

บทคัดย่อ

226404

การรักษาโรคมะเร็งโดยเคมีบำบัดโดยยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน มักทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง เนื่องจากยาออกฤทธิ์ต่อเซลล์ทั่วไปเช่นกัน ผลข้างเคียงนี้ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดและลดความร่วมมือในการรักษา และถึงแม้ว่ายาที่ใช้จะรักษาได้ผล แต่กลไกการออกฤทธิ์ของยานั้นๆ มักทำให้มีโอกาสในการกลับมาเป็นโรคมะเร็งใหม่สูง ดังนั้น จึงมีความพยายามที่จะหาวิธีใหม่ ที่มีเป้าหมายจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งโดยตรง หนึ่งในเป้าหมายใหม่นี้ คือเทโลเมอเรส ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการแบ่งตัวอย่างไม่จำกัดของเซลล์มะเร็ง และเนื่องจากเซลล์ร่างกายปกติ ไม่มีการแสดงออกของเอนไซม์นี้ การยับยั้งเทโลเมอเรส จึงไม่ส่งผลต่อเซลล์ร่างกายปกติแต่อย่างใด

ในงานวิจัยนี้ เราตั้งใจที่จะหาสารที่ยับยั้งการทำงานของเทโลเมอเรส หรือสารที่ยับยั้งการแสดงออกของเทโลเมอเรส เราได้ทำการสกัดสารจากพืชไม่ต่ำกว่าสิบชนิด ตามความสามารถในการละลายในสารละลายที่มีขั้วแตกต่างกันสี่ชนิด ได้แก่ เฮกเซน เอทิลอะซิเตต อะซิโตน และเมทานอล เพื่อที่จะนำมาทดสอบ เราได้ทำการจัดตั้ง TRAP (Telomerase Repeat Amplification Protocol) Assay ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจสอบหาสารยับยั้งการทำงานของเทโลเมอเรส และกำลังพัฒนาวิธีการตรวจสอบที่ง่ายและเร็วขึ้น โดยทำการผลิตเทโลเมอเรสโดยการแสดงออกระยะสั้น ของยีนเทโลเมอเรสที่อยู่ในพลาสมิด เพื่อรองรับการตรวจสอบสารจำนวนมากในเวลาที่รวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ ในการทดสอบหาสารที่ยับยั้งการแสดงออกของเทโลเมอเรส เราได้พบว่า สารสกัดจากขิง มีคุณสมบัติในการยับยั้งการแสดงออกของเทโลเมอเรส ทั้งในระดับการสร้างสายอาร์เอ็นเอ และในระดับการสร้างส่วนโปรตีนของเทโลเมอเรส จากผลการทดสอบนี้ เราอาจจะนำไปศึกษาต่อยอด ในการนำขิงไปใช้ควบคู่กับยาต้านมะเร็ง เพื่อเพิ่มสมรรถภาพในการรักษา และลดการกลับมาเป็นใหม่ของโรคมะเร็ง

งานวิจัยนี้ เป็นเพียงงานวิจัยในระยะเริ่มแรกของเป้าหมายที่เราวางไว้ แต่เราก็ประสบผลความสำเร็จในระดับที่น่าพึงพอใจ กลุ่มวิจัยเรามีความตั้งใจที่จะทำการทดสอบสารสกัดทั้งหมดที่มีเพื่อค้นหาสารที่ยับยั้งการทำงานของเทโลเมอเรส หรือยับยั้งการแสดงออกของเทโลเมอเรส ในส่วนของสารสกัดจากขิง เราจะได้ทำการหาสารบริสุทธิ์ ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของเทโลเมอเรส รวมทั้งหาสูตรโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลต่อไป

Abstract

226404

Treatment of cancer with conventional chemotherapeutic agents at this present often has serious side effect because the drugs themselves can also destroy normal somatic cells. This side effect often discourages patients and makes them less compliance with the treatment. Even though when the drugs work, with the fundamental mechanism of action of those drugs, the chance of having cancer relapse is very high. Therefore, there are attempts to find drugs that target cancer cells specifically. One of those new targets is telomerase, which is an enzyme essential for the unlimited proliferation of cancer cells. And because normal somatic cells do not express telomerase, inhibiting telomerase will therefore not affect these normal somatic cells.

In this research, we determine to find agents that inhibit telomerase activity, or agents that inhibit telomerase expression. We extracted agents from no less than 10 plants by their ability to dissolve in four different solvents: hexane, ethyl acetate, acetone, and methanol, to test for their activities. We set up TRAP (Telomerase Repeat Amplification Protocol) assay, the standard assay for telomerase inhibitors. And we are in the process to develop an easier and faster assay by producing telomerase by transient expression of telomerase gene-contained plasmids, to prepare for high-throughput analysis of telomerase inhibitors. Furthermore, in the assays to find agents that inhibit telomerase expression, we found that ginger extract had the ability to inhibit telomerase expression, both in the RNA level and protein level. This finding will lead us to study the use of ginger as combinatorial therapy with standard chemotherapeutic agents, in order to increase the effectiveness of the therapy and reduce the relapse of cancer.

This project is just the beginning of our goals. However, we succeed some of our goals in the satisfactory level. Our research group determines to test all the crude extracts to find agents that inhibit telomerase activity, or agents that inhibit telomerase expression. For ginger, we will extract pure compound(s) that inhibit(s) telomerase expression, and find its chemical structure and mechanism of action in the molecular level.