บทสรุปผู้บริหาร

ชื่อโครงการ

(ภาษาไทย) การสังเคราะห์และปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่มไอโซควิโนลีนอัลคาลอยด์เป็นสารโปร-ดรักส์ที่มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง

(ภาษาอังกฤษ) **Synthesis and Structure Modification of Isoquinoline Alkaloids as Targeted Anticancer Prodrugs**

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

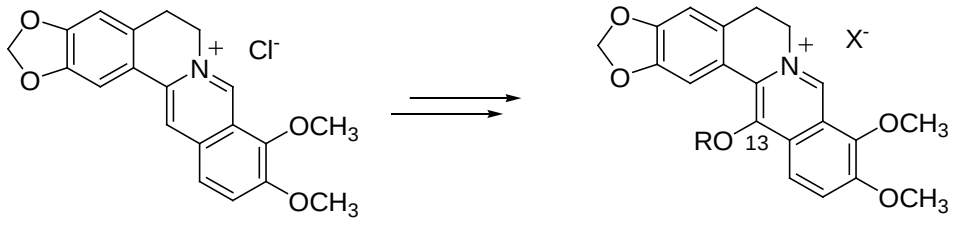
1. เพื่อสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ berberine ที่มีหมู่ arylmethyleneoxy เป็นหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 13
2. เพื่อสังเคราะห์โปร-ดรักส์ ของสารในข้อ 1 ตัวที่มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งสูงสุด
3. เพื่อประเมินความสามารถของโปร-ดรักส์ ในการเข้าสู่เซลล์
4. เพื่อประเมินฤทธิ์ต้านมะเร็ง ต้านมาลาเรีย และความเป็นพิษต่อเซลล์ของสารที่สังเคราะห์ได้

ที่มาของการวิจัย

เทโลเมียร์ (teromere) เป็นดีเอ็นเอ (DNA) ส่วนปลายของโครโมโซม(chromosome) ทำหน้าที่เป็นตัวป้องกันการถูกทำลายของโครโมโซม เมื่อเซลล์มีอายุมากขึ้นเทโลเมียร์จะมีความยาวสั้นลง และสั้นลงเรื่อยๆ จนสั้นที่สุดส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ ในเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่ประมาณ 85% พบเอนไซม์เทโลเมอเรส (telomerase) และมักจะไม่พบในเซลล์ปกติ โดยที่เทโลเมอเรสมีหน้าที่เพิ่มความยาวของเทโรเมียร์บนปลายโครโมโซมทำให้เซลล์มีอายุยืนยาวขึ้นและเกิดการเจริญเติบโตจนไม่สามารถควบคุมได้[4] เทโรเมียร์ปลายด้านที่มีเบสกวานีนสูงและเป็นดีเอ็นเอสายเดี่ยว (ซึ่งเป็นด้านที่เทโลเมอเรสเข้าจับกับเทโลเมียร์) สามารถเกิดเป็นโครงสร้าง G-quadruplex ได้ ทำให้เทโลเมอเรสไม่สามารถเข้าจับกับดีเอ็นเอและต่อความยาวให้กับเทโลเมียร์ได้ พบว่าสารที่สามารถรักษาเสถียรภาพของดีเอ็นเอที่มีโครงสร้างแบบ G-quadruplex สามารถยับยั้งการทำงานของเทโลเมอเรสได้ และกระตุ้นกระบวนการที่ทำให้เซลล์มะเร็งตาย[6] ดังนั้นการออกแบบยาต้านมะเร็งสามารถพุ่งเป้าไปที่เอนไซม์เทโลเมอเรสได้โดยตรง หรืออาจออกแบบยาที่สามารถจับกับเทโลเมียร์ได้ มีผลทำให้ขัดขวางการเกิดอันตรกิริยาระหว่างเทโลเมียร์กับเทโลเมอเรสทำให้ได้ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง และไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ

โครงการวิจัยนี้ ได้นำเอาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ Berberine เป็นสารในกลุ่ม isoquinoline alkaloids พบมากในพืชสมุนไพรไทย เช่น ขมิ้นเครือ แห้ม และพืชในวงศ์ Berberidaceae, Menispermaceae, Papaveraceae และ Rutaceae ซึ่งมีการรายงานว่า berberine สามารถยับยั้งเอนไซม์เทโลเมอเรสได้ 50% (IC_{50}) ที่ความเข้มข้น 35 μM ต่อ human leukemia cell line โดยนำ berberine มาปรับเปลี่ยนโครงสร้างให้

เป็นสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ ให้มีหมู่ arylmethyleneoxy เป็นหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 13 และนำมาประเมินฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เทโลเมอเรส ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง และ ความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ



berberine

R = arylmethylene
X = halide

การดำเนินงานและผลงานที่ได้รับจากการวิจัย (โดยสังเขป) พร้อมภาพประกอบ

1. สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ berberine ที่มีหมู่ arylmethyleneoxy แทนที่ที่ตำแหน่ง 13 ได้ และนำสารที่ได้ไปทดสอบฤทธิ์ต้านเซล์มะเร็ง และความเป็นพิษต่อเซลล์ พบว่า สารทั้งหมดสามารถต้านเซลล์มะเร็งปอดเล็ก มะเร็งช่องปาก และ มะเร็งเต้านมได้ดี โดยเฉพาะสาร **10** มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อมะเร็งเต้านมที่ความเข้มข้นต่ำสุด (IC_{50}) 0.005 μg/mL และไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ดี และได้ทำการจดอนุสิทธิบัตรสารทั้งหมดไว้แล้ว ตามรายละเอียดในรายงานฉบับสมบูรณ์

2. นำสาร **7** และ **10** ที่ได้มาศึกษาการจับกับ G-quadruplex DNA พบว่าสารทั้ง 2 ตัวสามารถจับกับ G-quadruplex DNA ได้อย่างเฉพาะเจาะจง และไม่จับกับ double strand DNA และผลที่ได้มีความสอดคล้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เทโลเมอเรสของสาร **7** นอกจากนี้ได้ทำการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในระดับเซลล์ของสาร **7** ซึ่งมีค่าการเปล่งแสงฟลูออเรสเซนต์ที่สูงกว่าสาร **10** จากข้อมูลเบื้องต้นพบว่า สาร **7** สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ แต่ไม่เข้าสู่ nucleus ซึ่งงานวิจัยในส่วนนี้จะส่งไปตีพิมพ์ในวารสาร European Journal of Medicinal Chemistry ตามรายละเอียดในรายงานฉบับสมบูรณ์

3. เนื่องสาร **7** และ **10** มีความไม่เสถียร จึงได้ลองนำ สาร **10** ไปเตรียมในรูปของ prodrug โดยการ encapsulate กับ liposome จากข้อมูลเบื้องต้นพบว่า สาร **10** มีความคงตัวที่ดีขึ้น และยังคงฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งที่ดีเหมือนเดิม แต่เนื่องจากระยะเวลาและงบประมาณของโครงการนี้มีจำกัดจึงจำเป็นต้องหยุดการสังเคราะห์ prodrug ไว้ก่อน หากโครงการนี้ได้รับทุนวิจัยต่อเนื่องในปีถัดไป คาดว่าจะได้สาร prodrug ที่มีความคงตัวและเฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเต้านม และอาจจะพัฒนาเป็นยาต้านเซลล์มะเร็งเต้านมที่ปลอดภัยได้ในอนาคต

การนำผลงานวิจัยไปประยุกต์ใช้

พัฒนาสาร **7** และ **10** ที่จดอนุสิทธิบัตร ให้เป็นสารโปร-ดรักส์ที่มีเสถียรภาพมากขึ้น และยังคงฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งที่ดีเหมือนเดิม ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในระดับเซลล์ ทดสอบฤทธิ์ต้านเซล์มะเร็งในสิ่งมีชีวิต เพื่อพัฒนาให้เป็นยาต้านเซลล์มะเร็งเต้านมที่ปลอดภัยได้ในอนาคต

ผลงานวิจัย/ผลผลิต สิ่งประดิษฐ์ นวัตกรรม หรืออื่น ๆ ที่ได้จากการทำวิจัย
และมี Impact ต่อสังคม, ประเทศชาติได้รับประโยชน์อะไร

มะเร็งเต้านมเป็นโรคที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยเพศหญิงโดยคิดเป็น 23% ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด และ 14% ของผู้ที่เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งทั่วโรค ซึง สาร **7** และ **10** เป็นสารที่มีโครงสร้างไม่ซับซ้อน ดังนั้น จึงน่าสนใจเป็นอย่างยิ่งที่จะนำไปใช้เป็นสารต้นแบบในการพัฒนาเป็นยาต้านเซลล์มะเร็งเต้านมที่ปลอดภัยในอนาคต

ปัญหาและอุปสรรคที่เกิดขึ้นจากการทำวิจัย

1. ระยะเวลาที่ได้รับทุนสั้นมาก
2. ขาดแคลนนิสิตระดับบัณฑิตศึกษาคณะวิทยาศาสตร์ สาขาเคมี ของมหาวิทยาลัยที่สามารถช่วยทำงานวิจัย

ความคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

มศวในปัจจุบันขาดแคลนนิสิตระดับบัณฑิตศึกษาในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาเคมีเป็นอย่างมาก ดังนั้น เพื่อเป็นการดึงดูดให้มีผู้สนใจมาศึกษาต่อวิทยาศาสตร์ระดับบัณฑิตศึกษาที่มศว มากขึ้น และเพื่อช่วยส่งเสริมให้มีการผลิตผลงานวิจัยได้มากขึ้นตามยุทธศาสตร์ของ มศว ในการนำไปสู่การเป็นมหาวิทยาลัยวิจัยอย่างเป็นรูปธรรมในอนาคต มหาวิทยาลัยจึงควรจัดสรรทุนสนับสนุนค่าเล่าเรียน และค่าใช้จ่ายให้กับนิสิตระดับบัณฑิตศึกษาในสาขาวิทยาศาสตร์ เพื่อดึงดูดให้มีนิสิตเก่งๆมาสนใจเรียนที่ มศว

งานวิจัยที่คาดว่าจะดำเนินการต่อไป

ทำการพัฒนาสาร **7** และ **10** ให้เป็นสารโปร-ดรักส์ที่มีเสถียรภาพมากขึ้น และสามารถเข้าไปถึงยังบริเวณเป้าหมายโดยการใช้ตัวพาที่มีความเฉพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็ง

ผู้ทำวิจัย

ชื่อสกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์สิริธร สโมสร **หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน**
สังกัด ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ที่ตั้ง 114 ซอย สุขุมวิท 23 แขวง คลองเตยเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110
โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-6495000 ต่อ 8216 โทรสาร 02-2592097

อีเมลล์ siritron@swu.ac.th

ทุนสนับสนุน

ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณแผ่นดิน 2554 ประจำปีงบประมาณ 2554

เริ่มงานวิจัย ปี 2554

สิ้นสุดงานวิจัย ปี 2555