เนื้อหางานวิจัย

บทนำ

การดื้อยาของเชื้อมาเลเรียโดยเฉพาะสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดความรุนแรงต่อมนุษย์มากที่สุด คือ พลาสโมเดียม ฟัลซิปารัม (*Plasmodium falciparum*) ยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขทั่วโลกโดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนา โดยจะสังเกตได้จากการที่ยังคงมีอัตราการตายจากโรคมาเลเรียในแต่ละปีสูงถึง 2.5 ล้านคนและพบมากในเด็ก ๆ แถบทวีปแอฟริกา ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนหรือยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคมาเลเรียที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ จึงได้มีความพยายามอย่างมากในการค้นหาและพัฒนาตัวยาใหม่ๆ เพื่อใช้เป็นยาเป้าหมายและให้เกิดผลในการรักษาโรคมาเลเรียให้มากที่สุด โดยเฉพาะยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อกระบวนการเมตาโบลิสมของเชื้อมาเลเรีย จากการศึกษาของทีมงานวิจัย (Krungkrai et al. 2001) ได้ค้นพบว่าเอ็นไซม์คาร์โบนิค แอนไฮเดรส (carbonic anhydrase) ในเชื้อ *P. falciparum* มีบทบาทและความสำคัญเป็นอย่างมากต่อการดำรงชีพของเชื้อ *P. falciparum* และมีคุณลักษณะทางชีวเคมีที่มีลักษณะจำเพาะและแตกต่างจากเอ็นไซม์คาร์โบนิค แอนไฮเดรส ที่พบในมนุษย์ นอกจากนั้นตัวยับยั้งของเอ็นไซม์ยังมีผลในการขัดขวางการเจริญเติบโตของ *P. falciparum* ในจานทดลอง (*in vitro*) และพบเอนไซม์คาร์โบนิค แอนไฮเดรส อย่างน้อย 3 ไอโซไซม์ในเชื้อ *P. falciparum* ต่อมาทีมงานวิจัย (Ruengprapavut et al. 2004) ได้ทำการสืบหายีนและทำการโคลนยีนพร้อมทั้งศึกษาการแสดงออกของยีนคาร์โบนิค แอนไฮเดรสในเชื้อ *P. falciparum* สายสั้นเรียกว่า PfCA I พบว่าลำดับเบสของยีน PfCA I สายสั้นมีความเหมือนกันกับ carbonic anhydrase (CA) ใน *Plasmodium yoelii* และใน Human CA และจัดอยู่ในกลุ่มอัลฟา (α) โดยมีจำนวนกรดอะมิโน 235 ตัวและมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 2.7 กิโลดัลตัน เอ็นไซม์ที่ถูกทำให้บริสุทธิ์แล้วสามารถเร่งปฏิกิริยาได้ นอกจากนั้นยาในกลุ่ม acetazolamide และ sulfanilamide มีผลยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ PfCA I รวมทั้งได้มีศึกษาถึงผลของการยับยั้งเอ็นไซม์ PfCA I โดยยาในกลุ่ม aromatic sulfanamides (Krungkrai et al. 2004) และผลที่มีต่อการเจริญเติบโตของเชื้อ *P. falciparum* พบว่ามียาหลายตัวในกลุ่มนี้มีผลยับยั้งการทำงานของ PfCA I (ค่าK_i อยู่ในช่วง 0.080-1.230 μM) โดยตัวที่มีผลยับยั้งเอ็นไซม์มากที่สุดได้แก่ 4-(3,4-dichlorophenylureido-ethyl)-benzenesulfonamide มีค่า K_i 80 nM เนื่องจากยาตัวนี้มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันจึงมีผลยับยั้งวงจรการเจริญเติบโตของเชื้อ *P. falciparum* ด้วย โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 2 μM ดังนั้นการยับยั้งเอ็นไซม์คาร์โบนิค แอนไฮเดรส น่าจะมีผลต่อการสังเคราะห์ไพริมิดินในเชื้อ *P. falciparum* แต่จะไม่มีผลต่อมนุษย์ ดังนั้นการศึกษาหายาตัวใหม่ในกลุ่ม aromatic sulfanamides และสืบหายีนตัวใหม่ของ PfCA สายยาวหรือ PfCA 2 เพื่อศึกษาถึงความจำเพาะและผลในการยับยั้งของยาในกลุ่มนี้ที่มีต่อเอ็นไซม์คาร์โบนิค แอนไฮเดรสที่ได้จากทั้ง PfCA I และ PfCA 2 และทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุดจึงเป็นเรื่องที่จำเป็นเร่งด่วน เพื่อเป็นแนวทางในการค้นหาและพัฒนายาเป้าหมายสำหรับใช้รักษาโรคมาเลเรียให้ได้มีประสิทธิภาพมากที่สุด นอกจากนี้ต้นทุนในการผลิตยาในกลุ่มนี้ยังต่ำมีจึงมีความเหมาะสมอย่างยิ่งที่จะค้นคว้าและพัฒนาเพื่อนำไปใช้ในกลุ่มประเทศที่ยากจน