

การออกแบบและสังเคราะห์สารต้านรีเซปเตอร์ไทโรซีนไคเนสเพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง

DESIGN AND SYNTHESIS OF RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR ANTICANCER TREATMENT

ชวัลนุช มัดจุปะ 5136796 PYPP/D

ปร.ค. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: โอภา วัชรคุปต์, Ph.D., จุฑารัตน์ พิมพทันต์, Dr.rer.nat,
จิระพรรณ จิตติคุณ, Ph.D.

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการพัฒนาสารกลุ่มใหม่ที่เป็นสารต้านรีเซปเตอร์ไทโรซีนไคเนสชนิด EGFR (epidermal growth factor receptor) โดยใช้โครงสร้างหลักจากสารสำคัญในสมุนไพรไทย ในการหาโครงสร้างหลักด้วยวิธีการคัดกรองประสิทธิภาพสูงจากฐานข้อมูลสมุนไพรไทยจำนวน 2666 สาร ได้ค้นพบกรดคลอโรจินิก นำส่วนคาเฟอิกในโครงสร้างของกรดคลอโรจินิก มาใช้เป็นโครงสร้างหลักในการออกแบบโครงสร้างสารใหม่ กลยุทธ์การออกแบบประกอบด้วย (ก) การเพิ่มความยาวของโมเลกุลโดยใช้ยูเรียและเอไมด์เป็นตัวเชื่อมชนิด (ข) การหาโครงสร้างที่เหมาะสมในส่วนที่เพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มการจับกับตัวรับเป้าหมายชนิด EGFR และ (ค) การปรับเปลี่ยนกลุ่มฟีนอกซีของคาเฟอิกเพื่อป้องกันการแตกตัวของสาร จากนั้นจึงได้ทำการออกแบบและสังเคราะห์สารสองชุดโดยแบ่งตามชนิดของตัวเชื่อม คือชุดยูเรีย และ ชุดเอไมด์ พร้อมทั้งทำการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวในเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ พบว่าสาร CIU1 ในชุดยูเรียมีศักยภาพมากที่สุดในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งที่มีตัวรับชนิด EGFR ในปริมาณสูง ได้แก่ เซลล์มะเร็ง เต้านม MDA-MB468 ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งชนิด triple negative และเซลล์มะเร็งปอดชนิด NSCLC H460 มีค่า $IC_{50} = 8.96$ ไมโครโมลาร์ และ 12.98 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับและสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 มีค่า $IC_{50} = 2.34$ ไมโครโมลาร์ โดยเมื่อใช้วิธีการวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันแบบบลอตติง พบว่าสาร CIU1 สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเต้านม MDA-MB468 และเซลล์มะเร็งปอดชนิด PC-9 เกิดการตายแบบอะพอโทซิส และมีการแสดงออกของรีเซปเตอร์ชนิด EGFR ลดลง ส่วนสารสังเคราะห์ในชุดเอไมด์พบว่าสาร CAD1 CAD6 และ CAD12 สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 มีค่า $IC_{50} = 8.02, 13.69$ และ 13.66 ไมโครโมลาร์ตามลำดับ โดยที่สาร CAD1 ยังสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ปากมดลูก Hela cell ($IC_{50} = 12.55$ ไมโครโมลาร์) ได้อีกด้วย เมื่อทดสอบความเป็นพิษของสารเคราะห์ทั้งหมดต่อเซลล์ไตปกติชนิด MDCK ไม่พบการเกิดพิษที่ 100 ไมโครโมลาร์ จากการค้นพบและใช้กลยุทธ์ในการออกแบบสามารถแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของสารต้นแบบ CIU1 ที่สามารถพัฒนาต่อไปเป็นยารักษาโรคมะเร็งชนิดก้อนในระยะลุกลาม รวมทั้งยังพิสูจน์ให้เห็นได้ว่าโครงสร้างจากสารสำคัญในธรรมชาติเป็นแหล่งทรัพยากรที่มีความสำคัญในการประสบความสำเร็จในการออกแบบและพัฒนา