

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ TRG4780005
ชื่อโครงการ โครงการการศึกษาคุณสมบัติของ pyronaridine ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย
ชื่อหัวข้อวิจัย นางสาวสรัญญา อุปรักขิตานนท์
E-mail Address: rasao@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ กรกฎาคม พ.ศ. 2547 – มิถุนายน พ.ศ. 2547

สาร pyronaridine เป็นสารชนิด Mannich base มีโครงสร้างคล้ายกับยา quinacrine ซึ่งเป็นสารประเภท aminoacridine pyronaridine ถูกสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรกที่ประเทศจีน ทดสอบฤทธิ์ต่อเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* ชนิด K1 พบว่า pyronaridine มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 3 นาโนโมลาร์ และทดสอบความสามารถในการยับยั้งการเกิด β -hematin formation พบว่า pyronaridine มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด β -hematin formation มีค่า IC_{50} เท่ากับ 125 ไมโครโมลาร์ โดย pyronaridine จับกับ hematin มีค่า stoichiometry เท่ากับ 1:2 การที่ pyronaridine จับกับ hematin ทำให้ pyronaridine เสริมฤทธิ์กับ hematin ในการทำให้เม็ดเลือดแดงแตกมากกว่าในการทดลองที่มี hematin เพียงอย่างเดียวและพบว่า glutathione กระตุ้นการสลายของ hematin เมื่อทดสอบฤทธิ์ของ pyronaridine กับยาต้านมาลาเรียตัวอื่นๆ ที่มีความสามารถยับยั้งการเกิด β -hematin formation ได้แก่ chloroquine mefloquine และ quinine ที่เป็นสัดส่วนกันพบว่าผลที่ได้เป็นไปในทาง antagonism effect แต่กับ concanamycin A ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ vacuolar H^+ -ATPase และมีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium falciparum* ชนิด K1 IC_{50} ที่ต่ำมากคือ 0.2 นาโนโมลาร์ พบว่า pyronaridine มีฤทธิ์กับ concanamycin A เป็นแบบ additive effect

คำหลัก Pyronaridine, มาลาเรีย, *Plasmodium falciparum*, β -hematin formation

ABSTRACT

Project Code: TRG4780005
Project Title: Studies on the mechanism of action of the antimalarial drug pyronaridine
Investigator: Ms. Saranya Auparakkitanon
E-mail Address: rasao@mahidol.ac.th
Project Period: July 2004 – June 2006

Pyronaridine, 2-methoxy-7-chloro-10[3',5'-bis(pyrrolidinyl-1-methyl)4'hydroxyphenyl] amino-benzyl-(b)-1,5-naphthyridine, a new Mannich base schizontocide originally developed in China and structurally related to the aminoacridine drug quinacrine, is currently undergoing clinical testing. We now show that pyronaridine targets hemozoin, as demonstrated by its ability to inhibit *in vitro* β -hemozoin formation (at a concentration equal to that of chloroquine), to form a complex with hemozoin with a stoichiometry of 1:2, to enhance hemozoin-induced red blood cell lysis (but at 1/100 of the chloroquine concentration), and to inhibit glutathione-dependent degradation of hemozoin. Our observations that pyronaridine exerted this mechanism of action *in situ*, based on growth studies of *Plasmodium falciparum* K1 in culture showing antagonism of pyronaridine in combination with antimalarials (chloroquine, mefloquine, and quinine) that inhibit β -hemozoin formation, were equivocal. Pyronaridine also exhibited an additive effect with concanamycin A, a macrolide antibiotic inhibitor of vacuolar H^+ -ATPase derived from *Streptomyces* sp., which had a surprisingly low IC_{50} value of 0.2 nM.

Keywords: Pyronaridine, Malaria, *Plasmodium falciparum*, β -hemozoin formation