



วาระการประชุม

ปี ๒๕๕๗ (หน้า 11-22)

บทความวิจัยทางเภสัชศาสตร์ สำหรับการศึกษาทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพเป็นยาต้านมะเร็ง (Natural Products as Potential Anticancer Drugs)

ภญ.ผศ.ดร.ชุตินา ลิ้มมัททวาริณี

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0407-02

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็ง
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบว่าโรคมะเร็งเป็นโรคที่ร้ายแรง และมีแนวทางการรักษาหลายแบบเพื่อทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น
3. เน้นให้ผู้อ่านเห็นถึงความสำคัญของทรัพยากรธรรมชาติ ซึ่งเป็นแหล่งที่มาสำคัญของยาต้านมะเร็ง

### บทคัดย่อ

ในปัจจุบันได้มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer activity) เป็นจำนวนมาก แหล่งที่มาของสารเหล่านี้มีทั้งจากบนบกและในทะเล อันได้แก่ พืช สัตว์ และจุลินทรีย์ ซึ่งสารหลายชนิดมักมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่คล้ายคลึงกัน เช่น ฤทธิ์ด้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic activity) และฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization เป็นต้น นอกจากนี้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดยังช่วยกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้อีกด้วยจึงทำให้การรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพดีขึ้น การนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งหรือวิธีการฉายแสงจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นและยังช่วยลดพิษที่เกิดจากการใช้ยาต้านมะเร็งในขนาดสูงได้

### คำสำคัญ

ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

พืช ปลาดาว ฟองน้ำ ปะการัง จุลินทรีย์

anticancer activity, cytotoxic activity, natural product,

plant, shark, sponge, coral, microorganism

## บทนำ

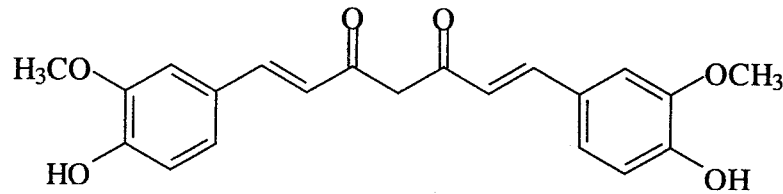
มะเร็งเป็นโรคร้ายแรงที่คร่าชีวิตมนุษย์ไปเป็นจำนวนมากและมีอัตราผู้ป่วยด้วยโรคนี้อันเพิ่มมากขึ้นทุกปี นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามค้นคว้าหายาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งที่ดื้อยาซึ่งทำการรักษาได้ยากมากและผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานกับโรคนี้นาน ได้มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง จากพืช (plant) สิ่งมีชีวิตในทะเล (marine organism) และจุลินทรีย์ (microorganism) หากกล่าวถึงพืชสวนครัวที่รู้จักกันดีว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็งก็คือ ขิง (ginger) สารสำคัญในขิงที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง คือ (6)-gingerol<sup>1</sup> สำหรับพืชผักบางชนิดที่นิยมนำมารับประทานกันเป็นประจำ ได้แก่ มัสตาร์ด และบรอกโคลี จะประกอบด้วยสารสำคัญ คือ isothiocyanate (ITCs) มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ปอด ลำไส้ใหญ่ ตับ หลอดอาหาร และเต้านม ในปัจจุบันสามารถเตรียมอนุพันธ์ของ isothiocyanate ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีขึ้น<sup>2</sup> นอกจากนี้พืชสวนครัวแล้วยังมียาบางชนิดที่ใช้กันมานานซึ่งต่อมาพบว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ยาเหล่านั้นได้แก่ ยาแก้ปวดแอสไพริน (aspirin) ด้วยเหตุที่มันมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic activity) จึงสามารถนำมารักษามะเร็งได้ ยาแก้แพ้ thalidomide ซึ่งในอดีตเป็นสาเหตุที่ทำให้ทารกพิการ แต่ในปัจจุบันพบว่ามันมีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ ฤทธิ์ต้านอักเสบ และกระตุ้นภูมิคุ้มกัน จึงได้นำมาพัฒนาโครงสร้างทางเคมีและพบว่าอนุพันธ์ใหม่ที่สังเคราะห์ขึ้นได้เหล่านี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีและกำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิก<sup>3</sup> ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งและมีศักยภาพสูงในการที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งต่อไปในอนาคต โดยแหล่งที่มาของสารเหล่านี้มีทั้งจากบนบกและในทะเล รวมทั้งจุลินทรีย์ขนาดเล็กก็เป็นแหล่งของสารต้านมะเร็งที่สำคัญด้วย

แพทย์หลายท่านมักแนะนำให้รับประทานบรอกโคลี กะหล่ำปลี ผักกาด และมัสตาร์ด เพราะพืชเหล่านี้เป็นแหล่งของ diindolylmethane (DIM) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer activity) ต่อมาได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DIM<sup>5</sup> ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีกว่าตัวมันเอง โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งที่ PPAR gamma (โปรตีนที่ทำงานมากในเซลล์ไขมัน) ซึ่งโดยทั่วไปพบว่า PPAR gamma จะทำงานมากผิดปกติในเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันพบว่า indole-3-carbinol ที่พบได้ทั่วไปในพืชเป็น prodrug ของ DIM ซึ่ง prodrug นี้จะเปลี่ยนเป็น DIM ได้ในสภาวะกรดของกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่า การเตรียมอนุพันธ์ของ diindolylmethane ให้มีหมู่แทนที่บนตำแหน่ง 2, 2' หรือ 5, 5' เป็นฮาโลเจน (halogen) หรือหมู่อัลคิล (alkyl group) จะทำให้ฤทธิ์ต้านมะเร็งในหลอดทดลองดีขึ้น มีแนวโน้มว่าในอนาคตจะสามารถพัฒนา DIM ให้เป็นยารักษามะเร็งที่เต้านม ตับอ่อน ลำไส้ใหญ่ กระเพาะปัสสาวะ และรังไข่ได้

ในปัจจุบันนิยมนำสารต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis inhibitor) ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กไปใช้รักษาและป้องกันมะเร็ง ซึ่งหมายรวมถึงโมเลกุลขนาดเล็กของ curcumin ที่แยกได้จากขมิ้น (spice turmeric) ซึ่งจัดเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ ซึ่งการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis หรือ neovascularization) จะช่วยให้ก้อนมะเร็งได้รับออกซิเจนและอาหารอย่างเพียงพอต่อการเจริญเติบโต ดังนั้นการตัดเส้นทางลำเลียงจึงเป็นอีกเป้าหมายหนึ่งในการรักษามะเร็ง ได้มีการนำ curcumin มาใช้เป็นสารต้นแบบสำหรับสังเคราะห์อนุพันธ์จำพวก enone analogue และ dienone analogue ด้วยปฏิกิริยา Claisen-Schmidt reaction โดยพบว่าที่วงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ทั้งสองในโครงสร้างมีความสำคัญต่อ ligand-receptor binding และอนุพันธ์เหล่านี้บางชนิดมีฤทธิ์ดีกว่า curcumin<sup>6</sup>

ฟองน้ำ  
มาก จ  
turbina  
มะเร็ง (สเปน :  
ในสาม  
trabect

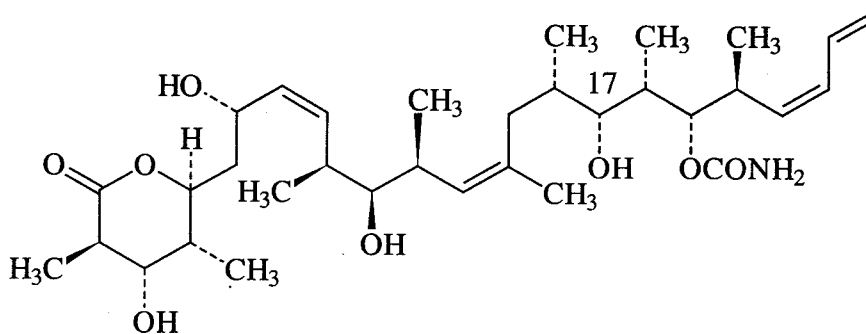
เป็น la  
ขบวนการ  
pressiv  
(Taxol<sup>®</sup>  
ธรรมชาติ  
สังเคราะห์  
เคมีกับ  
อยู่ภายใน



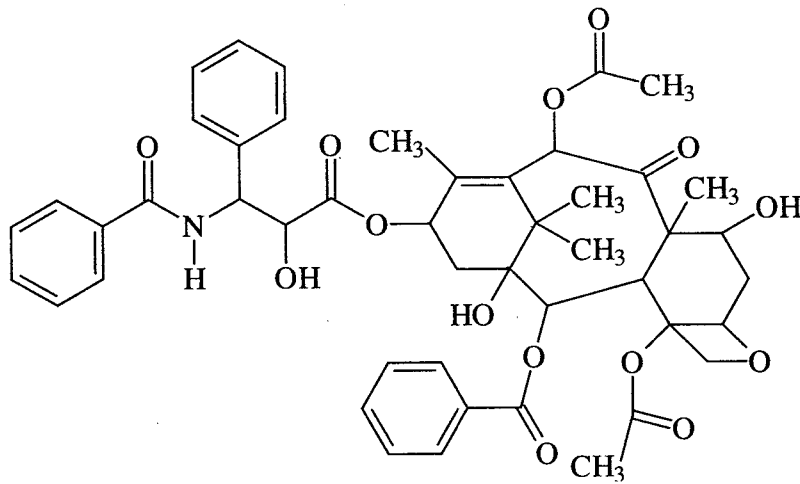
curcumin

นอกจากพืชบางชนิดจะมีฤทธิ์ต้านมะเร็งแล้วสิ่งมีชีวิตในทะเลอีกหลายชนิดก็มีฤทธิ์ต้านมะเร็งด้วย เช่น ทูนิเคต ฟองน้ำ ปะการัง และปลาฉลาม ซึ่งทูนิเคตหรือ sea squirt นี้เป็นสัตว์ทะเลที่มีวิวัฒนาการใกล้ชิดกับสัตว์มีกระดูกสันหลังมาก จากการวิจัยและพัฒนาจึงค้นพบสารต้านมะเร็งที่มีชื่อว่า trabectedin (Yondelis) จากทูนิเคต *Ecteinascidia turbinate* สารชนิดนี้สามารถยับยั้งการเจริญของเนื้องอกใน soft tissue sarcomas และเป็นทางเลือกที่สามในการรักษา มะเร็ง (third-line therapy) ทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น<sup>7</sup> สารชนิดนี้ผลิตจากบริษัท Pharma Mar ในกรุงแมดริด ประเทศ สเปน จากการทดสอบทางคลินิกในระยะที่สองพบว่าสารชนิดนี้จะยับยั้งการลุกลามของมะเร็งในผู้ป่วยได้มากกว่าหนึ่งในสาม ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีประวัติคือยาชนิดอื่นมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด (anthracyclines และ ifosfamide) ดังนั้น trabectedin จึงเป็นแนวทางที่สามในการรักษา soft-tissue sarcoma ที่ได้ผลดี

Discodermolide จัดเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่แยกได้จากฟองน้ำ *Discodermia dissoluta* มีโครงสร้างเป็น lactone-bearing polyhydroxylated-alkatetraene ออกฤทธิ์เป็น microtubule-stabilizing agent ที่สามารถยับยั้ง ขบวนการ microtubule depolymerization<sup>8</sup> จึงได้พัฒนามาเป็นยาต้านมะเร็งตัวใหม่ที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive activity) และฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic activity) ซึ่งเป็นฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับยาต้านมะเร็ง paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) แต่มีความแรงมากกว่า<sup>9</sup> สามารถใช้กับเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้หลายชนิด<sup>10</sup> (+)-discodermolide ที่แยกได้จากธรรมชาติจะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ G2 หรือ M phase ในขณะที่ (-)-discodermolide ที่ได้จากการสังเคราะห์จะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ S phase<sup>11</sup> จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์พบว่า ตำแหน่ง C-17 ที่เป็น R-configuration มีความสำคัญมากต่อการออกฤทธิ์<sup>12-13</sup> discodermolide อยู่ภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Novartis Pharma AG ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็ง

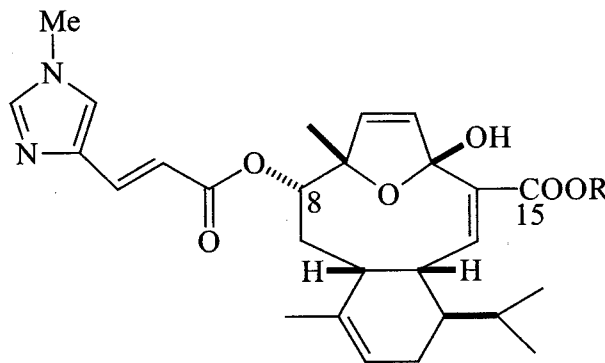


discodermolide



paclitaxel

Sarcodictyins A และ B มีโครงสร้างเป็น diterpenoid แยกได้จากปะการังอ่อน (soft coral) *Sarcodictyon roseum* มีฤทธิ์ต้านมะเร็งคล้าย paclitaxel โดยชักนำให้เกิด tubulin polymerization และ microtubule stabilization ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งตาย<sup>14</sup> จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า ที่ตำแหน่ง C-8 ของ side chain มีความสำคัญต่อฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization และความเป็นพิษต่อเซลล์ การแทนที่ imidazole heterocycle ด้วย pyridine, thiazole หรือ oxazole พบว่าฤทธิ์จะลดลง<sup>15-17</sup> เนื่องจาก sarcodictyin มีฤทธิ์ต้านมะเร็งค่อนข้างดีจึงได้มีการดัดแปลงโครงสร้างด้วยการสังเคราะห์ทางเคมีเพราะหวังว่าในอนาคตจะสามารถค้นพบยาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพสูง

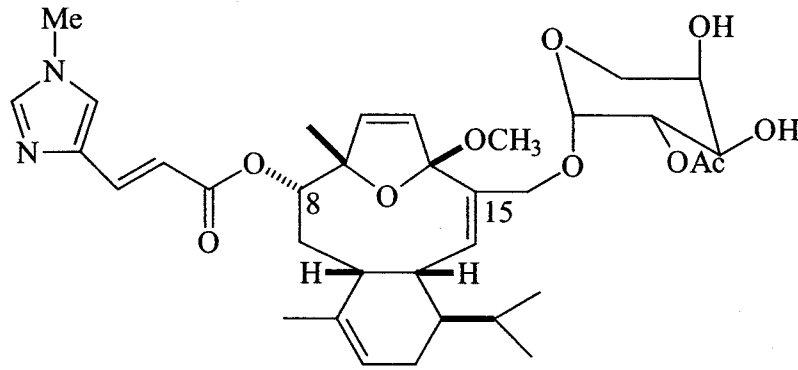


sarcodictyin A (R = Me) และ sarcodictyin B (R = Et)

Eleutherobin มีโครงสร้างเป็น diterpene glycoside แยกได้จากปะการังอ่อน *Eleutherobia* sp. มีฤทธิ์ต้านมะเร็งใกล้เคียงกับ paclitaxel<sup>18</sup> ออกฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงที่เต้านม ไต รังไข่ และปอด ซึ่งแรงกว่า sarcodictyin A โดยจะทำให้เกิด microtubule stabilization ด้วยการจับกับไมโครทิวบูลที่ binding site เดียวกันกับ paclitaxel ข้อดีของ eleutherobin คือ สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ paclitaxel ได้ จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์พบว่า การดัดแปลงที่ตำแหน่ง C-8 และ C-15 จะทำให้ฤทธิ์ลดลงและไม่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ที่ดื้อยาอีกด้วย นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงที่ urocanic acid group บนตำแหน่ง C-8 จะทำให้ฤทธิ์หมดไป<sup>19</sup> ในขณะนี้ eleutherobin กำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิกภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Bristol-Myers Squibb

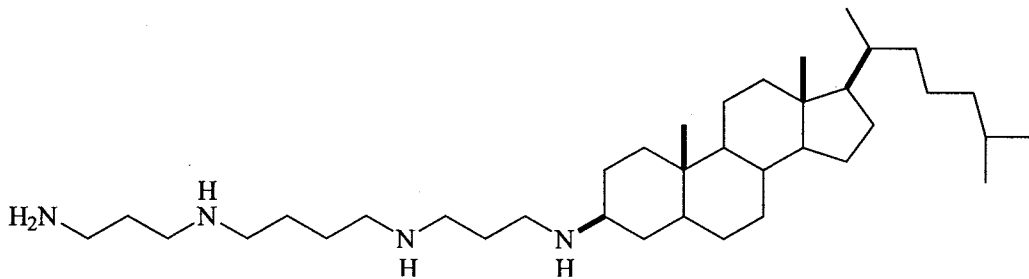
aminos เป็นยาต้านแบคทีเรียที่ 2 และ squala เป็นพิษกล้ามเนื้อ

ที่เรียกพบสารสังเคราะห์ที่มีผลในรูปรับประทาน



eleutherobin

Squalamine ถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1992 แยกได้จากปลาฉลาม *Aqualus acanthias* มีโครงสร้างทางเคมีเป็น aminosterol ซึ่งคล้ายคอเลสเตอรอล<sup>20</sup> สามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ในมนุษย์และสัตว์ทดลองได้ดี จึงนำมาพัฒนาเป็นยาต้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และเป็นยาเสริมการรักษามะเร็งด้วยวิธีฉายแสง นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย เชื้อรา และโปรโตซัว ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ squalamine ได้จากคอเลสเตอรอล และมีการปรับปรุงโครงสร้างให้สามารถละลายน้ำได้และผ่านเซลล์เมมเบรนได้ดีขึ้นด้วย ในขณะนี้ได้ผ่านการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 แล้ว โดยใช้เป็นยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ต่อมลูกหมาก รังไข่ และปอด<sup>21</sup> ได้มีการเตรียม squalamine ให้อยู่ในรูปของ controlled-release polymer (ethylene vinyl acetate) เพื่อใช้รักษามะเร็งที่สมอง นิยมใช้ squalamine ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น เช่น paclitaxel และ carboplatin อย่างไรก็ตาม squalamine ก็มีข้อเสียคือเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) นอกจากนี้ยังทำให้อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ไม่เจริญอาหาร และมีอาการทางกล้ามเนื้อและเส้นประสาท<sup>22</sup>

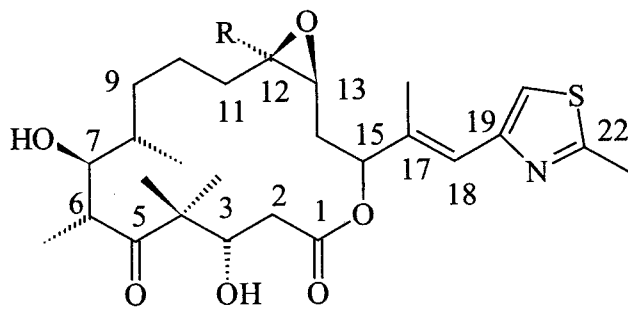


squalamine

ในปลาฉลามนอกจากจะพบ squalamine ซึ่งเป็นสารต้านมะเร็งแล้ว ยังพบสารที่มีฤทธิ์เสริมสร้างภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า alkylglycerols (AGGs) ซึ่งเกิดจากการรวมกันของกรดไขมัน (fatty acid) และแอลกอฮอล์ (alcohol)<sup>23</sup> สามารถพบสารกลุ่มนี้ได้ในตัว ม้าม ไชกระดูก และน้ำนม (ในมนุษย์และวัว) AGGs มีฤทธิ์กระตุ้น macrophage เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอม และยับยั้ง protein kinase A ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นจึงมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและใช้รักษามะเร็งได้<sup>24</sup> นิยมใช้ AGGs ควบคู่ไปกับการฉายแสงเพื่อกระตุ้นการสร้างเกร็ดเลือดที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดและห้ามไม่ให้เลือดหยุดไหลในระหว่างการรักษาด้วย ปัจจุบันใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในรูปแบบแคปซูลหรือของเหลว ข้อเสียจากการใช้ คือ บางรายอาจมีอาการเรอแน่นท้อง ผื่นขึ้น หรือท้องเดินเนื่องจากรับประทานมากเกินไป

สำหรับสารต้านมะเร็งที่ได้จากจุลินทรีย์ขนาดเล็กจำพวกแบคทีเรียและเชื้อรา นั้นก็มีอยู่หลายชนิด แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงเพียง 2 ชนิด ที่มีศักยภาพสูงและพร้อมที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้ epothilones A-F เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากแบคทีเรีย *Sorangium cellulosum* strain 90 มีลักษณะเป็น macrolide (16-membered macrocyclic lactone) ออกฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization ได้เหมือนกับ paclitaxel จึงสามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้ บริษัท Bristol-Myers Squibb ได้นำ epothilone B มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 กับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) มะเร็งเต้านม (breast cancer) และมะเร็งปอด (lung cancer)<sup>25</sup> นอกจากนี้ยังนำ epothilone D มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 กับผู้ป่วยมะเร็งที่เซลล์ไต (renal cell cancer) อีกด้วย

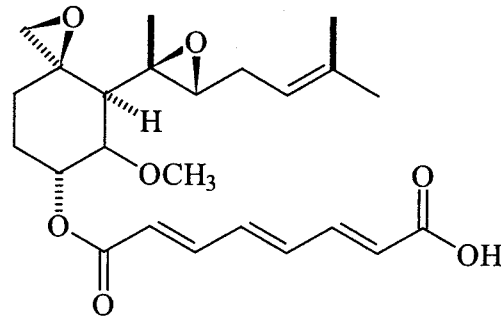
ความเป็นพิษของ epothilone ได้แก่ ปวดปลายประสาท ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อ ตะคริว ปวดข้อ อ่อนเพลีย เมื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย เป็นต้น จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า epoxide บนตำแหน่ง C-12 และ C-13 ไม่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์เป็น microtubule stabilization มากนัก จึงสามารถแทนที่ epoxide ได้ด้วยพันธะคู่ โครงสร้างที่เป็น trans epoxide หรือ trans olefin บนตำแหน่ง C-12 และ C-13 นั้นมีฤทธิ์เท่ากัน สำหรับการแทนที่ epoxide ring ด้วยวงแหวนชนิดอื่น เช่น thiazole ring, oxazole ring หรือ pyridine ring จะทำให้เซลล์มะเร็งไม่เกิดการดื้อยาเมื่อใช้เป็นระยะเวลาานาน แต่การแทนด้วย cyclopropane จะทำให้ฤทธิ์หมดไป<sup>26</sup> จากการศึกษาต่อมาพบว่า epoxide ring มีความสำคัญต่อการกำหนด conformation ของออกซิเจนในโมเลกุลที่ใช้ในการเข้าจับกับรีเซปเตอร์ด้วยพันธะไฮโดรเจน epothilone B มีฤทธิ์แรงกว่า epothilone A และ paclitaxel เพราะ epothilone B มีหมู่เมทิล (CH<sub>3</sub>) บนตำแหน่ง C-12 ทำให้จับกับรีเซปเตอร์ได้ดี สรุปได้ว่าที่ C-1, C-7 และ epoxide ring เป็นบริเวณที่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับ tubulin สามารถใช้ epothilone กับเชื้อดื้อยาได้หลายชนิด<sup>27</sup> ด้วยเหตุที่ epothilone ละลายน้ำได้ดีกว่า paclitaxel จึงไม่จำเป็นต้องใช้ Cremophor EL (polyoxethylated castor oil) ช่วยละลายในขั้นตอนของการเตรียมยา จึงป้องกันการเกิด hypersensitivity reaction เนื่องจาก Cremophor EL ได้



epothilone A (R = H) และ epothilone B (R = CH<sub>3</sub>)

Fumagillin เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากเชื้อรา *Aspergillus fumigatus* มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต้านเชื้อรา และยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ จึงได้มีการนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งโดยมีฤทธิ์ยับยั้ง vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งจะมีผลลดการเพิ่มจำนวนของ endothelial cell และกุดการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอก ซึ่ง fumagillin จะไปเหนี่ยวนำให้เกิดขบวนการ apoptosis โดยให้มีการทำลายไมโทคอนเดรียในเซลล์มะเร็งแต่จะไม่ทำลายเซลล์ปกติ<sup>28</sup> epoxide ring ทั้งสองบนโครงสร้างของ fumagillin จะจับกับเป้าหมายที่ methionine aminopeptidase type II (เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ translation) ด้วยพันธะโควาเลนต์แบบไม่ผันกลับ<sup>29</sup> จึงสามารถยับยั้ง metastasis และการเจริญเติบโตของเนื้องอกได้<sup>30</sup> ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ o-(chloroacetyl carbamyl) fumagillol หรือ TNP-470 ซึ่งเป็น analogue ของ fumagillin เพื่อใช้ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>30</sup> ในขณะนี้ได้ผ่านการทดสอบ

ทางคลินิกในระยะที่ 2 แล้ว TNP-470 มีความเป็นพิษต่อระบบประสาทและได้น้อยกว่า fumagillin จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า epoxide ring ที่อยู่บน cyclohexane มีความสำคัญต่อการจับกับรีเซปเตอร์



fumagillin

### บทสรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดมีศักยภาพเป็นยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง และสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้อีกด้วย ทั้งนี้สารบางชนิดยังมีฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สิ่งมีชีวิตในทะเลหลายชนิดรวมทั้งจุลินทรีย์ก็เป็นแหล่งทรัพยากรทางยาที่สำคัญมากเพราะอุดมไปด้วยสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างออกไปจากที่พบได้ในพืชบนบก ซึ่งโครงสร้างที่แตกต่างออกไปเช่นนี้เองจึงทำให้สารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ดีมากและมีพิษต่ำ อย่างไรก็ตามคงต้องใช้เวลาและเงินทุนจำนวนมากหาศาลในการพัฒนาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเหล่านี้ให้กลายเป็นยาด้านมะเร็งที่ใช้ได้ผลดีจริง

### เอกสารอ้างอิง

1. Bode A, Dong Z, Ginger snaps colorectal cancer cells. *Drug Discovery Today* 2003; 8 (24): 1101-2.
2. Conaway CC, Isothiocyanates as cancer chemopreventative agents: their biological activities and metabolism in rodents and human. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 233-5.
3. Barnes MJ, Miller DJ, Another string to the aspirin bow. *Drug Discovery Today* 2004; 9 (2): 94.
4. Rappocciolo E, Teaching an old drug new tricks. *Drug Discovery Today* 2004; 9 (2): 54.
5. Safe SH, Indole-3-carbinol, diindolylmethane and substituted analogs as antiestrogens. U. S. Patent 5, 948, 808 (7 September 1999).
6. Robinson TP, Ehlers T, Richard BH, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of angiogenesis inhibitors: aromatic enone and dienone analogues of curcumin. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 115-7.
7. Moyer P, Sea squirt sheds light on advanced soft tissue sarcomas. *Drug Discovery Today* 2004; 9 (4): 156-7.
8. Longley RE, Caddigan D, Hamody D, et al. Discodermolide – a new, marine-derived immunosuppressive compound. II. In vivo studies. *Transplantation* 2002; 52: 656-61.

9. Isbrucker RA, Gunasekera SP, Longley RE, Structure-activity relationship studies of discodermolide and its semisynthetic acetylated analogs on microtubule function and cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48 (1): 29-36. 25.
10. Broker LE, Huisman C, Ferreira CG, et al. Late activation of apoptotic pathways plays a negligible role in mediating the cytotoxic effects of discodermolide and epothilone B in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Research* 2002; 62: 4081-8. 26.  
27.
11. Hung DT, Chen J, Schreiber SL, (+)-Discodermolide binds to microtubules in stoichiometric ratio to tubulin dimers, blocks taxol binding and results in mitotic arrest. *Chemistry & Biology* 2003; 3: 287-93. 28.
12. Kalesse M, The chemistry and biology of discodermolide. *Chembiochem* 2000; 1: 171-5.
13. Ojima I, Chakravarty S, Inoue T, et al. A common pharmacophore for cytotoxic natural products that stabilize microtubules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 96: 4256-61. 29.
14. Hamel E, Sackett DL, Vourloumis D, et al. The coral-derived natural products eleutherobin and sarcodictyins A and B: effects on the assembly of purified tubulin with and without microtubule-associated proteins and binding at the polymer taxol site. *Biochemistry* 1999; 38 (17): 5490-8. 30.
15. Nicolaou KC, Winssinger N, Vourloumis D, et al. Solid and solution phase synthesis and biological evaluation of combinatorial sarcodictyin libraries. *J Am Chem Soc* 1998; 120: 10814-26.
16. Nicolaou KC, Kim S, Pfefferkorn J, et al. Synthesis and biological activity of sarcodictyins. *Angew Chem Int Ed* 1998; 37 (10): 1418-21.
17. Nicolaou KC, Xu J, Kim S, et al. Synthesis of the tricyclic core of elutherobin and sarcodictyins and total synthesis of sarcodictyin A. *J Am Chem Soc* 1997; 119: 11353-4.
18. Long BH, Carboni JM, Wasserman AJ, et al. Eleutherobin, a novel cytotoxic agent that induces tubulin polymerization, is similar to paclitaxel (Taxol). *Cancer Research* 1998; 58 (6): 1111-5.
19. McDaid HM, Bhattacharya SK, Chen XT, et al. Structure-activity profiles of eleutherobin analogs and their cross-resistance in Taxol-resistant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44 (2): 131-7.
20. Wehrli SL, Moore KS, Roder H, et al. Structure of the novel steroidal antibiotic squalamine determined by two-dimensional NMR spectroscopy. *Steroids* 1993; 58 (8): 370-8.
21. Herbst RS, Hammond LA, Carbone DP, et al. A phase I/IIA trial of continuous five-day infusion of squalamine lactate (MSI-1256F) plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (11): 4108-15.
22. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy. *Acta Chemica Scandinavia* 1970; 24: 730.
23. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Regression of tumor growth after administration of alkoxyglycerols, *Acta Obstetrics and Gynecology Scandinavia*, 1978, 57: 79-83.
24. Rothermel J, Wartmann M, Chen T, Hohneker J, EPO906 (epothelone B): a promising novel microtubule stabilizer. *Semin Oncol* 2003; 30 (3 Suppl 6): 51-5.



25. Giannakakou P, Gussio R, Nogales E, et al. A common pharmacophore for epothilone and taxanes: molecular basis for drug resistance conferred by tubulin mutations in human cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (6): 2904-9.
26. Taylor RE, Zajicek J, Conformational properties of epothilone. *J Org Chem* 2002; 64: 7224-8.
27. Griffith EC, Su Z, Niwayama S, et al. Molecular recognition of angiogenesis inhibitors fumagillin and ovalicin by methionine aminopeptidase 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (26): 15183-8.
28. Lowther WT, McMillen DA, Orville AM, et al. The anti-angiogenic agent fumagillin covalently modifies a conserved active-site histidine in the *Escherichia coli* methionine aminopeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (21): 12153-7.
29. Catalano A, Romano M, Robuffo I, et al. Methionine aminopeptidase-2 regulates human mesothelioma cell survival: role of Bcl-2 expression and telomerase activity. *Am J Pathol* 2001; 159 (2): 721-31.
30. Wang J, Lou P, Henkin J, Selective inhibition of endothelial cell proliferation by fumagillin is not due to differential expression of methionine aminopeptidases. *J Cell Biochem* 2000; 77 (3): 465-73.

คำถาม

1. ยาแก้ปวดชนิดใดที่สามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้
  1. aspirin
  2. thalidomide
  3. ibuprofen
  4. paracetamol
  5. diclofenac sodium
2. บรอกโคลีเป็นแหล่งของสารต้านมะเร็งชนิดใด
  1. diindolylmethane
  2. DIM
  3. indole-3-carbinol
  4. ข้อ 1. และ 2.
  5. ข้อ 1. 2. และ 3.
3. curcumin เป็นสารต้านมะเร็งที่ได้จากพืชชนิดใด
  1. ขมิ้น
  2. กะหล่ำปลี
  3. บรอกโคลี
  4. พริก
  5. มัสตาร์ด
4. สารต้านมะเร็งที่แยกได้จากทูนีเคต *Ecteinascidia turbinata* คือสารใด
  1. discodermolide
  2. trabectedin
  3. yondelis
  4. eleutherobin
  5. ข้อ 2. และ 3.
5. ฤทธิ์ทางชีวภาพของ sarcodictyins A และ B
  1. cytotoxic activity
  2. ยับยั้ง microtubule depolymerization
  3. antiangiogenic activity
  4. ข้อ 1. และ 2.
  5. ข้อ 1. และ 3.
6. eleutherobin แยกได้จากสิ่งมีชีวิตชนิดใด
  1. ปลาฉลาม
  2. ฟองน้ำ
  3. ปะการังอ่อน
  4. ทูนีเคต
  5. แบคทีเรีย

7. โค

8. เพ

9. อะ

10. ข้อ

7. โครงสร้างทางเคมีของ squalamine จัดเป็นสารกลุ่มใด
  1. alkylglycerol
  2. alkaloid
  3. cholesterol
  4. aminosterol
  5. urocanic acid
8. เพราะเหตุใด epothilone B จึงมีฤทธิ์แรงกว่า epothilone A และ paclitaxel
  1. epothilone B มีหมู่เมทิล ( $\text{CH}_3$ ) บนตำแหน่ง C-12
  2. epothilone B มีหมู่เมทิล ( $\text{CH}_3$ ) บนตำแหน่ง C-2
  3. epothilone B มี epoxide บนตำแหน่ง C-12
  4. epothilone B มี epoxide บนตำแหน่ง C-2
  5. ไม่มีข้อใดถูก
9. อะไรที่ทำให้ยาเตรียม epothilone ดีกว่า paclitaxel ตรงที่ไม่ก่อให้เกิด hypersensitivity reaction
  1. epothilone ละลายน้ำไม่ดี จึงต้องใช้สารช่วยละลายที่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้
  2. epothilone ละลายน้ำได้ดี จึงต้องใช้สารช่วยละลายที่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้
  3. paclitaxel ละลายน้ำได้ดีเกินไป จึงต้องเติม Cremophor EL ซึ่งอาจก่อให้เกิดการแพ้ได้
  4. epothilone ละลายน้ำได้ดีกว่า paclitaxel จึงไม่ต้องใช้ Cremophor EL ในการเตรียมยา
  5. ไม่มีข้อใดถูก
10. ข้อใดเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของ fumagillin
  1. จับกับ methionine aminopeptidase type II
  2. เหนี่ยววนำให้เกิด apoptosis
  3. ยับยั้ง vascular endothelial growth factor (VEGF)
  4. ข้อ 1. และ 2.
  5. ถูกทุกข้อ

