

**การศึกษาสารอนุพันธ์ของเพอร์ลิ้น และสารสมุนไพรรักษา
ที่ขัดขวางการทำงานของเทโลเมอเรส เพื่อใช้เป็นสารต้านมะเร็ง**

**STUDIES OF PERYLENE DERIVATIVES AND PLANT CHEMICALS
THAT INHIBIT TELOMERASE FOR ANTICANCER THERAPY**

บทคัดย่อ

เทโลเมอเรสเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อความสามารถในการแบ่งตัวอย่างไม่จำกัดของเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่ เทโลเมอเรสเป็นเป้าหมายจำเพาะในการรักษาโรคมะเร็ง เนื่องจากเซลล์ร่างกายโดยทั่วไปไม่มีการแสดงออกของเอนไซม์นี้ ทำให้การยับยั้งเอนไซม์นี้ส่งผลต่อเซลล์มะเร็งเท่านั้น เทโลเมอเรสเป็นไรโบนิวคลีโอโปรตีนคอมเพล็กซ์ใหญ่ โดยการทำงานขึ้นอยู่กับสองส่วนสำคัญ ได้แก่ Telomerase reverse transcriptase (TERT) และ Telomerase RNA (TR) การแสดงออกของ TERT ในมนุษย์มีการควบคุมอย่างเข้มงวด ในขณะที่การแสดงออกของ TR มักพบได้ทั่วไป กลุ่มวิจัยเราให้ความสนใจที่จะหาสารต้านเทโลเมอเรสใหม่ เราได้เริ่มจากการจัดตั้งระบบการตรวจสอบหาสารต้านเทโลเมอเรสที่เหมาะสมและเชื่อถือได้ โดยเทโลเมอเรสที่ใช้ ได้มาจากการทำให้เซลล์เพิ่มการสร้างเทโลเมอเรสแบบชั่วคราว (Transient expression) จากพลาสมิดที่มียีน hTERT และ hTR เราได้พบปัญหาจากการทำ Direct telomerase inhibition assay และได้เสนอวิธี Fluorescent modified TRAP ที่เหมาะสมต่อการตรวจมากกว่า ในการค้นหาสารต้านเทโลเมอเรสในพืช เราพบว่าสารจากขิงสามารถลดการแสดงออกของ hTERT และ c-Myc โดยเมื่อบ่มสารสกัดขิงในชั้นเอกทิลอะซีเตตกับเซลล์มะเร็งปอด A549 พบว่าระดับของ hTERT mRNA และโปรตีนลดลง และโปรตีนยับยั้งที่สกัดจากเซลล์เหล่านี้ก็พบว่ามีการทำงานของเอนไซม์ที่ลดลงด้วย เรายังพบว่า สารอนุพันธ์เพอร์ลิ้น ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มสารยับยั้งเทโลเมอเรสโดยเป็นตัวจับ G-quadruplex มีฤทธิ์ยับยั้งเทโลเมอเรสได้สองทาง โดยทางหนึ่งยับยั้งการแสดงออกของ hTERT และอีกทางหนึ่ง ทำได้โดยการเหนี่ยวนำให้เกิด G-quadruplex ของดีเอ็นเอที่ปลายเทโลเมียร์ ทำให้เทโลเมอเรสไม่สามารถเข้าไปจับกับปลายเทโลเมียร์ได้ นอกจากนั้น เรายังได้พบว่าสารอนุพันธ์เพอร์ลิ้น ยังมีผลต่อการยับยั้งการแสดงออกของยีน Vascular endothelial growth factor (VEGF) เนื่องจากที่โปรโมเตอร์ของยีนนี้มีดีเอ็นเอที่สามารถเกิด G-quadruplex ได้ ผลการทดลองทั้งหมดนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาสารจากขิงและสารอนุพันธ์เพอร์ลิ้น ในการใช้เป็นสารต้านมะเร็ง

การศึกษาสารอนุพันธ์ของเพอร์ริลีน และสารสมุนไพรร
ที่ขัดขวางการทำงานของเทโลเมอเรส เพื่อใช้เป็นสารต้านมะเร็ง

STUDIES OF PERYLENE DERIVATIVES AND PLANT CHEMICALS
THAT INHIBIT TELOMERASE FOR ANTICANCER THERAPY

ABSTRACT

Telomerase is essential for the unlimited replicative capacity of most cancer cells. Since most normal somatic cells do not express telomerase, inhibiting telomerase will affect only cancer cells. Therefore, it makes telomerase a specific target for cancer therapy. Telomerase is a ribonucleoprotein complex whose catalytic function depends minimally on two components: the telomerase reverse transcriptase (TERT) protein and telomerase RNA (TR). The expression of human TERT (hTERT) is well regulated, while expression of hTR is ubiquitous. Our research group is interested to find new telomerase inhibitors. We first established suitable and reliable telomerase inhibition assay, in which the source of telomerase was produced by transient expression of plasmids containing hTERT and hTR. We encountered the problems of doing direct telomerase inhibition assay and suggested a better alternative assay, the fluorescent modified TRAP assay. In search of telomerase inhibitors from plants, we found that ginger (*Zingiber officinale*) could suppress hTERT and c-Myc expression. The A459 lung cancer cells treated with the ethyl acetate fraction of ginger showed diminished expression of hTERT mRNA and protein, and crude protein extract of these cells had less telomerase activity. We also found that our synthetic perylene derivatives, the telomerase inhibitors in the class of G-quadruplex ligands, had dual inhibitory effects on telomerase: by suppressing hTERT expression in the cancer cells and preventing access of telomerase to its substrate by inducing G-quadruplex formation of the telomeric DNA. Since G-quadruplex motif is also found at the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter, we investigated further whether our perylene derivatives could suppress VEGF expression and found that they could. These findings are useful for development of ginger extract and perylene derivatives as anticancer agents.