

สัญญาเลขที่ DBG5180015

โครงการ “การศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์
ที่เป็นอนุพันธ์ของสตีลปีน”

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ช่วงระยะเวลาดำเนินการ:	30 มิถุนายน 2551 ถึง 29 มิถุนายน 2553
หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน:	ดร. มณฑกานต์ จิตต์แจ้ง
นักวิจัยที่ปรึกษาโครงการ:	ศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ รุจิวัฒน์
หน่วยงาน:	สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์ และ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

บทคัดย่อ

เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลในกลุ่มลาเมลลาริน เป็นสารอนุพันธ์ของสตีลปีนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย ผู้วิจัยจึงได้เลือกศึกษาสารในกลุ่มนี้โดยเริ่มจากการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง 11 ชนิด ซึ่งสารลาเมลลารินหลายชนิดแสดงความเป็นพิษสูงต่อเซลล์มะเร็งที่ใช้ในการทดสอบโดยมีค่า IC_{50} ระดับนาโนโมลาร์ และเมื่อนำผลที่ได้ไปศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างกับความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง (structure-activity relationship หรือ SAR) อย่างเป็นระบบก็พบว่า มี 4 ตำแหน่งที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งของสารในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ประเมินความเหมาะสมในการพัฒนาเป็นยา (drug-likeness) ของสารในกลุ่มลาเมลลาริน โดยพิจารณาจากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพต่างๆ เมื่อเทียบกับยาและสารที่อยู่ในระหว่างการพัฒนาเป็นยาอีกด้วย ซึ่งพบว่าสารในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติอยู่ในเกณฑ์ที่ยังสามารถปรับปรุงได้โดยการปรับเปลี่ยนสูตรโครงสร้าง เพื่อให้ได้สารที่มีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย และมีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะพัฒนาเป็นยารักษาโรคมะเร็งต่อไปในอนาคต

Project Number DBG5180015
“Investigation of Anticancer Activity of Natural and Synthetic Compounds
Containing Stilbene Motif”
Final Report

Project Period:	30 June 2008 – 29 June 2010
Principal Investigator:	Dr. Montakarn Chittchang
Mentor:	Professor Dr. Somsak Ruchirawat
Affiliations:	Chulabhorn Graduate Institute and Chulabhorn Research Institute

Abstract

Lamellarins were selected as representatives of stilbene-containing natural products. These compounds have been shown to exhibit promising biological activities. In this study, twenty-two naturally occurring and three unnatural lamellarins synthesized in our laboratory were evaluated for their cytotoxic activity against eleven cancer cell lines derived from six different cancer types. The IC₅₀ values of these compounds ranged from sub-nanomolar (0.08 nM) to micromolar (>97.0 μM). Structure-activity relationship (SAR) studies were then performed using matched molecular pairs analysis, by comparing the IC₅₀ values of several pairs of lamellarin structures that differ in selected substitution patterns. Our results not only reveal the importance of specific hydroxylation or methoxylation patterns around the lamellarin core for the first time, but also confirm prior findings and clarify some previous uncertainties. Additionally, drug-likeness of these compounds was also assessed using a range of physicochemical parameters in comparison with oral marketed drugs, drug molecules in development, as well as natural product derivatives in development and on the market. The results indicated that even though lamellarins are not particularly drug-like in the conventional sense, they still remain a good starting point for structural optimization to obtain lamellarin analogs that are more suitable for further development.