

สัญญาเลขที่ DBG5480011

โครงการ “การพัฒนาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่มลามาเลลารินที่มีศักยภาพเป็นสารต้านมะเร็ง”
รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ระยะเวลาดำเนินการ: วันที่ 31 กรกฎาคม 2554 ถึงวันที่ 31 สิงหาคม 2558

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน: ดร. มณฑกานต์ จิตต์แจ้ง

หน่วยงาน: สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์ และ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

บทคัดย่อ

ถึงแม้ว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่มลามาเลลารินจะมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย โดยเฉพาะฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์มะเร็ง แต่ที่ผ่านมาปัญหาการละลายเป็นอุปสรรคที่สำคัญในการพัฒนาสารในกลุ่มนี้ คณะผู้วิจัยจึงได้พยายามที่จะปรับปรุงคุณสมบัติของสารในกลุ่มลามาเลลารินโดยการแทนที่หมู่ฟังก์ชันที่ไม่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ด้วยหมู่ที่ช่วยเพิ่มการละลายน้ำ ดังนั้น โครงการวิจัยนี้จึงเริ่มจากการออกแบบสารอนุพันธ์อย่างเป็นระบบ เพื่อใช้ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็ง ซึ่งทำให้ทราบถึงความสำคัญของหมู่ฟังก์ชันเพิ่มเติมจากที่เคยพบก่อนหน้านี้ จนกระทั่งสามารถเลือกสารลามาเลลารินที่มีหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์เป็นไปตามที่ต้องการมากที่สุด จำนวน 2 ตัว สำหรับใช้เป็นต้นแบบในการปรับเปลี่ยนสูตรโครงสร้างต่อไป จากการทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพพบว่า สารลามาเลลารินทั้ง 2 ตัวมีความชอบไขมันในระดับปานกลาง แต่มีค่าการละลายน้ำในระดับไมโครโมลาร์เท่านั้น และเมื่อเปลี่ยนหมู่แลคโตนในสูตรโครงสร้างเป็นหมู่แลคแตมแล้ว สารอนุพันธ์เฮซาลามาเลลารินที่สังเคราะห์ได้มีความชอบไขมันลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่าการละลายน้ำยังไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก อย่างไรก็ตาม สารเฮซาลามาเลลารินมีฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์มะเร็งได้ดี อีกทั้งยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ไกลโคเจนซินเทสไคเนส-3 β ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าสารลามาเลลารินต้นแบบด้วย ซึ่งคณะผู้วิจัยจะใช้ผลการศึกษาเหล่านี้เป็นแนวทางสำหรับการพัฒนาสารอนุพันธ์ลามาเลลารินที่มีคุณสมบัติเหมาะสมกับการเป็นยาต้านมะเร็งต่อไป

Project Number DBG5480011

“Development of Lamellarin Natural Products as Potential Anticancer Agents”

Final Report

Project Period:	31 July 2011 – 31 August 2015
Principal Investigator:	Dr. Montakarn Chittchang
Affiliations:	Chulabhorn Graduate Institute and Chulabhorn Research Institute

Abstract

Although lamellarin natural products exhibit a broad spectrum of biological activities, especially cytotoxicity towards cancer cells, their preclinical development has been complicated by a lack of aqueous solubility, which is also indispensable for drug candidates. Therefore, we first attempted to streamline their structure with the aim to replace non-essential functional groups with some solubility-enhancing moieties. Using a library of lamellarins and their systematically designed analogs, we identified additional important structural elements towards the inner part of the molecule, including those on the orthogonal ring. According to the overall findings from our structure-activity relationship studies to date, lamellarin D contains most of the required substituents, and thus, it was used along with its structural isomer, lamellarin N, as our templates for further modifications. Initially, both compounds were subjected to comparative physicochemical profiling, which indicated that the aqueous solubility of these moderately lipophilic molecules was in the low micromolar range under physiologically relevant conditions. Interestingly, a simple lactone-to-lactam replacement significantly reduced the lipophilicity of both compounds even though their aqueous solubility was not much improved. Nevertheless, the resulting azalamellarin derivatives not only maintained appreciate cytotoxicity against cancer cells, but also exhibited more potent GSK-3 β inhibitory activity than their parent compounds. These findings provide insights for further development of more drug-like lamellarin analogs into anticancer agents.

Keywords: lamellarins, structure-activity relationship, drug-likeness, lipophilicity, solubility, cytotoxicity, glycogen synthase kinase-3