

Abstract

Project Code : MRG5580085

Project Title : Investigation of Molecular Basis of Artemisinin Toxicity and Resistance

Investigator : Amornrat Naranuntarat Jensen

Faculty of Science, Mahidol University

E-mail Address : scanr@mahidol.ac.th/ amornrat.nar@mahidol.ac.th

Project Period : 2 years

Keywords : Artemisinin, Calcium, Oxidative stress, Histone deacetylase

Artemisinin and its derivatives are among the front line drugs for malarial treatment due to its high efficacy and minimal side effects. In addition, artemisinins are also active against parasites that are resistant to other types of anti-malarial drugs. The mechanisms of action of artemisinin have been proposed to be through a generation of damaging reactive oxygen species as well as through an inhibition of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium transporter, PfATP6. However, the exact molecular basis of artemisinin-mediated toxicity remains unclear. In addition, recent reports have shown that artemisinin resistance has emerged, although the mechanism of resistance is also unknown. In this study, we utilized baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae* as a model to study the mechanism of artemisinin action and resistance. We found that an alteration in intracellular calcium levels do not affect the toxicity of artemisinin suggesting that an inhibition of transporter protein for calcium may not be a major mechanism of artemisinin toxicity. In addition, artemisinin toxicity appears not to be involved with ER stress, as exposure to toxic concentration of artemisinin does not result in an induction of ER stress or unfolded protein response. We also revealed that cells lacking histone deacetylase Rpd3p show a significant increase in sensitivity to artemisinin suggesting the possible involvement of epigenetic alteration in artemisinin resistance. Our data suggested that Rpd3p-dependent response to artemisinin was mediated through multidrug resistance system.

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5580085

ชื่อโครงการ: โครงการการศึกษากลไกการออกฤทธิ์และกลไกการดื้อยา artemisinin

ชื่อนักวิจัย: ดร.อมรรัตน์ นรนนทรรัตน์ เจนเซน

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : scanr@mahidol.ac.th/ amornrat.nar@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

Keywords : Artemisinin, แคลเซียม, ภาวะเครียดออกซิเดชัน, Histone deacetylase

ยา artemisin และอนุพันธ์เป็นหนึ่งในกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาโรคมาลาเรียในลำดับต้นๆ เนื่องจากการประสิทธิภาพในการรักษาที่สูงและการที่ยาชนิดนี้มีผลข้างเคียงที่ต่ำเมื่อเทียบกับยารักษาโรคมาลาเรียกลุ่มอื่นๆ นอกจากนั้นแล้ว artemisinin ยังสามารถรักษาโรคมาลาเรียในผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาตรักษาโรคมาลาเรียอื่นได้อีกด้วย จนถึงปัจจุบันกลไกการออกฤทธิ์ของยา artemisinin นั้นยังไม่เป็นที่ชัดเจน ซึ่งมีการเสนอความเป็นไปได้ของกลไกหลักอยู่ 2 กลไกหลักคือ 1) การก่อให้เกิดภาวะการสะสมอนุมูลอิสระภายในเซลล์ และ 2) การที่ยาไปยับยั้งการทำงานของโปรตีนขนถ่ายแคลเซียมบน endoplasmic reticulum (PfATP6) และเมื่อไม่นานนี้ได้มีการค้นพบเชื้อมาลาเรียที่สามารถดื้อต่อยา artemisinin ได้แต่ทั้งนี้กลไกของการที่เชื้อดื้อต่อยา artemisinin ได้นั้นก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัดเช่นกัน ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษากลไกของการออกฤทธิ์และกลไกการดื้อต่อยา artemisinin โดยใช้ยีสต์ *Saccharomyces cerevisiae* เป็นโมเดลในการศึกษาและพบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมภายในเซลล์ไม่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยา artemisinin และ ยา artemisinin ไม่ได้ก่อให้เกิดภาวะเครียดเนื่องจากความบกพร่องในการหมุนเวียนของโปรตีนในเซลล์ (ER stress) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการยับยั้งการทำงานของโปรตีนขนถ่ายแคลเซียม PfATP6 ไม่น่าจะเป็นกลไกหลักของการออกฤทธิ์ของยา artemisinin ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าการขาดโปรตีน histone deacetylase Rpd3p ทำให้เซลล์มีภาวะความไวต่อความเป็นพิษของยา artemisinin อย่างชัดเจน แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ของผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงทาง epigenetics ต่อการดื้อยาของเชื้อมาลาเรีย ทั้งนี้งานวิจัยนี้ยังแสดงให้เห็นว่ากลไกการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจเกิดจากการไปมีผลกระทบต่อระบบการดื้อยาของเชื้อแบบหลายขนาน (multidrug resistance system) โดยตรง