

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5980175

ชื่อโครงการ: สารต้านมะเร็งจากอนุพันธ์ชนิดใหม่ของเรนีอีราไมซินและการศึกษากลไกต้านมะเร็งด้วยสารเคมีจากเตตราไฮโดรไอโซควิโนลีน

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศุภกาญจน์ ชำนิ

อีเมล: supakarn.c@pharm.chula.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

บทคัดย่อ:

เรนีอีราไมซิน เอ็ม คือสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลในกลุ่มบิสเตราไฮโดรไอโซควิโนลีนควิโนแอลคาลอยด์ สามารถสกัดแยกได้จากฟองน้ำสีน้ำเงินสกุลเซสโทสปองเจียซึ่งพบบริเวณหมู่เกาะสิลัง จังหวัดชลบุรี ประเทศไทย ในโครงการวิจัยอนุพันธ์ชนิดใหม่ของสารเรนีอีราไมซิน เอ็มได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นหลายกลุ่มประกอบด้วย 22-O-อะมิโน เอสเตอร์, 5-O-อะมิโน เอสเตอร์ และ 5-O-เอซิล เอสเตอร์ ของเรนีอีราไมซิน เอ็ม และ 5-O-เอซิล เอสเตอร์ ของเรนีอีราไมซิน ที่ สารอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้นจำนวนมากกว่า 20 โครงสร้าง และมีหมู่แทนที่เอสเตอร์ที่มีโครงสร้างหลากหลายในตำแหน่งคาร์บอน 5 และ 22 นั้น พบว่ามีผลผลิตการสังเคราะห์ที่ดีในระดับปานกลางจนถึงระดับดีมาก การวิเคราะห์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ชนิด H292 และ H460 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่มีการแพร่กระจายของเซลล์ได้อย่างรุนแรงนั้น ทำได้โดยวิเคราะห์การตายของเซลล์โดยใช้เทคนิค MTT ซึ่งพบว่าสารอนุพันธ์แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์ต่อเซลล์มะเร็งปอดชนิด H292 และ ชนิด H460 ได้ในระดับนาโนโมลาร์ และเป็นที่น่าสนใจว่าสารอนุพันธ์ 22-O-เอสเตอร์ สามารถแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ได้รุนแรงกว่าสารอนุพันธ์ 5-O-เอสเตอร์ สารที่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอดสูงสุด คือ สารอนุพันธ์ 22-O-เอซิล-N-Boc-L-ไกลซีน เอสเตอร์ ของเรนีอีราไมซิน เอ็ม (IC_{50} 3.56 nM) ซึ่งแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอดชนิด H292 ได้รุนแรงกว่าเรนีอีราไมซิน เอ็มถึง 6 เท่า (IC_{50} 24.56 nM) และสารอนุพันธ์ 5-O-เอเซทิล เอสเตอร์ ของเรนีอีราไมซิน ที่ (IC_{50} 1.69 nM) ซึ่งแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอดชนิด H460 ได้รุนแรงกว่าเรนีอีราไมซิน เอ็มถึง 6 เท่า (IC_{50} 6.50 nM) ดังนั้นสารที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กได้ถูกพัฒนาขึ้นจากสารต้นแบบเรนีอีราไมซิน เอ็ม ในอนาคตจะมีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองและศึกษาทางคลินิก เพื่อพัฒนาอนุพันธ์ชนิดใหม่ของสารเรนีอีราไมซินเป็นสารต้านมะเร็งต่อไป

คำหลัก : เตตราไฮโดรไอโซควิโนลีนควิโนน, เรนีอีราไมซิน เอ็ม, ฟองน้ำสีน้ำเงิน, ความเป็นพิษต่อเซลล์, มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

Abstract

Project Code : MRG5980175

Project Title : Anticancer from a novel series of renieramycin derivatives and study of anticancer mechanism of tetrahydroisoquinoline

Investigator : Assistant Prof. Supakarn Chamni, Ph.D.

E-mail Address : supakarn.c@pharm.chula.ac.th

Project Period : 2 years

Abstract:

Renieramycin M is a marine bistetrahydroisoquinolinequinone alkaloid, which is isolated from the Thai blue sponge *Xestospongia* sp. found in the Si-chang Island of Thailand. In this work, the new series of renieramycin M derivatives were synthesized including 22-O-amino ester, 5-O-amino ester and 5-O-acyl-ester of renieramycin M and 5-O-acetyl ester of renieramycin T. More than 20 compounds with different ester substituents at carbon 5 and 22 positions were obtained in moderate to high yields. The evaluation of non-small-cell lung cancer cell cytotoxicity against aggressively metastatic H292 and H460 cell lines were analyzed by the anti-proliferative MTT assay. All renieramycin derivatives exhibited cytotoxicity toward H292 and H460 lung cancer cell lines in nanomolar concentrations. Interestingly, 22-O-ester derivative was possessed more cytotoxic activity than that of 5-O-ester derivative. The most toxic candidates in these series were 22-O-acyl-N-Boc-L-glycine ester of renieramycin M (IC_{50} 3.56 nM), which showed 6 folds more toxic than that of renieramycin M (IC_{50} 24.56 nM) toward H292 cells and 5-O-acetyl ester renieramycin T (IC_{50} 1.69 nM), which showed 6 folds more toxic than that of renieramycin M (IC_{50} 6.50 nM) toward H460 cells. Thus, the more potent non-small-cell lung cancer cell cytotoxic agents have been developed by using renieramycin M as a lead compound. The new renieramycin derivatives will be further studies and developed as potential anti lung cancer candidates for animal and clinical study.

Keywords : Tetrahydroisoquinolinequinone, renieramycin M, blue sponge, cytotoxicity, non-small-cell lung cancer cell