

บทคัดย่อ

อัตราการเกิดโรคมะเร็งทั่วโลกได้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเนื่องจากจำนวนประชากรสูงอายุที่เพิ่มขึ้นและการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการใช้ชีวิตในโลกที่กำลังพัฒนาขึ้นอย่างต่อเนื่องจนทำให้มะเร็งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของประชากรในศตวรรษที่ 21 นี้ ซึ่งมีผู้เสียชีวิตมากกว่า 7 ล้านคนต่อปี ด้วยเหตุนี้จึงทำให้การทำวิจัยในแง่การค้นหายารักษามะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างทวีคูณ ในการศึกษานี้ได้ทำการแยกสารเซคันดารีเมทาบอลไลต์จากราที่ได้อาจจากพืชป่าชายเลนที่เลือกได้จำนวน 5 สายพันธุ์ จากนั้นพิสูจน์ทราบโครงสร้างและนำมาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งเพื่อให้ได้สารต้นแบบสำหรับการรักษามะเร็งต่อไป การแยกสารจากราสายพันธุ์แรกซึ่งเป็นรา *Alternaria* sp. (HK-5) ทำให้ได้สารเมทาบอลไลต์ที่มีการรายงานมาก่อน 9 ชนิด (1-9) เป็นสารกลุ่มแอโรมาติก 6 ชนิดและสารกลุ่ม anthranoid 3 ชนิด สำหรับราสายพันธุ์ที่สองเป็นรา *Rhytidhysterion* sp. จากการศึกษาพบว่าการผลิตเมทาบอลไลต์ของราชชนิดนี้ขึ้นกับสภาวะของการเพาะเลี้ยง เนื่องจากเมื่อทำการเพาะเลี้ยงในอาหาร MEB ทำให้ได้สารกลุ่ม spirobisanaphthalene 8 ชนิดซึ่งเป็นสารใหม่ 3 ชนิดคือ rhytidone A-C (10-12) และอนุพันธ์ที่มีการรายงานมาก่อนอีก 5 ชนิด ขณะที่เมื่อทำการเพาะเลี้ยงบนข้าว สามารถแยกได้สารกลุ่ม spirobisanaphthalene เพิ่มอีก 7 ชนิด (18-24) โดยมีสารที่ซ้ำกับเมื่อเพาะเลี้ยงใน MEB เพียงชนิดเดียวเท่านั้นคือสาร 14 สำหรับสารที่แยกได้เพิ่มพบว่าเป็นสารใหม่ 6 ชนิดคือ rhytidenone A-F (18-23) และอนุพันธ์ที่มีการรายงานมาก่อน 1 ชนิด นอกจากนี้การศึกษารูปแบบทางเคมีของราสายพันธุ์ที่สาม 8D ซึ่งเพาะเลี้ยงในอาหาร SDB ทำให้สามารถแยกและพิสูจน์ทราบโครงสร้างของสารประเภท sesquiterpene กลุ่ม chamigrane ได้ 10 ชนิด ได้แก่ merulinol A-J (25-34) สำหรับราสายพันธุ์ที่ 4 ซึ่งเป็นรา *Rhytidhysterion rufulum* (KP1) ให้สารกลุ่ม highly oxygenated chromone ชนิดใหม่ 3 ชนิดคือ rhytidchromone A-E (35-39) เมื่อเพาะเลี้ยงในอาหาร SDB ขณะที่ราสายพันธุ์ที่ 5 KP2 ที่เพาะเลี้ยงในอาหาร YEB ให้สารกลุ่ม isocoumarin ชนิดใหม่ 3 ชนิด (40-42) จากนั้นได้นำสารที่แยกได้ทั้งหมดมาทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพตามที่กล่าวไว้ข้างต้น ทั้งสามฤทธิ์ พบว่าสาร altersolanol (3) ซึ่งเป็นสารกลุ่ม anthranoid ที่แยกได้จากรา *Alternaria* sp. มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่ดีมากทั้งในระดับ in vitro และ in vivo นอกจากนี้ยังพบว่าสารกลุ่ม spirobisanaphthalene ชนิดใหม่ 2 ชนิดจากรา *Rhytidhysterion* sp. คือ rhytidenone C (20) และ D (21) มีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ดีมากโดยให้ค่า IC₅₀ เท่ากับ 0.31 และ 3.06 μ M ตามลำดับ สำหรับฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง พบว่าไม่มีสารใดที่มีฤทธิ์อยู่ในระดับดีมาก ดังนั้นงานวิจัยสามารถได้สารที่ศักยภาพในการเป็นสารต้นแบบซึ่งอาจนำไปพัฒนาเพื่อใช้สำหรับการรักษามะเร็งได้ 3 ชนิด

Abstract

Global cancer rates have been increasing primarily due to an aging population and lifestyle changes in the developing world. The fact that cancer is the major cause of death in the twenty-first century, killing more than seven million people annually, has led to the exponential increase in research effort in the area of anticancer drug discovery. In the present study, the secondary metabolites from the five selected strains of mangroved-derived fungi were isolated, elucidated, and evaluated for their anti-angiogenetic, anti-inflammatory, and anti-cancer activities to provide cancer therapeutic leads. The chromatographic separation of the first strains, *Alternaria* sp. (HK-5) fungus, led to the isolation of nine known metabolites (**1-9**), including six aromatic and three anthranoid compounds. For the second strains, *Rhytidhysterion* sp. (21B) fungus, it was found that the production of secondary metabolites was highly dependent on the fermentation conditions. When cultured in MEB the fungus yielded eight spirobisanaphthalenes, including three new derivatives, namely rhytidones A-C (**10-12**), and five known derivatives (**13-17**), while grown on solid rice medium seven additional spirobisanaphthalenes (**18-24**) were obtained with only one same compound (**14**). The additional metabolites included six new, namely rhytidenones A-F and one known derivatives. Further, chemical investigation of the third strains 8D cultured in SDB led to the isolation and characterization of ten new chamigrane-type sesquiterpenes, merulinols A-J (**25-34**), whereas the fourth strains, *Rhytidhysterion rufulum* (KP1), gave five new highly oxygenated chromones, namely rhytidchromones A-E (**35-39**), when cultured in SDB. The fifth strains KP2, which was cultured in YEB, yielded three new isocoumarin (**40-42**). When isolated compounds were subjected to the aforementioned three assays, altersolanol (**3**), an anthranoid from *Alternaria* sp., exhibited potent anti-angiogenic activity in both in vitro and in vivo levels. Two new spirobisanaphthalenes, rhytidenones C and D (**20-21**), from *Rhytidhysterion* fungus showed potent anti-inflammatory activity with IC_{50} values of 0.31 and 3.60 μ M, respectively. No any metabolites showed potent cytotoxicity against tested human cancer cell lines. In conclusion, three therapeutic leads, which might be developed to use for cancer treatment, were obtained from this study.