

อาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์

วรพร แสนทวีสุข (ปร.ด.)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

แนวคิดรวบยอด

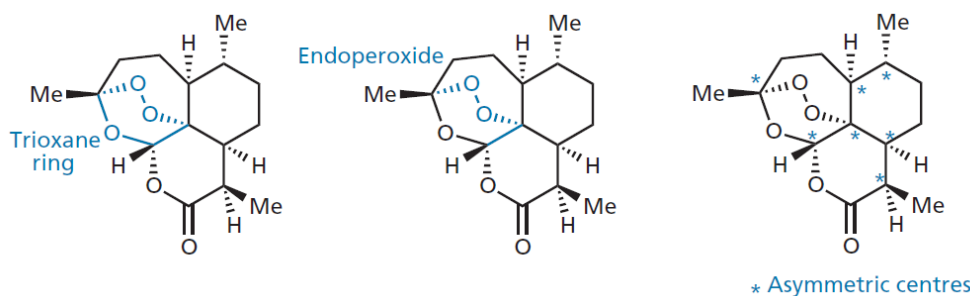
อาร์ทีมิซินิน ยาต้านมาลาเรียที่ได้จากธรรมชาติ มีการพัฒนาทางด้านโครงสร้างเพื่อเพิ่มการละลายและเพิ่มการออกฤทธิ์ให้ดีขึ้น โดยสามารถออกฤทธิ์ได้ดีกับเชื้อก่อโรคมมาลาเรียทั้งชนิดที่ต่อยาควินินและชนิดที่ไวต่อยาควินิน อีกทั้งการใช้ยาในกลุ่มนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ต่ำอีกด้วย นอกจากนี้ฤทธิ์ต้านมาลาเรียยังมีรายงานฤทธิ์ต้านมะเร็ง ซึ่งอาจนำไปพัฒนาต่อเพื่อใช้ทางคลินิกได้ในอนาคต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

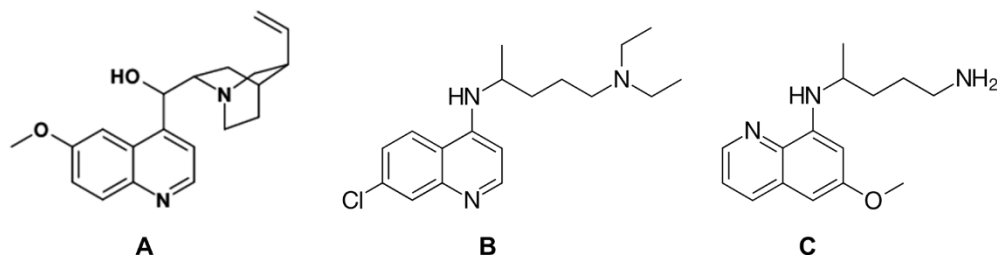
เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจและอธิบายถึงการพัฒนายาอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์เพื่อให้มีการละลายและการออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น รวมถึงฤทธิ์ต้านมะเร็งและกลไกที่เป็นไปได้ของอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์

เนื้อหา

การแพทย์แผนจีนมีการใช้ ชิงฮาว (โกฐจุฬาลัมพา, qinghao, ชื่อวิทยาศาสตร์: *Artemisia annua* L.) ในตำรับยาจีนมายาวนานกว่า 2,000 ปี ในปี 1972 มีการสกัดสารสำคัญจากใบแห้งของต้นชิงฮาว (1, 2) และตรวจระบุเป็นอาร์ทีมิซินิน (artemisinin) หรือชิงฮาวซู (qinghaosu) ซึ่งมีโครงสร้างและส่วนประกอบสำคัญแสดงในรูปที่ 1 อาร์ทีมิซินินจัดเป็นยาต้านมาลาเรียในกลุ่มใหม่เนื่องจากโครงสร้าง (รูปที่ 2) และการออกฤทธิ์ต่างจากยาต้านมาลาเรียในกลุ่มอื่น ๆ (2, 3) พบว่าอาร์ทีมิซินินออกฤทธิ์ต้าน *Plasmodium falciparum* ที่มีการต่อยาต้านมาลาเรียอื่น ๆ ได้ดีและสามารถกำจัดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ที่ไม่ดีต่อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้การใช้อาร์ทีมิซินินยังพบอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ (4) อย่างไรก็ตามอาร์ทีมิซินินมีข้อจำกัดในการละลายทั้งในน้ำและไขมัน จึงมีการพัฒนาทางด้านโครงสร้างต่าง ๆ ให้เป็นอนุพันธ์ที่มีความสามารถในการละลายมากขึ้นรวมถึงมีฤทธิ์มากขึ้นด้วย



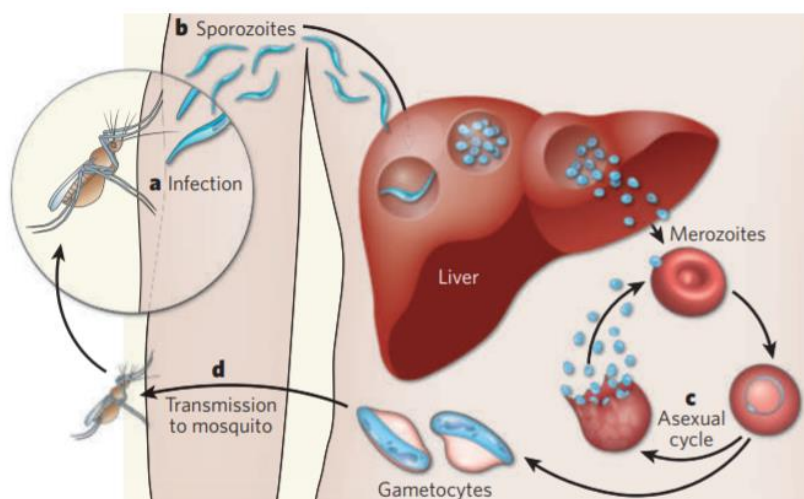
รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีและส่วนประกอบสำคัญของอาร์ทีมิซินิน (1)



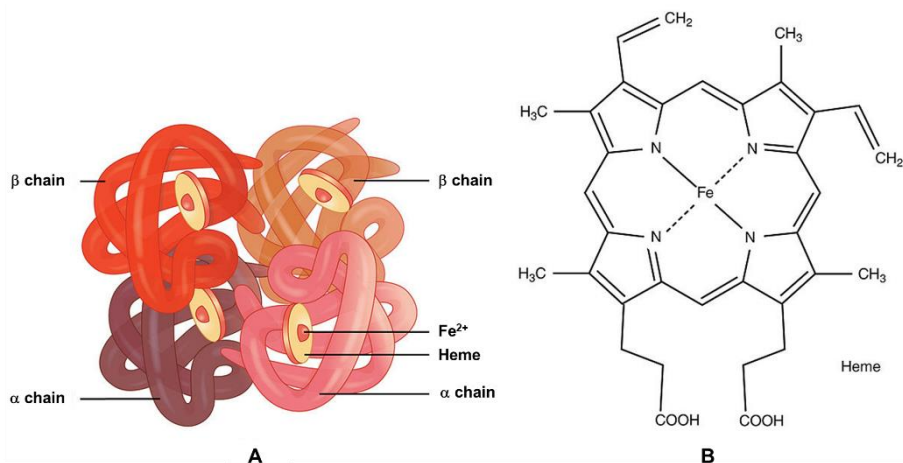
รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของยาต้านมาลาเรียต่าง ๆ (A) quinine ในกลุ่ม cinchona alkaloids (B) chloroquine ในกลุ่ม 4-aminoquinolines และ (C) primaquine ในกลุ่ม 8-aminoquinolines (ดัดแปลงจาก (2))

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanisms of action)

จากวงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย (รูปที่ 3) เมื่อมาลาเรียแทรกตัวเข้าสู่เม็ดเลือดแดงของมนุษย์ จะกีดกันฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนจากปอดไปสู่อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย โดยในฮีโมโกลบินนั้นประกอบด้วยฮีม (heme) และมีไอออนเหล็กเฟอร์รัส (ferrous ions, Fe^{2+}) จับอยู่ในโครงสร้าง (รูปที่ 4) จากนั้นจะเกิดการปลดปล่อยของไอออนเหล็กเฟอร์รัสเข้าสู่มาลาเรียในบริเวณที่เป็น digestive vacuole (3) และทำปฏิกิริยากับอาร์ทิมีซินินที่แพร่ผ่านเข้าไปในเม็ดเลือดแดงที่มีมาลาเรีย (5)

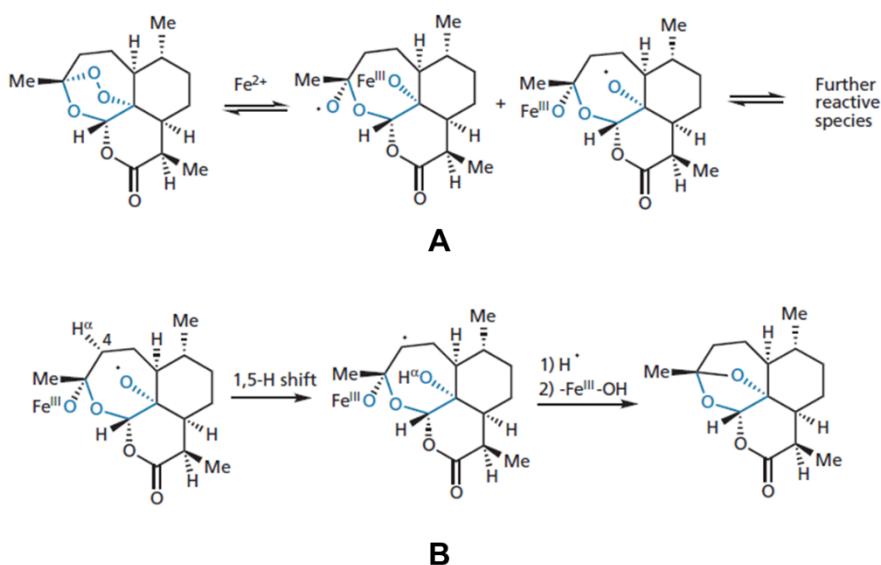


รูปที่ 3 วงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย *Plasmodium spp.* (a) ไข่ของเชื้อมาลาเรียเจริญในยุงก้นปล่องเพศเมียโดยอาศัยเลือดเป็นอาหาร ในระหว่างที่ยุงดูดเลือดจะปล่อยสปอโรซอิต (sporozoites) จากต่อมน้ำลายเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ (b) สปอโรซอิตเคลื่อนที่จากระบบไหลเวียนโลหิตเข้าสู่เซลล์ตับ จากนั้นสปอโรซอิตจะแบ่งตัวแบบไม่อาศัยเพศอยู่ในรูปไซซอนต์ (schizont) เมื่อแบ่งตัวได้จำนวนมากเซลล์ตับจะแตกและปรสิตในรูปมีโรซอิต (merozoites) จะแทรกตัวเข้าสู่เม็ดเลือดแดง (c) มีโรซอิตจะเจริญเติบโตในเม็ดเลือดแดงอยู่ในระยะวงแหวน (ring stage หรือ immature trophozoite), โทรโฟซอิตเต็มวัย (mature trophozoite) และไซซอนต์ตามลำดับ จากนั้นเม็ดเลือดแดงจะแตกและมีโรซอิตจะแทรกตัวเข้าสู่เม็ดเลือดแดงอื่นเพื่อแบ่งตัวอีก ในช่วงที่เม็ดเลือดแดงแตกจะเกิดอาการแสดงไข้และหนาวสั่น มีโรซอิตในระยะวงแหวนสามารถเจริญเป็นแกมีโตไซต์ (gametocytes) เพศผู้และเพศเมียได้ (d) จากนั้นแกมีโตไซต์ทั้ง 2 เพศจะกลับเข้าสู่ยุงอีกครั้ง เมื่อมียุงก้นปล่องมากัดคนที่มีเชื้อมาลาเรีย จากนั้นแกมีโตไซต์จะรวมกันได้เป็นโอโอไซต์และพัฒนาเป็นสปอโรซอิต จากนั้นสปอโรซอิตจะเคลื่อนตัวไปอยู่ในต่อมน้ำลายยุงเป็นการครบวงจรชีวิตในที่สุด (ดัดแปลงจาก (6, 7))



รูปที่ 4 (A) โพรตีนฮีโมโกลบินประกอบด้วยสายแอลฟา (α) 2 เส้น และสายเบต้า (β) 2 เส้น อยู่ในลักษณะของโครงสร้างจตุรภูมิ (quaternary structure) โดยฮีโมโกลบินจะจับกับฮีม (heme) (B) โครงสร้างของฮีมซึ่งจับกับไอออนเหล็กเฟอร์รัส (ferrous ions, Fe^{2+}) ใจกลางของโครงสร้าง (ดัดแปลงจาก https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1904_Hemoglobin.jpg)

กลไกการออกฤทธิ์ของอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์โดยหลักแล้วมี 2 ทาง [1] ออกฤทธิ์ผ่านกลไกการสร้างอนุมูลอิสระโดยไอออนเหล็กเฟอร์รัสจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยารีดักชัน (reduction) ผ่านทางโครงสร้างของ endoperoxide (รูปที่ 5A) จากนั้นเกิดการดึงของไฮโดรเจนระหว่างตำแหน่งคาร์บอนที่ 1 และ 5 (1,5-hydrogen atom abstraction, รูปที่ 5B) เกิดเป็นอนุมูลอิสระที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 4 และเพอริกไฮดรอกไซด์ที่มีความว่องไวสูง (highly reactive ferric hydroxide species, (8, 9)) โดยอนุมูลอิสระจะเกิดปฏิกิริยาอัลคิเลชัน (alkylation) และออกซิเดชัน (oxidation) กับสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ที่สำคัญในตัวมาลาเรียและทำให้เชื้อมาลาเรียตาย (1, 3, 10) กลไกที่ [2] คาดว่าเกิดการกระตุ้นโครงสร้าง endoperoxide ผ่านกลไก iron-dependent โดยอาร์ทีมิซินินที่ถูกกระตุ้นแล้วจับกับที่ Ca^{2+} -ATPase ที่อยู่บริเวณ sarcoplasmic/endoplasmic reticulum ของเชื้อ *P. falciparum* และเกิดการเปลี่ยนแปลงการกักเก็บแคลเซียม นอกจากนี้อาร์ทีมิซินินสามารถสร้างพันธะโควาเลนต์กับโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ของมาลาเรียทำให้โปรตีนสูญเสียความสามารถในการทำงาน (3, 11, 12)



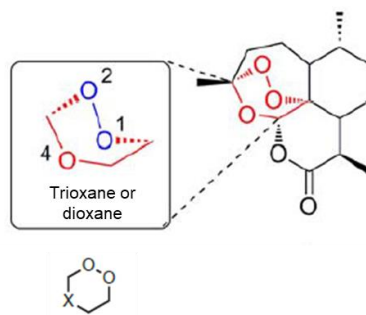
รูปที่ 5 (A) ไอออนเหล็กเฟอร์สกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยารีดักชันผ่าน endoperoxide (B) การย้ายตำแหน่งของอะตอมไฮโดรเจนที่เกิดจากการดึงของไฮโดรเจนระหว่างตำแหน่งคาร์บอนที่ 1 และ 5 เกิดเป็นอนุมูลอิสระที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 4 และปล่อยอนุมูลอิสระไฮโดรเจน (H^\bullet) และเฟอร์ริกไฮดรอกไซด์ ($Fe^{III}-OH$) ออกมาทำลายเชื้อมาลาเรีย (1)

แม้ว่าในเม็ดเลือดแดงของมนุษย์จะเต็มไปด้วยฮีโมโกลบินและไอออนเหล็กเฟอร์สอยู่ในโครงสร้าง แต่อาร์ทีมิซินินกลับมีความเป็นพิษต่ำ เนื่องจากโครงสร้างของ iron (II)-centered porphyrin ที่ฝังตัวอยู่ในฮีโมโกลบินส่วนที่ลึกลงไป (**รูปที่ 4**) ดังนั้นไอออนเหล็กเฟอร์สจึงถูกซ่อนและไม่สามารถกระตุ้นหมู่ endoperoxide ได้ (1)

การสังเคราะห์และโครงสร้าง (synthesis and structures)

การสกัดอาร์ทีมิซินินจากต้นชิงฮาวได้ผลผลิตค่อนข้างจำกัดขึ้นกับสภาพแวดล้อม ซึ่งการสกัดอาร์ทีมิซินินจากต้นชิงฮาวในประเทศเวียดนาม จีน และแทนซาเนียให้ผลผลิตที่ดีที่สุด (2) แม้ว่าในปัจจุบันจะสามารถสังเคราะห์อาร์ทีมิซินินได้ แต่ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากข้อจำกัดของผลผลิตที่ได้มีลักษณะไม่คงที่และมีค่าใช้จ่ายสูง (1, 13, 14) ดังนั้นการสังเคราะห์อาร์ทีมิซินินจึงนิยมใช้ในรูปแบบของกึ่งสังเคราะห์ (14, 15) นอกจากนี้ขั้นตอนการสังเคราะห์อาร์ทีมิซินินให้ได้ผลผลิตสูง สามารถทำได้ในอุตสาหกรรมขนาดใหญ่และลดค่าใช้จ่าย ยังคงเป็นหัวข้อที่น่าสนใจ (14)

อาร์ทีมิซินินมีลักษณะโครงสร้างเป็น sesquiterpene lactone ประกอบเป็น multicyclic structure และมีศูนย์กลางอสมมาตร (asymmetric centers) อยู่ภายในโมเลกุล โครงสร้างสำคัญคือวงแหวน trioxane ที่ประกอบด้วยหมู่ endoperoxide (**รูปที่ 1**) ที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์โดยการจับกับไอออนเหล็กเฟอร์สในฮีโมโกลบิน โดยอนุพันธ์ของอาร์ทีมิซินินมีโครงสร้างหลักเป็นวงแหวน 1,2,4-trioxane หรือ 1,2-dioxane (**รูปที่ 6**) ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ต้านมาลาเรียได้ดี อย่างไรก็ตามสเตอริโอเคมี (stereochemistry) ของอาร์ทีมิซินินไม่ได้มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ นอกจากนี้อาร์ทีมิซินินยังทนต่อแสงและความร้อนแม้ว่าลักษณะของโมเลกุลจะดูเหมือนไม่คงตัว (1, 3)



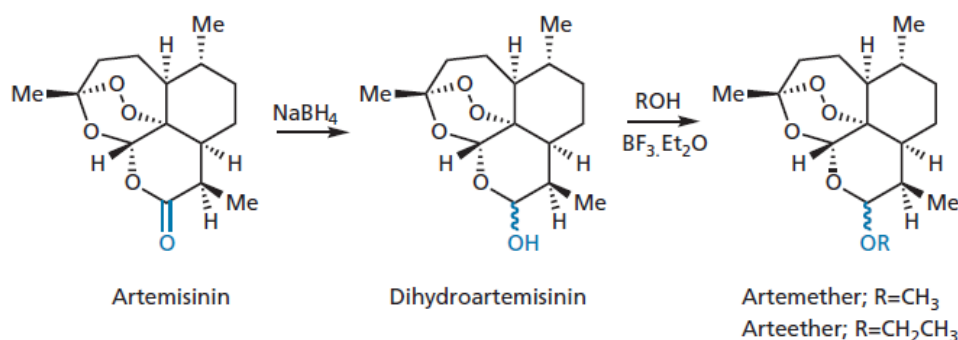
1,2,4-Trioxane (X = O) and 1,2-Dioxane (X = CH₂) rings

รูปที่ 6 วงแหวน 1,2,4-trioxane และ 1,2-dioxane (ดัดแปลงจาก (3, 16))

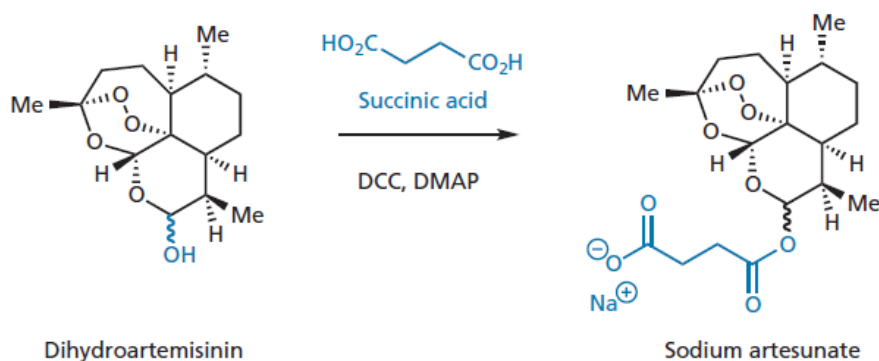
ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์และการออกแบบและพัฒนา ยา (structure-activity relationships, drug design and development)

อาร์ทีมิซินินมีความสามารถในการละลายในน้ำได้ต่ำ (3) จึงเกิดการพัฒนายาให้เป็นอนุพันธ์ที่มีการละลายน้ำได้ดีขึ้น และสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปแบบยาฉีดได้ โดยทำการรีดิวซ์หมู่แลกโตน (lactone) ของอาร์ทีมิซินินให้กลายเป็นไดไฮโดรอาร์ทีมิซินิน (dihydroartemisinin, **รูปที่ 7**) ตำแหน่งคาร์บอนที่ถูกเปลี่ยนจากหมู่คาร์บอนิล ($C=O$) ให้เป็นหมู่ไฮดรอกซิล ($-OH$) มีลักษณะเป็นคาร์บอนอสมมาตร (chiral carbon) ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้ทั้ง 2 สเตอริโอไอโซเมอร์ โดยไดไฮโดรอาร์ทีมิซินินมีหมู่ไฮดรอกซิลในโครงสร้างสามารถถูกอัลคิลเลท (alkylate) ให้กลายเป็นอีเทอร์ (ether) ได้ ได้แก่ อาร์ทีมิเทอร์ (artemether)

และอาร์ทีอีเทอร์ (arteether) ดังแสดงการเกิดปฏิกิริยาในรูปที่ 7 นอกจากนี้ไดไฮโดรอาร์ทีมิซินินสามารถเกิดปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชัน (esterification) ได้เช่นกัน โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาระหว่างไดไฮโดรอาร์ทีมิซินินและกรดซัคซินิก (succinic acid) คือโซเดียมอาร์ทีซูนัต (sodium artesunate) ซึ่งมีความสำคัญและใช้อย่างแพร่หลาย ดังแสดงในรูปที่ 8 (1-3)



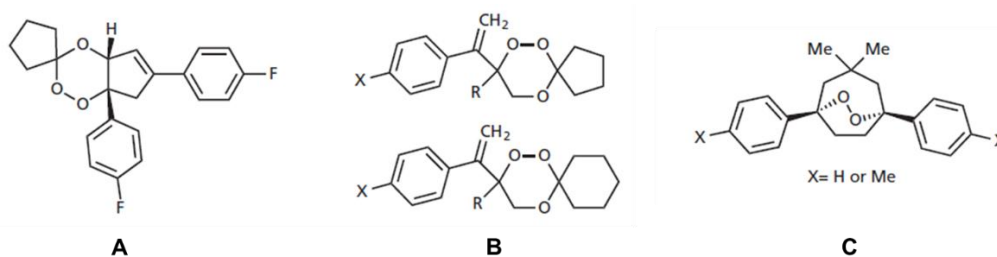
รูปที่ 7 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนอาร์ทีมิซินินให้กลายเป็นไดไฮโดรอาร์ทีมิซินิน และ อาร์ทีมีเทอร์กับอาร์ทีอีเทอร์ (1)



รูปที่ 8 ปฏิกิริยาการเปลี่ยนไดไฮโดรอาร์ทีมิซินินให้เป็นโซเดียมอาร์ทีซูนัต (1)

ยาต้านมาลาเรียที่ถูกพัฒนาขึ้นจากอาร์ทีมิซินิน มีความสามารถในการละลายน้ำ (ไดไฮโดรอาร์ทีมิซินินและโซเดียมอาร์ทีซูนัต) และน้ำมัน (อาร์ทีมีเทอร์และอาร์ทีอีเทอร์) ได้ดีขึ้น ทำให้มีประสิทธิภาพด้านการออกฤทธิ์ต้านมาลาเรียดีกว่าอาร์ทีมิซินิน จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าหมู่คาร์บอนิลในวงแหวนแลกโตน (lactone ring) ของอาร์ทีมิซินินไม่ได้จำเป็นต่อการออกฤทธิ์

หากพิจารณาจากโครงสร้างของอาร์ทีมิซินินที่มีลักษณะเป็น tetracyclic ซึ่งมีศูนย์กลางอสมมาตรรวมทั้งหมด 7 ตำแหน่ง การสังเคราะห์โครงสร้าง 2 แบบนี้ทำได้ยาก จึงมีการพัฒนาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถสังเคราะห์ได้ง่ายและยังคงมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับสารต้นแบบ (lead compound) โครงสร้างที่มีความจำเป็นได้แก่ วงแหวน trioxane เกิดการสังเคราะห์ได้เป็น fenozan (รูปที่ 9A) ที่มีลักษณะเป็นวงแหวน tricyclic และมีศูนย์กลางอสมมาตร 2 ตำแหน่ง ซึ่งโครงสร้างนี้มีฤทธิ์เทียบเคียงกับอาร์ทีอีเทอร์และโซเดียมอาร์ทีซูนัต ส่วนโครงสร้างอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เทียบเคียงกับอาร์ทีมิซินินได้แก่ bicyclic spiroalkyl trioxane (รูปที่ 9B) นอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์ endoperoxide ที่มีลักษณะสมมาตร โดยมุ่งหวังให้คงลักษณะการเกิดอนุมูลอิสระผ่านการดึงไฮโดรเจน (hydrogen abstraction) ซึ่งสารนี้มีความแรงเป็น 7 เท่าของอาร์ทีมิซินิน (รูปที่ 9C) แม้ว่าในปัจจุบันสารที่เป็นอนุพันธ์ของอาร์ทีมิซินินที่มีโครงสร้างอย่างง่าย (fenozan, bicyclic spiroalkyl trioxane และ symmetrical analogues of artemisinin) จะไม่ได้เป็นที่นิยมในการใช้ทางคลินิก แต่สามารถสรุปได้ว่าการพัฒนาสารต้นแบบให้เป็นสารที่มีโครงสร้างอย่างง่ายยังคงออกฤทธิ์ได้ดีเช่นกัน (1-3)

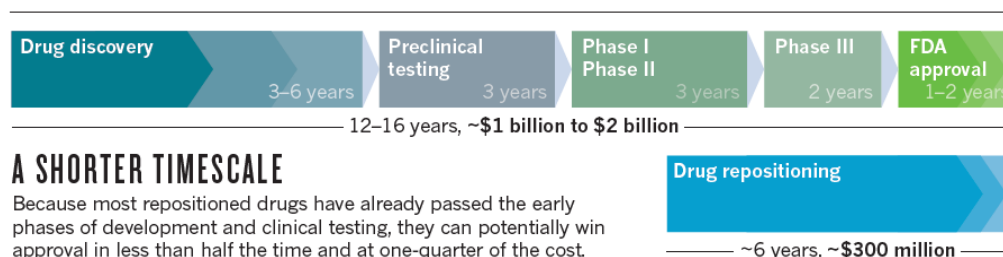


รูปที่ 9 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ (A) fenozan (B) bicyclic spiroalkyl trioxane และ (C) symmetrical analogues of artemisinin (1)

จากทั้งหมดนี้ สรุปได้ว่าหมู่ endoperoxide ใน dioxane/trioxane rings เป็นโครงสร้างที่จำเป็นที่ก่อให้เกิดฤทธิ์ต้านมาลาเรียหรือเรียกอีกอย่างว่าเป็น pharmacophore สำหรับฤทธิ์ต้านมาลาเรีย

Drug repurposing

Drug repurposing คือ การนำยาใด ๆ มารักษาโรคอื่นนอกเหนือจากข้อบ่งใช้ในปัจจุบัน (17-20) อาจใช้ปริมาณยาเท่าเดิมหรือต่างจากเดิม ซึ่งข้อดีหลักของวิธีการนี้ คือ มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์และพิษวิทยาของยาที่ต้องการศึกษาแล้ว อาจส่งผลให้สามารถลดค่าใช้จ่าย/ระยะเวลาและจำนวนอาสาสมัครได้ (รูปที่ 10) และอาจเป็นหนึ่งในวิธีที่สามารถปรับปรุงผลการรักษาทางคลินิกซึ่งส่งผลดีต่อผู้ป่วย (17, 18) ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงงานวิจัยที่มีการทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งของอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์



รูปที่ 10 การทำ drug repurposing หรือ drug repositioning ใช้ระยะเวลาและค่าใช้จ่ายลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับขั้นตอนการพัฒนาที่เริ่มใหม่ตั้งแต่ต้น (19)

ฤทธิ์ต้านมะเร็งของอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์

มีการวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านมะเร็งของอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์ตั้งแต่ช่วงทศวรรษที่ 1990 (21, 22) และพบว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็งในมะเร็งหลายชนิด โดยส่วนใหญ่งานวิจัยเป็นการทดสอบในระดับหลอดทดลอง (*in vitro*) และสัตว์ทดลอง (*in vivo*) เช่น มะเร็งเต้านม (23-25) มะเร็งต่อมลูกหมาก (26) มะเร็งปอด (27, 28) มะเร็งตับอ่อน (29, 30) มะเร็งตับชนิดท่อน้ำดี (31) เป็นต้น ซึ่งงานวิจัยในผู้ป่วยโรคมะเร็งยังมีจำกัด (32)

ในปี 2015 มีรายงานการทำ clinical trial โดยใช้วิธี randomized double-blind controlled trial ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง colorectal จากผู้ป่วยจำนวน 23 คน ได้แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม [1] กลุ่มที่ได้รับยาอาร์ทีมิซินินด้วยการรับประทานขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน ($n = 12$) และ [2] กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($n = 11$) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มรับประทานยาต่อเนื่องเป็นเวลา 14 วันก่อนเข้ารับการผ่าตัด เมื่อทำการผ่าตัดและเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งเพื่อย้อมด้วย Tunel assay ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในการบ่งชี้เซลล์ที่ตายด้วยกระบวนการอะพอพโทซิส (apoptosis) โดยตั้งเกณฑ์ไว้ที่พบเซลล์อะพอพโทซิสมากกว่า 7 % ของ

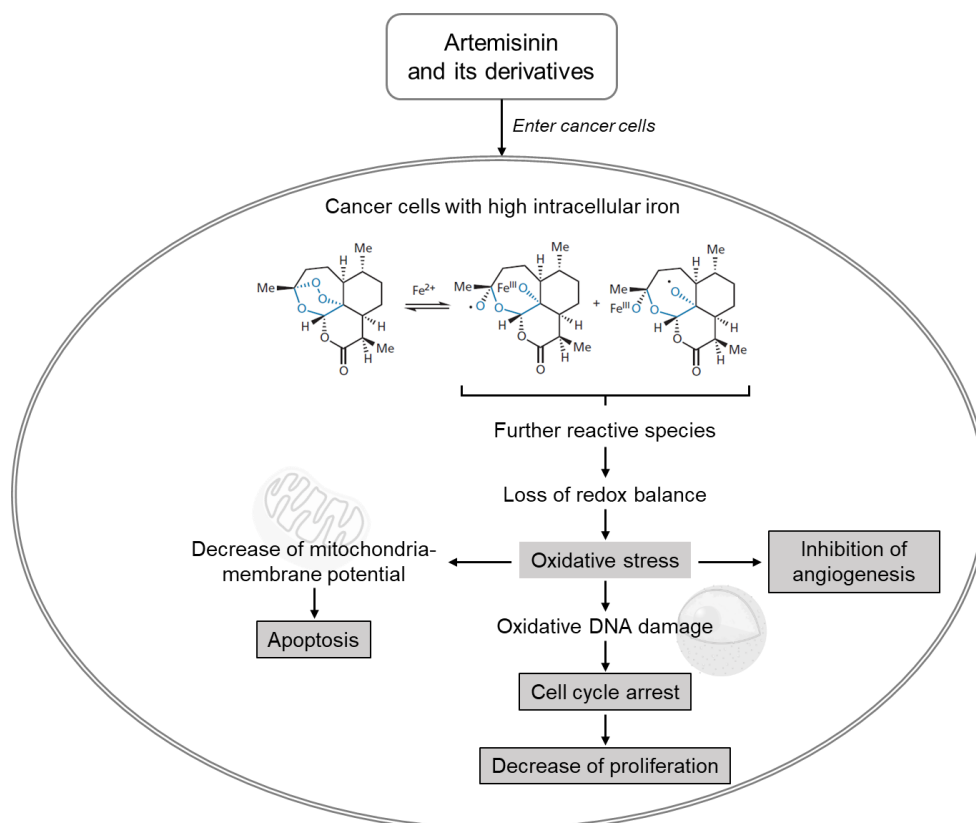
เซลล์มะเร็ง พบว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับอาร์ทีซูเนตมีเปอร์เซ็นต์เซลล์อะพอโทซิสผ่านเกณฑ์จำนวน 8 คนซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งมีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์จำนวน 6 คน นอกจากนี้ทำการติดตามการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ของมะเร็ง colorectal พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับอาร์ทีซูเนตมีการกลับเป็นซ้ำ 1 คน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการกลับเป็นซ้ำถึง 6 คน (33)

กลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง

มีการเสนอกลไกที่เป็นไปได้มากมาย โดยกลไกหลักเกิดจากโครงสร้าง endoperoxide ไปกระตุ้นให้เกิดการตายแบบอะพอโทซิส การตายแบบเนโครซิส (necrosis) ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenesis) นอกจากนี้พบว่าอาร์ทีมิซินินมีฤทธิ์ยับยั้งการโตของมะเร็งที่ G_1 (G_1 arrest) ในขณะที่อนุพันธ์ของอาร์ทีมิซินิน ได้แก่ ไดไฮโดรอาร์ทีมิซินินและอาร์ทีซูเนตมีฤทธิ์ยับยั้งการโตของมะเร็งที่ G_2/M (G_2/M phase arrest) (23, 25, 26, 28, 34, 35)

การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งอาศัยการส่งสัญญาณผ่านวิถีต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องมากมาย เช่น PI3K-Akt, TGF- β , Wnt/ β -catenin, Erk signaling pathways เป็นต้น อาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์มีฤทธิ์ยับยั้งการส่งผ่านสัญญาณต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ (27, 32, 34, 36, 37) อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับตำแหน่งที่อาร์ทีมิซินินเข้าจับและส่งผลต่อ signaling pathway ได้อย่างไร

เซลล์มะเร็งมีการสะสมไอออนเหล็กไวโนเซลล์ เนื่องจากไอออนเหล็กจำเป็นต่อการแบ่งตัวและกระบวนการอื่น ๆ ของเซลล์มะเร็ง (38, 39) ดังนั้นเมื่ออาร์ทีมิซินินเข้าสู่เซลล์มะเร็ง ไอออนเหล็กเฟอร์รัสในเซลล์มะเร็งจะกระตุ้นให้เกิดเป็นอนุมูลอิสระว่องไวสูงผ่านโครงสร้าง endoperoxide ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์เดียวกับการกำจัด *Plasmodium* การเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระจะรบกวนการทำงานของไลโซโซมและกระบวนการส่งผ่านอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตาย (40, 41) นอกจากนี้ oxidative stress ที่เกิดขึ้นนอกจากจะทำให้เซลล์มะเร็งสูญเสียสมดุลรีดอกซ์ (redox balance) (42, 43) และทำให้เกิดการตายแล้ว ยังส่งผลให้เกิดกระบวนการอื่น ๆ อีกด้วย เช่น การหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle arrest), การยับยั้งการโต (anti-proliferation), การยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ซึ่งทั้งหมดนี้ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตายในที่สุด (32) แม้ว่าการให้อาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์ในขนาดต่ำมีแนวโน้มจะทำให้เกิดการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์และการให้ในขนาดสูงมีแนวโน้มจะทำให้เซลล์มะเร็งตายแบบอะพอโทซิส (44-46) อย่างไรก็ตามการออกฤทธิ์ของอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์ต่อเซลล์มะเร็งยังมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ชนิดของเซลล์มะเร็ง ปริมาณไอออนเหล็กในเซลล์มะเร็ง การแสดงออกของโปรตีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตายแบบอะพอโทซิส เช่น antiapoptotic/proapoptotic proteins เป็นต้น



รูปที่ 11 กลไกที่เป็นไปได้ของอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์ในการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง

บทสรุป

อาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์เป็นยาโรคมาลาเรียที่ถูกพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้มีการละลายที่เหมาะสมกับการบริหารทั้งทางการรับประทานและการฉีด เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ต้านมาลาเรียผ่านการกระตุ้นอนุมูลอิสระซึ่งมีผลทำให้เชื้อมาลาเรียตาย ด้วยตัวอนุมูลอิสระเองมีความเกี่ยวข้องกับหลากหลายโรค เช่น กระบวนการอักเสบและการเกิดมะเร็ง ทำให้มองเห็นความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาอาร์ทีมิซินินและอนุพันธ์ไปใช้ในข้อบ่งชี้อื่น ๆ เพื่อลดขั้นตอนการพัฒนาฯ ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการใช้ยาดังกล่าวถูกลง ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้นอีกทั้งอาจเป็นหนึ่งในยาต้านมะเร็งที่ได้ผลดีและสามารถปรับปรุงคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry: OUP Oxford; 2013.
2. Wilson CO, Beale JM, and Block JH. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 12th ed. / ed. Wilson CO, Beale JM, Block JH, editors. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
3. Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

4. Cui L, Su XZ. Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. Expert review of anti-infective therapy. 2009 Oct;7(8):999-1013. PubMed PMID: 19803708. Pubmed Central PMCID: 2778258. eng.
5. Vyas N, Avery BA, Avery MA, Wyandt CM. Carrier-mediated partitioning of artemisinin into *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(1)(0066-4804 (Print)):105-9. eng.
6. Garcia JE, Puentes A, Patarroyo ME. Developmental biology of sporozoite-host interactions in *Plasmodium falciparum* malaria: implications for vaccine design. Clinical microbiology reviews. 2006 Oct;19(4):686-707. PubMed PMID: 17041140. Pubmed Central PMCID: 1592691. eng.
7. Michalakis Y, Renaud F. Malaria: Evolution in vector control. Nature. 2009;462(7271)(1476-4687 (Electronic)):298-300. eng.
8. Decker A, Solomon EI. Comparison of FeIV=O heme and non-heme species: electronic structures, bonding, and reactivities. Angewandte Chemie. 2005 Apr 8;44(15):2252-5. PubMed PMID: 15719352. eng.
9. Posner GH, Wang D, Cumming JN, Oh CH, French AN, Bodley AL, et al. Further evidence supporting the importance of and the restrictions on a carbon-centered radical for high antimalarial activity of 1,2,4-trioxanes like artemisinin. J Med Chem. 1995;38(13)(0022-2623 (Print)):2273-5. eng.
10. Meshnick SR. Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. International journal for parasitology. 2002 Dec 4;32(13):1655-60. PubMed PMID: 12435450. eng.
11. Bridgford JL, Xie SC, Cobbold SA, Pasaje CFA, Herrmann S, Yang T, et al. Artemisinin kills malaria parasites by damaging proteins and inhibiting the proteasome. Nat Commun. 2018 Sep 18;9(1):3801. PubMed PMID: 30228310. Pubmed Central PMCID: 6143634.
12. Wang J, Zhang CJ, Chia WN, Loh CC, Li Z, Lee YM, et al. Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in *Plasmodium falciparum*. Nat Commun. 2015 Dec 22;6(2041-1723 (Electronic)):10111. PubMed PMID: 26694030. Pubmed Central PMCID: 4703832. eng.
13. White NJ. Qinghaosu (artemisinin): the price of success. Science. 2008 Apr 18;320(5874):330-4. PubMed PMID: 18420924. eng.
14. Zhu C, Cook SP. A concise synthesis of (+)-artemisinin. Journal of the American Chemical Society. 2012 Aug 22;134(33):13577-9. PubMed PMID: 22866604. eng.
15. Tsuruta H, Paddon CJ, Eng D, Lenihan JR, Horning T, Anthony LC, et al. High-level production of amorpho-4,11-diene, a precursor of the antimalarial agent artemisinin, in *Escherichia coli*. PloS one. 2009;4(2):e4489. PubMed PMID: 19221601. Pubmed Central PMCID: 2637983. eng.
16. O'Neill PM, Barton VE, Ward SA. The molecular mechanism of action of artemisinin--the debate continues. Molecules. 2010;15(3)(1420-3049 (Electronic)). eng.
17. Corsello SM, Bittker JA, Liu Z, Gould J, McCarren P, Hirschman JE, et al. The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource. Nature medicine. 2017 Apr 7;23(4):405-8. PubMed PMID: 28388612. Pubmed Central PMCID: 5568558. eng.

18. Gupta SC, Sung B, Prasad S, Webb LJ, Aggarwal BB. Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. *Trends in pharmacological sciences*. 2013 Sep;34(9):508-17. PubMed PMID: 23928289. eng.
19. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016;534(7607)(1476-4687 (Electronic)):314-6. eng.
20. Oprea TI, Mestres J. Drug repurposing: far beyond new targets for old drugs. *The AAPS journal*. 2012 Dec;14(4):759-63. PubMed PMID: 22826034. Pubmed Central PMCID: 3475856. eng.
21. Lai H, Singh NP. Selective cancer cell cytotoxicity from exposure to dihydroartemisinin and holotransferrin. *Cancer letters*. 1995 May 4;91(1):41-6. PubMed PMID: 7750093. eng.
22. Moore JC, Lai H, Li JR, Ren RL, McDougall JA, Singh NP, et al. Oral administration of dihydroartemisinin and ferrous sulfate retarded implanted fibrosarcoma growth in the rat. *Cancer letters*. 1995 Nov 27;98(1):83-7. PubMed PMID: 8529210. eng.
23. Chen K, Shou LM, Lin F, Duan WM, Wu MY, Xie X, et al. Artesunate induces G2/M cell cycle arrest through autophagy induction in breast cancer cells. *Anti-cancer drugs*. 2014;25(6)(1473-5741 (Electronic)):652-62. eng.
24. Hamacher-Brady A, Stein HA, Turschner S, Toegel I, Mora R, Jennewein N, et al. Artesunate activates mitochondrial apoptosis in breast cancer cells via iron-catalyzed lysosomal reactive oxygen species production. *The Journal of biological chemistry*. 2011 Feb 25;286(8):6587-601. PubMed PMID: 21149439. Pubmed Central PMCID: 3057810. eng.
25. Tin AS, Sundar SN, Tran KQ, Park AH, Poindexter KM, Firestone GL. Antiproliferative effects of artemisinin on human breast cancer cells requires the downregulated expression of the E2F1 transcription factor and loss of E2F1-target cell cycle genes. *Anti-cancer drugs*. 2012 Apr;23(4):370-9. PubMed PMID: 22185819. eng.
26. Willoughby JA, Sr., Sundar SN, Cheung M, Tin AS, Modiano J, Firestone GL. Artemisinin blocks prostate cancer growth and cell cycle progression by disrupting Sp1 interactions with the cyclin-dependent kinase-4 (CDK4) promoter and inhibiting CDK4 gene expression. *The Journal of biological chemistry*. 2009 Jan 23;284(4):2203-13. PubMed PMID: 19017637. Pubmed Central PMCID: 2629082. eng.
27. Tong Y, Liu Y, Zheng H, Zheng L, Liu W, Wu J, et al. Artemisinin and its derivatives can significantly inhibit lung tumorigenesis and tumor metastasis through Wnt/beta-catenin signaling. *Oncotarget*. 2016;7(21)(1949-2553 (Electronic)):31413-28. eng.
28. Zhao Y, Jiang W, Li B, Yao Q, Dong J, Cen Y, et al. Artesunate enhances radiosensitivity of human non-small cell lung cancer A549 cells via increasing NO production to induce cell cycle arrest at G2/M phase. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(12)(1878-1705 (Electronic)):2039-46. eng.
29. Chen H, Sun B, Wang S, Pan S, Gao Y, Bai X, et al. Growth inhibitory effects of dihydroartemisinin on pancreatic cancer cells: involvement of cell cycle arrest and inactivation of nuclear factor-kappaB. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2010 Jun;136(6):897-903. PubMed PMID: 19941148. eng.

30. Eling N, Reuter L, Hazin J, Hamacher-Brady A, Brady NR. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Oncoscience*. 2015;2(5)(2331-4737 (Print)):517-32. eng.
31. Guragain D, Seubwai W, Kobayashi D, Silsinivanit A, Vaeteewoottacharn K, Sawanyawisuth K, et al. Artesunate and chloroquine induce cytotoxic activity on cholangiocarcinoma cells via different cell death mechanisms. *Cellular and molecular biology*. 2018 Jul 30;64(10):113-8. PubMed PMID: 30084802. eng.
32. Bhaw-Luximon A, Jhurry D. Artemisinin and its derivatives in cancer therapy: status of progress, mechanism of action, and future perspectives. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2017 Mar;79(3):451-66. PubMed PMID: 28210763. eng.
33. Krishna S, Ganapathi S, Ster IC, Saeed ME, Cowan M, Finlayson C, et al. A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. *EBioMedicine*. 2015 Jan;2(1):82-90. PubMed PMID: 26137537. Pubmed Central PMCID: 4484515. eng.
34. Dong F, Tian H, Yan S, Li L, Dong X, Wang F, et al. Dihydroartemisinin inhibits endothelial cell proliferation through the suppression of the ERK signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2015;35(5)(1791-244X (Electronic)):1381-7. eng.
35. Tran KQ, Tin AS, Firestone GL. Artemisinin triggers a G1 cell cycle arrest of human Ishikawa endometrial cancer cells and inhibits cyclin-dependent kinase-4 promoter activity and expression by disrupting nuclear factor-kappaB transcriptional signaling. *Anti-cancer drugs*. 2014 Mar;25(3):270-81. PubMed PMID: 24296733. Pubmed Central PMCID: 4172338. eng.
36. Firestone GL, Sundar SN. Anticancer activities of artemisinin and its bioactive derivatives. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009 Oct 30;11(1462-3994 (Electronic)):e32. PubMed PMID: 19883518. eng.
37. Huang C, Ba Q, Yue Q, Li J, Li J, Chu R, et al. Artemisinin rewires the protein interaction network in cancer cells: network analysis, pathway identification, and target prediction. *Molecular bioSystems*. 2013 Dec;9(12):3091-100. PubMed PMID: 24085322. eng.
38. Torti SV, Torti FM. Ironing out cancer. *Cancer research*. 2011 Mar 1;71(5):1511-4. PubMed PMID: 21363917. Pubmed Central PMCID: 3079335. eng.
39. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(5)(1474-1768 (Electronic)):342-55. eng.
40. Mercer AE, Copple IM, Maggs JL, O'Neill PM, Park BK. The role of heme and the mitochondrion in the chemical and molecular mechanisms of mammalian cell death induced by the artemisinin antimalarials. *The Journal of biological chemistry*. 2011 Jan 14;286(2):987-96. PubMed PMID: 21059641. Pubmed Central PMCID: 3020783. eng.
41. Yang ND, Tan SH, Ng S, Shi Y, Zhou J, Tan KS, et al. Artesunate induces cell death in human cancer cells via enhancing lysosomal function and lysosomal degradation of ferritin. *The Journal of biological chemistry*. 2014 Nov 28;289(48):33425-41. PubMed PMID: 25305013. Pubmed Central PMCID: 4246098. eng.

42. Kumari S, Badana AK, G MM, G S, Malla R. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomarker insights*. 2018;13(1177-2719 (Print)):1177271918755391. PubMed PMID: 29449774. Pubmed Central PMCID: 5808965. eng.
43. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free radical research*. 2010 May;44(5):479-96. PubMed PMID: 20370557. Pubmed Central PMCID: 3880197. eng.
44. Crespo-Ortiz MP, Wei MQ. Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2012;2012(1110-7251 (Electronic)):247597. PubMed PMID: 22174561. Pubmed Central PMCID: 3228295. eng.
45. Du JH, Zhang HD, Ma ZJ, Ji KM. Artesunate induces oncosis-like cell death *in vitro* and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts *in vivo*. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2010;65(5)(1432-0843 (Electronic)):895-902. eng.
46. Du XX, Li YJ, Wu CL, Zhou JH, Han Y, Sui H, et al. Initiation of apoptosis, cell cycle arrest and autophagy of esophageal cancer cells by dihydroartemisinin. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2013 Jun;67(5):417-24. PubMed PMID: 23582790. eng.