สารยับยั้งมะเร็งจากเชื้อรา

จันทร์แรม รูปขำ
นักวิจัยชำนาญการ
ฝ่ายเครื่องมือและวิจัยทางวิทยาศาสตร์
สถาบันวิจัยและพัฒนาแห่งมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

Paclitaxel หรือTaxol เป็นยารักษามะเร็งที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เป็นสารในกลุ่ม diterpenoid alkaloid สารนี้สกัดมาจากเปลือกของต้นยิว (Pacific yew; *Taxus brevifolia*) การผลิตสาร Taxol จากต้นยิวประสบปัญหาเนื่องจากเป็นพืชที่เจริญเติบโตช้าและจัดเป็นพืชหายากและใกล้สูญพันธุ์ (Rare and endangered species) (Zhao *et al*., 2011) จึงไม่เพียงพอต่อการรักษาโรคมะเร็ง สำหรับสาร Taxol ที่ใช้ฉีดให้ผู้ป่วยต่อครั้งต้องใช้ในปริมาณมากถึง 2 กรัม ซึ่งในการผลิตสาร Taxol 1 กิโลกรัม ต้องใช้เปลือกของต้นยิวมากถึง 13,500 กิโลกรัม (Pezzuto, 1996) ในขณะที่ความต้องการใช้ยาในการรักษามะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว อีกทั้งยาจากการสังเคราะห์ทางเคมียังมีต้นทุนสูงในการผลิต ปกติแล้วการสังเคราะห์สาร Taxol ใน *Taxus* spp. มีขั้นตอนในการสังเคราะห์เอมไซม์ต่าง ๆ ในกระบวนการ 19 ขั้นตอน โดยใช้สารกลุ่ม diterpenoid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ geranylgeranyl diphosphate (GGPP) ที่ได้มาจากวิถีของ deoxyxylulose-5-phosphate และวิถีของ mevalonate (MEP) ให้เป็นเอมไซม์ taxadiene synthase สังเคราะห์ taxa-4(5),11(12)-diene ซึ่งเป็นเอมไซม์แรกในการสังเคราะห์ Taxol

ความสนใจสาร Taxol ที่ผลิตได้จากแหล่งอื่นนั้น มีงานวิจัยที่ศึกษาในเชื้อราที่ผลิตสาร Taxol พบว่ามีเชื่อรามากกว่า 50 ชนิด ซึ่งส่วนใหญ่แล้วสายพันธุ์เหล่านั้นจะแยกได้จากต้นยิว (*Taxus* spp) ซึ่งเป็นเชื้อราเอนโดไฟต์ที่อาศัยอยู่กับพืชที่จำเพาะกับเชื้อราเช่น สนไซเปรส แปะก๊วย สนใบพาย สมอเทศ โกงกาง ชบา และพืชสมุนไพร เป็นต้น เชื้อราที่มีความสามารถในการผลิตสาร Taxol ได้แก่ *Achaetomium, Alternaria, Aspergillus, Epicumarumus, Bartalinia, Beauveria, Bionectria, Botryodiplodia, Botrytis, Chaetomium, Cheatomella, Cateromella , Monochaetia, Mucor, Ozonium Papulaspora, Penicillium, Periconia, Pestalotia, Pestalotiopsis, Phoma, Phomopsis, Phyllosticta, Pithomyces, Sporormia, Taxomyces, Trichothecium, Tubercularia,* และ *Xylaria* (Flores-Bustamante et al., 2010; Shrestha et al., 2001; Zhou et al., 2010; Lou et al., 2011)

การจำแนกเชื้อราที่สร้างสาร Taxol สามารถใช้วิธีทางอณูชีววิทยาโดยใช้เทคนิค PCR (polymerase chain reaction) ใช้ไพรเมอร์ที่จำเพาะกับยีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์สาร Taxol เช่น ยีน taxadiene synthase (TS), 10-deacetylbaccatin III-10-O-acetyl transferase (DBAT) และ C-13 phenylpropanoid - CoA acyltransferase (BAPT) เป็นวิธีเบื้องต้นที่ใช้ในการตรวจสอบเชื้อราที่มียีนเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างสาร Taxol (Zhou et al., 2007; Zhang et al., 2008)

แม้นว่าการค้นพบเชื้อราที่ใช้รักษามะเร็งจะมีมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 แต่การผลิตเชิงการค้ายังไม่นิยม เนื่องจากในสายพันธุ์ของเชื้อรายังมีความไม่เสถียรหลังจากเพาะเลี้ยงไปแล้วการผลิตสาร Taxol ลดลงบางครั้งสูญเสียความสามารถในการผลิตสาร อาจเกิดขึ้นในระดับพันธุกรรม หรือเกิดจากสภาวะแวดล้อม ความเครียด การเลี้ยงเชื้อในห้องปฏิบัติการทำให้เชื้อไม่มีการแข่งขัน ยีนไม่ถูกกระตุ้นจึงไม่ผลิตสาร Taxol เมื่อเติมสารสกัดจากต้นยิวลงไปในอาหารที่เลี้ยงพบว่ามีการสร้างสาร Taxol เพิ่มขึ้นถึง 100 เท่า (Stierle et al., 1995) อย่างไรก็ตามข้อดีของการใช้เชื้อราในการผลิตทางอุตสาหกรรมมีอยู่มาก ดังนั้นการหันมาใช้เชื้อราในการผลิตยารักษามะเร็งจึงเป็นอีกแนวทางเลือกหนึ่ง

บรรณานุกรม

Flores-Bustamante, Z. R., Rivera-Orduña, F. N., Martínez-Cárdenas, A. and Flores-Cotera, L. B. 2010. Microbial paclitaxel: advances and perspectives. *The Journal of antibiotics*, *63*(8), 460.

Lou, J., Niu, X., Yan, F., Pan, J. and Zhu, X. 2011. Recent progresses in the studies of taxol and taxane-producing fungi. *Mycosystema*, *30*(2), 158-167.

Pezzuto, J. 1996. Taxol production in plant cell culture comes of age. *Nature Biotechnology*, *14*(9), 1083.

Shrestha, K., Strobel, G. A., Shrivastava, S. P. and Gewali, M. B. 2001. Evidence for paclitaxel from three new endophytic fungi of Himalayan yew of Nepal. *Planta medica*, *67*(04), 374-376.

Stierle, A., Strobel, G., Stierle, D., Grothaus, P. and Bignami, G. 1995. The search for a taxol-producing microorganism among the endophytic fungi of the Pacific yew, Taxus brevifolia. *Journal of Natural Products*, *58*(9), 1315-1324.

Zhang, P., Zhou, P. P., Jiang, C., Yu, H. and Yu, L. J. 2008 Screening of taxol-producing fungi based on PCR amplification from Taxus. *Biotechnology letters*, *30*(12), 2119.

Zhao, J., Zhou, L., Wang, J., Shan, T., Zhong, L., Liu, X. and Gao, X. 2010. Endophytic fungi for producing bioactive compounds originally from their host plants. *Curr Res, Technol Educ Trop Appl Microbiol Microbial Biotechnol*, *1*, 567-576.

Zhao, J., Bane, S., Snyder, J. P., Hu, H., Mukherjee, K., Slebodnick, C. and Kingston, D. G. 2011. Design and synthesis of simplified taxol analogs based on the T-Taxol bioactive conformation. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *19*(24), 7664-7678.

Zhou, X., Zhu, H., Liu, L., Lin, J. and Tang, K. 2010. A review: recent advances and future prospects of taxol-producing endophytic fungi. *Applied microbiology and biotechnology*, *86*(6), 1707-1717.

Zhou, X., Wang, Z., Jiang, K., Wei, Y., Lin, J., Sun, X. and Tang, K. 2007. Screening of taxol-producing endophytic fungi from Taxus chinensis var. mairei. *Applied Biochemistry and Microbiology*, *43*(4), 439-443.