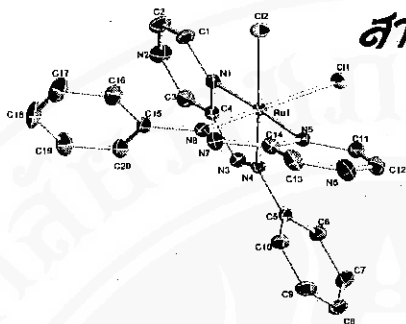


สารประกอบเชิงซ้อนกับยาต้านมะเร็ง



ดวงรัตน์ ทองคำ และ ปวีณา หนูคง
โปรแกรมวิชาเคมี

มะเร็ง (malignant tumor or cancer) เป็นเนื้องอกชนิดร้ายเกิดเนื่องจากเซลล์มีคุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้มีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนมากขึ้นจนกลายเป็นก้อนเนื้อใหญ่ หรือที่เรียกกันว่า “เนื้องอก” (tumors) โรคมะเร็งเป็นโรคร้ายที่คร่าชีวิตมนุษย์ในแต่ละปีเป็นจำนวนมาก และในปัจจุบันยังไม่มีตัวยาตัวใดที่มีประสิทธิภาพเพียงพอที่รักษาโรคร้ายชนิดนี้ให้หายขาด

ปัจจุบันนักวิชาการและนักโภชนาการหลายกลุ่มพยายามศึกษาต่อต้านมะเร็งจากพืชสมุนไพรและจากธรรมชาติกันอย่างแพร่หลาย สถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาได้จัดตั้งหน่วยงาน Cancer Chemotherapy National Service Centre (CCNSC) ทำการสำรวจหาสารแสดงฤทธิ์จากสารสกัดของสมุนไพรเป็นส่วนใหญ่ โดยสำรวจสารสกัดจากพืช 39,000 ตัวอย่าง พบว่าพืชกว่า 1,500 สกุก และมากกว่า 3,000 ชนิด มีจำนวนสารสกัดประมาณ 114,000 ตัวอย่าง ที่สามารถยืนยันว่าสารแสดงฤทธิ์มีเพียง 4,800 กว่าตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 4.3 เท่านั้น

การศึกษาด้านมะเร็งอีกทางเลือกหนึ่งนอกเหนือจากการใช้สมุนไพรคือการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (invasion) ไม่ให้แพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะอื่นๆ ได้ สารประกอบเชิงซ้อนที่เป็นที่รู้จักกันดีและได้มีการทดสอบใช้จริงในผู้ป่วย คือ สารที่มีชื่อว่า cisplatin หรือ $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ หรือ cis -diamminedichloroplatinum(II) ด้วยยาชนิดนี้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลทินัมกับลิแกนด์คลอโรและแอมมีน ดังภาพ 1 ซึ่งพบว่าในขั้นตอนการรักษาจริงเกิดผลข้างเคียงกับผู้ป่วยค่อนข้างสูง ต่อมาจึงได้มีการปรับปรุงประสิทธิภาพของตัวยาชนิดนี้ โดยการเปลี่ยนชนิดของโลหะหรือชนิดของลิแกนด์ เช่น เปลี่ยนชนิดของโลหะเป็นโลหะโรเดียมหรือโลหะรูทีเนียม ส่วนลิแกนด์ เช่น ลิแกนด์ในกลุ่มเอโซอิมิน (azoimine) เป็นต้น



ภาพ 1. cisplatin หรือ $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$.

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับสารประกอบเชิงซ้อน

ธาตุทรานสิชันสามารถสร้างพันธะโคออร์ดิเนตโควาเลนต์ (coordinate covalent) กับกลุ่มของโมเลกุลหรือไอออนเกิดเป็นไอออนเชิงซ้อน (complex ion) ที่สามารถจับกับไอออนหรือไอออนเชิงซ้อนอื่นที่มีประจุตรงข้ามได้ เกิดเป็นโมเลกุลของเกลือเชิงซ้อนที่เรียกว่าสารประกอบโคออร์ดิเนชัน (coordination compound) หรือสารเชิงซ้อนโคออร์ดิเนชัน (coordination complex) หรือ โลหะเชิงซ้อน (metal complex) ตามนิยามของลิวนิส ลิแกนด์จะประพฤติตัวเป็นเบส (ตัวจ่ายคู่อิเล็กตรอน, electron-pair donor) และโลหะจะประพฤติตัวเป็นกรด (ตัวรับคู่อิเล็กตรอน, electron-pair acceptor) เกิดเป็นปฏิกิริยาระหว่างกรด-เบสนั่นเอง

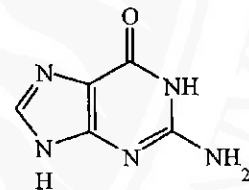
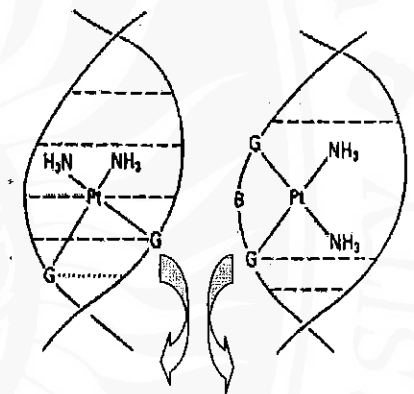
ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับหลักการทำงานของ cisplatin

จากการศึกษาของนักวิทยาศาสตร์พบว่ากลไกการเกิดปฏิกิริยาของ cisplatin หรือ $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ ในการเข้าไปยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเกิดจากการที่โมเลกุลของ cisplatin เข้าไปเกิดพันธะกับโมเลกุลของเบสกวานีน (guanines) ในสาย DNA ดังภาพ 2 นั่นคือเมื่ออะตอมของลิแกนด์คลอไรด์ถูกไฮโดรไลซ์ (hydrolyze) หรืออาจกล่าวได้ว่าโมเลกุลของน้ำในเซลล์มะเร็งเข้าไปแทนที่อะตอมคลอไรด์ในสารประกอบเชิงซ้อน ส่งผลให้อะตอมของโลหะแพลทินัมสามารถเกิดพันธะกับเบสกวานีนได้ ทำให้

กระบวนการ DNA replication ของเซลล์มะเร็งถูกยับยั้ง ไม่มีการเจริญเติบโตเพิ่มขึ้น

สารประกอบเชิงซ้อนของโลหะรูทีเนียมกับยาต้านมะเร็ง

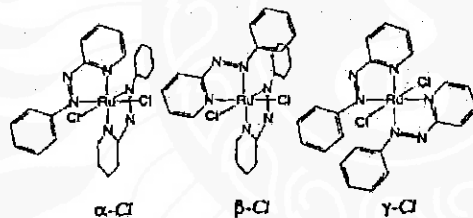
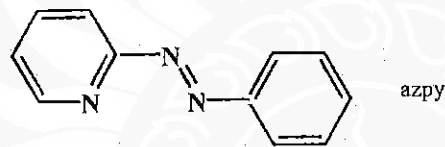
ตลอดระยะเวลาที่ผ่านนักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มได้ให้ความสนใจที่จะพัฒนาตัวยาชนิดใหม่ ๆ เพื่อค้นหาตัวยาที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุด โดยสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะรูทีเนียม เป็นสารสังเคราะห์อีกชนิดหนึ่งที่ได้มีการศึกษาทดลองการเข้าทำปฏิกิริยากับเซลล์มะเร็ง



เบสกวานีน

ภาพ 2. การทำงานของ cisplatin.

ตัวอย่างเช่น จากงานวิจัยของ Velders และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 พบว่าความสามารถในการเข้าทำปฏิกิริยาของสารประกอบเชิงซ้อน α -[Ru(azpy)₂Cl₂] หรือ *cis*-dichlororuthenium (II) (เมื่อลิแกนด์ azpy คือ 2-(phenylazo)pyridine) มีฤทธิ์ด้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าไอโซเมอร์อื่นๆ (ไอโซเมอร์คือสารประกอบที่มีจำนวนอะตอมเท่ากันและมีพันธะเคมีที่เกิดเหมือนกันแต่มีการจัดเรียงตัวในที่ว่างต่างกัน) นั่นคือดีกว่าสารประกอบเชิงซ้อน γ และ β -[Ru(azpy)₂Cl₂] ดังภาพ 3



ภาพ 3. โครงสร้าง ลิแกนด์ azpy และสารประกอบเชิงซ้อน α , γ และ β -[Ru(azpy)₂Cl₂].

โดยความสามารถในการเข้าไปยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งวิเคราะห์ได้จากค่า ID_{50} ค่า ID_{50} เป็นค่าความเข้มข้นของตัวยาที่ทำให้เซลล์ตายไป 50 เปอร์เซ็นต์หรือเซลล์ตายไปครึ่งหนึ่งของเซลล์ทั้งหมด หากค่าที่ได้ต่ำ แสดงว่าตัวยาที่สังเคราะห์นั้นมีประสิทธิภาพสูง ดังตาราง 1

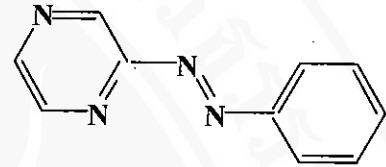
สาร	MCF-7	WIDR	M19	A498	H26
α -Cl	0.6	1.9	0.2	1.2	1.9
β -Cl	4.1	11.2	2.5	8.8	10.6
γ -Cl	5.9	16.6	4.5	15.3	14.8
CPT	2.3	3.2	1.9	7.5	10.6

จากตารางแสดงความสามารถในการเข้าไขว้ยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของสารประกอบเชิงซ้อนทั้งสามชนิดนั้นคือ α , γ และ β -[Ru(azpy)₂Cl₂] เปรียบเทียบกับ cisplatin โดยพิจารณาจากค่า ID₅₀ พบว่าสารประกอบเชิงซ้อน α -[Ru(azpy)₂Cl₂] ให้ค่า ID₅₀ ต่ำที่สุดทุกชนิดของเซลล์มะเร็งที่ทำการศึกษา และสิ่งที่น่าสนใจคือมีค่า ID₅₀ ต่ำกว่า cisplatin อีกด้วย กล่าวคือ สารประกอบเชิงซ้อน α -[Ru(azpy)₂Cl₂] มีความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าสารประกอบตัวอื่นๆ เช่น ในเซลล์ชนิด MCF-7 ใช้ความเข้มข้นเพียง 0.6 μ mol/L ก็สามารถทำให้เซลล์ชนิดนี้ตายไปครึ่งหนึ่ง ส่วน cisplatin ต้องใช้ความเข้มข้นสูงถึง 2.3 μ mol/L

สำหรับกลไกการทำงานของสารประกอบเชิงซ้อนเหล่านี้ถึงแม้ว่ายังไม่สามารถศึกษากลไกการเข้าทำปฏิกิริยาได้ดีนัก แต่คาดว่าน่าจะมีกลไกการทำงานคล้ายกับ cisplatin นั่นคือเมื่ออะตอมคลอไรด์ไฮโดรไลซ์ทำให้อะตอมของโลหะรูทีเนียมสามารถเข้าไปเกิดพันธะกับโมเลกุลของเบสกวานีน (guanines) ในสาย DNA ได้

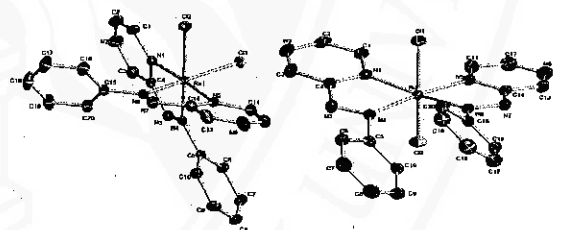
นอกจากนี้จากงานวิจัยของ ดวงรัตน์ ทองคำ ในปี พ.ศ. 2547 ซึ่งได้ทำการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนชนิดใหม่โดยเปลี่ยนชนิดของลิแกนด์เป็นลิแกนด์ 2-(phenylazo)pyrazine

หรือ azine แต่อะตอมของโลหะยังคงเป็นโลหะรูทีเนียม เพื่อจะนำไปศึกษาสมบัติการเป็นสารต่อต้านมะเร็งในโอกาสต่อไป โครงสร้างของลิแกนด์ชนิดนี้แสดงดังภาพ 4



ภาพ 4. โครงสร้างของลิแกนด์ 2-(phenylazo)pyrazine.

จากภาพ ลิแกนด์ azine มีลักษณะคล้ายคลึงกับลิแกนด์ azpy ต่างกันเฉพาะจำนวนอะตอมไนโตรเจนที่เพิ่มขึ้นมา 1 อะตอมเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะรูทีเนียมพบว่าสารประกอบที่ได้เกิดเป็น 3 ไอโซเมอร์เช่นเดียวกับลิแกนด์ azpy ซึ่งไอโซเมอร์ทั้ง 3 ได้แก่ α , γ และ β -[Ru(azine)₂Cl₂] ซึ่งไอโซเมอร์ชนิด α และ γ ได้มีการศึกษาโครงสร้างโดยเทคนิค X-ray Crystallography แสดงดังภาพ 5



α -Ru(azine)₂Cl₂

γ -Ru(azine)₂Cl₂

ภาพ 5. โครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อน α และ γ [Ru(azine)₂Cl₂].

ดังนั้นจึงคาดว่าหากได้นำไปศึกษาสมบัติในการเป็นสารต้านมะเร็งอาจจะให้ผลที่ดีกว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่เคยศึกษาในงานวิจัยชิ้นต่าง ๆ ส่วนในเรื่องกลไกการเกิดปฏิกิริยาก็น่าจะมีความคล้ายคลึงกับกรณีของสารประกอบเชิงซ้อน $[Ru(azpy)_2Cl_2]$ และ cisplatin

การศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนที่มีฤทธิ์ในการต้านมะเร็งนั้นนับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง จะเห็นได้จากที่กล่าวมาข้างต้น ถึงแม้เราจะทราบโครงสร้างทางเคมีและสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของสารประกอบเบื้องต้น แต่การนำไปใช้จริงในมนุษย์ก็ยังคงต้องมีการศึกษาวิจัยต่าง ๆ เช่น ผลข้างเคียงกับผู้ป่วย ดังนั้นเพื่อที่จะให้สารบำบัดโรคมะเร็งมีศักยภาพจึงต้องอาศัยการค้นคว้าวิจัยพร้อมกับศึกษารายละเอียดของความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ เมื่อนั้นโรคมะเร็งก็จะกลายเป็น โรคที่ไม่น่ากลัวอีกต่อไปในอนาคต.

เอกสารอ้างอิง

- Hotze, A. C. G., Velders, A. H., Ugozzoli, F., Biagini-Cingi, M., Manotti-Lanfredi, A. M., Haasnoot, J.G. and Reedijk, J., *Inorg. Chem.*, 2000, 39, 3838-3844.
- Velders, A. H., Kooijman, H., Spek, A. L., Hannsnoot, J. G., Vos, D.D. and Reedijk, J., *Inorg. Chem.*, 2000, 39, 2966-2967.
- Thongkum, D. *Synthesis and Characterization of Ruthenium (II) Complexes with 2-(phenylazo)pyrazine Ligands*. 2004.
- <http://www.gpo.or.th/rdi/htmls/cancer.html>