

บทนำ

สิ่งมีชีวิตจากทะเล ทั้งในกลุ่มของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง สาหร่ายและพืชทะเล และจุลินทรีย์ที่ดำรงชีพได้ในสภาวะที่มีความเค็มสูง เป็นกลุ่มของสิ่งมีชีวิตที่ได้รับความสนใจจากนักวิจัยในสาขาที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนา ยาใหม่จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะในช่วง 2-3 ทศวรรษที่ผ่านมา ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่มีการรายงานการค้นพบสารเคมีชนิดใหม่จากสิ่งมีชีวิตจากทะเลอย่างต่อเนื่อง ประเด็นที่น่าสนใจที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลเหล่านี้ นอกเหนือไปจากการรายงานการค้นพบโครงสร้างแกนชนิดใหม่ที่ยังไม่เคยมีการค้นพบในสิ่งมีชีวิตที่อาศัยบนบกมาก่อน ซึ่งสื่อถึงกระบวนการชีวสังเคราะห์ที่แตกต่างจากสิ่งมีชีวิตบนบก โดยเฉพาะจากพืชสมุนไพรทั่วไปอย่างสิ้นเชิง สารเคมีที่มีการรายงานส่วนหนึ่งยังเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ทั้งในด้านความแรงในการออกฤทธิ์ เป้าหมายการออกฤทธิ์ รวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ ซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างไปจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีการใช้ในทางคลินิกในปัจจุบัน

จนถึงปัจจุบัน มียาที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในสถานพยาบาลทั่วไป ซึ่งได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล หรือมีต้นกำเนิดจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล อยู่เพียง 2 กลุ่มหลักเท่านั้น ได้แก่ ยาต้านมะเร็งกลุ่ม arabinonucleoside เช่น cytarabine และ gemcitabine ซึ่งมีต้นกำเนิดจาก nucleoside จากฟองน้ำ *Tethya crypta* และเปปไทด์จากหอยเต้าปูน (*Conus* peptide) ได้แก่ zinocotide ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่สังเคราะห์เลียนแบบเปปไทด์จากหอยเต้าปูน *Conus magus*

ถึงแม้จะมียาที่ได้จากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติซึ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้ในทางคลินิกโดยทั่วไปในปัจจุบันเพียงไม่กี่รายการ แต่หากเทียบกับระยะเวลา และจำนวนของสารที่ได้จากการรายงานการศึกษาวิจัยในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติโดยรวมทั่วไปแล้ว อัตราส่วนเพียงเล็กน้อยนี้ก็แสดงให้เห็นศักยภาพและแนวโน้มที่ดีของสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลในการเป็นแหล่งที่มาของยาใหม่ และเมื่อรวมกับรายการของสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลซึ่งอยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกในระยะต่าง ๆ แล้ว (ตารางที่ 1) ก็จะสามารถเห็นถึงศักยภาพที่ดีของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ได้จากสิ่งมีชีวิตในทะเลในการเป็นสารต้นแบบในการพัฒนา ยาใหม่ได้อย่างชัดเจน

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเลที่อยู่ระหว่างการพัฒนาทางคลินิก

| ตัวอย่าง | แหล่งที่มา | สถานะการวิจัย |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|
| ecteinascidin 743 (Yondelis [®]) | <i>Ecteinascidia turbinata</i> | Phase III (cancer) |
| AE-941 (eovastat) | shark cartilages | Phase III (cancer) |
| dehydrodidemnin B (Aplidin [®]) | <i>Aplidium albicans</i> | Phase II (cancer) |
| bryostatin 1 | <i>Bugula neritina</i> | Phase II (cancer) |
| soblidotin | <i>Dolabella auricularia</i> | Phase II (cancer) |
| synthatodin | <i>Dolabella auricularia</i> | Phase II (cancer) |
| kahalalide F | <i>Elysia rufescens/Bryopsis</i> sp. | Phase II (cancer) |
| HTI-286 | <i>Cymbastella</i> sp. | Phase II (cancer) |
| squalamine | <i>Squalus acanthias</i> | Phase II (cancer) |
| PM00104 (Zalypsis [®]) | <i>Jurunna funebris</i> | Phase I (cancer) |
| E7389 | <i>Lissodendoryx</i> sp. | Phase I (cancer) |
| ES-285 (spisulosine) | <i>Spisula polynyma</i> | Phase I (cancer) |
| KRN-7000 | <i>Agelas mauritianus</i> | Phase I (cancer) |
| discodermolide | <i>Discodermia dissoluta</i> | Phase I (cancer) |
| GTS-21 | <i>Paranemertes peregrina</i> | Phase I (Alzheimer's disease) |
| CGX-1160 | <i>Conus geographus</i> | Phase I (pain) |
| CGX-1007 | <i>Conus geographus</i> | Phase I (pain) |

ประเด็นที่เป็นที่น่าสนใจเกี่ยวกับตัวอย่างของสารจากสิ่งมีชีวิตในทะเลที่มีการนำมาศึกษาและพัฒนาเพื่อเป็นยาตามที่ได้แสดงในตารางที่ 1 คือ ตัวอย่างที่แสดงเกือบทั้งหมดเป็นสารที่มีแนวโน้มในการนำมาใช้เป็นยาต้านมะเร็ง หรือสารเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและกลไกในการออกฤทธิ์ในรูปแบบที่ใกล้เคียงกับยาต้านมะเร็ง ทั้งนี้ เราอาจพิจารณาได้ว่าเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดจาก 2 สาเหตุหลัก ในทางหนึ่ง ปัจจัยในด้านนโยบาย โดยเฉพาะจากการทุ่มเทงบประมาณจาก National Cancer Institute (NCI) ของสหรัฐอเมริกา เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ทิศทางของการวิจัยส่วนใหญ่มีความโน้มเอียงไปในด้านการแสวงหายาต้านมะเร็ง แต่ทางกลับกัน หากอ้างอิงถึงหลักการพื้นฐานของการศึกษาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเล ซึ่งเป็นที่ทราบทั่วไปว่า สารเคมีที่ได้จากสิ่งมีชีวิตในทะเลที่เป็นกลุ่มเป้าหมายส่วนใหญ่ โดยเฉพาะจากฟองน้ำและเพรียงหัวหอมซึ่งเป็นสัตว์ที่ดำรงชีวิตแบบติดอยู่กับที่นั้น มักจะเป็นสารพิษที่สร้างเพื่อใช้ในการป้องกันตนเอง หรือเพื่อในการจับเหยื่อที่เคลื่อนไหวได้เร็วกว่า ดังนั้น เป้าหมายและกลไกในการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ส่วนใหญ่จึงมุ่งไปที่การรบกวนระบบการทำงานทางสรีรวิทยาหรือชีวเคมีของผู้ล่าหรือเหยื่อ และกลายมาเป็นทิศทางในการปรับปรุงสูตรโครงสร้างและขนาดการใช้ยาจากสารเหล่านี้ เพื่อให้เกิดการทำลายเซลล์หรือจุลินทรีย์ก่อโรคเป็นหลัก

อย่างไรก็ตาม นอกเหนือจากสารที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งหรือฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง การพัฒนาสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลเพื่อการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และทางเภสัชกรรมยังมีทิศทางในการพัฒนาไปในรูปแบบการออกฤทธิ์อื่นๆ อีก ตัวอย่างที่น่าสนใจคือ อนุพันธ์ไคเทอร์ปินในกลุ่ม pseudopteroicins ซึ่งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการเจริญของเซลล์และผลต่อกลไกการเกิดการอักเสบ และในปัจจุบันมีการนำมาพัฒนาเพื่อเป็นสารลบริวารอยและบำรุงผิวในเครื่องสำอางของ Estée Lauder ด้วย

จากตัวอย่างที่อ้างถึงข้างต้น เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นถึงศักยภาพของสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลในฐานะของแหล่งที่มาของยาใหม่ได้เป็นอย่างดี และเป็นที่มาของการดำเนินการวิจัยตามโครงการวิจัยเรื่อง สารที่มีฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์จากสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังและจุลินทรีย์ในทะเลจากเขตอ่าวไทยตอนล่าง ซึ่งเน้นการศึกษาวิจัยและการแสวงหายาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลจากแหล่งที่มาตามทุกระยะในโครงการ โดยมุ่งหาสารเคมีชนิดใหม่ หรือสารที่มีกลไกการออกฤทธิ์ชนิดใหม่ที่ยังไม่มีการรายงานมาก่อน และคาดหวังว่าผลจากการศึกษาวิจัยนี้ จะนำไปสู่การได้มาซึ่งสารกลุ่มนำที่สามารถนำมาเป็นต้นแบบในการพัฒนายาใหม่ได้ต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยเรื่อง สารที่มีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งจากสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง และจุลินทรีย์ในทะเลจากเขตอ่าวไทยตอนล่างนี้ ประกอบด้วย

1. เพื่อแยกสกัด และเพื่อศึกษาสูตรโครงสร้างทางเคมีของสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จาก สัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังในทะเลและจุลินทรีย์จากทะเล โดยเฉพาะสิ่งมีชีวิตจากพื้นที่อ่าวไทยตอนล่าง
2. เพื่อศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ได้ข้างต้น
3. เพื่อพัฒนาความร่วมมือระหว่างกลุ่มนักวิจัยรุ่นใหม่ในสาขาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล ให้เกิดการ สร้างเครือข่ายวิจัยด้านผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและเคมี

ทั้งนี้ จากวัตถุประสงค์เชิงกิจกรรมของโครงการตามที่ระบุข้างต้น ทำให้กรอบกิจกรรมของ โครงการวิจัยนี้แบ่งได้เป็น 2 ส่วนซึ่งได้ดำเนินการคู่ขนานกัน ได้แก่ การศึกษาสารที่มีฤทธิ์เป็นพิษต่อ เซลล์มะเร็ง (รวมถึงฤทธิ์ทางชีวภาพที่สนใจอื่น ๆ หากเป็นไปได้) ในตัวอย่างสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังในทะเล ซึ่งเน้นเฉพาะฟองน้ำและเพรียงหัวหอม และการศึกษาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในลักษณะเดียวกันในตัวอย่าง จุลินทรีย์ที่สามารถดำรงชีพได้ในสภาวะของทะเล (marine-derived environments)

กิจกรรมการวิจัยตามโครงการวิจัยนี้ ประกอบด้วยกิจกรรมหลักดังต่อไปนี้

- การเก็บสำรวจตัวอย่างสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังในทะเล โดยเฉพาะตัวอย่างสัตว์ทะเลในกลุ่มฟองน้ำและ เพรียงหัวหอม และการเตรียมตัวอย่างวัสดุและตะกอนดินเพื่อการแยกเชื้อจุลินทรีย์จากทะเล พื้นที่สำรวจ ที่เป็นเป้าหมายการสำรวจตามโครงการวิจัยนี้ ส่วนใหญ่เป็นพื้นที่ตามแนวชายฝั่งอ่าวไทยตอนล่าง โดยเฉพาะบริเวณรอบเกาะเต่า อ.เกาะพะงัน จ.สุราษฎร์ธานี นอกจากนี้ ยังมีการสำรวจที่แนวปะการัง รอบกองหินโลซิน จ. นราธิวาส บริเวณรอบเกาะกระ จ.นครศรีธรรมราช รวมถึงพื้นที่นอกเหนือจากที่ระบุ ในโครงการเช่นพื้นที่ชายฝั่งทะเลอันดามันด้วยอีกส่วนหนึ่ง
- การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในระดับคัดกรอง ดำเนินการทดสอบเน้นการติดตามฤทธิ์ความเป็นพิษต่อ เซลล์มะเร็งเป็นเป้าหมายหลัก โดยใช้เซลล์มะเร็งต่อไปนี้ เป็นเซลล์ที่ใช้ในการทดสอบ; HeLa, MCF-7, KB, และ HT-29 นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังได้ประสานงานเพื่อขอใช้บริการ และเพื่อสร้างความร่วมมือกับ หน่วยงานอื่น เพื่อศึกษาและทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นในระดับคัดกรอง ได้แก่ ศูนย์พันธุวิศวกรรมและ เทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ (ทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรค และฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย) และคณะเภสัช ศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ภายใต้อาณัติความร่วมมือกับ รศ.ดร.กรกนก อิงคินันท์ (ทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรส)

- การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางอนุกรมวิธาน เนื่องจากข้อจำกัดจากการขาดคุณแจ้งการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสัตว์ทะเลในพื้นที่ ตัวอย่างสัตว์ทะเลส่วนหนึ่ง โดยเฉพาะกลุ่มฟองน้ำ ผู้วิจัยสามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ได้เอง และสามารถดำเนินการพิสูจน์ได้ถึงระดับของสกุล ส่วนสัตว์ทะเลกลุ่มอื่นๆ ได้ประสานงานกับผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศเพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์แล้ว

สำหรับการพิสูจน์เอกลักษณ์ของจุลินทรีย์ โดยเฉพาะในกลุ่มของแบคทีเรีย ใช้การพิสูจน์ลำดับเบสบน 16S rDNA และเทียบกับฐานข้อมูล BLASTN ภายใต้วามร่วมมือกับนักวิจัยจากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย

- การแยกสกัดและการศึกษาโครงสร้างทางเคมี โดยคัดเลือกตัวอย่างที่มีฤทธิ์ที่ดีจากผลการทดสอบระดับคัดกรองตามที่ย่างถึงข้างต้น ประกอบกับผลการทดสอบระดับนำร่องที่ได้มาก่อนเริ่มโครงการวิจัยนี้ ตัวอย่างที่ได้คัดเลือกมาศึกษาวิจัย ประกอบด้วยตัวอย่างฟองน้ำ 2 ชนิด และตัวอย่างแบคทีเรีย 3 สายพันธุ์ และแยกสกัดโดยใช้การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพประกอบเพื่อติดตามส่วนของสารสกัดที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพตามที่ต้องการ จนกระทั่งได้สารตัวอย่างที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพนั้นๆ

รายงานการวิจัยฉบับนี้ เป็นรายงานบทสรุปจากการดำเนินการวิจัยใน 2 โครงการวิจัยย่อย ได้แก่ การศึกษาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากฟองน้ำชนิดหนึ่งในสกุล *Corticium* และการศึกษาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากแบคทีเรียไกลดิงจากทะเล ผลจากการศึกษาในทั้ง 2 โครงการย่อยนี้ ถึงแม้ในขั้นต้น จะเน้นการทดสอบเพื่อหาสารที่มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งตามที่ระบุในข้อเสนอโครงการ แต่เนื่องจากสารที่ได้จากการศึกษาในทั้ง 2 โครงการ มีฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นที่น่าสนใจและมีแนวโน้มที่ดีในการเป็นสารตัวอย่างเพื่อการศึกษาวิจัยต่อเนื่อง ดังนั้น ในรายงานฉบับนี้ ผู้วิจัยจึงได้เลือกรายงานผลการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพที่เป็นจุดเด่นของสารตัวอย่าง และรายงานฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเป็นฤทธิ์รอง