

กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งของสารสกัดจากว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa*) และสารออกฤทธิ์ต่อการส่งสัญญาณของโปรตีนนิวคลีโอฟอสฟอสminที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาและการแบ่งตัวของเซลล์ในเซลล์สายพันธุ์มะเร็งเม็ดเลือดขาวดื้อยาชนิด K562/ADR

## บทคัดย่อ

ว่านชักมดลูก เป็นพืชที่อยู่ในวงศ์ขิง (Zingiberaceae) เทج้าของว่านชักมดลูกถูกนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์แผนไทย โดยใช้รักษาอาการของสต๊รี เน่น ประจำเดือนมาไม่ปกติ ปวดท้องระหว่างมีประจำเดือน การศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการสกัดสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพและวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีที่สำคัญ รวมทั้งทดสอบกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งของสารสกัดจากว่านชักมดลูก ต่อการส่งสัญญาณของโปรตีนนิวคลีโอฟอสฟอสminที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาและการแบ่งตัวของเซลล์ในเซลล์สายพันธุ์มะเร็งเม็ดเลือดขาวดื้อยาชนิด K562/ADR จากการศึกษาพบว่าสามารถแยกสารออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ diarylheptanoids ประกอบด้วย (3S)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-phenyl-(6E)-6-hepten-3-ol โดยสกัดแยกจากการหมักด้วยตัวทำละลายเอทิลอะซิเตท และสาร (3S)-1,7-diphenyl-(6E)-6-hepten-3-ol จากการหมักด้วยตัวทำละลาย酇กเซน เมื่อนำสารสกัดทึ้งสองชนิดมาทดสอบฤทธิ์ในการต้านมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ พบร่วมกับสารสกัด (3S)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-phenyl-(6E)-6-hepten-3-ol สามารถต้านเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและสามารถยับยั้งการสร้างโปรตีน WT1 ที่ทำหน้าที่ในการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าสารสกัด (3S)-1,7-diphenyl-(6E)-6-hepten-3-ol สารสกัด (3S)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-phenyl-(6E)-6-hepten-3-ol ยังสามารถต้านอนุมูลอิสระ และต้านการอักเสบ ได้ ยิ่งไปกว่านั้นสารสกัดทึ้งสอง ไม่มีฤทธิ์ในการทำลายเม็ดเลือดแดง จากผลของสารสกัด diarylheptanoids ต่อการสร้างโปรตีน P-gp และ nucleophosmin ที่มีความสำคัญต่อการดื้อยาของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว พบร่วมกับสารสกัดทึ้งสอง ไม่มีฤทธิ์ในการทำลายเม็ดเลือดแดง จากผลของสารสกัด diarylheptanoids ต่อการสร้างโปรตีน P-gp และ nucleophosmin ที่มีความสำคัญต่อการดื้อยาของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว พบว่าสามารถยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนทึ้งสองได้รวมทั้งหนึ่งที่บันดาให้เกิดการตายแบบอะพอพอทิซิส (apoptosis) ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดดื้อยา (K562/ADR) สารสกัด diarylheptanoids ยังสามารถต้านเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด HL-60 ได้โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่โลเมอเรส (telomerase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีการแสดงออกมากในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดชนิดปกติและดื้อยา ผ่านการยับยั้งการแสดงออกของยีน c-Myc ส่งผลให้การแสดงออกของยีน hTERT ลดลงไปด้วย ดังนั้นฤทธิ์ต้านมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด HL-60 ของสารสกัด diarylheptanoids เกิดจากการลดการทำงานเอนไซม์ที่โลเมอเรส โดยลดการแสดงออกของโปรตีน c-Myc ทำให้ลดการแสดงออกของโปรตีน hTERT ที่เป็นส่วนหนึ่งของเอนไซม์ที่โลเมอ

รส ดั้งน้ำสารสกัด diarylheptanoids จากว่านชักมดลูก จึงเป็นสารที่น่าสนใจ ที่จะนำไปศึกษาต่อถึง กลไกในเชิงลึก เพื่อนำไปพัฒนาเป็นยารักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวต่อไปในอนาคต โดยเฉพาะ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันสายมัยอิโลยด์ รวมทั้งมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ดื้อยาเคมีบำบัด

**Inhibitory mechanism of Wan Chak Motluk (*Curcuma comosa*) extracts and its active compounds on nucleophosmin protein signaling related to drug resistance and cell proliferation in multidrug-resistant leukemic K562/ADR cell line**

**Abstract**

*Curcuma comosa* belongs to the Zingiberaceae family. The rhizome of the plant has been used for medicinal purposes, in particular, to manage of the unpleasant symptoms in urogenital organ system in women in Thai traditional medicine. In this study, natural compounds were isolated from *C. comosa* and structurally determined by spectroscopic methods and nuclear magnetic resonance. The two isolated compounds were identified as diarylheptanoids (3S)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-phenyl-(6E)-6-hepten-3-ol (1) and diarylheptanoids (3S)-1,7-diphenyl-(6E)-6-hepten-3-ol (2). These diarylheptanoids were investigated for anticancer activities. Compound 1 showed the strongest cytotoxicity against HL-60 cells. The antioxidant and anti-inflammatory properties of compound 1 were higher than that of compound 2, additionally, compound 1 were also a potent antioxidant as compared to ascorbic acid. Moreover, both compounds had no effect on red blood cell hemolysis. Moreover, compound 1 had significantly affected on WT1 protein suppression and cell proliferation inhibition. Compound 1 with cancer cytotoxicity against the cancer cell lines, high antioxidant activity, and high anti-inflammatory were identified in pure compound from *C. comosa*. Moreover, our finding that diarylheptanoids could reduce P-gp and Nucleophosmin expression suggests that diarylheptanoids can induce apoptosis in drug resistant leukemia, K562/ADR. Furthermore, anticancer role of diarylheptanoids from *C. comosa* in human leukemic cells is achieved through down regulation of enzyme telomerase by suppression of c-Myc and hence decreasing expression of its target hTERT. Therefore, diarylheptanoids from *C. comosa* has strong potential for further study on the molecular mechanism of telomerase inhibition. Medicinal plants seem to offer a wealth of potential candidate compound. Our results suggest that active compound from *C. comosa* can be used as a chemotherapeutic agent for the treatment of human leukemia, particularly AML.