

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RMU5080017

ชื่อโครงการ: ผลของยาสมุนไพรฟ้าทะลายโจรต่อการแสดงออกของเอนไซม์ไซโตโครม พี 450

ชื่อนักวิจัย: รองศาสตราจารย์ ดร.กนกวรรณ จารุกัจฉา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail Address: kanok_ja@kku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 1 ธันวาคม 2549 ถึง 30 พฤศจิกายน 2552

ผลของแอนโดรกราโฟไลด์ซึ่งเป็นสารสำคัญหลักกลุ่ม diterpenoid ในสมุนไพรฟ้าทะลายโจรต่อการแสดงออกของไซโตโครม พี 450 แฟมิลี 1 ได้แก่ CYP1A1, CYP1A2 และ CYP1B1 ตลอดจน aryl hydrocarbon receptor (AhR) ถูกประเมินเปรียบเทียบกับสารกระตุ้นต้นแบบของ CYP1A ได้แก่ benz[a]anthracene, β -naphthoflavone และ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin ในเซลล์ตับปฏุมภูมิและตับของหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6 เพศผู้ พบว่าแอนโดรกราโฟไลด์สามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกของ CYP1A1 และ CYP1A2 ในลักษณะที่แปรผันตรงกับความเข้มข้น โดยไม่เปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ CYP1B1 และ AhR นอกจากนี้ยังพบว่าแอนโดรกราโฟไลด์มีศักยภาพในการเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีน CYP1A1 ในทุกระดับการแสดงออกตั้งแต่การถอดรหัส การแปลรหัส และสมรรถนะของเอนไซม์ และการเสริมฤทธิ์นี้สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย resveratrol ซึ่งเป็นสารต้าน AhR และฮอร์โมนเพศชาย testosterone นับเป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการแสดงศักยภาพนี้ ผลการศึกษานี้จึงนับเป็นรายงานแรก que แสดงถึงศักยภาพของฟ้าทะลายโจรและแอนโดรกราโฟไลด์ที่มีประโยชน์ ในแง่เป็นสารที่ใช้เพื่อศึกษาประเมินกลไกการควบคุมวิถีการเหนี่ยวนำของ CYP1A1 นอกจากนี้ เทคนิค microarray ยังยืนยันศักยภาพดังกล่าวของแอนโดรกราโฟไลด์ ตลอดจนให้ข้อมูลของยีนในหนูไมซ์ที่ถูกเหนี่ยวนำหรือยับยั้งได้โดยแอนโดรกราโฟไลด์อีกด้วย จากผลการศึกษานี้ สนับสนุนให้มีข้อควรระวังของการใช้ฟ้าทะลายโจรในการแพทย์ทางเลือกหรือการใช้เพื่อเสริมสุขภาพอย่างสมเหตุสมผล เนื่องมาจากศักยภาพของแอนโดรกราโฟไลด์ซึ่งเป็นสารหลักในสมุนไพรนี้ ที่สามารถเหนี่ยวนำและเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีน CYP1A1 ที่ถูกกระตุ้นโดยสารกระตุ้นต้นแบบของ CYP1A ซึ่งยีน CYP1A1 เป็นยีนหลักที่รับผิดชอบต่อการเปลี่ยนแปลง procarcinogen ให้เป็นสารก่อมะเร็ง ดังนั้น จึงอาจเป็นการเพิ่มปริมาณสารก่อมะเร็งในร่างกายให้เพิ่มมากขึ้นจนร่างกายไม่สามารถกำจัดได้ด้วยกลไกทดแทนอย่างเหมาะสม

คำหลัก: ฟ้าทะลายโจร, แอนโดรกราโฟไลด์, เอนไซม์ไซโตโครม พี 450, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, 3-methylcholanthrene, β -naphthoflavone, testosterone, microarray, orchietomy

Abstract

Project Code: RMU5080017

Project Title: Influence of Herbal Medicine "*Andrographis paniculata*" on Expression of Cytochrome P450 Enzymes

Investigator: Associate Professor Dr.Kanokwan Jarukamjorn
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

E-mail Address: kanok_ja@kku.ac.th

Project Period: 1 December 2006 to 30 November 2009

Effects of andrographolide, the major diterpenoid constituent of *Andrographis paniculata*, on the expression of cytochrome P450 family1 members, including CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1, as well as on aryl hydrocarbon receptor (AhR) expression in primary hepatocyte cultures and liver of male C57BL/6 mouse were investigated in comparison with the effects of typical CYP1A inducers, including benz[a]anthracene, β -naphthoflavone (β -NF), and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. Andrographolide significantly induced the expression of CYP1A1 and CYP1A2 mRNAs in a concentration-dependent manner, but did not induce that of CYP1B1 or AhR. Interestingly, andrographolide plus the typical CYP1A inducers synergistically induced CYP1A1 expression, and the synergism was blocked by an AhR antagonist, resveratrol, or deficiency of male sex hormone, testosterone. The CYP1A1 protein expression and enzyme activity showed a similar pattern of induction. This is the first report that shows that andrographolide has a potency to induce CYP1A1 enzyme and indicates that andrographolide could be a very useful compound for investigating the regulatory mechanism of the CYP1A1 induction pathway. The microarray assay was employed to analyze genes whose expression was modified by andrographolide and to confirm andrographolide-synergistic induction of β -NF-induced CYP1A1 expression. In addition, our findings suggest preparing advice for rational administration and elucidating drug interaction and risk assessment with the use of *A. paniculata*, according to its ability to induce CYP1A1.

Keywords: *Andrographis paniculata*, andrographolide, cytochrome P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, 3-methylcholanthrene, β -naphthoflavone, testosterone, microarray, orchietomy