

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่ได้จากธรรมชาติเป็นแหล่งสำคัญที่ใช้ผลิต chemotherapeutic agents ที่มีประสิทธิภาพสูง ยารักษาโรคมะเร็งที่ผ่านการคัดกรองจากสถาบัน Food and Drug Administration (FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี 1960 นั้นเป็นผลิตภัณฑ์ที่มาจากธรรมชาติมากกว่า 50% และตั้งแต่ปี 1996-2000 มีผลิตภัณฑ์เกี่ยวกับ cytotoxic bioassay มากกว่า 400 ชนิดที่สกัดได้จากทะเล ดังนั้นแนวโน้มการวิจัยเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่ได้จากธรรมชาติจึงมุ่งไปสู่สิ่งที่มีกำเนิดอยู่ในทะเล (Kim & Park, 2002) มีคำกล่าววามหาสมุทรเป็นแหล่งให้กำเนิดชีวิต «mother of origin of life» พื้นที่ในโลกเป็นส่วนที่เป็นมหาสมุทรถึง 70% แหล่งทรัพยากรทางทะเลที่เกี่ยวข้องกับ biomedical compounds ได้แก่ sponges (37%), coclenterates (21%), microorganisms (18%), algae (9%), echinoderms (6%), tunicates (6%), mulluscs (2%), bryozoans (1%) นักวิจัยทั่วโลกจึงมุ่งเน้นที่จะค้นคว้าหาชนิดใหม่สำหรับรักษาโรคร้ายแรงในมนุษย์เช่น โรคมะเร็ง เป็นต้น (Jha & Rong, 2004)

สรรพคุณทางการแพทย์แผนโบราณ

สาหร่ายสกุล *Sargassum* มีชื่อท้องถิ่นต่างๆกัน อาทิ สาหร่ายหุ่น สาหร่ายใบ หรือ สาย ความสำคัญของสาหร่าย *Sargassum* ในระบบนิเวศ นับว่าเป็นผู้ผลิตเบื้องต้น รวมทั้งเป็นแหล่งวางไข่ อนุบาล หลบภัย และแหล่งอาหารของสัตว์น้ำวัยอ่อน ช่วยดูดซับสารอาหาร เป็นตัวปรับสภาพน้ำให้ใสมีคุณภาพดีขึ้น และรักษาสมดุลของระบบนิเวศทางทะเล สาหร่าย *Sargassum* สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในด้านอื่นๆ อาทิ ชาวจีนเป็นชาติที่รู้จักนำสาหร่ายสกุลนี้มาใช้เป็นยานานกว่าพันปีมาแล้ว โดยใช้เป็นยารักษาคอพอก เนื่องจากมีปริมาณไอโอดีนสูง นอกจากนี้ยังนำสาหร่าย *Sargassum* ตากแห้งมาชงน้ำดื่มแก้ร้อนในและลดไข้ ร้านขายยาจีนบางร้าน ในกรุงเทพฯ ยังมีสาหร่าย *Sargassum* แห้งขาย ใช้ชื่อว่า "ไฮเลื้อ" ในประเทศที่มีสาหร่าย *Sargassum* ขึ้นอยู่หนาแน่น สามารถใช้เป็นวัตถุดิบในการสกัด alginate หรือ algin ซึ่งเป็นสารแขวนลอยใช้ในอุตสาหกรรมต่างๆ อาทิ อุตสาหกรรมนม ไอศกรีม ขนมห้าง ขนมหวาน และลูกกวาด อุตสาหกรรมทำกระดาษป้องกันการซึมของหมึกทำให้เห็นตัวพิมพ์ชัดเจนขึ้น อุตสาหกรรมเครื่องสำอาง เช่น แชมพูสระผม ครีมโกนหนวด และโลชั่นต่างๆ ทำปุ๋ยผสมในอาหารสัตว์เพื่อสร้างภูมิคุ้มกันโรคต่างๆ และยังนำส่วนของยอดอ่อนมาประกอบอาหารรับประทานได้หลายชนิด (กาญจนาภรณ์ ถิ่นมนต์, 2527; 2550)

สารเคมีสำคัญ

สาหร่ายสีน้ำตาล เป็นสาหร่ายที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในบรรดาสาหร่ายสีน้ำเงินแกมเขียว สาหร่ายสีเขียว และสาหร่ายสีแดง รงควัตถุของสาหร่ายสีน้ำตาล คือ carotenoid ชนิด fucoxanthin ในผนังเซลล์ของสาหร่ายสีน้ำตาลมี alginic acid เซลล์ลูโลส และ sulfated fucan (fucoidan) เป็นองค์ประกอบหลัก ในอัตราส่วนประมาณ 3:1:1 โครงสร้างของโพลิแซคคาไรด์เหล่านี้มีโครงสร้างซับซ้อนมีองค์ประกอบของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวหลายชนิด สายโซ่กิ่งและขนาดโมเลกุลที่แตกต่างกัน ดังนั้นโพลิแซคคาไรด์ที่ได้จากสาหร่ายสีน้ำตาลหลายสกุลมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย ในสิ่งมีชีวิต สารโพลิแซคคาไรด์มีกรรมกับสารประกอบพวกโปรตีนหรือลิพิด มีบทบาทหน้าที่ต่างๆทางชีวภาพเช่นเป็นแหล่งพลังงาน เป็นองค์ประกอบโครงสร้างของสิ่งมีชีวิต ควบคุมปฏิกิริยาทางด้านภูมิคุ้มกัน จึงมีความสำคัญทางชีววิทยา และสรีรวิทยาเช่น ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ต้านไวรัส ต้านการอักเสบ ฯลฯ ในปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้สารประกอบกลุ่มโพลิแซคคาไรด์เพื่อการค้นหาหรือพัฒนายาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงแต่ผลข้างเคียงต่ำ เช่น ยารักษาเอดส์ มะเร็ง เป็นต้น

ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของสาหร่ายสีน้ำตาล

สาร fucoxanthin สกัดจาก *Udaria pinnatifida* สามารถยับยั้งมะเร็งลำไส้ชนิด (Caco-2) กระตุ้นกระบวนการ apoptosis และยับยั้งการเกิด angiogenesis ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถสร้างเส้นเลือดและทำให้เซลล์มะเร็งตายตายเนื่องจากขาดเลือด (Sugawara *et al.*, 2006) รายงานของ Satomi และ Nishino (2009) ซึ่งศึกษาผลของ fucoxanthin ต่อเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) และพบว่า fucoxanthin มีผลทำให้เซลล์หยุดแบ่งตัวใน cell cycle ระยะ G₁ เช่นกัน นอกจากนี้สาร fucoxanthin มี isomer ต่างกัน ทำให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพต่างกันด้วย เช่น fucoxanthin ที่สกัดได้จาก *Undaria pinnatifida* นั้นประกอบไปด้วย isomer 3 แบบ ได้แก่ all-trans fucoxanthin ประมาณ 88% และเป็น 13 cis และ 13'-cis isomer ประมาณ 9% และเมื่อนำมาทดสอบกับเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (HL-60) และมะเร็งลำไส้ (Caco-2) พบว่า สารผสมระหว่าง 13-cis และ 13'-cis isomer จะมีผลในการยับยั้งเซลล์มะเร็งได้มากที่สุด และกระตุ้น apoptosis ในเซลล์มะเร็ง (Nakazawa *et al.*, 2009)

สารในกลุ่ม fucoidan และ fucan ซึ่งเป็นสารที่มีองค์ประกอบเป็น sulfate fucose ก็มีน้ำตาล fucose เป็นองค์ประกอบหลัก และมีการแทนที่ด้วยหมู่ซัลเฟตในตำแหน่งต่างๆ พบได้ในสาหร่ายสีน้ำตาลหลายชนิด และมีองค์ประกอบทางเคมีแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดของสาหร่าย (Li *et al.*, 2008) การศึกษาสารสกัดหยาบ fucoidan จากสาหร่ายสีน้ำตาลในประเทศเกาหลีพบว่า สามารถยับยั้งการเจริญ

ของเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) โดยมีสารสำคัญคือ sulfated fucooidan ในปริมาณมากกว่า desulfated fucooidan ซึ่งสารดังกล่าวไปจับกับ DNA ทำให้ไม่สามารถเกิด DNA replication เซลล์จึงไม่สามารถแบ่งตัวได้ การศึกษานี้ได้ให้ข้อเสนอแนะในการนำมาเป็นยาต้านมะเร็งต่อไป (Park *et al.*, 2002) การสกัดโพลีแซคคาไรด์จากสาหร่าย *Sargassum pallidum* ได้สารโพลีแซคคาไรด์ที่สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) เซลล์มะเร็งปอด (A549) และเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร (MGC-803) ได้ โดยฤทธิ์ในการยับยั้งขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลและปริมาณซัลเฟตของสารสกัดโพลีแซคคาไรด์ หากมีน้ำหนักโมเลกุลน้อยและมีปริมาณซัลเฟตมากจะมีความสามารถในการยับยั้งมากขึ้น (Ye *et al.*, 2008) โพลีแซคคาไรด์ที่สกัดจาก *Sargassum latifolium* มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งเม็ดเลือด (lymphoblastic leukemia 1301 cells) โดยยับยั้งการทำลาย DNA และกระตุ้นให้เกิด apoptosis ได้ (Gamal-Eldeen *et al.*, 2009)

Sulfated polysaccharides (fucooidan) ที่สกัดได้จากสาหร่ายสีน้ำตาล ออกฤทธิ์ต้านมะเร็งโดยกระตุ้นกระบวนการ apoptosis ผ่านทางเอนไซม์ caspase-3 และ caspase-7 (Aisa *et al.*, 2005; Teruya *et al.*, 2007) และการเพิ่มปริมาณ sulfate ใน fucooidan มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านมะเร็ง และ ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (Koyanagi *et al.*, 2003) อย่างไรก็ตามสาร fucooidan จากสาหร่ายสีน้ำตาล *Cladosiphon okamuranus* ไม่สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (U937) (Teruya *et al.*, 2007) ซึ่งสอดคล้องกับสาร fucooidan จากสาหร่ายสีน้ำตาล *Fucus evanescens* ไม่สามารถกระตุ้น apoptosis ในเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิด T cells และ B cells ถึงแม้ว่าจะใช้ความเข้มข้นที่สูงถึง 500 ug/ml แต่เมื่อนำสารสกัดดังกล่าวมาใช้ร่วมกับยารักษามะเร็ง etoposide พบการตายของเซลล์มะเร็งแบบ apoptosis เพิ่มขึ้น 2 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ etoposide เพียงอย่างเดียว (Philchenkov *et al.*, 2007) จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของโพลีแซคคาไรด์จากสาหร่ายสีน้ำตาลคือการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งฆ่าตัวตาย (apoptosis) เพิ่มการตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน และ ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด

ในน่านน้ำไทย สาหร่ายสีน้ำตาลเป็นสาหร่ายกลุ่มที่พบมากที่สุด มีการแพร่กระจายเกือบทุกพื้นที่ เนื่องจากมีขนาดใหญ่กว่าสาหร่ายกลุ่มอื่น จึงพบอยู่ทั่วไปในปริมาณสูง (Noiraksa *et al.*, 2006) ตัวอย่างสาหร่ายสีน้ำตาล 15 ชนิด จากชายฝั่งทะเลอ่าวไทยในจังหวัดชลบุรีและระยอง พบว่ามี 4 ชนิด ได้แก่ *Sargassum oligocystum*, *Sargassum swartzii*, *Sargassum binderi* และ *Turbinaria conoides* ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (Saengkhac *et al.*, 2009A) ตัวอย่างสดของ *Turbinaria conoides* และ *Sargassum binderi* ถูกนำมาสกัดด้วย dichloromethane และ ethyl acetate (1:1) ได้เป็นสารสกัดหยาบ มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa cell) มีค่า IC_{50} เท่ากับ 20 และ 90 ug/ml

ตามลำดับพบนิวเคลียสแตก โครมาตินหนาแน่น และมีการแตกของ DNA ที่กระจายใน agarose gel ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของการตายแบบ apoptosis (Saengkhae *et al.*, 2009B; Saengkhae *et al.*, 2010) อย่างไรก็ดีตามจากการสำรวจพบสาหร่ายสีน้ำตาลที่ถูกบันทึกไว้คือ *Sargassum oligocystum* Montagne ซึ่งยังขาดหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนโดยเฉพาะต่อเซลล์มะเร็งในระดับหลอดทดลอง