

บทคัดย่อ

กลุ่มโรคที่เกิดจากการอักเสบด้วยตนเอง (autoinflammatory diseases) เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบที่ไม่เกิดร่วมกับการติดเชื้อมีหลากหลายรูปแบบ โดยเป็นกลุ่มโรคที่มีสาเหตุมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมและ/หรือจากความผิดปกติของระบบเมแทบอลิซึม โรคเก๊าท์ (gout) จัดเป็นโรคหนึ่งในกลุ่มโรคนี้ ซึ่งมีการตกตะกอนเป็นผลึกของเกลือยูเรต (monosodium urate) ที่เป็นผลมาจากการมีปริมาณกรดยูริกในเลือดสูงเกินปกติ สาเหตุหลักของอาการอักเสบเกิดจากการหลั่งไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ โดยเฉพาะอินเตอร์ลิวคิน 1 บีต้า (interleukin 1 β ; IL-1 β) และอินเตอร์ลิวคิน 18 (IL-18) ผ่านการกระตุ้นอินฟลามมาโซม (Inflammasome) อินฟลามมาโซมเป็นสารประกอบโปรตีนขนาดใหญ่ซึ่งประกอบด้วยโปรตีน 3 ชนิดรวมถึงเอนไซม์โปรตีเอสโปรคาสเปส (pro-caspase) ในภาวะปกติที่มีสิ่งเร้า เช่น ผลึกของกรดยูริก เป็นต้น อินฟลามมาโซมจะประกอบตัวขึ้น ส่งผลให้มีการย่อยตนเองของ pro-caspase-1 และกลายเป็น caspase-1 ซึ่งเป็นเอนไซม์ซิสตีอินโปรตีเอสที่สามารถย่อยยับยั้งการกระตุ้นการประกอบเป็นอินฟลามมาโซมจึงมีศักยภาพในการลดการอักเสบจากภาวะดังกล่าวแบบจำเพาะได้ งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการคัดกรองสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นอินฟลามมาโซมในเซลล์ไลน์แมโครฟาจของมนุษย์ THP-1 จากกลุ่มสารสกัดจากพืช ในงานวิจัยนี้ใช้สารสกัดหยาบและสารที่ทำให้บริสุทธิ์บางส่วนจากดอก ใบ กิ่ง และผลของต้นสาละหรือลูกปืนใหญ่ (*Couroupita guianensis*) กับส่วนของรากย่านาง *Tiliacora triandra* (Colebr.) Diels รวมทั้งสิ้น 73 ตัวอย่าง โดยติดตามแอกทิวิตีการกดยูเรต IL-1 β ขนานไปกับการทำให้สารบริสุทธิ์ คัดกรองเบื้องต้นโดยนำสารที่ได้มาทดสอบหาความเป็นพิษต่อเซลล์ไลน์ THP-1 โดยวิธี MTT และนำความเข้มข้นที่ให้ค่าการมีชีวิตรอดของเซลล์ 80% ขึ้นไปมาทดสอบฤทธิ์ในการกดยูเรต IL-1 β โดยวิธี ELISA ผลแสดงว่าสารสกัดหยาบและสารทำให้บริสุทธิ์บางส่วนจากกิ่ง ดอกและใบของต้นสาละ 19 ตัวอย่าง สามารถยับยั้งการหลั่งได้สูง โดยเฉพาะสารทดสอบรหัส AS-TP 1007 และ AS-TP 2027 เพื่อศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดที่มีฤทธิ์ต่อการหลั่ง IL-1 β จึงผลของสารที่มีฤทธิ์ต่อการถอดรหัสของยีน *IL-1 β* โดยวิธี quantitative RT-PCR พบว่า 4 ตัวอย่างจาก 9 ตัวอย่างที่ทดสอบรวมถึงสารทดสอบ AS-TP 1007 มีฤทธิ์การถอดรหัสของ *IL-1 β* mRNA และเมื่อนำไปทดสอบฤทธิ์ต้านแอกทิวิตีของ caspase-1 ซึ่งเป็นดัชนีบ่งชี้การกดยูเรตการกระตุ้นอินฟลามมาโซมพบว่าสารทดสอบจากดอกรหัส AS-TP 2027 มีฤทธิ์กดยูเรตการกดยูเรตของ caspase-1 ได้ ในขณะที่สารทดสอบอื่นๆ ไม่มีฤทธิ์หรือให้ผลกระตุ้นแอกทิวิตีของ caspase-1 ดังนั้น สารทดสอบ AS-TP 2027 ซึ่งยังคงเป็นสารทำให้บริสุทธิ์บางส่วนจึงมีความน่าสนใจที่มีสารที่มีฤทธิ์กดยูเรตการกระตุ้นอินฟลามมาโซมได้ โดยสารที่แยกย่อยต่อจาก AS-TP 2027 คือ AS-TP 2038, AS-TP 2039 ก็มีฤทธิ์กดยูเรตการหลั่ง IL-1 ที่สูงด้วย โดยต้องทำการศึกษาโดยแยกเป็นสารบริสุทธิ์และทดสอบกลไกการออกฤทธิ์ต่อไป