



แบบฟอร์มบทยอ
สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

สวนที่ 1 รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) ผลของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อการเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์
ไซโตโครมพี 450 1 เอ 1

(ภาษาอังกฤษ) Effect of andrographolide on synergism of CYP1A1 induction

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปี 2554 จำนวนเงิน 250,000 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี

ตั้งแต่ 27 พฤษภาคม 2554 ถึง 27 พฤษภาคม 2555

ชื่อ-สกุลผู้วิจัยพร้อมสถาบันการศึกษา โทรศัพท์และอีเมลติดต่อ

นางสาววรัญญา จตพรประเสริฐ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โทรศัพท์ 085-0137300, 081-9370483

อีเมลล์ jap.waran@hotmail.com, jap.waran@gmail.com

สวนที่ 2 บทยอ

ชื่อโครงการ ผลของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อการเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 1 เอ 1
ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปี 2554 จำนวนเงิน 250,000 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ 27 พฤษภาคม 2554 ถึง 27 พฤษภาคม 2555

ชื่อผู้วิจัย (นางสาว) วรัญญา จตพรประเสริฐ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ปัญหา วัตถุประสงค์ และวิธีดำเนินการ: แอนโดรกราโฟไลด์ คือสารออกฤทธิ์หลักในสมุนไพรรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งถูกนำไปใช้เป็นยารักษาโรคต่างๆ อย่างกว้างขวางมาเป็นระยะเวลานาน และเอนไซม์ไซโตโครม พี450 1 เอ 1 (CYP1A1) คือเอนไซม์หลักในตับซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็งให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ ในการศึกษาทำการศึกษาค้นคว้าของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อการเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A1 ทั้งในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิและในกายหนูไมซ์ที่ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ และ/หรือ สารเหนี่ยวนำ CYP1A1 ต้นแบบ จากนั้นประเมินการแสดงออกของยีน CYP1A1 ที่ระดับระดับทรานสคริปชัน การแสดงออกของโปรตีน และสมรรถนะของเอนไซม์ รวมถึงการแสดงออกของยีนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ระดับทรานสคริปชัน

ผลของการศึกษาค้นคว้า: ผลการศึกษาในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิพบการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์ภายหลังจากการได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ร่วมกับเบต้าแนฟโพรลาโวน ซึ่งเป็นสารเหนี่ยวนำ CYP1A1 ต้นแบบ จากการศึกษาด้วยไมโครแอเรย์พบเพิ่มเติมว่า นอกจากการเหนี่ยวนำ CYP1A1 แล้ว การได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ร่วมกับเบต้าแนฟโพรลาโวนยังส่งผลเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึม/ออกซิเดชัน/รีดักชันอีกหลายยีน อีกทั้งการเติมสารเปลี่ยนแปลงระดับกลูตาไทโอน ได้แก่ รีดิวซ์กลูตาไทโอน อะซีติลซีสเทอีน หรือบิวไทโอนีนซัลฟอกซ์ซิไมน์ ในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิ ยังส่งผลให้การเหนี่ยวนำแสดงออกของ CYP1A1 โดยแอนโดรกราโฟไลด์เปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้ การแสดงออกของ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์ในการศึกษาในกายหนูไมซ์ยังให้ผลที่สอดคล้องกับผลการศึกษาในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิ แต่อย่างไรก็ตาม แอนโดรกราโฟไลด์แสดงผลการเหนี่ยวนำ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์เฉพาะในหนูไมซ์เพศผู้เท่านั้น ไม่พบการแสดงผลดังกล่าวในหนูไมซ์เพศเมีย ยิ่งไปกว่านี้การตัดอวัยวะหนูเพศผู้ทำให้การเหนี่ยวนำแบบเสริมฤทธิ์ของ CYP1A1 โดยแอนโดรกราโฟไลด์หายไปและการได้รับฮอร์โมนเพศชายทดแทนสามารถทำให้การเหนี่ยวนำ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์กลับมาได้ทั้งในหนูไมซ์ที่ถูกตัดอวัยวะหรือหนูไมซ์ที่ถูกตัดรังไข่

การค้นพบ: จากข้อค้นพบนี้ทำให้ทราบว่าระดับกลูตาไทโอนและฮอร์โมนเพศชายทดแทนมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการควบคุมการแสดงออกของ CYP1A1 โดยแอนโดรกราโฟไลด์ร่วมกับการได้รับสารเหนี่ยวนำ CYP1A1 ต้นแบบ กล่าวโดยสรุป การเกิดอันตรกิริยาจากการบริโภคแอนโดรกราโฟไลด์หรือฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาแผนปัจจุบันเป็นสิ่งที่ควรตระหนักถึง เนื่องจากคุณสมบัติของแอนโดรกราโฟไลด์ในการเปลี่ยนแปลงการทำงานของยีนจำนวนมากที่เกี่ยวข้องต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม ยิ่งไปกว่านี้ ความเสี่ยงที่อาจเพิ่มกระบวนการก่อมะเร็งอันเนื่องจากการเหนี่ยวนำการแสดงออกของเอนไซม์ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์ นับเป็นข้อพึงระวังอีกประการหนึ่งในการบริโภคแอนโดรกราโฟไลด์หรือฟ้าทะลายโจรในระยะยาวอีกด้วย



ชื่อโครงการ ผลของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อการเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 1 เอ 1
ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปี 2554 จำนวนเงิน 250,000 บาท
ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ 27 พฤษภาคม 2554 ถึง 27 พฤษภาคม 2555
ชื่อผู้วิจัย (นางสาว) วรัญญา จตพรประเสริฐ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Problem, objectives, and methods: Andrographolide is a major bioactive constituent in *Andrographis paniculata*, which has been employed as a folk remedy for centuries worldwide. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) is a major hepatic enzyme for metabolizing procarcinogen into active form. In this study, impacts of andrographolide on expression of CYP1A1 in mouse hepatocytes in primary cultures and in vivo in C57BL/6 mice were determined. In vitro study in primary mouse hepatocytes, the synergistic CYP1A1 induction was observed after the co-treatment of andrographolide and beta-naphthoflavone (β -NF), a typical CYP1A1 inducer.

Results: From microarray analysis, besides induction of CYP1A1 mRNA, the combination of andrographolide and β -NF modified a large number of metabolism/oxidation/reduction related-genes. Additional glutathione modulators namely reduce glutathione, N-acetyl cysteine, or L-buthionine-(S,R)-sulfoximine, greatly altered the effects of andrographolide on CYP1A1 expression. Moreover, the synergistic effect of andrographolide on CYP1A1 expression by was further observed in vivo in C57BL/6 mice. Andrographolide showed the synergism of β -NF induced CYP1A1 expression only in the males, but not in the females. Orchiectomy clearly diminished the synergistic effect of andrographolide and β -NF on CYP1A1 mRNA expression in the males, while testosterone supplement restored this synergism in both orchiectomized and ovariectomized mice.

Discovery: These findings revealed that level of glutathione and the male sex hormone, testosterone, played important roles in regulatory mechanism of CYP1A1 expression by andrographolide plus typical CYP1A1 inducers, at least in part. In conclusion, the herb-drug interaction with use of andrographolide or *A. paniculata* containing health supplement-products should be concerned according to the potential to modify the expression of several CYPs and other metabolizing enzyme related-genes. Particularly, risk of carcinogenesis from the synergism of CYP1A1 activation by andrographolide with typical CYP1A1 inducers should be noted as an alert precaution for long-term use of andrographolide.