

บทบาทของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในการป้องกันและรักษามะเร็ง

พิศมัย เหล่าภัทรเกษม

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ และ

ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Role of Natural Products on Cancer Prevention and Treatment

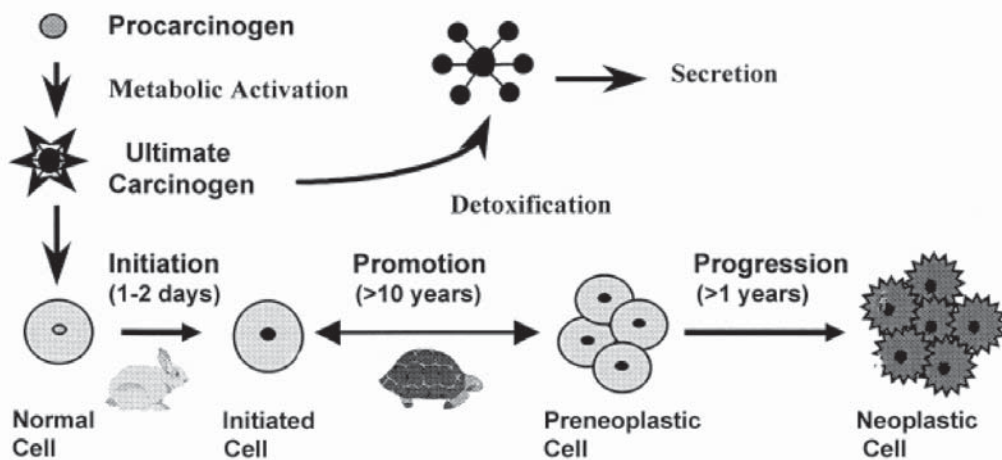
Pisamai Luapattarakasem

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine; Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Khon Kaen University

มะเร็งหรือเนื้องอกชนิดร้ายแรง คือก้อนโตผิดปกติของเนื้อเยื่อที่เกิดจากการแบ่งตัวของเซลล์นอกเหนือการควบคุมของร่างกาย และสามารถลุกลามไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงหรือกระจายไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะที่อยู่ห่างไกลออกไปได้ ทำให้เกิดความผิดปกติต่อร่างกายได้ทั้งแบบเฉพาะที่ (local effect) จากการกดเบียดของก้อนเนื้อต่ออวัยวะข้างเคียงหรือเกิดแบบทั่วร่างกาย (systemic effect) เนื่องจากการแพร่ของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะนั้น ๆ

สาเหตุการเกิดมะเร็ง พบว่ามีปัจจัยร่วมหลากหลาย (multifactorial processes) และประกอบด้วยหลายขั้นตอน (multi-stage carcinogenesis) ได้แก่ initiation, promotion และ progression (รูปที่ 1)¹ ในขั้นตอน initiation จะเป็นการกระตุ้นให้เกิด DNA damage ที่อาจจะเกิดจากการได้รับสารก่อมะเร็ง

(carcinogens) เช่น สารเคมีบางชนิด รังสี หรือ ไวรัส และร่วมกับความผิดปกติของกระบวนการซ่อมแซม DNA (DNA repair) หรือ DNA damage นั้นเกิดมากเกินความสามารถของกระบวนการซ่อมแซมของเซลล์ที่จะจัดการตามปกติได้ มีผลให้เกิดความผิดปกติของจีนเรียก initiated cells ซึ่ง initiated cells ที่มีจีนที่ผิดปกติอยู่แบ่งตัวและแพร่กระจายต่อไปในขั้นตอนของ promotion และ progression ส่งผลให้ การทำงานหรือการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ผิดปกติและนำไปสู่การเกิดมะเร็งในที่สุด รายละเอียดอ่านเพิ่มเติมจากบท “กลไกการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีที่สัมพันธ์กับการติดพยาธิใบไม้ตับโดยผ่านทางอนุมูลอิสระ” และ “สาเหตุและกลไกการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี: ปฐมบทความสัมพันธ์กับพยาธิใบไม้ตับ” ในฉบับเดียวกันนี้



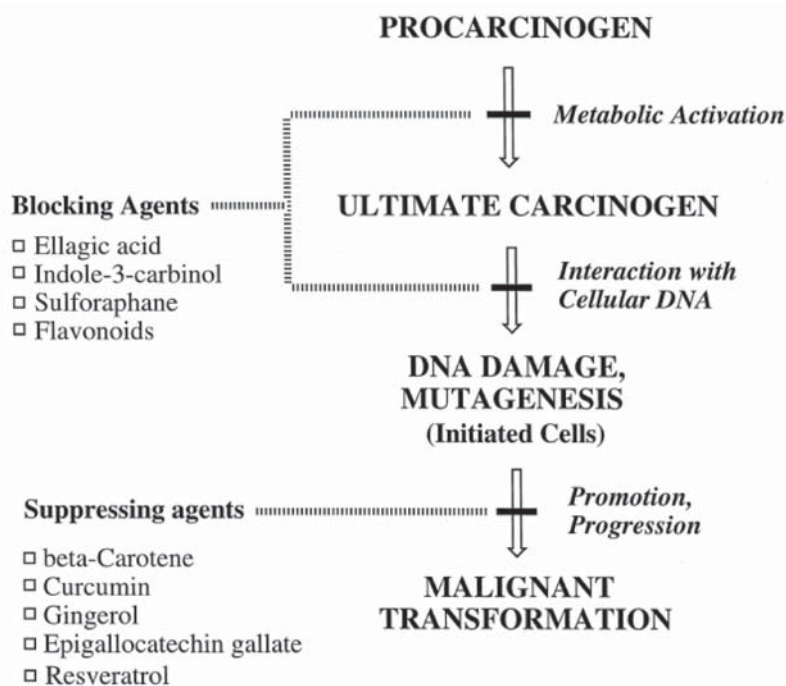
รูปที่ 1 แผนภาพของ multi-stage carcinogenesis¹

การรักษา จากกลไกการเกิดมะเร็งที่เป็น multifactor และ multi-step processes ทำให้การป้องกันและรักษามีได้หลากหลาย (รูปที่ 2)^{1, 2} เช่น การยับยั้งกระบวนการ initiation ด้วยสารในกลุ่ม blocking agents อาจทำได้โดยเพิ่มการทำงานของ detoxifying enzyme เพื่อเพิ่มการทำลายสาร carcinogens หรือยับยั้ง oxidative stress ที่ทำให้เกิด cell damage โดยเฉพาะที่ DNA ด้วยสารที่มีฤทธิ์ antioxidant หรือ scavenging activity เช่น ellagic acid, indole-3-carbinol, sulforaphane หรือ flavonoids¹ ส่วนการยับยั้งกระบวนการ promotion หรือ progression มักจะเกี่ยวข้องกับการควบคุม การแบ่งตัวของเซลล์ใน cell cycle ขึ้นตอนต่าง ๆ หรือกระตุ้นการตายของเซลล์ (apoptosis) ด้วยสารในกลุ่มที่เรียกว่า suppressing agents เช่น beta-carotene, curcumin, gingerol, epigallocatechin gallate หรือ resveratrol^{1, 2} อย่างไรก็ตามยาต้านมะเร็งที่ใช้ในปัจจุบันก็มีข้อจำกัดเกี่ยวกับผลของการรักษาและอาการพิษของยา ประกอบกับการตรวจพบมะเร็งมักจะเป็นระยะหลัง ๆ ประมาณการว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยจะมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) แล้ว ซึ่งการรักษาแบบ local treatment (เช่น การผ่าตัด หรือการฉายรังสี) จะไม่ค่อยได้ผล การรักษาในระยะนี้จึงต้องใช้ยาต้านมะเร็ง (chemotherapy) ซึ่งจะมีผลไปฆ่าเซลล์มะเร็ง/ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง จึงมักจะมีผลต่อเซลล์ปกติที่กำลังแบ่งตัวได้ด้วย เช่น เซลล์ไขกระดูก เซลล์ในทางเดินอาหาร หรือเซลล์ที่รากผม นอกจากนี้เซลล์มะเร็งบางชนิดจะมีปัญหาการดื้อยาแม้แต่

กับการรักษาแบบ combination therapy ก็จะทำให้ผลที่ไม่ดีนัก ความพยายามที่จะค้นหาสารหรือยาที่ให้ผลดีในการรักษา ในขณะที่อาการพิษต่ำจึงมีความจำเป็น โดยเฉพาะการนำมาใช้ในแง่ป้องกัน/บรรเทาผลข้างเคียงในระยะแรก ๆ (ระยะที่ I, II ซึ่ง เป็นระยะที่รักษาหายได้) จากระบาดวิทยาที่พบว่าอุบัติการณ์ การเกิดมะเร็งบางชนิดจะลดลงในกลุ่มประชากรที่ได้รับสาร จากธรรมชาติไม่ว่าจะเป็นพืช ผัก หรือ ผลไม้^{3,4} ทำให้มีการ ศึกษาถึงบทบาทของสารหรือผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติในการ ป้องกันและรักษามะเร็งเพิ่มขึ้น⁵

บทบาทของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในการป้องกันและรักษามะเร็ง

เป็นที่ทราบกันดีว่าผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) เป็นแหล่งของยาที่สำคัญและจากที่พบว่าสารที่ได้จาก ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจะมีหลากหลายชนิดและบางชนิดก็มี ฤทธิ์กว้าง ทำให้มีรายงานอย่างมากมายถึงการนำเอา ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ในการป้องกัน รักษาโรคต่าง ๆ รวมทั้งมะเร็ง (ตารางที่ 1)⁶ Graham และคณะ⁷ ได้ทำการสำรวจ จาก NAPRALERT database จนถึงปี 1999 พบว่ามีรายงาน การใช้สมุนไพรพื้นบ้านในการรักษามะเร็งในประเทศต่าง ๆ มากมาย และสาร/ยาจากธรรมชาติหลายชนิดที่ปัจจุบัน กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาระดับคลินิกเพื่อใช้ในการรักษามะเร็ง (ตารางที่ 2-4)⁶



รูปที่ 2. แผนภาพแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสารในการป้องกัน (blocking agents) และ รักษา (suppressing agents) มะเร็ง¹

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยาที่พัฒนามาจากธรรมชาติ⁶

Drug	Medical use	Mechanism of action	Source
Aspirin (Salicylate)	Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic	Inhibition of COX	Plant
Atropine	Pupil dilator	Antagonist of ACh at muscarinic receptors at post-ganglionic parasympathetic neuroeffector sites	Plant
Codeine	Analgesic, antitussive	Opioid receptor agonist	Plant
Digoxin	For atrial fibrillation and CHF	Inhibition of the Na + /K + ATPase membrane pump	Plant
Morphine	Analgesic	Opioid receptor agonist	Plant
Pilocarpine	Glaucoma	Muscarinic receptor agonist	Plant
Quinine	Malaria prophylaxis	Inhibition of protein synthesis in the malaria parasite	Plant
Taxol	Anticancer agent	Antimitotic agent (binds to and stabilizes microtubules)	Plant
Penicillin	Antibiotic	Inhibition of synthesis of cell wall peptidoglycan	Microbe
Tetracyclin	Antibiotic	Inhibition of protein synthesis by binding to the ribosome 30S subunit	Microbe

ACh, acetylcholine; CHF, congestive heart failure; COX, cyclooxygenase.

ตารางที่ 2 ตัวอย่างสารต้านมะเร็งที่ได้มาจากพืช⁶

Compound	Cancer use
Vincristine	Leukemia, lymphoma, breast, lung, pediatric solid cancers and others
Vinblastine	Breast, lymphoma, germ-cell and renal cancer
Paclitaxel	Ovary, breast, lung, bladder, and head and neck cancer
Docetaxel	Breast and lung cancer
Topotecan	Ovarian, lung and pediatric cancer
Irinotecan	Colorectal and lung cancer
Flavopiridol	Experimental
Acronyciline	Experimental
Bruceantin	Experimental
Thalicarpin	Experimental

ตารางที่ 3 ตัวอย่างสารต้านมะเร็งที่ได้มาจากเชื้อจุลินทรีย์⁶

Compound	Cancer use
Actinomycin	Sarcoma and germ-cell tumors
Bleomycin	Germ-cell, cervix, and head and neck cancer
Daunomycin	Leukemia
Doxorubicin	Lymphoma, breast, ovary, lung and sarcomas
Epirubicin	Breast cancer
Idarubicin	Breast cancer and leukemia
Mitomycin C	Gastric, colorectal, anal and lung cancer
Streptozocin	Gastric and endocrine tumors
Wortmannin	Experimental
Rapamycin*	Experimental
Geldanamycin	Experimental

*Rapamycin is also a potent immunosuppressant.

ตารางที่ 4 ตัวอย่างสารต้านมะเร็งที่ได้มาจากสัตว์หรือพืชจากทะเล⁶

Compound	Cancer use	Mechanism of action
Citarabine	Leukemia, lymphoma	Inhibition of DNA synthesis
Bryostatin 1	Experimental	Activation of PKC
Dolastatin 10	Experimental	Inhibition of microtubules and pro-apoptotic effects
Ecteinascidin 743	Experimental	Alkylation of DNA
Aplidine	Experimental	Inhibition of cell-cycle progression
Halicondrin B	Experimental	Interaction with tubulin
Discodermolide	Experimental	Stabilization of tubulin
Cryptophycin	Experimental	Hyperphosphorylation of Bcl-2

PKC, protein kinase C.

ในการศึกษาหาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อมาป้องกัน บรรเทา รักษา มะเร็ง จะให้ความสนใจผลิตภัณฑ์ที่มีสารที่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะฤทธิ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง เช่น ฤทธิ์ antiinflammatory, antioxidant, immunomodulatory และ cytotoxic activity ซึ่งในสามฤทธิ์แรกจะมีผลต่อการป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะแรก (initiation phase) ส่วนฤทธิ์ cytotoxicity จะมีผลต่อระยะ promotion และ progression ซึ่งจะมีฤทธิ์ในการรักษา พบว่าสารจากธรรมชาติหลายกลุ่มที่มีฤทธิ์ดังกล่าว เช่น phenolic compounds, alkaloids, terpenoids, carotenoids เป็นต้น กลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลอ่านเพิ่มเติมในบท

“เคมีป้องกันมะเร็ง : กลไกการป้องกันของยาและสารจากธรรมชาติ” ในฉบับเดียวกันนี้ ในที่นี้จะขอกล่าวถึงหลักการ และตัวอย่างสารจากธรรมชาติของสารกลุ่มดังกล่าวที่มีรายงานว่ามีความศักยภาพในการป้องกัน/รักษามะเร็งเพื่อเป็นแนวทางในการนำมาศึกษาหา/สารที่มีผลต่อมะเร็งต่อไป

1. Phenolic compounds

Phenolic compounds คือสารที่สูตรโครงสร้างมี OH group บน aromatic ring ตั้งแต่ 1 กลุ่มขึ้นไป สารในกลุ่มนี้จึงมีคุณสมบัติที่จะละลายน้ำได้ดี พบได้ในพืช ผัก และ ผลไม้ทั่วไป อาจแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

(1) Simple phenols/phenolic acid และอนุพันธ์เช่น gallic acid, ellagic acid, tannic acid, vanillin, catechol, resorcinol และ salicylic acid เป็นต้น สารกลุ่มนี้พบได้ในผลไม้หลายชนิด เช่น raspberry, blackberry

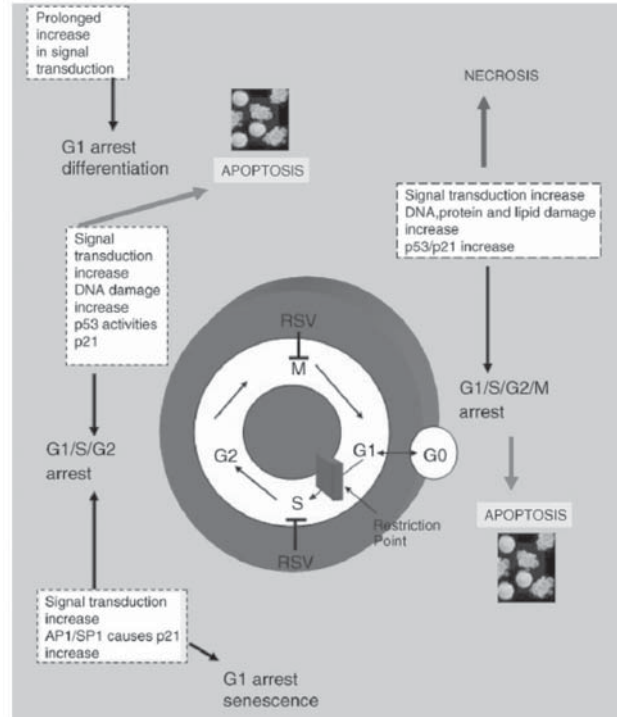
(2) Phenylpropanoids ได้แก่ phenolic compound ที่ aromatic ring มี three-carbon side chain เกาะอยู่ แยกย่อยออกได้หลายกลุ่มได้แก่ hydroxycinnamic acids (ferulic acid, caffeic acid หรือ coumaric acid), coumarins (umbelliferone, scopoletin, aesculetin หรือ psoralen), lignans (pinoresinol, eugenol หรือ myristicin) พบได้ใน แอปเปิล แพร์ และ กาแฟ

(3) Flavonoids เป็นกลุ่มสำคัญของ phenolic compounds จะได้แก่สารที่มีสูตรโครงสร้างเป็น C6-C3-C6 แยกย่อยออกได้เป็นหลายกลุ่มได้แก่ catechins, proanthocyanins, anthocyanidins, flavones, flavonols, flavonones และ isoflavones จากการที่พบ flavonoids ได้อย่างกว้างขวางทั้งพืช ผัก ผลไม้ รวมทั้งเครื่องดื่มที่เตรียมมาจากพืช เช่น ชา (ตารางที่ 5)⁸ ซึ่งพบว่าในใบชาจะมี catechins อยู่ถึง 30% ของน้ำหนักแห้ง และเชื่อว่าเป็นสารสำคัญในการออกฤทธิ์เป็น antioxidant และ chemoprevention Anthocyanins เป็นสารที่มีสีในพืช ส่วนกลุ่ม flavones, flavonols และ isoflavones ก็จะถูกพบได้ทั่วไปและเชื่อว่าเป็นสารที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย⁸⁻¹⁰

มีรายงานถึงฤทธิ์ชีวภาพของ phenolic compounds อย่างมากมายรวมทั้งฤทธิ์ต้านมะเร็ง⁹ เชื่อว่าฤทธิ์ต้านมะเร็งของสารในกลุ่มนี้จะเกิดจาก multifunctional activities (ดังตัวอย่างของ resveratrol ใน รูปที่ 3)¹¹ ซึ่งทราบกันดีว่ากลไกต่างๆเหล่านี้มีส่วนร่วมในกระบวนการก่อมะเร็ง และจะขอกกล่าวถึงกลไกของสารในกลุ่มต่าง ๆ โดยคร่าวๆ ดังนี้

Antioxidant activity

จากที่ทราบว่าอนุมูลอิสระ (free radicals) ไม่ว่าจะเป็นชนิด reactive oxygen species (ROS: O₂⁻, OH⁻, H₂O₂, HOCl) หรือ reactive nitrogen species (RNS: NO, OONO₂⁻) จะเป็นสารที่



รูปที่ 3. แผนภาพแสดงกลไกการยับยั้งการเกิดมะเร็งของ resveratrol¹¹

ไม่คงตัวและสามารถทำให้เกิด cell damage โดยการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ oxidative stress ซึ่งจะก่อให้เกิดความผิดปกติของ cell membrane, protein, และ DNA¹² ซึ่งเชื่อว่าเป็นกลไกที่สำคัญอันหนึ่งของกระบวนการ carcinogenesis ปัจจุบันมีรายงานการทดลองยืนยันว่าสาร phenolic compounds หลายตัวที่มีฤทธิ์ antioxidant และมีฤทธิ์ anticancer ด้วย^{13, 14} ในกรณี caffeic, ferulic acid หรือสารใดที่มีความสามารถที่จะแย่ง (compete) กับ electrophile ในการจับกับ DNA ซึ่งถือเป็น key step ของกระบวนการเกิดมะเร็ง จะเรียกลักษณะนี้ว่า antimutagen¹⁵

ตารางที่ 5. flavonoids ชนิดต่าง ๆ และแหล่งที่มาจากรธรรมชาติ⁸

Class	Typical sources	Representative (aglycone)
Flavonols	Tea, onions, red wine, fruit	Quercetin
Flavones	Vegetables, citrus fruits	Apigenin
Flavanones	Citrus fruit	Hesperitin
Anthocyanidins	Berries, colored fruit	Cyanidin
Catechins	Tea, wine	Epigallocatechin
Isoflavonoids	Legumes	Genistein

Arachidonic acid metabolism modulation

สารที่มีฤทธิ์ต้าน arachidonic acid metabolism นอกจากจะมีบทบาทสำคัญในการต้านกระบวนการอักเสบ (antiinflammation) แล้วปัจจุบันยังได้รับความสนใจในแง่การป้องกันการเกิดมะเร็ง (chemoprevention)^{16, 17} มีรายงานว่า non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) หลายตัว เช่น sulindac, piroxicam, indomethacin, และ aspirin มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองที่ถูกกระตุ้นด้วยสารเคมีโดยเชื่อว่าอาจจะเนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งเป็นกลไกหลักของสารในกลุ่ม NSAIDs¹⁶⁻¹⁹ พบว่า phenolic compounds หลายตัว เช่น quercetin, eugenol, curcumin และ green tea มีฤทธิ์ยับยั้ง arachidonic acid metabolism ได้เช่นกันและมีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง cyclooxygenase และ lipoxygenase pathways^{20, 21} ในปี 1991, Deschner และคณะ ก็รายงานว่าการใช้ quercetin และ rutin มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด colon cancer ในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย azoxymethanol²² และในปี 1994 Huang และคณะ รายงานถึงฤทธิ์การยับยั้งการเกิดมะเร็งในทางเดินอาหาร (: forestomach, duodenal และ colon) ของ curcumin²³ ซึ่งสอดคล้องกับข้อสังเกตที่พบว่าประชากรที่บริโภคอาหารที่มี phenolic compounds เป็นประจำมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่ำ^{3, 4}

Enzyme activity modulation

ในกระบวนการเจริญของเซลล์จะอาศัยเอนไซม์หลายชนิดที่ช่วยในการเจริญ (growth) และการแบ่งตัว (cell division) พบว่า phenolic compound หลายชนิดสามารถยับยั้งเอนไซม์เหล่านี้ได้ ทำให้ลด cell hyperproliferation ซึ่งมีผลลดความเสี่ยงมะเร็งได้ ตัวอย่างเช่น การยับยั้ง protein kinase C ของ quercetin²⁴, ยับยั้ง protein tyrosine kinase ของ genistein²⁵, ยับยั้ง topoisomerase ของ psammalin A¹⁵ และยับยั้งเอนไซม์หลายชนิดของ green tea²⁶

Inhibition of carcinogen formation

สาร carcinogens เป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งเร่งให้เกิดมะเร็ง แหล่งของ carcinogen ที่มนุษย์ได้รับจะมีทั้ง exogenous และ endogenous sources การหลีกเลี่ยงสาร carcinogen จากภายนอกหรือลดการสร้างสาร carcinogen ในร่างกาย จะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งได้ พบว่า phenolic compounds หลายตัวมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร carcinogens ในร่างกายได้ เช่น การยับยั้งกระบวนการ nitrosation ของ caffeic และ ferulic acid²⁷ หรือการยับยั้ง nitrosation ในหนูที่ป้อนด้วย green tea มีผลให้ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งหลายชนิด เช่น ลดการสร้าง N-nitrosodiethylamine (carcinogen ที่กระตุ้นให้เกิด fore

stomachs, lung cancer), 4-(methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (carcinogen ในการกระตุ้น lung tumor) หรือ N-nitrosomethylamine (carcinogen ที่กระตุ้น esophageal tumor)²⁸

Immunomodulation

พบว่าสมุนไพรหรือสารที่แยกจากสมุนไพรหลายชนิดมีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยอาจจะมีผลเพิ่ม humoral- หรือ cell mediated immune response หรือเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการจับกินและย่อยทำลายสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis)

สารในกลุ่ม phenols, quinone หลายชนิดที่มีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน บางชนิดก็เพิ่มปริมาณ granulocytes เช่น cleisanthin, anethol, catechin, protocatechuic acid, ubiquinone Q, บางชนิดก็เพิ่มการจับกินและย่อยจุลชีพ เช่น 2,3-dihydroxybenzoic acid, ferulic acid, curculigoside จากว่านพร้าว *Curculigo orchidoides* บางชนิดก็มีฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์สร้าง interferon ซึ่ง interferon ในขนาดต่ำ ๆ จะกระตุ้นการสร้าง antibody และกระตุ้น macrophage ให้ทำลายจุลชีพได้มากขึ้น สารพวก phenol & quinone ในกลุ่มนี้คือ gossypol และ chlorogenic acid

สารในกลุ่ม saponin มักจะเป็น immunoadjuvants แต่ก็มีผู้พบว่า saponin บางชนิดมีผลต่อการยับยั้งมะเร็งบางชนิด เช่น cynanchoside ซึ่งเป็น steroid-saponin ที่แยกได้จากรากของ *Cyananchem caudatum* สามารถเพิ่มการจับกินและย่อยจุลชีพ อนุพันธ์ของ oleanolic acid จาก *Aralia mandshurica* สามารถเพิ่มฤทธิ์จับกินและย่อยจุลชีพ ยับยั้งการเกิดมะเร็งและป้องกัน mononuclear system ในสัตว์ทดลองที่ได้รับ cyclophosphamide

Glycyrrhetic acid เป็น triterpene-saponin ที่ได้จากชะเอมเทศ (*Glycyrrhiza glabra* L.) ได้มีผู้ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่างเช่น ฤทธิ์ต้านอักเสบ ด้านการเกิดแผลและต้านไวรัส ในประเทศญี่ปุ่นใช้สารสกัด (glycyrrhizin) ร่วมกับ glycine และ cysteine ในการรักษาตับอักเสบ และฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน Abe และคณะ²⁹ ได้พบว่า glycyrrhetic acid และ glycyrrhizin สามารถเหนี่ยวนำให้เพิ่ม interferon ในหนูถีบจักรเมื่อให้ในขนาด 20 และ 50 mg/kg. การทดลองทางคลินิกพบว่า เมื่อฉีด glycyrrhizin ขนาด 80 mg. จะทำให้ผู้ป่วยมี interferon เพิ่มขึ้น 45% ในผู้ป่วย 21 ราย และยังเสริมฤทธิ์ของ NK cell ได้ด้วย

นอกจากการศึกษา *in vitro* ดังได้กล่าวมาแล้ว ยังมีรายงานใน *in vivo* อีกมากมายที่แสดงถึงผลของ phenolic compound ในการยับยั้งการเกิดมะเร็ง จะขอกล่าวถึงเฉพาะสารที่พบได้บ่อย เช่น

Quercetin และ rutin เป็น phenolic compound ที่พบได้บ่อยใน human food พบว่าหนูที่ทำด้วย quercetin/rutin จะมีผลยับยั้งการเกิดมะเร็งที่ผิวหนังที่กระตุ้นด้วย phorbol ester (TPA)³⁰ หรือการทดลองให้หนูรับประทานอาหารที่ผสมด้วย quercetin จะยับยั้งการกระตุ้นให้เกิดมะเร็งที่เต้านม (กระตุ้นด้วย DMBA+NMU)³¹ และมะเร็งลำไส้ (กระตุ้นด้วย AOM)³² ได้

Curcumin (สารสีเหลืองที่พบได้ในพืชหลายชนิด เช่น เหง้าของขมิ้นชัน, *Curcuma longa*) พบว่ามีฤทธิ์ antiinflammatory (mouse ear test) และมี strong antitumorigenic activity ในสัตว์ทดลองที่กระตุ้นด้วย DMBA หรือ TPA ทำให้ลดอุบัติการณ์การเกิด gastric, duodenal และ colon carcinogenesis³³

Caffeic และ Ferulic acid (สารที่พบได้ในผักและผลไม้หลายชนิด) ทั้ง caffeic และ ferulic acid จะมีผลยับยั้งการเกิด chemical-induced forestomach tumor ในหนูถีบจักร²⁶ และ caffeic มีฤทธิ์เป็น potent inhibitor ของการสร้าง carcinogenic nitrosamines³⁴

Ellegic acid (พบได้ใน walnuts, raspberries และผลไม้อีกหลายชนิด) พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง chemical-induced esophageal, lung, liver carcinogenesis³⁵

2. Lignans

Lignans จัดเป็นกลุ่มหนึ่งของ phenolic compound (กลุ่ม phenylpropanoids) มีรายงานถึง cytotoxicity property ของ lignan ทั้ง *in vitro*³⁶ และ *in vivo*³⁷ ต่อมามีการค้นพบ podophyllotoxins, สารที่แยกสกัดได้จากต้น Mayapple (*Podophyllum peltatum*), มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ microtubule และจากการทดลองต่อๆ มาพบว่าสารกึ่งสังเคราะห์ของ podophyllotoxin เช่น etoposide หรือ teniposide จะมีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่สำคัญ ปัจจุบัน etoposide ใช้เป็นยารักษา มะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะมะเร็งที่ดื้อยา เช่น testicular carcinoma, small-cell lung carcinoma, nonlymphocytic leukemic และ non-Hodgkin's lymphomas³⁸

3. Alkaloids

Alkaloids เป็นสารอีกกลุ่มหนึ่งที่พบมากในพืชและพบว่า เป็นสารที่มักจะมีพิษและมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างกว้างขวาง สารในกลุ่มนี้จะมีสูตรโครงสร้างที่แตกต่างกันมากทำให้ยากที่จะให้คำจำกัดความ แต่อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปแล้ว alkaloids มักจะเป็นสารที่ไม่มีสี มีฤทธิ์เป็นด่าง และมี nitrogen atom เป็นส่วนประกอบของ cyclic part

มีรายงานถึงฤทธิ์ต้านมะเร็งของสารในกลุ่ม alkaloids อยู่มากมาย³⁹⁻⁴² และหลายตัวอยู่ระหว่างการศึกษาระดับคลินิก⁴²⁻⁴⁴ เช่นเดียวกับ phenolic compound ฤทธิ์ทาง

เภสัชวิทยาของ alkaloids ก็มีรายงานอย่างกว้างขวางทั้ง antioxidant⁴⁵, antiinflammatory⁴⁶ และ inhibit enzyme activity เช่น เป็น potent protein kinase C inhibitor⁴⁷, topoisomerase inhibitor⁴² ฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันจะเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการจับกินและย่อยทำลายจุลชีพ เช่น aristolochic acid ที่แยกได้จาก *Aristolochia elemtitis* จะมีผลเพิ่ม phagocytosis ของ lymphocytes และ peripheral macrophage และ aristolochic acid ในขนาด 5 µg/kg จะสามารถต้านฤทธิ์การกดภูมิคุ้มกันของ prednisolone ได้ นอกจากนี้การเพิ่ม phagocytosis ยังพบได้กับ isopteropodine (alkaloid ที่แยกได้จาก *Uncaria tomentosa*), และ Vincristine (alkaloid ที่แยกได้จาก *Catharanthus roseus*) ส่วนฤทธิ์ต้านมะเร็งของ alkaloids นอกจากฤทธิ์ antiproliferation^{40, 47} แล้ว alkaloids หลายตัวที่นอกจากจะมีฤทธิ์ cytotoxic^{48,49} โดยตรงแล้วเมื่อให้ร่วมกับยาต้านมะเร็งตัวอื่นก็จะช่วยลดอาการพิษของยา conventional anticancer ได้ เช่น swainsonine จะช่วยลดอาการพิษต่อไขกระดูกของ methotrexate, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, และ doxorubicin ได้⁵⁰ หรือเกิด synergistic effect ได้ เช่นการให้ vinflunine หรือ vinorelbine (กลุ่ม vinka alkaloid) ร่วมกับ cisplatin, mitomycin C, doxorubicin หรือ 5-fluorouracil⁴⁴ นอกจากนี้การให้ alkaloids บางชนิดเช่น cepharanthin หรือ tetrandrine จะช่วยลดอาการดื้อยาต่อ conventional drug บางชนิดได้ โดยจะไปมีผลต้านการขับยาออกจากเซลล์ โดยการออกฤทธิ์ที่ p-glycoprotein^{51, 52}

4. Diterpenoids

Diterpenoids เป็นกลุ่มหนึ่งของ terpenoids ซึ่งเป็นสารกลุ่มใหญ่อีกกลุ่มหนึ่งที่พบในพืชสร้างมาจากการรวมตัวของ isoprene molecule $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$ (C_5 unit) ตั้งแต่ 2 กลุ่มขึ้นไป ในกรณีของ diterpenoids ก็เกิดจากการรวมกลุ่มของ isoprene 4 units (C_{20})

Taxol (paclitaxel) เป็น diterpenoid ที่แยกได้จากเปลือกของต้น yew tree (*Taxus brevifolia*) มีรายงานถึงฤทธิ์ต้านมะเร็งหลายชนิด เช่น ovarian และ breast cancer, malignant melanoma และ acute myelogenous leukemia ในการศึกษาในระดับ phase II โดยให้ร่วมกับ dexamethasone, diphenhydramine (เพื่อลด allergic reaction) ในการรักษา ovarian cancer โดยเฉพาะกลุ่มที่ดื้อยา^{53, 54}

สรุป

มะเร็งเป็นปัญหาสุขภาพของประชากรในปัจจุบันและมีอัตราที่เพิ่มขึ้น การรักษา (โดยเฉพาะมะเร็งในระยะท้าย ๆ) ยุ่งยากด้วยข้อจำกัดของอาการพิษของยาและการดื้อยา

เนื่องจากการเกิดมะเร็งมีหลายขั้นตอนและค่อยเป็นค่อยไปในระยะแรก ๆ ทำให้การป้องกันการเกิดมะเร็งมีการศึกษากันอย่างแพร่หลายโดยเฉพาะการใช้สารหรือผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ปัจจุบันมีรายงานยืนยันถึงฤทธิ์ต่าง ๆ ที่ช่วยในการป้องกันการเกิดมะเร็งได้ นอกจากนี้สารเหล่านี้หลายชนิดยังสามารถใช้เสริมฤทธิ์ต้านมะเร็ง ทำให้ลดการดื้อยาและลดขนาดของยาได้ ทำให้อาการข้างเคียงของยาลดลง สารหรือผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเหล่านี้ส่วนใหญ่มีการใช้เป็นเครื่องดื่มและอาหารในประชากรในทวีปเอเชียซึ่งสอดคล้องกับอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งบางชนิดในประชากรเหล่านี้ต่ำกว่าในกลุ่มประชากรในแถบตะวันตกที่มีการบริโภคสารเหล่านี้ต่ำ นอกจากนี้ฤทธิ์ดังกล่าวข้างต้นแล้ว สารเหล่านี้ยังมีฤทธิ์กว้างขวางและมีความเป็นพิษต่ำ จึงเหมาะที่จะศึกษาเพื่อนำมาใช้ในการป้องกันการเกิดมะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

1. Surh YJ. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutation Research* 1999; 428: 305-27.
2. Chen C, Kong ANT. Dietary chemopreventive compounds and ARE/EpRE signaling. *Free Radical & Medicine* 2004; 36: 1505-16.
3. Jolly CA. Diet manipulation and prevention of aging, cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 382-7.
4. Mentor-Marcel R, Lamartiniere CA, Eltoum IA, Greenberg NM, Elgavish A. Dietary genistein improves survival and reduces expression of osteopontin in the prostate of transgenic mice with prostatic adenocarcinoma (TRAMP). *J Nutr* 2005; 135: 989-95.
5. Chen C, Kong ANT. Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *Trends in Pharmacological Sciences* 2005; 26: 318-26.
6. da Rocha AB, Lopes RM, Schwartsmann G. Natural products in anticancer therapy. *Current Opinion in Pharmacology* 2001; 1: 364-9.
7. Graham JG, Quinn ML, Fabricant DS, Farnsworth NR. Plants used against cancer-an extension of the work of Jonathan Hartwell. *J Ethnopharmacol* 2000; 73: 347-77.
8. Hertog MGL, Katan MB. Quercetin in foods, cardiovascular disease, and cancer. New York: Marcel Dekker; 1998.
9. Newmark HL. Plants phenolics as potential cancer prevention agents. New York: Plenum Press; 1996.
10. Agarwal R, Mulkhtar H. Cancer chemoprevention by polyphenols in green tea and artichoke. New York: Plenum Press; 1996.
11. Pervaiz S. Chemotherapeutic potential of the chemopreventive phytoalexin resveratrol. *Drug Resistance Updates* 2004; 5: 333-44.
12. Pacifici R, Davies J. Protein, lipid, and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. *Gerontology* 1991; 37: 166-80.
13. Premalantha B, Sachdanandam P. Semecarpus anacardium L. nut extract administration induces the in vivo antioxidant defence system in aflatoxin B1 mediated hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol* 1999; 66: 131-9.
14. Owen R, Giacosa A, Hull W, Haubnwe R, Spiegelhalder B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000; 36:1235-47.
15. Kim D, Lee I, Jung J, Lee C, Choi S, Psammaplin A, a natural phenolic compound, has inhibitory effect on human topoisomerase II and is cytotoxic to cancer cells. *Anticancer-Res* 1999; 19(5B):4085-90.
16. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2840-55.
17. Wang Z. The role of COX-2 in oral cancer development, and chemoprevention/ treatment of oral cancer by selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1771-7.
18. Peek RM, Jr. Prevention of colorectal cancer through the use of COX-2 selective inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54 Suppl 1:S50-6.
19. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep* 2005; 13: 559-83.
20. Rao C, Rivenson A, Simi B, Reddy B. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* 1995; 55: 259-66.
21. Kohyama N, Nagata T, Fujimoto S, Sekiya K. Inhibition of arachidonate lipoxygenase activities by 2-(3, 4-dihydroxyphenyl) ethanol, a phenolic compound from olives. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997; 61: 347-50.
22. Deschner E, Ruperto J, Wong G, Newmark H. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1193-6.
23. Huang M, Lou Y, Ma W, Newmark H, Reuhl K, Conney A. Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 1994; 54: 5841-7.
24. Schwartz B, Fraser G, Levy J, Sharoni Y, Guberman R, Krawiec J, et al. Differential distribution of protein kinase along the crypt-to-lumen regions of rat colonic epithelium. *Gut* 1988; 29: 1213-21.

25. Akiyama T, Isida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987; 262: 5592-5.
26. Ho CT, Ferraro T, Chen Q, Rosen RT, Huang MT. Phytochemicals in teas and rosemary and their cancer-preventive properties. Washington, DC: American Chemical Society; 1994.
27. Kuenzig W, Chang J, Norkus E, Holowaschenko H, Newmark H, Mergens W, et al. Caffeic and ferulic acid as blockers of nitrosamine formation. *Carcinogenesis* 1984; 5: 309-13.
28. Wang ZY, Hong JY, Huang MT, Reuhl KR, Conney AH, Yang CS. Inhibition of N-nitrosodiethylamine- and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced tumorigenesis in A/J mice by green tea and black tea. *Cancer Res* 1992; 52: 1943-7.
29. Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in mice. *Mikrobiol Immuno* 1982; 26: 535-9.
30. Kato R, Nakadate T, Yamamoto S, Sugimura T. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced tumor promotion and ornithine decarboxylase activity by quercetin: possible involvement by lipoxygenase inhibition. *Carcinogenesis* 1983; 4: 1301-5.
31. Verma A, Johnson J, Gould M, Tanner M. Inhibition of 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene and N-nitrosomethylurea-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. *Cancer Res* 1988; 20: 199-204.
32. Deschner E, Ruperto J, Wang Z, Newmark H. The effect of dietary quercetin and rutin on AOM-induced acute colonic epithelial abnormalities in mice fed a high-fat diet. *Nutr Cancer* 1993; 20: 199-204.
33. Huang M, Robertson F, Lysz T, Ferraro T, Wang Z, Georgiadis C, et al. Inhibitory effects of curcumin on carcinogenesis in mouse epidermis. *Antioxidants and Cancer Prevention Society* 1992: 339-49.
34. Wattenberg L, Coccia J, Lam L. Inhibitory effects of phenolic compounds on benzo(a)pyrene induced neoplasia. *Cancer Res* 1990; 40: 2820-3.
35. Lesca P. Protective effects of ellagic acid and other plant phenols on benzo(a)pyrene-induced neoplasia in mice. *Carcinogenesis* 1983; 6:1651-3.
36. Middel O, Woerdenbag H, van-Uden W, van-Oeveren A, Jansen J, Feringa B, et al. Synthesis and cytotoxicity of novel lignans. *J Med Chem* 1995; 38: 2112-8.
37. Thompson L, Rickard S, Cheung F, Kenaschuk E, Obermeyer W. Variability in anticancer lignan levels in flaxseed. *Nutr Cancer* 1997; 28: 26-30.
38. Imbert T. Discovery of podophyllotoxins. *Biochimie* 1998; 80: 207-22.
39. Ye Z, Sun A, Li L, Cao X, Ye W. Reversal of adriamycin or vincristine resistance by tetrandrine in human cancer cells in vitro. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 1996; 21: 369-71, 384.
40. Kang T, Pae H, Yoo J, Kim N, Kim Y, Ko G, et al. Antiproliferative effects of alkaloids from *Sedum sarmentosum* on murine and human hepatoma cell lines. *J Ethnopharmacol* 2000; 70: 177-82.
41. Minuzzo M, Marchini S, Brogginini M, Faircloth G, D'Incalci M, Mantovani R. Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6780-4.
42. Zhang R, Li Y, Cai Q, Liu T, Sun H, Chambless B. Preclinical pharmacology of the natural product anticancer agent 10-hydroxycamptothecin, an inhibitor of topoisomerase I. *Cancer chemother Pharmacol* 1998; 41: 257-67.
43. Bannach R, Valenzuela A, Cassels B, Nunez V, L.J., Speisky H. Cytoprotective and antioxidant effects of boldine on tert-butyl hydroperoxide-induced damage to isolated hepatocytes. *Cell Biol Toxicol* 1996; 12: 89-100.
44. Barret J, Etievant C, Hill B. In vitro synergistic effects of vinflunine, a novel fluorinated vinca alkaloid, in combination with other anticancer drugs. *Cancer chemother Pharmacol* 2000; 45: 471-6.
45. Shi X, Mao Y, Saffiotti U, Wang L, Rojanasakul Y, Leonard S, et al. Antioxidant activity of tetrandrine and its inhibition of quartz-induced lipid peroxidation. *J Toxicol Environ Health* 1995; 46: 233-48.
46. Blaghen N, Lahlou N, Dzairi F, Moutaouakkil A, Talbi M. Complexation and ionophoric properties of taxol and colchicine: complex formation and transport of sodium, potassium, magnesium and calcium ions across a liquid membrane. *Nat Toxins*. 1999; 7: 179-85.
47. Caponigro F, French R, Kaye S. protein kinase C: a worthwhile target for anticancer drugs? *Anticancer Drugs*. 1997; 8: 26-33.
48. Fridborg H, Nygren P, Dhar S, Csoka K, Kristensen J, Larsson R. In vitro evaluation of new anticancer drugs, exemplified by vinorelbine, using the fluorometric microculture cytotoxicity assay on human tumor cell lines and patient biopsy cells. *J Exp Ther Oncol* 1996; 1: 286-95.
49. Pauwels O, Kiss R, Pasreels J, Atassi G. Cytotoxicity, cell cycle kinetics and morphonuclear-induced effects of Vinca alkaloid anticancer agents. *J Pharm Pharmacol*. 1995; 47: 870-5.
50. Oredipe O, White S, Grzegorzewski K, Gause B, Cha J, Miles V, et al. Protective effects of swainsonine in murine survival and bone marrow proliferation during cytotoxic chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83: 1149-56.

51. Hirai M, Tanaka K, Shimizu T, Tanigawara Y, Yasuhara M, Hori R, et al. Cepharanthin, a multidrug resistant modifier, is a substrate for P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 275: 73-8.
52. Choi S, Park S, Kim K, Choi E, Kim S, Park W, et al. The bisbenzylisoquinoline alkaloids, tetrandine and fangchinoline, enhance the cytotoxicity of multidrug resistance-related drugs via modulation of P-glycoprotein. *Anticancer-Drugs.* 1998; 9: 255-61.
53. Wilson L, Jordan MA. New microtubule/tubulin-targeted anticancer drugs and novel chemotherapeutic strategies. *J Chemother* 2004; 16 Suppl 4: 83-5.
54. Zhao J, Kim JE, Reed E, Li QQ. Molecular mechanism of antitumor activity of taxanes in lung cancer. *Int J Oncol* 2005;27:247-56.

