

ผลของสารเจนิสเทอินต่อเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่

สมักร สุจริต*

ภาควิชาเทคนิคการสัตวแพทย์ คณะเทคนิคการสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ บางเขน

บทคัดย่อ

สารเจนิสเทอินเป็นไฟโตเคมีคอลที่พบมากในพืชโดยเฉพาะถั่วเหลือง เป็นหนึ่งในกลุ่มสารทำลายฮอร์โมนหรือ Endocrine disrupting chemicals; EDCs ซึ่งมีประโยชน์ต่ออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ อาทิ มีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ และยับยั้งเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ โดยผ่านการทำงานของการทำงานของระบบฮอร์โมนและการเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิส รวมถึงการยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับเซลล์มะเร็ง การทราบถึงผลกระทบของสารเจนิสเทอินที่มีต่อเซลล์มะเร็งในระดับโมเลกุลจะเป็นประโยชน์ในการใช้สารเจนิสเทอินเพื่อการพัฒนาการรักษา มะเร็งในอนาคตได้

คำสำคัญ: สารทำลายฮอร์โมน ไฟโตเอสโตรเจน เจนิสเทอิน เซลล์มะเร็ง

*ผู้รับผิดชอบบทความ

สมักร สุจริต

ภาควิชาเทคนิคการสัตวแพทย์ คณะเทคนิคการสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ บางเขน

Email: cvtsms@ku.ac.th

The Effect of Genistein on Prostate, Breast and Ovary Cancer Cells

Samak Sutjarit*

Department of Veterinary Technology, Faculty of Veterinary Technology, Kasetsart University

Abstract

Genistein is a phytochemical found in plants, especially soybean. It is one of the most endocrine disrupting chemicals (EDCs), which have beneficial effects on the reproductive-related organs, such as anti-inflammatory properties and antioxidants. It can inhibit the growth of cancer cells, especially prostate, breast and ovary cancer cells, by inhibit cell cycle arrest, induce apoptosis and inhibit the expression of related-cancer genes. Knowing the impact of genistein on cancer cells at the molecular level will be beneficial to develop genistein in cancer treatment of in the future.

Keywords: Endocrine-disrupting chemicals, Phytoestrogen, Genistein, Cancer cells***Corresponding author**

Samak Sutjarit

Department of Veterinary Technology, Faculty of Veterinary Technology, Kasetsart University

Email: cvtsms@ku.ac.th

บทนำ

ระบบต่อมไร้ท่อเป็นกลุ่มของต่อมต่างๆ ที่หลั่งฮอร์โมน ซึ่งการส่งสัญญาณของต่อมไร้ท่อมมีความเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของตัวอ่อน ตัวเต็มวัย การเจริญพันธุ์ การผลิตพลังงาน การใช้พลังงาน และการจัดเก็บพลังงาน รวมถึงการรักษาสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ และพฤติกรรมที่แสดงออกทั้งในมนุษย์และในสัตว์ การหยุดชะงักของการส่งสัญญาณนี้อาจทำให้เกิดความบกพร่องในสรีรวิทยาของสิ่งมีชีวิตทั้งหมดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างการเจริญพัฒนาของตัวอ่อน ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาในระบบต่างๆ เช่น ระบบสืบพันธุ์ ระบบประสาทและระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งการบกพร่องการทำงานของการทำงานของต่อมไร้ท่อในร่างกายของสิ่งมีชีวิตในปัจจุบันเป็นผลมาจากการใช้สารเคมีสังเคราะห์โดยมนุษย์เพิ่มมากขึ้นและสารนั้นคือสารทำลายฮอร์โมน^{1,2} โดยในบทความฉบับนี้จะเน้นผลของสารที่ทำลายฮอร์โมน โดยเฉพาะสารเจนิสเตอินที่พบในถั่วเหลืองในระดับโมเลกุลต่อเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก เซลล์มะเร็งเต้านมและเซลล์มะเร็งรังไข่

สารทำลายฮอร์โมนคืออะไร

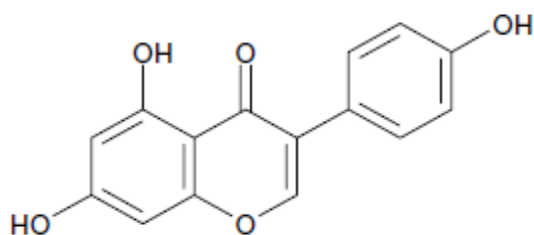
สารทำลายฮอร์โมน หรือ Endocrine disruptors (EDs) หรือ Endocrine disrupting chemicals (EDCs) คือสารภายนอกในร่างกายซึ่งเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อและทำให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพของสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์และสัตว์^{3,4}

EDCs พบมากในห่วงโซ่อาหารและในสภาพแวดล้อม ซึ่งแบ่งเป็น 4 ชนิดหลักได้แก่ สารกลุ่มที่หนึ่ง คือสารธรรมชาติ เช่น ไอโซฟลาโวน และลิกนิน สารกลุ่มที่สองคือสารเคมีอุตสาหกรรม เช่น เอคิลีนอล และไดฟีนิลอัลเคน สารกลุ่มที่สามคือสารมลพิษ เช่น ปิ๋ว และสารปราบศัตรูพืช และสารกลุ่มที่สี่คือยา เช่น ทามอกซิเฟนและอิมิดาโซล เป็นต้น โดยสารทั้งสี่กลุ่มนี้ส่งผลกระทบต่อระบบประสาท หัวใจ ตับอ่อน รังไข่ และอวัยวะในมนุษย์และสัตว์^{1,2,5} มนุษย์และสัตว์จะได้รับผ่านทาง การรับประทานคือสารธรรมชาติในกลุ่มไฟโตรเอสโตรเจน เช่น สารไอโซฟลาโวนซึ่งเป็นไฟโตนิวเทรียนในกลุ่มสารไกลโคไซด์ในพืชโดยเฉพาะถั่วเหลือง โดยโครงสร้างของสารไอโซฟลาโวนเป็นสารที่มีขั้วสูง และสามารถละลายน้ำได้ดี หน้าที่การทำงานของสารนี้จะมีลักษณะคล้ายกับฮอร์โมนเอสโตรเจนของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยมีวงแหวนฟิโนลิก เป็นโครงสร้างหลักและทำหน้าที่จับกับตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจนเมื่อนำโครงสร้างของฮอร์โมนเอสโตรเจนและสารไอโซฟลาโวนมาเปรียบเทียบกับกันจะพบว่าคล้ายคลึงกันมาก ไอโซฟลาโวนที่รู้จักกันดีคือ สารเจนิสเตอิน (Genistein; GEN)^{6,7}

GEN

GEN เป็นสารพฤกษเคมีที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติในอาหารและพบได้ในอาหารหลายชนิดที่มาจากพืชโดยเฉพาะถั่วเหลือง โครงสร้างทางเคมีของ GEN คล้ายคลึงกับฮอร์โมนเอสโตรเจนนั้นคือ

4, 5, 7-Trihydroxyisoflavone and 5, 7-Dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl) chromen-4-one^{8,9} ดังแสดงในรูปที่ 1 กระบวนการเมทาโบลิซึมของ GEN จะผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันและรีดักชันในปฏิกิริยาแรกหรือที่เรียกว่า Phase 1 reaction ซึ่งเกี่ยวข้องกับ CYPs และในปฏิกิริยาที่ 2 ที่เรียกว่า Conjugation phase โดยจะพบการเกิดปฏิกิริยา Sulfation and Glucuronation เป็นหลัก GEN จะเมทาโบลิซึมที่ตับและลำไส้อย่างรวดเร็วพบว่าค่าเวลาที่ทำให้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมามีค่าน้อยกว่า 30 นาทีหลังจากที่ได้รับ GEN ผ่านทางการกิน โดยพบว่าการเมทาโบลิซึมของ GEN ในลำไส้เล็กมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของยีนที่ควบคุม Uridine 5'-diphosphate-glucurono syltransferases ; UGTs และ Sulfotransferases; SULTs ที่เพิ่มขึ้นซึ่งแสดงว่า Conjugation phase นั้นมีส่วนสำคัญในการเมทาโบลิซึมของ GEN^{10,11,12}



รูปที่ 1 โครงสร้างของ GEN^{8,9}

GEN ต่ออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์

GEN จะมีผลต่ออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์โดยทำหน้าที่ในกระบวนการอักเสบและเป็นสารต้านอนุมูลอิสระรวมถึงมีผลเพิ่มหรือ

ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ได้

GEN ในกระบวนการอักเสบและการต้านอนุมูลอิสระที่มีผลต่ออวัยวะในระบบสืบพันธุ์ มีดังนี้ Yazici และคณะ (2007)¹³ ได้ทำการศึกษาการใช้ GEN ช่วยลดการบาดเจ็บที่รังไข่ภายหลังการผ่าตัดใน adnexal torsion-detortion model ผลที่ได้คือ GEN ลดความเสียหายของเนื้อเยื่อรังไข่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมโดยมีความสัมพันธ์กับระดับ Malondialdehyde ในเนื้อเยื่อรังไข่และในเลือด นอกจากนี้ Zhuang และคณะ (2010)¹⁴ ได้รายงานผลของ GEN ต่อการเจริญของไข่และระยะเวลาที่คงอยู่ของรังไข่ในหนูแรทว่า GEN เปลี่ยนแปลงการเจริญของไข่และเพิ่มจำนวนของไข่ที่ยังคงอยู่ในรังไข่ให้นานขึ้น ในประเด็นของมดลูกพบว่าการกระตุ้นการเจริญของเซลล์มดลูกในหนูแรทที่ถูกตัดรังไข่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับ GEN¹⁵ และในผู้ที่มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้สาร Bisphenol ซึ่งเป็นสารที่ทำงานคล้ายกับฮอร์โมนและมีผลต่อเต้านมและต่อมลูกหมากในหนูแรทพบว่าช่วยในการเจริญพัฒนาของต่อมลูกหมากในหนูแรท¹⁶ และ Shreya และคณะ (2017)¹⁷ ได้รายงานเกี่ยวกับอัตราการผสมติดในหนูไม่ส์ พบว่า GEN มีผลกระทบต่อระยะเวลาตั้งท้อง ระยะเวลาคลอด ขนาดครอก น้ำหนักตัวและอัตราการตายของลูก ซึ่งหากได้รับในระยะเวลา 240 วันจะมีผลต่ออัตราการเจริญพันธุ์แต่ไม่มีผลต่อระดับฮอร์โมนในร่างกาย

GEN ต่อเซลล์มะเร็ง

การศึกษาระบาดวิทยาแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งจากการบริโภคอาหาร พบว่า GEN เป็นปัจจัยที่มีส่วนทำให้มะเร็งลดลงได้ในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงและตะวันตก ซึ่ง GEN สามารถยับยั้งการพัฒนาเนื้องอกที่สำคัญในสัตว์ทดลองได้ โดยมะเร็งเต้านมเป็นชนิดของมะเร็งที่พบได้มากที่สุดในผู้หญิงทั่วโลก และองค์การอนามัยโลกรายงานในปี ค.ศ.2012 มีการเสียชีวิตของผู้หญิงที่เป็นมะเร็งชนิดนี้จำนวน 521,000 ราย ซึ่งผลของ GEN ต่อมะเร็งชนิดนี้คือถ้าได้รับในปริมาณต่ำจะลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งแต่ในทางตรงกันข้ามถ้าได้รับในปริมาณที่สูงจะเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งเต้านมได้ มะเร็งที่เป็นอันดับที่สองคือมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ชายพบว่าผลของ GEN ต่อมะเร็งชนิดนี้คือการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโทซิส นอกจากนี้ผลของ GEN ต่อมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะในระบบสืบพันธุ์ในเพศเมียคือมะเร็งรังไข่พบว่าความถี่หรือโอกาสที่จะเกิดมะเร็งชนิดนี้มีน้อยมากในประเทศแถบเอเชียและมีความสัมพันธ์กันกับการบริโภคอาหารโดยเฉพาะถั่วเหลืองซึ่งพบว่า GEN ที่อยู่ในถั่วเหลืองนั้นเหนี่ยวนำการชะงักของวัฏจักรเซลล์และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งรังไข่ได้¹⁸

วัฏจักรเซลล์ (Cell cycle) เป็นหนึ่งคุณสมบัติที่สำคัญของเซลล์มะเร็งโดยการชะงักของวัฏจักรเซลล์ที่ถูกควบคุมโดย Cyclins และกระตุ้นโดยกลุ่มของโปรตีนที่เรียกว่า Cyclin

dependent kinase; CDK การแบ่งเซลล์ที่ได้รับการควบคุมอย่างดีจะผ่านการทำงานของโมเลกุลที่เฉพาะเจาะจงซึ่งทำหน้าที่เป็นจุดตรวจสอบ (check point, chk) นั่นคือ Chk1 และ Chk2 พบว่า GEN เป็นหนึ่งในปัจจัยของวัฏจักรของเซลล์ทั้งในภาวะปกติและภาวะที่เกิดมะเร็ง¹⁹ GEN สามารถชะงักวัฏจักรเซลล์²⁰ โดยมีส่วนเกี่ยวข้องในการชะงักวัฏจักรเซลล์ที่ G2 / M checkpoint ซึ่งทำให้การทำงานของ Cyclin B1 ที่เป็นเป้าหมายของการยับยั้งของเซลล์ลดลงในเซลล์มะเร็งเต้านม และต่อมลูกหมาก เป็นต้น²¹

อะพอพโทซิส (Apoptosis) เป็นกระบวนการทางสรีรวิทยาที่ช่วยขจัดเซลล์ที่ตายแล้วและควบคุมสมดุลของการเจริญเติบโตของเซลล์และเนื้อเยื่อให้เป็นปกติ หากกระบวนการนี้ผิดปกติหรือถูกรบกวนจะเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งได้ โดยโปรตีน Akt หรือที่เรียกว่า Serine threonine protein kinase B มีบทบาทสำคัญในการส่งสัญญาณของเซลล์และการสังเคราะห์โปรตีนและพบได้มากในโรคมะเร็งต่างๆ^{22, 23} พบว่า GEN มีผลต่อการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งเต้านมโดยลดกระบวนการ Phosphorylation ที่โปรตีน Akt และพบการเพิ่มขึ้นของยีนเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (Proapoptotic genes) โดยเฉพาะยีน *Bax*, *Caspase3* และ *Caspase 9* ซึ่งสามารถกล่าวได้ว่าเป็นการตายเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสผ่าน Intrinsic pathway ในทางกลับกัน GEN มีผลต่อการเจริญและการกระจายตัวของ

เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งเต้านมโดยลดการทำงานของยีนด้านการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (Anti-apoptotic genes) โดยเฉพาะยีน *B-cell lymphoma-extra-large (Bcl-xl)* ^{24,25,26,27}

GEN ต่อเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ในระดับโมเลกุล

กลไกระดับโมเลกุลของ GEN ที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งประกอบด้วยกลไกการอักเสบ การเจริญของเซลล์มะเร็ง และการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมระดับ Epigenetic ซึ่งเป้าหมายหนึ่งของการใช้เป็นเคมีบำบัดสำหรับ GEN คือ การยับยั้ง Cyclooxygenases-2 (COX-2) pathway เรียกว่า Prostaglandin H synthase pathway ²⁸ การกระตุ้นของเอนไซม์ COX-2 แบบเรื้อรังจะส่งผลต่อการเจริญของมะเร็งโดยเฉพาะบริเวณที่มีการอักเสบ ในทางคลินิกพบมีการแสดงออกของ COX-2 มากเกินไปในเต้านมซึ่งจะส่งผลให้เกิดมะเร็งเต้านมได้ ในอนาคตและพบว่า GEN ส่งผลต่อการยับยั้งการทำงานของ COX-2 ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าสามารถลดการเจริญของเซลล์มะเร็งได้ ^{28,29}

ภาพรวมของ GEN ต่อเซลล์มะเร็งทั้งสามชนิดในระดับโมเลกุลแสดงได้ดังตารางที่ 1

GEN ต่อเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก

ในปี ค.ศ. 2012 องค์การอนามัยโรค รายงานว่ามะเร็งต่อมลูกหมากเป็นชนิดของมะเร็งที่พบได้บ่อยลำดับสอง พบว่าอัตราการตายของมะเร็งชนิดนี้จะขึ้นกับระยะของกระจายตัวของ

มะเร็งเป็นหลัก ³⁰ Davis และคณะ (1999) ³¹ ได้รายงานผลการทดลองในงานวิจัยเกี่ยวกับกลไกการทำงานของ GEN ที่ใช้เซลล์เพาะเลี้ยง androgen-sensitive cell; LNCaP cells และ androgen-insensitive cell; PC3 cells พบว่า GEN สามารถยับยั้ง nuclear translocation of NF- κ B และลดการจับกันของดีเอ็นเอกับโปรตีนดังกล่าวที่ p50 and p65 subunit ซึ่งส่งผลต่อการกระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสมากขึ้น นอกจากนี้ Li และ Sarkar (2002) ³² รายงานถึงการแสดงออกของยีนหลังจากที่มีการให้ GEN ปริมาณ 50 μ M กับเซลล์ PC3 พบว่าการแสดงออกของยีนจำนวน 832 ยีนซึ่งในจำนวนนี้ 774 ยีนมีการแสดงออกของยีนแบบลดลง และ 58 ยีนมีการแสดงออกของยีนแบบเพิ่มขึ้นซึ่งยีนทั้งหมดนี้เกี่ยวข้องกับกระบวนการควบคุมการทำงานของวัฏจักรเซลล์ การเจริญของเซลล์ การส่งสัญญาณของเซลล์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส การแพร่ของเซลล์มะเร็ง และกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง โดยยีนที่มีการแสดงออกลดลง เช่น *MMMP-9*, *PAR-2* และ *Protease M* เป็นต้น ในปัจจุบันพบว่า GEN กระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในเซลล์ PC3 โดยพบว่าการแสดงออกของยีน *BRCA* ในเซลล์เพาะเลี้ยงนั้นแปรผันตรงกับปริมาณและระยะเวลาที่ได้รับ GEN ^{33, 34}

GEN ต่อเซลล์มะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมแบ่งตามการทำงานของโปรตีนได้เป็น 3 ชนิดย่อยได้แก่ ชนิดที่ 1 คือชนิดที่

ตารางที่ 1 แสดงภาพรวมของ GEN ต่อเซลล์มะเร็งทั้งสามชนิดในระดับโมเลกุล

ชนิดของมะเร็ง	ผล	กลไกในระดับโมเลกุล
มะเร็งต่อมลูกหมาก	เหนี่ยวนำกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส	ยับยั้ง Nuclear translocation of NF-kB และลด DNA NF-kB binding
มะเร็งเต้านม	ลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง	เพิ่มการทำงานของโปรตีน ER β และ ยับยั้งการทำงานของโปรตีน HER2 และการทำงานของ NF-kB signaling
มะเร็งรังไข่	ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและเหนี่ยวนำการหยุดวัฏจักรเซลล์	ยับยั้งการทำงานของโปรตีน VEGF และ VEGF receptor และลดการแสดงออกของยีน <i>miR-27a</i>

ที่มา¹

ไม่มีการทำงานของโปรตีนฮอร์โมนเอสโตรเจน ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และ HER2 receptors ชนิดที่ 2 คือชนิดที่มามีการทำงานของโปรตีน Human epidermal growth factor receptor-2; HER2 และ ชนิดที่ 3 คือชนิดที่มามีการทำงานของโปรตีน ER¹ ผลของ GEN ต่อมะเร็งเต้านมชนิดที่หนึ่งมีรายงานดังนี้ GEN สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยขึ้นกับปริมาณและระยะเวลาที่ได้รับ GEN ซึ่งกลไกนั้นคือการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสและยับยั้งวัฏจักรเซลล์ที่ระยะ G2/M รวมถึงการยับยั้งการทำงานของ NF-kB ในวิถี NOTCH-1 signaling pathway³⁵ Ferrarelli (2013)³⁶ รายงานเกี่ยวกับผลของ GEN ต่อเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดที่สอง โดยมีกลไกในการ

ยับยั้งการทำงานของโปรตีน Protein tyrosine kinase; PTK ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์และใช้เป็นเป้าหมายในการผลิตยาต้านมะเร็งในปัจจุบัน ในส่วนของชนิดที่สามผลของ GEN นั้นยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง โดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับโปรตีน ER β ¹⁸

GEN ต่อเซลล์มะเร็งรังไข่

มะเร็งรังไข่เป็นหนึ่งในชนิดของมะเร็งที่พบได้บ่อยในระบบสืบพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน โดยพบความถี่ของการเกิดมะเร็งน้อยในประเทศแถบเอเชียซึ่งมีความสัมพันธ์กับการได้รับสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในถั่วเหลือง มีรายงานผลของ GEN ต่อเซลล์มะเร็งรังไข่ดังนี้ Choi และคณะ (2007)²¹ รายงานถึงผลของ GEN ต่อเซลล์มะเร็งรังไข่โดย

พบว่าสารดังกล่าวยับยั้งกระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งขึ้นกับปริมาณและระยะเวลาที่ได้รับ โดยมีกลไกการยับยั้งวัฏจักรเซลล์ที่ระยะ G2/M phase นอกจากนี้ Luo และคณะ (2008)³⁷ รายงานว่า GEN ยังยับยั้งการทำงานของโปรตีน VEGF

ซึ่งทำหน้าที่ในกระบวนการเส้นเลือดใหม่และการกระจายตัวของเซลล์มะเร็งรังไข่ ในทำนองเดียวกันในเรื่องของการควบคุมการแสดงออกของยีนพบว่า GEN ทำให้การแสดงออกของยีน *miR-27a* ลดลง ซึ่งยีนนี้ทำหน้าที่ในเจริญของเซลล์มะเร็งรังไข่และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นนั่นเอง³⁸

สรุป

GEN เป็น สารธรรมชาติที่ได้จากพืช โดยเฉพาะถั่วเหลือง ซึ่งมีการทำงานคล้ายกับฮอร์โมนเอสโตรเจนในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยผลกระทบของสารนี้ต่ออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์นั้นพบว่ามีความสัมพันธ์ในการต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ และเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งต่อมลูกหมากในเพศผู้ มะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ในเพศเมียได้ ซึ่งกลไกการทำงานระดับเซลล์นั้นผ่านการทำงานของสารเชิงวัฏจักรเซลล์และการเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิส รวมถึงการยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการก่อมะเร็ง การทราบถึงผลดังกล่าวจะเป็นประโยชน์ในการใช้ GEN เพื่อนำพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, *et al.* Impact of endocrine disruptor chemicals in gynecology. *Hum Repro Update* 2008; 14(1): 59-72.
2. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H. *et al.* Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involves mechanisms. *Life Sci* 2016; 15(145): 265-73.
3. Damstra T, Barlow S, Bergman A, *et al.* Global Assessment of State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. WHO. 2002.
4. Henley DV, Korach, KS *et al.* Endocrine-disrupting chemicals use distinct mechanism of action to modulate endocrine system function. *Endocri* 2006: 25-32.
5. Stroheker T, Chagnon MC, Pinnert MF, *et al.* Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and Flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Repro Tox* 2003; 17(4): 421-32.
6. Setchell KDR, Cassidy A, *et al.* Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J Nutr* 1999: 758s-67s.

7. Leclercq G, Heuson JC. Physiological and pharmacological effects of estrogens in breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 1979; 560: 427-55.
8. Mukund V, Mukund D, Sharma V, *et al.* Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 119: 13-22.
9. McClain RM, Wolz E, Davidovich A, *et al.* Reproductive safety studies with genistein in rats. *Food Chem Toxicol* 2007; 45(8): 1319-32.
10. Isukawa T, Nakalima M, Fujiwara R, *et al.* Quantitative analysis of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A and UGT2B expression levels in human livers. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(8): 1759-68.
11. Riches Z, Stanley EL, Bloomer JC, *et al.* Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferase (SULTs) in human tissue: the SULT pie. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(11): 2255-61.
12. Yang Z, Zhu W, Gao S, *et al.* Simultaneous determination of genistein and its four phase II metabolites in blood by a sensitive and robust UPLC-MS/MS method: application to an oral bioavailability study of genistein in mice. *J Pharm Biomed Anal* 2010; 53: 81-9.
13. Yazici G, Erdem O, Cimen B, *et al.* Genistein attenuates postischemic ovarian injury in rat adnexal torsion-detorsion model. *Fertil Steril* 2007; 87(2): 391-96.
14. Zhuang XL, Fu YC, Xu JJ, *et al.* Effects of genistein on ovarian follicular development and ovarian life span in rats. *Fitoterapia* 2010; 81(8): 998-1002.
15. Kanno J, Onyon L, Peddada S, *et al.* The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: dose-response studies. *Environ Health Perspect* 2003; 111(2): 1530-49.
16. Bruna DB, Joyce ZB, Ton FG, *et al.* Genistein reduces the noxious effects of in utero bisphenol A exposure on the rat prostate gland at weaning and in adulthood. *Food Chem Toxicol* 2015; 84: 64-73.
17. Shreya P, James AH, William GH, *et al.* Preconception exposure to dietary levels of genistein affects female reproductive outcomes. *Repro Tox* 2017; 74: 174-80.
18. Russo M, Russo GL, Daglia M, *et al.* 2016. Understanding genistein in cancer: The “good” and the “bad” effects: A review. *Food Chem* 2016; 196: 589-600.
19. Upadhyay S, Neburi M, Chinni SR, *et al.* Differential sensitivity of normal and malignant breast epithelial cells to genistein

- is partly mediated by p21WAF1. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1782.
20. Ramos S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 427-42.
 21. Choi YH, Lee WH, Park Ky, *et al.* P53 independent induction of p21 (WAF1/CIP1), reduction of cyclin B1 and G2/M arrest by the isoflavone genistein in human prostate carcinoma cells. *Cancer Sci* 2000; 91:164-73.
 22. Krammer PH. CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis: live and let die. *Adv Immunol* 1998; 71: 163-210.
 23. Liu P, Cheng H, Robert TM, *et al.* Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 627-44.
 24. Bektic J, Guggenberger R, Eder IE, *et al.* Molecular effects of the isoflavonoid genistein in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2005; 4: 124-9.
 25. Gong L, Li Y, Nedeljkovic-Kurepa A, *et al.* Inactivation of NF-B by genistein is mediated via Akt signaling pathway in breast cancer cells. *Oncogene* 2003; 22: 4702-9.
 26. Oh HY, Leem J, Yoon SJ, *et al.* Lipid raft cholesterol and genistein inhibit the cell viability of prostate cancer cells via the partial contribution of EGFR-Akt/p70S6k pathway and down-regulation of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 319-24.
 27. Raffoul J, Wang Y, Kucuk O, *et al.* Genistein inhibits radiation-induced activation of NF-kB in prostate cancer cells promoting apoptosis and G2/M cell cycle arrest. *BMC Cancer* 2006; 6: 107.
 28. Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patient? *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 351-69.
 29. Dannenberg J, Subbaramaiah K. Targeting cyclooxygenase-2 in human neoplasia: rationale and promise. *Cancer Cell* 2003; 4: 431.
 30. Chiyomaru T, Yamamura S, Fukuhara S, *et al.* Genistein up-regulates tumor suppressor microRNA-574-3p in prostate cancer. *PLoS One* 2013; 8(3): e58929.
 31. Davis JN, Mucuk O, Sarkar FH. Genistein inhibits NF-kB activation in prostate cancer cells. *Nutri Can* 1999; 35(2): 167-74.
 32. Li Y, Sarkar FH. Gene expression profiles of genistein-treated PC3 prostate cancer cells. *J Nutri* 2002; 132(12): 3623-31.

33. Aditya N, Shim M, Yang H, *et al.* Antiangiogenic effect of combined treatment with curcumin and genistein on human prostate cancer cell line. *J Funct Foods* 2014; 8: 204-13.
34. Fan S, Meng Q, Auborn K, *et al.* BRCA1 and BRCA2 as molecular targets for phytochemical indole-3-carbinol and genistein in breast and prostate cancer cells. *Brit J Can* 2006; 94(3): 407-26.
35. Pan H, Zhou W, He W, *et al.* Genistein inhibits -231 triple-negative breast cancer cell growth by inhibiting NF-kB activity via the Notch-1 pathway. *Int J Mol Med* 2012; 30(2): 337-43.
36. Ferrarelli LK. Focus issue: Networking cancer treatment strategies. *Sci Signal* 2013; 6(294): eg5.
37. Luo H, Jiang BH, King SM, *et al.* Inhibition of cell growth and VEGF expression in ovarian cancer cells by flavonoids. *Nutri Can* 2008; 60(6): 800-9.
38. Xu L, Xiang J, Shen J, *et al.* Oncogenic MicroRNA-27a is a target for genistein in ovarian cancer cells. *Anti Agent Med Chem* 2013; 13(7): 1126-32.