

Abstract

Cancer chemotherapy is one of the major factors that can induce the development of multidrug resistance (MDR) in humans. Cancer cells may develop the multidrug resistance (MDR) phenotype after a prolonged treatment of chemotherapeutic drugs. When human cancer cells express this phenotype, they often overexpress the drug export protein called plasma membrane P-glycoprotein (P-gp) with a molecular weight of approximately 150-170 kDa. Uptake and/or efflux of isotope-labeled drugs are frequently used for functional assay of P-gp in cancer cells. Several classes of compounds that inhibit efflux by P-gp and enhance the accumulation and efficacy of anticancer compounds have been identified. Our experiment employs many different kinds of herbal teas and, the ethanolic and the hot water extracts of these herbs were investigated for their possible MDR phenotype reversing properties.

The results indicated that the ethanolic extract of *Glycyrrhiza glabra* and *Stemona tuberosa* are the most active MDR reversing properties in multidrug resistant KB-V-1 cells whereas *Orthosiphon grandiflorum*, *Ginkgo biloba*, *Carthamus tinctorius* and *Morus alba* are less active respectively. The hot water extracts of *Gymnostemma pentaphilum* and *Carthamus tinctorius* also decrease the MDR phenotype in the multidrug resistant KB-V-1 cells. The ethanolic extracts of *Gymnostemma pentaphilum* and *Thunbergia laurifolia* and the hot water extracts of *Ginkgo biloba*, *Thunbergia laurifolia*, *Camellia sinensis* have no effect on the MDR phenotype. In contrast, the ethanolic extract of *Camellia sinensis* and the hot water extract of *Orthosiphon grandiflorum* increased the MDR phenotype in multidrug resistant KB-V-1 cells.

In addition, the active MDR phenotype reversing properties of the herbal tea extracts were tested for their ability to modulate P-gp function in multidrug resistant human carcinoma cell line (KB-V-1). The effect of each extract on P-gp function was demonstrated by ^3H -vinblastine accumulation and efflux in P-gp-expressing KB-V-1 cells in comparison with the wild type drug-sensitive KB-3-1 cells. The results indicated that the ethanolic extracts of *Glycyrrhiza glabra* and *Stemona tuberosa* are the

strongest active in the inhibition of the P-gp function, and the ethanolic extracts of *Ginkgo biloba*, *Orthosiphon grandiflorum* and *Morus alba* are moderately active whereas the hot water extracts of *Gymnostemma pentaphilun* and the ethanolic or hot water extracts of *Carthamus tinctorius* are less active.

In conclusion, the treatment of drug-resistant KB-V-1 cells with the ethanolic extracts of *Glycyrrhiza glabra*, *Stemona tuberosa*, *Ginkgo biloba*, *Orthosiphon grandiflorum*, *Carthamus tinctorius*, *Morus alba* and the hot water extracts of *Gymnostemma pentaphilun* and *Carthamus tinctorius* increased their sensitivity to vinblastine, consistent with their ability to increase intracellular accumulation of $^3\text{[H]}$ -vinblastine. All the extracts did not affect vinblastine accumulation and efflux in the drug sensitive KB-3-1 cells, which lacks P-gp.

บทคัดย่อ

เคมีบำบัดเป็นปัจจัยหนึ่งที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการดื้อยาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง เซลล์มะเร็งจะพัฒนากลายเป็นเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดมาเป็นระยะเวลาสั้น เซลล์มะเร็งที่มีคุณสมบัติดื้อยานี้บ่อยครั้งพบว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มปริมาณของโปรตีนชนิดหนึ่งที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์มะเร็งมีชื่อว่า พิกัลยโคโปรตีนมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 150-170 กิโลดาลตัน การวัดการทำหน้าที่ของพิกัลยโคโปรตีนที่นิยมกันก็คือ วัดการสะสมและขับไล่อยาเคมีบำบัดที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสีในเซลล์มะเร็ง สารเคมีหลายกลุ่มหลายชนิดด้วยกันที่สามารถยับยั้งการขับยาของพิกัลยโคโปรตีนทำให้มีการเพิ่มการสะสมยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งที่ดื้อยา จึงส่งเสริมให้การรักษามะเร็งด้วยเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นการทดลองของเราได้ใช้ชาสมุนไพรหลายชนิดมาทดสอบคุณสมบัติการเปลี่ยนแปลงการดื้อยาในเซลล์มะเร็งปากมดลูกชนิดดื้อยา KB-V-1 โดยใช้การสกัดชาสมุนไพรดังกล่าวด้วยเอทานอลและน้ำร้อน

ผลการทดลองได้บ่งชี้ว่าสารสกัดเอทานอลของชะเอมเทศและหนอนตายอยากทำให้เกิดการลดคุณสมบัติการดื้อยาของเซลล์มะเร็งได้ดีที่สุด รองลงมาคือ หญ้าหนวดแมว เปะก๊วย ดอกคำฝอย และชาใบหม่อนตามลำดับ สารสกัดน้ำร้อนของเจียวกู่หลันและดอกคำฝอยก็สามารถลดคุณสมบัติการดื้อยาของเซลล์มะเร็งปากมดลูกชนิดดื้อยา KB-V-1 ได้เช่นกัน สำหรับสารสกัดด้วยเอทานอลของเจียวกู่หลันและรางจืดและสารสกัดน้ำร้อนของเปะก๊วย รางจืด ชาเขียวนั้นไม่มีผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง ในทางตรงกันข้ามสารสกัดเอทานอลของชาเขียวและสารสกัดน้ำร้อนของหญ้าหนวดแมวทำให้เพิ่มคุณสมบัติการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง

นอกจากนี้นักวิจัยได้เลือกใช้สารสกัดจากชาสมุนไพรที่มีผลทำให้เกิดการลดคุณสมบัติการดื้อยาของเซลล์มะเร็งชนิดดื้อยา KB-V-1 มาทดสอบการเปลี่ยนแปลงต่อหน้าที่ของพิกัลยโคโปรตีน การศึกษาทำได้โดยวัดการสะสมและขับยาวินบลาสตินที่ถูกติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพรังสี ($^3\text{[H]}$ -vinblastine) ในเซลล์มะเร็งชนิดดื้อยา KB-V-1 ซึ่งมีปริมาณพิกัลยโคโปรตีนมากเปรียบเทียบกับเซลล์มะเร็งชนิดไวต่อยา KB-3-1 ซึ่งไม่มีพิกัลยโคโปรตีนนี้ ผลการทดลองได้บ่งชี้ว่าสารสกัดเอทานอลของชะเอมเทศและหนอนตายอยากสามารถยับยั้งการทำหน้าที่ของ พิกัลยโคโปรตีนได้ดีที่สุด ส่วนสารสกัดเอทานอลของเปะก๊วย หญ้าหนวดแมวและชาใบหม่อนสามารถยับยั้งการทำหน้าที่ของพิกัลยโคโปรตีนได้ระดับปานกลาง ขณะที่สารสกัดน้ำ

เจียวกุหลั่นและสารสกัดเอทานอลหรือน้ำร้อนของดอกคำฝอยนั้นมีฤทธิ์ยับยั้งการทำหน้าที่ของฟักลายโคโปรตีนได้น้อยที่สุด

กล่าวโดยสรุปคือ การรักษาเซลล์มะเร็งปากมดลูกชนิดดื้อยา KB-V-1 ด้วยสารสกัดเอทานอลของชะเอมเทศ หนอนตายอยาก เปะก๊วย หญ้าหนวดแมว ดอกคำฝอย ชาใบหม่อน และสารสกัดน้ำร้อนของเจียวกุหลั่นและดอกคำฝอยนั้นจะเพิ่มความไวของยาวิโนบลาสติน เนื่องจากว่าสารสกัดชาสมุนไพรเหล่านี้เมื่อใช้ร่วมกับยาวิโนบลาสตินสามารถเพิ่มการสะสมและทำให้ยาคั่งค้างเหลืออยู่ภายในเซลล์มากยิ่งขึ้น สารสกัดชาสมุนไพรเหล่านี้ไม่มีผลกระทบต่อเซลล์มะเร็งที่ไวต่อยา KB-3-1 ซึ่งไม่พบฟักลายโคโปรตีน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved