



ชื่อโครงการวิจัย (ภาษาไทย): ผลของสารสกัดจากใบตำข้าวต่อการยับยั้งการตายของเซลล์ประสาท
เมื่อถูกกระตุ้นด้วยเบต้าอะไมลอยด์เปปไทด์ (โมเดลของโรคอัลไซเมอร์)

ชื่อโครงการวิจัย (ภาษาอังกฤษ): Effects of *Cratoxylum formosum* leaf extract on neuronal
cell death induced by beta amyloid peptide: model of
Alzheimer's disease

โดย

ผศ. ดร. นุชนาถ ไหมหรือ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

1.1 บทคัดย่อ

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดภาวะสมองเสื่อมในประชากรผู้สูงอายุทั่วโลกมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็ว และคาดว่าจะมีประชากรโลกที่เกิดภาวะสมองเสื่อมเพิ่มมากถึง 100 ล้านคนในปี 2050 ซึ่งปัจจุบันยังไม่มียาที่สามารถป้องกันหรือรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้ สาเหตุของการเกิดภาวะสมองเสื่อมยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactorial disease) ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกสำคัญที่นำไปสู่การตายของเซลล์ประสาทเกิดจากการสะสมของ $A\beta$ ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดจากใบต้วขาวต่อการยับยั้งการตายของเซลล์ประสาท SH-SY5Y ในภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วย $A\beta$ ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดจากใบต้วขาวสามารถลดความเป็นพิษของ $A\beta$ ที่มีต่อเซลล์ประสาท SH-SY5Y และเพิ่มความอยู่รอดเซลล์ประสาท โดยการลดการสร้างสารอนุมูลอิสระ ROS เพิ่ม activity ของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ SOD และ catalase ลดการเกิด protein poxidation ลด activity ของ enzyme caspase-3/7 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กระตุ้นการตายของเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจากใบต้วขาวสามารถกระตุ้น Akt และ ERK ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีความสำคัญต่อการอยู่รอดของเซลล์และยังเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการต้าน apoptosis (anti-apoptosis) เช่น Bcl-2 องค์ความรู้พื้นฐานที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้นำมาแสดงให้เห็นว่าตัวขาวน่าจะเป็นสมุนไพรชนิดหนึ่งที่มีศักยภาพในการยับยั้งการตายของเซลล์ประสาท อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด และเป็นการพัฒนาศักยภาพสมุนไพรไทย

1.2 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดภาวะสมองเสื่อมในประชากรผู้สูงอายุทั่วโลกมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็ว จากการรายงานของ Alzheimer's Disease International ในปี ค.ศ. 2008 ประมาณการได้ว่าประชากรโลกที่อยู่ในภาวะสมองเสื่อมมีอยู่ประมาณ 30 ล้านคน ในแต่ละปีมีประชากรโลกที่เกิดภาวะสมองเสื่อมเพิ่มมากขึ้นปีละ 4.6 ล้านคน ดังนั้นในปี ค.ศ. 2050 คาดว่าจะมีประชากรโลกที่เกิดภาวะสมองเสื่อมมากถึง 100 ล้านคน ในประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคนี้ประมาณ 2-4% ของผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และจะพบเพิ่มขึ้น 2 เท่าทุก 5 ปีหลังอายุ 60 ปี เนื่องจากพัฒนาการของเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้จำนวนผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้นโรคสมองเสื่อมนับวันจะเป็นปัญหาเพิ่มมากขึ้น ด้วยเหตุนี้การศึกษาค้นคว้าและวิจัยเพื่อหาสาเหตุของการเกิดโรคตลอดจนหาแนวทางในการป้องกันและรักษาภาวะสมองเสื่อมด้วยสารต่างๆจากธรรมชาติจึงมีความสำคัญอย่างมาก สารจากธรรมชาติบางชนิดได้พัฒนาไปเป็นยาแผนปัจจุบันและมีการนำมาใช้ในการรักษาแล้ว เช่น physostigmine, rivastigmine, และ galantamine นอกจากนั้นยังมีสารธรรมชาติอีกหลายชนิดที่ยังอยู่ในขั้นวิจัยและทดลองเพื่อพัฒนาเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาให้มากยิ่งขึ้น สารจากธรรมชาติเหล่านี้บางชนิดเป็นสารประกอบหรือสารสกัดที่ได้จากพืชสมุนไพรไทย

Abstract

It has been reported that amyloid β peptide ($A\beta$), the major component of senile plaques, plays a critical role in the development and progression of Alzheimer's disease (AD) by generating reactive oxygen species (ROS) leading to oxidative stress. The present study aimed to investigate the protective effect of *Cratoxylum formosum* leaf extract against $A\beta_{25-35}$ induced oxidative stress and cell injury using SH-SY5Y cells as a model and explores the underlying mechanisms. The results show that exposure of cells to 20 μM $A\beta_{25-35}$ significantly increased cellular oxidative stress as evidenced by increased ROS. $A\beta_{25-35}$ treatment also increased caspase-3/7 activity, increased lactate dehydrogenase (LDH) release, and caused viability loss. *Cratoxylum formosum* treatment not only attenuated the generation of ROS and suppressed caspase-3/7 activity but also reduced the neurotoxicity of $A\beta_{25-35}$ in a concentration-dependent manner, as evidenced by increased cell viability and decreased LDH release. Treatment with *Cratoxylum formosum* also increased superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities, increased the phosphorylation of Akt and CREB, and contributed to upregulation of Bcl-2 protein. Taken together, these results indicate that *Cratoxylum formosum* extract could protect SH-SY5Y cells against $A\beta_{25-35}$ -induced cell injury, at least in part, by inhibiting oxidative stress, increasing SOD and CAT activity, attenuating caspase 3/7 activity and promoting the cell survival pathway, Akt/CREB/Bcl-2. The approach used in this study may also be useful for preventing the neurotoxicity induced by $A\beta$ in AD and related neurodegenerative diseases. Further studies into the activity of *Cratoxylum formosum* extract under *in vivo* conditions are now needed.

Keywords; Akt, β -amyloid peptide, CREB, *Cratoxylum formosum* , neuroprotection, reactive oxygen species