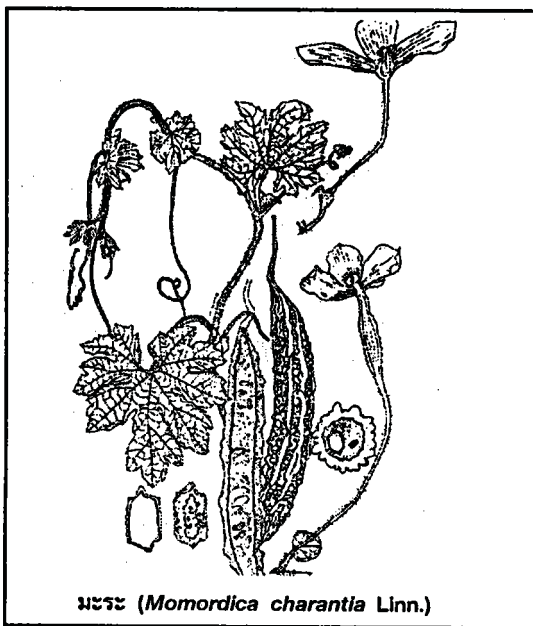


มะระ

ความเกี่ยวข้องกับเชื้อเอช ไอ วี

บัทมา สุนทรสารทูล



บทนำ

มะระ (*Momordica charantia* Linn.) เป็นสมุนไพรที่ปรากฏในตำรายาหลายชนชาติ สำหรับพันธุ์ของไทยคือ มะระจีนกหรือมะระไทย ในตำรายาไทยใช้ผลมะระที่ยังไม่สุก มีสรรพคุณที่สำคัญคือ เจริญอาหาร แก้ไข้ และกระตุ่น้ำดี

งานวิจัยเกี่ยวกับสารเคมี และคุณสมบัติทางชีวภาพของมะระมีมานานกว่า 30 ปีแล้ว แต่คุณสมบัติที่สำคัญที่กำลังได้รับความสนใจมากในปัจจุบันคือคุณสมบัติลดน้ำตาลในเลือด ต้านมะเร็ง และต้านไวรัสเอช ไอ วี

มะระกับเชื้อ เอช ไอ วี

ความสนใจในคุณสมบัติต้านไวรัสเอช ไอ วี ของมะระ เริ่มต้นจากเหตุการณ์สำคัญ 2 เหตุการณ์คือ

1. การจดสิทธิบัตรของนักวิจัย

1.1 สิทธิบัตรสหรัฐอเมริกาเลขที่ US 4,795,739 ออกให้แก่ J.D. Lifson เมื่อ ค.ศ. 1989 ซึ่งพบว่าสาร momorcharin (glycoprotein ในเมล็ดมะระ) สามารถทำให้ระดับ HIV antigen ในเซลล์ที่ติดเชื้อเอช ไอ วี ต่ำลง และยังมีผลลดจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อลงด้วย (1)

1.2 สิทธิบัตรเลขที่ WO92/06106 ออกให้แก่มหาวิทยาลัยนิวยอร์ก เมื่อ ค.ศ.1992 โดย S.L. Huang เป็นผู้ค้นพบโปรตีนและวิธีสกัดโปรตีนชนิดหนึ่งจากเมล็ดและผลของมะระ ให้ชื่อโปรตีนนั้นว่า MAP 30 และพบว่า MAP 30 แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อเอช ไอ วี (2)

2. ประสิทธิภาพการใช้สารสกัดมะระของผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี

หลังจากทราบข้อมูลว่าในประเทศฟิลิปปินส์มีการใช้มะระเพื่อรักษามะเร็งของเม็ดโลหิตขาว ผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี คนหนึ่งชื่อ Stanley P. Rebutan ซึ่งเป็นชาวนครลอสแอนเจลิส ได้ใช้พืชนี้ติดต่อกันนานมากกว่า 4 ปี และรายงานว่าได้ผลดี ผู้ป่วยผู้นี้ได้รายงานผลการใช้ของเขาในการประชุมระดับนานาชาติที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์หลายครั้งในระหว่างปี ค.ศ.1992-1994 ทำให้เรื่องราวของมะระกับเอดส์ และเอช ไอ วี เริ่มเป็นที่สนใจและเริ่มมีผู้ทดลองใช้กันในนครลอสแอนเจลิส (7)

Rebutan ตรวจพบการติดเชื้อเอช ไอ วี ตั้งแต่ค.ศ.1987 โดยมีได้ใช้ยาต้านไวรัสเอช ไอ วี ชนิดใดเลย เขาเริ่มต้นใช้สารสกัดมะระในปีค.ศ.1989 โดยใช้วิธีรับประทาน และเปลี่ยนเป็นใช้วิธีการสวนทวารในปีค.ศ.1990 สำหรับการเตรียมสารสกัดมี 2 แบบคือ ใช้น้ำคั้น หรือน้ำต้มจากใบและผลสด ก่อนใช้สารสกัดมะระ Rebutan มี CD4 480 เซลล์ต่อไมโครลิตร ค่า CD4/CD8 0.91 ในช่วงปีแรกของการรักษาไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงนัก แต่เมื่อเขาเปลี่ยนวิธีการใช้ยาจากการรับประทานเป็นสวนทวาร ทำให้เริ่มเห็นผลการเปลี่ยนแปลงชัดเจน ในปีค.ศ.1992 เขามีค่า CD4 1060 เซลล์ต่อไมโครลิตร CD4/CD8 1.54 และในระยะต่อมาพบว่าการตรวจ P24 antigen จากเลือดของเขาให้ผลลบ อาการข้างเคียงที่พบคือ ร้อนวูบวาบทันทีหลังการสวนทวาร อึดอัดแน่นท้อง ถ้าสวนทวารไม่ถูกวิธี การใช้ก่อนนอนอาจทำให้นอนไม่หลับ

รายงานการศึกษาของ Qingcai Zhang แห่ง Sino Medical Institute นครนิวยอร์ก ในการใช้สารสกัดมะระ เก็บข้อมูลในผู้ป่วย 6 คน พบว่ามีการเพิ่มจำนวนของ T-helper cell ผลที่เห็นชัดที่สุดในผู้ป่วยคนหนึ่งคือเพิ่มจาก 480 เป็น 1370 เซลล์ต่อไมโครลิตรหลังจากใช้สารสกัดมะระเป็นเวลานาน 3 ปี ส่วนที่เห็นชัดเจนน้อยที่สุดในผู้ป่วยอีกคนหนึ่งคือจาก 336 เป็น 446 เซลล์ต่อไมโครลิตรหลังการใช้นาน 1.1 เดือน (8)

อย่างไรก็ตามเหตุการณ์เหล่านี้เกิดขึ้นตั้งแต่ประมาณค.ศ.1992-1994 ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ว่าในปัจจุบันผู้ป่วยเหล่านี้มีสุขภาพเป็นอย่างไร

งานวิจัยเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของมะระดำเนินมาจนถึงปัจจุบัน สารที่ได้รับความสนใจและศึกษามากที่สุดคือ MAP 30 ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 30,000 กิโลดัลตัน สกัดได้จากผลหรือเมล็ดของมะระ หรือจากวิธีการทางเทคโนโลยีชีวภาพ (recombinant DNA) การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า MAP 30 มีผลยับยั้งการติดเชื้อเอช ไอ วี ไปสู่เซลล์ใหม่โดยยับยั้งการสร้าง syncytium ยับยั้งกระบวนการขยายพันธุ์ของเอช ไอ วี ในเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ติดเชื้อ โดยยับยั้งเอนไซม์รีเวิร์สทรานสคริปเทส (HIV-1 reverse transcriptase) ยับยั้งเอนไซม์อินทิเกรส (HIV-1 integrase) และมีคุณสมบัติโทโปไอโซเมอเรส (topoisomerase) ต่อไวรัสดี เอ็น เอ (3-5)

คุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 integrase และ topoisomerase ของ MAP 30 กำลังได้รับความสนใจมากในปัจจุบัน การยับยั้งเอนไซม์ integrase ทำให้กระบวนการสอดแทรกดี เอ็น เอ ของไวรัสเข้าไปในดี เอ็น เอ ของมนุษย์ถูกขัดขวาง เป็นผลให้ไวรัสไม่สามารถสร้างองค์ประกอบต่างๆ เพื่อเกิดเป็นไวรัสตัวลูกได้ ในปัจจุบันกำลังมีการวิจัยและพัฒนาายาด้านเอช ไอ วี โดยอาศัยกลไกการยับยั้งเอนไซม์ integrase อย่างกว้างขวาง แต่ยังไม่ปรากฏมียาตัวใดออกจำหน่าย

กระบวนการสอดแทรกดี เอ็น เอ ของไวรัสเข้าสู่ดี เอ็น เอ ของมนุษย์จะเกิดขึ้นได้ดี ดี เอ็น เอ ของไวรัสเอช ไอ วี ในตำแหน่ง long terminal repeats (LTRs) จะต้องมีการพันที่พอเหมาะพอดีจึงสามารถจับกับเอนไซม์ integrase คือจะต้องมีลักษณะเกาะกันเป็นห่วง (supercoiled DNA) MAP 30 มีฤทธิ์ทำให้ DNA ที่เกาะกันเป็นห่วงนี้คลายตัวออก (relaxed circle) อย่างถาวร (irreversible) จึงไม่สามารถจับกับเอนไซม์ integrase ได้

การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่า MAP 30 ยังมีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างยีนต่างๆ ที่ควบคุมกระบวนการที่ทำให้เซลล์ตาย (apoptotic genes) ในเม็ดเลือดขาวที่ติดเชื้อเอช ไอ วี ด้วย

มะเร็งระบบภูมิคุ้มกัน

ผลการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้สารสกัดด้วยน้ำของมะระ เตรียมในรูปแบบ lyophilized พบว่ามะระมีฤทธิ์ chemotactic activity ต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ผู้วิจัยเสนอแนะว่าสารสกัดมะระน่าจะมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (6)

ความเป็นพิษ

MAP 30 ไม่มีพิษต่อเซลล์ปกติ มีค่า ED_{50} (ขนาดของสารที่ทำให้เซลล์ปกติตาย 50%)

สูงกว่า 3000 nM (สูงกว่าขนาดที่ยับยั้งการสร้าง syncytium ยับยั้งการสร้าง P24 และยับยั้ง เอนไซม์รีเวอร์สทรานสคริปเทสของเชื้อเอช ไอ วี มากกว่า 9000 เท่า)

การศึกษาความเป็นพิษในหนูถีบจักรโดยการฉีดเข้าช่องท้อง (intraperitoneal) ไม่พบ พยาธิสภาพต่ออวัยวะใดๆ มีค่า LD₅₀ (ขนาดของสารที่ทำให้สัตว์ทดลองตาย 50%) เท่ากับ 56-62 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว (9)

บทสรุป

MAP 30 เป็นสารสำคัญที่ได้รับการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับผลต้านเชื้อเอช ไอ วี มากที่สุด แต่แม้ว่างานวิจัยเกี่ยวกับสารนี้ได้ดำเนินมาอย่างต่อเนื่องประมาณเกือบ 10 ปีแล้ว ยังไม่ ปรากฏมีการศึกษาขั้นคลินิกของ MAP 30 ในผู้ติดเชื้อ เอช ไอ วี ซึ่งน่าติดตามต่อไปว่าการวิจัย และพัฒนายาต้านเชื้อเอช ไอ วี จากมะระหรือ MAP 30 จะมีทิศทางอย่างไรในอนาคต

ในประเทศไทยมีการศึกษาวิจัยโปรตีนจากมะระขึ้นก พบว่า มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ รีเวอร์สทรานสคริปเทส (50% inhibition ratio = 91 ไมโครกรัม/มล.) แสดงคุณสมบัติยับยั้งเชื้อ เอช ไอ วี ในเซลล์เพาะเลี้ยง (82% inhibition ที่ความเข้มข้น 0.175 ไมโครกรัม/มล.) แสดง Topoisomerase activity ซึ่งหมายถึงคุณสมบัติยับยั้งการเข้าแทรกตัวของ HIV-DNA เข้าสู่โครโมโซมมนุษย์ และแสดงผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน โดยทำให้ CD4/CD8 สูงขึ้น (10) คุณสมบัติทางเคมีของโปรตีนนี้แตกต่างจาก MAP30 กล่าวคือ มีน้ำหนักโมเลกุล 29,000 และลำดับกรดอะมิโนแตกต่างไปจาก MAP30 การวิจัยและพัฒนายาต้านเชื้อ เอช ไอ วี จากโปรตีนมะระขึ้นกจึงเป็นงานต่อไปที่คณะผู้วิจัยกำลังดำเนินการหาแหล่งทุนสนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

ค้นได้ที่สำนักงานข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ ม.มหิดล