

แคนนาบินอยด์จากกัญชากับการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์มะเร็ง

ศุภศิษฏ์ อรุณรุ่งสวัสดิ์*, ธนัชพร คงไชย**

บทคัดย่อ

ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของมนุษย์ โรคมะเร็งสามารถเกิดได้กับทุกคนทุกเพศทุกวัยและพบในทุกอวัยวะของร่างกาย การรักษาโรคมะเร็งมีเป้าหมายหลักคือการกำจัดเซลล์มะเร็งออกจากร่างกายให้ได้มากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ด้วยการผ่าตัด รังสีบำบัด และเคมีบำบัด

บทความวิชาการนี้นำเสนอข้อมูลจากรายงานวิจัยต่าง ๆ เกี่ยวกับระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ในร่างกายและสารประกอบไฟโตแคนนาบินอยด์จากกัญชา ที่ส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันให้มีประสิทธิภาพในการตรวจสอบและบังคับให้เซลล์มะเร็งตายอย่างเป็นระบบ (อะพอพอโทซิส) นับเป็นการควบคุมการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งได้ตั้งแต่ระยะแรกซึ่งอาจเป็นแนวทางการป้องกันรักษาโรคมะเร็งร่วมกับวิธีการรักษาในปัจจุบันให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นเพื่อนำไปสู่การลดจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งได้ในอนาคต

คำสำคัญ : เซลล์มะเร็ง, ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์, ไฟโตแคนนาบินอยด์, อะพอพอโทซิส

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชานวัตกรรมเทคโนโลยีอาหารและโภชนาการ คณะวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยคริสเตียน

** อาจารย์ประจำ สาขาวิชานวัตกรรมเทคโนโลยีอาหารและโภชนาการ คณะวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยคริสเตียน

Corresponding author, email: suphasita@yahoo.com, Tel. 081-8211138

Received : June 24, 2022; Revised : September 9, 2022; Accepted : September 30, 2022

Cannabinoids from Cannabis and Programmed Cell Death of Cancer Cell

Suphasit Aroonrungsawasdi*, Thanatporn Kongchai**

Abstract

Cancer is currently the number one cause of death in humans. It can be found in everyone, all sexes and ages, and in every organ of the body. The main goal of cancer treatment is to eliminate cancer cells from the body as possible by surgery, radiotherapy and chemotherapy.

This academic article presents information from various research reports about the endocannabinoid system in the body and phytocannabinoid compounds from cannabis which promote the immune system to effectively detect and force cancer cell to die by program cell death (Apoptosis). This is the control of the proliferation of cancer cells at an early stage and may be a method for prevention and treatment of cancer in combination with current therapy to be more effective to lead to a reduction in the number of patients and deaths from cancer in the future.

Keywords : Cancer cell, Endocannabinoid system, Phytocannabinoid, Apoptosis

* Asst. Prof., Innovation in Food Technology and Nutrition Program, College of Health Science, Christian University of Thailand

** Instructor, Innovation in Food Technology and Nutrition Program, College of Health Science, Christian University of Thailand

Corresponding author, email: suphasita@yahoo.com, Tel. 081-8211138

Received : June 24, 2022; **Revised :** September 9, 2022; **Accepted :** September 30, 2022

บทนำ

ดร. ซอน ฮยอนนา นักวิจัยสมาคมโรคมะเร็งแห่งสหรัฐอเมริกา และคณะ (Sung, et al, 2021) รายงานสรุปจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2563 พบว่า เพศชายป่วยด้วยโรคมะเร็งปอดมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 14.3 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมดหรือประมาณ 1.42 ล้านคน รองลงมาคือ มะเร็งต่อมลูกหมากร้อยละ 14.1 มะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 10.6 มะเร็งกระเพาะอาหารร้อยละ 7.1 และมะเร็งตับร้อยละ 6.3 สำหรับสัดส่วนการเสียชีวิตในเพศชาย พบว่า เพศชายเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอดมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 21.5 ของผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมดหรือประมาณ 1.18 ล้านคน รองลงมาเป็นการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งต่อมลูกหมาก ตามลำดับ ดังตารางที่ 1 ขณะที่เพศหญิงป่วยด้วยโรคมะเร็งเต้านมมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 24.5 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมดหรือประมาณ 2.25 ล้านคน รองลงมา คือ มะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 9.4 มะเร็งปอดร้อยละ 8.4 มะเร็งปากมดลูกร้อยละ 6.5 และมะเร็งต่อมไทรอยด์ร้อยละ 4.9 สำหรับสัดส่วนการเสียชีวิตในเพศหญิง พบว่า เพศหญิงเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 15.5 ของผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมดหรือประมาณ 0.68 ล้านคน รองลงมาเป็นการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งกระเพาะอาหาร ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ผู้ป่วยรายใหม่และผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง เพศชาย ทั่วโลก 5 อันดับแรก พ.ศ. 2563

เพศชาย				
ผู้ป่วยรายใหม่ 10.1 ล้านคน			ผู้เสียชีวิต 5.5 ล้านคน	
อันดับที่	ประเภท (อวัยวะ) (Cancer site)	ผู้ป่วย (ร้อยละ)	ประเภท (อวัยวะ) (Cancer site)	ผู้เสียชีวิต (ร้อยละ)
1	มะเร็งปอด	14.3	มะเร็งปอด	21.5
2	มะเร็งต่อมลูกหมาก	14.1	มะเร็งตับ	10.5
3	มะเร็งลำไส้ใหญ่	10.6	มะเร็งลำไส้ใหญ่	9.3
4	มะเร็งกระเพาะอาหาร	7.1	มะเร็งกระเพาะอาหาร	9.1
5	มะเร็งตับ	6.3	มะเร็งต่อมลูกหมาก	6.8

ตารางที่ 2 ผู้ป่วยรายใหม่และผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง เพศหญิง ทั่วโลก 5 อันดับแรก พ.ศ. 2563

เพศหญิง				
ผู้ป่วยรายใหม่ 9.2 ล้านคน			ผู้เสียชีวิต 4.4 ล้านคน	
อันดับที่	ประเภท (อวัยวะ) (Cancer site)	ผู้ป่วย (ร้อยละ)	ประเภท (อวัยวะ) (Cancer site)	ผู้เสียชีวิต (ร้อยละ)
1	มะเร็งเต้านม	24.5	มะเร็งเต้านม	15.5
2	มะเร็งลำไส้ใหญ่	9.4	มะเร็งปอด	13.7
3	มะเร็งปอด	8.4	มะเร็งลำไส้ใหญ่	9.5
4	มะเร็งปากมดลูก	6.5	มะเร็งปากมดลูก	7.7
5	มะเร็งต่อมไทรอยด์	4.9	มะเร็งกระเพาะอาหาร	6.0

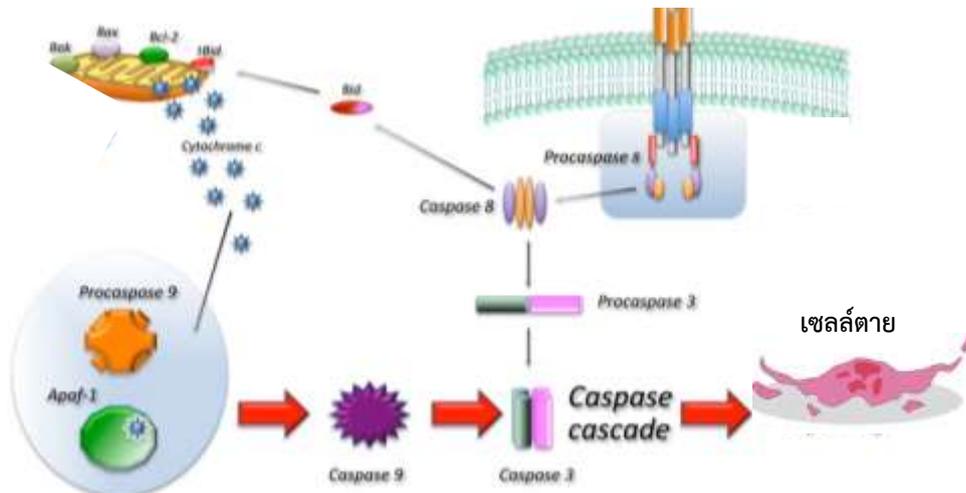
โรคมะเร็งเป็นโรคที่ไม่มียารักษาเหมือนโรคติดเชื้อทั่วไป ทั้งนี้เมื่อได้รับการวินิจฉัยยืนยันและระบุระยะของโรค ซึ่งแบ่งออกเป็น 4 ระยะด้วยกันคือ ระยะที่ 1 ตรวจพบก้อนมะเร็งเฉพาะที่ ระยะที่ 2 มีการลุกลามเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ระยะที่ 3 มีการลุกลามไปอวัยวะข้างเคียง และถ้ามีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ แล้วนับเป็นระยะที่ 4 (ระยะสุดท้าย) แล้วก็จะเข้าสู่กระบวนการรักษาตามมาตรฐานสากลที่มุ่งเน้นการกำจัดก้อนมะเร็งออกจากร่างกายให้ได้มากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ด้วยการผ่าตัด (Surgery) การฉายแสงหรือรังสีบำบัด (Radiotherapy) และ/หรือเคมีบำบัด (Chemotherapy) ขึ้นกับระยะของโรคมะเร็ง โดยวัดความสำเร็จของกระบวนการรักษาจากอัตราการรอดชีวิต 5 ปี (5 year survival rate) แต่ไม่ว่าจะดำเนินการรักษาอย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่จะเสียชีวิตภายใน 5 ปี จากการกลับมาเป็นซ้ำที่อวัยวะเดิมหรือลุกลามแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (ทะกะโฮะ วะตะโย, 2562)

บทความวิชาการนี้ จะนำเสนอระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ (Endocannabinoid system) ในร่างกายซึ่งพบว่า มีหน้าที่ตรวจสอบและกำจัดเซลล์ที่แบ่งตัวผิดปกติรวมถึงเซลล์มะเร็ง และไฟโตแคนนาบินอยด์จากพืช (Phytocannabinoid) เช่น กัญชา ซึ่งพบว่ามีความสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ ให้เพิ่มการตรวจสอบและเหนี่ยวนำเซลล์ที่แบ่งตัวผิดปกติ (รวมถึงเซลล์มะเร็ง) ให้เข้าสู่กระบวนการตายอย่างเป็นระบบมากขึ้น ดังนั้นหากศึกษาเรื่องเหล่านี้อย่างเป็นระบบตามหลักสากล อาจเป็นแนวทางใหม่ในการป้องกัน หรือการรักษาโรคมะเร็งร่วมกับวิธีการรักษาในปัจจุบันให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น และอาจส่งผลให้จำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งลดลงได้ในอนาคต

ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ กับการตายอย่างเป็นระบบของเซลล์มะเร็ง

ระบบเอ็นโดแคนนาบินอยด์ (Endocannabinoid system) เป็นกลไกการตรวจสอบความผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นและซ่อมแซมให้กลับมาทำงานได้ดังเดิม หรือกำจัดทิ้ง หากเกิดการเสียหายซ่อมแซม ซึ่งมีการศึกษาและค้นพบระบบนี้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเมื่อช่วงทศวรรษ 1990 พบว่า ระบบนี้เป็นศูนย์กลางควบคุมสุขภาพโดยรวมของร่างกายด้วยการตรวจสอบและซ่อมแซมหรือกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติ เช่น เซลล์ที่แบ่งตัวผิดปกติหรือเนื้องอก (Tumor) รวมถึงเซลล์มะเร็งด้วย โดยทำงานผ่านสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ (Endocannabinoids) ที่ร่างกายสร้างขึ้น ที่ศึกษาพบบ้างแล้ว ได้แก่ *N*-arachidonylethanolamine (AEA) หรือ อนันดาไมด์ (Anandamide) และ 2-Arachidonoyl glycerol (2-AG) ซึ่งต่างก็เป็นอนุพันธ์ของกรดไขมันอะราชิโดนิก (Arachidonic acid, AA รหัส 22:4 ω -6) และ *N*-palmitoylethanolamine (PEA) สารเอ็นโดแคนนาบินอยด์จะเข้าจับกับโปรตีนตัวรับบนผิวเซลล์ชนิด G protein-coupled receptor (GPCR) ที่ศึกษาพบแล้ว ได้แก่ Cannabinoid receptor type 1 (CB1) ซึ่งพบอยู่ทั่วไปในระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system, CNS) และ Cannabinoid receptor type 2 (CB2) ที่พบกระจายตัวอยู่ในระบบภูมิคุ้มกัน (Immune system) และระบบประสาทส่วนปลาย (Peripheral nervous system, PNS) ของอวัยวะต่าง ๆ (Howlett & Abood, 2017) เมื่อสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์เข้าจับที่ตัวรับบนผิวเซลล์แล้ว จะส่งสัญญาณควบคุมการแบ่งตัวและหากเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวผิดปกติซึ่งรวมถึงเซลล์มะเร็งก็จะเหนี่ยวนำให้เซลล์นั้นเข้าสู่วิถีการตายอย่างเป็นระบบด้วยโปรแกรมสั่งตายของเซลล์ (Programmed cell death) หรือ อะพอพโทซิส (Apoptosis) (ปีติ จันทร์วรโชติ, 2560)

อะพอพโทซิสเป็นกระบวนการควบคุมสมดุลโปรตีนตระกูล บีซีแอล-2 (B cell lymphoma-2 family) ระหว่าง โปรตีนก่อการตายแบบอะพอพโทซิส (Pro-apoptotic protein) เช่น บีเอเค (Bcl-2 antagonist killer 1, Bak) บีเอเอ็กซ์ (Bcl-2 associated X protein, Bax) และบีเอดี (Bcl-2 antagonist of cell death, Bad) กับโปรตีนต้านการตายแบบอะพอพโทซิส (Anti-apoptotic protein) เช่น บีซีแอล-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) และ บีซีแอล-เอ็กซ์แอล (Bcl-2 related gene, extra-large, Bcl-xl) เมื่อได้รับสัญญาณการตายผ่านตัวรับที่ผิวเซลล์หรือมีสัญญาณการทำลายดีเอ็นเอ (DNA) ที่ผิดปกติเกินเยียวยาซ่อมแซม จะส่งผลให้มีการเพิ่มระดับของโปรตีนก่อการตายแบบอะพอพโทซิสเข้าจับที่ไมโทคอนเดรีย (Mitochondria) กระตุ้นการรั่วของไซโตโครมซี (Cytochrome c) รวมตัวกับโปรตีนในไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) เกิดเป็นสารประกอบโปรตีนเชิงซ้อนที่ทำให้เอนไซม์แคสเปส-9 (Caspase-9) อยู่ในรูปที่พร้อมทำงานซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์แคสเปสตัวอื่น ๆ ต่อไป เช่น แคสเปส-3 (Caspase-3) ให้ทำลายองค์ประกอบต่าง ๆ ของเซลล์ ส่งผลให้นิวเคลียสของเซลล์แตกนำไปสู่การตายแบบอะพอพโทซิสในที่สุด (Favaloro, et al, 2012) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การตายอย่างเป็นระบบหรืออะพอพโทซิส (Apoptosis) ของเซลล์ (ดัดแปลงจาก Favaloro, et al, 2012)

Apaf-1 = Apoptotic protease activating factor

Bid = BH3 interacting-domain death agonist protein

tBid = Truncated Bid

เซลล์มะเร็งจะมีโปรตีนตัวรับที่สารแคนนาบินอยด์สามารถเข้าจับได้อย่างจำเพาะแล้วจะส่งสัญญาณให้เพิ่มระดับโปรตีนก่อการตายแบบอะพอพโทซิส เช่น บีเอเอ็กซ์ (Bax) กระตุ้นเอนไซม์แคสเปสให้ทำงาน เหนี่ยวนำเซลล์มะเร็งเข้าสู่กระบวนการตายอย่างเป็นระบบและไม่เกิดผลข้างเคียงแต่อย่างใด ซึ่งจากการศึกษาพบว่า อนันดาไมด์กระตุ้นเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ื้อต่อการรักษาให้เข้าสู่กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสเพิ่มขึ้นและยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งด้วย (Patsos, et al, 2010) แต่หากเป็นเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3-4 ที่ลุกลามแพร่กระจายแล้วพบว่า ประสิทธิภาพลดลง เนื่องจากเซลล์มะเร็งในระยะที่ 3-4 เหล่านี้ มีการแสดงออกของตัวรับ CB1 บนผิวเซลล์ลดลงอย่างชัดเจน และยังพบอีกว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 มีระดับของโปรตีนก่อการตาย บีเอเอ็กซ์ (Bax) ลดลงด้วยส่งผลให้เซลล์มะเร็งสามารถยับยั้งการตายอย่างเป็นระบบหรืออะพอพโทซิสได้ (Tutino, et al, 2019)

ไฟโตแคนนาบินอยด์กับการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง

ไฟโตแคนนาบินอยด์ เป็นสารแคนนาบินอยด์ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติพบได้ในพืชหลายชนิด (Plant-derived-Cannabinoids) แต่มีการศึกษาพบมากในกัญชา ในประเทศไทยมีอยู่ 2 ชนิดย่อย คือ กัญชง กับ กัญชา จัดเป็นพืชที่อยู่ในสกุล (Genus) และชนิดหรือสปีชีส์ (Species) เดียวกัน ต่างกันที่ชนิดย่อย (Subspecies) กล่าวคือ กัญชง หรือ เฮมพ์ (Hemp) ชื่อวิทยาศาสตร์ *Cannabis sativa L. subsp. sativa* ลำต้นสูงเรียวยาว ลักษณะใบเรียวยาวเรียงตัวห่างมีแฉก 7-11 แฉก มีปริมาณสาร ทีเอชซี (THC) หรือเตตราไฮโดรแคนนาบินอล ไม่เกินร้อยละ 1.0 กับปริมาณสาร ซีบีดี (CBD) หรือ แคนนาบิไดออล (Cannabidiol, CBD) มากกว่าร้อยละ 2.0 ส่วนกัญชา (*Cannabis* หรือ *Marijuana*) ชื่อวิทยาศาสตร์ *Cannabis sativa L. subsp. indica* ลำต้นเตี้ยเป็นพุ่ม ลักษณะใบหนากว้างเรียงตัวชิดกันมีแฉก 5-7 แฉก มีปริมาณสารทีเอชซี (THC) มากกว่าร้อยละ 1.0 กับปริมาณสาร ซีบีดี (CBD) ไม่เกินร้อยละ 2.0 (สถาบันวิจัยและพัฒนาพื้นที่สูง, 2562, ศูนย์วิทยาศาสตร์เพื่อการศึกษา, 2564)



กัญชง หรือ เฮมพ์ (Hemp)
Cannabis sativa L. subsp. sativa
 ใบเรียวยาว เรียงตัวห่าง 7-11 แฉก
 ลำต้นสูงเรียวยาว เกิน 2 เมตร
 THC ไม่เกิน 1.0 % , CBD เกิน 2.0 %

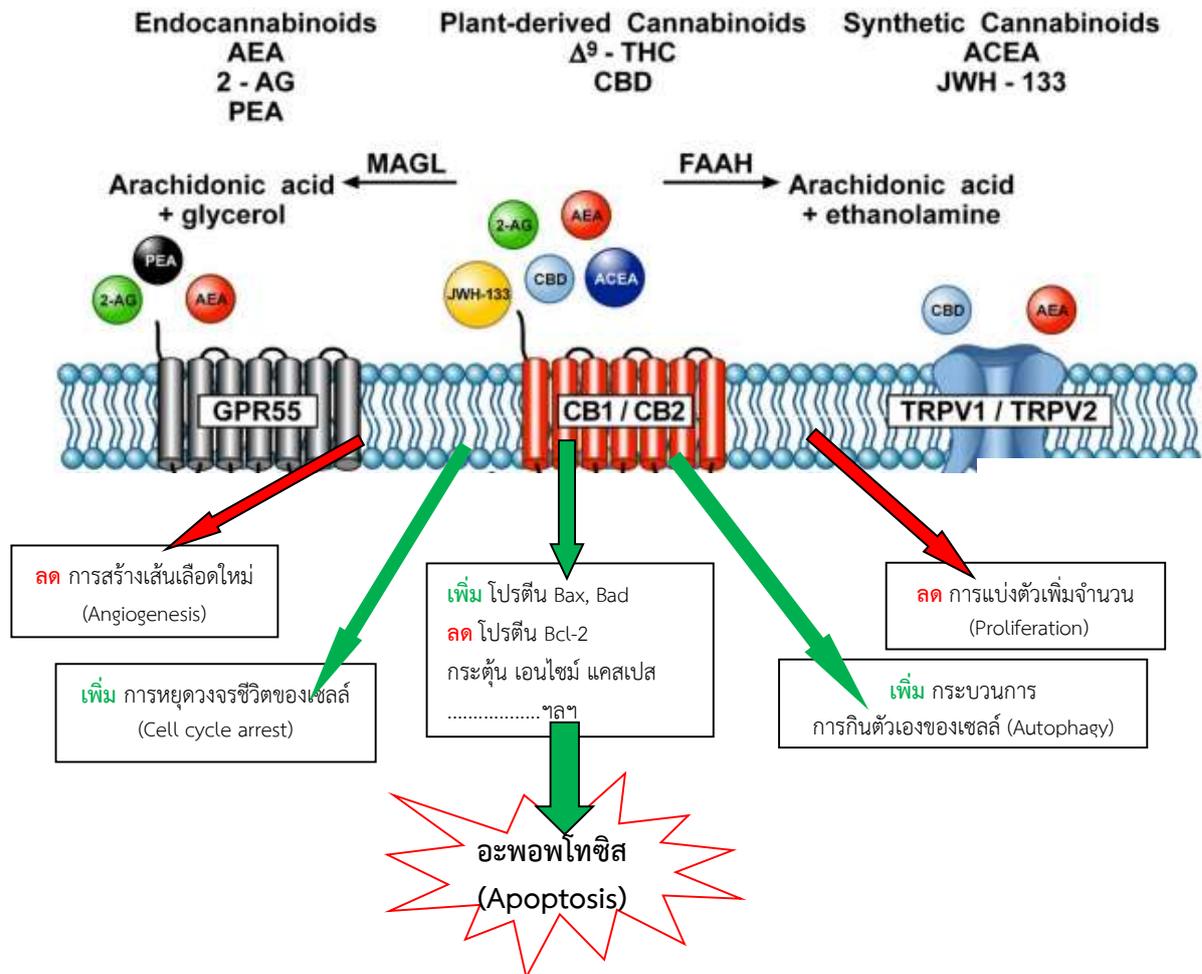
กัญชา (*Cannabis* หรือ *Marijuana*)
Cannabis sativa L. subsp. Indica
 ใบหนากว้าง เรียงชิดกัน 5-7 แฉก
 ลำต้นเตี้ยเป็นพุ่ม ไม่เกิน 2 เมตร
 THC มากกว่า 1.0 % , CBD ไม่เกิน 2.0 %

รูปที่ 2 กัญชง (Hemp) และ กัญชา (Marijuana) พืชสกุล (Genus) และชนิดหรือสปีชีส์ (Species) เดียวกัน

สารประกอบแคนนาบินอยด์จากกัญชาที่มีข้อมูลการศึกษา มากที่สุดในปัจจุบัน คือ ทีเอชซี (THC) และซีบีดี (CBD) ซึ่งเป็นสารประกอบแคนนาบินอยด์ที่ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับสารเอ็นโดแคนนาบินอยด์ที่ร่างกายสร้างขึ้น (AEA และ 2-AG) ผ่านตัวรับชนิดเดียวกัน (Turner, et al, 2017) ส่งผลให้ร่างกายมีการตรวจสอบ และบังคับให้เซลล์ที่แบ่งตัวผิดปกติรวมถึงเซลล์มะเร็งตายอย่างเป็นระบบเพิ่มขึ้น เช่น มีการทดลองพบว่า THC สามารถยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเต้านม (Caffarel, et al, 2006) มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Greenhough, et al, 2007) และเซลล์มะเร็งตับอ่อน (Leelawat, et al, 2010) เข้าสู่กระบวนการตายอย่างเป็นระบบมากขึ้น ขณะที่ CBD ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MDA-MB-231 ในหนูทดลองผ่านตัวรับ CB2 ส่งผลให้เซลล์มะเร็งเต้านมเข้าสู่กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสเพิ่มขึ้น (Ligresti, et al, 2006; Shrivastava, et al, 2011) นอกจากนี้ยังพบอีกว่า CBD เพิ่มการแสดงออกของโปรตีนก่อการตาย บีเอเอกซ์ (Bax) และลดการแสดงออกของโปรตีนต้านการตาย บีซีแอล-2 (Bcl-2) และเพิ่มการทำงานของเอนไซม์แคสเปส ซึ่งส่งผลให้เซลล์มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก (Fonseca, et al, 2018) และเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร ชนิด SGC-7901 เข้าสู่กระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสเพิ่มขึ้น (Zhang, et al, 2019)

กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญและการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งของ THC และ CBD นั้น ยังไม่ทราบทั้งหมด เนื่องจาก THC และ CBD ยังออกฤทธิ์ที่ตัวรับบนผิวเซลล์ชนิดอื่น ๆ อีก เช่น G protein-coupled receptor 55 (GPR55), Transient receptor potential of the vanilloid type-1 (TRPV1) และ Peroxisome proliferation-activated receptor (PPAR) และทราบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ อีก เช่น ลดการสร้างเส้นเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง (Angiogenesis) เพิ่มกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) และเพิ่มการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ (Cell cycle arrest) รวมถึงยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (Proliferation) เป็นต้น (Braile, et al, 2021) ดังแสดงในรูปที่ 3

นอกจากนี้ก็ยังยามีสารแคนนาบินอยด์อื่น ๆ อีก เช่น แคนนาบินอล (cannabinol, CBN) แคนนาบิเจอร์อล (Cannabigerol, CBG) แคนนาบิวาริน (Cannabivarin, CBDV) กรดแคนนาบิไดโอลลิก (Cannabidiolic acid, CBDA) แคนนาบิโครมีน (Cannabichromene, CBC) กรดเตตราแคนนาบิโนลิก (Tetracannabinolic acid, THCA) และ กรดแคนนาบิเจอร์อิก (Cannabigerolic acid, CBGA) สารประกอบเทอร์พีน (Terpene compounds) เช่น บีต้า-แคร์โอฟิลลิน (β -caryophyllene) อัลฟา-ฮิวมูลิน (α -humulene) บีต้า-พินีน (β -pinene) และสารประกอบเทอร์พีนอยด์ (Terpenoid compounds) เช่น ลิเนลอล (Linalool) และเจอราเนียม (Geraniol) แม้ว่าสารเหล่านี้จะพบในปริมาณน้อยแต่จากการศึกษาในหนูทดลอง พบว่า มีส่วนช่วยให้ THC และ CBD หรือสารแคนนาบินอยด์สังเคราะห์ (Synthetic cannabinoids) เช่น ACEA, JWH-133, WIN55,212-2 และ HU-210 ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งได้เพิ่มมากขึ้นกว่าการใช้สารเดี่ยว 1-2 ชนิด โดยการออกฤทธิ์เสริมกันแบบนี้เรียกว่า เอนทูราจ หรือ อองทูราจ เอ็ฟเฟ็กต์ (Entourage effect) (Blasco-Benito, et al, 2018; Tomko, et al, 2020) ซึ่งคาดว่าเป็นการทำงานร่วมกันระหว่างสารต่าง ๆ ที่นำไปสู่การปรับเปลี่ยนหรือส่งเสริมการออกฤทธิ์ควบคุมการเจริญของเซลล์มะเร็งโดยสารแคนนาบินอยด์ในรูปแบบต่าง ๆ ได้อีก โดยหลักการออกฤทธิ์เสริมกันนี้คล้ายกับหลักการปรุงยาที่พบในตำรับยา (Medicine recipe) ซึ่งเป็นองค์ความรู้ของศาสตร์การแพทย์แผนไทยที่ประกอบด้วยตัวยาสมุนไพรตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปมารวมกัน ตัวอย่างตำรับยาที่มีกัญชาเป็นส่วนประกอบ เช่น ตำรับยาสุขไสยาสน์ และน้ำมันสนันไตรภพ ที่ออกฤทธิ์ช่วยให้หลับลึก เจริญอาหาร และรักษาหทัยเหล็ก (มะเร็งตับ) (ชยันต์ พิเชียรสุนทร และคณะ, 2544) นอกจากนี้ยาบางตำรับอาจมีส่วนใดส่วนหนึ่งของสัตว์หรือธาตุวัตถุที่นำมาทำเป็นยาได้ เช่น เขากวาง การบูร พิมเสน หรือน้ำผึ้งรวมอยู่ด้วย แต่โดยทั่วไปตำรับยาจะประกอบด้วยสมุนไพรหลักที่ออกฤทธิ์รักษาโรคโดยตรง และสมุนไพรรองแล้วแต่ตำรับยา อีกทั้งบางตำรับยายังมีส่วนของสมุนไพรที่ออกฤทธิ์ลด หรือถอนพิษของสมุนไพรอื่น ๆ อีกด้วย (วุฒิ วุฒิธรรมเวช, 2552) ซึ่งคล้ายกับ CBD ที่ลดการออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทของ THC ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม เรื่องนี้ยังต้องการศึกษาวิจัยเพิ่มขึ้นอีกมากในอนาคต



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบแคนนาบินอยด์

- AEA = N-arachidonylethanolamine หรือ อนันดาไมด์ (anandamide)
 2-AG = 2-arachidonoylglycerol
 PEA = N-palmitoylethanolamine
 MAGL = Monoacylglycerol lipase (เอนไซม์ย่อยสลาย 2-AG)
 FAAH = Fatty acid amide hydrolase (เอนไซม์ย่อยสลาย AEA)
 Δ^9 -THC = Delta 9-tetrahydrocannabinol
 CBD = Cannabidiol
 CB1 = Cannabinoid receptor type 1
 CB2 = Cannabinoid receptor type 2
 GPR55 = G protein-coupled receptor 55
 TRPV1 = Transient receptor potential of the vanilloid type-1
 TRPV2 = Transient receptor potential of the vanilloid type-2

สรุป

เนื่องจากกัญชา (ไฟโตแคนนาบินอยด์ และสารอื่น ๆ) ยังเป็นสิ่งใหม่ของสังคมไทยเพราะถูกจัดเป็นยาเสพติดมาเป็นเวลานาน แต่ปัจจุบันประเทศไทยได้ประกาศยกเลิกให้กัญชาเป็นยาเสพติดแล้ว และส่งเสริมให้มีการนำมาใช้ในทางการแพทย์ แต่ก็ยังเป็นเพียงจุดเริ่มต้นเท่านั้น เนื่องจากยังต้องศึกษาวิจัยอีกมาก เพื่อให้ทราบถึงขนาดและปริมาณที่ใช้แต่ละครั้ง รวมถึงความปลอดภัยหากบริโภคในระยะยาว การนำองค์ความรู้ศาสตร์การแพทย์แผนไทยผสมผสานกับหลักฐานเชิงประจักษ์และรายงานวิจัยทั้งในและต่างประเทศ เป็นมาตรการสำคัญที่เปิดโอกาสให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีทางเลือกในการดูแลสุขภาพตนเองมากขึ้น (ตั้งแต่ก่อนและระหว่างเป็นที่ยังไม่มีอาการ) ทั้งที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันจากแพทย์และอยู่ระหว่างการดำเนินการรักษาตามวิธีมาตรฐานสากล รวมทั้งมีทางเลือกในการบริโภคสารไฟโตแคนนาบินอยด์จากส่วนต่าง ๆ ของกัญชาในรูปแบบอาหารหรือเครื่องดื่มที่ปลอดภัยต่อร่างกายหากบริโภคอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ องค์ความรู้นี้ควรพัฒนาคู่ขนานไปกับวิธีการรักษาตามมาตรฐานสากลในปัจจุบันเพื่อเพิ่มประสิทธิผลการยับยั้งการเกิดเซลล์มะเร็งได้ตั้งแต่ระยะแรก และ/หรือชะลอการดำเนินโรคมะเร็งได้ อันจะส่งผลให้จำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งลดลงได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- ชยันต์ พิเชียรสุนทร, แม้นมาส ขวลิต และวิเชียร จีรวงศ์ (2544). *คำอธิบายตำราโอสถพระนารายณ์ ฉบับเฉลิมพระเกียรติ 72 พรรษามหาราชชา, 5 ธันวาคม พุทธศักราช 2542*. กรุงเทพฯ: อมรินทร์.
- ทะกะโฮะ วะตะโย. (2562). *มะเร็งหายด้วยอาหาร [Imaaru Gan Ga Kieteku Shokujii]* (ชาญ ธนประกอบ, ผู้แปล). (พิมพ์ครั้งที่ 7). กรุงเทพฯ: อินสปายร์.
- ปิติ จันทร์วรโชติ. (2560). *ชีววิทยาโมเลกุลของเซลล์มะเร็ง*. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- วุฒิ วุฒิธรรมเวช. (2552). *ย่อเภสัชกรรมไทยและสรรพคุณสมุนไพร*. กรุงเทพมหานคร: ศิลป์สยามบรรณกิจ และ การพิมพ์.
- สถาบันวิจัยและพัฒนาพื้นที่สูง (องค์การมหาชน). (2562). *กัญชง (เฮมพ์) กับกัญชาต่างกันอย่างไร*. สืบค้นจาก <https://www.hrdi.or.th/Articles/Detail/37>
- ศูนย์วิทยาศาสตร์เพื่อการศึกษา. (2564). *กัญชง V กัญชา ความเหมือนบนความแตกต่าง*. สืบค้นจาก <https://sciplanet.org/content/8707>
- Blasco-Benito, S., Seijo-Vila, M., Caro-Villalobos, M., Tundidor, I., Andradas, C., García-Taboada, ... Sánchez, C. (2018). Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical Pharmacology*, 157, 285–293. doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.025
- Braile, M., Marcella, S., Marone, G., Galdiero, M. R., Varricchi, G., & Loffredo, S. (2021). The Interplay between the Immune and the Endocannabinoid Systems in Cancer. *Cells*, 10(6), 1282. doi.org/10.3390/cells10061282

- Caffarel, M. M., Sarrió, D., Palacios, J., Guzmán, M., & Sánchez, C. (2006). Delta 9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Research*, *66*(13), 6615–6621. doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4566
- Favaloro, B., Allocati, N., Graziano, V., Di Ilio, C., & De Laurenzi, V. (2012). Role of apoptosis in disease. *Aging*, *4*(5), 330–349. doi.org/10.18632/aging.100459
- Fonseca, B. M., Correia-da-Silva, G., & Teixeira, N. A. (2018). Cannabinoid-induced cell death in endometrial cancer cells: involvement of TRPV1 receptors in apoptosis. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *74*(2), 261–272. doi.org/10.1007/s13105-018-0611-7
- Greenhough, A., Patsos, H. A., Williams, A. C., & Paraskeva, C. (2007). The cannabinoid delta(9)-tetrahydrocannabinol inhibits RAS-MAPK and PI3K-AKT survival signalling and induces AD-mediated apoptosis in colorectal cancer cells. *International Journal of Cancer*, *121*(10), 2172–2180. doi.org/10.1002/ijc.22917
- Howlett, A. C., & Abood, M. E. (2017). CB₁ and CB₂ receptor pharmacology. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, *80*, 169–206. doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007
- Leelawat, S., Leelawat, K., Narong, S., & Matangkasombut, O. (2010). The dual effects of delta(9)-tetrahydrocannabinol on cholangiocarcinoma cells: anti-invasion activity at low concentration and apoptosis induction at high concentration. *Cancer Investigation*, *28*(4), 357–363. doi.org/10.3109/07357900903405934
- Ligresti, A., Moriello, A. S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., De Petrocellis, L., ... Di Marzo, V. (2006). Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *318*(3), 1375–1387. doi.org/10.1124/jpet.106.105247
- Patsos, H. A., Greenhough, A., Hicks, D. J., Al Kharusi, M., Collard, T. J., Lane, J. D., ... Williams, A. C. (2010). The endogenous cannabinoid, anandamide, induces COX-2-dependent cell death in apoptosis-resistant colon cancer cells. *International Journal of Oncology*, *37*(1), 187–193. doi.org/10.3892/ijo_00000666
- Shrivastava, A., Kuzontkoski, P. M., Groopman, J. E., & Prasad, A. (2011). Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy. *Molecular Cancer Therapeutics*, *10*(7), 1161–1172. doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-1100
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R; L., & et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Tomko, A. M., Whynot, E. G., Ellis, L. D., & Dupré, D. J. (2020). Anti-cancer potential of cannabinoids, terpenes, and flavonoids present in cannabis. *Cancers*, *12*(7), 1985. doi.org/10.3390/cancers12071985

- Turner, S. E., Williams, C. M., Iversen, L., & Whalley, B. J. (2017). Molecular pharmacology of phytocannabinoids. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 103, 61–101. doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3
- Tutino, V., Caruso, M. G., De Nunzio, V., Lorusso, D., Veronese, N., Gigante, I., ... Giannelli, G. (2019). Down-regulation of cannabinoid type 1 (CB1) receptor and its downstream signaling pathways in metastatic colorectal cancer. *Cancers*, 11(5), 708. doi.org/10.3390/cancers11050708
- Zhang, X., Qin, Y., Pan, Z., Li, M., Liu, X., Chen, X., ... Li, D. (2019). Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells. *Biomolecules*, 9(8), 302. doi.org/10.3390/biom9080302

