

โภชนพันธุศาสตร์ในผักตระกูลกะหล่ำกับบทบาทการเป็นเคมีป้องกันมะเร็ง

พัศกร เวสารัชชารีย์กุล¹ กวินทรา แต้มประสิทธิ์², นาทิดา วีระปรียากร^{2,3*}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

²สถาบันวิจัยเพื่อพัฒนาสมรรถนะมนุษย์และเสริมสร้างสุขภาพ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

³รองศาสตราจารย์, อาจารย์ประจำสาขาวิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

*ติดต่อผู้พิมพ์: รองศาสตราจารย์ ดร.นัทธิดา วีระปรียากร อาจารย์ประจำสาขาวิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002 อีเมล: natthida@kku.ac.th

บทคัดย่อ

โภชนพันธุศาสตร์ในผักตระกูลกะหล่ำกับบทบาทการเป็นเคมีป้องกันมะเร็ง

พัศกร เวสารัชชารีย์กุล¹ กวินทรา แต้มประสิทธิ์², นาทิดา วีระปรียากร^{2,3*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2565; 18(1) : 45-57

รับบทความ: 22 สิงหาคม 2564

แก้ไขบทความ: 4 ตุลาคม 2564

ตอบรับ: 2 กุมภาพันธ์ 2564

ในปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างมาก แนวทางในการป้องกันการเกิดมะเร็งจึงเป็นสิ่งที่ทั่วโลกให้ความสนใจ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมมารับประทานอาหารเป็นหนึ่งในแนวทางการปฏิบัติเพื่อที่จะลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง บทความฉบับนี้มุ่งเน้นไปที่การประเมินทางชีวภาพของผักตระกูลกะหล่ำรวมถึงสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ที่มีอยู่ในผักตระกูลดังกล่าวกับฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งในระดับพันธุกรรม ซึ่งสัมพันธ์กับการแสดงออกของยีนที่มีบทบาทในการเกิดมะเร็ง ได้แก่ ยีนก่อมะเร็ง, ยีนต้านมะเร็ง, ยีนซ่อมแซมสารพันธุกรรม และยีนควบคุมสภาวะเครียดจากการถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล ความแตกต่างในเชื้อชาติสามารถส่งผลต่อการมีพหุสัณฐานของยีนที่แปรผันต่างกันได้อาจเปลี่ยนจากยีนที่โดยปกติแล้วไม่ได้ก่อให้เกิดมะเร็งไปเป็นยีนที่มีความไวในการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้น ในบทความนี้ได้ทบทวนปฏิสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคผักตระกูลกะหล่ำกับความแปรผันของยีนที่สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ผ่านกลไกการเป็นเคมีป้องกันหลัก 2 กลไก คือ (1) กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและกระตุ้นฤทธิ์ของสารก่อมะเร็ง และ (2) กลุ่มที่ยับยั้งพัฒนาการของเซลล์มะเร็งที่เหนี่ยวนำให้เกิดการหยุดหรือชะลอการเจริญเติบโตและลุกลามของเซลล์มะเร็งผ่านการยับยั้งวัฏจักรเซลล์ และเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งตายแบบอะพอพโทซิสไป การยับยั้งข้างต้นเกิดผ่านวิถีสัญญาณที่แตกต่างกัน เช่น Nrf2/ARE, MAPK, AP-1, NF-κB, IGF-I และ EGFR เป็นต้น นอกจากนี้ยังได้ศึกษาความสัมพันธ์กระบวนการปรุงด้วยกรรมวิธี, อุณหภูมิ และเวลาที่ต่างกัน กับการลดลงของปริมาณสารออกฤทธิ์ที่สำคัญ ได้แก่ สารกลุ่มไอโซโคริโนไลด์ซึ่งมีฤทธิ์ในการป้องกันมะเร็ง โดยพบว่าการปรุงอาหารด้วยวิธีการลวก เป็นวิธีการที่ดีที่สุดที่ยังคงเหลือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพมากเพียงพอสำหรับการออกฤทธิ์เป็นเคมีป้องกันมะเร็ง

คำสำคัญ: กลูโคซิโนเลต, ไอโซโคริโนไลด์, นิวทรีโนมิคหรือโภชนพันธุศาสตร์, นิวทรีเจเนติก

Role of Nutritional Genomics in Brassica Vegetables in Cancer Chemoprevention

Patsakorn Wasaruchareekul¹, Kawintra Tamprasit², Natthida Weerapreeyakul^{2,3*}

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

²Human High Performance and Health Promotion (HHP&HP) Research Institute, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

³ Associate Professor, Lecturer, Division of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

*Corresponding Authors, Associate Professor Dr.Natthida Weerapreeyakul, Lecturer, Division of Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Thailand email: natthida@kku.ac.th

Abstract

Role of Nutritional Genomics in Brassica Vegetables in Cancer Chemoprevention

Patsakorn Wasaruchareekul¹, Kawintra Tamprasit², Natthida Weerapreeyakul^{2,3*}

IJPS, 2022; 18(1) : 45-57

Received: 22 August 2021

Revised: 4 October 2021

Accepted: 2 February 2022

At present, the incidence of cancer is vastly increased compared to the past. Cancer chemoprevention information has, therefore, gained more interest all around the world. It was reported that people who change their dietary behavior to eat more vegetables had a reduction in cancer risk. This review article focuses on the biological evaluation of *Brassica* vegetables, as well as their bioactive compounds with cancer chemopreventive activity related to expression of genes that play a role in carcinogenesis, including oncogenes, tumor suppressor genes, DNA repair genes, and oxidative stress-related genes. Differences in ethnicity are associated with polymorphisms in some genes that normally do not cause cancer. The interaction between consumption of *Brassica* vegetables and gene variations is, therefore, reviewed. A decrease in carcinogenesis can be via two main cancer chemopreventive mechanisms, which are (1) inhibition of the formation and stimulation of carcinogens (named blocking pathway), and (2) inhibition of the development of cancer cells (i.e., progression, differentiation, and invasion) through induction of cell cycle arrest and apoptosis (named suppressing pathway). The above mechanisms occur through different signaling pathways such as Nrf2/ARE, MAPK, AP-1, NF-κB, IGF-1, and EGFR. Information regarding the relationship between the cooking process was also reviewed as temperatures and cooking times could significantly reduce isothiocyanate content. Blanching is the best process that can retain sufficient isothiocyanate content for cancer chemoprevention.

Keywords: *Brassica* vegetables, glucosinolate, isothiocyanate, nutrigenomics, nutrigenetics

บทนำ

มะเร็งถือเป็นโรคที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของโลก และมีแนวโน้มอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นทุกปี จากการรายงานขององค์การอนามัยโลกพบว่าในปี พ.ศ. 2561 มีผู้เสียชีวิตทั่วโลกจากโรคมะเร็งประมาณ 9.6 ล้านคน หรือราว 1 ใน 6 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั่วโลก ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มขึ้นประมาณ 18.1 ล้านคน และคาดการณ์ว่าภายในปี พ.ศ. 2583 จะมีผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มขึ้นเป็น 29.3 ล้านคน หรือราว 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมะเร็งในปัจจุบัน (World Health Organization

(WHO), 2018) ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 เป็นต้นมา มีอุบัติการณ์และการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งสูงเป็นอันดับหนึ่ง โดยในปี พ.ศ. 2561 คนไทยเป็นมะเร็งเพิ่มขึ้น 170,495 ราย และเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 114,199 ราย (Globocan, 2018) มะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติหรือการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม เมื่อข้อมูลสารพันธุกรรมเกิดความเสียหายนำไปสู่ความผิดปกติของการแสดงออกของยีน ทำให้เกิดเป็นเซลล์ที่ผิดปกติ (Nenclares and Harrington, 2020) แม้ว่าโรคมะเร็งจะ

เกิดขึ้นจากความผิดปกติในระดับพันธุกรรม แต่พบว่ามะเร็งบางชนิดสามารถป้องกันได้ โดยพบว่าร้อยละ 30-50 ของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งนั้นสามารถป้องกันได้ ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม หลีกเลี่ยง หรือลดปัจจัยเสี่ยง ซึ่งพฤติกรรมการบริโภคอาหารเองเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ส่งผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในปัจจุบัน (WHO, 2021)

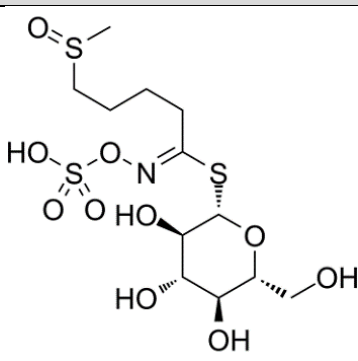
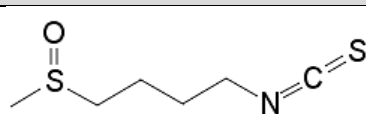
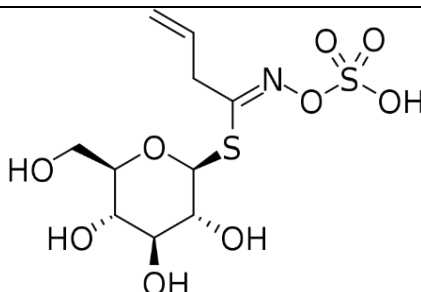
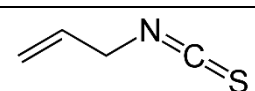
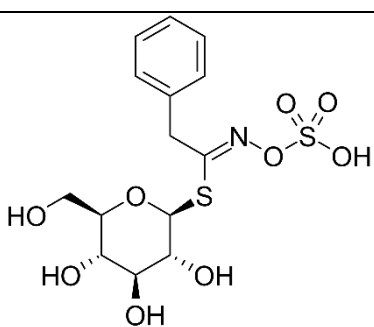
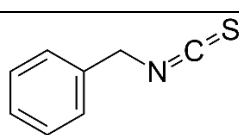
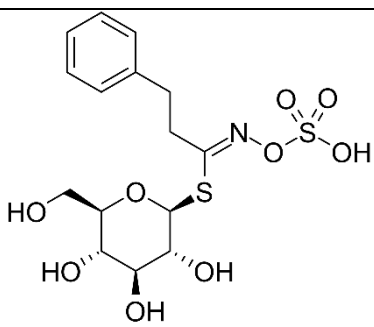
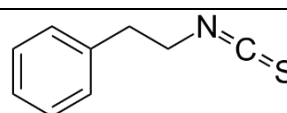
โภชนพันธุศาสตร์ (nutritional genomics) เป็นการศึกษาปฏิสัมพันธ์แบบสองทางระหว่างพันธุกรรม (genetics) และองค์ประกอบของอาหาร (nutrition) ในเวลาเดียวกัน โดยความสัมพันธ์ระหว่างผลของอาหาร/สารอาหารต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน (gene expression) หรือการสังเคราะห์โปรตีน (protein synthesis) เรียกว่า “nutrigenomics” (Ardekani and Jabbari, 2009) และในทางกลับกันความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรม (genetic variation) ต่อการตอบสนองต่ออาหาร/สารอาหารที่บริโภคเข้าไปเรียกว่า “nutrigenetics” (Farhud *et al.*, 2010) การบริโภคอาหารเป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถปรับเปลี่ยนความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งได้ พบว่าการบริโภคอาหารมีผลต่อการเกิดมะเร็งในมนุษย์ประมาณร้อยละ 35 ของสาเหตุการเกิดมะเร็งทั้งหมด สำหรับมะเร็งบางชนิดพบความสัมพันธ์มากถึงร้อยละ 70 (Garg *et al.*, 2014) และพบว่าการบริโภคผักมีผลลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งได้สูงถึงร้อยละ 80 โดยพบว่าการบริโภคเฉพาะผักตระกูลกะหล่ำลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งร้อยละ 69 (Béliveau and Gingras, 2007) ผักตระกูลกะหล่ำ (*Brassica* vegetables) เป็นสกุลหนึ่งในวงศ์ *Brassicaceae* ตัวอย่างที่รู้จักกันดี เช่น บรอกโคลี (broccoli), กะหล่ำดอก (cauliflower) และกะหล่ำปลี (cabbage) เป็นต้น จัดเป็นพืชที่มีสารออกฤทธิ์ที่มีฤทธิ์ในการป้องกันมะเร็ง (cancer chemoprevention) ได้แก่ glucosinolates (GLS) และ isothiocyanates (ITC) (van Poppel *et al.*, 1999) การศึกษาเชิงสังเกตการณ์แสดงให้เห็นว่าการบริโภคผักตระกูลกะหล่ำสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งได้ทุกชนิด (Higdon *et al.*, 2016) ดังนั้นในนิพนธ์ปริทรรศน์ฉบับนี้จึงมุ่งทบทวนรายงานการวิจัยเกี่ยวกับบทบาทและกลไกการเป็นเคมีป้องกันมะเร็งของผักตระกูลกะหล่ำ เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาฤทธิ์เคมีป้องกันมะเร็งต่อไป

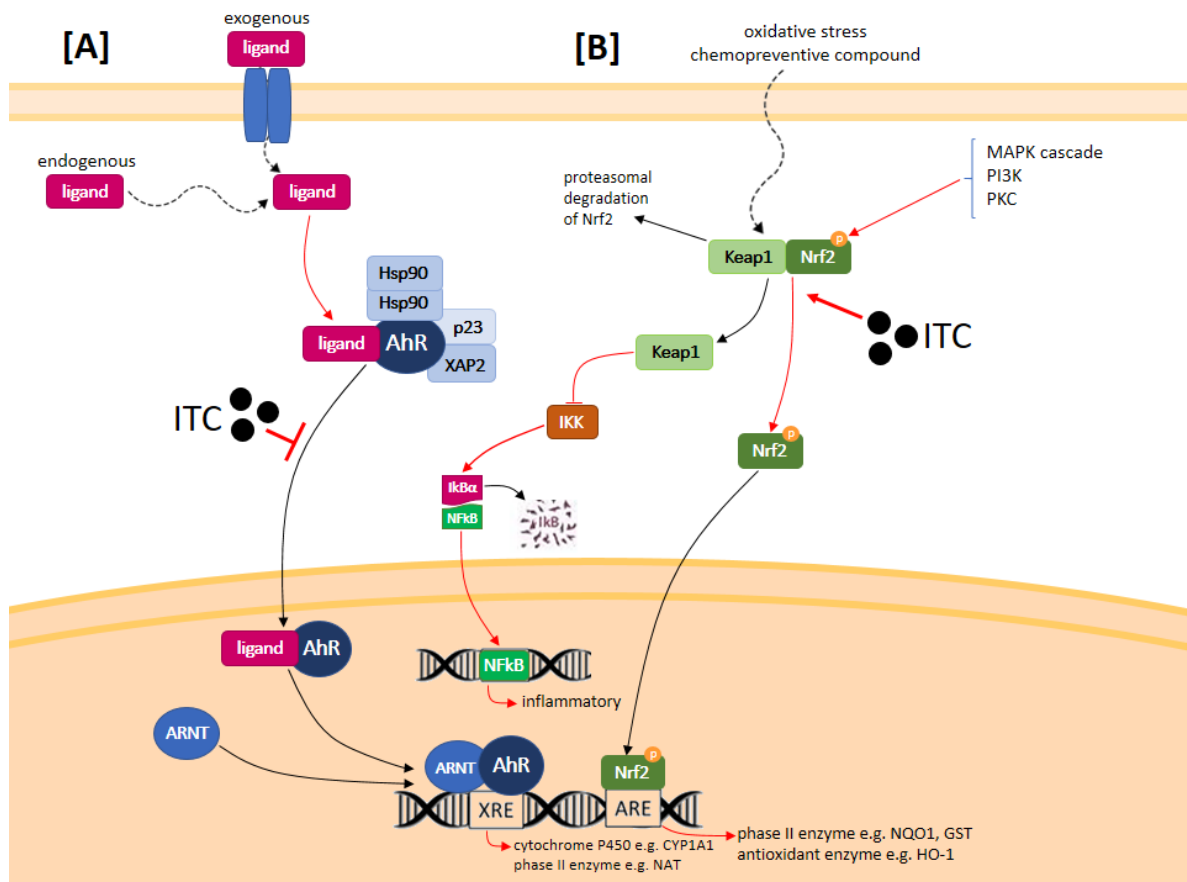
สารออกฤทธิ์ที่พบในตระกูลกะหล่ำ

สาร GLS จัดเป็นสารพิษจากพืช (phytochemicals) ที่จำเพาะกับผักตระกูลกะหล่ำ พบใน 16 ตระกูลของอันดับ *Brassicales* ซึ่งส่วนมากเป็นสายพันธุ์ที่สามารถบริโภคได้ (Capuano *et al.*, 2017) เมื่อผักถูกบดหรือเคี้ยว เซลล์จะ

ปลดปล่อยเอนไซม์ไมโรซิเนส (myrosinase) ออกมา หลังจากเอนไซม์สัมผัสกับ GLS จะเร่งการทำลายพันธะไกลโคไซด์ (glycosidic bond) ของหมู่น้ำตาลที่ต่อยูกับหมู่ซัลเฟอร์ผ่านปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ได้เป็นสารเมแทบอไลต์ (metabolite) ที่มีความสามารถในการป้องกันการเกิดมะเร็งที่สำคัญ ได้แก่ สารกลุ่ม ITC เช่น sulforaphane (SFN), allyl isothiocyanate (AITC), benzyl isothiocyanate (BITC) และ phenethyl isothiocyanate (PEITC) เป็นต้น (Sanlier and Guler, 2018) ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยพบปริมาณ ITC เฉลี่ยในผักกาดเขียวสูงถึง 61.3 ไมโครโมล (μmol) ต่อน้ำหนักผักสด 100 กรัม (g) รองลงมาคือกะหล่ำปลีอยู่ที่ 31.7 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ และบรอกโคลีอยู่ที่ 6.9 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ ตามลำดับ ส่วนกะหล่ำดอกพบน้อยที่สุดอยู่ที่ 1.5 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ จะเห็นได้ว่าปริมาณ ITC ที่พบในผักตระกูลกะหล่ำ อาจแตกต่างกันไปในแต่ละสายพันธุ์ (Tang *et al.*, 2013) สารอนุพันธ์ทั้ง 4 ชนิดข้างต้นจัดเป็นอนุพันธ์ที่มีความคงตัวสูงเมื่ออยู่ในร่างกาย (Hedges and Lister, 2006) หากเกิดเป็นเมแทบอไลต์ที่เป็นอนุพันธ์ ITC ที่ไม่คงตัวจะถูกดึงหมู่ไฮโอไธยาเนท (thiocyanate) ออกเกิดเป็นสารประกอบที่ไม่ใช่อนุพันธ์ ITC ได้แก่ indole-3-carbinol (I3C) (Higdon *et al.*, 2017) อนุพันธ์ ITC ได้แก่ SFN, AITC, BITC และ PEITC เป็นโมเลกุลขนาดเล็กมีคุณสมบัติชอบไขมันทำให้การดูดซึมที่ดี และมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูงถึงประมาณร้อยละ 80-90 เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยปฏิกิริยาการกลูตาไธโอนคอนจูเกชัน (glutathione conjugation) และขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง (Ishida *et al.*, 2014) อย่างไรก็ตามการบริโภคผักตระกูลกะหล่ำบางชนิด เช่น บรอกโคลี ไม่สามารถบริโภคสดโดยไม่ผ่านการปรุงสุกได้ พบว่าบรอกโคลีเมื่อผ่านการปรุงสุกด้วยวิธีการหนึ่ง การผัด และการต้ม นาน 15 นาที ปริมาณ sulforaphane ที่พบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิธีที่สูญเสีย sulforaphane มากที่สุดคือ การต้ม การผัด และการนึ่ง ตามลำดับ ทั้งนี้อาจมาจากปัจจัย 3 ประการ ได้แก่ (1) อุณหภูมิสูงทำให้เอนไซม์ไมโรซิเนสเสื่อมสลาย (2) การสูญเสีย GLS ที่อุณหภูมิสูงและการละลายออกมากับน้ำที่ใช้ประกอบอาหาร ทำให้ปริมาณ GLS ที่จะเปลี่ยนไปเป็น ITC ลดลง และ (3) ITC บางชนิดสามารถระเหยออกไปได้ในขณะที่ใช้ความร้อน (Baenas *et al.*, 2019) ดังนั้นการลวกด้วยระยะเวลาที่สั้นและอุณหภูมิไม่สูงมากจึงเป็นวิธีการปรุงอาหารที่ดีที่สุดที่ยังคงเหลือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพมากเพียงพอสำหรับการออกฤทธิ์เป็นเคมีป้องกันมะเร็ง

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างสารอนุพันธ์ของ ITC ที่พบในผักตระกูลกะหล่ำ ดัดแปลงจาก Soundararajan and Kim (2018)

สารสำคัญ	แหล่งที่มา	สารตั้งต้น	โครงสร้างสารอนุพันธ์
Sulforaphane (SFN)	บรอกโคลี กะหล่ำดาว กะหล่ำปลี		 1-Isothiocyanato-4-(methanesulfinyl)butane $C_6H_{11}NOS_2$ M.W. = 177.29 $\log P = 0.23$
Allyl isothiocyanate (AITC)	มัสตาร์ด ฮอสแรดิช		 3-Isothiocyanatoprop-1-ene C_4H_5NS M.W. = 99.16 $\log P = 2.15$
Benzyl isothiocyanate (BITC)	กะหล่ำปลี		 (Isothiocyanatomethyl)benzene C_8H_7NS M.W. = 149.21 $\log P = 3.16$
Phenethyl isothiocyanate (PEITC)	สลัดน้ำ หัวผักกาด		 (2-Isothiocyanatoethyl)benzene C_9H_9NS M.W. = 163.24 $\log P = 3.47$



รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ ITCs ต่อการแสดงออกของยีนผ่านวิถีสัญญาณ AhR/XRE และ Nrf2/ARE โดยที่ [A] ITCs ยับยั้งวิถีสัญญาณ AhR/XRE กัดการแสดงออกของยีนเปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็ง ได้แก่ ยีนเข้ารหัสเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ 1 และ [B] ITCs เหนี่ยวนาวิถีสัญญาณ Nrf2/ARE เพิ่มการแสดงออกของยีนปกป้องเซลล์ ได้แก่ ยีนเข้ารหัสเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระภายในร่างกาย และยีนเข้ารหัสเอนไซม์ขจัดพิษระยะที่ 2 ทั้งนี้ถูกกระตุ้น → หมายถึงการกระตุ้น และถูกกด — หมายถึงการยับยั้ง (วาดจากโปรแกรม PowerPoint และ BioRender)

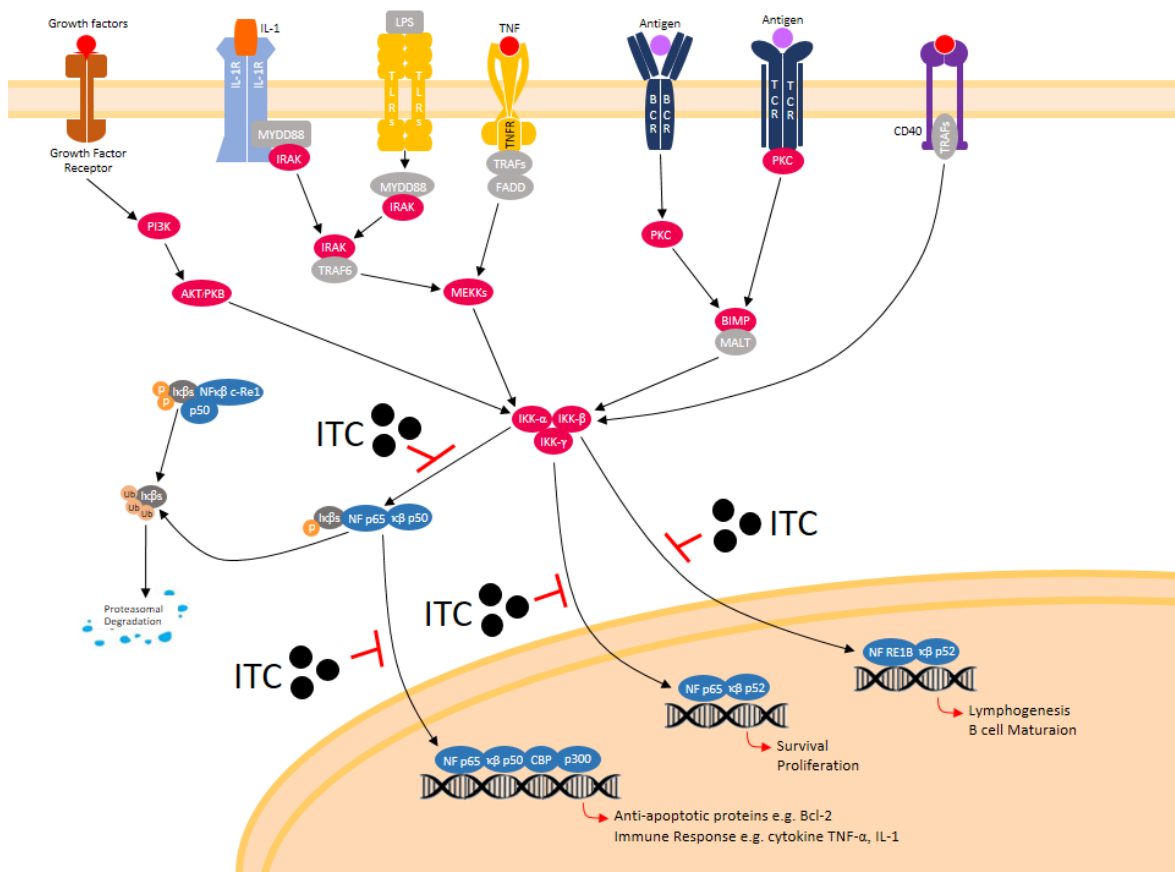
ปฏิสัมพันธ์ระหว่างอาหารกับยีน (Nutrigenomics)

สาร ITC ชนิด SFN สามารถกระตุ้นการทำงานของยีนผ่านวิถีสัญญาณ Nrf2/ARE เกิดกระบวนการที่เพิ่มการแสดงออกของยีนปกป้องเซลล์ (cytoprotective gene) ได้แก่ ยีนเข้ารหัสเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระภายในร่างกาย (endogenous antioxidant enzyme) และยีนเข้ารหัสเอนไซม์ขจัดพิษระยะที่ 2 (phase II detoxification enzyme) (รูปที่ 1) โดยปกติ nuclear factor erythroid 2p45-related factors 2 (Nrf2) จะจับอยู่กับ Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) ในไซโทพลาสซึม (cytoplasm) อยู่ในรูปที่ไม่ทำงาน เมื่อได้รับ SFN จะเกิดการดัดแปลงส่วนของกรดอะมิโนซิสเตอีน (cysteine) บน Keap1 เนื่องจาก SFN เป็นอิเล็กโตรไฟล์ (electrophile) จึงสามารถทำ

ปฏิกิริยากับหมู่ไทโธล (thiols) ของกรดอะมิโนซิสเตอีน ส่งผลให้โปรตีน Keap1 ปลดปล่อย Nrf2 เป็นอิสระ (Surh *et al.*, 2008) โดย Nrf2 มีบทบาทสำคัญในการจับกับ antioxidant-responsive element (ARE) ซึ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมการแสดงออกของยีน เกิดการเพิ่มการถอดรหัสของยีน (enhancer sequence) และเพิ่มการแสดงออกของยีนปกป้องเซลล์ เช่น glutathione S-transferase (GST), sulfotransferase (SULT), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), epoxide hydrolase, thioredoxin (TXN), thioredoxin reductase (TXNRD1), NADPH-quinone oxidoreductase (NQO1), glutamyl-cysteinyl ligase (GCL), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD) และ heme oxygenase-1 (HO-1) เป็นต้น

(Houghton, 2019) เอนไซม์และโปรตีนเหล่านี้สามารถป้องกันการเกิดเซลล์มะเร็งได้โดยเกิดผ่านการยับยั้งการสร้างหรือการเปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็งที่ยังไม่มีฤทธิ์ (procarcinogen) ให้เป็นสารก่อมะเร็งที่มีฤทธิ์ (carcinogen) หรืออาจไวต่อปฏิกิริยามากขึ้น นอกจากนี้ PEITC ยังสามารถลดการแสดงออกของ cytochrome P450 (CYP) gene บางชนิดผ่านการยับยั้งวิถีสัญญาณ AhR/XRE เกิดการลดการแสดงออกของยีนเปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็ง ได้แก่ ยีนเข้ารหัสเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ 1 (phase I enzyme) เช่น CYP1A1, CYP1A2 (Abdull Razis *et al.*, 2012) ซึ่งโดยปกติ Aryl hydrocarbon receptor (AhR) จะมีบทบาทสำคัญในการจับกับ Xenobiotic-responsive element (XRE) ซึ่งเป็นบริเวณที่

ควบคุมการแสดงออกของยีนเกิดการเพิ่มการถอดรหัสของยีนเช่นเดียวกับ ARE แต่จะเพิ่มการแสดงออกของยีนเปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็ง เช่น CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 และ CYP2A6 เป็นต้น (Guengerich, 2001) และเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ 2 บางชนิด เช่น arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) 1 และ 2 (NAT2) เป็นต้น (Hein *et al.*, 2018) เอนไซม์เหล่านี้มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็งที่ยังไม่มีฤทธิ์ให้เกิดเป็นสารที่มีฤทธิ์ในการก่อมะเร็งขึ้น ดังนั้นเมื่อวิถีสัญญาณดังกล่าวถูกยับยั้ง ทำให้การสร้างและการกระตุ้นฤทธิ์ของสารก่อมะเร็งถูกจำกัดลง ทั้งสองกลไกจึงจัดเป็นกลุ่มที่ยับยั้งการสร้างและการกระตุ้นฤทธิ์ของสารก่อมะเร็ง หรือที่เรียกว่า “blocking agent” (Khan and Mukhtar, 2018)



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ ITCs ต่อยับยั้งการแสดงออกของยีนผ่านวิถีสัญญาณ NF-κB ป้องกันการเข้าจับกันของ NF-κB กับ DNA และป้องกันการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ IκB ทั้งนี้ถูกสรุป → หมายถึงการกระตุ้น และถูกสรุป → หมายถึงการยับยั้ง (วาดจากโปรแกรม PowerPoint และ BioRender)

นอกจากนี้ ITC ยังมีความสามารถในการยับยั้งการพัฒนาของเซลล์มะเร็งผ่านการยับยั้งการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง ชักนำให้เซลล์ที่ผิดปกติเกิดการตายแบบ

อะพอพโทซิส (apoptosis) และอาจเกิดการหยุดหรือชะลอการลุกลามของเนื้อเยื่อมะเร็งให้ช้าลงได้ หรือที่เรียกว่า “suppressing agent” (Khan and Mukhtar, 2018) กลไกดังกล่าว

เกิดผ่าน Rel/Nuclear Factor- kappa B (NF- κ B) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการพัฒนาของเซลล์มะเร็ง เนื่องจาก NF- κ B มีหน้าที่ในการควบคุมการแสดงออกของยีน เช่น เพิ่มการแสดงออกของยีนยับยั้งการเกิดอะพอพโทซิส (anti-apoptotic gene) ได้แก่ the B-cell lymphoma 2 gene (*Bcl-2*) และยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเจริญของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ vascular endothelial growth factor (*VEGF*) และ matrix metalloproteinase-9 (*MMP-9*) เป็นต้น (Hoesel and Schmid, 2013) กลุ่มโปรตีน Rel ประกอบด้วยโปรตีน 5 ชนิด ได้แก่ c-Rel, Rel A (p65), Rel B, NF- κ B1 (p50/p105) และ NF- κ B2 (p52/p100) พบมากที่สุดคือ NF- κ B โดย ITC สามารถยับยั้งการเข้าจับกันของ NF- κ B กับ DNA โดยไปรบกวนการเคลื่อนตัว (translocation) ของ NF- κ B เข้าไปในนิวเคลียส ด้วยการไปทำปฏิกิริยา dithiocarbamate formation กับหมู่ไทออล (thiol) รบกวนการเกิด redox-sensitive DNA binding และการแสดงออกของ NF- κ B หรืออีกกลไกหนึ่งเกิดผ่านการป้องกันการเข้าสู่นิวเคลียสของ NF- κ B โดยปกติ NF- κ B จะจับกับ inhibitors of NF- κ B (I κ Bs) อยู่ในไซโทพลาสซึม เมื่อมีตัวกระตุ้นการส่งสัญญาณ I κ Bs จะถูกเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) โดย I κ B kinase (IKK) complex แล้วจึงถูกทำลายโดย proteasome ส่งผลให้ NF- κ B สามารถเคลื่อนตัวเข้าสู่นิวเคลียสได้ ดังนั้นเมื่อกลไกการเติมหมู่ฟอสเฟตถูกยับยั้ง NF- κ B จึงยังคงอยู่ในไซโทพลาสซึมและไม่ออกฤทธิ์ (รูปที่ 2) ทั้งสองกลไกนี้ส่งผลให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ (Xu *et al.*, 2005) อย่างไรก็ตามความสามารถในการป้องกันมะเร็งของสารอนุพันธ์ ITC อาจแตกต่างกันไป

ตามคุณสมบัติทางกายภาพ และคุณสมบัติทางเคมีของสารอนุพันธ์นั้น ๆ ผ่านวิถีสัญญาณที่แตกต่างกันไปและตามอวัยวะที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) ตัวอย่างเช่น กลไกการออกฤทธิ์ในการป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่ สาร SFN ลดการแสดงออกของ microRNA21 (miR21), histone deacetylase inhibitor (HDAC inh.) และ human telomerase reverse transcriptase (hTERT) เพิ่ม C-terminal-binding protein 1 – C-terminal-binding protein interacting protein (CtBP – CtIP) เปลี่ยนการทำงานของ histone acetyltransferase / histone deacetylase (HAT/ HDAC) และลดการแสดงออกของ HDAC3, P300/CBP-associated factor (PCAF) และ lysine acetyltransferase 2A (KAT2A/GCN5) สาร AITC กัดการทำงานของ matrix metalloproteinase-2,9 (*MMP-2,9*) และ mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling cascades และเหนี่ยวนำ Nrf2 เข้าไปในนิวเคลียส สาร BITC ไปยับยั้งวิถี phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K/AKT) กัดการทำงานของ urokinase-plasminogen activator (u-PA) ลดการเกิด phosphorylation ของ c-jun N-terminal kinase 1/2 (JNK1/2), extracellular signal-regulated kinases 1/2 (ERK1/2), PI3K และ protein kinase C (PKC) โดยพบว่าการกีดการทำงานของ *MMP-2,9* เหมือนที่พบในสาร AITC ส่วนสาร PEITC ยับยั้งการแสดงออกของ sevenless homolog-1 (SOS-1), PKC, ERK1/2 และ Ras homolog gene family, member A (RhoA) เหนี่ยวนำ JNK และ mitochondria caspase cascade ลดการแสดงออกของ NF- κ B (Soundararajan and Kim, 2018)

ตารางที่ 2 แสดงกลไกการป้องกันมะเร็ง โดยสารอนุพันธ์ของ ITC ในอวัยวะที่แตกต่างกัน ดัดแปลงจาก Soundararajan and Kim (2018)

อวัยวะ	SFN	AITC	BITC	PEITC
ลำไส้ใหญ่	- ลดการแสดงออกของ miR21, HDAC inh. และ hTERT - เกิด CtBP-CtIP เพิ่มเปลี่ยนการทำงานของ HAT/HDAC - ลดการแสดงออกของ HDAC3, PCAF และ KAT2A/GCN5	- กีดการทำงานของ <i>MMP-2,9</i> และ MAPK signalling cascades - เหนี่ยวนำ Nrf2 เข้าไปในนิวเคลียส	- ยับยั้งวิถี PI3K/AKT - กีดการทำงานของ <i>MMP-2,9</i> และ u-PA - ลดการเกิด phosphorylation ของ JNK1/2, ERK1/2, PI3K และ PKC	- ยับยั้งการแสดงออกของ SOS-1, PKC, ERK1/2 และ RhoA - เหนี่ยวนำ JNK และ Mitochondria caspase cascade - ลดการแสดงออกของ NF-κB
เต้านม	- ยับยั้ง USF1 ของ HDAC5 - ลดการแสดงออกของ Bcl-2 และเพิ่มการแสดงออกของ Bax - เหนี่ยวนำให้เกิดการแสดงออกของ MAPK signalling cascades	- เพิ่มการแสดงออกของ mTOR และโปรตีน Beclin-1 - กระตุ้นการทำงานของ CASP-3,8 และ 9 - ลดการแสดงออกของ Bcl-2 และเพิ่มการแสดงออกของ Bax	- ลดการแสดงออกของ NF-κB และ RUNX2 - กระตุ้นการแสดงออกของ p53-LKB1 และ p73-LKB1 - เพิ่มการแสดงออกของ FOXH1 และเพิ่ม acetylation ของ FOXO1	- ลดการแสดงออกของ HER2, STAT3 และ PARP - ทำให้ NAD⁺/ATP ลดลง - ป้องกันการทำงานของโปรตีน HIF



ตารางที่ 2 แสดงกลไกการป้องกันมะเร็ง โดยสารอนุพันธ์ของ ITC ในอวัยวะที่แตกต่างกัน ดัดแปลงจาก Soundararajan and Kim (2018)
(ต่อ)

อวัยวะ	SFN	AITC	BITC	PEITC
สมอง	• เหนี่ยวนำ Nrf2 เข้าไปในนิวเคลียส • กระตุ้นการแสดงออกของ ERK1/2 • ลดการแสดงออกของ MMP-2 และ CD44v6	• เปลี่ยนแปลงสัญญาณ MAPK signalling cascades • ลดการแสดงออกของ JNK phosphorylation • ลดการแสดงออกของ TNF-α และ Bcl-2	• ลดการแสดงออกของ PKC • กดการทำงานของ p65, MRPS2 และ MRPL23 • กระตุ้นการทำงานของ CASP-3 และ BAX	• กระตุ้นการทำงานของ Fas, FasL, FADD, TRAIL, CASP-3,8 และ 9 • ลดการแสดงออกของ Bcl และเพิ่มการแสดงออกของ Bax และ Bak
ต่อมลูกหมาก	• เพิ่มการเกิด phos-phorylation ของ ERK1/2 และลดการทำงานของ α-tubulin • ลดการทำงานของโปรตีน IAP family • เพิ่มความคงตัวของ Nrf2 และ PGC1α	• ลดการแสดงออกของ Cdc25B, 25C, Bcl และ Cyclin B1	• ลดการแสดงออกของ Ki67, Cyclin A, D1, และ CDK2 • สร้าง ROS เพิ่มขึ้น • เพิ่มการแสดงออกของ NAC และ CAT	• ลดการแสดงออกของ AR • เพิ่มการแสดงออกของ p21, p27 และ CDK inhibitor • ยับยั้งการทำงานของ DNA methylation และ HDAC
ผิวหนัง	• ลดการทำงานของ YAP1 และ δNp63α • กระตุ้นการทำงานของ Nrf2 • กดการทำงานของ COX/MMP2, ZEB1 และ SNAI1	ไม่พบการศึกษา	• ยับยั้งการทำงานของ MMP-2 • กดการแสดงออกของ RhoA, SOS1 และ Ras • เพิ่มสัญญาณ MAPK signalling cascades • เพิ่ม FAK	• ยับยั้งการทำงานของ MMP-2 และ NF-kB • กดการแสดงออกของ RhoA, SOS1 และ Ras • ลดสัญญาณ MAPK signalling cascades • เพิ่ม FAK และ GRB2
ระบบเลือด	• กระตุ้นการทำงานของ Bax และ p53 • ลดการแสดงออกของ Bcl2 • เพิ่มการแสดงออกของ Bax และ CASP-3	ไม่พบการศึกษา	• ยับยั้ง ERK1/2 และ JNK กดการทำงานของ COX-2 • ลดการแสดงออกของ MAPK และ TFs • กดการทำงานของ NF-kB และ AP-1	• เหนี่ยวนำการแสดงออกของ Fas และ Fas ligand • สร้าง ROS เพิ่มขึ้น • ทำให้ GSH ลดลง
ตับอ่อน	• รบกวนการทำงานของ Hsp90-p50 complex • เพิ่มการแสดงออกของ Nrf2 • ลดการกระตุ้นการทำงานของ NF-kB	ไม่พบการศึกษา	• ยับยั้งวิถี PI3K/AKT • ลดการแสดงออกของ FOXO1 และ FOXO3a • กระตุ้นการทำงานของ H2A.X และ Chk2 • เพิ่มการแสดงออกของ STAT3	• เพิ่มการแสดงออกของ 8-oxo-deoxyguanine และ pH2AX foci • เหนี่ยวนำให้เกิด ferroptosis • กดการทำงานของ Bcl-2 และลดระดับโปรตีน XIAP

รายการคำย่อ :

miR	microRNA	PARP	poly(ADP-ribose)polymerase
HDAC inh.	histone deacetylase inhibitor	NAD	nicotinamide adenine dinucleotide
hTERT	human telomerase reverse transcriptase	ATP	adenosine triphosphate
CtBP	C-terminal-binding protein 1	HIF	hypoxia-inducible factor
CtIP	C-terminal-binding protein interacting protein	TNF- α	tumor necrosis factor alpha
HAT	histone acetyltransferase	MRP	mitochondria ribosomal protein
HDAC	histone deacetylase	FasL	Fas ligand
PCAF	P300/CBP-associated factor	FADD	Fas-associated protein with death domain
KAT2A/GCN5	lysine acetyltransferase 2A	TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
MMP	matrix metalloproteinase	IAP	inhibitors of apoptosis
MAPK	mitogen-activated protein kinase	CDK	cyclin-dependent kinase
PI3K/AKT	phosphatidylinositol-3-kinases	ROS	reactive oxygen species



u-PA	urokinase-plasminogen activator	NAC	N-acetylcysteine
JNK	c-jun N-terminal kinase	CAT	chloramphenicol acetyl transferase
ERK	extracellular signal-regulated kinases	AR	androgen receptor
PKC	protein kinase C	PGC1 α	peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 α
SOS-1	sevenless homolog-1	DNA	deoxyribonucleic acid
RhoA	Ras homolog gene family, member A	YAP1	yes-associated protein 1
USF1	upstream transcription factor 1	COX	cyclooxygenase
Bax	BCL2 associated X	ZEB1	zinc finger E-Box binding homeobox
mTOR	mammalian target of rapamycin	SNAI1	snail family transcriptional repressor 1
CASP	caspase	FAK	focal adhesion kinase
RUNX2	runt-related transcription factor 2	GRB	growth factor receptor-bound protein
LKB1	liver kinase B1	TFs	transcription factors
FOXH1	forkhead box protein H1	AP	activator protein
FOXO1	forkhead box protein O1	GSH	glutathione
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	H2A.X	H2A histone family member X
STAT3	signal transducer and activation of transcription 3	Chk2	checkpoint kinase 2
		pH2AX	phospho-histone H2A.X
		XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis protein

ตารางที่ 3 แสดงปฏิสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลกับการบริโภคผักตระกูลกะหล่ำ ต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ดัดแปลงจาก Lee (2009)

SNPs ที่ศึกษา	อาหาร/ สารอาหาร ที่ศึกษา	ผลการศึกษา		เอกสารอ้างอิง
		ปฏิสัมพันธ์	ชนิดมะเร็ง	
<i>GSTM1</i> ; <i>GSTT1</i>	Isothiocyanate	จีโนไทป์ <i>GSTM1</i> -null กับ การตรวจพบ isothiocyanate ในปัสสาวะ (RR[95%CI] = 0.60[0.43-0.84])	มะเร็งปอด	London <i>et al.</i> , 2000
<i>GSTM1</i> ; <i>GSTT1</i>	ผักตระกูลกะหล่ำ	จีโนไทป์ <i>GSTM1</i> -null กับ การบริโภคผักตระกูลกะหล่ำ (OR[95%CI] = 0.61[0.39-0.95]) (p = 0.05)	มะเร็งปอด	Wang <i>et al.</i> , 2004
<i>GSTM1</i> ; <i>GSTT1</i>	ผักตระกูลกะหล่ำ	จีโนไทป์ <i>GSTM1</i> -null และ <i>GSTM1</i> -null/ <i>GSTT1</i> -null กับ การบริโภคผักตระกูลกะหล่ำปริมาณสูง (OR[95%CI]; 0.67[0.49-0.91] และ 0.28[0.11-0.67] ตามลำดับ)	มะเร็งปอด	Brennan <i>et al.</i> , 2005
<i>GSTM1</i> ; <i>GSTT1</i>	ผักตระกูลกะหล่ำ (Isothiocyanate)	จีโนไทป์ <i>GSTT1</i> -null, <i>GSTM1</i> -null & both กับ การบริโภคผักที่มี isothiocyanate ต่ำ (OR[95%CI]; 2.22[1.20-4.10], 1.79[0.95-3.37] & 5.45[1.72-17.22] ตามลำดับ)	มะเร็งปอด	Spitz <i>et al.</i> , 2000
<i>GSTM1</i> ; <i>GSTT1</i>	ผักตระกูลกะหล่ำ (Isothiocyanate)	จีโนไทป์ <i>GSTT1</i> -null, <i>GSTM1</i> -null & both กับ การบริโภคผักตระกูลกะหล่ำปริมาณสูง (OR[95%CI]; 0.54[0.31-0.95], 0.55[0.33-0.93] & 0.47[0.23-0.95] ตามลำดับ)	มะเร็งปอด	Zhao <i>et al.</i> , 2001
<i>GSTM1</i> ; <i>GSTT1</i>	ผักตระกูลกะหล่ำ (Isothiocyanate)	จีโนไทป์ <i>GSTM1</i> -null กับ การบริโภคผักตระกูลกะหล่ำปริมาณสูง (OR[95%CI] = 0.27[0.06-1.33])	มะเร็งปอด	Lewis <i>et al.</i> , 2002
<i>GST</i> ; <i>GSTM1</i> ; <i>GSTT1</i>	ผักตระกูลกะหล่ำ (Isothiocyanate)	จีโนไทป์ <i>GST</i> ทั้งหมด กับ การบริโภคผักตระกูลกะหล่ำ หรือ isothiocyanate (OR[95%CI] = 0.74[0.66-0.84])	มะเร็งปอด	Lam <i>et al.</i> , 2009

OR คือ Odds ratio, RR คือ Relative risk, และ CI คือ Confidence interval

ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับอาหาร (Nutrigenetics)

ความแปรผันทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลหรือระหว่างเชื้อชาติเกิดจากความแตกต่างของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) เพียงตำแหน่งเดียว เรียกว่า สนิปส์ (single nucleotide polymorphisms; SNPs) พบว่าความแปรผันทางพันธุกรรมดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่ต่างกัน (Deng *et al.*, 2017) ซึ่งการบริโภคอาหาร/สารอาหารจัดเป็นหนึ่งในปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดด้วยเมื่อมีสนิปส์เกิดขึ้น (Ardekani and Jabbari, 2009) การมีพหุสัณฐานของยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล (oxidative stress-related gene) ส่งผลลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งบางชนิดได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อได้รับ ITC หรือผักตระกูลกะหล่ำ (ตารางที่ 3) (Lee, 2009) GST จัดเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลซึ่งเข้ารหัสเอนไซม์ขจัดพิษระยะที่ 2 ทำหน้าที่เร่งการขับออกของสารพิษรวมทั้งสารก่อมะเร็งออกจากร่างกายผ่านปฏิกิริยาการกลูตาไธโอนคอนจูเกชัน ซึ่ง GST สามารถถูกแบ่งออกได้เป็นกลุ่มย่อยอีกหลายกลุ่ม แต่กลุ่มที่พบความสัมพันธ์ของการมีพหุสัณฐานของยีนกับการเกิดมะเร็งมีเพียง 3 กลุ่มเท่านั้น ได้แก่ GSTM1, GSTT1 และ GSTP1 ซึ่ง GSTM1 และ GSTP1 มีความสามารถในการขจัดสารก่อมะเร็งชนิดที่เป็น polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) เช่น benzo[a]pyrene และ mycotoxin aflatoxin เป็นต้น ส่วน GSTT1 สามารถขจัดสารก่อมะเร็งที่เป็น reactive hydrocarbons ที่ขนาดเล็กกว่าได้ เช่น ethylene oxide และ diepoxybutane เป็นต้น (Helzlsouer *et al.*, 1998)

การแปรผันทางพันธุกรรมของยีน GSTM1 และ GSTT1 แสดงให้เห็นการเกิดการขาดหายไปของยีน (deletion) มากถึงร้อยละ 67 และ 54 ตามลำดับ จากการที่ด้านข้างทั้งสองด้านของยีน GSTM1 และ GSTT1 จะมีลำดับเบสที่คล้ายคลึงกันอยู่สองข้าง (extensive homologies) ในพันธุ์ปกติ (wild-type) จะประกอบด้วยยีนพันธุ์แท้ (homozygotes) เป็นอัลลีล (allele) ที่ทำงานได้ทั้งสองอัลลีล (present) แต่เมื่อมีหนึ่งอัลลีลเกิดการขาดหายไปจากยีนหรือเรียกว่า ยีนพันธุ์ทาง (heterozygotes) ส่งผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ทำให้ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองตัวลดลงมากถึงร้อยละ 50 (Ginsberg *et al.*, 2009) แต่เมื่อยีนขาดหายไปทั้งยีน (whole gene deletion; GSTM1*0 และ GSTT1*0) จะเกิดการรวมกันของลำดับเบสทั้งสองข้าง (homologous recombination) ทำให้ลำดับเบสหายไปเกิดเป็น null allele (homologous deletion)

ส่งผลให้ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์มีปริมาณน้อยมากและมีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งบางชนิด (Ramírez *et al.*, 2019) ซึ่งผู้ที่มีจีโนไทป์เป็น GSTM1 และ GSTT1 null allele จึงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่มากกว่า (Sgambato *et al.*, 2002) ซึ่งการเกิดการแปรผันทางพันธุกรรมดังกล่าวพบความแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ พบว่าความถี่ของ GSTT1 null allele ในคนไทยสูงถึงร้อยละ 40-60 แต่พบในเชื้อชาติอื่น ๆ เพียงประมาณร้อยละ 20 เท่านั้น ส่วน GSTM1 null allele พบความถี่ที่ใกล้เคียงกันในทุกเชื้อชาติประมาณร้อยละ 50 ทำให้อาจกล่าวได้ว่าคนไทยที่เป็น GSTT1 null allele และ GSTM1 null allele จะยังมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่สูงกว่าในเชื้อชาติอื่น (Kasthurinaidu *et al.*, 2015) ส่วนยีน GSTP1 จัดเป็นอีกยีนหนึ่งที่พบการแปรผันทางพันธุกรรมแบบเบสเดี่ยวแทนที่กัน (single base pair substitution) จากเบสอะดีนีน (adenine; A) ไปเป็นเบสกวานีน (guanine; G) ที่คู่เบส 313 ซึ่งส่งผลให้เกิดความแตกต่างของกรดอะมิโนจากไอโซลิวซีน (isoleucine; Ile) ไปเป็นวาลีน (valine; Val) ที่โคดอน 105 การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีผลลดความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ GSTP1 ลง และมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งอัณฑะ (testicular cancer) และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) ได้ (Harries *et al.*, 1997) การเป็น null allele ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการทำงานโดยรวมลดลงทั้งสิ้น แต่นอกจากเอนไซม์ GST จะเร่งการขับออกของสารก่อมะเร็งแล้ว ยังสามารถเร่งการขับออกของ ITC ได้จากปฏิกิริยาดังกล่าวเช่นกัน ดังนั้นการที่เอนไซม์ GST ไม่สามารถทำงานได้หรือทำงานได้ลดลง จึงส่งผลให้การขับออกของ ITC ช้าลงไปด้วย และยังคงมีปริมาณสูงในร่างกายทำให้สามารถออกฤทธิ์เป็นเคมีป้องกันมะเร็งได้ (Steck *et al.*, 2007)

บทสรุป

ผักตระกูลกะหล่ำมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่สามารถยับยั้งการพัฒนาของเซลล์มะเร็งผ่านการยับยั้งการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง ชักนำให้เซลล์ที่ผิดปกติเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส อีกทั้งยังยับยั้งการสร้างและการกระตุ้นฤทธิ์ของสารก่อมะเร็ง ซึ่งจะส่งผลเกิดการชะลอหรือหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ หากต้องการบริโภคอาหารที่มีส่วนช่วยป้องกันมะเร็ง ผักตระกูลนี้ก็เป็นอีกหนึ่งชนิดที่น่าสนใจการเลือกนำมาบริโภค แต่การจะได้มาซึ่งสารสำคัญข้างต้น จำเป็นต้องเลือกรูปแบบการบริโภคที่เหมาะสม เพื่อให้สารสำคัญยังคงมาก



พอสำหรับการช่วยป้องกันมะเร็ง ซึ่งรูปแบบการบริโภคที่แนะนำคือการบริโภคผักสดจะทำให้ได้สารในปริมาณที่สูงกว่าการปรุงสุก แต่หากเป็นผักที่ไม่สามารถบริโภคสดได้ การปรุงด้วยวิธีที่ไม่ใช้น้ำมันผสมกับผักโดยตรงถือเป็นวิธีที่สูญเสียสารสำคัญน้อยที่สุด

References

- Abdull Razis AF, Konsue N, Dervetozoglou M, Plant KE, Plant N, Ioannides C. (2012). Phenethyl isothiocyanate, a naturally occurring phytochemical, is an antagonist of the aryl hydrocarbon receptor. *Mol Nutr Food Res.* 56(3): 425-434.
- Ardekani AM, Jabbari S. (2009). Nutrigenomics and cancer. *Avicenna J Med Biotechnol.* 1(1): 9–17.
- Baenas N, Marhuenda J, García-Viguera C, Zafrilla P, Moreno DA. (2019). Influence of cooking methods on glucosinolates and isothiocyanates content in novel cruciferous foods. *Foods* 8(7): 257.
- Béliveau R, Gingras D. (2007). Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician.* 53(11): 1905–1911.
- Brennan P, Hsu CC, Moullan N, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Gemignani F, Chabrier A, Hall J, Hung RJ, Boffetta P, Canzian F. (2005). Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet* 366(9496): 1558-1560.
- Capuano E, Dekker M, Verkerk R, Oliviero T. (2017). Food as pharma? The case of glucosinolates. *Current Pharmaceutical Design* 23(19): 2697-2721.
- Farhud D, Yeganeh MZ, Yeganeh MZ. (2010). Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iran J Public.* 39(4): 1–14.
- Garg R, Sharma N, Jainu SK. (2015). Nutrigenomics and nutrigenetics: Concepts and applications in nutrition research and practice. *Acta Medica Int.* 1: 124–130.
- Ginsberg G, Smolenski S, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. (2009). Genetic polymorphism in glutathione transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. *J Toxicol Environ Health Part B.* 12(5-6): 389–439.
- Guengerich F. P. (2001). Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol.* 14(6): 611–650.
- Harries, LW, Stubbins, MJ, Forman, D, Howard, GC, Wolf, CR. (1997). Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 18(4): 641–644.
- Hedges LJ, Lister CE. (2006). Nutritional attributes of Brassica vegetables, In: Crop and food research confidential report No.1618, A report presented for Horticulture New Zealand. New Zealand Institute for Crop & Food Research Limited Private Bag 4704, Christchurch, New Zealand. 1–46.
- Hein DW, Zhang X, Doll MA. (2018). Role of N-acetyltransferase 2 acetylation polymorphism in 4, 4'-methylene bis (2-chloroaniline) biotransformation. *Toxicol Lett.* 283: 100–105.
- Helzlsouer KJ, Selmin O, Huang HY, Strickland PT, Hoffman S, Alberg AJ, Watson M, Comstock GW, Bell D. (1998). Association between glutathione S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphisms and development of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 90(7): 512-518.
- Higdon J, Drake VJ, Delage B. Cruciferous vegetables (2016). Oregon: Oregon State University. Available from: <https://pi.oregonstate.edu/mic/food-beverages/cruciferous-vegetables>. Cited 09 Sep 2021.

- Higdon J, Drake VJ, Delage B. Indole-3-Carbinol (2017). Oregon: Oregon State University. Available from: <https://pi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/indole-3-carbinol>. Cited 09 Sep 2021.
- Hoesel B, Schmid JA. (2013). The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Molecular Cancer* 12: 86.
- Houghton CA. (2019). Sulforaphane: its "coming of age" as a clinically relevant nutraceutical in the prevention and treatment of chronic disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019: 1–27.
- Ishida M, Hara M, Fukino N, Kakizaki T, Morimitsu Y. (2014). Glucosinolate metabolism, functionality and breeding for the improvement of Brassicaceae vegetables. *Breed science*. 64(1): 48–59.
- Kasthurinaidu SP, Ramasamy T, Ayyavoo J, Dave DK, Adroja DA. (2015). GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach. *PloS one* 10(4): e0118660.
- Khan N, Mukhtar H. (2018). Cancer Chemoprevention. In: McQueen CA, editor. In: *Comprehensive toxicology*. 3rd Comprehensive Toxicology. Amsterdam: Elsevier; pp. 361–376.
- Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, Shiels M, Hammond E, Tao XG, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. (2009). Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 18(1): 184–195.
- Lee S-A. (2009). Gene-diet interaction on cancer risk in epidemiological studies. *J Prev Med Pub Health*. 42(6): 360.
- Lewis S, Brennan P, Nyberg F, Ahrens W, Constantinescu V, Mukeria A, Benhamou S, Batura-Gabryel H, Bruske-Hohlfeld I, Simonato L, Menezes A, Boffetta P. (2002). Cruciferous vegetable intake, GSTM1 genotype and lung cancer risk in a non-smoking population. *IARC Sci Publ*. 156: 507–508.
- London SJ, Yuan JM, Chung FL, Gao YT, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. (2000). Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet*. 356(9231): 724–729.
- Nenclares P, Harrington KJ. (2020). The biology of cancer. *Medicine* 48(2): 67–72.
- Pérez C, Barrientos H, Román J, Mahn A. (2014). Optimization of a blanching step to maximize sulforaphane synthesis in broccoli florets. *Food Chem*. 145: 264–271.
- Ramírez B, Niño-Orrego MJ, Cárdenas D, Ariza KE, Quintero K, Contreras Bravo NC, et al. (2019). Copy number variation profiling in pharmacogenetics CYP-450 and GST genes in Colombian population. *BMC Med Genomics*. 12(1): 110.
- Sanlier N, Guler SM. (2018). The benefits of Brassica vegetables on human health. *J Human Health Res*. 1: 104.
- Sgambato A, Campisi B, Zupa A, Bochicchio A, Romano G, Tartarone A, et al. (2002). Glutathione S-transferase (GST) polymorphisms as risk factors for cancer in a highly homogeneous population from southern Italy. *Anticancer Res*. 22(6B): 3647–3652.
- Soundararajan P, Kim JS. (2018). Anti-carcinogenic glucosinolates in cruciferous vegetables and their antagonistic effects on prevention of cancers. *Molecules* 23(11): 2983.
- Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA, Pillow PC, Amos CI, Lei L, de Andrade M, Gu X, Hong WK, Wu X. (2000). Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 9(10): 1017–1020.



- Steck SE, Gammon MD, Hebert JR, Wall DE, Zeisel SH. (2007). GSTM1, GSTT1, GSTP1, and GSTA1 polymorphisms and urinary isothiocyanate metabolites following broccoli consumption in humans. *J Nutr.* 137(4): 904-909.
- Surh YJ, Kundu JK, Na HK. (2008). Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. *Planta Med.* 74(13): 1526-1539.
- Tang L, Paonessa JD, Zhang Y, Ambrosone CB, McCann SE. (2013). Total isothiocyanate yield from raw cruciferous vegetables commonly consumed in the United States. *J Funct Foods.* 5(4): 1996-2001.
- van Poppel G, Verhoeven DT, Verhagen H, Goldbohm RA. (1999). Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and mechanisms. Adv Exp Med Biol.* 472: 159-168.
- Wang LI, Giovannucci EL, Hunter D, Neuberg D, Su L, Christiani DC. (2004). Dietary intake of Cruciferous vegetables, Glutathione S-transferase (GST) polymorphisms and lung cancer risk in a Caucasian population. *Cancer Causes Control.* 15(10): 977-985.
- World Health Organization (WHO). (2018). Latest global cancer data. International agency for research on cancer [Online]. Available from: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>. Cited 09 Sep 2021.
- World Health Organization. Cancer Geneva: WHO. (2021). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Cited 09 Sep 2021.
- Xu C, Shen G, Chen C, Gélinas C, Kong A-NT. (2005). Suppression of NF- κ B and NF- κ B-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through IKK α , IKK pathway in human prostate cancer PC-3 cells. *Oncogene* 24(28): 4486–4495.
- Zhao B, Seow A, Lee EJ, Poh WT, Teh M, Eng P, Wang YT, Tan WC, Yu MC, Lee HP. (2001). Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10(10): 1063–1067.