STUDY OF IMMUNOMODULATORY EFFECT OF

Curcuma comosa Roxb.

AMORNTUS SODSAI

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(TOXICOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2006

ISBN 974-04-7714-3
COPYLIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY
การศึกษาฤทธิ์ในการปรับภูมิคุ้มกันของวานชักมดลูก (STUDY OF IMMUNOMODULATORY EFFECT OF Curcuma comosa Roxb).

อมรทัศน์ สดใส 4436723 SCTX/D
ปร.ด. (พิษวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ภาณี ปิยะศรีวัฒน์, ปร.ด., นภัชญา วงศ์สกุล, ปร.ด., สยามศักโสภาสรรค์, Ph.D.

บทท้าย

วัตถุประสงค์ของการวิจัยเพื่อศึกษาฤทธิ์ของวานชักมดลูกต่อเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและการตอบสนองของเซลล์ต่อสารกระตุ้น วานชักมดลูกเป็นพืชสมุนไพรไทย นิยมใช้ว่าวานชักมดลูกในรูปแบบยาผงสำหรับแพทย์เพื่อใช้รักษาอาการต่างๆ ที่มีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นการวิจัยนี้มุ่งศึกษาถึงผลของการใช้วานชักมดลูกต่อการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน โดยใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวเคลียสเดี่ยว (PBMC), เซลล์ Jurkat และเซลล์ U937 ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดของมดลูกและสารสกัดจากอักเสบของวานชักมดลูกสารไซโตเคน (interferon-gamma (IFN-γ) และ interleukin-4 (IL-4)) จากเซลล์ Jurkat ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย phytohemagglutinin (PHA) และ phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) ใช้ได้โดยทั่วไปแต่สารสกัดจากสารสกัดของเซลล์ T และเซลล์ U937 มีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้สารสกัดทั้งสองและสารสกัดที่เกี่ยวของสารอักเสบได้แก่ tumor necrosis factor α (TNF-α) และ interleukin-1β (IL-1β) จาก PBMC และเซลล์ U937 ที่ถูกกระตุ้นด้วย PMA สารต่างๆจากการมีผลลดของ TNF-α ภายนอกเซลล์ U937 นอกจากนี้สารสกัดจากวานชักมดลูกมีผลลดการกระตุ้นของ TNF-α ซึ่งเป็น diarylheptanoid 2 ชนิด (compound A; 5-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-(1E)-1-heptene and compound B; 7-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-1-phenyl-(1E)-1-heptene) มีผลลดการหลั่งของไซโตเคน ปัญหาของการกระตุ้นเอนไซม์ IkB kinase (IKKB) และ nuclear factor kappa B (NF-κB) ซึ่งเป็นพันธ์คุ้มกันที่สำคัญจะกระตุ้นโปรตีนต่างๆ รวมทั้งไซโตเคนที่เกี่ยวกับการตีฟองของเซลล์ ซึ่งเป็นผลลดระดับ NF-κB และ IL-1β โดยในการออกฤทธิ์ของ bisdemethoxycurcumin ซึ่งเป็น form ที่ออกฤทธิ์ในแผ่น ผลการวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่า วานชักมดลูกมีศักยภาพในการพัฒนาเป็นสารปรับภูมิคุ้มกัน ด้านการอักเสบ รวมทั้งด้านการเพิ่มจำนวนเซลล์เพื่อประโยชน์ในทางการรักษาโรค

154 หน้า ISBN: 974-04-7714-3
STUDY OF IMMUNOMODULATORY EFFECT OF *Curcuma comosa* Roxb.

AMORNTUS SODSAI  4436723 SCTX/D
Ph.D. (TOXICOLOGY)

THESIS ADVISORS: PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D. (PHYSIOLOGY), MOLVIBHA VONGSKUL, Ph.D. (MICROBIOLOGY), SAMAISUKH SOPHASAN, Ph.D. (PHYSIOLOGY).

ABSTRACT

The present study aims to investigate the effects of *Curcuma comosa* Roxb. on immune cells and their responsiveness to stimuli. *C. comosa* is an indigenous medicinal plant in the Zingiberaceae family, known as Waan Chak Mod Look. Its rhizome has long been used for treatment of inflammation in postpartum uterine bleeding. Currently, a number of products derived from dried powder as well as the plant extract of *C. comosa*, have extensively been used for treatment of a variety of symptoms. Long term use of the products may influence on the immune system. Therefore, in the present study, the effect of *C. comosa* on immunomodulation and inflammation was investigated using peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), human Jurkat T cells and human pro-monocytic U937 cell line. Pretreatment with hexane or ethanol extract of *C. comosa* decreased secretion of the cytokine, interferon-gamma (IFN-γ) and interleukin-4 (IL-4), from phytohemagglutinin (PHA) and phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) stimulated-Jurkat T cells. As these two cytokines play an important role in both cell-mediated and humoral immunity, it is indicated that the extracts possess immunomodulatory activity. In addition, pretreatment with hexane-, ethanol extracts or two diarylheptanoids of *C. comosa* (compound A: 5-hydroxy-7- (4-hydroxyphenyl)-1-phenyl- (1E)-1-hepteneand, compound B: 7-(3,4-dihydroxyphenyl) -5-hydroxy-1-phenyl- (1E)-1-heptene) decreased the release of pro-inflammatory cytokines, tumor necrosis factor α (TNF-α) and interleukin-1β (IL-1β), from PMA-stimulated PBMCs and U937 cells. Compounds from *C. comosa* also effectively reduced the expression of TNF-α protein in the PMA-stimulated U937 cells. Moreover, they markedly suppressed both IκB kinase (IKKβ) and nuclear factor kappa B (NF-κB) activation which are involved in the regulation of target gene products including pro-inflammatory cytokine TNF-α and IL-1β. They also suppressed the constitutive NF-κB expression during the activation, the effect that may link to its anti-proliferating effect. The effect of compound B was comparable to that of bisdemethoxycurcumin (curcumin III) which is the most active form in the natural curcumin mixture. These results suggest that *C. comosa* has the potential to be developed as an immunomodulatory agent, an anti-inflammatory agent, and as an anti-proliferating agent to be used for therapeuic purposes.

KEY WORDS: *Curcuma comosa*, DIARYLHEPTANOIDS, IMMUNOMODULATION, ANTI-INFLAMMATION, NF-κB, TNF-α