



การเพิ่มประสิทธิภาพของเคอร์คูมินด้วยระบบนำส่งนาโน
ในการต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก

Enhancement of anticervical cancer efficacy by nanodelivery system

วรายุทธ สะโคมแสง^{1*}, ภัทรพร โกนิล

¹ห้องปฏิบัติการระบบนำส่งนาโน ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ
สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย
ต. คลองหนึ่ง อ. คลองหลวง จ. ปทุมธานี 12120

*E-mail: warayuth@nanotec.or.th

บทคัดย่อ

ยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันส่วนมากมีข้อจำกัดหลายประการ เนื่องจากยา มักมีความเป็นพิษ ไม่ละลายน้ำ ไม่เสถียร ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง และมีราคาแพง ดังนั้นการรักษาโรคมะเร็งจะมีประสิทธิภาพสูงสุดถ้าสามารถกำจัดข้อเสียของยาที่กล่าวมานี้ เคอร์คูมินเป็นหนึ่งในสารสกัดจากธรรมชาติ ที่สกัดได้จากเหง้าขมิ้นชัน ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีประกอบไปด้วย 1, 7-บิส (4-ไฮดรอกซี-3-เมทอกซีฟีนิล)-1, 6-เฮปตะไดโอน-3, 5-ไดโอน เคอร์คูมินได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความปลอดภัยและมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ดีการใช้เคอร์คูมินยังมีข้อจำกัดในทางเภสัชศาสตร์ เนื่องจากเคอร์คูมินละลายน้ำได้น้อย ถูกกำจัด โดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้อย่างรวดเร็ว การถูกดูดซึมเข้าไปยังเนื้อเยื่อได้ต่ำ ไม่คงตัวในสถานะที่เป็นค้าง ซึ่งส่งผลให้เคอร์คูมินมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ลดลง ดังนั้นบทความวิจัยนี้ได้ทบทวนและรวบรวมเนื้อหาฤทธิ์ของ เคอร์คูมินต่อการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก และการพัฒนาระบบนำส่งเคอร์คูมินด้วยนาโนเทคโนโลยี การใช้ ตัวพาขนาดนาโนเมตรเพื่อกักเก็บและนำส่งเคอร์คูมินสามารถเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ เสถียรภาพ และชีวปริมาณออกฤทธิ์ของเคอร์คูมิน พร้อมกับควบคุมการปลดปล่อยของเคอร์คูมินสำหรับการรักษา โรคมะเร็งปากมดลูก

คำสำคัญ: เคอร์คูมิน, เซลล์มะเร็งปากมดลูก, นาโนเทคโนโลยี, ระบบนำส่งยา

Received: March 13, 2014

Revised: May 28, 2014

Accepted: June 3, 2014

Abstract

Most drugs currently available for the treatment of cancer have limited potential because they are very toxic, insoluble in water, unstable, highly inefficient in treating cancer, and highly expensive. Therefore, treatments without these disadvantages are needed. Curcumin is one such extracted natural substance which derived from turmeric (*Curcumin longa* Linn.). The chemical structure of curcumin is 1, 7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1, 6-heptadiene-3,5-dione. Curcumin has been demonstrated safety and anticancer efficacy. However, it has restrictive pharmaceutical role because of its extremely low aqueous solubility, rapid systemic elimination, inadequate tissue absorption and degradation at alkaline pH, which severely curtails its bioavailability. Therefore, this review article was to review curcumin against anticervical cancer cells activity, and to develop curcumin delivery system by using nanotechnology. The use of nanocarriers in order to encapsulate and deliver curcumin can increase its aqueous solubility, stability and bioavailability as well as controlled delivery of curcumin for cervical cancer therapeutic treatment.

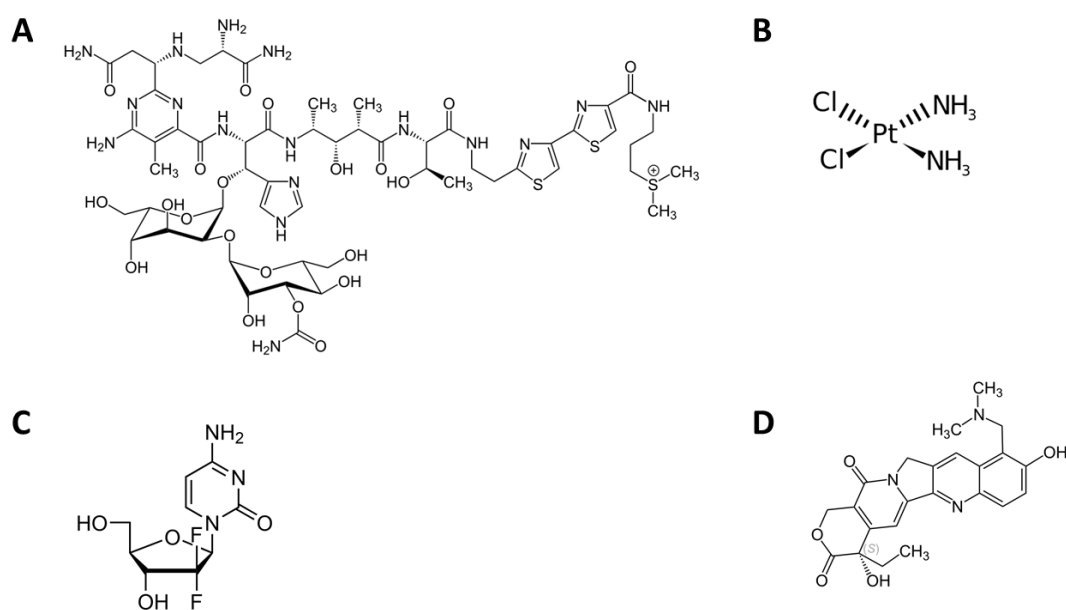
Keywords: Curcumin, Cervical cancer cells, Nanotechnology, Drug delivery system

1. บทนำ

ในปัจจุบันพบว่าโรคมะเร็งจัดเป็นสาเหตุหลักของอัตราการเสียชีวิต สำหรับทั่วโลกอัตราการเกิดและการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งมีจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะประเทศพัฒนาแล้วเมื่อเทียบกับประเทศกำลังพัฒนา องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ไว้ว่าในปี 2563 ทั่วโลก จะมีคนตายด้วยโรคมะเร็งกว่า 11 ล้านคน และจะเกิดขึ้นในประเทศที่กำลังพัฒนามากกว่า 7 ล้านคน เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งจากการรายงานของมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย พบว่าคนไทยเป็นโรคมะเร็งเพิ่มมากขึ้น [1] จากสถิติทั่วโลกโรคมะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม ที่สำคัญในประเทศไทยมะเร็งชนิดนี้มีแนวโน้มจะเพิ่มมากขึ้นทุกปี มีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่เกิดขึ้นประมาณ 7,000-8,000 รายต่อปี ในปี พ.ศ.2551 ประเทศไทยมีประชากรสตรีที่เสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูก 26.09 ล้านคน มีอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ปีละ 9,999 ราย เสียชีวิต 5,216 ราย หรือประมาณร้อยละ 53 ถ้าคิดเป็นวันแล้วจะมีสตรีไทยเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกเฉลี่ยวันละ 14 คน จากรายงานทางระบาดวิทยาของมะเร็งในประเทศไทย ฉบับล่าสุดปี พ.ศ. 2553 ซึ่งรวบรวมข้อมูลในระหว่างปี พ.ศ.2544-2546 พบว่า อัตราอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกที่ปรับตามโครงสร้างมาตรฐานอายุ คิดเป็น 18.1 รายต่อประชากร 100,000 ราย จัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองในสตรีไทย รองจากมะเร็งเต้านม [2] ซึ่งสาเหตุหลักของมะเร็งปากมดลูก เกิดจากเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิโลมาไวรัส (เอชพีวี) ที่บริเวณปากมดลูก สามารถติดต่อกันได้ง่ายที่สุดโดยทางเพศสัมพันธ์ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้หญิงมีโอกาสติดเชื้อ เอชพีวี มากขึ้น คือ การมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุน้อย มีคู่นอนหลายคน ส่วนปัจจัยเสริมอื่นๆ ที่พบว่าทำให้ผู้หญิงมีโอกาสก่อให้เกิดโรค

ได้ง่ายยิ่งขึ้น คือ การสูบบุหรี่ เชื้อไวรัสชนิดนี้มีมากมายหลายสายพันธุ์ แต่มีเพียงไม่กี่สายพันธุ์เท่านั้นที่จะก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกได้ เช่น ไวรัส เอชพีวี สายพันธุ์ 18 18 31 33 เป็นต้น

ปัจจุบันวิธีที่เหมาะสมที่สุดในการป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก คือ การตรวจคัดกรองเพื่อหาเชื้อมะเร็งปากมดลูกหรือแปปสเมียร์ และการฉีดวัคซีนป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก อย่างไรก็ตามวิธีตรวจคัดกรองใช้ต้องใช้ระยะเวลาและการฉีดวัคซีนก็มีค่าใช้จ่ายสูงทำให้การป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูกไม่ครอบคลุมถึงประชากรทั่วประเทศได้ ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกไม่ได้ลดลงอย่างที่คาดการณ์ไว้ ดังนั้นวิธีการรักษาจึงเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปากมดลูกแล้ว สำหรับการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่ต้องผ่าตัดหลังจากนั้นค่อยทำการฉายแสง หรือทำเคมีบำบัดเพื่อให้เซลล์มะเร็งปากมดลูกตาย ซึ่งยังเป็นวิธีการรักษาแรกๆที่ใช้ในปัจจุบัน การทำเคมีบำบัดต้องใช้ยาต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก เช่น บลิโอไมซิน ซิสพลาติน เจมซิตาบิน โทโปรทีแคนไฮโดรคลอไรด์ แสดงดัง **รูปที่ 1** และการใช้ยาเจมซิตาบิน-ซิสพลาตินร่วมกัน



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยาต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก บลิโอไมซิน (A) ซิสพลาติน (B) ยาเจมซิตาบิน (C) และโทโปรทีแคนไฮโดรคลอไรด์ (D)

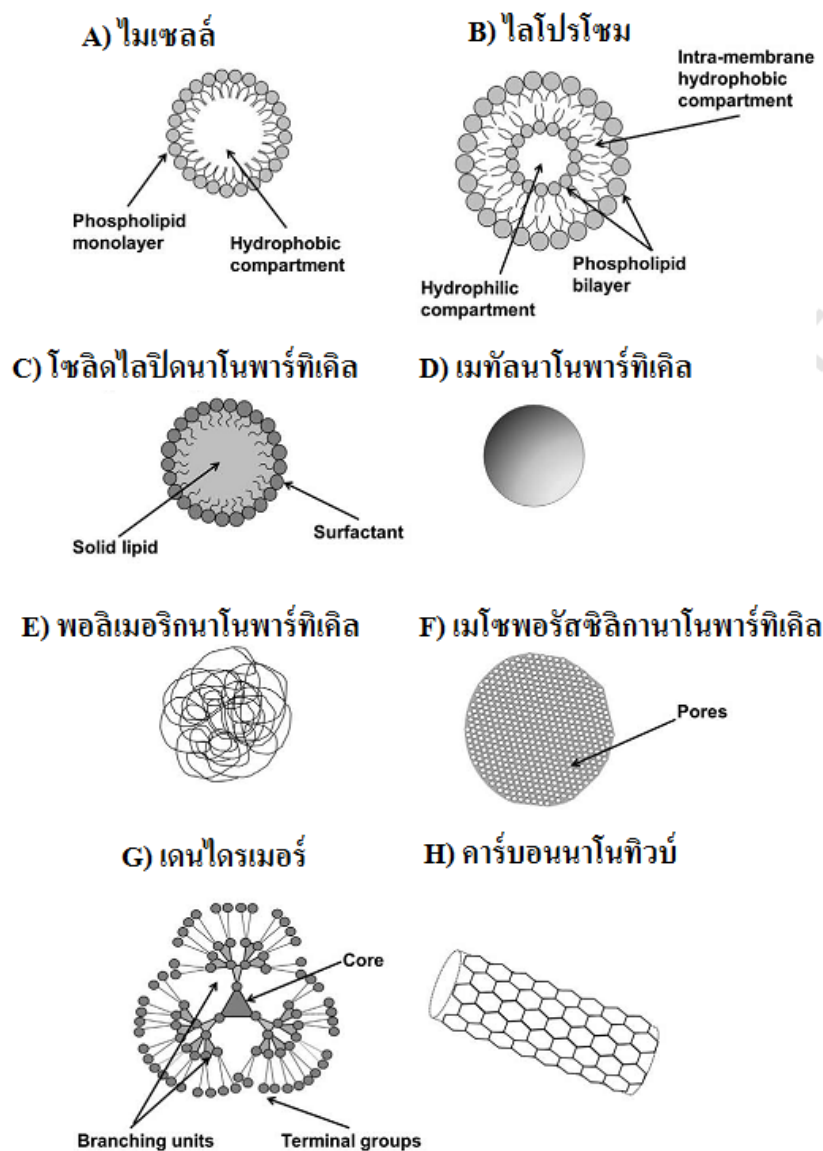
ถึงแม้ว่ายาต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูกที่มีอยู่จะเป็นยาที่มีคุณสมบัติในการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูกดีอยู่แล้ว แต่ในปัจจุบันยังพบข้อจำกัดของยาต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูกคือ

(1) คุณสมบัติในการละลายน้ำต่ำ ทำให้ยาไม่สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเมื่อให้ทางรับประทานและไม่สามารถเตรียมในรูปแบบยาฉีดได้

(2) การถูกทำลายด้วยเอนไซม์ในร่างกาย ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาในร่างกายสั้น จึงมีผลให้ผู้ป่วยต้องรับยาหลายครั้งต่อวัน

(3) ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อร่างกายผู้ป่วย เนื่องจากยาออกฤทธิ์อย่างไม่จำเพาะเจาะจง จึงออกฤทธิ์กับเซลล์ปกติของร่างกายและก่อให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น ผื่นแดง พืชต่อหัวใจ กดไขกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น

จากข้อจำกัดของยาต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูกโดยเฉพาะการก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อร่างกายผู้ป่วย ทำให้ปัจจุบันมีการใช้สารสกัดที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเป็นยาต้านเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากข้อดีของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คือ ไม่เป็นพิษและไม่มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย แต่ข้อเสียคือฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์มะเร็งจะต่ำ และขึ้นอยู่กับความบริสุทธิ์ของสารสกัด นอกจากนี้สารสกัดที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนขออนุญาต เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็งจะต่ำ ดังนั้นจากข้อจำกัดทั้งยาและสารสกัดที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง จำเป็นต้องอาศัยการพัฒนาเทคนิคและกรรมวิธีใหม่ๆ เพื่อลดข้อจำกัดของยาและสารสกัดที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในการยับยั้งเซลล์มะเร็งดังกล่าว ดังนั้นการพัฒนากระบวนการนำส่งยา (drug delivery system) เป็นการออกแบบเตรียมยาในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาในปริมาณและระยะเวลาที่กำหนด สามารถนำส่งยาไปยังบริเวณหรืออวัยวะเป้าหมายเพื่อลดผลข้างเคียงหรือทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษา ปัจจุบัน “นาโนเทคโนโลยี” มีบทบาทและความสำคัญอย่างยิ่งในระบบนำส่งยาให้ประสบความสำเร็จ โดยอาศัยเป็นวัสดุนำส่งหรือตัวพาขนาดนาโนเมตร ในการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์โดยผ่านกลไกต่างๆ เพื่อไปยังอวัยวะเป้าหมายที่ก่อให้เกิดโรค ดังนั้นกระบวนการสังเคราะห์หรือการเตรียมวัสดุนำส่งให้อยู่ในระดับนาโนเมตร จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายและเป็นเทคโนโลยีที่ใหม่ในการนำส่งสารต่างๆ ที่ต้องการเข้าสู่เซลล์ได้ง่ายเนื่องจากมีขนาดเล็ก ซึ่งข้อดีของวัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรมีด้วยกันหลายประการ เช่น อนุภาคนาโนขนาดเล็กนี้สามารถแทรกซึมผ่านเข้าสู่เซลล์ต่างๆ ได้ง่ายโดยไม่ถูกกำจัดด้วยระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้มีระยะเวลาอยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตได้นาน มีสัดส่วนของพื้นที่ผิวต่อปริมาตรสูงซึ่งสามารถจะบรรจุหรือกักเก็บยาเข้าไปในอนุภาค หรือสามารถถูกดูดซับไว้บนพื้นที่ผิวได้ในปริมาณมาก ทำให้ยาที่ถูกกักเก็บไว้ในวัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรสามารถละลายน้ำได้เพิ่มขึ้น และมีความคงตัว นอกจากนี้ยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยยา ทำให้ลดอาการข้างเคียงของยาต่อผู้ป่วย และสามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายเพื่อเพิ่มฤทธิ์ของยาให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น ซึ่งตัวอย่างของวัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรมีด้วยกันหลายชนิด [3] แสดงดังรูปที่ 2 โดยในบทความนี้ได้รวบรวมงานวิจัยจากการใช้สารสกัดที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คือ เคอร์คูมิน ซึ่งข้อดีของเคอร์คูมิน คือ ไม่เป็นพิษต่อคนและมีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก อย่างไรก็ตาม เคอร์คูมิน ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการซึ่งต้องอาศัยระบบนำส่ง ตลอดจนการนำนาโนเทคโนโลยีเข้ามาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของเคอร์คูมินในการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก

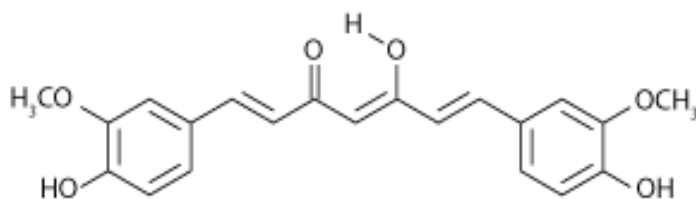


รูปที่ 2 แสดงวัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรชนิดต่างๆ ไมเซลล์ (A) ลิโปโซม (B) โซลิดไลปิดนาโนพาร์ทิเคิล (C) เมทัลนาโนพาร์ทิเคิล (D) พอลิเมอร์นาโนพาร์ทิเคิล (E) เมโซพอร์สซิลิกาโนพาร์ทิเคิล (F) เดนไดรเมอร์ (G) และคาร์บอนนาโนทิวบ์ (H) [3]

2. เนื้อเรื่อง

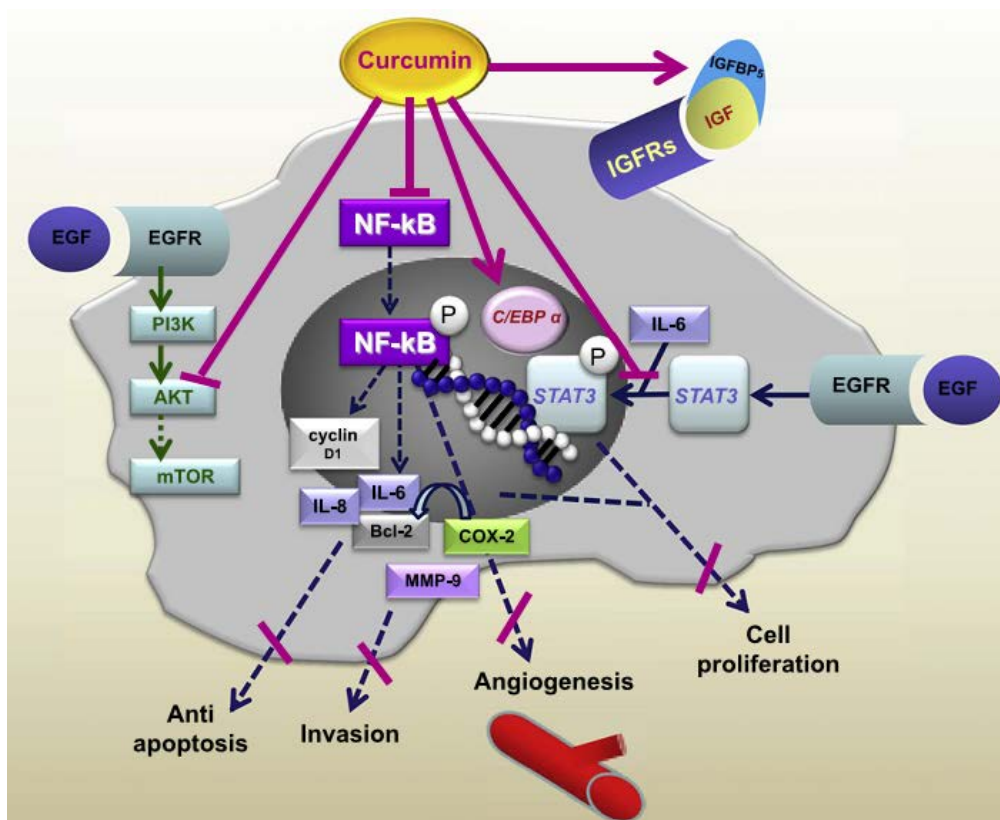
2.1 เคอร์คูมิน

เคอร์คูมิน ซึ่งเป็นสารสำคัญในกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ พบในพืชวงศ์ขิงข่า เช่น ว่านนางคำ ขมิ้น เป็นต้น เคอร์คูมิน เป็นสารกลุ่มโพลีฟีนอลมีสีเหลือง มีชื่อทางเคมีว่า 1, 7-บิส (4-ไฮดรอกซี-3-เมทอกซีฟีนิล)-1, 6-เฮปตะไดโอน-3, 5-ไดโอน โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินแสดงดัง **รูปที่ 3** อย่างไรก็ตามเคอร์คูมินมีทั้งอยู่ในรูปอินอลและคีโต ซึ่งเคอร์คูมินในรูปของอินอลมีความคงตัวทั้งในสภาวะของแข็งและของเหลว



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินในรูปอินอล

เคอร์คูมินอยด์พบมากในเหง้าขมิ้นชัน ซึ่งประกอบด้วยสารสำคัญ 3 ชนิด คือ เคอร์คูมิน (curcumin) ดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน และ บิสดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน เคอร์คูมินอยด์มีคุณสมบัติเป็นสารต้านการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระที่ดี จึงนำมาใช้ประโยชน์ทั้งทางด้านยา อาหาร และเครื่องสำอางค์ จากการวิจัยทั้งในคนและสัตว์ทดลองพบว่า เคอร์คูมินอยด์มีฤทธิ์บำรุงรักษาดับ ช่วยป้องกันมะเร็ง เช่น โรคมะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ และมะเร็งต่อมลูกหมาก ฤทธิ์ในการลดระดับโคเลสเตอรอล และ ฤทธิ์ในการป้องกันสมอง [4] เนื่องจากมีรายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายในการต้านเซลล์มะเร็ง แสดงดัง **รูปที่ 4** คือ ด้านการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง ด้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และด้านการสร้างหลอดเลือดฝอยของเซลล์มะเร็ง [5] โดยมีผลต่อการกดการควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการถอดรหัสทางพันธุกรรม หลายชนิด เช่น การส่งสัญญาณ การตอบสนองต่อการรุกรานของเชื้อโรคและเซลล์มะเร็ง (nuclear factor (NF)-KB) [6,7] ตัวกระตุ้นโปรตีน (activator protein; AP-1) [8] ปัจจัยที่มีผลต่อการถอดรหัสทางพันธุกรรมซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงออกซิเจนในเซลล์ (hypoxia inducible factor (HIF)-1 α) [9] และ เบต้าแคทีนิน เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาและการรุกรานของเซลล์มะเร็งหลายชนิด [10] นอกจากนี้ยังพบว่าเคอร์คูมินสามารถยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์, การกลูตาม และการสร้างหลอดเลือดใหม่ เช่น ไซคลินดี 1 (cyclin D1) เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเนส-9 (matrix metalloproteinase-9) โปรตีนที่มีหน้าที่กระตุ้นในการสร้างหลอดเลือดดำใหม่ (vascular endothelial growth factor) [11] เป็นต้น



รูปที่ 4 แสดงฤทธิ์ของเคอร์คูมินแบบรับประทานต่อเซลล์มะเร็งชนิดสควamous cell carcinoma) หรือเรียกย่อว่าชนิด เอสซีซี (SCC) โดยผ่านกลไกต่างๆ [12]

2.2 ปัญหาของเคอร์คูมิน ฤทธิ์ยับยั้งและการป้องกันเซลล์มะเร็งปากมดลูกของเคอร์คูมิน

ถึงแม้ว่าเคอร์คูมินจะมีความปลอดภัยในการใช้รักษามะเร็ง และการป้องกันมะเร็ง โดยเคอร์คูมินได้ถูกนำมาทดสอบทางคลินิกในคนเพศที่ I ตั้งแต่ปี 2001 โดย Cheng และคณะ ได้ศึกษาพิษวิทยา (toxicology) เกสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological property) ของเคอร์คูมินในคนที่มีความเสี่ยงเป็นโรคมะเร็งโดยให้รับประทานเคอร์คูมินในปริมาณ 500 1000 2000 4000 หรือ 8000 มิลลิกรัมทุกวันเป็นเวลา 3 เดือน พบว่าไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกายอย่างไรก็ตามการให้เคอร์คูมินในปริมาณที่มากจะต้องใช้เม็ดยาเคอร์คูมินขนาดใหญ่มากซึ่งจะทำให้รับประทานยาก [13] นอกจากนี้ยังมีผลการวิจัยอื่นๆซึ่งสามารถบอกได้ว่าเคอร์คูมินมีความปลอดภัยกับผู้ป่วย อย่างไรก็ตามเคอร์คูมินมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ต่ำเมื่อนำมาใช้ในคนผ่านทางรับประทาน ซึ่งปัญหาของเคอร์คูมินที่พบคือไม่คงตัวต่อแสงและในสภาวะเบส ไม่ละลายน้ำซึ่งยากต่อการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดทำให้มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ต่ำ (poor bioavailability) โดยเฉพาะเมื่อนำส่งแบบรับประทาน (oral delivery) กล่าวคือจะสูญเสียคุณสมบัติในการรักษาได้เร็ว เนื่องจากเคอร์คูมินถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้ต่ำกว่า 1 เปอร์เซ็นต์ในคน [14] จากการศึกษางานวิจัยที่ผ่านมามีคณะวิจัยกลุ่มต่างๆสนใจที่จะนำเคอร์คูมินมาใช้เป็นสารในการยับยั้งและป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก เนื่องจากคุณสมบัติดังกล่าวเคอร์คูมินจึงมีศักยภาพที่จะใช้เป็นยารักษาและป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูกได้ โดยเฉพาะเมื่อมีการตรวจพบชิ้น ชนิด อี6 (E6) และ อี7 (E7)

หมายถึงจะมีความเสี่ยงสูงในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูก จากการศึกษาค้นคว้างานวิจัยพบว่าเคอร์คูมินสามารถยับยั้งโปรตีนชนิด อี6 และ อี7 ซึ่งเป็นสาเหตุหลักในการเกิดมะเร็งปากมดลูก นอกจากนี้เคอร์คูมินสามารถยับยั้งโปรตีนตัวอื่นๆ เช่น โปรตีน พี53 (p53) โปรตีนไทโรซีนฟอสเฟต nonreceptor type 13 (tyrosine phosphatase nonreceptor type 13, PTPN13) ในเซลล์มะเร็งปากมดลูก เช่น เซลล์ฮีลา (Hela) ซิฮา (SiHa) ซีสามสามเอ (C33a) และ คาสกี (CaSki)

Maher และคณะได้ศึกษาความเป็นไปได้ของเคอร์คูมินในการป้องกันและรักษาเซลล์มะเร็งปากมดลูก โดยพบว่าเคอร์คูมินสามารถลดการแบ่งตัวอย่างไม่จำกัดของเซลล์มะเร็งปากมดลูก นอกจากนี้เคอร์คูมินยังไปยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของ เอชพีวี16 อี6/อี7 (HPV16 E6/E7) ได้ก่อน 6 ชั่วโมง และไปลดสารก่อมะเร็งที่เกิดเองตามธรรมชาติคือ เบนโซ[เอ]ไพรีน (benzo[a]pyrene; BaP) ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งจากใบยาสูบ (tobacco carcinogen) และเป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดการแสดงออกของเอชพีวี อี7 โคโปรตีน [15] Bhupesh และ Bhudev ได้ศึกษาผลของเคอร์คูมินซึ่งใช้เป็นสารต้านอนุมูลอิสระต่อการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูกชนิดเอชพีวี 18 (HPV18-positive cervical carcinoma cell line HeLa) พบว่าเคอร์คูมินมีความเป็นไปได้ที่จะไปยับยั้ง ตัวกระตุ้นโปรตีน-1 (AP-1) ซึ่งมีความจำเพาะต่อการไปกดทับการถอดรหัสเอชพีวีในเซลล์มะเร็งปากมดลูก ซึ่ง ตัวกระตุ้นโปรตีน-1 เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในกระบวนการพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูก เนื่องจากพบการจับ กันระหว่างตัวกระตุ้นโปรตีน-1 กับ เซลล์ เอชพีวีชนิดบวก (อีลาเซลล์) และ เอชพีวีชนิดลบ (ซี33เอ) ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งปากมดลูก พอกับเซลล์ เอชพีวีชนิดบวก ฮิวแมนเคอราทีโนไซต์ (human keratinocyte; HPK1a) [16] Madden และคณะได้ศึกษาผลของเคอร์คูมินซึ่งใช้เป็นสารต้านการอักเสบ (inflammatory agent) ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก (Hela cells) โดยไปยับยั้งไซโคลออกซิเจนเนส เอ็นไซม์ (cyclooxygenase (cox) enzymes) โดยเฉพาะไซโคลออกซิเจนเนส เอ็นไซม์-2 (cox-2) ในเซลล์มะเร็งปากมดลูก โดยทั่วไปซับไทป์ (subtypes) ของเซลล์มะเร็งปากมดลูกแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ สความัสเซลล์คาร์ซิโนมา (squamous cell carcinoma; SCC) และ อะดีโนคาร์ซิโนมา (adenocarcinoma) พบว่าผลของเคอร์คูมินไม่มีผลความแตกต่างของการแสดงออกของไซโคลออกซิเจนเนส เอ็นไซม์-2 ในสความัสเซลล์คาร์ซิโนมา และ คาร์ซิโนมา แต่จะให้ผลความแตกต่างของการแสดงออกไซโคลออกซิเจนเนส เอ็นไซม์-2 ใน อะดีโนคาร์ซิโนมา เมื่อเทียบกับเซลล์ปกติ และสความัสเซลล์คาร์ซิโนมา [17] Shahid และคณะได้ศึกษาผลของเคอร์คูมินในการเหนี่ยวนำทำให้เซลล์ของมะเร็งปากมดลูกตาย (apoptosis) โดยการสกัดเอโมโนไซต์ (monocytes) ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่ง และเป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์จากเลือดของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปากมดลูกจำนวน 62 คน เปรียบเทียบกับเลือดคนปกติจำนวน 20 คน โดยใช้เคอร์คูมินปริมาณ 500 ไมโครกรัมในการทดสอบ พบว่าเคอร์คูมินสามารถเพิ่มระดับของเอนไซม์แคสเปส-3 (caspase-3) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญและมีส่วนช่วยที่ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งปากมดลูกตาย นอกจากนี้เคอร์คูมินสามารถลดระดับของโมเลกุลตัวกลางของสารที่จะไปทำให้เซลล์มะเร็งตายได้ (tumor necrosis factor; TNF) ซึ่งแมโครเฟจ (macrophages) จะหลั่งสารที่จะไปทำให้เซลล์มะเร็งตายได้ (TNF-alpha) เมื่อมีกระบวนการอักเสบจะเกิดการเหนี่ยวนำและการตายเฉพาะส่วน (necrosis) ของเซลล์มะเร็งปากมดลูกได้พอๆกัน กระบวนการตายเฉพาะส่วนเป็นกระบวนการที่เซลล์มะเร็ง

ตายที่ไม่ได้เกิดจากการใช้สารใดๆเห็นยวนำให้เซลล์ตายแต่จะเกิดจากเซลล์ชนิดนั้นๆตายเองซึ่งเคอร์คูมินสามารถลดกระบวนการอักเสบโดยไปกดระดับของโปรตีนที่จะไปทำให้เซลล์มะเร็งปากมดลูกตาย [18]

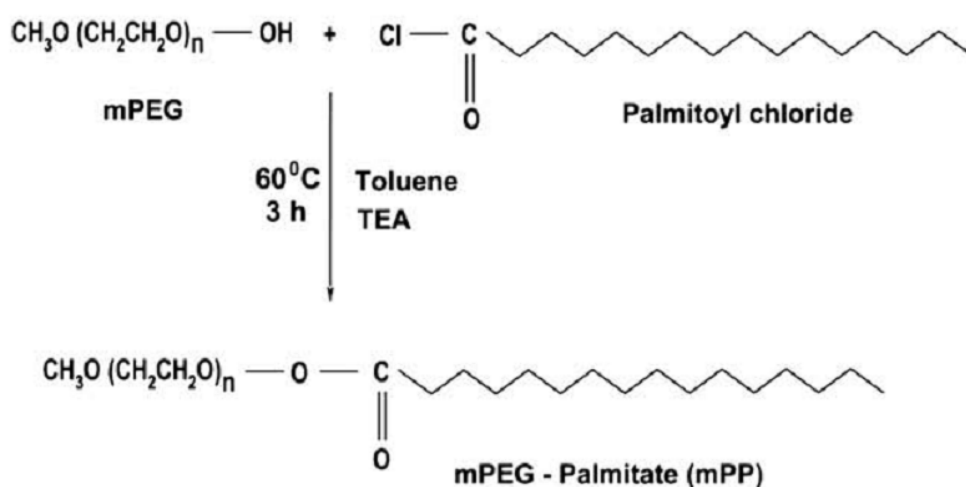
2.3 นาโนเทคโนโลยีกับประสิทธิภาพการยับยั้งและการป้องกันเซลล์มะเร็งปากมดลูกของเคอร์คูมิน

ถึงแม้เคอร์คูมินมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบและต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก อย่างไรก็ตามจากปัญหาของเคอร์คูมินข้างต้นทำให้นักวิจัยพยายามคิดค้นกระบวนการและเทคโนโลยีใหม่ๆที่จะพัฒนาและเพิ่มประสิทธิภาพของเคอร์คูมินในการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก

Das และคณะได้เตรียมนาโนพาร์ทิเคิล จากแอลจินเต (alginate) ไคโตซาน (chitosan) และ พลูโรนิค (pluronic) ด้วยวิธี ไอโอโนโทรปิกพรีเจลเลชัน (ionotropic pre-gelation) ตามด้วยวิธีพอลิแคทไอออนิกครอสลิงกิ้ง (polycationic cross-linking) อนุภาคนาโนพาร์ทิเคิล มีขนาด 100 นาโนเมตร วัดด้วยเทคนิคกล้องจุลทรรศน์แรงอะตอม (Atomic force microscopy; AFM) พบว่าอนุภาคนาโนพาร์ทิเคิลมีประสิทธิภาพการกักเก็บเคอร์คูมินได้ 12-14 เปอร์เซ็นต์ และสามารถปลดปล่อยเคอร์คูมินในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ชาโลนพีเอช 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ได้ 75 เปอร์เซ็นต์ ภายใน 96 ชั่วโมง ผลการต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa cells) พบว่าค่าความเข้มข้นของสารสูงสุดที่ฆ่าเซลล์มะเร็งปากมดลูกไปเหลือ 50 เปอร์เซ็นต์ (half-maximal inhibitory concentrations; IC_{50}) ของเคอร์คูมินอิสระและเคอร์คูมินที่ถูกกักเก็บในอนุภาคนาโนพาร์ทิเคิล มีค่า 13.28 และ 14.34 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ [19] Sahu และคณะได้เตรียมนไมเซลล์ (casein micelle) จากนมสดของวัวโดยนํามมาปั่นเหวี่ยงที่ 1500 จี เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส จากนั้นเติม 0.05 เปอร์เซ็นต์ โซเดียมเอไซด์ (sodium azide) โดยนําน้ำหนักต่อปริมาตรทำการปั่นเหวี่ยงที่ 2500 จี เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส นำเคซีนไมเซลล์กลับมาละลายในทริสบัฟเฟอร์พีเอช 7.4 (Tris buffer; pH 7.4) ที่พบว่ามีขนาด 166 นาโนเมตร วัดด้วยเทคนิคไดนามิกสไลท์สแกตเตอริง (dynamic light scattering; DLS) ผลการต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa cells) พบว่าค่าความเข้มข้นของสารสูงสุดที่ฆ่าเซลล์มะเร็งปากมดลูกไปเหลือ 50 เปอร์เซ็นต์ ของเคอร์คูมินอิสระและเคอร์คูมินที่ถูกกักเก็บในเคซีนไมเซลล์ มีค่า 14.85 และ 12.69 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ [20]

Sahu และคณะได้เตรียมนำส่งขนาดนาโนเมตรเมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอล-ปาล์มิเตท (methoxy poly(ethylene glycol)-palmitate) เพื่อนำส่งเคอร์คูมินไปยังเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa cell) การสังเคราะห์ วัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรดังกล่าว แสดงดังรูปที่ 5 โดยละลายปาล์มิโตอิลคลอไรด์ (palmitoyl chloride) ในโทลูอีน และหยดลงในสารละลายเมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอลที่ละลายในโทลูอีน ที่มีไตรเอทิลามีน กวนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 ชั่วโมง กรองสารละลายและนำส่วนใสไปตกตะกอนในอีเทอร์ ทำการเตรียมนไมเซลล์ด้วยวิธีโซนิเคชัน (sonication) โดยละลายเมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอล-ปาล์มิเตท ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ชาโลนพีเอช 7.4 ทำการโซนิเคต เป็นเวลา 30 นาที พบว่าไมเซลล์ที่ได้มีค่าความเข้มข้นไมเซลล์วิกฤต (Critical micelle concentration; CMC) มีค่าอยู่ในช่วง 0.12 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีขนาด 41.43 นาโนเมตร ทำการกักเก็บเคอร์คูมินในเมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอล-ปาล์มิเตทโดยละลายเคอร์คูมินในเมทานอลและละลาย เมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอล-ปาล์มิเตทในคลอโรฟอร์ม ระเหยเอาตัวทำละลาย

ออกจะได้ฟิล์ม จากนั้นเติมฟอสเฟตบัพเฟอร์ชาไลน์พีเอช 7.4 วัดขนาดได้ 47.36 นาโนเมตร เคอร์คูมินสามารถปลดปล่อยจากเมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอล-ปาร์มิเตทไมเซลล์ด้วยการใช้ไลเปสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Lipase-catalyzed) ในฟอสเฟตบัพเฟอร์ชาไลน์พีเอช 7.4 พบว่าผลการต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa cells) มีความเข้มข้นของสารสูงสุดที่ฆ่าเซลล์มะเร็งปากมดลูกไปเหลือ 50 เปอร์เซ็นต์ ของเคอร์คูมินอิสระและเคอร์คูมินที่ถูกเก็บกักใน เมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอล-ปาร์มิเตทไมเซลล์ มีค่า 14.32 และ 15.58 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ [21]

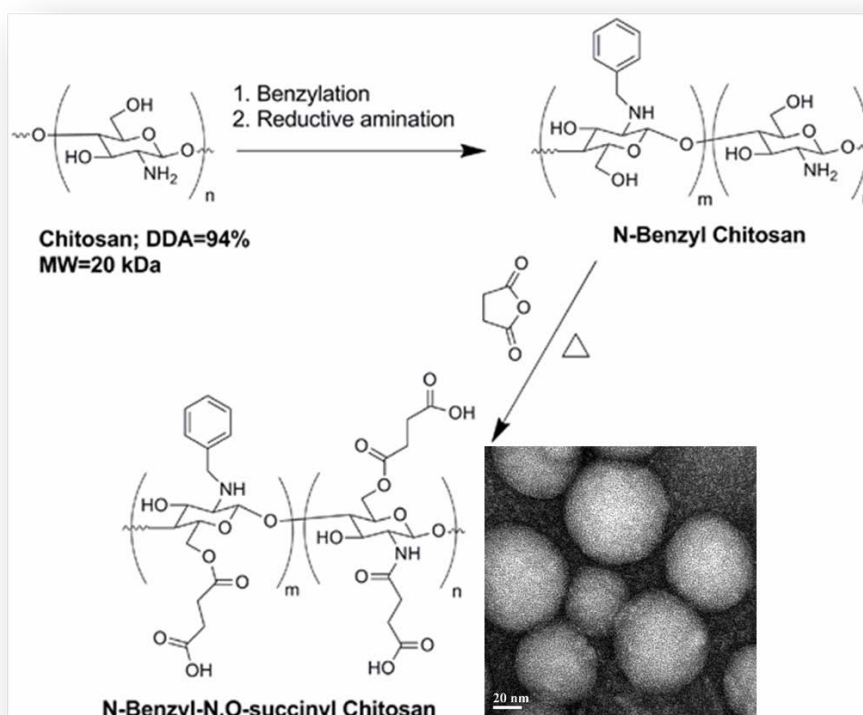


รูปที่ 5 การสังเคราะห์วัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรเมทอกซีพอลิเอทิลีนไกลคอล-ปาร์มิเตท [21]

Debata และคณะได้ศึกษาความเป็นไปได้ในการพัฒนาเคอร์คูมินครีมสำหรับทาช่องคลอดซึ่งเป็นสารคอลลอยด์ เพื่อรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก เนื่องจากการตรวจหาเซลล์มะเร็งปากมดลูกและการฉีดวัคซีนมีราคาแพง สูตรเคอร์คูมินครีมสำหรับทาช่องคลอดสามารถทำได้โดยผสมขมิ้นผงกับอิมัลชันน้ำมันและน้ำจากครีมทางการค้าที่เรียกว่า วานีครีม (Vanicream) จากบริษัทฟาร์มาซูติคอลสเปเชียลตี้ (Pharmaceutical Specialties) ซึ่งมีเคอร์คูมินอยู่ 20 เปอร์เซ็นต์ พบว่าเคอร์คูมินครีมสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งปากมดลูก เช่น ฮีลา (HeLa) มี 180 (ME-180) ซิฮา (SiHa) และเอสดับเบิลยู 756 (SW756) อย่างจำเพาะ นอกจากนี้ยังเคอร์คูมินสามารถยับยั้งการเกิดของแอนติเจนอี 6 (E6) รีเซพเตอร์ที่มีความสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโต (protein epidermal growth factor receptor; EGFR) และ พี 53 (p53) นอกจากนี้เคอร์คูมินครีมสำหรับทาช่องคลอดไม่มีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติ [22]

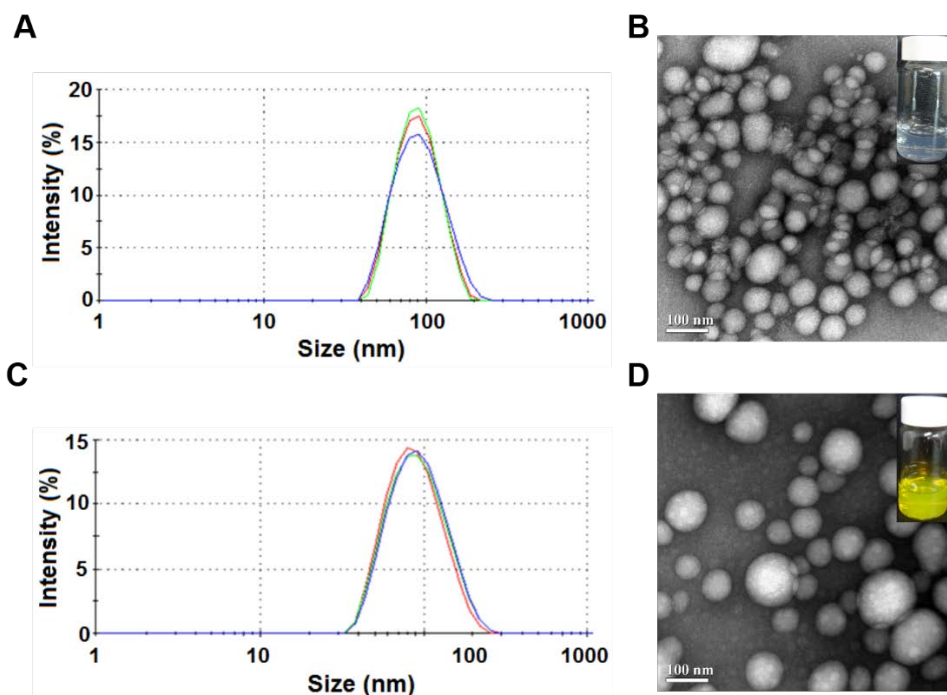
จากการสืบค้นงานวิจัยพบว่าการใช้นาโนเทคโนโลยีเพื่อพัฒนาระบบนำส่งเคอร์คูมินในการต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูกยังให้ผลไม่ค่อยดีที่ชัดเจนมากเมื่อเปรียบเทียบกับเคอร์คูมินอิสระ ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนาวัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรเพิ่มประสิทธิภาพของเคอร์คูมิน เมื่อเร็วๆ นี้ สะโคมแสงและคณะ [23] นักวิจัยจากห้องปฏิบัติการระบบนำส่งนาโน ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ สามารถเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ

ความคงตัว ควบคุมการปลดปล่อยเคอร์คูมินในสภาวะความเป็นกรด-ด่างที่เฉพาะเจาะจง และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของเคอร์คูมินในการต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก 3 ชนิด คือ ฮีลา (HeLa) ซิฮา (SiHa) และ ซี33เอ (C33a) ด้วยระบบนำส่งนาโนเมตร โดยการสังเคราะห์พอลิเมอร์ไมเซลล์โคโโตซานที่มีความว่องไวต่อความเป็นกรด-ด่าง เอ็น-เบนซิล-เอ็นโอ-ซักซินิลโคโโตซาน เพื่อใช้เป็นวัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตรในการกักเก็บเคอร์คูมิน ด้วยการเติมหมู่ที่ไม่ชอบน้ำจากปฏิกิริยารีดักทีฟเอ็นเบนซิลชัน และเติมหมู่ที่ชอบน้ำจากปฏิกิริยาซักซินิลเลชัน แสดงดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 แสดงกระบวนการสังเคราะห์เอ็น-เบนซิล-เอ็นโอ-ซักซินิลโคโโตซาน

เนื่องจากวัสดุที่ใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์นั้นยังต้องพึ่งพาการนำเข้าจากต่างประเทศซึ่งมีราคาแพง ดังนั้นสารที่ได้จากธรรมชาติจำพวกชีวโมเลกุล เช่น พอลิแซ็กคาไรด์จึงเป็นวัสดุอีกทางเลือกหนึ่งซึ่งสามารถหาได้ง่ายในประเทศไทยและมีปริมาณมาก โดยเฉพาะ โคโโตซานซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ ดังนั้นจึงไม่มีความเป็นพิษ สามารถเข้ากันได้ดีกับเซลล์สิ่งมีชีวิต ถูกย่อยสลายได้ง่ายตามธรรมชาติและยังเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม พอลิเมอร์ไมเซลล์โคโโตซานสามารถที่เตรียมได้โดยวิธีไดอะไลซิส (dialysis) ในน้ำ หรือวิธีการเหือดเอาตัวทำละลายออก (solvent evaporation) มีขนาดอนุภาคประมาณ 100 นาโนเมตรในรูปของสารละลาย และมีรูปร่างเป็นทรงกลม แสดงดัง รูปที่ 7A และ 7B สามารถกักเก็บเคอร์คูมินและคงตัวอยู่ในน้ำโดยขนาดอนุภาคประมาณ 100 นาโนเมตร และไม่ตกตะกอน แสดงดัง รูปที่ 7C และ 7C



รูปที่ 7 แสดงขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์ไมเซลล์เอ็น-เบนซิล-เอ็นโอ-ซักซินิลโคโคซานก่อนการกักเก็บเคอร์คูมินด้วยเทคนิคไดนามิกส์ไลต์สแกตเตอร์ลิง (A) และเทคนิคกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องทะลุผ่านหรือทราสมิสชัน (B) และหลังการกักเก็บเคอร์คูมินด้วยเทคนิคไดนามิกส์ไลต์สแกตเตอร์ลิง (C) และเทคนิคกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องทะลุผ่านหรือทราสมิสชัน (D)

พอลิเมอร์ไมเซลล์โคโคซานที่กักเก็บเคอร์คูมินมีประสิทธิภาพในการต้านเซลล์มะเร็งปากมดลูก ฮีลา (HeLa) ซีฮา (SiHa) และ ซี33เอ (C33a) โดยมีค่าความเข้มข้นของสารสูงสุดที่ฆ่าเซลล์มะเร็งปากมดลูกไปเหลือ 50 เปอร์เซ็นต์อยู่ในช่วง 2-4 ไมโครโมลาร์ ซึ่งเพิ่มขึ้น 7-13 เท่า เมื่อเทียบกับค่าความเข้มข้นของสารสูงสุดที่ฆ่าเซลล์มะเร็งปากมดลูกไปเหลือ 50 เปอร์เซ็นต์ ของเคอร์คูมินอิสระ (16-54 ไมโครโมลาร์) เนื่องจากขนาดเล็กในหน่วยนาโนเมตร ดังนั้นอนุภาคนี้อาจสามารถเข้าเซลล์มะเร็งได้ดีและเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการทำลายตัวเอง นอกจากนี้ยังสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปแบบผงแห้ง เพื่อให้ง่ายต่อการเก็บและการนำไปใช้งาน โดยแค่นำมาละลายในน้ำหรือบัฟเฟอร์ ระบบนำส่งนาโนที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถที่จะออกแบบ และแบบควบคุมการปลดปล่อยของเคอร์คูมินที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง ต่างๆ ได้ตามความต้องการขึ้นอยู่กับการประยุกต์ใช้งาน งานวิจัยนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการนำส่งสารสกัดสมุนไพรไทยชนิดอื่นๆ ได้ เช่น สารสกัดจากเปลือกมังคุด หรือนำส่งสารสำคัญชนิดอื่นๆ เช่น ยา วิตามิน โมเลกุลขนาดเล็ก โปรตีน แอนติบอดี และ แอนติเจน เพื่อเพิ่มสมบัติทางกายภาพและเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพ นอกจากนี้ยังสามารถต่อยอดงานวิจัยมาประยุกต์ใช้ในผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพต่างๆ เช่น ยาสระผม ครีมอาบน้ำ โคลนบำรุงผิว สเปรย์ดับกลิ่นในสัตว์เลี้ยง เจลหรือสเปรย์สำหรับฆ่าเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และลดการอักเสบ เป็นต้น

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบค่าความเข้มข้นของสารสูงสุดที่ฆ่าเซลล์มะเร็งปากมดลูกไปเหลือ 50 เปอร์เซ็นต์ (IC_{50}) ของเคอร์คูมินที่ถูกกักเก็บในวัสดุที่ใช้นำส่งขนาดนาโนเมตรจากงานวิจัยต่าง ๆ ต่อเซลล์มะเร็งปากมดลูก ชนิดฮีลา (Hela cell)

ชนิดเซลล์มะเร็งปากมดลูก	IC_{50} (ไมโครโมลาร์) ของเคอร์คูมินที่กักเก็บในวัสดุนำส่ง	วัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตร	เอกสารอ้างอิง
ฮีลาเซลล์	2.17	เอ็น-เบนซิล-เอ็น โอ-ซักซินิล ไคโตซาน (100 นาโนเมตร)	[23]
ฮีลาเซลล์	14.34	แอลจินด ไคโตซาน และ พลูโรนิค (100 นาโนเมตร)	[19]
ฮีลาเซลล์	12.96	เคซีน (166 นาโนเมตร)	[20]
ฮีลาเซลล์	15.58	เมทอกซีพอลิเอทิลีนไกล คอล-พาร์มิเตทไมเซลล์ (41 นาโนเมตร)	[21]

3. สรุปผลการวิจัย

เคอร์คูมิน เป็นสารสกัดธรรมชาติที่สกัดได้จากเหง้าขมิ้นชัน และมีศักยภาพพอที่จะใช้เป็นยารักษาและป้องกันโรคมะเร็งได้ในอนาคต เนื่องจากเคอร์คูมินไม่มีความเป็นพิษ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ ด้านอนุมูลอิสระ และด้านเซลล์มะเร็ง ถึงแม้ว่าเคอร์คูมินจะมีความปลอดภัยในการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก และสามารถป้องกันมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้ อย่างไรก็ตาม ปัญหาของเคอร์คูมินที่พบคือละลายน้ำได้น้อยจึงยากต่อการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งทำให้มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ต่ำ นอกจากนี้ยังไม่คงตัวต่อแสง และสภาวะที่เป็นด่าง ดังนั้นการนำระบบนำส่งร่วมกับการใช้นาโนเทคโนโลยี หรือที่เรียกว่า “ระบบนำส่งนาโน” มาประยุกต์ใช้ในการนำส่งเคอร์คูมินเพื่อลดข้อด้อยของเคอร์คูมิน และเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของเคอร์คูมินในด้านต่างๆ โดยเฉพาะการยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูก โดยระบบนำส่งนาโนนี้จะประกอบไปด้วยวัสดุนำส่งขนาดนาโนเมตร ที่สามารถทำหน้าที่กักเก็บและนำส่งเคอร์คูมินเข้าสู่ร่างกาย ตลอดจนสามารถควบคุมการปลดปล่อยเคอร์คูมินที่สภาวะที่เหมาะสมได้ นอกจากนี้ระบบนำส่งนาโนยังสามารถประยุกต์ใช้นำส่งสารสำคัญอื่นๆ ได้แก่ ยา โปรตีน วิตามิน ดีเอ็นเอ แอนติบอดี แอนติเจน โมเลกุลขนาดเล็ก และสารสกัดจากธรรมชาติได้ โดยการออกแบบวัสดุนำส่งให้ทำหน้าที่ได้หลากหลายหรือให้มีสมบัติที่เฉพาะต่อการประยุกต์ใช้ เช่น การออกแบบวัสดุนำส่งให้เหมาะสมกับการนำส่งแบบรับประทาน การนำส่งแบบฉีด และการนำส่งแบบฝัง เป็นต้น นอกจากนี้การเลือกเทคนิคหรือกระบวนการกักเก็บให้เหมาะสมกับสารที่ต้องการกักเก็บและนำส่งก็เป็นปัจจัยที่สำคัญในระบบนำส่ง ตลอดจนการออกแบบวัสดุนำส่งโดยการดัดโมเลกุลเป้าหมายเพื่อให้วัสดุนำส่งสามารถนำส่งสารไปยังอวัยวะเป้าหมายได้อย่างเฉพาะเจาะจง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์แห่งชาติ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) นักวิจัยรุ่นใหม่ (TRG5480019) และมูลนิธิโทรเพื่อการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ประเทศไทย ที่สนับสนุนและให้ทุนวิจัย

5. เอกสารอ้างอิง

- [1] นท.นพ.ฉัตรชัย ภู่วัฒนไพศาล อายุรแพทย์โรคมะเร็ง โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย กรมแพทยทหารอากาศ ถนนพหลโยธิน สายใหม่ กทม.
- [2] WHO/ICO. Summary Report on HPV and Cervical cancer statistics in Thailand. (2010): 1-61.
- [3] N. Barkalina, C. Charalambous, C. Jones, K. Coward. Nanotechnology in reproductive medicine: Emerging applications of nanomaterials, *Nanomed.: Nanotechnol., Biol. Med.* (2014): In Press.
- [4] R.K. Maheshwari, A.K. Singh, J. Gaddipati, R.C. Srimal. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* **78** (2006): 2081–2087.
- [5] A.B. Kunnumakkara, P. Anand, B.B. Aggarwal. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett.* **269** (2008): 199–225.
- [6] S. Singh, B.B. Aggarwal. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J. Biol. Chem.*, **270** (1995): 24995–25000.
- [7] S. Aggarwal, H. Ichikawa, Y. Takada, S.K. Sandur, S. Shishodia, B.B. Aggarwal. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of Ikappa Balpha kinase and Akt activation. *Mol. Pharmacol.* **69** (2006): 195–206.
- [8] T.S. Huang, S.C. Lee, J.K. Lin. Suppression of c-Jun/AP-1 activation by an inhibitor of tumor promotion in mouse fibroblast cells. *PNAS.* **88** (1991): 5292–5296.
- [9] M.K. Bae, S.H. Kim, J.W. Jeong, Y.M. Lee, H.S. Kim, S.R. Kim, I. Yun, S.K. Bae, K.W. Kim. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. *Oncol. Rep.* **15** (2006): 1557–1562.
- [10] A.S. Jaiswal, B.P. Marlow, N. Gupta, S. Narayan. Beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferuloylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene* **21** (2002): 8414–8427.
- [11] P. Anand, C. Sundaram, S. Jhurani, A.B. Kunnumakkara, B.B. Aggarwal. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Lett.* **267** (2008): 133–164.

- [12] A. Zlotogorski, A. Dayan, D. Dayan, G. Chaushu, T. Salo, M. Vered. Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer – I: Curcumin, *Oral Oncology*, **49** (2013): 187–191.
- [13] A.L. Cheng, C.H. Hsu, J.K. Lin, M.M. Hsu, Y.F. Ho, T.S. Shen, J.Y. Ko, J.T. Lin, B.R. Lin, M.S. Wu, H.S. Yu, S.H. Jee, G.S. Chen, T.M. Chen, C.A. Chen, M.K. Lai, Y.S. Pu, M.H. Pan, Y.J. Wang, C.C. Tsai, C.Y. Hsieh. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* **21** (2001): 2895–2900.
- [14] P. Anand, A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman, B.B. Aggarwal. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharmaceutics* **4** (2007): 807–818.
- [15] D.M. Maher, M.C. Bell, E.A. O'Donnell, B.K. Gupta, M. Jaggi, S.C. Chauhan. Curcumin suppresses human papillomavirus oncoproteins, restores p53, Rb, and PTPN13 proteins and inhibits benzo[a]pyrene-induced upregulation of HPV E7. *Mol. Carcinogen.* **50** (2011): 47–57.
- [16] K.P. Bhupesh, C.D. Bhudev. Constitutive activation of transcription factor AP-1 in cervical cancer and suppression of human papillomavirus (HPV) transcription and AP-1 activity in HeLa cells by curcumin. *Int. J. Cancer* **113** (2005): 951–960.
- [17] K. Madden, L. Flowers, R. Salani, I. Horowitz, S. Logan, K. Kowalski, J. Xie, S.I. Mohammed. Proteomics-based approach to elucidate the mechanism of antitumor effect of curcumin in cervical cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **80** (2009): 9–18.
- [18] M. Shahid, M. Naim, M. Hasan, N. Islam, T. Rabbani, A. Mubeen. Apoptotic effects of curcumin (Diferuloyl Methane) on squamous cell carcinoma of the cervix. *JK Science* **13** (2011): 61–64.
- [19] R.K., Das, N. Kasoju, U. Bora. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. *Nanomedicine.* **6** (2010): 153–160.
- [20] A. Sahu, N. Kasoju, U. UBora. Fluorescence Study of the Curcumin Casein Micelle Complexation and Its Application as a Drug Nanocarrier to Cancer Cells. *Biomacromolecules* **9** (2008): 2905–2912.
- [21] A. Sahu, U. Bora, N. Kasoju, P. Goswami. Synthesis of novel biodegradable and self-assembling methoxy poly(ethylene glycol)–palmitate nanocarrier for curcumin delivery to cancer cells. *Acta Biomater.* **4** (2008): 1752–1761.
- [22] P.R. Debata, M.R. Castellanos, J.E. Fata, S. Baggett, S. Rajupet, A. Szerszen, S. Begum, A. Mata, V.V. Murty, L.M. Opitz, P. Banerjee. A novel curcumin-based vaginal cream Vacurin selectively eliminates apposed human cervical cancer cells. *Gynecol. Oncol.* **129** (2013): 145–153.
- [23] วรายุทธ สะโคมแสง และคณะ. สหิทธิบััรเรื่อัง เอ็น-เบนซิล-เอ็นโอ-ซัคซินิลไคโดซานสำหรับัักเก็บเคอร์คูมินเพื่อบัเพิ่มประสิทธิภัพในการดั้านเซลล์มะเรื่งปากมดลูก เลขที่คำขอ 1301005533 วันัที่ 30 กัันยายน 2556.