ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

1. เนื่องจากใช้ระยะเวลาในการดำเนินงานวิจัยมากกว่าที่ระยะเวลาทุนได้กำหดไว้ ซึ่งปัญหาที่พบคือ วิธีทำการทดลองค่อนข้างยากและบางวิธีการทดลองเป็นเรื่องใหม่สำหรับผู้วิจัย ทำให้ผลการทดลองในช่วงแรกไม่ได้ตามวัตถุประสงค์ ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษา หรือทดลองปฏิบัติวิธีการทดลองนั้นๆก่อนดำเนินการจริง
2. เมื่อมีปัญหาในข้อที่ 1 ที่กล่าวมาแล้วทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณ จำนวนเงินทุนที่ได้รับมาจึงไม่เพียงพอต่อการดำเนินงานวิจัย

ปัญหาที่ทำการวิจัย และความสำคัญของปัญหา

จากผลการรายงานของ The World Health Organization ในปี 2008, โรคมะเร็งจัดว่าเป็นหนึ่งในสิบของโรคที่คร่าชีวิตมนุษย์ (http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html). เมื่อพิจารณาอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในกลุ่มคนเอเชีย จะพบว่า มะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) ซึ่งเป็นมะเร็งที่เกิดขึ้นที่เซลล์ของตับ (hepatocytes) เป็นชนิดของมะเร็งที่มีอุบัติการณ์การเสียชีวิตเป็นอันดับ 1 ถึง 2 และในขณะเดียวกันก็จัดว่าเป็นชนิดของมะเร็งที่มีอุบัติการณ์การเสียชีวิตเป็นอันดับ 3 ของโลก และอุบัติการณ์เริ่มมากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นในทวีปอเมริกาหรือในทวีบยุโรปก็ตาม (Llovet JM et al., 2008, Walzer N and Kulik LM, 2008) โดยทั่วไป ผู้ป่วยที่เป็น HCC จะมีชีวิตอยู่เพียงแค่ 6-20 เดือนเมื่อเริ่มวินิจฉัยว่าเป็นแล้ว เนื่องมาจาก liver failure และการทำงานของเซลล์ตับเสียไป ดังนั้นจะเห็นได้ว่าไม่ว่าจะเป็นมะเร็งชนิดใดๆก็ตาม มะเร็งจัดว่าเป็นโรคที่คุกคามชีวิตของผู้ที่เป็นอย่างมาก อีกทั้งมีแนวโน้มที่อุบัติการณ์การเกิดและการเสียชีวิตจะมากขึ้นเรื่อยๆ การวิจัยและค้นคว้าเพื่อพัฒนาและหาวิธีที่เฉพาะ ที่จะจัดการทำลายเซลล์มะเร็งหรือยับยั้งการ proliferation, differentiation และ growth ของเซลล์มะเร็ง โดยที่พยายามจะให้เกิดผลกระทบกับเซลล์ปกติให้น้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นได้ เป็นไปอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ในอดีตจนปัจจุบัน วิธีหนึ่งที่ในปัจจุบันนี้ได้รับความสนใจศึกษามาก คือ ความพยายามลด nutrients ซึ่ง supply การ growth และ differentiation ของเซลล์มะเร็ง วิธีการหนึ่ง คือการยับยั้งหรือทำลายการเกิดเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) ที่ไปเลี้ยงกลุ่มเซลล์มะเร็ง (Ribatti D, 2008, He T et al., 2007, Zhong H and Bowen JP, 2006) แต่อย่างไรก็ตาม วิธีการนี้ก็ยังไม่ประสบความสำเร็จดังที่ตั้งจุดประสงค์ไว้ เนื่องมาจากการที่ขบวนการ angiogenesis เป็น physiological process ซึ่งถูกควบคุมด้วยขบวนการและปัจจัยต่างๆที่ซับซ้อน เนื่องจาก angiogenesis จะเกิดเมื่อเกิดความไม่สมดุลกันระหว่าง the proangiogenic factors และ angiogenic inhibitors กลไกการทำงานรวมทั้งการควบคุม angiogensis ของ proangiogenic factors และ angiogenesis factors ก็ยังมีขบวนการ signaling pathway ที่ค่อนข้างซับซ้อนและยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอที่จะอธิบายได้อย่างชัดเจน (Mousa SA et al., 2006)

ดังนั้นผู้วิจัยจึงให้ความสำคัญกับอีกวิธีหนึ่งที่มีความเป็นไปได้มากที่สุดที่จะเป็นวิธีที่จะสามารถลดการ growth และ differentiation ของเซลล์มะเร็งได้ และมีข้อได้เปรียบมากกว่าวิธีอื่นๆ คือการลดการ growth และ differentiation ที่จำเพาะที่ตัวเซลล์มะเร็ง โดยการลดการนำเข้าของ nutrients ซึ่ง supply การ growth และ differentiation ของเซลล์มะเร็ง โดยที่ไม่ส่งผลกระทบกับเซลล์ปกติอื่นๆของร่างกาย หลักการของวิธีการนี้ มีข้อมูลที่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน คือ เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีอัตราของขบวนการ glycolysis และมีการสร้าง ATP ที่ mitochondria สูงกว่าเซลล์ปกติ (DeBerardinis RJ et al., 2008, Meadows AL et al., 2008, (DeBerardinis RJ et al., 2007, Fukuda H et al., 2002) โดยพบว่า เซลล์มะเร็งจะมีอัตราของ lipogenesis สูงมาก มากกว่าเซลล์ปกติซึ่งมีค่อนข้างต่ำ (Meadows AL et al., 2008, DeBerardinis RJ et al., 2007) การที่เซลล์มะเร็งมี lipogenesis ที่สูง ก็เพื่อใช้ในการสร้าง cell membrane และส่วนประกอบต่างๆของ cell membrane ซึ่งได้แก่ phospholipids, cholesterol, sphingolipids และ lipid rafts ส่วนประกอบต่างๆเหล่านี้รวมเรียกว่า microdomains ซึ่งมีความสำคัญ คือเกี่ยวข้องกับขบวนการ signal transduction, intracellular trafficking, cell polarization และ cell migration เป็นต้น (Bagnat M and Simons K, 2002, Manes S et al., 1999, Ikonen E and Simons K, 1998) งานวิจัยที่ยับยั้ง enzymes ที่ใช้ในขบวนการ lipid biosynthesis รายงานถึงการลดลงของการ accumulation ของ fatty acid ภายในเซลล์มะเร็ง ซึ่งส่งผลลด cell proliferation การสูญเสีย cell viability และลด tumor size (Brusselmans K et al., 2005, Hatzivassillou G et al., 2005, Pizer ES et al., 1996) ซึ่งในขณะที่การยับยั้ง lipid biosynthesis นี้ไม่ส่งผลกระทบต่อทั้ง cell proliferation และ viability ของเซลล์ปกติ เช่นเซลล์ fibroblast (Chajes V et al., 2006, Brusselmans K et al., 2005, Pizer ES et al., 1996, Kuhajda FP et al., 1994) นอกจากวิธีการดังกล่าวนี้แล้ว ยังมีงานวิจัยที่การ growth และ proliferation ของเซลล์มะเร็ง โดยการลดการนำ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis คือ citrate ซึ่งมีแหล่งที่มาทั้งในเซลล์เองและนอกเซลล์ แหล่งที่มาภายในเซลล์มาจากการที่ citrate ถูก transport โดย citrate carrier ที่ mitochondrial membrane (Kaplan RS et al., 1990) ส่วนแหล่งภายนอกเซลล์นั้น citrate จะถูก uptake เข้ามาในเซลล์โดย sodium-dependent citrate transporter เป็นหลัก (Inoue K et al., 2002, 2003, Fei YJ et al., 2004) การลดลงของ citrate ภายในเซลล์โดยการลดการ transport citrate จาก mitochondria โดยการทำ selectively silencing mitochondrial citrate transport โดยเทคนิค small interfering RNA (siRNA) รายงานผลว่ามีการลดลงของ lipid biosynthesis ในเซลล์มะเร็งได้ประมาณ 40% (Mizuarai S et al., 2005) ดังนั้นจะสามารถสรุปได้ว่าแหล่งที่มาของ citrate จากภายนอกเซลล์น่าจะมีความสำคัญในการเป็นแหล่งของ substrate ของขบวนการ lipogenesis มากกว่าแหล่งที่มาจากภายในเซลล์

ในปัจจุบันสมุนไพรนานาชนิดถูกใช้เป็นทั้งยาและอาหาร เช่น พริกไทย และ ดีปลี เป็นสมุนไพรไทยที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวางในชีวิตประจำวันโดยใช้เป็นเครื่องเทศเพื่อปรุงรส

อาหาร สารที่เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของพริกไทยและดีปลี คือ ไพเพอรีน (Piperine or (1-Piperoyl piperidine)) {1-[5-(1,3)-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2,4-pentadienyl]piperidine} จากการศึกษาผลของ piperine ใน cell culture พบว่า piperine มีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและคุณสมบัติของ cell membrane (membrane dynamics) (Khajuria A. et al., 2002) ส่วนการศึกษาผลในเชิง cytotoxicity ของ piperine พบว่ามีฤทธิ์ ส่งเสริมการเกิด DNA damage ซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยสาร benzo[a]pyrene (B[a]P) ในเซลล์ V-79 lung fibroblast cells โดยมีผลลดการทำงานของglutathione S-transferase (GST) และ uridine diphosphate glucuronyl transferase (UDP-GTase) (Chu CY et al., 1994) และผลในเชิง cytotoxicity ยังพบอีกว่า piperine มีผล concentration-dependent ในการลด survival ของ primary cultured neurons จากส่วนต่างๆของ rat brain (Unchern S. et al, 1994) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลของ piperine ในเชิง anti-cancer effects พบว่า piperine มีผลanti-proliferative effects ต่อ human colon cancer cells (Duessel S et al., 2008) การศึกษาใน rat PC-12 cells (adrenal gland, pheochromocytoma) พบว่าpiperine มีผลทำให้เกิด reactive oxygen species, ลด glutathione (GSH) ซึ่งส่งผลทำให้เกิด mitochondrial dysfunction (Lee CS et al., 2006)

ส่วนการศึกษาผลของ Piperine การสร้าง lipegenesis โดยเฉพาะในเซลล์มะเร็ง ซึ่งมีอัตราของ cellular lipogenesis สูงมาก มากกว่าเซลล์ปกตินั้นยังไม่มีรายงานปรากฏเลย งานวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งวิจัยศึกษาผลของ Piperine ในการลดหรือสามารถยับยั้ง cellular lipogenesis โดยในขั้นต้นนี้ จะมุ่งเน้นการลดลงของการ นำ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis คือ citrate ซึ่งแหล่งของ citrate นั้นมีแหล่งที่มาทั้งในเซลล์เองและนอกเซลล์ ภายนอกเซลล์นั้น citrate จะถูก uptake เข้ามาในเซลล์โดย sodium-dependent citrate transporter เป็นหลัก การลดลงของ cellular lipogenesis จะส่งผลลด cell proliferation และ cell viability ซึ่งในขณะที่การยับยั้ง lipid biosynthesis นี้ไม่ส่งผลกระทบต่อทั้ง cell proliferation และ viability ของเซลล์ปกติ ตามที่ได้กล่าวถึงข้างต้น

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์มุ่งเน้นไปที่ศึกษาบทบาทของ Piperine ต่อการนำ citrate จากภายนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์ โดยผ่านทาง citrate cotransporter ต่อขบวนการ lipogenesis และต่อการ growth และ proliferation ของเซลล์มะเร็ง การที่เซลล์มะเร็งมีอัตราของ lipogenesis สูงมาก มากกว่าเซลล์ปกติซึ่งมีค่อนข้างต่ำ ประกอบกับการที่ citrate เป็นแหล่งของ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis ดังนั้นการยับยั้งการ uptake citrate เข้าเซลล์ มีความเป็นไปได้สูงที่จะเป็นวิธีที่สามารถลดการ growth และ proliferation ของเซลล์มะเร็งได้ และน่าจะมีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งสูงเช่นเดียวกัน และเพื่อเป็นข้อมูลยืนยันว่า Piperine สามารถลดอัตราการสร้าง cellular lipogenesis ซึ่งจะส่งผลลดอัตราการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ และนำไปสู่การสนับสนุนการบริโภคสมุนไพรไทยเพื่อเป็นอีกแนวทางในการรักษาโรคมะเร็งต่อไป รวมทั้งงานวิจัยนี้จะสามารถนำไปพัฒนาและปรับปรุงวิธีการรักษามะเร็งในมนุษย์ที่มีประสิทธิภาพมาก และมีความจำเพาะต่อเฉพาะเซลล์มะเร็งต่อไปในอนาคตได้