สมมุติฐานของการวิจัยในครั้งนี้ คือ piperine สามารถลด cytosolic citrate accumulation โดยการยับยั้งการสร้าง cellular fatty acid และส่งผลต่อการ growth และ proliferation ของเซลล์มะเร็ง

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลของสาร piperine ต่อการยับยั้งการ uptake ของ citrate จากภายนอกเซลล์ผ่านทาง sodium-dependent citrate transporter NaCT
2. เพื่อศึกษาผลของสาร piperine ต่อ cellular lipid biosynthesis, cell growth และ cell proliferation ในเซลล์มะเร็งชนิด HepG2

ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการทำวิจัย

จากผลงานวิจัยเกี่ยวกับเซลล์มะเร็งในปัจจุบันนี้ พบว่าเซลล์มะเร็งจะมีอัตราของ lipogenesis สูงมาก มากกว่าเซลล์ปกติซึ่งมีค่อนข้างต่ำ การที่เซลล์มะเร็งมี lipogenesis ที่สูง ก็เพื่อใช้ในการสร้าง cell membrane และส่วนประกอบต่างๆของ cell membrane ซึ่งมีความสำคัญเกี่ยวข้องกับขบวนการ signal transduction, intracellular trafficking, cell polarization และ cell migration เป็นต้น ผลงานวิจัยได้รายงานว่า การยับยั้ง enzymes ที่ใช้ในขบวนการ lipid biosynthesis พบการลดลงขอการ accumulation ของ fatty acid ภายในเซลล์มะเร็ง ซึ่งส่งผลลด cell proliferation การสูญเสีย cell viability และลดขนาดของเซลล์มะเร็ง ซึ่งในขณะที่การยับยั้ง lipid biosynthesis นี้ไม่ส่งผลกระทบต่อทั้ง cell proliferation และ viability ของเซลล์ นอกจากวิธีการดังกล่าวนี้แล้ว งานวิจัยลดการนำ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis คือ citrate จากแหล่งที่มาภายในเซลล์คือ citrate carrier ที่ mitochondrial membrane รายงานผลว่ามีการลดลงของ lipid biosynthesis ในเซลล์มะเร็งได้ประมาณ 40% ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าแหล่งที่มาของ citrate จากแหล่งอื่นน่าจะมีความสำคัญต่อ lipid biosynthesis มากกว่าภายในเซลล์ ซึ่งแหล่งที่มาจากภายนอกเซลล์คือการที่ citrate ถูก uptake เข้าเซลล์โดย sodium-dependent citrate cotransporter

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์มุ่งเน้นไปที่ความสำคัญของ citrate จากภายนอกเซลล์ต่อขบวนการ lipogenesis และต่อการเจริญ รวมทั้งการ proliferation ของเซลล์มะเร็ง การที่เซลล์มะเร็งมีอัตราของ lipogenesis สูงมาก มากกว่าเซลล์ปกติซึ่งมีค่อนข้างต่ำ ประกอบกับการที่ citrate เป็นแหล่งของ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis ดังนั้นการยับยั้งการ uptake citrate เข้าเซลล์ มีความเป็นไปได้สูงที่จะเป็นวิธีที่สามารถลดการ growth และ proliferation ของเซลล์มะเร็งได้ และน่าจะมีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งสูงเช่นเดียวกัน โดยผู้วิจัยมุ่งเน้นผลของสาร piperine ต่อการ uptake citrate จากภายนอกเซลล์ เข้ามาใช้เพื่อเป็น substrate ในการสร้าง cellular lipid จากการศึกษาผลของ piperine ใน in vitro และ in vivo พบว่ามีผลในเชิงเภสัชวิทยาและสรีรวิทยามากมาย ทั้งในด้านเชิงบวกกับร่างกายเซลล์

และร่างกายของสัตว์ทดลอง และยังพบผลในเชิงลบ คือผล cytotoxicity ต่อเซลล์ และนอกจากนี้ในชิงการรักษา ยังพบว่าสาร piperine มีผล anti-cancer effects โดยพบว่า piperine มีผลanti-proliferative effects ต่อ human colon cancer cells และมีผลเกิด mitochondrial dysfunction ใน rat PC-12 cells (adrenal gland, pheochromocytoma) ส่วนการศึกษาผลของ Piperine การสร้าง lipegenesis โดยเฉพาะในเซลล์มะเร็งนั้น ยังไม่มีรายงานปรากฏเลย งานวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งวิจัยศึกษาผลของ Piperine ในการลดหรือสามารถยับยั้ง cellular lipogenesis โดยในขั้นต้นนี้ จะมุ่งเน้นการลดลงขอการ นำ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis คือ citrate จากแหล่งภายนอกเซลล์ ซึ่งจะถูก 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

Hypothesis

จากผลงานวิจัยเกี่ยวกับเซลล์มะเร็งในปัจจุบันนี้ พบว่าเซลล์มะเร็งจะมีอัตราของ lipogenesis สูงมาก มากกว่าเซลล์ปกติซึ่งมีค่อนข้างต่ำ การที่เซลล์มะเร็งมี lipogenesis ที่สูง ก็เพื่อใช้ในการสร้าง cell membrane และส่วนประกอบต่างๆของ cell membrane ซึ่งมีความสำคัญเกี่ยวข้องกับขบวนการ signal transduction, intracellular trafficking, cell polarization และ cell migration เป็นต้น ผลงานวิจัยได้รายงานว่า การยับยั้ง enzymes ที่ใช้ในขบวนการ lipid biosynthesis พบการลดลงขอการ accumulation ของ fatty acid ภายในเซลล์มะเร็ง ซึ่งส่งผลลด cell proliferation การสูญเสีย cell viability และลดขนาดของเซลล์มะเร็ง ซึ่งในขณะที่การยับยั้ง lipid biosynthesis นี้ไม่ส่งผลกระทบต่อทั้ง cell proliferation และ viability ของเซลล์ นอกจากวิธีการดังกล่าวนี้แล้ว งานวิจัยลดการนำ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis คือ citrate จากแหล่งที่มาภายในเซลล์คือ citrate carrier ที่ mitochondrial membrane รายงานผลว่ามีการลดลงของ lipid biosynthesis ในเซลล์มะเร็งได้ประมาณ 40% ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าแหล่งที่มาของ citrate จากแหล่งอื่นน่าจะมีความสำคัญต่อ lipid biosynthesis มากกว่าภายในเซลล์ ซึ่งแหล่งที่มาจากภายนอกเซลล์คือการที่ citrate ถูก uptake เข้าเซลล์โดย sodium-dependent citrate cotransporter

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์มุ่งเน้นไปที่ความสำคัญของ citrate จากภายนอกเซลล์ต่อขบวนการ lipogenesis และต่อการเจริญ รวมทั้งการ proliferation ของเซลล์มะเร็ง การที่เซลล์มะเร็งมีอัตราของ lipogenesis สูงมาก มากกว่าเซลล์ปกติซึ่งมีค่อนข้างต่ำ ประกอบกับการที่ citrate เป็นแหล่งของ substrate ที่จำเป็นและใช้ในขบวนการ lipogenesis ดังนั้นการยับยั้งการ uptake citrate เข้าเซลล์ มีความเป็นไปได้สูงที่จะเป็นวิธีที่สามารถลดการ growth และ proliferation ของเซลล์มะเร็งได้ และน่าจะมีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งสูงเช่นเดียวกัน โดยผู้วิจัยมุ่งเน้นผลของสาร piperine ต่อการ uptake citrate จากภายนอกเซลล์ เข้ามาใช้เพื่อ