บทความปริทรรศน์

นาโนเทคโนโลยีกับการรักษาและการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็ง

รัชดา เครสซี่*

ปัญหาหลักของยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งที่ใช้อยู่ในปัจจุบันนี้คือผลข้างเคียงของยาที่มีต่ออวัยวะ และเซลล์ปกติอื่นๆ ในร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งในบางครั้งผลข้างเคียงนั้นมีมากจนเป็นสาเหตุการตาย หรือเป็นสาเหตุที่ต้องยุติการรักษาก่อนที่จะเห็นผลการรักษาชะอีก จึงเป็นที่มาของแนวความคิดที่ว่า ถ้าเราสามารถคิดค้นหรือผลิตยาที่สามารถเดินทางไปถึงก้อนเนื้อมะเร็งได้โดยตรงโดยไม่ทำปฏิกริยา กับส่วนอื่นๆ ของร่างกายน่าที่จะทำให้ได้วิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและเป็นอันตรายน้อยลง

ในช่วงไม่กีปีที่ผ่านมานี้มีคำศัพย์คำหนึ่งที่ปลุกกระแสความก้าวหน้าในวงการวิทยาศาสตร์เป็นอย่างมาก คือคำว่า "นาโนเทคโนโลยี" คำว่านาโนมีรากศัพท์มาจากภาษากรีก แปลว่าหนึ่งในพันล้าน (1 ใน 10^9) เนื่องจากเป็นเทคโนโลยีที่ว่าด้วยการทำงานของโครงสร้างใดๆ ในระดับที่น้อยกว่า 1 ไมโครเมตร เซลล์เม็ดเลือดมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 2-5 ไมโครเมตร นั่นคือตอนนี้เรากำลังพูด ถึงระดับ โครงสร้างที่เล็กกว่าเซลล์ ว่ากันว่าเส้น DNA มีขนาดความกว้างประมาณ 2 นาโนเมตร และถ้านำไฮโดรเจนอะตอมจำนวน 10 อะตอมมารวมกันก็จะได้เป็นโมเลกุลที่มีขนาดประมาณ 1 นาโนเมตร ดังนั้นคำว่านาโนเทคโนโลยีจึงเป็นการพูดถึงเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับการจัดการโครงสร้าง พื้นฐานของ สสารต่างๆ (คือโครงสร้างที่เล็กที่สุดของสสารใดๆ ที่ยังคงแสดงคุณลักษณะเฉพาะตัว ของความ เป็นสารนั้นๆ เช่น โครงสร้างที่เล็กที่สุดของเกลือแกง ที่ยังแสดงถึงความเป็นเกลือแกงอยู่ คือโมเลกุลของ NaCl) เพื่อการนำมาใช้ประโยชน์ ไม่ว่าจะเป็นในด้านของทางการแพทย์ วิทยาศาสตร์ ธุรกิจ หรืออุตสาหกรรม ซึ่งในส่วนของความก้าวหน้าทางด้านการตรวจวินิจฉัยและการรักษาโรคมะเร็งก็เป็นหนึ่งในผลที่เกิดมาจากความก้าวหน้าของนาโนศาสตร์นี้ด้วย

นาโนเทคโนเทคโนโลยีกับการรักษาโรคมะเร็ง

ได้มีการศึกษาจำนวนมากในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาที่แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการที่จะควบคุมการกระจายตัวของยาที่ใช้รักษามะเร็งให้อยู่ในเฉพาะในบริเวณที่เป็นมะเร็งเท่านั้นโดยอาศัย การทำงานของ "nanoparticles" ในการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์เพื่อประโยชน์ในการลดผลข้างเคียงของยา ที่อาจมีต่ออวัยวะหรือเซลล์ปกติอื่นให้น้อยที่สุด ก่อนที่จะพูดในรายละเอียดต่อไป จะขอพูดถึงลักษณะ เฉพาะที่สำคัญของเนื้อเยื่อมะเร็งที่ได้ถูกนำมาให้ในการออกแบบยารักษามะเร็งซึ่งก็คือระบบเส้นเลือด (vascularization)

ระบบเส้นเลือดในเนื้อเยื่อมะเร็ง

ระบบเส้นเลือดที่มีอยู่ในก้อนเนื้อมะเร็งค่อนข้างที่จะไม่เป็นระเบียบแบบแผน ดังนั้นในก้อนเนื้อมะเร็งจะมีทั้งส่วนที่มีเนื้อตาย (necrosis) เนื่องจากการขาดเลือดและส่วนที่มีการคั่งของเลือดมากเกินไปจนทำให้เกิดเลือดออก (hemorrhage) แต่โดยทั่วไปแล้ว ก้อนเนื้อมะเร็งจะมีเส้นเลือดอยู่อย่างหนาแน่นเพื่อช่วยในการขนส่งสาร

*แขนงวิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อาหารและอ๊อกซิเจนให้กับเนื้อเยื่อมะเร็งเองที่เจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ดังนั้นลักษณะความผิดปกติของระบบเส้นเลือดในเนื้อเยื่อมะเร็ง เมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อปกติพอจะสรุปได้ดังนี้คือ เซลล์เส้นเลือดส่วนใหญ่ (endothelial cells) ของบริเวณที่เป็นมะเร็ง จะแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เส้นเลือดมีลักษณะคดเคี้ยว และมี basement membrane ที่ผิดปกตินอกจาก นี้ ยังมีการสร้างสารที่ไปช่วยเพิ่ม permeability ของเส้นเลือดให้มากขึ้น สารเหล่านั้นได้แก่ vascular endothelial growth factor (VEGF), bradykinin, nitric oxide และ matrix metalloproteinase ผลก็คือจะทำให้มีสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ผ่านเข้าออกเส้นเลือดได้มากขึ้น โดยเชื่อว่าขนาดของรูผ่านเข้า-ออกของสารในเนื่อเยื่อมะเร็งจะมีค่า cutoff ในช่วง 380-780 nm[1,2] นอกเหนือจากลักษณะเส้นเลือดในเนื้อเยื่อมะเร็งจะต่างจากเนื้อเยื่อปกติแล้ว พบว่าส่วนประกอบของช่องว่างระหว่างเซลล์ (interstitial compartment) จะมีลักษณะที่จำเพาะคือมีแรงดันที่สูง นอกจากนี้ลักษณะของระบบน้ำเหลืองก็ไม่ แข็งแรงด้วย[3] จากลักษณะของเนื้อเยื่อมะเร็งทั้งหมดที่กล่าวไปแล้ว ดังนั้นการลำเลียงตัวยาใด ๆ ไปที่เนื้อเยื่อมะเร็งจะถูกควบคุมด้วยปัจจัยต่าง ๆ ดังต่อไปนี้คือ ลักษณะทางสรีระ (อย่างเช่นแรงดัน) และกายภาพ (ส่วนประกอบ โครงสร้าง และประจุรวม) ของ interstitial tissue และคุณลักษณะของยา (ขนาดโครงสร้าง ประจุ และความสามารถในการละลายน้ำ) ตัวอย่างเช่นภาวะที่เป็นกรดในเนื้อเยื่อมะเร็งจะทำให้เซลล์มะเร็งดื้อต่อยาที่มีลักษณะเป็นด่าง เนื่องจากยาเหล่านี้จะแตกตัวในสภาวะ ดังกล่าวทำให้ผ่าน membrane เข้าไปในเซลล์ไม่ได้

การใช้ nanoparticles เพื่อขนส่งยาไปยังเนื้อเยื่อมะเร็งเป้าหมาย

คำจำกัดความง่าย ๆของคำว่า nanoparticles ที่จะนำมาใช้ในการขนส่งยาคือเม็ดโพลีเมอร์ ที่ย่อยสลายได้ที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่า 1 μm ซึ่งมีการสร้างอยู่ 2 รูปแบบคือ nanospheres และ nanocapsules nanospheres จะเป็นโพลีเมอร์จะมีตัวยากระจายอยู่ทั่วทั้งเม็ด แต่ในขณะที่ nanocapsules จะเป็นเม็ดที่มีตัวยาอยู่ด้านในที่ถูกห่อหุ้มไว้ด้วยโพลีเมอร์ ดังนั้น nanocapsules จึงทำหน้าที่เหมือนเป็น "แหล่งจ่ายยา (reservior)" ให้กับร่างกายเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง ซึ่งถ้ามีการออกแบบอย่างเหมาะสมเชื่อว่า nanoparticles เหล่านี้จะสามารถส่งยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ และป้องกันการสลายตัวของยาก่อนที่ยาจะไปถึงบริเวณที่เป็นมะเร็ง ยิ่งไปกว่านั้นเนื่องจากลักษณะของเส้นเลือดในเนื้อเยื่อมะเร็งที่มีลักษณะยอมให้สารต่าง ๆผ่านเข้าออกได้มากขึ้น (leaky) และลักษณะ ของ interstitial tissues ที่มีแรงดันมากจะทำให้ nanoparticles เหล่านี้คั่งค้างและสะสมอยู่ตรงบริเวณที่เป็นมะเร็ง อย่างไรก็ตามพบว่า nanoparticles ที่ถูกพัฒนาขึ้นในการศึกษาช่วงแรก ๆ เป็นส่วนมากจะถูกจับกินโดย macrophage ภายหลังจากการฉีดเข้าทางเส้นเลือดจึงทำให้ มีการกำจัด particles เหล่านี้จากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว[4]

Long-circulating nanoparticles

ในเวลาต่อมาได้มีการออกแบบลักษณะโพลีเมอร์ที่จะไม่ถูกตรวจจับโดย macrophage และได้ มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่า nanoparticles รุ่นใหม่นี้จะมี half-life ในกระแสเลือดยาวนานขึ้น ซึ่งลักษณะที่สำคัญของ nanoparticles รุ่นใหม่ที่ทำให้ macrophage มองไม่เห็นนี้ คือ มีขนาดเส้นผ่าศูนย์ กลาง <100 nm และมีผิวด้านนอกที่ละลายน้ำได้ (hydrophilic) ซึ่งต่างจาก nanoparticle รุ่นแรก ๆ ที่ผิวด้านนอกจะไม่ละลายน้ำ (hydrophobic) ทำให้มีการไปกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา opsonization และถูกกำจัดออกโดย macrophage ดังกล่าว[5]

การศึกษาโดยนักวิจัยกลุ่มหนึ่ง ได้ทำการบรรจุยารักษามะเร็งที่มีชื่อว่า Taxol ลงใน nanosphere (taxol-loaded nanosphere) ที่ทำจากสารที่มีชื่อว่า polyvinylpyrrolidone ขนาดเส้นผ่า ศูนย์กลางประมาณ 50-60 nm จากนั้นฉีดให้กับหนู ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิด melanoma สายพันธุ์ B16F10 เข้าทางผิวหนัง ผลปรากฏว่าหนูที่ได้รับ taxol-loaded nanosphere มีการลดลงของขนาดของก้อนเนื้องอกและมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าหนูที่ได้รับ taxol อย่างเดียว (free taxol) อย่างมีนัยสำคัญ[6] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในลักษณะคล้าย ๆกันแต่เป็นการ conjugate ยารักษา มะเร็งที่มีชื่อว่า doxorubicin กับ dextran แล้วบรรจุลงใน nanosphere ที่ทำมาจาก

chitosan ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 100 nm ผลปรากฏว่า ให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพกว่า free doxorubicin อย่างมีนัยสำคัญ [7]

การเพิ่มประสิทธิภาพของยารักษามะเร็งในกลุ่ม antisense oligonucleotides โดย nanoparticles

วิธีการรักษามะเร็งอีกวิธีหนึ่งที่ได้มีการพัฒนามานานแล้วก็คือ antisense oligonucleotides (ODNs) ซึ่งอธิบายง่ายๆ ก็คือการใช้ oligonucleotide สายสั้นๆ ที่มีลำดับเบสที่คู่สมกับ mRNA ของยีนใดๆ อย่างเช่น oncogene หรือยีนที่ทำหน้าที่ส่งเสริมการเจริญลุกลามของเซลล์มะเร็งต่างๆ เพื่อยับยั้งการแสดงออกของยีนนั้นๆ โดยเป็นการยับยั้งที่ขั้นตอน translation พบว่าปัญหาหลักของการรักษาแบบนี้ก็คือ oligonucleotides เหล่านี้จะถูกทำจัดอย่างรวดเร็วโดยทั้ง exonuclease และ endonuclease ที่มีอยู่อย่างมากมายในร่างกายทำให้ประสิทธิภาพการรักษาไม่สูงเท่าที่ควรได้มีการนำ ODNS เหล่านี้มาบรรจุอยู่ใน nanoparticle พบว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของ ODNS ได้ดีพอๆกับการใช้การใช้ free ONDS แต่ใช้ความเข้มข้นที่ลดต่ำลงถึง 35 เท่า[8,9]

การแก้ไขภาวะการดื้อยาของเซลล์มะเร็งโดย nanoparticles

ปัญหาหนึ่งซึ่งพบได้บ่อยและทำให้ประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งไม่ได้เต็มที่ถึงแม้ว่ายาจะ เข้าไปอยู่ในเซลล์แล้วก็ตาม คือการที่ตัวเซลล์มะเร็งเกิดการเปลี่ยนแปลงที่พันธุกรรมแล้วก่อให้เกิดการ ดื้อต่อยา (multidrug resistance; MDR) ซึ่งหนึ่งในกลไกนั้นก็คือการเพิ่มการแสดงออกของยีนในกลุ่ม p-glycoprotein (Pgp) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีความสามารถในการขับยาออกนอกเซลล์ อย่างไรก็ตามพบว่า การดื้อยาเกิดได้จากหลายปัจจัย (multifactorials) ซึ่งอาจจะเกี่ยวเนื่องกับการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดสารออกจากเซลล์ อย่างเช่น glutothione S-transferase หรือการขับเคลื่อนยา ให้ไปอยู่ในถุง cytoplasmin acidic vesicle เพื่อลดการสัมผัสของยากับ DNA หรือ target enzyme ซึ่งอยู่ในนิวเคลียส[10] อย่างไรก็ตามได้มีหลายความพยายามที่จะเอาชนะ การทำงานของ Pgp-mediated MDR ไม่ว่าจะเป็นการให้ยารักษามะเร็งร่วมกับสารที่มีคุณสมบัติเป็น Pgp reversing agents (เช่น verapamil, amiodarone และ cyclosporin) หรือการบรรจุยาไว้ใน colloidal carrier (liposomes หรือ nanoparticles) ซึ่งเหตุผลที่เชื่อว่าทำไมแนวความคิดนี้จะได้ผล ก็เนื่องจากว่า Pgp จะทำงานโดยการขับยาออกจากเซลล์ได้ก็ต่อเมื่อตัวยานั้น อยู่ในส่วนของ plasma memebrane แต่ไม่สามารถที่จะขับยาที่อยู่ในส่วนของ cytoplasm หรือ lysosome ซึ่งจะเป็นส่วนที่ถูกเอาเข้าเซลล์โดยกระบวนการ endocytosis (ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ colloidal carrier)

ได้มีการศึกษาก่อนหน้านี้จำนวนมากที่พยายามทดสอบแนวความคิดนี้แต่ปรากฏว่าไม่ได้ผลตามคาด คือทั้ง free drug และ nanoparticle loaded drug มีลักษณะการกระจายตัวของยาอยู่ในเซลล์ในปริมาณที่พอๆ กันจนกระทั่งได้มีรายงานหนึ่งที่มีการบรรจุยา doxorubicin ลงใน nanoparticles ที่สลายตัวได้ (biodegradable nanosphere) ซึ่งทำมาจาก poly (isohexylcyanoacrylate; PIHCA) แล้วทำการทดสอบใน P388/ADR cell lines แล้วพบว่า[11] (1) cellular uptake ของยา doxorubicin ที่บรรจุอยู่ใน nanosphere จะสูงกว่า free doxorubicin (2) cellular uptake ไม่เปลี่ยนแปลง ถึงแม้ว่าจะมีการให้ร่วมกับ cyclosporin (Pgp reversing agent) ก็ตาม (3) เมื่อศึกษา ถึงลักษณะการขับออก พบว่ายาทั้งที่อยู่ในรูปของ nanoparticles หรือ free form มีอัตราการถูกขับออกเหมือนกัน และเมื่อทำการศึกษาลึกลงไปในรายละเอียดจึงพบว่า nanoparticles เหล่านี้ไม่ได้เข้าไปในเซลล์แต่เกาะตัวอยู่ที่บริเวณผิวเซลล์ แต่ทำหน้าที่ในการค่อยๆปล่อยให้ยาเข้าสู่เซลล์เมื่อเกิดการสลายตัวของตัว particles โดยการแพร่ผ่าน cell membrane เข้าไปในเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเกิด ion-pair ขึ้นระหว่างประจุลบของ cyanoacrylic acid (ซึ่งเป็น degradation product ของตัว nanoparticles) กับประจุบวกของตัวยา doxorubicin ทำให้ตัวยาไม่มีประจุและสามารถผ่านเข้าไปในเซลล์ได้ ดังนั้น โดยสรุปก็คือถ้าเราต้องการเอาชนะการดื้อยาของเซลล์มะเร็งเนื่องจากการทำงานของโปรตีน Pgp โดย การใช้ nanoparticles ตัวของ nanoparticle

ต้องมีลักษณะดังนี้คือ (1) ต้องสามารถที่ adhere อยู่ที่ผิวเซลล์ได้เพื่อที่จะได้เป็นแหล่งค่อยปล่อยยาให้เข้าไปเซลล์ (2) เกิดการปล่อยยาพร้อมไปกับการ สลายตัวของตัว nanoparticles (3) มีการ form ion pair กับประจุบวกของยาเพื่อให้ยามีลักษณะไม่มีขั้ว ดังนั้นลักษณะของ nanoparticles ที่ไม่เป็นไปตามนี้อาจเป็นเหตุผลว่าทำไมในการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี้จึงไม่ได้ผล

ยิ่งไปกว่านั้นยังได้มีการทดลองโดยบรรจุยา doxorubicin และ MDR reversing agent (cyclosporin) ร่วมกันใน nanoparticles เดียวกันพบว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาได้ดียิ่งขึ้นไปอีก[12] เนื่องจากตัว nanoparticles ก็จะช่วยในเรื่องของการส่งยาเข้าไปในเซลล์ ในขณะที่ cyclosporin ก็จะช่วยในเรื่องของการยับยั้งการทำงานของ Pgp

การออกแบบ nanoparticles เพื่อช่วยในการนำส่งยาไปยังเซลล์มะเร็งที่จำเพาะกับ molecular targets

ได้มีการศึกษาจำนวนมากที่พยายามจะใช้วิธีการทาง molecular targeting ในการที่จะส่งยา ไปยังเซลล์เป้าหมายอย่างจำเพาะ ไม่ว่าจะโดยการอาศัยการจับกันอย่างจำเพาะระหว่าง ligand-receptor หรือ antibody-antigen ยิ่งไปกว่านั้นในบางกรณีการใช้ molecular targets เหล่านี้ยัง ทำให้เกิดการนำยาเข้าเซลล์แบบที่ไม่ใช่แค่เฉพาะการแพร่ (receptor-mediated cell internalization) ได้อีกด้วย

ตัวอย่างเช่นโดยการอาศัยความรู้ที่ว่าเซลล์มะเร็งจะมีการเพิ่มการแสดงออกของ folate receptor ที่ผิวเซลล์ จึงได้มีการพัฒนา folate-conjugated nanoparticle เพื่อที่จะใช้ส่งยาไปยังเซลล์ มะเร็งอย่างจำเพาะ[13] ซึ่งให้ผลที่น่าสนใจมากคือ พบว่า nanoparticle เหล่านี้จับกับ folate binding protein ด้วย affinity ที่สูงกว่า free folate ถึง 10 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่า folate-conjugated nanoparticles นี้ยังถูกรับเข้าไปเฉพาะเซลล์ที่มี receptor ต่อ folate (KB3-1 cells) แต่ไม่เข้าไปใน เซลล์ที่ไม่มี folate receptor (MCF-7 cells) [13] แสดงถึงความจำเพาะของการทำงาน

นอกเหนือจากการอาศัย molecular targets ที่จำเพาะในการส่งยาไปยังเซลล์มะเร็งแล้วอีกส่วนหนึ่งที่มีการศึกษาค่อนข้างมากคือ การใช้อนุภาคแม่เหล็กระดับนาโน (magnetic nanoparticles) ก็เป็นอีกวิธีการหนึ่งที่ได้ถูกนำมาใช้ในการขนส่งยาโดยอนุภาคแม่เหล็กจะยึดติดกับยา จากนั้นใช้แรง แม่เหล็กจากภายนอกในการควบคุมบังคับยาให้ไปยังส่วนที่เป็นมะเร็งเหมือนกับการดึงเหล็กให้เคลื่อน ไปในท่อโดยใช้แม่เหล็กบังคับอยู่ด้านนอกของท่อ[14] นอกจากนี้ยังมีการออกแบบให้โครงสร้างโพลีเมอร์เปิดออกเฉพาะเมื่อถูกกระตุ้นด้วยเอนไซม์ที่ผลิตได้โดยเนื้อเยื่อมะเร็งเท่านั้น ก็จะทำให้การนำส่งยาเป็นไปอย่างจำเพาะ [15]

นาโนเทคโนโลยีกับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง

สำหรับการตรวจวัดนอกร่างกาย (*In vitro*)

Nanoparticles ได้ถูกนำมาใช้ตรวจสอบทั้งจำนวนและลักษณะความรุนแรงของเซลล์มะเร็ง โดยการช่วยในการปกป้องตัว marker ที่ใช้ตรวจให้พ้นจากการทำลายและรวบรวบให้อยู่ ณ ตำแหน่งที่เป็นมะเร็ง ตัวอย่างเช่น มีการใช้ fluorescence polystrylene nanospheres ซึ่งติดอยู่กับ streptavidin สำหรับการตรวจหาสารที่สร้างออกมาจากเซลล์มะเร็ง (A431 cell line) ที่ชื่อว่า epidermal growth factor (EGFR) โดยเทคนิค single color flow cytometry และพบว่าสามารถ เพิ่มความไว (sensitivity) ได้ถึง 25 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ fluorescein ติดกับ streptavidin[16] ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการบรรจุ fluorescein ไว้ใน nanospheres จะมีการเกาะกลุ่มกันของสารเรืองแสงทำให้มีการเรืองแสงที่มากกว่า เมื่อสารเรืองแสงโมเลกุลเดี่ยวๆ ที่ ใช้กันมา ก่อนหน้านี้

สำหรับการตรวจวัดในร่างกาย (*In vivo*)

การบรรจุสารที่ใช้ฉีดเข้าไปในร่างกาย (Contrast agent) เพื่อตรวจตรวจการลุกลามของโรค มะเร็งใน nanoparticles จะช่วยในการลำเลียงสารเหล่านี้ไปยังอวัยวะเป้าหมายได้มากขึ้น[17] อันเนื่องมาจากลักษณะของเนื้อเยื่อมะเร็งดังที่กล่าวไปข้างต้น ดังนั้นจึงได้มีการใช้ colloidal particle ที่ติดฉลากในเชิง radiodiagnostic agents ในขณะเดียวกันก็ได้มีการใช้ (บ้างก็อยู่ในระหว่างการทดสอบ) non-labeled colloidal particles เพื่อการวินิจฉัยโรคมะเร็ง โดยอาศัยเทคนิค computed tomog-

raphy และ NMR imaging

CT scan เป็นวิธีการที่มี sensitivity และ specificity สูงมาก สามารถช่วยในการบอกถึง ระยะของโรค โดยสามารถใช้ดูการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง กระดูกและตับ nanoparticles ได้ถูกนำมาช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ CT scan ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง เพื่อดูการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองโดยการฉีด iodinated nanoparticles เข้าทางกระดูก สันหลังพบว่าสามารถตรวจสอบระบบน้ำเหลืองของสัตว์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากตัว particles จะถูกจับกินโดย macrophage จึงทำให้ particles เหล่านี้ไปสะสมอยู่ตามต่อมน้ำเหลือง (target tissues) ทำให้สามารถตรวจจับสัญญาณได้ชัดเจน[18,19]

มุมมืดของนาโนเทคโลยี: Safety issue

จะเห็นได้ว่าจากผลความเจริญก้าวหน้าทางด้านวัสดุศาสตร์ระดับนาโน เป็นที่มาของพัฒนาการทางด้านการแพทย์ต่างๆ มากมาย ซึ่งที่กล่าวไปทั้งหมดนั้นเป็นเพียงแค่ตัวอย่างบางส่วนเท่านั้น อย่างไรก็ตามเกี่ยวกับ nanotechnology นี้เนื่องจากยังเป็นเทคโนโลยีที่ใหม่ทำให้ยังมีอีกหลายด้านที่เราอาจจะยังไม่มีความรู้ที่ดีพอ (หรืออย่างน้อยเรายังไม่ทราบว่าเรายังไม่มีความรู้ที่ดีพอ) ตัวอย่างที่พอจะยกให้เห็นได้ชัดก็คือวัสดุที่ถูกผลิตขึ้นมาด้วย nanotechnology นี้ เช่น สีเคลือบรถที่ป้องกันการขูดขีด หรือไม้ตีเทสนิส วัสดุบุภายในตู้เย็นที่ป้องกันการเจริญของ microorganism ถึงแม้ว่าจะไม่ได้มีการใช้วัสดุเหล่านี้ในร่างกาย แต่สิ่งที่อาจจะเกิดขึ้นได้ก็คือเมื่อมีการทิ้งวัสดุนาโนเหล่านี้ไปในสิ่งแวดล้อมแล้วเกิดการสลายตัว ผลผลิตที่ได้จากการสลายตัวเหล่านี้อาจก่อให้เกิดปัญหาตามมาได้ซึ่งลักษณะอย่างหนึ่งของพวก nanoparticles เหล่านี้ที่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้ก็คือ ความสามารถ ที่จะผ่านเข้า-ออกเซลล์ได้ ประกอบกับความสามารถที่จะ absorb เอาสารอื่นๆ เช่น toxin หรือ microorganism ต่างๆ เข้าที่ผิว particles เมื่อเราสัมผัสกับ particles เหล่านี้ซึ่งปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อมอาจก่อให้เกิดการรับเอา toxin หรือ microorganism เหล่านี้เข้าไปโดยไม่รู้ตัว โดยการซึมผ่านผิวหนังเราเข้าไปได้ หรือแม้แต่การที่ตัววัสดุเหล่านี้ไปเกิดการสะสมอยู่ในตัวของสิ่งมีชีวิต ที่เรากินเป็นอาหารซึ่งสุดท้ายก็ไปสะสมอยู่ในร่างกายของคนเราและ nanoparticles เหล่านี้อาจไปมีผลต่อระบบการทำงานต่างๆ ของร่างกายได้ไม่ว่าจะเป็นระบบภูมิคุ้มกัน ระบบการส่งกระแส ประสาทเป็นต้น

จุดที่น่าเป็นห่วงมากยิ่งไปกว่านั้นก็คือในส่วนของวัสดุนาโนที่นำมาพัฒนา เพื่อใช้ฉีดเข้าสู่ ร่างกาย เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ต่างๆว่าตัวของ nanoparticles ต่างๆเหล่านี้ภายหลังการใช้งานเสร็จแล้ว (เช่นภายหลังการส่งยาเสร็จแล้ว) จะมีผลทั้งระยะสั้นและระยะยาวต่อร่างกายของคนเราอย่างไร ดังนั้นในการพัฒนา nanoparticles เพื่อการใช้งานในร่างกายนอกเหนือจากข้อสำคัญที่ว่า วัสดุนาโนเหล่านี้จะต้องเป็น biodegradable แล้ว อีกจุดหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ degradation products ที่เกิดขึ้นจะต้องไม่มีความเป็นพิษด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากว่า ศาสตร์นี้ยังค่อนข้างใหม่จึงจะต้องมีการเผื่อใจไว้ว่าถึงแม้ว่าเราจะมีการศึกษาและระวังเป็นอย่างดี แต่ก็ยังอาจเป็นไปได้ว่ายังมีผลข้างเคียงบางอย่างของวัสดุนาโนเหล่านี้ในแบบที่เราไม่ได้คาดคิดก็เป็นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Yuan, F., Dellian, M., Fukumura, D., et al. Vascular permeability in a human tumor xenograft: molecular size dependence and cutoff size. Cancer Res 1995; 55: 3752-3756.
2. Hobbs, S. K., Monsky, W. L., Yuan, F., et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 4607-4612.
3. Jain, R. K. Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. Cancer Res 1987; 47: 3039-3051.
4. Lenaerts, V., Nagelkerke, J. F., Van Berkel, T. J., et al. In vivo uptake of polyisobutyl cyanoacrylate nanoparticles by rat liver Kupffer, endothlial, and parenchymal cells. J Pharm Sci 1984; 73: 980-982.

5. Moghimi, S. M. and Szebeni, J. Stealth liposomes and long circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties. Prog Lipid Res 2003; 42: 463-478.
6. Sharma, A. and Straubinger, R. M. Novel taxol formulations: preparation and characterization of taxol-containing liposomes. Pharm Res 1994; 11: 889-896.
7. Mitra, S., Gaur, U., Ghosh, P. C., and Maitra, A. N. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. J Control Release 2001; 74: 317-323.
8. Lambert, G., Bertrand, J. R., Fattal, E., et al. EWS fli-1 antisense nanocapsules inhibits ewing sarcoma-related tumor in mice. Biochem Biophys Res Commun 2000; 279: 401-406.
9. Tanaka, K., Iwakuma, T., Harimaya, K., Sato, H., and Iwamoto, Y. EWS-Fli1 antisense oligodeoxynucleotide inhibits proliferation of human Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor cells. J Clin Invest 1997; 99: 239-247.
10. Larsen, A. K., Escargueil, A. E., and Skladanowski, A. Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents. Pharmacol Ther 2000; 85: 217-229.
11. Cuvier, C., Roblot-Treupel, L., Millot, J. M., et al. Doxorubicin-loaded nanospheres bypass tumor cell multidrug resistance. Biochem Pharmacol 1992; 44: 509-517.
12. Soma, C. E., Dubernet, C., Bentolila, D., Benita, S., and Couvreur, P. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and cyclosporin A in polyalkylcyanoacrylate nanoparticles. Biomaterials 2000; 21: 1-7.
13. Stella, B., Arpicco, S., Peracchia, et al. Design of folic acid-conjugated nanoparticles for drug targeting. J Pharm Sci 2000; 89: 1452-1464.
14. Ito, A., Shinkai, M., Honda, H., and Kobayashi, T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. J Biosci Bioeng 2005; 100: 1-11.
15. Farokhzad, O. C., Jon, S., Khademhosseini, A., Tran, T. N., Lavan, D. A., and Langer, R. Nanoparticle-aptamer bioconjugates: a new approach for targeting prostate cancer cells. Cancer Res 2004; 64: 7668-7672.
16. Bhalgat, M. K., Haugland, R. P., Pollack, J. S., and Swan, S. Green- and red-fluorescent nanospheres for the detection of cell surface receptors by flow cytometry. J Immunol Methods 1998; 219: 57-68.
17. Sakamoto, J. H., Smith, B. R., Xie, B., Rokhlin, S. I., Lee, S. C., and Ferrari, M. The molecular analysis of breast cancer utilizing targeted nanoparticle based ultrasound contrast agents. Technol Cancer Res Treat 2005; 4: 627-636.
18. Wisner, E. R., Katzberg, R. W., Griffey, S. M., Haley, P. J., Johnson, D. K., and Vessey, A. R. Characterization of normal and cancerous lymph nodes on indirect computed tomography lymphographic studies after interstitial injection of iodinated nanoparticles. Acad Radiol 1996; 3 Suppl 2: S257-260.
19. Wisner, E. R., Katzberg, R. W., Koblik, P. D., et al. Indirect computed tomography lymphography of subdiaphragmatic lymph nodes using iodinated nanoparticles in normal dogs. Acad Radiol 1995; 2: 405-412.