

กิตติพันธ์ ศิวะวรรณพงศ์ : การพัฒนาเชิงหน้าที่ของอนุภาคนาโนอินทรีย์เฉพาะทางเพื่อใช้
สำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็ง (DEVELOPMENT OF FUNCTIONALIZED
ORGANIC NANOPARTICLES FOR CANCER DIAGNOSIS AND THERAPY)
อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อัญญานี คำแก้ว, 96 หน้า.

การที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้รับการรักษาจากยาบางชนิดเป็นระยะเวลาที่ยาวนานอาจพบ
ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามมา เนื่องจากขนาดของอนุภาคที่ไม่เหมาะสม ทำให้ขับออกจากร่างกาย
ได้ช้าและนำไปสู่การสะสมของตัวยาที่อวัยวะต่าง ๆ จนเกิดความเป็นพิษขึ้น ดังนั้น เพื่อลดโอกาส
ในการสะสมตัวของอนุภาคยาที่อาจนำไปสู่ผลกระทบในระยะยาว อนุภาคนาโนซึ่ง
สามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็วผ่านระบบปัสสาวะ จึงมีความน่าสนใจต่อ
การศึกษาค้นคว้า เพื่อลดภาวะเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นให้ได้มากที่สุด งานวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายหลักในการ
สังเคราะห์อนุภาคนาโนของยาที่สามารถทำหน้าที่ได้ทั้งใช้วินิจฉัย ใช้ทำลายเนื้อเยื่อมะเร็งแบบโฟ
โตไดนามิกและสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านระบบปัสสาวะได้

โฟโพลิโอฟอบาย-เอ (Pa) ซึ่งเป็นสารไวแสงที่ไม่สามารถละลายน้ำได้ ถูกดัดแปลงให้
เชื่อมกับพอลิเอทิลีนไกลคอล (PEG) ด้วยปฏิกิริยาการเกิดพันธะเอไมด์ เพื่อสร้างอนุภาคนาโนคอก
ของ Pa-PEG ที่สามารถละลายน้ำได้ดี เมื่อทำการระบุเอกลักษณ์สมบัติเชิงแสงพบว่าอนุภาคนา
โนคอกของ Pa-PEG สามารถปลดปล่อยแสงฟลูออเรสเซนซ์ได้ดี นอกจากนั้น ความยาวคลื่นที่สาร
สามารถดูดกลืนได้สูงที่สุดในช่วงของแสงสีแดงเลื่อนไป (red-shift of Q-band) จาก 680 นาโนเมตร
ไปยัง 710 นาโนเมตร หลังจากการดัดแปลงสาร ทำให้เป็นประโยชน์ต่อการเกิดปรากฏการณ์การ
สร้างคลื่นความร้อนเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยแสงอีกด้วย จึงทำให้สามารถนำอนุภาคนาโนคอกของ
Pa-PEG ไปใช้ประโยชน์ในการติดตามด้วยภาพถ่ายแบบโฟโตอคูสติกได้ และเมื่อตรวจสอบ
ความสามารถในการสร้างออกซิเจนโมเลกุลเดี่ยว (singlet oxygen) ของอนุภาคนาโนคอกของ Pa-
PEG ในสารละลาย โดยการฉายแสงที่ความยาวคลื่น 660 นาโนเมตร พบว่ามีความสามารถในการ
สร้างออกซิเจนโมเลกุลเดี่ยวในปริมาณความเข้มข้นที่สูงกว่าโมเลกุล Pa อิสระ ซึ่งเป็นการยืนยัน
ความสามารถในการเกิดปรากฏการณ์โฟโตไดนามิกหลังเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำให้กับ
โมเลกุล Pa

การศึกษาความสามารถในการยับยั้งทำลายเซลล์มะเร็งในระดับเซลล์ (in vitro) พบว่าเซลล์มะเร็งที่ถูกบ่มด้วยอนุภาคนาโนของ Pa-PEG จะถูกทำลายเป็นจำนวนมากหลังการฉายแสงที่ความยาวคลื่น 660 นาโนเมตร นาน 30 นาที ทั้งนี้เมื่อทำการฉีดอนุภาคนาโน Pa-PEG เข้าสู่ระบบหมุนเวียนเลือดทางหางของหนูทดลองที่ถูกปลูกถ่ายมะเร็งไว้บนหลัง และทำการติดตามการสะสมของอนุภาคโดยการถ่ายภาพแสงฟลูออเรสเซนซ์และโฟโตอคูสติก พบว่าเทคนิคการถ่ายภาพทั้งสองให้ข้อมูลที่สอดคล้องกันว่าอนุภาคนาโนของ Pa-PEG จะสะสมตัวในความเข้มข้นสูงที่สุดที่ 8 ชั่วโมง หลังจากฉีดอนุภาคนาโนของ Pa-PEG เข้าสู่ร่างกายของหนูทดลองแล้ว ทำให้เลือกช่วงเวลาดังกล่าวในการทำการรักษาแบบโฟโตไดนามิก และพบว่าเซลล์มะเร็งถูกทำลายอย่างมีประสิทธิภาพด้วยการฉายแสงความยาวคลื่น 660 นาโนเมตร นอกจากนี้ จากการศึกษาการกระจายของอนุภาคนาโน Pa-PEG ในอวัยวะต่าง ๆ ด้วยเทคนิคการถ่ายภาพ พบว่ามีสัญญาณแสงฟลูออเรสเซนซ์และโฟโตอคูสติกความเข้มสูงที่ไตของหนูทดลองเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่น ๆ เป็นการบ่งชี้ว่าอนุภาคนาโน Pa-PEG นี้สามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยระบบปัสสาวะได้ดี ซึ่งสามารถทำให้ลดผลกระทบในระยะยาวของการรักษามะเร็งได้

ในงานวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้แสดงคุณสมบัติโดดเด่นและมีประสิทธิภาพของอนุภาคนาโนของ Pa-PEG ที่สามารถทำหน้าที่ได้ทั้งเป็นตัววินิจฉัยและทำลายมะเร็ง อีกทั้งยังสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายได้โดยง่าย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการศึกษเพิ่มเติมเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในระดับคลินิกต่อไป

KITTIPAN SIWAWANNAPONG : DEVELOPMENT OF
FUNCTIONALIZED ORGANIC NANOPARTICLES FOR CANCER
DIAGNOSIS AND THERAPY. THESIS ADVISOR : ASST. PROF.
ANYANEE KAMKAEW, Ph.D. 96 PP.

Pa-PEG ULTRA-SMALL NANOPARTICLES/ DUAL-MODAL IMAGING/
PHOTODYNAMIC THERAPY/ RENAL CLEARANCE/ TOXICITY

Some severe side effects can be observed in cancer patients who receive a treatment for a long time; moreover, some drug tend to accumulate inside the body organs due to its large size with sluggish elimination. Ultra-small nanomedicine is a promising approach that takes advantage of its small size to minimize the considerable long-term effect by being rapidly cleared out from the body via the renal pathway. Therefore, an ultra-small theranostic drug with renal excretable behavior is sought-after for improving human health. In this work, we reported a versatile ultra-small nanomaterial that can be both a cancer diagnostic and therapeutic agent for photodynamic therapy (PDT), with renal clearable function. Pyropheophorbide-a (Pa) was conjugated with polyethylene glycol to form Pa-PEG nanodots (NDs) via a facile amide bond coupling reaction. Optical characterization indicated that Pa-PEG NDs serve as fluorescent imaging agents. Moreover, a red-shift of the Q-band from 680 nm to 710 nm after modification offered photoacoustic imaging benefiting from heat pulse signal generation in the more extended NIR range. Singlet oxygen detection revealed that a higher singlet oxygen concentration was generated during 660 nm light irradiation compared to that of free Pa molecules in water, confirming the greater

occurrence of photodynamic effect. *In vitro* studies were carried out to confirm the PDT effect with cancer cells; most of the malignant cells were eradicated after cells were exposed to Pa-PEG NDs and light at 660 nm for 30 min. After intravenous injection of nanomaterials into the mice, fluorescence (FL), and photoacoustic (PA) dual-modal imaging consistently suggested that Pa-PEG NDs showed maximum concentration at the tumor site after 8 hours and this was the optimal time for *in vivo* PDT treatment. Finally, the tumors on mice injected with Pa-PEG NDs were effectively inhibited by PDT treatment. Furthermore, nanomaterial biodistribution displayed a higher FL/PA signal in kidneys over other organs, implying these ultra-small nanodots could pass through the kidney's filtration membrane, which would be rapidly eliminated out of the body to reduce the long-term effect. Therefore, we demonstrated the remarkable properties of Pa-PEG NDs that can be both *in vivo* diagnostic and photodynamic therapeutic agents with renal clearable behavior for future clinical translation.

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

School of Chemistry

Academic Year 2019

Student's Signature

Kittipon.

Advisor's Signature

