

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพและการออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมินด้วย
ปัญญาประดิษฐ์เพื่อพัฒนาเป็นสารยับยั้งโปรตีน BCL-2 ในมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก

AI-Assisted Design of Curcumin Derivatives as BCL-2 Inhibitors for Non-Small Cell
Lung Cancer Based on Structure–Activity Relationships

ภทียา อารุมาณี สิรินทร กัมพู

ชาธิฟ สุรินราช¹

¹โรงเรียนวิทยาศาสตร์จุฬารามราชวิทยาลัย สตุล อำเภอเมืองสตุล จังหวัดสตุล 91140

Email: phatiya.a@pccst.ac.th

บทคัดย่อ

มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC) เป็นมะเร็งปอดที่พบบ่อยที่สุด และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก หนึ่งในกลไกสำคัญที่ส่งเสริมการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง คือ การแสดงออกมากผิดปกติของโปรตีน B-cell lymphoma 2 (BCL-2) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis ส่งผลให้ BCL-2 กลายเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนายาต้านมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ยาที่ยับยั้ง BCL-2 ที่ใช้ใน ปัจจุบันยังมีข้อจำกัดด้านคุณสมบัติทางเภสัชกรรมและความปลอดภัย จึงมีความจำเป็นในการค้นหาสารต้นแบบชนิดใหม่ ที่มีประสิทธิภาพและความเหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นยา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง โครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพ (Structure–Activity Relationship; SAR) และออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมินด้วยแนวทาง ปัญญาประดิษฐ์และการออกแบบยาเชิงคอมพิวเตอร์ เพื่อพัฒนาเป็นสารยับยั้งโปรตีน BCL-2 สำหรับ NSCLC โดย ทำการศึกษาเคอร์คูมินและอนุพันธ์รวม 9 สาร ประกอบด้วยเคอร์คูมินอยด์ธรรมชาติ 3 สาร และอนุพันธ์ที่ออกแบบขึ้น ใหม่ 6 สาร ผ่านกระบวนการ Molecular Docking การจำลองพลวัตระดับโมเลกุล (Molecular Dynamics Simulation) เป็นเวลา 100 นาโนวินาที การคำนวณพลังงานยึดจับด้วยวิธี MM-PBSA และการประเมินคุณสมบัติความเป็นยาและความปลอดภัยด้วย ADMET Prediction ผลการศึกษาพบว่า D5 (Curcumin–Pyrazole) เป็นสารที่มี ศักยภาพสูงที่สุดในกลุ่มอนุพันธ์เคอร์คูมิน โดยให้ค่า Docking Score เท่ากับ -9.5 kcal/mol และค่า MM-PBSA Binding Free Energy เท่ากับ -41.3 kcal/mol ซึ่งดีกว่าเคอร์คูมินดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ผลการจำลองพลวัตระดับ โมเลกุลแสดงให้เห็นว่า D5 มีความเสถียรในการจับกับโปรตีน BCL-2 โดยมีค่า RMSD ต่ำกว่า 2.5 Å ภายหลังการปรับ สมดุลของระบบ นอกจากนี้ D5 ยังผ่านเกณฑ์ Lipinski’s Rule of Five ครบทุกข้อ มีการดูดซึมทางเดินอาหารสูง ไม่ ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 และไม่พบการทำนายความเป็นพิษต่อตับ ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า D5 (Curcumin–Pyrazole) เป็นสารต้นแบบที่มีศักยภาพในการยับยั้งโปรตีน BCL-2 และมีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นยา ต้านมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็กในอนาคต

คำสำคัญ: Non-Small Cell Lung Cancer, B-cell lymphoma 2, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, ADMET Prediction

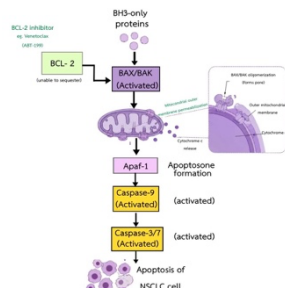
1. บทนำ

มะเร็งปอด (Lung Cancer) เป็นสาเหตุการ เสียชีวิตจากโรคมะเร็งอันดับหนึ่งของโลก โดยในปี ค.ศ.

2022 มีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 2.5 ล้านราย และมี ผู้เสียชีวิตมากกว่า 1.8 ล้านรายทั่วโลก (World Health Organization, 2024) มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็ก

เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC) เป็นชนิดที่พบมากที่สุด คิดเป็นประมาณ 80–85% ของผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมด (American Cancer Society, 2024) แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาวิธีการรักษาอย่างต่อเนื่อง แต่อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะลุกลามยังคงอยู่ในระดับต่ำ (Siegel et al., 2025)

หนึ่งในกลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งคือการยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (Apoptosis) โดยโปรตีน B-cell lymphoma 2 (BCL-2) เป็นโปรตีนต้านการตายของเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการช่วยให้เซลล์มะเร็งหลีกเลี่ยงการตายตามธรรมชาติ ส่งผลให้เกิดการลุกลามของโรคและการดื้อต่อการรักษา (Adams & Cory, 2018; Delbridge et al., 2016) ดังนั้น BCL-2 จึงได้รับการยอมรับว่าเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนายาต้านมะเร็งแบบมุ่งเป้า



รูปที่ 1 แสดงกลไกการยับยั้งโปรตีน BCL-2 ที่กระตุ้นการตายของเซลล์แบบ Intrinsic Apoptosis ในมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (NSCLC)

ปัจจุบัน Venetoclax (ABT-199) เป็นสารยับยั้ง BCL-2 แบบจำเพาะที่ประสบความสำเร็จทางคลินิกและได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) สำหรับการรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยาหลายชนิด (Souers et al., 2013) อย่างไรก็ตาม Venetoclax ยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น น้ำหนักโมเลกุลสูง (868.44 Da) ความเป็นไขมันสูง (LogP = 7.94) และมีรายงานความเสี่ยงด้านพิษต่อตับและปัญหาทางเภสัชจลนศาสตร์บางประการ (Souers et al., 2013; Salem et al., 2024) จึงยังมีความจำเป็นในการค้นหาสารยับยั้ง BCL-2 ชนิดใหม่ที่มีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมและความปลอดภัยที่ดียิ่งขึ้น

เคอร์คูมิน (Curcumin) เป็นสารประกอบโพลีฟีนอลที่พบในขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) ซึ่งได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางจากฤทธิ์ต้านมะเร็ง ด้านการอักเสบ และความสามารถในการกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งผ่านหลายกลไก รวมถึงการลดการแสดงออกของโปรตีน BCL-2 (Anand et al., 2008; Gupta et al., 2013) อย่างไรก็ตาม เคอร์คูมินมีข้อจำกัดด้านชีวปริมาณออกฤทธิ์ต่ำและความคงตัวไม่ดี จึงจำเป็นต้องมีการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์

ดังนั้น การศึกษานี้จึงมุ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพ (Structure–Activity Relationship; SAR) และออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมินด้วยแนวทางปัญญาประดิษฐ์และการออกแบบยาเชิงคอมพิวเตอร์ เพื่อพัฒนาเป็นสารยับยั้งโปรตีน BCL-2 สำหรับมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็ก โดยใช้เทคนิค Molecular Docking การจำลองพลวัตระดับโมเลกุล (Molecular Dynamics Simulation) การคำนวณพลังงานยึดจับแบบ MM-PBSA และการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมและความปลอดภัย เพื่อคัดเลือกสารต้นแบบที่มีศักยภาพสำหรับการพัฒนาต่อยอดเป็นยาต้านมะเร็งในอนาคต

2. วิธีการดำเนินงาน

2.1 การออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมิน

ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพ (Structure–Activity Relationship; SAR) ของเคอร์คูมินและสารยับยั้งโปรตีน BCL-2 ที่มีรายงานในวรรณกรรมทางวิชาการเพื่อนำมาใช้เป็นแนวทางในการออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมินจำนวน 6 สาร โดยมุ่งเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกับโปรตีน BCL-2 และปรับปรุงคุณสมบัติความเป็นยา ทั้งนี้ได้ใช้เคอร์คูมินอยด์ธรรมชาติ 3 สาร และยา Venetoclax (ABT-199) เป็นสารอ้างอิงสำหรับการเปรียบเทียบ

2.2 การเตรียมโครงสร้างโปรตีนและลิแกนด์

โครงสร้างผลึกสามมิติของโปรตีน BCL-2 ถูกดาวน์โหลดจากฐานข้อมูล Protein Data Bank (PDB ID: 6O0K) จากนั้นทำการกำจัดโมเลกุลน้ำและลิแกนด์เดิม พร้อมเติมอะตอมไฮโดรเจนเพื่อเตรียมความพร้อมสำหรับการศึกษาเชิงคำนวณ ส่วนโครงสร้างของสารประกอบทั้งหมดถูกสร้างและปรับสภาพพลังงานด้วย MMFF94 Force Field ผ่านโปรแกรม Open Babel 3.1.1

2.3 การศึกษาการจับระหว่างสารกับโปรตีนด้วย Molecular Docking

ทำการศึกษาการจับระหว่างสารประกอบและโปรตีน BCL-2 ด้วยโปรแกรม AutoDock Vina เวอร์ชัน 1.2.5 โดยกำหนดบริเวณศึกษาให้อยู่ที่ตำแหน่ง BH3-binding groove ของโปรตีน กำหนด Grid Box ขนาด $30 \times 30 \times 30 \text{ \AA}$ และค่า Exhaustiveness เท่ากับ 32 เพื่อเพิ่มความแม่นยำของการคำนวณ สารแต่ละชนิดถูกจำลองจำนวน 10 ครั้ง และเลือกโครงสร้างที่ให้ค่าพลังงานการจับต่ำที่สุด (Docking Score) สำหรับการวิเคราะห์ต่อไป

2.4 การจำลองพลวัตระดับโมเลกุล

สารประกอบที่มีศักยภาพสูงสุดจากการศึกษา Molecular Docking ถูกนำไปศึกษาความเสถียรของการจับกับโปรตีนด้วยการจำลองพลวัตระดับโมเลกุล (Molecular Dynamics Simulation) โดยใช้โปรแกรม GROMACS เวอร์ชัน 2023.3 ร่วมกับ CHARMM36 Force Field สำหรับโปรตีน และ CGenFF สำหรับลิแกนด์ ระบบถูกบรรจุในกล่องน้ำแบบ Dodecahedron โดยใช้ TIP3P Water Model และปรับสมดุลประจุด้วยไอออน Na^+ และ Cl^- จากนั้นดำเนินการลดพลังงานของระบบ ปรับสมดุลในระบบ NVT และ NPT ก่อนทำการจำลองจริงเป็นระยะเวลา 100 นาโนวินาที ภายใต้อุณหภูมิ 310 เคลวิน และความดัน 1 บรรยากาศ

2.5 การคำนวณพลังงานยึดจับแบบ MM-PBSA

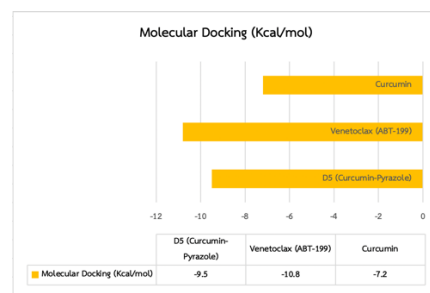
ภายหลังการจำลองพลวัตระดับโมเลกุล ทำการคำนวณค่าพลังงานอิสระของการยึดจับ (Binding Free Energy) ด้วยวิธี Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area (MM-PBSA) โดยเลือกข้อมูลจากช่วง 50 นาโนวินาทีสุดท้ายของการจำลอง ซึ่งเป็นช่วงที่ระบบเข้าสู่สมดุลแล้ว จำนวน 500 snapshots เพื่อประเมินความแข็งแรงของการยึดจับระหว่างลิแกนด์กับโปรตีน BCL-2

2.6 การประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมและความปลอดภัย

คุณสมบัติความเป็นยา (Drug-Likeness) ของสารประกอบได้รับการประเมินตามเกณฑ์ Lipinski's Rule of Five โดยใช้โปรแกรม SwissADME ร่วมกับการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัย (ADMET Prediction) ได้แก่ การดูดซึมในทางเดินอาหาร (GI Absorption) การยับยั้งเอนไซม์ Cytochrome P450 และความเป็นพิษต่อตับ เพื่อคัดเลือสารต้นแบบที่มีศักยภาพสูงสุดสำหรับการพัฒนาต่อยอดในอนาคต

3. ผลและอภิปรายผล

3.1 ผลการศึกษาการจับระหว่างสารกับโปรตีน BCL-2 ด้วย Molecular Docking

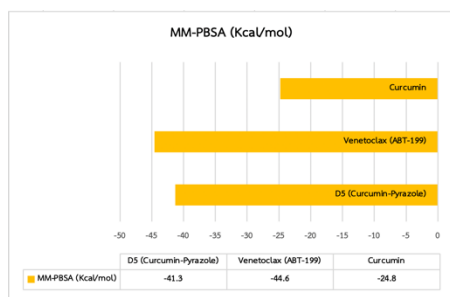


รูปที่ 1 กราฟแสดงการเปรียบเทียบค่าพลังงานการจับ (Docking Score) ของ Curcumin, D5 (Curcumin-Pyrazole) และ Venetoclax ต่อโปรตีน BCL-2

ผลการศึกษา Molecular Docking พบว่า Venetoclax (ABT-199) ให้ค่าพลังงานการจับที่ดีที่สุด

เท่ากับ -10.8 kcal/mol ขณะที่ D5 (Curcumin-Pyrazole) ให้ค่าพลังงานการจับเท่ากับ -9.5 kcal/mol และเคอร์คูมินดั้งเดิมให้ค่า -7.2 kcal/mol แสดงให้เห็นว่าการเติมหมู่ Pyrazole ลงในโครงสร้างเคอร์คูมินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกับโปรตีน BCL-2 ได้อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับเคอร์คูมินดั้งเดิม โดยอาจเกิดจากการเพิ่มปฏิสัมพันธ์แบบ Hydrophobic Interaction และ Van der Waals Interaction ภายในบริเวณ BH3-binding groove ส่งผลให้ลิแกนด์สามารถจับกับโปรตีนได้แน่นขึ้น

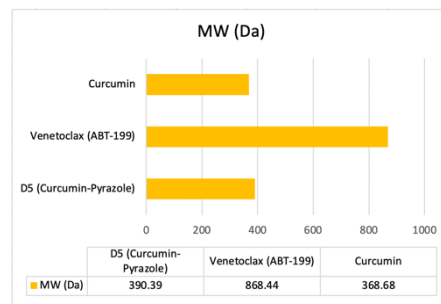
3.2 การประเมินความเสถียรของการจับด้วย MM-PBSA



รูปที่ 2 กราฟแสดงการเปรียบเทียบค่าพลังงานอิสระของการยึดจับ (MM-PBSA Binding Free Energy) ระหว่าง Curcumin, D5 (Curcumin-Pyrazole) และ Venetoclax

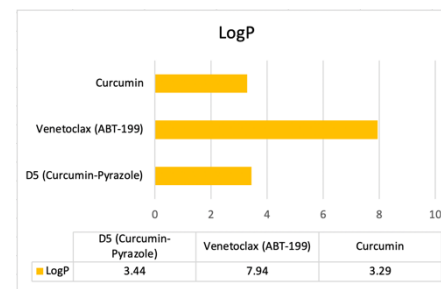
ผลการคำนวณ MM-PBSA พบว่า Venetoclax มีค่าพลังงานอิสระของการยึดจับเท่ากับ -44.6 kcal/mol ขณะที่ D5 มีค่า -41.3 kcal/mol และเคอร์คูมินมีค่าเพียง -24.8 kcal/mol สอดคล้องกับผล Molecular Docking โดย D5 แสดงค่าพลังงานยึดจับที่ใกล้เคียงกับ Venetoclax และสูงกว่าเคอร์คูมินอย่างชัดเจน แสดงให้เห็นว่าโครงสร้างที่ได้รับการดัดแปลงมีความสามารถในการสร้างสารเชิงซ้อนที่เสถียรมากขึ้นและมีแนวโน้มที่จะคงสภาพการจับกับโปรตีนเป้าหมายได้ดีในสภาวะทางชีวภาพ นอกจากนี้ ความแตกต่างของค่าพลังงานระหว่าง D5 และเคอร์คูมินดั้งเดิมยังสะท้อนให้เห็นว่าการเติมหมู่ Pyrazole มีส่วนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของปฏิสัมพันธ์ระหว่างลิแกนด์กับโปรตีน BCL-2 ส่งผลให้ D5 มีศักยภาพสูงขึ้น

3.3 การประเมินคุณสมบัติความเป็นยา



รูปที่ 3 กราฟแสดงการเปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุล (Molecular Weight; MW) ของ Curcumin, D5 (Curcumin-Pyrazole) และ Venetoclax

ผลการทดลอง D5 มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 390.39 Da ใกล้เคียงกับเคอร์คูมิน (368.68 Da) และต่ำกว่า Venetoclax ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลสูงถึง 868.44 Da อย่างมาก น้ำหนักโมเลกุลของ D5 อยู่ต่ำกว่าเกณฑ์ 500 Da ตาม Lipinski's Rule of Five ซึ่งบ่งชี้ถึงโอกาสในการดูดซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และการพัฒนาเป็นยารับประทานที่ดีกว่า Venetoclax



รูปที่ 4 กราฟแสดงการเปรียบเทียบค่า LogP ของ Curcumin, D5 (Curcumin-Pyrazole) และ Venetoclax

ผลการทดลอง D5 มีค่า LogP เท่ากับ 3.44 ใกล้เคียงกับเคอร์คูมิน (3.29) และต่ำกว่า Venetoclax ซึ่งมีค่า LogP สูงถึง 7.94 ค่า LogP ของ D5 อยู่ในช่วงที่เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นยา เนื่องจากมีสมดุลระหว่างความสามารถในการละลายในไขมันและการละลายในน้ำ ส่งผลให้มีแนวโน้มที่จะดูดซึมได้ดีและมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกว่า Venetoclax

3.4 การคัดเลือกสารต้นแบบ

เมื่อนำผลการศึกษาจาก Molecular Docking, MM-PBSA และการประเมินคุณสมบัติความ

เป็นยามาพิจารณาาร่วมกัน พบว่า D5 (Curcumin–Pyrazole) เป็นสารที่มีศักยภาพสูงที่สุดในกลุ่มอนุพันธ์เคอร์คูมิน โดยให้ค่าพลังงานการจับและค่าพลังงานอิสระของการยึดจับใกล้เคียงกับ Venetoclax ขณะเดียวกันยังมีน้ำหนักโมเลกุลและค่า LogP ที่เหมาะสมกว่าอย่างชัดเจน จึงถูกคัดเลือกเป็นสารต้นแบบ (Lead Compound) สำหรับการพัฒนาต่อยอดเป็นสารยับยั้งโปรตีน BCL-2 เพื่อรักษามะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กในอนาคต

4. สรุปผล

การศึกษานี้ได้ประยุกต์ใช้แนวทางการออกแบบยาเชิงคอมพิวเตอร์ร่วมกับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพ (Structure–Activity Relationship; SAR) เพื่อออกแบบและประเมินศักยภาพของอนุพันธ์เคอร์คูมินในการยับยั้งโปรตีน BCL-2 ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษามะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (NSCLC)

ผลการศึกษา Molecular Docking พบว่า D5 (Curcumin–Pyrazole) มีความสามารถในการจับกับโปรตีน BCL-2 สูงที่สุดในกลุ่มอนุพันธ์เคอร์คูมิน โดยให้ค่า Docking Score เท่ากับ -9.5 kcal/mol ขณะที่ผลการคำนวณพลังงานยึดจับแบบ MM-PBSA ให้ค่า Binding Free Energy เท่ากับ -41.3 kcal/mol ซึ่งใกล้เคียงกับยาอ้างอิง Venetoclax (-44.6 kcal/mol) และดีกว่าเคอร์คูมินดั้งเดิมอย่างชัดเจน นอกจากนี้ การจำลองพลวัตระดับโมเลกุลเป็นเวลา 100 นาโนวินาทีแสดงให้เห็นว่า D5 สามารถคงเสถียรภาพของการจับกับโปรตีน BCL-2 ได้ดี โดยมีค่า RMSD ต่ำและคงที่ตลอดช่วงการจำลอง

ผลการประเมินคุณสมบัติความเป็นยาและความปลอดภัยพบว่าอนุพันธ์เคอร์คูมินทุกชนิดผ่านเกณฑ์ Lipinski’s Rule of Five ขณะที่ D5 มีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่โดดเด่น ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุล 390.39 Da ค่า LogP 3.44 การดูดซึมในทางเดินอาหารสูง ไม่ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 และไม่พบการทำนายความเป็นพิษต่อตับ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการ

พัฒนาเป็นยารับประทานได้ดีกว่ายาอ้างอิง D5 (Curcumin–Pyrazole) เป็นสารต้นแบบ (Lead Compound) ที่มีศักยภาพสูงที่สุดจากการศึกษานี้ เนื่องจากมีความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพในการยับยั้งโปรตีน BCL-2 ความเสถียรของการจับ และคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่เหมาะสม

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาในสัตว์ทดลอง (in vivo) เพื่อประเมินประสิทธิภาพ ความปลอดภัย เภสัชจลนศาสตร์ และความเป็นพิษของสารต้นแบบก่อนการพัฒนาในขั้นต่อไป รวมทั้งอาจมีการออกแบบและปรับปรุงโครงสร้างของอนุพันธ์เคอร์คูมินเพิ่มเติม เพื่อเพิ่มความสามารถในการจับกับโปรตีน BCL-2 และปรับปรุงคุณสมบัติทางเภสัชกรรมให้ดียิ่งขึ้น

ในอนาคต การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์ร่วมกับฐานข้อมูลสารออกฤทธิ์ขนาดใหญ่ อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมินชนิดใหม่ และเร่งกระบวนการค้นพบสารต้นแบบสำหรับการพัฒนาเป็นยาด้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

โครงการฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือ การสนับสนุน และกำลังใจจากหลายฝ่าย ผู้จัดทำจึงขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนสำคัญในการดำเนินงานครั้งนี้ ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ ที่ได้สละเวลาให้คำแนะนำ ช่วยตรวจสอบความถูกต้องของเนื้อหา และให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ตลอดระยะเวลาการดำเนินโครงการ ทำให้ผู้จัดทำสามารถพัฒนาและปรับปรุงผลงานให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น ขอขอบคุณคณะครูหมวดสาระการเรียนรู้วิทยาศาสตร์ที่ได้ให้ความรู้ สนับสนุนทรัพยากร และอำนวยความสะดวกในด้านต่าง ๆ จนทำให้การดำเนินงานเป็นไปอย่างราบรื่น ขอขอบคุณเพื่อน ๆ และผู้ที่เกี่ยวข้องทุกคน ที่คอยให้ความช่วยเหลือ แลกเปลี่ยนความคิดเห็น ให้คำแนะนำ และเป็นกำลังใจ



เอกสารอ้างอิง

- American Cancer Society. (2024). What Is Lung Cancer?. Atlanta: American Cancer Society. สืบค้นเมื่อ 1 มิถุนายน 2569, จาก <https://www.cancer.org>
- Delbridge, A.R.D., Grabow, S., Strasser, A. และ Vaux, D.L. (2016). Thirty years of BCL-2: Translating cell death discoveries into novel cancer therapies. *Nature Reviews Cancer*. 16(2): 99-109.
- Gupta, S.C., Patchva, S. และ Aggarwal, B.B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal*. 15(1): 195-218.
- Siegel, R.L., Kratzer, T.B., Giaquinto, A.N., Sung, H. และ Jemal, A. (2025). Cancer Statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 75(1): 10-45.
- Souers, A.J., Levenson, J.D., Boghaert, E.R., Ackler, S.L., Catron, N.D., Chen, J. และคณะ. (2013). ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature Medicine*. 19(2): 202-208.
- World Health Organization. (2026). Lung Cancer Fact Sheet. Geneva: World Health Organization. สืบค้นเมื่อ 1 มิถุนายน 2569, จาก <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Lung-cancer>