วารสารวิชาการสาธารณสุข
ปีที่ ๑๘ ฉบับที่ ๒ มีนาคม - เมษายน ๒๕๕๒

Journal of Health Science
Vol. 18 No. 2 March - April 2009

Review Article *บทปฏิทัศน์*

เซลล์ต้นกำเนิด: บทนำ สถานภาพ และความคาดหวัง

สมชาย แสงกิจพร
สิริภากร แสงกิจพร
ศูนย์วิจัยทางคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ ปัจจุบันการวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิดนับเป็นหนึ่งในสาขาที่ได้รับความสนใจมากที่สุดทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ด้วยความหวังที่จะนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาและฟื้นฟูสภาวะเสื่อมของร่างกาย เซลล์ต้นกำเนิดที่มีการศึกษามากที่สุดมี 2 ประเภท คือ embryonic stem cell และ adult stem cell สำหรับ embryonic stem cell ถึงแม้จะมีแนวโน้มที่ดีในการรักษาโรค แต่ก็มีปัญหาด้านจริยธรรมเข้ามาเกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตาม การค้นพบวิธีการใหม่ในการเหนี่ยวนำให้เกิด pluripotent stem cell (induced pluripotent stem cell หรือ iPSC) ซึ่งไม่มีการทำลายตัวอ่อน อาจเป็นจุดเริ่มต้นสำคัญที่ทำให้งานวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell ดำเนินต่อไปได้ โดยไม่มีข้อโต้แย้งทางจริยธรรม นอกจากนั้น ยังมีการวิจัยทางคลินิกจำนวนมากที่นำ adult stem cell มาใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งอยู่ในระหว่างการวิจัยทั้งสิ้น ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิด ที่ถือเป็นการรักษามาตรฐานทางการแพทย์มีเพียงลักษณะเดียว คือ การปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งมีมานานถึง 40 ปี

นอกเหนือจากการนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์ในการรักษาหรือฟื้นฟูสภาวะเสื่อมแล้ว องค์ความรู้ทางชีววิทยาและคุณลักษณะเฉพาะของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดต่าง ๆ ยังมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคและการวางแผนการรักษา บทความนี้มุ่งเน้นการทบทวนวรรณกรรมเพื่อสรุปองค์ความรู้พื้นฐาน สถานภาพ และความคาดหวังในการนำเซลล์ต้นกำเนิดไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ โดยมุ่งหวังว่าในอนาคตอันใกล้นี้ งานวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดจะเป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัยที่สำคัญในกระทรวงสาธารณสุข อันจะนำไปสู่การพัฒนาวิธีใหม่ในการรักษาโรคต่าง ๆ ที่ปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษาให้หายขาดได้

คำสำคัญ: **stem cell, regenerative medicine, risk analysis**

บทนำ

จากความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยรายแรกของโลกโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกในปี 1968[1] นับเป็นจุดเริ่มต้นที่ทำให้นักวิจัยจำนวนมากสนใจศึกษาวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งมีลักษณะเฉพาะ คือ สามารถสร้างเซลล์ทดแทนตนเอง โดยคงสภาพความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด (self-renewal) และมีศักยภาพในการพัฒนาไปเป็นเซลล์จำเพาะชนิดต่าง ๆ ได้ในสภาวะที่เหมาะสม (plasticity หรือ trans-differentiation) เช่น เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกเจริญไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อ

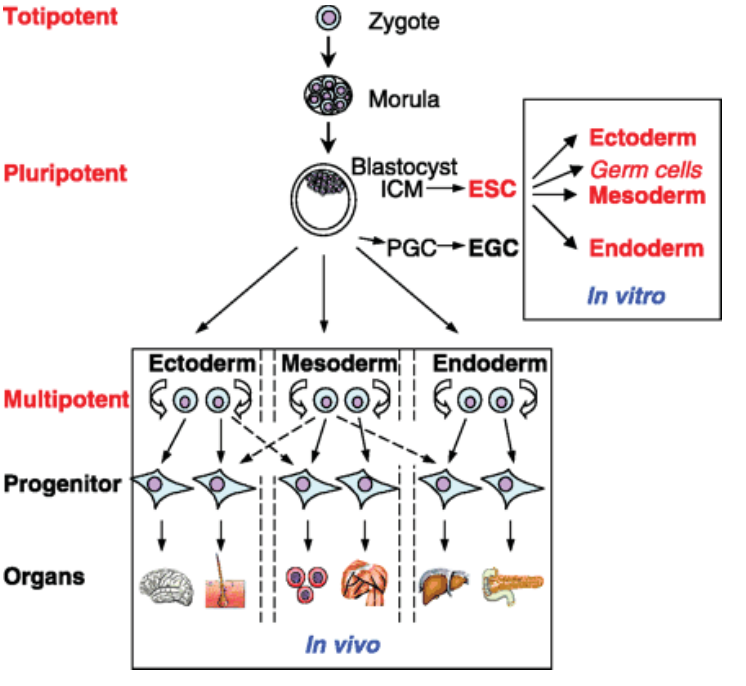
เซลล์ผิวหนัง เซลล์ไขมัน เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์ประสาท ในขณะที่เซลล์ต้นกำเนิดของระบบประสาทสามารถเจริญไปเป็นเซลล์ตับ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และเซลล์ในระบบโลหิต การศึกษาเหล่านี้นำไปสู่ความหวังที่จะนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์ในการรักษาและ/หรือซ่อมแซมอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย ที่ผิดปรกติจากการเป็นโรค ความเสื่อม ความสูงอายุ และจากสาเหตุอื่น ๆ ทำให้เกิดศาสตร์สาขาใหม่ที่เรียกว่า เวชศาสตร์การฟื้นฟูสภาวะเสื่อม หรือ regenerative medicine[2,3]

ประเภทของเซลล์ต้นกำเนิด

เซลล์ต้นกำเนิดแบ่งได้หลายประเภทตามระยะเวลาในการพัฒนาการ นับตั้งแต่ embryonic stem cell เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากตัวอ่อนระยะแรก fetal stem cell เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากทารกในครรภ์มารดา infant stem cell เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากทารกแรกคลอด ส่วน adult stem cell เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เจริญเติบโตเต็มที่ ทั้งเนื้อเยื่อที่มีการสร้างเซลล์ทดแทนอย่างรวดเร็วตลอดเวลา เช่น ไขกระดูก ผิวหนัง และเยื่อบุทางเดินอาหาร ตลอดจนอวัยวะที่แต่เดิมเชื่อว่าไม่มีเซลล์ต้นกำเนิดอยู่ เช่น สมองและหัวใจ[2-6]

เซลล์ต้นกำเนิดชนิด Embryonic Stem Cell (ESC)

เซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell ได้มาจากตัวอ่อนระยะ embryo ก่อนฝังตัวอยู่ในมดลูก โดยปรกติภายหลังการปฏิสนธิ ไข่ที่ได้รับการผสมจะแบ่งตัวจนกระทั่งได้เป็น 16 เซลล์ เรียกกลุ่มเซลล์ในระยะนี้ว่า morula เซลล์เหล่านี้มีคุณสมบัติเหมือนกันทุกเซลล์ สามารถเจริญเติบโตไปเป็นเซลล์ได้ทุกชนิดในร่างกาย และสามารถแบ่งเซลล์ได้โดยไม่มีขีดจำกัด เซลล์ต้นกำเนิดที่มีคุณสมบัติแบบนี้ถือว่าเป็น totipotent stem cell จากนั้นประมาณวันที่ 5-7 หลังการปฏิสนธิ ตัวอ่อนจะเจริญเติบโตมากขึ้นจนถึงระดับ blastocyst กลุ่มเซลล์ที่อยู่ชั้นนอก คือ trophoblast จะเจริญไปเป็นเนื้อเยื่อรก



รูปที่ 1 การพัฒนา totipotent stem cell ไปเป็น pluripotent embryonic stem cell, multipotent stem cell, progenitor cell และเซลล์จำเพาะต่าง ๆ ในชั้น ectoderm, mesoderm และ endoderm[7]

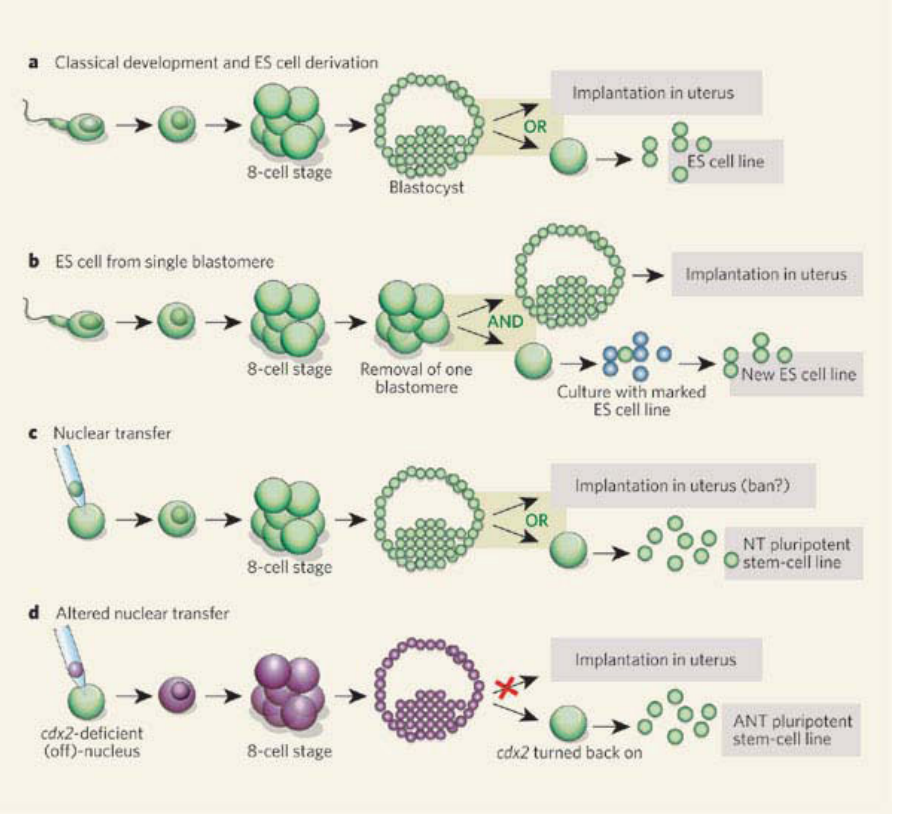
ส่วนกลุ่มเซลล์ที่อยู่ภายในเรียกว่า inner cell mass (ICM) สามารถแบ่งเซลล์ได้โดยไม่จำกัด และเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดใดก็ได้ในร่างกายของมนุษย์ แต่ไม่สามารถเจริญเป็นเซลล์เนื้อเยื่อรก เซลล์ต้นกำเนิดที่มีคุณสมบัติแบบนี้ถือว่าเป็น pluripotent stem cell[7-9]

inner cell mass จึงเป็น embryonic stem cell ที่มีคุณสมบัติเป็น pluripotent stem cell สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ โดยไม่เปลี่ยนแปลงชนิดของเซลล์ และในขณะเดียวกันก็สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ของเนื้อเยื่อ embryo ทั้ง 3 ชั้นได้ โดยชั้นนอก (ectoderm) พัฒนาไปเป็นสมอง ไขสันหลัง เซลล์ประสาท ขน ผม ผิวหนัง ฟัน และเซลล์รับสัมผัส ชั้นกลาง (mesoderm) พัฒนาไปเป็นกล้ามเนื้อ เม็ดเลือด หลอดเลือด เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และหัวใจ ส่วนชั้นใน (endoderm) พัฒนาไปเป็นอวัยวะในช่องท้อง ตับอ่อน ตับ กระเพาะอาหาร กระเพาะปัสสาวะ และเซลล์สืบพันธ์[7-9] (รูปที่ 1)

การสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell ในปัจจุบัน มี 5 วิธี[8-9] ดังนี้ (รูปที่ 2)

1. วิธีการดั้งเดิม (Classical Embryonic Stem Cell) เป็นการแยก inner cell mass ออกจากตัวอ่อนในระยะ blastocyst ที่มีอายุระหว่าง 5-7 วัน นำมาเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์พี่เลี้ยง เพื่อเพิ่มจำนวนตามที่ต้องการ นับเป็นวิธีการแรกในการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell[8-9]

2. วิธีการสร้างจาก blastomere จำนวน 1 เซลล์ (Embryonic Stem Cell from Single Blastomere) เป็นการตัดเซลล์ blastomere ออกจากตัวอ่อนในระยะ 8 เซลล์ ออกมา 1 เซลล์เพื่อนำไปเพาะเลี้ยง ส่วนตัว



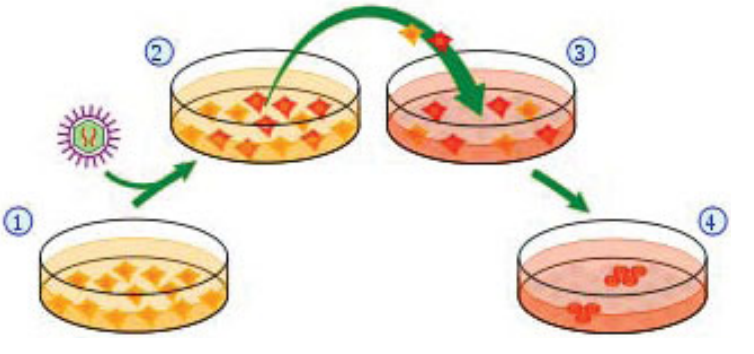
รูปที่ 2 การสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell โดยวิธีการดั้งเดิม (classical embryonic stem cell) (a), วิธีการสร้างจาก blastomere จำนวน 1 เซลล์ (embryonic stem cell from single blastomere) (b), วิธีการย้ายเปลี่ยนนิวเคลียสระหว่างเซลล์ (nuclear transfer) (c) และวิธีการย้ายเปลี่ยนนิวเคลียสระหว่างเซลล์ที่ได้รับการดัดแปลง (altered nuclear transfer) (d)[9]

อ่อนที่เหลือยังคงสามารถฝังตัวและเจริญต่อไปได้ วิธีนี้ถึงแม้จะไม่มีการทำลายตัวอ่อน แต่นับว่ามีความเสี่ยงสูงที่ตัวอ่อนจะได้รับอันตราย ปัจจุบันมีเพียงการศึกษาในสัตว์ทดลองเท่านั้น ต้องศึกษาเพิ่มเติมจนได้ผลชัดเจนก่อนที่จะนำมาใช้ในตัวอ่อนของมนุษย์[8-9]

3. วิธีการย้ายเปลี่ยนนิวเคลียสระหว่างเซลล์ (Nuclear Transfer) เป็นการแยกนิวเคลียสของเซลล์ร่างกายที่เจริญเต็มที่แล้วออกมา และย้ายเข้าสู่เซลล์ไข่ที่เอานิวเคลียสเดิมออก นำไปเพาะเลี้ยงจนเป็นตัวอ่อนระยะ blastocyst จากนั้นจึงเตรียมเป็น embryonic stem cell เช่นเดียวกับวิธีการดั้งเดิมในข้อ 1 วิธีนี้มีการศึกษามากในสัตว์ทดลอง และเป็นวิธีที่ Hwang W.S. และคณะ[10] ใช้ในการศึกษาในเซลล์ของมนุษย์ ซึ่งในเวลาต่อมาพบว่ารายงานบางส่วนมีการกล่าวอ้างโดยไม่มีหลักฐานสนับสนุน[8] วิธีการนี้จึงต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

4. วิธีการย้ายเปลี่ยนนิวเคลียสระหว่างเซลล์ที่ได้รับการดัดแปลง (Altered Nuclear Transfer) เป็นการดัดแปลงนิวเคลียสของเซลล์ร่างกายก่อนนำมาใช้ โดยระงับการทำงานของยีน cdx2 ซึ่งมีความสำคัญในการฝังตัวของตัวอ่อน ทำให้ตัวอ่อนไม่สามารถฝังตัวภายในโพรงมดลูกและเจริญเป็นทารกต่อไปได้ วิธีการนี้พัฒนาขึ้นเพื่อหลีกเลี่ยงการทำลายตัวอ่อนที่สามารถเจริญเติบโตต่อไป แต่ได้รับการโต้แย้งในประเด็นทางจริยธรรม รวมถึงผลกระทบต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นกับ embryonic stem cell จากการระงับการทำงานของยีนดังกล่าว[8-9]

5. วิธีการใหม่ที่อาศัยการเหนี่ยวนำให้เกิด pluripotent stem cell โดยวิธีทางพันธุวิศวกรรม (Induced Pluripotent Stem Cell หรือ iPSC)[11-12] เป็นการสร้าง pluripotent stem cell จากเซลล์ที่เจริญเติบโตเต็มที่ เช่น เซลล์ fibroblast โดยอาศัยการสอดใส่ยีนที่เชื่อว่ามีความสำคัญในการเหนี่ยวนำเซลล์ที่เจริญเต็มที่แล้ว ให้กลับไปเป็น pluripotent stem cell ได้อีกครั้ง เช่น Oct4, SOX 2, NANOG และ LIN28[12] เข้าไปในเซลล์ fibroblast จากนั้นจึงนำไปเพาะเลี้ยงในห้องทดลอง ผลการศึกษาพบว่า Induced pluripotent stem cell มีคุณสมบัติคล้าย embryonic stem cell หลายประการ อาทิเช่น การแสดงออกของยีนและโปรตีนผิวเซลล์ที่เป็นคุณสมบัติของ embryonic stem cell ระยะเวลา



รูปที่ 3 แนวทางในการพัฒนา induced pluripotent stem cell[13] เริ่มจากการแยกเซลล์จากร่างกายของผู้ป่วย (1), สอดใส่ยีนที่เกี่ยวข้องโดยใช้ viral vector จากนั้นติดตามการเจริญเติบโตของเซลล์ เซลล์ที่ได้รับการสอดใส่ยีน จะแสดงความแตกต่างจากเซลล์เดิม เช่น รูปร่างลักษณะของเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นลักษณะเช่นเดียวกับ embryonic stem cell ทำให้นักวิจัยสามารถแยกความแตกต่างระหว่างเซลล์เดิมของผู้ป่วยกับเซลล์ที่ได้รับการพัฒนาไปเป็น induced pluripotent stem cell ได้ จากตัวอย่างในภาพได้แสดงให้เห็นว่าเซลล์เดิมของผู้ป่วยเป็นสีเหลือง ภายหลังการพัฒนาไปเป็น induced pluripotent stem cell จะได้เซลล์สีแดง (2) จากนั้นนักวิจัยจะแยกเซลล์ induced pluripotent stem cell ที่ต้องการไปเพาะเลี้ยงบนเซลล์พี่เลี้ยง (3) และติดตามการเจริญเติบโตต่อไปจนได้โคโลนีของ induced pluripotent stem cell ตามที่ต้องการ[13]

ในการเพิ่มจำนวน รูปแบบของ chromatin methylation, การเกิด embryoid body การเกิด teratoma ตลอดจนความสามารถในการพัฒนาไปเป็นเซลล์จำเพาะชนิดต่าง ๆ[11-12] (รูปที่ 3)

iPSC ได้รับการพัฒนาขึ้นครั้งแรกในเซลล์ fibroblast ของหนูใน ค.ศ. 2006 โดยนักวิจัยชาวญี่ปุ่น ชื่อ Takahashi K และคณะ[11] และใน ค.ศ. 2007 นักวิจัยจากสหรัฐอเมริกา ชื่อ Yu J และคณะ[12] ได้รายงานการพัฒนา iPSC ในเซลล์มนุษย์ เชื่อกันว่าการศึกษาดังกล่าวนับเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญที่ทำให้การพัฒนางานวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell ดำเนินต่อไปได้ โดยไม่มีข้อโต้แย้งทางจริยธรรม

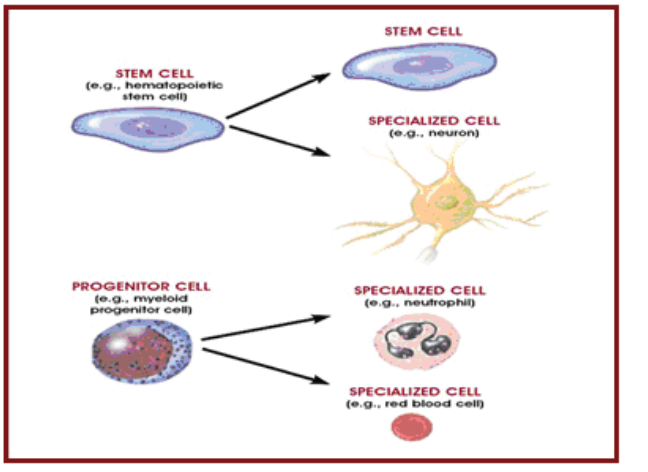
เซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell ถึงแม้จะมีศักยภาพที่สูงกว่า เซลล์ต้นกำเนิดชนิด adult stem cell แต่ยังมีข้อจำกัดหลายประการ อาทิเช่น ปัญหาทางด้านจริยธรรมในกรณีที่มีการทำลายตัวอ่อน ข้อจำกัดในการรวมตัวของเซลล์ต้นกำเนิดและเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายกับเซลล์และเนื้อเยื่อดั้งเดิม การควบคุมการทำงานในระยะยาว ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง และปฏิกิริยาภูมิต้านทาน เนื่องจากในกระบวนการเลี้ยงเซลล์อาจใช้เซลล์ของสัตว์เป็นเซลล์พี่เลี้ยง ซึ่งนอกจากจะมีผลต่อปฏิกิริยาทางภูมิต้านทานแล้ว ยังมีโอกาสปนเปื้อนเซลล์และโรคจากสัตว์ได้[14]

เซลล์ต้นกำเนิดชนิด Adult Stem Cell

เซลล์ต้นกำเนิดชนิด adult stem cell เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่พบได้ในระบบเลือด ผิวหนัง ไขมัน กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อสมอง ตับ ลำไส้เล็ก ไขกระดูก ตา และอวัยวะหรือเนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่เจริญเติบโตเต็มที่ของสัตว์หรือมนุษย์ เซลล์ต้นกำเนิดกลุ่มนี้ยังไม่ได้พัฒนาไปเป็นเซลล์เฉพาะทาง (undifferentiated cell) จึงสามารถแบ่งตัวทดแทนเซลล์ที่ตายหรือถูกทำลายไป และในขณะเดียวกันก็สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ตั้งต้นเฉพาะสาย (progenitor cell) ก่อนที่จะเจริญเป็นเซลล์จำเพาะซึ่งเป็นเซลล์ปลายทางที่เติบโตเต็มที่ (terminally differentiated cell)[3,5,6]

เซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นเฉพาะสายแตกต่างกันที่ความสามารถในการแบ่งตัว เซลล์ต้นกำเนิดสามารถแบ่งตัวได้ทั้งแบบสมมาตร (symmetry) และแบบไม่สมมาตร (asymmetry) เพื่อสร้างเซลล์ทดแทนตนเองอย่างน้อย 1 เซลล์ หากเป็นการแบ่งตัวแบบสมมาตร เซลล์ต้นกำเนิด 1 เซลล์ จะแบ่งตัวได้เป็นเซลล์ต้นกำเนิด 2 เซลล์ ส่วนการแบ่งตัวแบบไม่สมมาตร เซลล์ต้นกำเนิด 1 เซลล์ จะแบ่งตัวได้เป็นเซลล์ต้นกำเนิด 1 เซลล์ และเซลล์จำเพาะอีก 1 เซลล์ ในขณะที่เซลล์ตั้งต้นเฉพาะสายจะแบ่งตัวได้เป็นเซลล์จำเพาะทั้ง 2 เซลล์[3,6] ไม่สามารถสร้างเซลล์ทดแทนตนเองได้ (รูปที่ 4)

เซลล์ต้นกำเนิดชนิด adult stem cell ถึงแม้ว่าจะสามารถเพิ่มจำนวน และพัฒนาไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่ออื่นได้หลายชนิด ตลอดจนไม่มีปัญหาทางด้านจริยธรรมเข้ามาเกี่ยวข้อง แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ อาทิเช่น ในด้านการเก็บเซลล์ต้นกำเนิด จำนวนเซลล์ที่ได้อาจไม่มากพอ และการเก็บเซลล์จากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ไขกระดูก และกระแสโลหิต อาจก่อให้เกิดอันตราย นอกจากนั้นยังมีปัญหาจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อเซลล์แปลกปลอมของร่างกาย เมื่อนำไปปลูกถ่ายให้แก่ผู้อื่น รวมถึงคุณภาพของเซลล์ต้นกำเนิด



รูปที่ 4 ความสามารถในการแบ่งเซลล์ของเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นเฉพาะสาย[3]

ที่เสื่อมลงตามวัย[14] อย่างไรก็ตาม เซลล์ต้นกำเนิดชนิด adult stem cell ก็มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากไขกระดูก สำหรับรักษาผู้ป่วยทางโลหิตวิทยา

การรักษาผู้ป่วยโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิด

การรักษาผู้ป่วยโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิด ที่ถือเป็นการรักษามาตรฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันมีเพียงลักษณะเดียว คือ การปลูกถ่ายไขกระดูก หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ซึ่งส่วนใหญ่ใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากการสร้างเม็ดโลหิตที่ไขกระดูกลดลงหรือผิดปรกติ เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โรคไขกระดูกฝ่อ โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง โรคบกพร่องทางภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ ตลอดจนโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง[1,15]

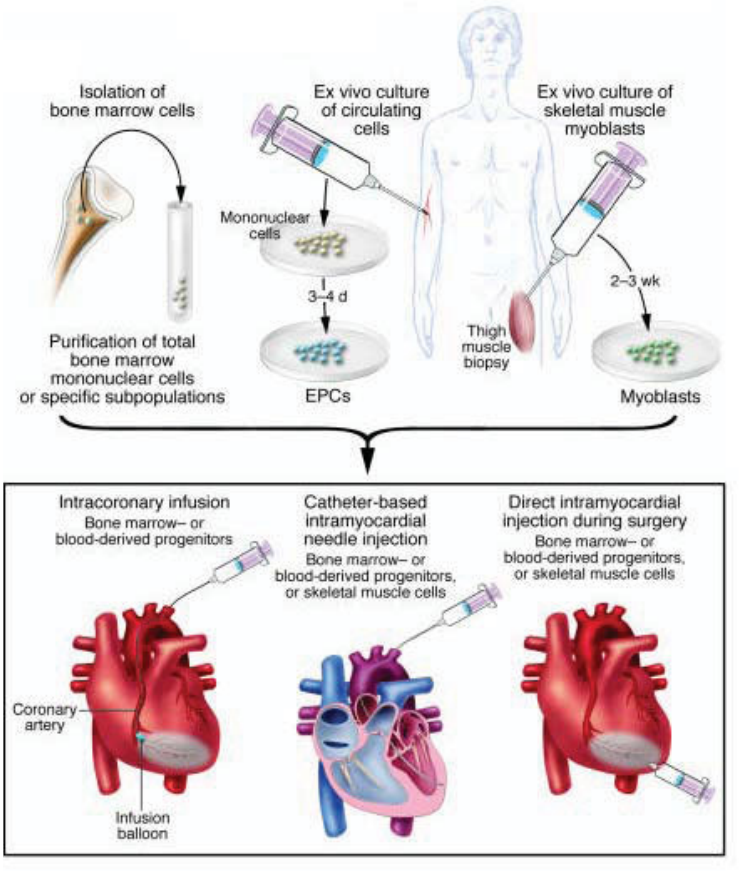
ในการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยจะต้องมีผู้ให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตซึ่งมีลักษณะทางพันธุกรรม (Human Leukocyte Antigen: HLA) ที่เข้ากันได้กับผู้ป่วย ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการฉายรังสี เพื่อทำลายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้ป่วย จากนั้นจึงนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้ให้มาให้แก่ผู้ป่วยทางเส้นเลือดดำใหญ่ ภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกผู้ป่วยจะมีภูมิต้านทานต่ำมาก ต้องอยู่ในห้องแยกเพื่อป้องกันการติดเชื้อ เนื่องจากปริมาณเม็ดโลหิตขาวลดลง ผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างเซลล์ของผู้ให้ต่อผู้รับ ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ให้เข้าไปใหม่จะใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ในการเจริญแบ่งตัวเป็นเซลล์เม็ดโลหิตที่ปรกติต่อไป[15]

แนวทางในการศึกษาวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิด

แนวทางในการศึกษาวิจัยเพื่อนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษาพยาบาลมี 2 ลักษณะ คือ การรักษาโดยใช้เซลล์ (cell therapy) ซึ่งอาศัยคุณสมบัติที่เซลล์ต้นกำเนิดสามารถเพิ่มจำนวน และพัฒนาไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อของอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ของอวัยวะดั้งเดิม เมื่ออยู่ในสภาพแวดล้อมและสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสม ในขณะเดียวกันก็มีนักวิจัยจำนวนมากที่สนใจนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์ทางด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) ซึ่งอาศัยการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดบนโครงร่าง (scaffold) ที่ต้องการ เพื่อให้เซลล์เกาะยึดและเจริญเติบโตไปตามรูปร่างของโครงร่าง จากนั้นจึงนำเนื้อเยื่อที่ได้ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วย[2,5] อย่างไรก็ตาม โครงร่างที่นำมาใช้จะต้องสลายได้ทางชีวภาพ เกาะยึดได้โดยไม่เป็นพิษต่อเซลล์ เข้ากับร่างกายได้ และไม่เป็นตัวกระตุ้นทางภูมิคุ้มกัน เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

โรคหัวใจ

สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจ โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก Strauer BE และคณะ[16] เป็นนักวิจัยกลุ่มแรกที่รายงานความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วย acute myocardial infarction โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกของผู้ป่วยเอง นำมาเตรียมเป็น mononuclear cell และเพาะเลี้ยงระยะสั้นในห้องทดลอง ใน ค.ศ. 2002 จากนั้นได้มีรายงานเป็นจำนวนมากที่ศึกษาทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วย จนเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า การรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกมีความปลอดภัย[16-23] ส่วนประสิทธิผลการรักษายังคงมีความขัดแย้งกันอยู่ทั้งนี้อาจเกิดจากความแตกต่างในการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการคัดเลือกผู้ป่วย วิธีการเตรียมเซลล์ จำนวนเซลล์ที่ให้แก่ผู้ป่วย วิธีการฉีดเซลล์ และระยะเวลาที่เหมาะสมในการฉีดเซลล์[17,23] อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่สุดในโครงการ REPAIR-AMI ได้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่ดีในการพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย[18-20] ส่วนกลไกการรักษายังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนนัก ถึงแม้ว่ามีผลการศึกษาในห้องทดลองและในสัตว์ทดลองยืนยันว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกสามารถเจริญไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด



รูปที่ 5 การเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก กระแสโลหิต หรือกล้ามเนื้อ สำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจ[30]

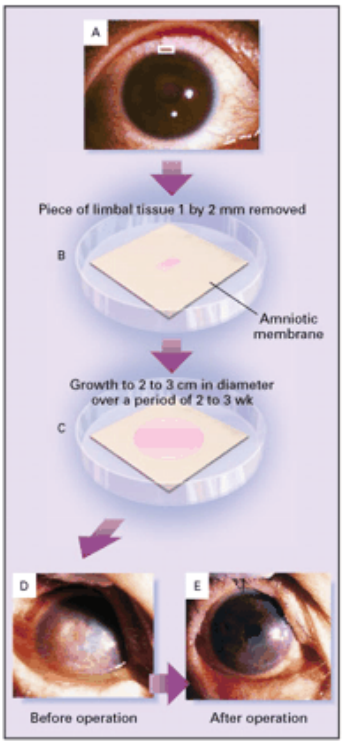
ได้[24-26] แต่ยังไม่มีหลักฐานใดยืนยันการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย อาจเป็นไปได้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกหลั่งสารเคมีในกลุ่ม growth factors และ cytokines[27] ที่ช่วยให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่ยังคงเหลืออยู่จากการถูกทำลายมีความแข็งแรงขึ้นภายหลังเกิดความผิดปรกติ และช่วยอำนวยความสะดวกให้ cardiac stem cell ที่ยังคงมีอยู่[28] สามารถซ่อมแซมความเสียหายที่เกิดขึ้นได้[19-23]

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีทั้งหมดในระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมาของ Ahmed Abdel-Latif และคณะ[23] พบว่าส่วนใหญ่นักวิจัยศึกษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก นำมาเตรียม mononuclear cell อาจเป็นเพราะการเตรียมเซลล์ในลักษณะดังกล่าวมีความปลอดภัยและไม่มีอาการข้างเคียงที่เป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย ส่วนการแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกให้เหลือเฉพาะ CD133+ Cell อาจทำให้เกิดการอุดตันในขณะฉีดได้[29]

นอกเหนือจากการใช้ mononuclear cell จากไขกระดูกในการรักษาผู้ป่วยแล้ว ยังมีนักวิจัยบางส่วนพยายามค้นหาวิธีเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งอื่นด้วย เช่น การเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดจาก กระแสโลหิต และกล้ามเนื้อ แต่จะต้องนำไปเพาะเลี้ยงในห้องทดลองระยะหนึ่ง เพื่อให้มีปริมาณมากเพียงพอ ก่อนที่จะนำไปรักษาผู้ป่วย ต่างจากเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกที่สามารถนำไปแยก mononuclear cell และฉีดให้แก่ผู้ป่วยได้โดยไม่ต้องเพาะเลี้ยง เนื่องจากมีปริมาณเซลล์มากเพียงพอ ในการรักษาผู้ป่วย[30]

โรคกระจกตา

หนึ่งในการศึกษาวิจัยเพื่อนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้



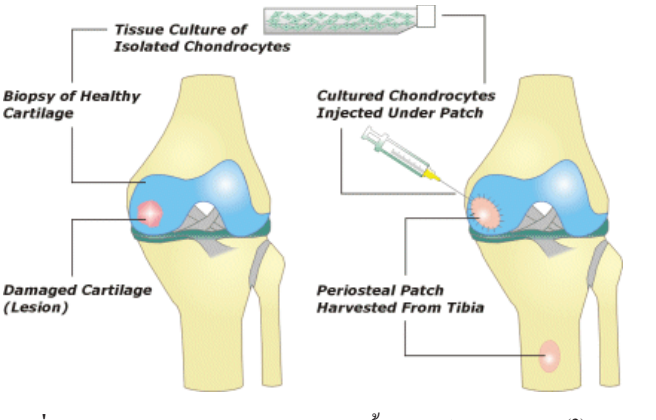
รูปที่ 6 การรักษาผู้ป่วย โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดผิวกระจกตาบนเยื่อหุ้มรก เพื่อเพิ่มปริมาณให้เพียงพอ ก่อนที่จะนำกลับไปใช้ในการรักษาผู้ป่วย[31]

ประโยชน์ทางคลินิกที่มีแนวโน้มว่าสามารถนำไปใช้เป็นการรักษามาตรฐานได้ในอนาคตอันใกล้ คือ การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดผิวกระจกตา สำหรับปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางกระจกตา เช่น กระจกตาได้รับอันตรายจากอุบัติเหตุ หรือสารเคมี ผิวกระจกตาขุ่น การแพ้ยาอย่างรุนแรง (Steven-Johnson Syndrome) และแผลติดเชื้อบริเวณผิวกระจกตา เป็นต้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของกระจกตาเพียงข้างเดียว แพทย์สามารถนำเซลล์ต้นกำเนิดผิวกระจกตาเพียงเล็กน้อยจากตาข้างที่ยังดีอยู่ มาเพาะเลี้ยงบนเยื่อหุ้มรก ให้ได้ปริมาณเพียงพอ ก่อนที่จะนำไปปลูกถ่ายให้กับตาข้างที่ผิดปกติ[31]

นอกจากนั้น ยังมีนักวิจัยอีกจำนวนมากที่พยายามพัฒนาวิธีเพาะเลี้ยงแผ่นเซลล์กระจกตา โดยวิธีการทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เช่น การฉาบจานเพาะเลี้ยงเซลล์ ด้วยสารเคมี N-isopropylamide ก่อนนำมาเพาะเลี้ยงเซลล์ ซึ่งเซลล์ยังคงสามารถเจริญยึดเกาะกับจานเพาะเลี้ยงได้ในอุณหภูมิปรกติ แต่แผ่นเซลล์ทั้งหมดจะหลุดลอกจากจานเพาะเลี้ยงได้ โดยไม่แยกขาดจากกัน เมื่อได้รับความเย็นจัด วิธีนี้ทำให้นักวิจัยสามารถเพาะเลี้ยงแผ่นเซลล์กระจกตาสำหรับใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยได้[5,32] ขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิก

กระดูกอ่อน

วิศวกรรมเนื้อเยื่อของกระดูกอ่อนที่สามารถใช้ในการรักษาแล้วในปัจจุบัน คือ การนำเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) จากร่างกายของผู้ป่วยเอง เช่น จากกระดูกอ่อนบริเวณที่สมบูรณ์ นำมาเพาะเลี้ยงในห้องทดลองให้ได้จำนวนมากพอ โดยใส่รวมกับโครงร่างคอลลาเจน จากนั้นนำกลับเข้าไปรักษาบริเวณกระดูกอ่อนผิวข้อเสื่อมของตัวผู้ป่วย โดยทั่วไปการเพาะเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนใช้เวลาประมาณ 5 สัปดาห์ จะได้เซลล์กระดูกอ่อนประมาณ 10-15 ล้านเซลล์[2,5] ส่วนการรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิด ยังคงอยู่ในระหว่างการวิจัย ซึ่งมีนักวิจัยจำนวนมากพยายามเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดชนิด mesenchymal stem cell ให้ได้เป็น cell sheet สำหรับนำไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเซลล์กระดูกอ่อน[2] คาดว่าจะสามารถพัฒนาเข้าสู่การรักษามาตรฐานได้ในอนาคตอันใกล้นี้



รูปที่ 7 การรักษาผู้ป่วยโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อน[2]

การใช้ประโยชน์จากเซลล์ต้นกำเนิดในการประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพ

นอกเหนือจากการศึกษาวิจัยเพื่อนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษาพยาบาลแล้ว ยังมีนักวิจัยจำนวนมากให้ความสนใจในการนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพและการรักษาพยาบาล เช่น การตรวจหาปริมาณและความสามารถในการทำงานของ Endothelial Progenitor Cell (EPC) เพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ และการตรวจหาปริมาณเซลล์มะเร็งบางชนิดในกระแสโลหิตของผู้ป่วย ช่วยในการวินิจฉัย และติดตามผลการรักษา[33]

การประเมินความเสี่ยงในการเกิดความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ

โรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปรกติของผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารี ที่หนามากขึ้น แข็ง ขรุขระ และตีบตัน ทำให้เลือดไหลผ่านได้น้อยลง ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจได้รับเลือดไม่เพียงพอ นำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจตาย และเสียชีวิตได้

ในภาวะปรกติ เมื่อ endothelial cell ที่อยู่บริเวณผนังด้านในของหลอดเลือดถูกทำลาย EPC ในกระแสโลหิตจะรับบทบาทในการเพิ่มจำนวน endothelial cell ที่ถูกทำลายไป ดังนั้นความสมดุลย์ระหว่างการทำลายและการเพิ่มจำนวน endothelial cell จึงเป็นตัวบ่งชี้ความสมบูรณ์ของเยื่อบุผนังด้านในของหลอดเลือด หากเซลล์ถูกทำลายไปมากกว่าการสร้าง จะทำให้เกิดการอักเสบ มีการรวมตัวของ monocyte และการเพิ่มจำนวน vascular smooth muscle อันจะนำไปสู่ภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) และโรคหลอดเลือดหัวใจในที่สุด

มีการศึกษาเป็นจำนวนมากบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปรกติที่เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจกับการลดลงของ EPC ในกระแสโลหิตทั้งในเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ[34-36] จากการศึกษาของ Hill และคณะ[37] พบว่าปริมาณ EPC ในกระแสโลหิตนอกจากจะมีความสัมพันธ์อย่างดีกับ Framingham Risk Factor Score แล้ว ยังช่วยพยากรณ์ความผิดปรกติของหลอดเลือดอันเกิดจากความบกพร่องในการสร้าง endothelial cell ได้ดีกว่าปัจจัยเสี่ยงดั้งเดิม เช่น ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ ภาวะเบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และอื่น ๆ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาความผิดปรกติของ EPC ในกระแสโลหิต ทั้งในเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ จึงมีประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงต่อความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ

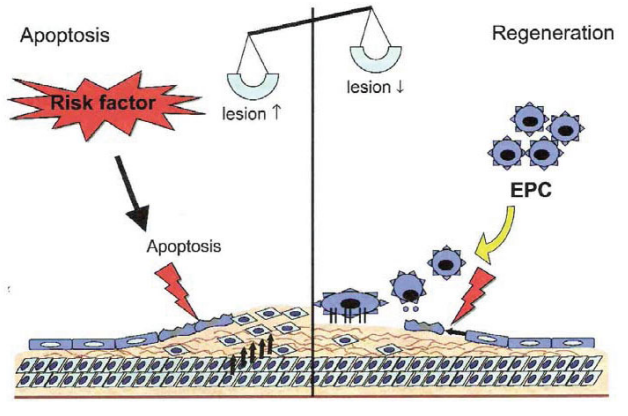
โดยทั่วไปการตรวจหาปริมาณ EPC ในกระแสโลหิตสามารถทำได้โดยอาศัยหลักการ flow cytometry อาศัยการย้อม EPC ด้วย antibody ต่อ CD34 และ KDR หรือ CD133 ที่ติดฉลากด้วยสีฟลูออเรสเซนต์ ส่วนการติดตามความสามารถในการทำงานของ EPC สามารถทำได้โดยการตรวจ colony forming unit assay

ใน ค.ศ. 2004 Hristov และคณะ[38] ได้แสดงให้เห็นว่าการที่ endothelial cell ถูกทำลายจากการเกิด apoptosis ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อหุ้มเซลล์ จนทำให้ phosphatidyl serine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ phospholipid bilayer ของเยื่อหุ้มเซลล์ที่อยู่ด้านใน มีการเปลี่ยนแปลงออกมาอยู่ด้านนอก ทำให้เสียสภาพสมดุล บางส่วนของเยื่อหุ้มเซลล์หลุดออกมาเกิดเป็น endothelial cell-derive microparticle ปริมาณ microparticle ที่เพิ่มขึ้นจึงบ่งชี้ภาวะการทำลายของ endothelial cell จากการเกิด apoptosis[36] การหาปริมาณ microparticle ดังกล่าวทำได้โดยการย้อมสี phosphatidyl serine ที่อยู่ด้านนอกของ microparticle โดยใช้ fluorescent-labeled annexin V และนำไปตรวจหาปริมาณ โดยใช้เครื่อง flow cytometer

จากองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการทำลาย endothelial cell ดังที่กล่าวมาแล้ว นำไปสู่การพัฒนา Vascular Repair Index[36] ซึ่งประกอบด้วยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง en-

dothelial cell เช่น การหาปริมาณ EPC และ colony forming unit assay ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำลาย endothelial cell โดยการตรวจหาปริมาณ microparticle ค่า Vascular Repair Index จะช่วยให้แพทย์เข้าใจถึงความผิดปรกติที่เกิดขึ้นบริเวณผนังด้านในของหลอดเลือด ทำให้แพทย์สามารถเลือกวิธีการที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยที่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ว่ามีการทำลาย endothelial cell อย่างรุนแรง แต่การสร้าง endothelial cell ยังคงปรกติ แสดงว่า EPC ยังทำหน้าที่ได้สมบูรณ์ในการสร้าง endothelial cell การรักษาโดยการลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด apoptosis หรือ antiapoptotic therapy น่าจะส่งผลดีต่อผู้ป่วย ส่วนผู้ป่วยที่พบทั้งความบกพร่องในการเพิ่มจำนวน endothelial cell และมีการทำลาย endothelial cell การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด น่าจะส่งผลดีต่อผู้ป่วย เนื่องจาก EPC ของผู้ป่วยบกพร่องไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาความผิดปรกติของ EPC ทั้งในเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ จึงมีประโยชน์ทั้งในด้านการประเมินความเสี่ยงต่อความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ ด้านการเลือกวิธีการที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วย ตลอดจนการติดตามผลการรักษาได้เป็นอย่างดี



รูปที่ 8 การทำลาย Endothelial Cell จากการเกิด apoptosis (ซ้าย) และการสร้าง endothelial cell (ขวา) หากการทำลายมีผลมากกว่าการสร้าง จะทำให้เสียสภาพสมดุล ส่งผลให้เกิดความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ[39]

การประเมินความเสี่ยงและติดตามผลการรักษาโรคมะเร็ง

ในแต่ละปี โรคมะเร็งได้คร่าชีวิตผู้คนเป็นจำนวนมาก โรคมะเร็งที่พบมากในผู้หญิง คือ มะเร็งปากมดลูกและมะเร็งเต้านม ส่วนโรคมะเร็งที่พบมากในผู้ชาย คือ มะเร็งตับ และมะเร็งปอด มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์จำนวนมากสนับสนุนสมมติฐานที่ว่า เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญของการเกิดมะเร็ง มีผลต่อลักษณะของเนื้องอก และมีบทบาทสำคัญต่อการดำเนินโรค เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีคุณสมบัติบางประการคล้ายกับเซลล์ต้นกำเนิดปรกติที่กล่าวถึงก่อนหน้านี้ คือ เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งสามารถแบ่งเซลล์ทดแทนตนเองได้ (self-renewal) แต่การควบคุมการแบ่งเซลล์ทดแทนตนเองกลับผิดปรกติไป ทำให้มีการสร้างเซลล์มะเร็งออกมาเป็นจำนวนมาก จนเกิดเป็นเนื้องอก ในขณะเดียวกัน เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งก็มีคุณสมบัติในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ได้ (plasticity หรือ trans-differentiation) จึงทำให้เกิดความหลากหลายในส่วนประกอบของเซลล์ในก้อนเนื้องอกนั้น[33,40]

เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นสาเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นก้อนเนื้องอก และโรคมะเร็ง ดังนั้นความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งจึงมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง ปัจจุบันมีนักวิจัยจำนวนมากพยายามพัฒนาวิธีการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็ง โดยการตรวจหาเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งในกระแสโลหิต สารคัดหลั่ง ไขกระดูก และเนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ดังตัวอย่างในตารางที่ 1[33]

นอกจากนั้น กลไกที่ส่งเสริมการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งก็มีส่วนสำคัญในการประเมินความเสี่ยงด้วย เช่น ยีน BRCA1 และ BRCA2 เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง โดยปรกติยีนทั้ง 2 ชนิดมีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (tumor suppressor) หากยีนทั้ง 2 ชนิดนี้มีความผิดปรกติ จะ

ตารางที่ 1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะสำหรับมะเร็งบางชนิด[33]

ชนิดของมะเร็ง	Cancer Stem Cell Specific Markers
Leukemia	$CD34^+/ CD38^-$
Breast Cancer	$CD44^+/ CD24^{low}$
Myeloma	$CD138^-$
Prostate	$CD44^+/ \alpha_2\beta_1{}^{hi}/ CD133^+$
Lung	$Sca\text{-}I^+/ CD45^-/ Pacam^-$

ส่งผลให้บุคคลนั้นมีความเสี่ยงสูงในการเป็นโรคมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ ไม่นานมานี้มีนักวิจัยจากสหรัฐอเมริกาได้พัฒนาเทคนิคการตรวจหาสาเหตุของการเกิดมะเร็งทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวจากความผิดปรกติของยีน BRCA2 โดยการทดสอบ functional assay ของยีน BRCA 2 ของผู้ป่วยต่อเซลล์ต้นกำเนิดชนิด embryonic stem cell ของหนูที่ไม่มียีน BRCA2 หากพันธุกรรมของบุคคลใดไม่มีความผิดปรกติของยีน BRCA2 ยีน BRCA2 ของบุคคลนั้นจะสามารถทำหน้าที่ทดแทนยีน BRCA2 ของเซลล์หนู เซลล์หนูจึงสามารถเจริญเติบโตได้ตามปรกติ ในทางตรงกันข้ามหากบุคคลใดมีความผิดปรกติของยีน BRCA2 เซลล์ของหนูซึ่งไม่มียีน BRCA2 จะตาย เนื่องจากยีน BRCA2 มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ บุคคลใดที่ผลการตรวจวิเคราะห์พบว่ามีความผิดปรกติของยีน BRCA2 จะมีความเสี่ยงสูงในการเป็นโรคมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่[41]

การพัฒนาวิธีการทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจหาเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง หรือความผิดปรกติทางพันธุกรรมที่ส่งเสริมการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง นับเป็นประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งตลอดจนการตรวจวินิจฉัย การติดตามผลการรักษา และพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้เป็นอย่างดี หากห้องปฏิบัติการสามารถตรวจหาผู้ที่ความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคมะเร็งได้รวดเร็ว ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น จะทำให้แพทย์สามารถป้องกันอันตรายที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้อย่างทันท่วงที นับเป็นประโยชน์ในการควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งได้ในอนาคต

สรุป

ปัจจุบันการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ต้นกำเนิดนับเป็นหนึ่งในสาขาที่มีความก้าวหน้าที่สุดทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ การศึกษาที่มีแนวโน้มว่าสามารถพัฒนาไปใช้เป็นการรักษามาตรฐานได้มีด้วยกัน 3 โรค คือ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกระจกตา และโรคกระดูกและข้อ สำหรับโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนใหญ่นักวิจัยจะศึกษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกนำมาเตรียม mononuclear cell อาจเป็นเพราะการเตรียมเซลล์ในลักษณะดังกล่าวมีความปลอดภัยและไม่มีอาการข้างเคียงที่เป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย ส่วนการรักษาโรคกระจกตา โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดผิวกระจกตาจากเซลล์ต้นกำเนิดผิวกระจกตาที่ดีอยู่นับว่ามีแนวโน้มในการนำไปใช้เป็นการรักษามาตรฐานได้ในอนาคตอันใกล้ นอกจากนั้นยังพัฒนาวิธีเพาะเลี้ยงแผ่นเซลล์กระจกตา โดยวิธีการทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการวิจัย เช่นเดียวกับการพัฒนาวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกและข้อ

นอกเหนือจากการวิจัยเพื่อนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์ในการรักษาหรือฟื้นฟูสภาวะเสื่อมแล้ว ยังมีนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งที่มีความพยายามนำเซลล์ต้นกำเนิดไปใช้ในการประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพ ซึ่งมีประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยโรค เลือกวิธีการในการรักษาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย การทดสอบที่มีแนวโน้มที่จะนำมาใช้ประโยชน์ได้จริง คือ การตรวจหาปริมาณและความสามารถในการทำงานของ EPC เพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดความผิดปรกติของหลอดเลือดหัวใจ และการตรวจหาปริมาณเซลล์มะเร็งบางชนิดในกระแสโลหิตของผู้ป่วย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษา

สิ่งที่สำคัญที่ต้องพิจารณาให้รอบคอบก่อนที่จะนำ

เซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์ทางคลินิก ทั้งในด้านการรักษามาตรฐานและการประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพ คือ การตรวจสอบความครบถ้วนและเหมาะสมของข้อมูลการวิจัย สำหรับการนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์เป็นรักษามาตรฐาน จะต้องพิจารณาข้อมูลการศึกษาวิจัย ทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผล ทั้งในระดับห้องปฏิบัติการ การศึกษาในสัตว์ทดลอง และการศึกษาวิจัยในมนุษย์ ตามหลัก Good Clinical Practice (GCP) ส่วนการนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพ จะต้องผ่านกระบวนการวิจัยทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม มีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (method validation) ก่อนที่จะนำมาใช้ในการให้บริการทางห้องปฏิบัติการต่อไป

การศึกษาวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิดมีความเกี่ยวข้องกับบุคลากรหลากหลายสาขาวิชาชีพ การศึกษาทางห้องปฏิบัติการ เกี่ยวข้องกับนักเทคนิคการแพทย์ และนักวิทยาศาสตร์สาขาต่าง ๆ หากเป็นการศึกษาด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ อาจเกี่ยวข้องกับวิศวกร สถาปนิก และนักเคมี การศึกษาในสัตว์ทดลอง เกี่ยวข้องโดยตรงกับสัตวแพทย์ การศึกษาที่เกี่ยวข้องมนุษย์และการรักษาพยาบาลเกี่ยวข้องกับแพทย์ พยาบาล และเภสัชกร หากนักวิจัยทุกสาขาวิชาชีพมีความร่วมมือ และช่วยเหลือซึ่งกันและกัน จะช่วยให้การวิจัยในประเทศไทยมีความก้าวหน้าไปได้อย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดประโยชน์ทั้งทางด้านความก้าวหน้าทางวิชาการ และการบูรณาการองค์ความรู้สู่การปฏิบัติเพื่อรักษาและพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไทยให้ดียิ่งขึ้นไป

เอกสารอ้างอิง

1. Donnall ET, Hutchinson F. Historical review: a history of haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 1999; 105:330-339.
2. Bongso A, Lee EH. Stem cells: from bench to bedside. 1st ed. Singapore: World Scientific Publishing; 2005.
3. The National Institute of Health, U.S. Department of Health and Human Services. Stem cell basics. [online] 2006 [cited 2008 Sep 16]; Available from: URL: http://stemcells.nih.gov/
4. Prentice DA. Testimony: senate commerce subcommittee in science, technology and space. [online] 2004 Sep [cited 2008 Sep 16]; Available from: URL: http://www.stemcellresearch.org/testimony/ 20040929/prentice.htm
5. สุทธิศักดิ์ หรรษาเวก, วินัย พากเพียร. วิทยาศาสตร์การแพทย์ของกระดูก เซลล์ต้นกำเนิดและวิศวกรรมเนื้อเยื่อ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2550.
6. ศุภเสกข์ ศรจิตติ. พื้นฐานเซลล์ต้นกำเนิด [online] 2007 Dec [cited 2008 Sep 16]; [4 screens]. Available from: URL: http://www.vcharkarn.com
7. Wobus AM, Boheler KR. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. Physiol Rev 2005; 85:635-78.
8. Kiatpongsan S, Tannirandorn Y, Numchaisrikha P, Rungsiwiwut R. Conventional and novel methods for embryonic stem cell line derivation. J Med Assoc Thai 2006; 89:896-903.
9. Weissman IL. Medicine: politic stem cells. Nature 2006; 439:145-7.
10. Hwang WS, Roh SI, Lee BC, Kang SK, Kwon DK, Kim S. et al. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. Science 2005; 308:1777-83.
11. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic stem and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663-76.
12. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 2007; 318:1917-20.
13. Wikipedia Induced pluripotent stem cell [online] 2008 Sep [cited 2008 Sep 16]; Available from: URL: http://en.wikipedia.org/
14. Kiatpongsan S, Tannirandorn Y, Virutamasen P. Introduction to stem cell medicine. J Med Assoc Thai 2006; 89:111-7.
15. Encyclopedia of surgery. Bone marrow transplantation [online] 2004 [cited 2008 Sep 16]; Available from: URL: http://www.surgeryencyclopedia.com/ A-Ce/ Bone-Marrow-Transplantatiom. html

16. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002; 106: 1913-18.
17. Karra R, Wu S M. Multipotent stem cells in cardiac regeneration. Regen Med 2008; 3:189-98.
18. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI trial. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1690-9.
19. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Eng J Med 2006; 355:1210-21.
20. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. Eur Heart J 2006; 27:2775-83.
21. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. Lancet 2004; 364:141-8.
22. Assmus B, Honold J, Schachinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. N Eng J Med 2006; 355:1222-32.
23. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair. Arch Intern Med 2007; 167:989-97.
24. Mikino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stroma cells in vitro. J Clin Invest 1999; 103: 697-705.
25. Toma C, Pittenger M F, Cahill K S, Byrne B J, Kessler P D. Human mesenchymal stem cells differentiate to cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. Circulation 2002; 105:93-98.
26. Hattan N, Kawaguchi H, Ando K, Kuwabara E, Fujita J, Murata M, et al. Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. Cardiovasc Res 2005; 65:334-44.
27. Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. J Mol Cell Cardiol 2005; 39:733-42.
28. Beltrami A P, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 2003; 114:763-76.
29. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, Mansour S, De Bruyne B, De Bondt P, et al. Intracoronary injection of CD133- positive enriched bone marrow progenitor cells promote cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. Circulation 2005; 112 (suppl): I178-I183.
30. Dimmeler S, Zeiher A M, Schneider M D. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. J Clin Invest 2005; 115:572-83.
31. Tsai R J, Li L M, Chen J K. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. N Eng J Med 2000; 343:86-93.
32. Yang J, Yamato M, Nishida K, Hayashida Y, Shimizu T, Kikuchi A, et al. Corneal epithelial stem cell delivery using cell sheet engineering: not lost in transplantation. J Drug Target 2006; 14:471-82.
33. European Molecular Biology Organization (EMBO). Stem cell research: status, prospects and prerequisites [online] 2006 [cited 2008 Sep 16]; Available from URL: http://www. stemcellcentre.edu.au/
34. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, el al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. Circ Res 2001; 89: E1-E7.
35. Valgimigli M, Rigolin G M, Fucili A, Porta M D, Soukhomovskaia O, Malagutti P, et al. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 2004; 110:1209-12.
36. Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:257-66.
37. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk. N Engl J Med 2003; 348:593-600.
38. Hristov M, Erl W, Linder S, Weber PC. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initite the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. Blood 2004; 104:2761-6.
39. Werner N, Nickenig G. Clinical and therapeutic implications of EPC biology in atherosclerosis. J Cell Mol Med 2006; 10:318-32.

40. Kiatpongsan S, Mutirangura A, Tannirandorn Y. Future cancer management with stem cell knowledge and technology. J Med Assoc Thai 2006; 89:1322-32.

41. Sharan SK, Kuznetsov SG. Mouse ES-cell-based functional assay to evaluate mutations in BRCA2. Nature Med 2008; 14.

Abstract **Stem Cell: Introduction, Status and Prospects**

Somchai Sangkitporn, Siripakorn Sangkitporn

Clinical Research Center, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health

Journal of Health Science **2009; 18:280-93.**

Stem cell research has gained tremendous interest in recent years, driven by the hope of finding cures for several diseases through the regenerative medicine. Various types of stem cells have been identified, the two most popular types are embryonic stem cells and adult stem cells. Embryonic stem cells are charged with ethical controversies although they are versatile and offer tremendous potential for finding cures for incurable diseases. Recently the new method known as Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) makes it possible to have the great potential of embryonic stem cells without destroying embryo and also without the ethical complications. Besides embryonic stem cells, adult stem cells are currently used in a number of clinical researches. However, only one standard treatment with stem cell therapy is bone marrow transplantation which was originally conceived 40 years ago.

Stem cell do not offer only the hope of reconstructive therapies, a better understanding of their biology and the markers that distinguish them from normal cell will contribute to better prognosis and new therapeutic strategies. This review article summarizes the introduction to the field of stem cell research, status and their prospective value in benefiting healthcare. It is hoped that stem cell research should be appropriate integrated into the mainstream of biomedical research in Thai Ministry of Public Health and the new therapeutic treatments for diseases that conventional medicines cannot effectively treat will be developed in the near future.

Key words: **stem cell, regenerative medicine, risk analysis**