Review Articles

Basic Science of Mesenchymal Stem Cells for Veterinary Medicine

Parinya Samart*

*Siriraj Center of Excellence for Stem Cell Research (SiSCR), Department of Immunology,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
2, Siriraj hospital, Siriraj Center of Excellence in Biomedical Research (SiMR), fl. 7th
Siriraj, Bangkoknoi, Bangkok, Thailand 10700
*Corresponding author, E-mail address: mr.samartparinya@gmail.com

Abstract

A stem cell is an undifferentiated cell that has special properties for two reasons (1) the ability to increase the number self-renewal and (2) the ability to be differentiated into many cell types, and can be classified into two types (1) embryonic stem cells and (2) adult stem cells. Recent reports found that the differentiated cells can be reprogrammed to embryonic stem-like cells known as induced pluripotent stem cells. In the field of veterinary medicine, much attention has been paid to mesenchymal stem cells (MSCs), one type of adult stem cells. Many reports reveal the success for treating animals; however, there are small number of research have been performed in Thailand. The advantages of using MSCs are it can be easily isolated and cultured, avoiding ethical problems, having little effect on host immune defense, low costs and can be further applied clinically. The limitations of using MSCs are purification, proliferation and differentiation capability. Therefore, a basic science of mesenchymal stem cells is very important for the research question and developments. Thailand should focus on clinical application for build the confidence and enhance the standard of veterinary medicine in Thailand in order to compare with veterinary profession from developed countries, especially innovative new treatment by using mesenchymal stem cells.

Keywords: mesenchymal stem cells, veterinary medicine, clinical application, Thailand

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์เพื่อใช้ทางสัตวแพทย์

ปริญญา สามารถ*

*ศูนย์ความเป็นเลิศทางงานวิจัยสเต็มเซลล์ของศิริราช ภาควิชาวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2 โรงพยาบาลศิริราช อาคารเฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา 5 ธันวาคม 2550 ชั้น 7 แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700
*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: mr.samartparinya@gmail.com

บทคัดย่อ

เซลล์ต้นกำเนิด หมายถึง เซลล์ที่ยังไม่มีหน้าที่จำเพาะ โดยมีคุณลักษณะโดดเด่นสองประการ คือ (1) ความสามารถในการเพิ่มจำนวนตัวเองได้เป็นทวีคูณ และ (2) ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะได้หลายชนิด เซลล์ต้นกำเนิดสามารถแบ่งได้เป็นสองประเภท คือ (1) เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน และ (2) เซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัย นอกจากนี้ในปัจจุบันพบว่าเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะแล้ว สามารถกระตุ้นให้เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีคุณลักษณะคล้ายเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อนได้ เรียกว่า เซลล์ต้นกำเนิดเหนี่ยวนำ เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์เป็นหนึ่งในกลุ่มของเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัยที่ได้รับความสนใจอย่างมากทางสัตวแพทย์ โดยมีรายงานประสบความสำเร็จในการรักษาสัตว์ เช่น สุนัข แมว และม้า และเริ่มมีการศึกษาบ้างแล้วในประเทศไทย แต่ยังมีปริมาณของงานวิจัยที่น้อย ด้วยคุณสมบัติโดดเด่นของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ คือ สามารถทำการสกัดและเพาะเลี้ยงได้ง่าย หลีกเลี่ยงปัญหาทางจริยธรรม ผลกระทบต่อภูมิคุ้มกันน้อย ต้นทุนงานวิจัยต่ำ และสามารถต่อยอดประยุกต์ใช้รักษาทางคลินิกได้ แต่เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ก็ยังมีข้อจำกัดด้านความบริสุทธิ์และอาจมีศักยภาพในการเจริญและการแบ่งตัวลดน้อยลง ดังนั้นความรู้เบื้องต้นต่อเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ จึงมีความสำคัญต่อการตั้งคำถามงานวิจัยเพื่อพัฒนาต่อยอด สำหรับประเทศไทยควรเน้นงานวิจัยทางคลินิก เพื่อสร้างความเชื่อมั่นและยกระดับวิชาชีพสัตวแพทย์ไทยให้ทัดเทียมกับต่างประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งนวัตกรรมการรักษาใหม่ๆ ด้วยเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์

คำสำคัญ : เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์, สัตวแพทย์, การรักษาสัตว์ด้วยเซลล์ต้นกำเนิด, ประเทศไทย

บทนำ

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา เซลล์ต้นกำเนิดได้รับความสนใจและมีการศึกษาค้นคว้าวิจัยอย่างต่อเนื่อง ด้วยวัตถุประสงค์หลักเพื่อหาแนวทางการรักษาโรคที่เกิดจากความเสื่อม (degenerative diseases) ซึ่งไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาทางยาหรือวิธีการรักษาทางการแพทย์อื่นๆ มีการประยุกต์ใช้เป็นต้นแบบการค้นพบยาชนิดใหม่ๆ การทดสอบสารพิษหรือสารเคมีเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาทางจริยธรรมการใช้สัตว์ทดลอง ศึกษาต้นแบบการก่อโรคทางพันธุกรรมหรือพัฒนาการของมะเร็ง เพื่อเข้าใจในกลไกพื้นฐานทางเซลล์วิทยาและหาแนวทางการแก้ไข ตลอดจนการศึกษาทางพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) และวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) วิทยาเซลล์ต้นกำเนิดได้มีการพัฒนาเป็นอย่างมากในมนุษย์ โดยสามารถแบ่งได้เป็นหลายประเภทจากการค้นพบตามแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนั้นๆ วิธีการสร้างหรือการจำแนกตามความสามารถคุณสมบัติการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะ (1) totipotent: ความสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ทุกชนิดของร่างกาย (2) pluripotent: ความสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะพื้นฐาน 3 กลุ่ม (germ layer) คือ ectoderm, mesoderm และ endoderm (3) multipotent: ความสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะเพียงกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง และ (4) progenitor cell: ความสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะเพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง โดยส่วนใหญ่อาศัยสัตว์เป็นต้นแบบสำหรับการศึกษาและพัฒนาเพื่อใช้รักษาโรคในมนุษย์ (Pérez-Serrano et al., 2012a, 2012b)

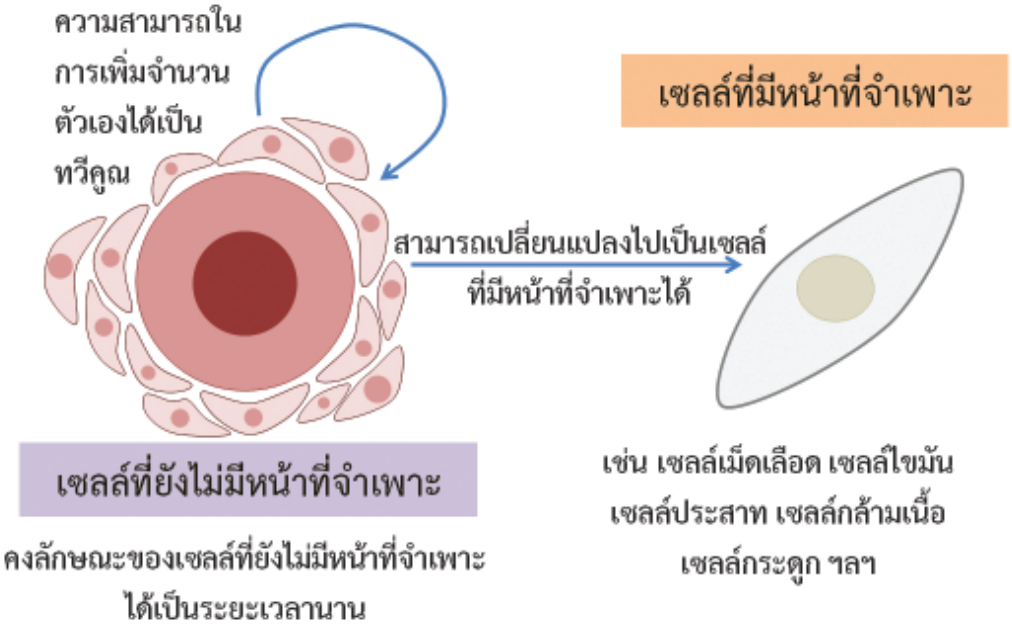
การใช้เซลล์ต้นกำเนิดรักษาโรคในสัตว์หรือการใช้ประโยชน์ทางสัตวแพทย์อย่างจริงจัง กำลังเริ่มได้รับความสนใจในระยะหลัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัยที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อต่างๆ (เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์; mesenchymal stem cells) เช่น ไขกระดูก และไขมัน ฯลฯ (Gade et al., 2012; Dubie et al., 2014) เหตุผลส่วนหนึ่งเนื่องมาจากเทคนิคและวิธีการศึกษาทำได้ง่ายกว่าเซลล์ต้นกำเนิดกลุ่มอื่นๆ มีการทดลองใช้รักษาโรคในสัตว์แล้วให้ผลตอบสนองเป็นที่น่าพอใจ หลักเกณฑ์ความเข้มงวดทางข้อกฎหมายน้อยกว่าในมนุษย์ และปัจจุบันประเทศไทยเริ่มให้ความสนใจต่อการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดทางสัตวแพทย์รวมถึงในมนุษย์เพิ่มมากขึ้น

การทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้จึงมุ่งนำเสนอความรู้พื้นฐานและความน่าสนใจของเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งถือว่าเป็นองค์ประกอบที่สำคัญยิ่งต่อการตั้งคำถามงานวิจัยและการประยุกต์ใช้ทางสัตวแพทย์ โดยให้ความจำเพาะไปที่เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์อันเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่เข้าถึงได้ง่ายและมีโอกาสความเป็นไปได้สูงต่อการพัฒนาต่อยอดในวงการสัตวแพทย์ ตลอดจนรายงานการประสบความสำเร็จในต่างประเทศถึงการใช้รักษาโรคในสัตว์ และศักยภาพการศึกษาวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ทางสัตวแพทย์ในประเทศไทยเอง ที่มีความก้าวหน้าอย่างเป็นลำดับขั้น นำไปสู่ความหวังและความทัดเทียม สำหรับการใช้ประโยชน์จากเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในอนาคต

ความหมายของเซลล์ต้นกำเนิด

เซลล์ต้นกำเนิด (สเต็มเซลล์; stem cell) หมายถึง เซลล์ที่ยังไม่มีหน้าที่จำเพาะ (undifferentiated cell) และคงคุณลักษณะสำคัญสองประการ คือ (1) ความสามารถในการเพิ่มจำนวนตัวเองได้เป็นทวีคูณ (self-renewal) และ (2) ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะได้หลากหลายชนิด (potency; plasticity) เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสม เช่น เซลล์เม็ดเลือด เซลล์ประสาท เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์กระดูก เป็นต้น (รูปที่ 1) โดยสามารถจำแนกได้เป็นสองกลุ่มหลักๆ คือ (1) เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (embryonic stem cells; ESCs) และเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัย (somatic หรือ adult stem cells; ASCs) ปัจจุบันค้นพบว่า เซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะแล้ว (somatic หรือ differentiated cell) เช่น เซลล์ผิวหนัง (fibroblast cells) เซลล์เม็ดเลือด (กลุ่ม mononuclear cells) ฯลฯ เมื่อทำการกระตุ้นการแสดงออกของยีนจำเพาะบางตัว (c-Myc, Oct3/4, Sox2, Klf4) มีศักยภาพเพียงพอทำให้เซลล์ที่โตเต็มวัยแล้ว (somatic หรือ adult cells) สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้ายเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อนได้ เป็นที่รู้จักกันในชื่อเซลล์ต้นกำเนิดเหนี่ยวนำ (induced pluripotent stem cells; iPSCs) (Takahashi and Yamanaka, 2006) การค้นพบดังกล่าวได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาหรือการแพทย์ในปี 2555 (The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 2012) นับเป็นความก้าวหน้าอย่างยิ่งยวดของการศึกษาวิทยาเซลล์ต้นกำเนิด (รูปที่ 2)

จากทฤษฎีทางเซลล์วิทยาที่ว่า “Omnis cellula e cellula” (ภาษาลาติน) หรือ “เซลล์ทั้งหลายต่างเกิดมาจากเซลล์; All cells from pre-existing cells” (Virchow, 1855) ทำให้นักวิทยาศาสตร์สนใจศึกษาว่าเหตุใดเซลล์ตั้งต้นเพียงเซลล์เดียว จึงสามารถแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะได้หลากหลายชนิด ก่อเกิดเป็นร่างกายมนุษย์และสัตว์ได้ ไข่เมื่อได้รับการผสมกับตัวอสุจิจะรวมตัวกันเป็นหนึ่งเซลล์ (2n) และแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเข้าสู่ระยะต่างๆ หากทำการสกัด inner cell mass (ICM) ในระยะ blastocyst แล้วนำ



รูปที่ 1 แสดงคุณสมบัติพื้นฐานของเซลล์ต้นกำเนิด โดยเซลล์ต้นกำเนิดต้องสามารถทำการเพาะเลี้ยงได้เป็นระยะเวลานาน โดยคงคุณลักษณะของเซลล์ที่ยังไม่มีหน้าที่จำเพาะ และสามารถเพิ่มจำนวนตัวเองได้เป็นทวีคูณ เมื่อทำการกระตุ้นด้วยสภาวะที่เหมาะสม ต้องสามารถเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะได้ เช่น เซลล์เม็ดเลือด เซลล์ไขมัน เซลล์ประสาท เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์กระดูก ฯลฯ

รูปที่ 2 แสดงภาพของเซลล์ต้นกำเนิดหากทำการสกัด inner cell mass ของตัวอ่อนในระยะ blastocyst แล้วทำการเพาะเลี้ยงภายใต้สภาวะที่เหมาะสมจะได้เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน และหากทำการสกัดเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อตัวเต็มวัยจะได้เซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัย สามารถแบ่งได้เป็นกลุ่มย่อยตามความสามารถในการเปลี่ยนแปลง เช่น เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ เป็นต้น และหากทำการเหนี่ยวนำยีนบางตัวของเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะแล้ว จะได้เซลล์ต้นกำเนิดอีกประเภทที่มีลักษณะคล้ายเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน เรียกว่า เซลล์ต้นกำเนิดเหนี่ยวนำ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งต่างๆ เช่น embryonic germ cell, fetal tissue stem cell และเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (cancer stem cell) เป็นต้น

มาทำการเพาะเลี้ยงภายใต้สภาวะที่เหมาะสมจะได้เซลล์ต้นกำเนิดประเภทแรก คือ เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (Evans and Kaufman, 1981) (The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 2007) ซึ่งมีคุณสมบัติในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะได้ 3 กลุ่ม คือ (1) ectoderm เช่น เซลล์ประสาท ฯลฯ (2) mesoderm เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ฯลฯ และ (3) endoderm เช่น เซลล์ตับ ฯลฯ (Wobus and Boheler, 2005) เมื่อร่างกายพัฒนาเจริญเติบโตเป็นอวัยวะพบว่ายังคงมีกลุ่มของเซลล์ต้นกำเนิดแทรกตัวอยู่ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย เพื่อคอยรักษาสมดุลและซ่อมแซมส่วนที่สึกหรอ หากทำการสกัดและเพาะเลี้ยงจะได้กลุ่มของเซลล์ต้นกำเนิดประเภทที่สอง คือ เซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัย (Körbling and Estrov, 2003) เซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัยที่นิยมศึกษามีอยู่ 2 ชนิด คือ (1) เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cells) (Till and McCulloch, 1961) ซึ่งสามารถสกัดได้จากไขกระดูก (bone marrow) หรือกลุ่มเซลล์เลือดจากสายสะดือ (umbilical cord blood) มีความสามารถเจริญเป็นเซลล์เม็ดเลือดได้ทุกชนิด นำมาปลูกถ่ายไขกระดูกรักษาโรคเลือดในมนุษย์ได้ (The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1990) และมีรายงานประสบความสำเร็จเป็นครั้งแรกของโลกในประเทศไทยถึงการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดชนิดดังกล่าวในการรักษาโรคเลือดจาง (thalassemia) โดยการเก็บเลือดจากสายสะดือทารกในครรภ์ที่ไม่เป็นโรคจากมารดาเดียวกัน มาปลูกถ่ายให้กับบุตรคนแรกที่เป็นโรค โดยทีมวิจัยคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล (Issaragrisil et al., 1995) สำหรับเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัยชนิดต่อมา คือ (2) เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cells) หมายถึงเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็นเซลล์ในกลุ่ม mesoderm (mesodermal lineage) หากได้รับการกระตุ้นที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ สามารถกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ได้หลายชนิดไม่จำเพาะแต่เพียงในกลุ่มของ mesoderm เท่านั้น แต่ยังสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ในกลุ่ม endoderm และ ectoderm ได้อีกด้วย (Pittenger et al., 1999; Jiang et al., 2002)

เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์

คำว่า "Mesenchymal stem cells; MSCs" ถูกกำหนดใช้ครั้งแรกในปีพุทธศักราช 2534 ตามคุณสมบัติการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะ (mesodermal lineage) (Caplan, 1991) การศึกษา MSCs เริ่มต้นจากการสังเกตพบกลุ่มเซลล์ที่เจริญเติบโตปะปนอยู่นอกเหนือจากกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูก สามารถยึดเกาะกับถาดเลี้ยงเซลล์ (plastic adherent) มีรูปร่างคล้ายเซลล์ไฟโบรบลาสรวมตัวกันเป็นกลุ่ม (colony forming unit-fibroblast; CFU-F) สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูก (Friedenstein et al., 1968, 1970, 1976) และเมื่อทำการฉีดเซลล์ดังกล่าวกลับเข้าไปในกล้ามเนื้อของหนูทดลอง พบว่าปรากฏโครงสร้างของเซลล์กระดูก เซลล์กระดูกอ่อน และเซลล์ไขมัน (Bianco et al., 2008) ไขกระดูกจึงนับได้ว่าเป็นแหล่งของ MSCs แหล่งแรกที่มนุษย์ค้นพบ (bone marrow stem cells; BMSCs) ต่อมาเป็นที่นิยมศึกษากันอย่างแพร่หลาย โดยสามารถทำการสกัดและเพาะเลี้ยงจากเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น เนื้อเยื่อไขมัน (Zuk et al., 2001, 2002) โพรงประสาทฟัน (Gronthos et al., 2000) น้ำคร่ำ (Nadri and Soleimani, 2007) และสายสะดือ (Wang et al., 2004) เป็นต้น

จากความนิยมดังกล่าวสมาคมนานาชาติว่าด้วยเซลล์บำบัด (International Society for Cellular Therapy; ISCT) จึงได้กำหนดคุณสมบัติพื้นฐานสำหรับการศึกษา MSCs ในมนุษย์เพื่อเป็นไปตามมาตรฐานเดียวกัน ดังต่อไปนี้ (1) ความสามารถในการยึดเกาะกับวัสดุที่ใช้เพาะเลี้ยง (2) การแสดงออกของโปรตีนจำเพาะบนผิวเซลล์ (CD105, CD73, CD90) (positive marker) ในปริมาณที่สูง (≥95%) และมีการแสดงออกของโปรตีนที่จำเพาะบนผิวเซลล์สำหรับกลุ่มเซลล์เม็ดเลือด (hematopoietic cells) (CD45, CD34, CD14 หรือ CD11b, CD79alpha หรือ CD19 และ HLA-DR) (negative marker) ในปริมาณที่ต่ำ (≤2%) และ (3) ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะได้อย่างน้อย 3 ชนิด ได้แก่ เซลล์กระดูก เซลล์กระดูกอ่อน และเซลล์ไขมัน (Horwitz et al., 2005; Dominici et al., 2006; Bourin et al., 2013) แต่อย่างไรก็ตามวิธีดังกล่าวยังมีข้อจำกัดและยังเป็นที่ถกเถียง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแสดงออกของโปรตีนจำเพาะบนผิวเซลล์ มีความแปรปรวนค่อนข้างสูง จากชนิดพันธุ์สัตว์ทดลอง แหล่งของ MSCs วิธีการสกัดและเพาะเลี้ยง การเลือกใช้โปรตีนจำเพาะบนผิวเซลล์ (specific marker) ตลอดจนขั้นตอนการตรวจสอบ ฯลฯ ล้วนมีผลกระทบกับผลของการศึกษาทั้งสิ้น (Keating, 2012) ดังนั้นผู้ศึกษาควรระมัดระวังอย่างรอบคอบ ทำการทบทวนวรรณกรรมเปรียบเทียบอย่างถี่ถ้วน และระบุข้อมูลดังกล่าวทุกครั้งที่มีการรายงานผลการศึกษาเกี่ยวกับ MSCs

ปัจจุบันมีวิธีการตรวจสอบเพื่อยืนยันคุณสมบัติของ MSCs ด้วยวิธีการต่างๆ มากยิ่งขึ้น เช่น การยืนยันการคงคุณสมบัติเซลล์ที่ยังไม่มีหน้าที่จำเพาะ โดยอาศัยการตรวจสอบยีน c-Myc, Oct3/4, Sox2, Klf4 ฯลฯ ด้วยเทคนิคปฏิกิริยา

ลูกโซ่พอลิเมอเรส (polymerase chain reaction; PCR) และพัฒนาถึงขั้นการตรวจสอบในระดับชีวโมเลกุล (signaling pathway ต่างๆ) และสารชีวเคมี (transcriptome, proteome, secretome ฯลฯ) ตามกลไกที่คอยควบคุมการแสดงพฤติกรรมต่างๆ ของเซลล์ต้นกำเนิดดังนิยามข้างต้น โดยอาศัยวิทยาการทางภูมิคุ้มกันมาเป็นเครื่องมือในการตรวจสอบ (Ranganath et al., 2012) ผสมผสานกัน

ความน่าสนใจของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์

ESCs เป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดสูงและใช้เป็นกลุ่มเซลล์เปรียบเทียบอ้างอิงคุณสมบัติของแหล่งเซลล์ต้นกำเนิดชนิดใหม่ๆ แต่ก็ยังมีข้อจำกัดโดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหาทางด้านจริยธรรม เนื่องจากต้องเก็บและเพาะเลี้ยงจากตัวอ่อนของมนุษย์และสัตว์ สำหรับ iPSCs แม้ในปัจจุบันจะมีการศึกษาและวิจัยกันอย่างแพร่หลาย ช่วยลดข้อถกเถียงทางด้านจริยธรรม และมีคุณสมบัติครบถ้วนทัดเทียมกับเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน แต่ก็ยังมีข้อจำกัดทางด้านเทคนิคในการเหนี่ยวนำที่ค่อนข้างยาก ความแปรปรวนในระดับยีนมาก (Yamanaka, 2012) และมีแนวโน้มการเจริญเติบโตที่ผิดปกติพัฒนาไปเป็นกลุ่มเซลล์เนื้องอกหรือมะเร็งที่ค่อนข้างสูง (Harman, 2013) ดังนั้นทางผู้ทบทวนวรรณกรรมจึงเห็นว่ากลุ่มเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง MSCs จึงมีความน่าสนใจและเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่เข้าถึงได้ง่าย มีงานวิจัยรองรับทั้งระดับพื้นฐานและการประยุกต์ ประสบความสำเร็จในการใช้รักษากว้างขวาง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิด

คุณสมบัติ	เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน	เซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัย	เซลล์ต้นกำเนิดเหนี่ยวนำ
ปัญหาทางจริยธรรม	มาก	น้อย, ไม่มี	น้อย, ไม่มี
การเจริญเติบโต	รวดเร็ว, ไม่จำกัด	มีระยะเวลาจำกัด	รวดเร็ว, ไม่จำกัด
การเพิ่มจำนวนตัวเองได้เป็นทวีคูณ	สามารถ	สามารถ	สามารถ
การเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะ	มี	มี	มี
ความบริสุทธิ์ของเซลล์ต้นกำเนิด	มาก	น้อย	มาก
แนวโน้มการก่อมะเร็ง	มาก	น้อย	มาก
ปัญหาทางภูมิคุ้มกัน	มาก	น้อย	น้อย

ปัจจุบันปัญหาทางด้านจริยธรรมของเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อนลดลง เนื่องจากมีเทคโนโลยีการปฏิสนธิภายนอกร่างกาย (*In Vitro* Fertilization; IVF) หรือเทคนิคการย้ายฝากนิวเคลียส (somatic cell nuclear transfer) สำหรับปัญหาความบริสุทธิ์ของเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัยได้รับการแก้ไขโดยเครื่องมือวิจัยสมัยใหม่ เช่น การคัดแยกเซลล์จำเพาะด้วย Flow cytometry sorting หรือ Magnetic sorting สำหรับปัญหาข้อหนึ่งของเซลล์ต้นกำเนิดเหนี่ยวนำเรื่องเสถียรภาพในระดับพันธุกรรม ปัจจุบันได้มีการพัฒนาวิธีการสมัยใหม่ เช่น เทคโนโลยีการตัดต่อพันธุกรรมในระดับยีนที่จำเพาะแทนที่วิธีการอาศัยไวรัสหรือวิธีการอื่นๆ ทางอณูชีววิทยา

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า MSCs มีข้อได้เปรียบหลายประการ ที่สำคัญมีความเป็นไปได้อย่างมากสำหรับการศึกษาและการใช้ประโยชน์ในวงการสัตวแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย (Bianco et al., 2008; English et al., 2010; Keating, 2012; Cawthorn et al., 2012) สามารถสรุปได้ดังต่อไปนี้

(1) ทำการสกัดและเพาะเลี้ยงได้ง่าย อาทิ การดูดเจาะจากไขกระดูกหรือการใช้เอ็นไซม์บดย่อยเนื้อเยื่อ (ไขมัน, กล้ามเนื้อ, รก ฯลฯ) เพื่อทำการสกัด MSCs แล้วจึงทำการเพาะเลี้ยงในสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม (cultural conditioning)

(2) ลดปัญหาทางด้านภูมิคุ้มกัน เนื่องจากเป็นเซลล์ของผู้รับเอง ปัจจุบันมีการศึกษากันอย่างแพร่หลายถึงไซโตไคม์หรือสารชีวเคมีที่ผลิตจาก MSCs มีคุณสมบัติควบคุมเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันไม่ให้ต่อต้านจากผู้รับ (immunosuppression) สามารถปลดปล่อยสารกระตุ้นที่มีบทบาทสำคัญในการซ่อมแซมฟื้นฟูเนื้อเยื่อและการสร้างตัวของหลอดเลือด (angiogenesis)

(3) มีรายงานความสามารถของ MSCs ในการยับยั้งการก่อตัวของเนื้องอกหรือการพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ (teratomas) โดยอาศัยควบคู่ไปกับเทคโนโลยีจัดการในระดับยีนที่ก้าวหน้ามากยิ่งขึ้น (genetic manipulation)

(4) อื่นๆ ได้แก่ สามารถสกัดเซลล์ต้นกำเนิดได้ในปริมาณมาก เพิ่มจำนวนได้รวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากเนื้อเยื่อไขมันเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อไขกระดูก ไม่มีปัญหาทางด้านจริยธรรมเมื่อเทียบกับ ESCs ใช้ต้นทุนต่ำในการศึกษาวิจัย และมีรายงานประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายรักษาในมนุษย์และสัตว์ (stem cell transplantation) โดยให้ผลการตอบสนองเป็นที่น่าพอใจ เป็นต้น

ถึงอย่างไรก็ตาม MSCs ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญว่าด้วยการยืนยันคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดหลังจากการสกัด ดังที่กล่าวไปข้างต้น และความบริสุทธิ์ของ MSCs เองจากเซลล์อื่นๆ ที่มักมีการปนเปื้อนในขั้นตอนของการสกัด นอกจากนั้นเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัยยังมีข้อถกเถียงเรื่องประสิทธิภาพภายหลังจากการเพาะเลี้ยง (sequential sup-passage) เป็นระยะเวลานาน ประเด็นดังกล่าวเหล่านี้ ควรได้รับการศึกษาและพัฒนาปรับปรุงต่อไป

การรักษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ทางสัตวแพทย์

การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับ MSCs ทางสัตวแพทย์มีความก้าวหน้าอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในต่างประเทศมีงานวิจัยตีพิมพ์กันอย่างแพร่หลาย ทดลองในสัตว์หลายชนิด อาทิ ม้า สุนัข แมว สุกร วัว แพะ แกะ และสัตว์ปีก (Pérez-Serrano et al., 2012a, 2012b) ทั้งยังมีรายงานผลการรักษาทางคลินิกที่น่าเชื่อถือจากทางภาครัฐและเอกชนมีกฎหมายรองรับ (เช่น United States Food and Drug Administration; FDA, Health Insurance Portability and Accountability Act; HIPAA ฯลฯ) โดยแหล่งของ MSCs ส่วนใหญ่ได้มาจากไขกระดูกและเนื้อเยื่อไขมัน (Dhama et al., 2013; Oliveira et al., 2014) มีรายงานประสบความสำเร็จในยุคแรกๆ ในม้าที่ได้รับบาดเจ็บจากการแข่งขันบริเวณเอ็น (tendon and ligament) ข้อต่อ และกล้ามเนื้อ (Richardson et al., 2007; Arnhold and Wenisch, 2015; Iacono et al., 2015) โดยให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดี นอกจากนี้ยังพบการศึกษาอื่นๆ เช่น การศึกษาผลของการฉีด MSCs เข้าทางหลอดเลือดดำต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในม้า (Kol et al., 2015) สำหรับช่องทางการรักษาโดยใช้ MSCs นั้นมีรายงานหลายช่องทาง อาจเป็นการฉีดเข้าสู่วิการหรือรอยโรคโดยตรง การบริหารเข้าสู่หลอดเลือดดำหรือการปลูกถ่ายร่วมกับโครงร่างเลี้ยงเซลล์ (scaffolds) (Patruno and Martinello, 2014)

รายงานการใช้ MSCs รักษาในสัตว์เล็ก สำหรับสุนัขมีรายงานการใช้ MSCs ในภาวะข้ออักเสบ (hip, coxofemoral, humeroradial joint) พบว่าให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ ลดอาการเจ็บปวด และการทำงานของข้อดีขึ้น แต่ทั้งนี้มีรายงานไม่ตอบสนองต่อการรักษากรณีโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) (Hall et al., 2009) สำหรับในแมวมีรายงานการใช้ MSCs พบว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาภาวะโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) (Quimby et al., 2011) แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงขนาดและคุณภาพของ MSCs ร่วมด้วย (Quimby et al., 2013) นอกจากนี้ยังมีรายงานใช้รักษาโรคหอบหืดในแมว (feline asthma) ที่ถูกกระตุ้นด้วยสารก่อเกิดภูมิแพ้ แต่พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาเท่าที่ควร โดยให้ผลที่ดีขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (Trzil et al., 2014)

ถึงแม้ว่าผลจากการรักษาโรคทางสัตวแพทย์ด้วย MSCs จะมีรายงานที่หลากหลาย แต่ก็ยังได้รับความสนใจโดยมีผลงานวิจัยค้นคว้าออกมาอย่างต่อเนื่อง และได้รับความเชื่อมั่นให้ใช้รักษาโรคทางคลินิกอย่างแพร่หลายในประเทศอเมริกา อังกฤษ บราซิล ฝรั่งเศส เยอรมัน ฯลฯ ภายใต้รูปแบบโรงพยาบาลสัตว์และบริษัทเอกชน (Marx et al., 2015)

มีตัวอย่างรายงานผลการวิจัยที่ใช้ MSCs ในการรักษาสัตว์ช่วงยุคแรกๆ ที่ได้รับการยอมรับถึงผลที่น่าสนใจจากการรักษา เช่น การรักษาสุนัขภาวะข้ออักเสบเรื้อรัง (chronic osteoarthritis) การรักษาม้าที่มีวิการการลอกหลุดของกระดูกอ่อนผิวข้อ (full-thickness cartilage defects) และการรักษาม้าที่มีอาการบาดเจ็บ (overstrain injury) บริเวณเอ็น

(superficial digital flexor tendon) ภายหลังจากการแข่งขัน โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ (Cyranoski, 2013)

(1) การใช้เซลล์ MSCs ที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนังของสุนัข (autologous) ประมาณ 23 กรัม ผ่านกระบวนการสกัดด้วยเอนไซม์ และนำมารักษาภาวะข้ออักเสบ (bilateral coxofemoral joint) โดยการฉีดเข้าที่ข้อโดยตรง (intraarticular injection) ประมาณ 4.2-5.0 x 10^6 เซลล์/ข้อ จุดเด่นของงานศึกษาวิจัยชิ้นนี้ คือ กลุ่มการทดลอง ที่เลือกใช้วิธีการทดลองแบบสุ่มและปกปิดสองทางเทียบกับยาหลอก (randomized, double-blinded, placebo-controlled trial) แล้วทำการประเมินด้วยลักษณะการเดิน การวิ่ง ระดับความเจ็บปวดเมื่อสัมผัสหรือเคลื่อนไหวบริเวณข้อ พบว่าสุนัขกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MSCs มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ความเจ็บปวดลดลงหรือไม่แสดงอาการเจ็บปวด โดยการประเมินจากสุนัขและการสอบถามจากเจ้าของเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Black et al., 2007)

(2) การใช้เซลล์ MSCs ที่สกัดได้โดยตรงจากไขกระดูก (sternum) ของม้า แล้วทำการฉีดกลับเข้าไปในข้อที่ทำการขูดเอากระดูกอ่อนผิวข้อออก (lateral trochlear ridge of femur) เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 15 มิลลิเมตร เปรียบเทียบกับม้าที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี microfracture หลังจากนั้น 8 เดือน ทำการเมตตาฆาต แล้วทำการประเมินผลด้วยการตรวจเอกซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) และจุลพยาธิวิทยา พบว่าม้าที่ได้รับการรักษาด้วย MSCs มีการสร้างตัวของกระดูกอ่อนผิวข้อที่หนาขึ้นกว่า ม้าที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี microfracture นอกจากนั้นยังพบว่ามีการสะสมของ collagen type II และ glycosaminoglycan (GAG) ที่สูงขึ้น และไม่พบการอักเสบหรือติดเชื้อ (Fortier et al., 2010)

(3) การศึกษาความปลอดภัยและการหายจากอาการบาดเจ็บของเอ็นในม้าแข่ง ที่ได้รับการบาดเจ็บจากการแข่งขัน ภายหลังจากการรักษาด้วย MSCs ที่สกัดได้จากไขกระดูก แล้วทำการฉีดกลับเข้าไปในบริเวณที่บาดเจ็บ โดยอาศัยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) ในการช่วยระบุตำแหน่ง ประเมินผลด้วยวิธีทางคลินิก และวิธีอื่นๆ เช่น ultrasonography, radiography, scintigraphy ฯลฯ รวมทั้งลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ติดตามการรักษาอย่างน้อย 3 ปี ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 98.2 (111 ตัว จาก 113 ตัว) สามารถกลับไปใช้เป็นม้าแข่งได้ ปริมาณเซลล์ประมาณ 9.2 x 10^6 และการรักษาภายใน 46 วันหลังจากที่ได้รับบาดเจ็บมีผลต่อความสำเร็จในการรักษาด้วย MSCs ที่สูงขึ้น (Godwin et al., 2012)

การศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ทางสัตวแพทย์ในประเทศไทย

หากทำการสืบค้นคำว่า "Veterinary mesenchymal stem cells" จากฐานข้อมูลทางวิชาการอย่าง PubMed จะพบผลการค้นหาจำนวน 805 รายการ แต่เมื่อทำการสืบค้นคำว่า "Veterinary mesenchymal stem cells Thailand" จะพบเพียง 3 รายการเท่านั้น โดยทำการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่สกัดได้จาก ไขกระดูก (bone marrow) เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) และโพรงประสาทฟัน (dental pulp) อีกทั้งวัตถุประสงค์หลักของการศึกษายังไม่เกี่ยวข้องกับสายงานทางสัตวแพทย์โดยตรง เพียงแต่ใช้สัตว์เป็นต้นแบบทางการศึกษาเท่านั้น ดังนั้นในระดับนานาชาติการศึกษาวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์สำหรับสัตวแพทย์ในประเทศไทยยังมีปริมาณน้อยอยู่

เมื่อทำการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูลภายในประเทศอย่างวารสาร The Thai Journal of Veterinary Medicine ด้วยคำว่า "Mesenchymal stem cells" จะพบเพียง 3 บทความ โดยแบ่งเป็น การวิจัยพื้นฐาน 2 บทความ และการประยุกต์ใช้รักษาเพียง 1 บทความเท่านั้น นอกจากนั้นยังพบว่ามีการตีพิมพ์เอกสารทางวิชาการในลักษณะของการรายงานทางคลินิก (case report) อีก 1 บทความ ในวารสารทางการแพทย์ The Bangkok Medicine Journal ดังต่อไปนี้

(1) การศึกษาประสิทธิภาพการเจริญเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จากสุนัข ทำการเก็บและเพาะเลี้ยงจากไขกระดูก มีความสามารถยึดเกาะกับจานเพาะเลี้ยง รูปร่างคล้ายเซลล์ไฟโบรบลาส ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการเพิ่มจำนวนเป็นสองเท่า (mean doubling time) เท่ากับ 35.4±9.3 ชั่วโมง ให้ผลบวกต่อการแสดงออกของโปรตีนจำเพาะบนผิวเซลล์ CD44 และ CD90 ทั้งยังให้ผลลบต่อกลุ่มเซลล์เม็ดเลือด CD34 และพบว่า MSCs สามารถเจริญพัฒนาเป็น เซลล์กระดูก เซลล์กระดูกอ่อน และเซลล์ไขมันได้ (Tharasanit et al., 2011)

(2) การศึกษาความสามารถในการสร้างโคโลนี (colony forming unit-fibroblast; CFU-F) ของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการเพิ่มจำนวนตัวเองได้เป็นทวีคูณ (self-renewal) โดยทำการเปรียบเทียบระหว่าง MSCs ที่เก็บได้จากไขกระดูกของหัวกระดูกต้นขาหลัง (bone marrow of femoral head) และเนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous adipose tissue) ของสุนัข ผลการศึกษาพบว่า เซลล์มีความสามารถยึดเกาะกับจานเพาะเลี้ยง รูปร่างคล้ายเซลล์ไฟโบรบลาส สามารถสร้างโคโลนีได้ในระยะเวลาประมาณ 10 วัน ของการเพาะเลี้ยง โดยประเมินจากกลุ่มเซลล์ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 2 มิลลิเมตร และพบว่าจำนวนโคโลนีที่เก็บจากเนื้อเยื่อ

ไขมันมีสัดส่วนที่มากกว่าจำนวนโคโลนีที่เก็บจากไขกระดูกอย่างมีนัยสำคัญ (Tanamai et al., 2013)

(3) การฉีดเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่สกัดได้จากโพรงประสาทฟัน (dental pulp) น้ำนมของลูกสุนัข (จำนวน 8 ตัว) แล้วทำการฉีด MSCs กลับเข้าไปภายในข้อของสุนัขที่มีความบกพร่องทางการเดิน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยยืนยันถึงภาวะข้อเสื่อม (osteoarthritis; OA) ผลการรักษาประเมินจากคะแนนการสัมภาษณ์และแบบสอบถาม พบว่า MSCs จากโพรงประสาทฟันสามารถลดอาการปวด ช่วยให้สุนัขมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถป้องกันการลุกลามจากภาวะดังกล่าวได้ และสามารถเห็นผลการรักษาได้ทันทีภายหลังการฉีด 14 วัน โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อน (Bootcha et al., 2015)

(4) การรายงานผลการรักษาทางคลินิกจากการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่ได้จากโพรงประสาทฟัน กรณีศึกษาดังต่อไปนี้ (1) การรักษาภาวะ OA ในสุนัข โดยทำการฉีด MSCs เข้าไปภายในข้อ (coxofemoral joint) ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดความเจ็บปวด (lameness of walk and trot) การทำงานของข้อ (range of motion) และคุณภาพชีวิตของสุนัขดีขึ้น (questionnaire) (2) การรักษาแผลที่กระจกตา (corneal wound healing) โดยทำการฉีด MSCs เข้าไปใต้เยื่อบุตา (subconjunctival injection) ของสุนัข ผลการศึกษาพบลักษณะการซ่อมแซมเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว โดยประเมินลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histological analysis) และปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบย้อนกลับ (RT-PCR) ของ connexin 43 (Cx43) ซึ่งบ่งบอกลักษณะการสร้างตัวของเซลล์เยื่อบุและการฟื้นฟูเนื้อเยื่อกระจกตา (3) การรักษาภาวะเอ็นอักเสบ (tendonitis) ในม้าที่ได้รับบาดเจ็บ (superficial digital flexor tendon injury; SDFT) จากการแข่งขัน โดยการฉีด MSCs กลับเข้าไปที่วิการ ผลการศึกษาพบว่าม้าสามารถนำกลับมาใช้งานได้เป็นปกติ (4) การรักษาแผลเรื้อรัง (chronic wound repair) ในสุนัข โดยการฉีด MSCs เข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่า แผลเข้าสู่ระยะการซ่อมแซม (granulation tissue) ภายใน 5-7 วัน นอกจากนั้นยังได้มีการรายงานผลการใช้ MSCs จากโพรงประสาทฟันของมนุษย์ ฉีดเข้าไปทางหลอดเลือดดำในกระต่ายที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemia) ผลการศึกษาพบว่าการทำงานของหัวใจดีขึ้น (echocardiography และ heart rate variability) และบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือด (infarct size) มีรอยโรคที่ลดลง (Petchdee et al., 2015)

การศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ทางสัตวแพทย์ในประเทศไทยแม้จะมีปริมาณน้อย แต่ก็มีปรากฏเป็นข่าวการใช้เซลล์ต้นกำเนิดรักษาโรคในสัตว์อยู่บ้างและกำลังเป็นที่ได้รับความสนใจสอบถามจากเจ้าของสัตว์อย่างต่อเนื่อง ข้อจำกัดประการสำคัญ คือ (1) ยังขาดข้อมูลสนับสนุนอีกมาก จึงจำเป็นต้องมีการทดสอบ ด้วยการศึกษาอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ และ (2) ไม่มีรายงานแสดงความก้าวหน้าของการศึกษาหรือผลจากการใช้ (progress report) เป็นต้น ความก้าวหน้าทางเซลล์ต้นกำเนิดทางสัตวแพทย์ ยังพบได้จากการนำเสนอในรูปแบบบทคัดย่อตามการประชุมวิชาการที่เกี่ยวข้องต่างๆ เป็นประจำทุกปี และมีการจัดตั้งโครงการงานวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดตามสถาบันทางสัตวแพทย์ภายในประเทศ ทั้งนี้ยังมีปัจจัยหลายประการที่ต้องคำนึงอันมีผลต่อความน่าเชื่อถือของการศึกษา อาทิ รายละเอียดการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัด (preclinical และ clinical) กลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย จรรยาบรรณการใช้สัตว์ทดลอง ไม่มีกลุ่มควบคุม และการประเมินผลการรักษายังคลุมเครือ ฯลฯ สิ่งเหล่านี้เป็นข้อสำคัญที่ควรพิจารณา ถึงอย่างไรก็ตาม ก็นับได้ว่าประเทศไทยมีการพัฒนาทางด้านการใช้เซลล์ต้นกำเนิดรักษาโรคในสัตว์อย่างเป็นลำดับขั้น สร้างความเชื่อมั่นให้แก่ผู้สนใจ นำไปสู่รากฐานที่สำคัญกับการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

สรุป

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับวิทยาเซลล์ต้นกำเนิดถือเป็นสิ่งสำคัญและมีส่วนช่วยในการศึกษาวิจัยสิ่งใหม่ๆ ที่หลากหลายเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด โดยเริ่มจากการตั้งคำถามงานวิจัย เช่น อะไรเป็นกลไกควบคุมการคงลักษณะเซลล์ที่มีหน้าที่ไม่จำเพาะ ปัจจัยใดบ้างมีส่วนช่วยกระตุ้นให้เซลล์เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ มีแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์แหล่งอื่นๆ อีกหรือไม่ และมีคุณสมบัติด้อยหรือเหนือกว่าอย่างไร ทำอย่างไรจะให้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์มีความบริสุทธิ์หรือเลี้ยงได้เป็นระยะเวลานานโดยที่คุณสมบัติเปลี่ยนแปลงน้อย และมีคุณภาพเทียบเท่ากับเซลล์ต้นกำเนิดชนิดอื่นๆ เป็นต้น ขอบเขตคำถามเหล่านี้เป็นคำถามเชิงงานวิจัยพื้นฐานซึ่งส่วนหนึ่งมีการศึกษาอย่างมากในมนุษย์ โดยปรากฏในฐานข้อมูลทางวิชาการมากมายในต่างประเทศ แต่ก็ยังไม่หยุดนิ่ง มีการค้นพบใหม่ๆ ที่น่าสนใจอย่างต่อเนื่อง ทางผู้ทบทวนวรรณกรรมมีความคิดเห็นว่างานวิจัยดังกล่าวยังมีข้อจำกัด คือ ทำได้ยากและมีต้นทุนทางงานวิจัยที่ค่อยข้างสูงสำหรับประเทศไทย ต้องอาศัยความร่วมมือหรือแหล่งเงินทุนจากต่างประเทศหรือการทำงานวิจัยร่วมกับทีมวิจัยที่ทำการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดในมนุษย์

ลักษณะงานวิจัยที่น่าสนใจเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ทางสัตวแพทย์สำหรับประเทศไทยนั้น จากรายงาน

การใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์รักษาสัตว์ในต่างประเทศหรือในประเทศไทยเอง ทำให้เห็นว่าผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจและสัตว์มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น มีรายงานในสัตว์หลายชนิด แต่ทั้งนี้ข้อมูลต้นแบบการรักษาโรคในสัตว์ยังน้อยและยังไม่ครอบคลุมในหลายกรณี จึงเป็นโอกาสที่ดีต่องานวิจัยเชิงคลินิกถึงผลการรักษาในกรณีใหม่ๆ ทางด้านการเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ก็สามารถทำได้ง่ายกว่าเซลล์ต้นกำเนิดชนิดอื่นๆ สามารถหลีกเลี่ยงผลกระทบการต่อต้านจากภูมิคุ้มกัน ใช้เงินทุนการวิจัยที่น้อยกว่า สามารถต่อยอดพัฒนาความรู้ในเชิงธุรกิจสำหรับใช้ทางคลินิก ง่ายต่อการได้รับการสนับสนุนจากภาคเอกชน

การสร้างความมั่นใจเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดถือเป็นเรื่องสำคัญ ความรู้พื้นฐานทางวิชาการตลอดจนงานวิจัยที่มีคุณค่า ทั้งทางด้านคุณภาพและปริมาณ จะช่วยสร้างความเชื่อมั่น และสร้างมาตรฐานทางการรักษาตามเงื่อนไขต่างๆ ที่เหมาะสมในแต่ละกรณี ตลอดจนพัฒนาวิชาชีพสัตวแพทย์ไทยให้ทัดเทียมกับต่างประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งนวัตกรรมการรักษาใหม่ๆ และการได้รับการยอมรับเพื่อใช้รักษาสัตว์ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

Arnhold, S., and Wenisch, S. (2015). Adipose tissue derived mesenchymal stem cells for musculoskeletal repair in veterinary medicine. *American journal of stem cells, 4*(1), 1-12.

Bianco, P., Robey, P. G., and Simmons, P. J. (2008). Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell stem cell, 2*(4), 313-319.

Black, L. L., Gaynor, J., Gahring, D., Adams, C., Aron, D., Harman, S. et al., (2007). Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter controlled trial. *Veterinary Therapeutics, 8*(4), 272.

Bootcha, R., Temwichitr, J., and Petchdee, S. (2015). Intra-Articular Injections with Allogeneic Dental Pulp Stem Cells for Chronic Osteoarthritis. *The Thai Journal of Veterinary Medicine, 45*(1), 131-139.

Bourin, P., Bunnell, B. A., Casteilla, L., Dominici, M., Katz, A. J., March, K. L. et al. (2013). Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy, 15*(6), 641-648.

Caplan, A. I. (1991). Mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic research, 9*(5), 641-650.

Cawthorn, W. P., Scheller, E. L., and MacDougald, O. A. (2012). Adipose tissue stem cells: the great WAT hope. *Trends in Endocrinology & Metabolism, 23*(6), 270-277.

Cyranoski, D. (2013). Stem cells boom in vet clinics. *Nature, 496*(7444), 148-149.

Dhama, K., Chakraborty, S., Tiwari, R., and Natesan, S. (2013). Stem cells and their clinical/therapeutic applications in biomedical and veterinary science-the perspectives. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences, 3*(9), 261-279.

Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D. et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy, 8*(4), 315-317.

Dubie, T., Admassu, B., Sisay, T., and Shiferaw, H. (2014). Basic biology and therapeutic application of stem cells in various human and animal diseases. *Journal of Cell Biology and Genetics, 4*(4), 40-52.

English, K., French, A., and Wood, K. J. (2010). Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation. *Cell stem cell, 7*(4), 431-442.

Evans, M. J., and Kaufman, M. H. (1981). Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature, 292*(5819), 154-156.

Fortier, L. A., Potter, H. G., Rickey, E. J., Schnabel, L. V., Foo, L. F., Chong, L. R. et al., (2010). Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *The Journal of Bone & Joint Surgery, 92*(10), 1927-1937.

Friedenstein, A. J., Gorskaja, J., and Kulagina, N. (1976). Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Experimental hematology, 4*(5), 267-274.

Friedenstein, A. J., Petrakova, K. V., Kurolesova, A. I., and Frolova, G. P. (1968). Heterotopic transplants of bone marrow. *Transplantation, 6*(2), 230-247.

Friedenstein, A., Chailakhjan, R., and Lalykina, K. (1970). The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Proliferation, 3*(4), 393-403.

Gade, N. E., Pratheesh, M., Nath, A., and Dubey, P. K. (2012). Therapeutic potential of stem cells in veterinary practice. *Veterinary World, 5*(8), 499-507.

Godwin, E., Young, N., Dudhia, J., Beamish, I., and Smith, R. (2012). Implantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells demonstrates improved outcome in horses with overstrain injury of the superficial digital flexor tendon. *Equine Veterinary Journal, 44*(1), 25-32.

Gronthos, S., Mankani, M., Brahim, J., Robey, P. G., and Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 97*(25), 13625-13630.

Hall, M., Rosenkrantz, W. S., Hong, J., Griffin, C. E., and Mendelsohn, C. (2009). Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine, 11*(2), 1-14.

Harman, R. J. (2013). Stem cell therapy in veterinary dermatology. *Veterinary dermatology, 24*(1), 90-96.

Horwitz, E., Le Blanc, K., Dominici, M., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C. et al. (2005). Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy, 7*(5), 393-395.

Iacono, E., Merlo, B., Romagnoli, N., Rossi, B., Ricci, F., and Spadari, A. (2015). Equine Bone Marrow and Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells: Cytofluorimetric Characterization, In Vitro Differentiation, and Clinical Application. *Journal of Equine Veterinary Science, 35*(2), 130-140.

Issaragrisil, S., Visuthisakchai, S., Suvatte, V., Tanphaichitr, V. S., Chandanayingyong, D., Schreiner, T. et al. (1995). Transplantation of cord-blood stem cells into a patient with severe thalassemia. *New England Journal of Medicine, 332*(6), 367-369.

Jiang, Y., Jahagirdar, B. N., Reinhardt, R. L., Schwartz, R. E., Keene, C. D., Ortiz-Gonzalez, X. R. et al. (2002). Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature, 418*(6893), 41-49.

Keating, A. (2012). Mesenchymal stromal cells: new directions. *Cell stem cell, 10*(6), 709-716.

Kol, A., Wood, J. A., Holt, D. D. C., Gillette, J. A., Bohannon-Worsley, L. K., Puchalski, S. M., Borjesson, D. L. et al. (2015). Multiple intravenous injections of allogeneic equine mesenchymal stem cells do not induce a systemic inflammatory response but do alter lymphocyte subsets in healthy horses. *Stem cell research & therapy, 6*(1), 1-9.

Körbling, M., and Estrov, Z. (2003). Adult stem cells for tissue repair-a new therapeutic concept. *New England Journal of Medicine, 349*(6), 570-582.

Marx, C., Silveira, M. D., and Beyer Nardi, N. (2015). Adipose-Derived Stem Cells in Veterinary Medicine: Characterization and Therapeutic Applications. *Stem cells and development, 24*(7), 803-813.

Nadri, S., and Soleimani, M. (2007). Comparative analysis of mesenchymal stromal cells from murine bone marrow and amniotic fluid. *Cytotherapy, 9*(8), 729-737.

Oliveira, V. C., Souza, A. F., Cury, F. S., Martins, D. S., Perecin, F., and Ambrosio, C. E. (2014). Stem cells derived from bone marrow and preclinical trials in Veterinary Medicine. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária, 21*(3), 143-149.

Patruno, M., and Martinello, T. (2014). Treatments of the injured tendon in veterinary medicine: From scaffolds to adult stem cells. Histol. *Histopathol, 29,* 417-422.

Pérez-Serrano, R. M., Ramîrez-Espinosa, J. J., Shimada, A., Antaramian, A., Piña, E., and Mora, O. (2012a).

Mesenchymal stem cells: biology, characterization and future applications to animal health and livestock production. PART I. *Agrociencia, 46*(6), 371-382.

Pérez-Serrano, R. M., Ramírez-Espinosa, J. J., Shimada, A., Antaramian, A., Piña, E., and Mora, O. (2012b). Mesenchymal stem cells: biology, characterization and future applications to animal health and livestock production. PART II. *Agrociencia, 46*(6), 543-555.

Petchdee, S., Srionrod, N., Pattanapol, N., Bootcha, R., and Srivatanakul, P. (2015). Therapeutic Applications of Dental Pulp Stem Cells in Veterinary Medicine: A Case Report. *Bangkok Medical Journal, 9,* 62-66.

Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D. et al. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science, 284*(5411), 143-147.

Quimby, J. M., Webb, T. L., Gibbons, D. S., and Dow, S. W. (2011). Evaluation of intrarenal mesenchymal stem cell injection for treatment of chronic kidney disease in cats: a pilot study. *Journal of Feline Medicine & Surgery, 13*(6), 418-426.

Quimby, J. M., Webb, T. L., Habenicht, L. M., and Dow, S. W. (2013). Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: results of three sequential pilot studies. *Stem Cell Res Ther, 4*(2), 1-12.

Ranganath, S. H., Levy, O., Inamdar, M. S., and Karp, J. M. (2012). Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell stem cell, 10*(3), 244-258.

Richardson, L. E., Dudhia, J., Clegg, P. D., and Smith, R. (2007). Stem cells in veterinary medicine-attempts at regenerating equine tendon after injury. *Trends in biotechnology, 25*(9), 409-416.

Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell, 126*(4), 663-676.

Tanamai, N., Chantakru, S., and Vijarnsorn, M. (2013). Cloning Efficiency of Canine Mesenchymal Stem cells Isolated from Bone Marrow of Femoral Head and Subcutaneous Adipose Tissue. *Thai J Vet Med, 43*(1), 125-130.

Tharasanit, T., Phutikanit, N., Wangdee, C., Soontornvipart, K., Tantrajak, S., Kaewamatawong, T., and Techakumphu, M. (2011). Differentiation potentials of canine bone marrow mesenchymal stem cells. *Thai J Vet Med, 41*(1), 79-86.

Till, J. E., and McCulloch, E. A. (1961). A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiation research, 14*(2), 213-222.

Trzil, J. E., Masseau, I., Webb, T. L., Chang, C. H., Dodam, J. R., Cohn, L. A., Reinero, C. R. et al. (2014). Long-term evaluation of mesenchymal stem cell therapy in a feline model of chronic allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy, 44*(12), 1546-1557.

Virchow, R. (1855). Archiv fuer pathologische Anatomie und Physiologie und fuer klinische Medizin, 8, 23, [Translated in: Ackerknecht, E.H. Rudolf Virchow. Doctor, Statesman, Anthropologist. Madison, University of Wisconsin, 1953, pp 83].

Wang, H. S., Hung, S. C., Peng, S. T., Huang, C. C., Wei, H. M., Guo, Y. J. et al. (2004). Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem cells, 22*(7), 1330-1337.

Wobus, A. M., and Boheler, K. R. (2005). Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiological reviews, 85*(2), 635-678.

Yamanaka, S. (2012). Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell stem cell, 10*(6), 678-684.

Zuk, P. A., Zhu, M., Ashjian, P., De Ugarte, D. A., Huang, J. I., Mizuno, H. et al. (2002). Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular biology of the cell, 13*(12), 4279-4295.

Zuk, P. A., Zhu, M., Mizuno, H., Huang, J., Futrell, J. W., Katz, A. J. et al. (2001). Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering, 7*(2), 211-228.