

## ผลของสารกระตุ้นการเจริญบางชนิดกับการเปลี่ยนสภาพ ของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคน

ชูชาติ กมลเลิศ

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

## The Role of Some Growth Factors on Human Embryonic Stem Cells Differentiation

Chuchat Kamollirt

Department of Anatomy, Faculty of Veterinary Medicine Khon Kaen University 40002

### บทนำ

การศึกษาวิจัยที่จะนำเอาเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคน (human embryonic stem cell; HESCs) มาใช้เป็นแหล่งในการผลิตหรือสร้างเซลล์ชนิดต่าง ๆ ของร่างกาย เพื่อนำไปใช้ในการรักษาโรคหลาย ๆ ชนิดที่วงการแพทย์ในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายได้โดยวิธีการรักษาแบบอื่น โดยใช้วิธีการรักษาที่เรียกว่า การเปลี่ยนถ่ายเซลล์ (cell transplantation) หรือเซลล์บำบัด (cell therapies) เป็นเป้าหมายที่สำคัญที่นักวิทยาศาสตร์จำนวนมากให้ความสนใจและในช่วงเวลาไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่และรายงานถึงความคืบหน้าของการศึกษาเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอออกมาเป็นจำนวนมาก ประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจก็คือ การศึกษาถึงการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ (embryonic stem cell differentiation) ไปเป็นเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย เนื่องจากในเบื้องต้นนั้นเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ ประกอบด้วยเซลล์เพียงไม่กี่เซลล์แล้วค่อยมีการเจริญเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ของร่างกายในภายหลัง เช่น เซลล์ประสาท เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์เม็ดเลือด ฯลฯ ในการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอไปเป็นเซลล์ต่างๆ นั้น มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องอยู่หลายประการ โดยปัจจัยหนึ่งที่มีการศึกษากันมานานพอสมควรก็คือ สารกระตุ้นการเจริญ (growth factors) ซึ่งจากที่ผ่านมามีพบว่ามีสารกระตุ้นการเจริญชนิดต่างๆ จะมีผลต่อการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อต่างๆ แตกต่างกันไป

### เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ

เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอเป็นเซลล์ที่ยังไม่มีการเปลี่ยนสภาพ (undifferentiated cells) มีคุณสมบัติที่สำคัญประการแรกคือสามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ในอาหารเลี้ยงเชื้ออย่างไม่สิ้นสุด เนื่องจากภายหลังการแบ่งเซลล์แต่ละครั้งจะมีเซลล์ลูก (daughter cells) อย่างน้อยจำนวน 1 เซลล์ที่ยังคงมีคุณสมบัติของเซลล์ต้นตออยู่ และสามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนต่อไปได้ตลอดช่วงชีวิต และคุณสมบัติที่สำคัญประการที่สองของเซลล์ต้นตอคือ สามารถที่จะเจริญไปเป็นเซลล์เฉพาะชนิด (specialized cells) ต่างๆ ของร่างกายต่อไปได้ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์ประสาท เซลล์เม็ดเลือด ฯลฯ ซึ่งเซลล์ต้นตอจะมีการเปลี่ยนแปลงไปในแนวทางใดนั้นขึ้นอยู่กับสภาวะแวดล้อมทั้งภายในและภายนอกเซลล์เป็นปัจจัยที่กำหนด<sup>1-6</sup> การได้มาซึ่งเซลล์ต้นตอสามารถอธิบายได้โดยสังเขปดังนี้ ภายหลังที่เกิดการปฏิสนธิโดยเชื้ออสุจิไปรวมเข้ากับเซลล์ไข่ทำให้เกิดเซลล์ใหม่เซลล์หนึ่งที่มีความสามารถเจริญและพัฒนาไป เป็นส่วนต่างๆ ของร่างกายต่อไป เซลล์ใหม่ที่เกิดขึ้นนี้เรียกว่า ไซโกต (zygote) ซึ่งไซโกตอาจถูกเรียกว่าเป็นเซลล์ต้นตอชนิด totipotent stem cells (totus หมายถึง ทั้งหมด) เนื่องจากเซลล์นี้สามารถที่จะเจริญต่อไปเป็นส่วนต่างๆ ของร่างกาย ได้นั่นเอง ในคนพบว่าประมาณ 1 ชั่วโมงหลังการปฏิสนธิไซโกตจะเริ่มมีการแบ่งตัวระยะคลีเวจ (cleavage) ผลจากการแบ่งเซลล์ครั้งแรกทำให้ได้เซลล์ลูก 2 เซลล์ ที่มีลักษณะเหมือนกัน เรียกว่า identical totipotent stem cells หรือ

เซลล์ บลาสโตเมอร์ (blastomere) ถ้าหากนำเซลล์ใดเซลล์หนึ่งหรือแยกเอาทั้งสองเซลล์ไปฝากในหลอดที่ถูกรักษาให้มีความพร้อมในการรองรับการฝังตัวของเอ็มบริโอแล้ว เซลล์เหล่านี้สามารถที่จะเจริญไปเป็นเอ็มบริโอได้ในที่สุด ประมาณวันที่ 3 หลังการปฏิสนธิไซโกตที่ได้จะมีลักษณะเป็นลูกทรงกลมตัน ประกอบด้วยเซลล์บลาสโตเมอร์ จำนวน 12-16 เซลล์ ในระยะนี้เรียกว่าระยะมอรูลา (morula) และในวันที่ 4 เซลล์เหล่านี้จะมีการจัดเรียงตัวกันเป็นรูปทรงกลมกลวง เรียกว่า บลาสโตซิสต์ (blastocyst) ซึ่งเป็นระยะที่มีเซลล์บลาสโตเมอร์ จำนวน 32 เซลล์ และเซลล์เหล่านี้จะสร้างของเหลวเข้ามา รวมกันในช่วงที่อยู่ตรงกลางกลุ่มเซลล์ซึ่งเรียกว่าบลาสโตซิสต์ (blastocoel) ระยะนี้บลาสโตซิสต์จะประกอบด้วยเซลล์ 2 กลุ่ม โดยเซลล์กลุ่มแรกอยู่ด้านนอกเป็นผนังของลูกทรงกลม เรียกว่า โทรโฟบลาสต์ (trophoblast) ซึ่งต่อไปจะเจริญไปเป็นส่วนประกอบส่วนหนึ่งของรก (placenta) และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ ที่จำเป็นต่อการเจริญของเอ็มบริโอ กลุ่มเซลล์กลุ่มที่สองรวมกันเป็นกลุ่มอยู่ด้านในของลูกทรงกลม เรียกว่า อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ (inner cell mass; ICM) ซึ่งเซลล์กลุ่มหลังนี้จะเจริญไปเป็นเนื้อเยื่อระยะต่างๆของเอ็มบริโอต่อไป ดังนั้นเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอที่นำมาใช้ในการศึกษาจึงหมายถึง อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ ที่แยกมาจากเอ็มบริโอระยะบลาสโตซิสต์ นั่นเอง<sup>6</sup>

เซลล์ อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ นี้ถึงแม้ว่าในที่สุดสามารถเจริญ และเปลี่ยนแปลงไปเป็นเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ก็ตาม แต่ถ้าหากนำเอาเฉพาะเซลล์เหล่านี้ไปฝากในหลอดที่เตรียมพร้อมสำหรับการตั้งครรรภ์ เซลล์เหล่านี้ไม่สามารถเจริญไปเป็นเอ็มบริโอได้ เนื่องจากไม่มีเซลล์ที่จะเจริญไปเป็นส่วนของรกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ ที่จำเป็นต่อการตั้งครรรภ์<sup>7</sup> จากความสามารถในการเจริญและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ได้หลายชนิด บางครั้งอาจเรียกเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอนี้ว่า pluripotent stem cells (plures หมายถึง จำนวนมาก)<sup>6</sup> อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับไซโกตจะเห็นได้ว่า เซลล์จาก อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ มีขีดความสามารถในการเจริญที่จำกัดเนื่องจากไม่สามารถเจริญไปเป็นส่วนประกอบของรกและเนื้อเยื่อที่จำเป็นต่อการตั้งครรรภ์ได้

### สารกระตุ้นการเจริญ (Growth factors)

เป็นกลุ่มของสารโปรตีนโพลีเปปไทด์ (polypeptide) ที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นหรือเหนี่ยวนำให้เกิดการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนเซลล์ทั้งในสภาพของร่างกาย (in vivo) และในหลอดทดลอง (in vitro) โดยสารกระตุ้นการเจริญทุกชนิดสามารถที่จะออกฤทธิ์ต่อเซลล์แม้มีในปริมาณที่น้อยมาก (ประมาณ  $10^{-9}$  -  $10^{-11}$  Molar) และตามปกติแล้วในร่างกายหรือเนื้อเยื่อต่างๆ ก็จะมีสารกระตุ้นการเจริญอยู่ในปริมาณ

น้อยมากเช่นกัน แม้จะมีความคล้ายคลึงกันมากระหว่างสารกระตุ้นการเจริญกับโกรทฮอร์โมน (growth hormone) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (adenohypophysis) หรือกับฮอร์โมนอื่นๆ แต่จะมีความแตกต่างที่สำคัญระหว่างสารทั้งสองกลุ่มนี้อยู่ 2 ประการ ก็คือ ประการแรกฮอร์โมนจะถูกสร้างจากอวัยวะที่มีความจำเพาะ เช่น ฮอร์โมนอินซูลินจะถูกสร้างจากบีตาเซลล์ ( $\beta$ -cells) ในบริเวณ islet of Langerhan ของตับอ่อน เป็นต้น ในขณะที่สารกระตุ้นการเจริญชนิดใดชนิดหนึ่งอาจถูกสร้างจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อหลายชนิด ความแตกต่างที่สำคัญประการที่สองก็คือ หลังจากที่ถูกรสร้างและคัดหลั่งออกจากเซลล์ที่สร้างแล้ว ฮอร์โมนจะถูกลำเลียงเข้าสู่กระแสโลหิตและถูกส่งไปยังเซลล์ เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะเป้าหมายอื่นๆต่อไป แต่ในขณะที่ สารกระตุ้นการเจริญที่ถูกรสร้างและหลั่งออกมาจะไปมีผลต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ทำหน้าที่สร้าง (autocrine หรือ paracrine) นั่นเอง จึงทำให้ไม่สามารถตรวจหาสารกระตุ้นการเจริญได้จากเลือดหรือของเหลวอื่น ๆ ของร่างกาย<sup>8</sup>

สำหรับคุณสมบัติในการกระตุ้นการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ของสารกระตุ้นการเจริญชนิดต่างๆ นั้นพบว่ามี ความแตกต่างกันไปโดยพบว่าสารกระตุ้นการเจริญบางชนิดสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ได้หลายชนิด<sup>9</sup> ในขณะที่ สารกระตุ้นการเจริญบางตัวสามารถกระตุ้นการเจริญของเซลล์ได้เพียงไม่กี่ชนิด และในลักษณะที่คล้ายคลึงกัน พบว่า เซลล์หรือเนื้อเยื่อเองก็มีการตอบสนองต่อสารกระตุ้นการเจริญแตกต่างกันไปด้วย โดยมีเซลล์บางชนิดสามารถตอบสนองต่อสารกระตุ้นการเจริญได้หลายชนิด ในขณะที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อบางชนิดมีความจำเพาะต่อสารกระตุ้นการเจริญค่อนข้างสูงจึงตอบสนองต่อสารในกลุ่มนี้เพียงไม่กี่ชนิด<sup>10</sup>

### กระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์

การเจริญตามภาวะปกติของเอ็มบริโอของคนในช่วงสัปดาห์ที่ 3 ของการเจริญจะเกิดการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญเกิดขึ้นโดยเซลล์อินเนอร์ เซลล์ แมสส์ ของเอ็มบริโอระยะบลาสโตซิสต์จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเอ็มบริโอระยะที่มีเนื้อเยื่อสามชั้น เรียกขบวนการนี้ว่า การเกิดเนื้อเยื่อสามชั้น (gastrulation) ทำให้เอ็มบริโอประกอบขึ้นด้วยเนื้อเยื่อชั้นใน (endoderm) ชั้นกลาง (mesoderm) และชั้นนอก (ectoderm) และหลังจากระยะนี้ไปเซลล์ของเนื้อเยื่อทั้งสามชั้นก็จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆต่อไป ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเซลล์เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ชนิดหนึ่งไปเป็นเซลล์ชนิดอื่น ๆ ที่ทำหน้าที่จำเพาะ กระบวนการดังกล่าวนี้เป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและมีผู้ให้ความสนใจศึกษาเป็นอย่างมาก เนื่องจากชีวิตเริ่มจากการปฏิสนธิระหว่างไข่กับตัวอสุจิ ซึ่งหลังจากปฏิสนธิแล้วจะได้

ไซโกต หลังจากนั้นไซโกตที่เป็นเพียงเซลล์ ๓ เดียว จะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ และมีการเปลี่ยนแปลงจนเป็นตัวอ่อนและร่างกายที่สมบูรณ์ในที่สุดการเจริญเติบโตของคนแบ่งออกเป็น 3 ช่วง ช่วงแรก เกิดภายหลังจากการปฏิสนธิ การเจริญเติบโตในช่วงนี้จะเป็นเรื่องของการเพิ่มขนาด มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น ช่วงที่สอง เป็นช่วงของการเปลี่ยนแปลงลักษณะรูปร่าง ซึ่งเป็นผลมาจากการเคลื่อนที่ของเซลล์เหตุการณ์ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในช่วงนี้จะมีลักษณะเป็นขั้นตอนหรือลำดับที่แน่นอน ส่วนช่วงที่สาม ซึ่งเป็นช่วงสุดท้ายนั้นจะเป็นช่วงของการเปลี่ยนสภาพเซลล์ เมื่อมีการเปลี่ยนสภาพเซลล์สิ้นสุด ร่างกายจะประกอบด้วยเนื้อเยื่อและอวัยวะที่ทำหน้าที่ที่จำเพาะต่อไป<sup>9</sup> โดยเนื้อเยื่อชั้นกลางจะมีการเจริญและเปลี่ยนไปเป็นเนื้อเยื่อและอวัยวะในระบบโครงร่างและกล้ามเนื้อ ระบบไหลเวียนโลหิตและเลือด อวัยวะสืบพันธุ์ อวัยวะขับถ่าย ส่วนเนื้อเยื่อชั้นนอกเจริญและเปลี่ยนแปลงไปเป็นผิวหนังชั้นนอก และระบบประสาท และเนื้อเยื่อชั้นในเจริญและเปลี่ยนแปลงไปเป็นอวัยวะในระบบเยื่อเมือวะระบบทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ รวมทั้งอวัยวะในระบบย่อยอาหาร เช่น ตับ และตับอ่อน ฯลฯ

ในระหว่างที่เกิดกระบวนการการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ไปเป็นเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่าง ๆ นั้นถือว่าเป็นช่วงระยะเวลาที่สำคัญมากและกระบวนการต่าง ๆ จะดำเนินไปอย่างรวดเร็ว หากมีปัจจัยที่ก่อให้เกิดความผิดปกติ ที่เรียกว่า teratogen มากกระทบกับเอ็มบริโอ เช่น ต้องเผชิญกับสารเคมีที่เป็นพิษต่อเซลล์ หรือติดเชื้อไวรัสบางชนิด อาจทำให้การเปลี่ยนสภาพของเซลล์เกิดความผิดปกติได้ และเป็นผลให้เกิดความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดตามมาเพราะฉะนั้นการเปลี่ยนสภาพเซลล์จึงถือว่าเป็นกระบวนการที่มีความสำคัญมากต่อทั้งคนและสัตว์ โดยเฉพาะในช่วงของการเจริญเติบโตขณะที่เป็นเอ็มบริโออยู่ในท้อง ซึ่งถือว่าเป็นช่วงที่มีความเสี่ยงสูงมากที่จะเกิดความผิดปกติมากขึ้นหากมีปัจจัยที่ไม่เหมาะสมไปกระทบการเปลี่ยนสภาพของเซลล์

### การศึกษาผลของสารกระตุ้นการเจริญกับการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคน

ปัจจุบันการศึกษาถึงการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอ นักวิทยาศาสตร์ได้มุ่งความสนใจไปที่ปัจจัยหลักสองประการก็คือ บทบาทของยีนและบทบาทของสารกระตุ้นการเจริญ<sup>3</sup> โดยเฉพาะในส่วนของสารกระตุ้นการเจริญนั้น จากการศึกษาถึงการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ในระยะเอ็มบริโอทำให้นักวิทยาศาสตร์มีข้อมูลเกี่ยวกับสารกระตุ้นการเจริญเติบโตเป็นจำนวนมาก โดยสารกลุ่มนี้ที่สำคัญๆ ได้แก่

กลุ่ม platelet-derived growth factor (PDGF) จะทำหน้าที่ในการกระตุ้นการเจริญของเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue cells) และเซลล์ค้ำจุนในระบบประสาท (neuroglial cells) กลุ่ม epidermal growth factor (EGF) กระตุ้นการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์หลายชนิด กลุ่ม insulin-like growth factor I และ II (IGF-I และ IGF-II) จะทำหน้าที่ร่วมกับ PDGF และ EGF กระตุ้นการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมัน ส่วนกลุ่ม transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) อาจไปมีผลกระตุ้นหรือยับยั้งการตอบสนองของเซลล์ต่างๆต่อสารกระตุ้นการเจริญชนิดอื่นๆ ซึ่งก็ขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ นอกจากนั้นยังทำหน้าที่ในการควบคุมการเปลี่ยนสภาพของเซลล์บางชนิดด้วย กลุ่ม fibroblast growth factor (FGF) เป็นกลุ่มของสารกระตุ้นการเจริญที่ทำหน้าที่ในการกระตุ้นแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์หลายชนิด เช่น เซลล์ไฟโบรบลาสต์ เซลล์บุผนังด้านในของหลอดเลือด (endothelial cells) เซลล์ไมโอ بلاสต์ (myoblast) นอกจากนั้นในตัวอ่อนของสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำสารนี้ยังมีบทบาทในการกระตุ้นการเจริญของเนื้อเยื่อชั้นกลางด้วย Interleukin-2 (IL-2) ทำหน้าที่กระตุ้นการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของ T-lymphocyte ส่วน nerve growth factor (NGF) ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการเจริญของปลายประสาทสั่งการ หรือ แอซอน (axon) การดำรงชีพของเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS neurons) เซลล์ประสาทซิมพาร์เทติก (sympathetic neurons) และเซลล์ประสาทรับความรู้สึก (sensory neurons) นอกจากนั้นยังมีกลุ่มของสารกระตุ้นการเจริญอีกกลุ่มหนึ่งที่ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการเจริญของเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ เรียกว่า hemopoietic growth factors ซึ่งประกอบด้วย Interleukin-3 (IL-3) , granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), granulocyte CSF (G-CSF), macrophage CSF (M-CSF) และ erythropoietin<sup>10</sup>

ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาถึงผลหรือบทบาทของสารกระตุ้นการเจริญต่อการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนนั้น ได้มีรายงานถึงผลการวิจัยที่ได้ทำการทดลองศึกษาถึงผลของสารกระตุ้นการเจริญจำนวน 8 ชนิดซึ่งได้แก่ (1) basic fibroblast growth factor (bFGF) (2) transforming growth factors-beta1 (TGF- $\beta_1$ ) (3) activin-A (4) bone morphogenic protein-4 (BMP-4) (5) hepatocyte growth factor (HGF) (6) epidermal growth factor (EGF) (7) beta-nerve growth factor ( $\beta$ -NGF) และ (8) retinoic acid ต่อการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคน ผลจากการศึกษาวิจัยสามารถแบ่งสารกระตุ้นการเจริญที่นำมาทำการทดลองทั้งหมดออกเป็น 3 กลุ่มหลัก คือ กลุ่มที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์เนื้อเยื่อชั้นกลางเพียงอย่างเดียว สารในกลุ่มนี้ประกอบด้วย activin-A และ TGF- $\beta_1$  สารกลุ่มที่สองสามารถทำ

หน้าที่กระตุ้นการเจริญของเนื้อเยื่อชั้นกลางและเนื้อเยื่อชั้นนอกได้ สารในกลุ่มนี้มี 4 ชนิด ประกอบด้วย (1) retinoic acid (2) EGF (3) BMP-4 และ (4) bFGF ส่วนกลุ่มที่ 3 พบว่าสามารถกระตุ้นการเจริญของเนื้อเยื่อทั้งสามชั้นได้ ประกอบด้วย  $\beta$ -NGF และ HGF ผลการทดลองในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการเจริญของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนไปเป็นเซลล์ในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ นั้นต้องอาศัยสารกระตุ้นการเจริญหลายชนิดร่วมกัน และไม่พบว่ามีเซลล์ชนิดใดที่ต้องการสารกระตุ้นการเจริญเพียงชนิดเดียวเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตามแม้ว่าการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ จะต้องการสารกระตุ้นการเจริญหลายชนิดร่วมกัน แต่จากการศึกษาก็พบว่าความสามารถไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ นั้นมีความต้องการสารกระตุ้นการเจริญเติบโตที่มีความจำเพาะเจาะจง<sup>11</sup> ผลการทดลองที่ได้สอดคล้องกับกรณีของการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของหนูที่พบว่า retinoic acid สามารถกระตุ้นให้เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ค้ำจุนในระบบประสาทส่วนกลางที่เรียกว่า โอลิโกเดนโดรไซต์ (oligodendrocyte) ได้<sup>12</sup> และสอดคล้องกับผลการศึกษานักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มที่ได้ทำการทดลองถึงผลของ retinoic acid ซึ่งสามารถกระตุ้นการเจริญของเซลล์ประสาทได้<sup>13-14</sup> และ TGF- $\beta$  ก็ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการเจริญของกล้ามเนื้อ<sup>15</sup> ซึ่งระบบประสาทและระบบกล้ามเนื้อจะเจริญมาจากเนื้อเยื่อชั้นนอกและชั้นกลางตามลำดับ

## สรุป

ความรู้จากการศึกษาถึงชนิดและบทบาทของสารกระตุ้นการเจริญต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอของคนและของสัตว์ทดลองอื่นๆ เช่น หนู จะทำให้นักวิทยาศาสตร์สามารถนำเอาความรู้พื้นฐานเหล่านี้ไปใช้ประโยชน์ในการศึกษาถึงขั้นตอนและกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์หรือเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับเป้าหมายที่สำคัญที่สุดในการที่จะไปพยายามควบคุมให้เซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่จำเพาะชนิดใดชนิดหนึ่งเพื่อนำเอาเซลล์เหล่านั้นไปใช้ในการรักษาโรคโดยวิธีการเปลี่ยนถ่ายเซลล์ แม้ว่าในปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ยังไม่สามารถควบคุมการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอได้ทั้งหมด แต่จากความพยายามในการศึกษาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดอย่างละเอียดและครอบคลุมไม่ว่าจะเป็นเรื่องสารกระตุ้นการเจริญเรื่องของยีนที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงสภาพ ทำให้คาดหมายได้ว่าในอนาคตการนำเอาเซลล์ต้นตอจากเอ็มบริโอมาใช้ในการรักษาโรคน่าจะมีความเป็นไปได้สูงมากกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน

## เอกสารอ้างอิง

1. Mckay R. Stem cell-hype and hope. *Nature* 2000;406:361-4.
2. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cell* 2001;19:193-204.
3. Watt MF, Hogan BLM. Out of eden: stem cells and their niches. *Science* 2000;287:1427-30.
4. Gearhart J. New potential for human embryonic stem cells. *Science* 1998;165:220-36.
5. Rossant J. Stem cell from the mammalian blastocyst. *Stem Cells* 2001;19:477-82.
6. Pedersen RA. Embryonic Stem Cell for Medicine. *Scientific American* 1999;280:44-9.
7. National Institution of Health. *Stem Cell : A Primer*. USA, 2000.
8. Heath JK. *Growth Factors*. USA: Oxford University Press Inc, 1993.
9. Moore KL, Persaud TVN. *The developing human clinically oriented embryology* 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia :W. Saunders Company, 1993.
10. Alberts B, Bray D, Lewis J. *Molecular biology of the cell* 2<sup>nd</sup> edition. USA : Garland Publishing, Inc, 1989.
11. Schuldiner M, Yanuka O, Itzkovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N. Effects of eight growth factors On the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.2000;97(2):11307-12.
12. Lui S, Qu Y, Stewart TJ, Howard MJ, Chakraborty S, Holekamp TF et al. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(11):6126-31.
13. Bain G, Kitchens D, Yao M, Huettner JE, Gottlieb DI. Embryonic stem cells express neuronal Properties In Vitro. *Development Biology* 1995;168(2):342-57.
14. Dupin E, Le Douarin NM. Retinoic acid promotes the differentiation of adrenergic cells and melanocytes in quail neural crest cultures. *Development Biology* 1995;168(2): 529-48.
15. Rohwedel J, Maltsev V, Bober E, Arnold HH, Hescheler J, Wobus AM. Muscle cell differentiation of embryonic stem cells reflects myogenesis in vivo: developmentally regulated expression of myogenic determination genes and functional expression of ionic currents. *Development Biology* 1994;161(1):87-101.

