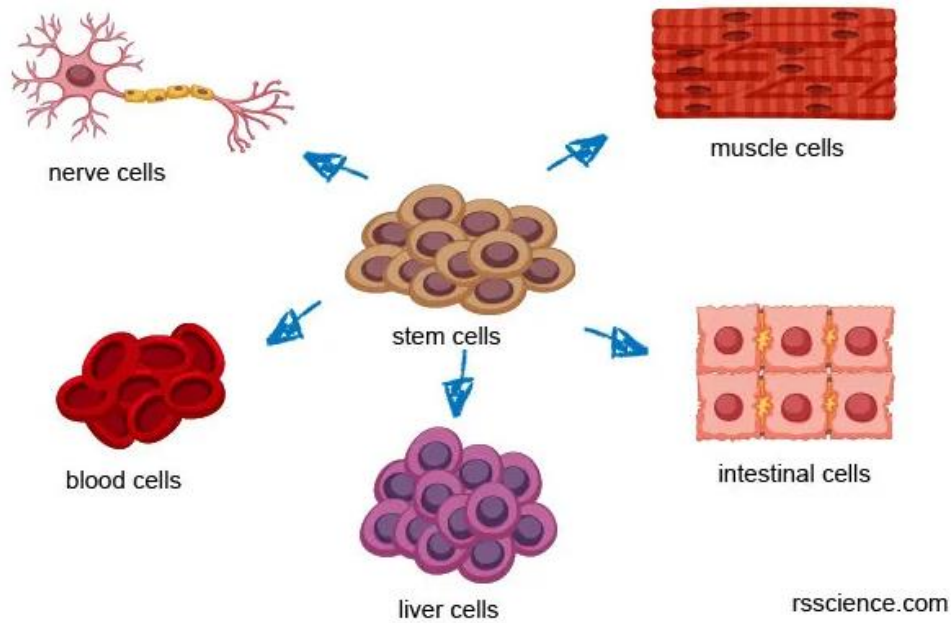




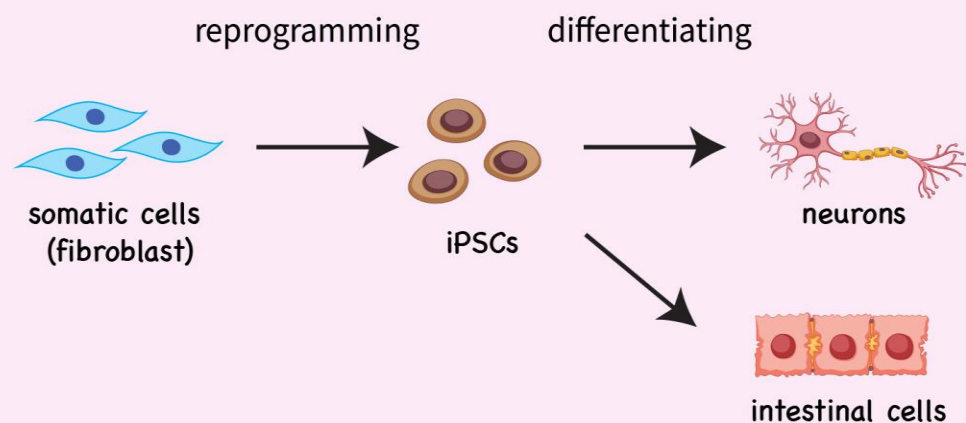
เซลล์ต้นกำเนิดและวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เพื่อการรักษาผู้ป่วย

รองศาสตราจารย์ ดร. รังสรรค์ พาลพ่าย
ศูนย์วิจัยเทคโนโลยีชีวอ่อนและเซลล์ต้นกำเนิด
สาขาวิชาเทคโนโลยีชีวภาพ
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

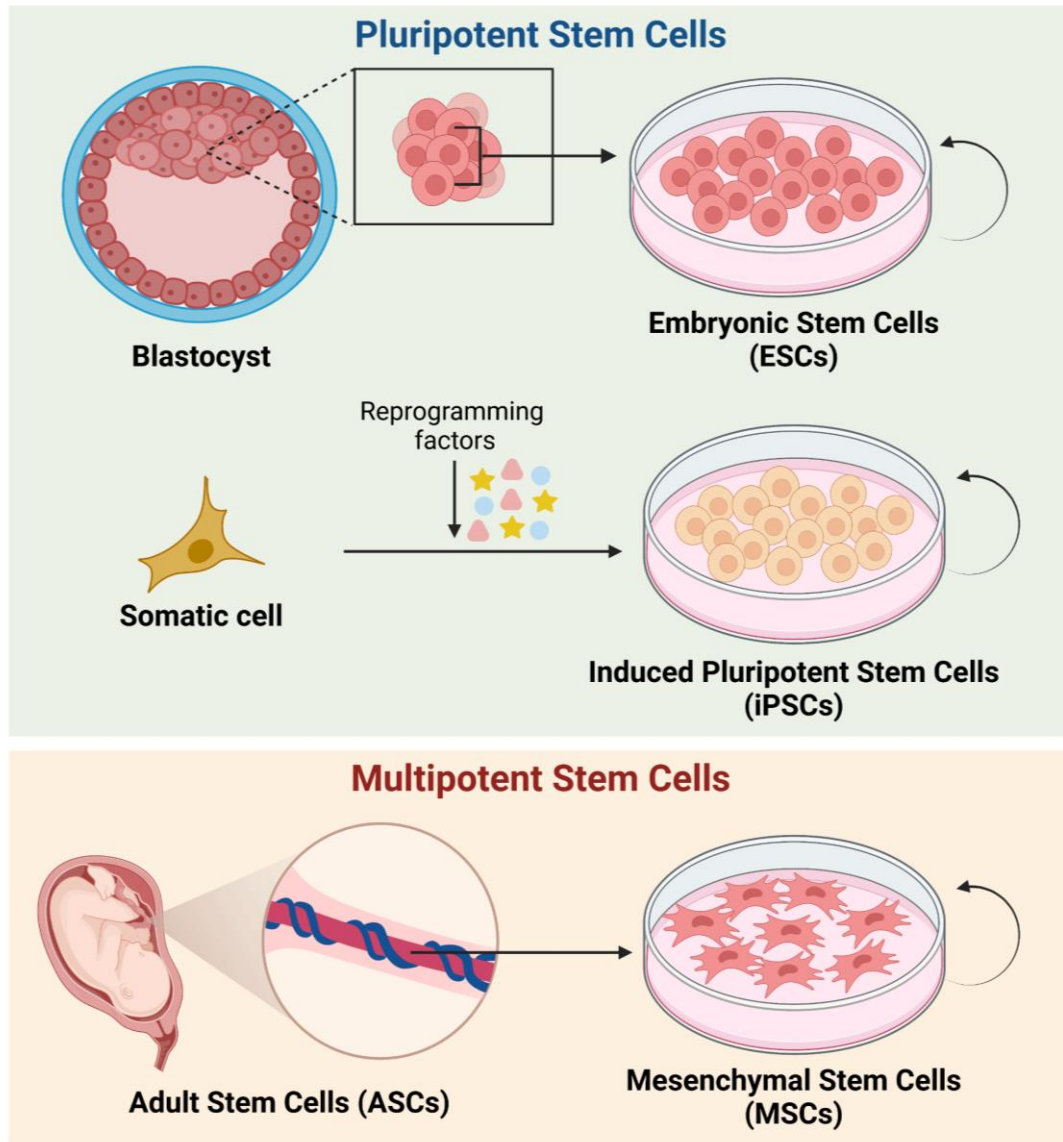
เซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cells)



- เซลล์ชนิดพิเศษของมนุษย์ ที่มีความสามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ
- เพื่อทดแทนหรือแทนที่เซลล์ที่เสื่อมสภาพในร่างกาย
- สามารถเพิ่มจำนวนของตัวเอง (self-renewal)
- สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ต่างๆ ได้ (differentiation)
- ประสิทธิภาพในการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด



เซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cells)

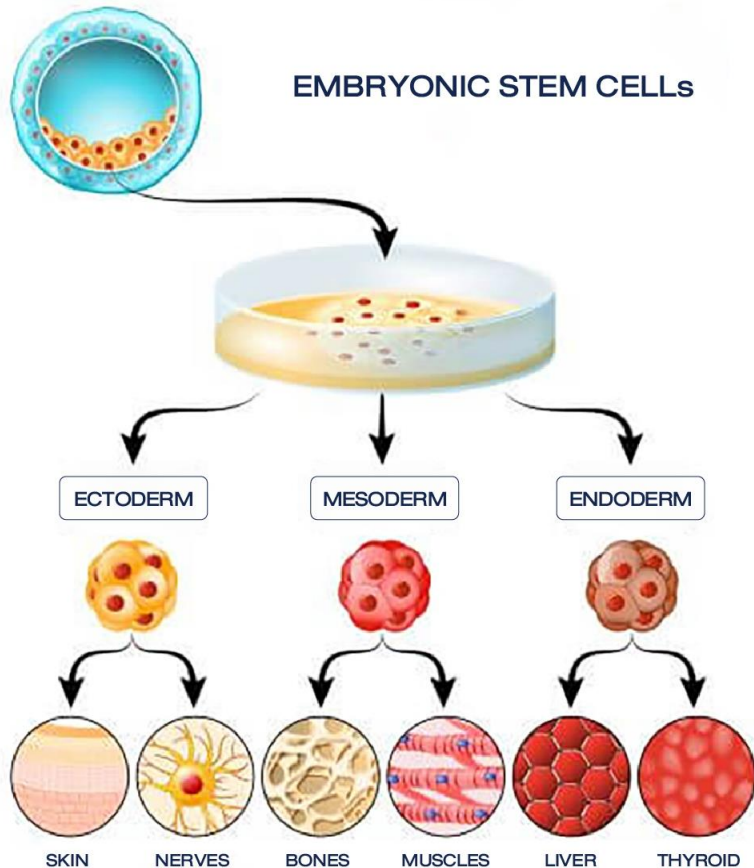
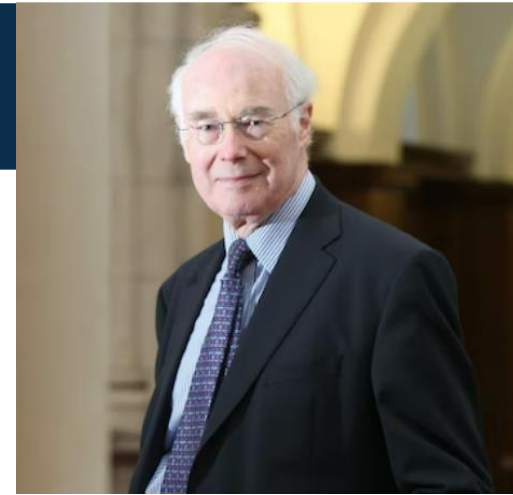


เซลล์ต้นกำเนิดแบ่งเป็น 3 ชนิด

1. เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (Embryonic stem cells, ESCs)
2. เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากการเหนี่ยวนำ (Induced pluripotent stem cells, iPSCs)
3. เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเซลล์โตเต็มวัย หรือเซลล์ต้นกำเนิดร่างกาย (Adult stem cells) เช่น เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (Mesenchymal stem cells, MSCs)

1. เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (ESCs)

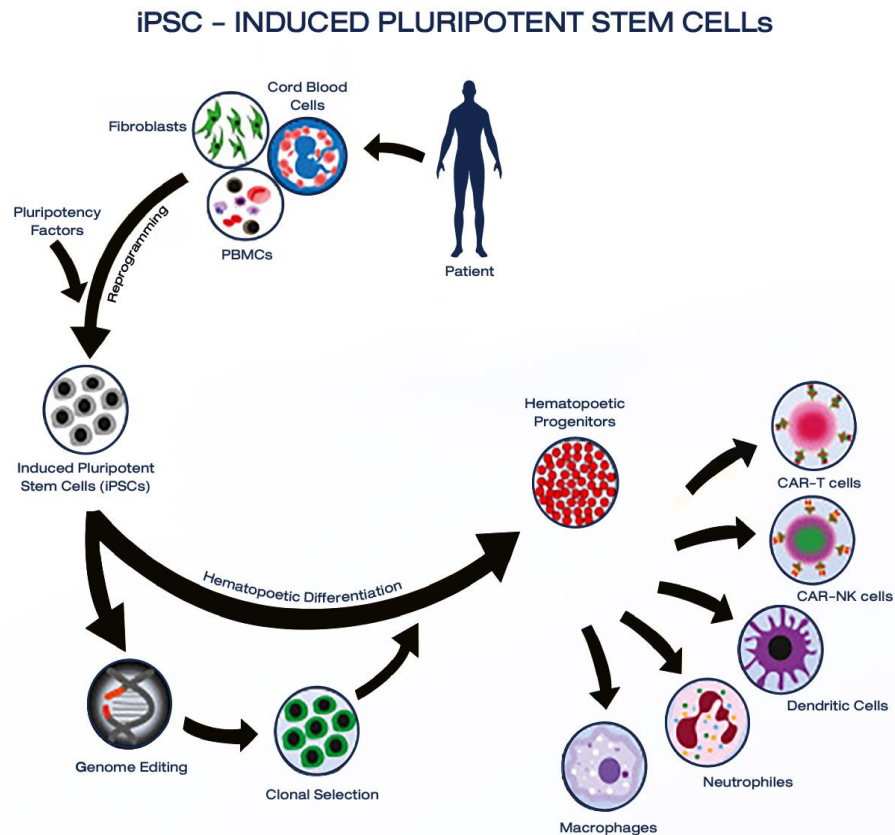
Professor Sir Martin Evans
พ.ศ. 2550 ได้รับรางวัลโนเบล
สาขาสรีรวิทยา-การแพทย์



- เกิดจากการคัดแยก**เซลล์ไอซีเอ็ม** ของตัวอ่อนในห้องปฏิบัติการและนำไปศึกษาทางด้านต่าง ๆ เช่น นำมาใช้เป็นต้นแบบของโรคเพื่อทดสอบยา
- มีความสามารถที่จะพัฒนาไปเป็นเซลล์ทุกชนิดในร่างกาย
- **ข้อดี** : เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่อทั้ง 3 ชนิดคือ เนื้อเยื่อชั้นนอก เนื้อเยื่อชั้นกลาง และเนื้อเยื่อชั้นใน
- **ข้อเสีย** : ข้อจำกัดด้านจริยธรรม และการใช้เซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน**อาจจะ**ทำให้เกิดเนื้องอก หรือ ก้อนมะเร็งได้

2. เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากการเหนี่ยวนำ (iPSCs)

Prof. Dr. Shinya Yamanaka
พ.ศ. 2556 ได้รับรางวัลโนเบล
สาขาสรีรวิทยา-การแพทย์

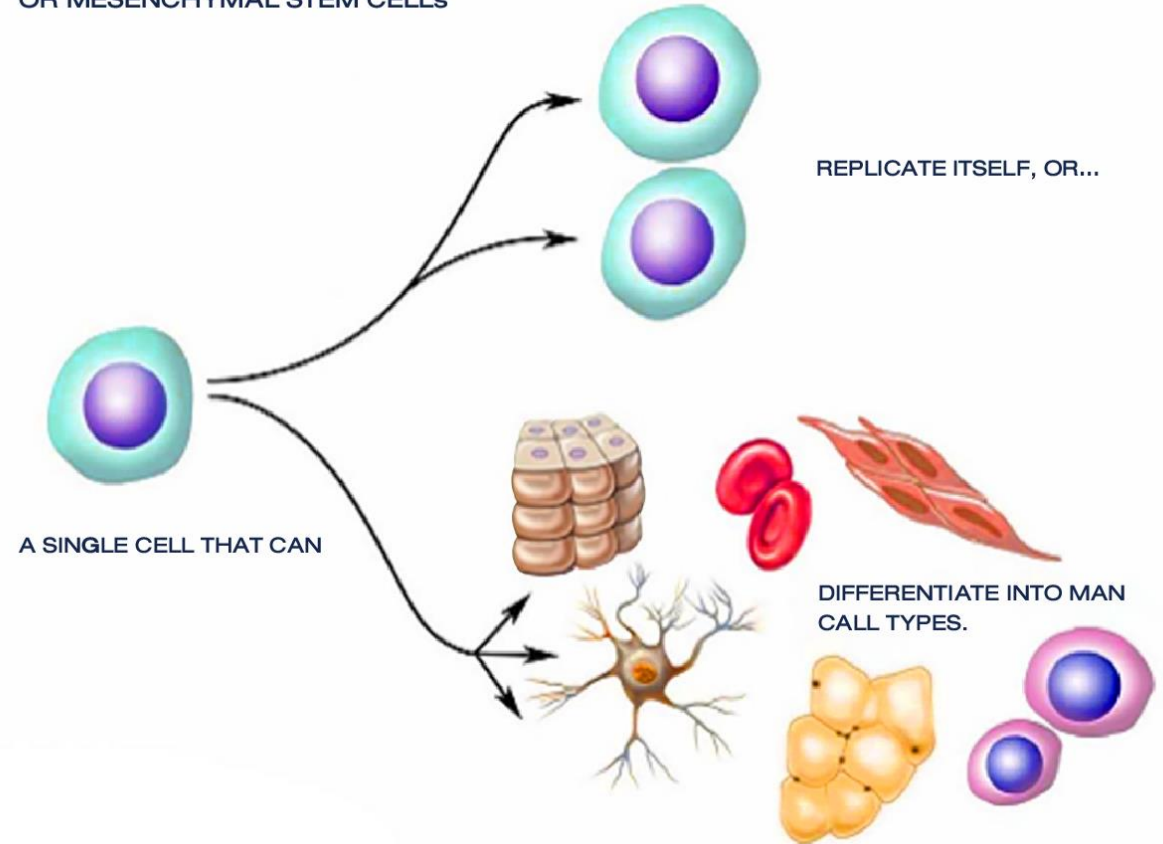


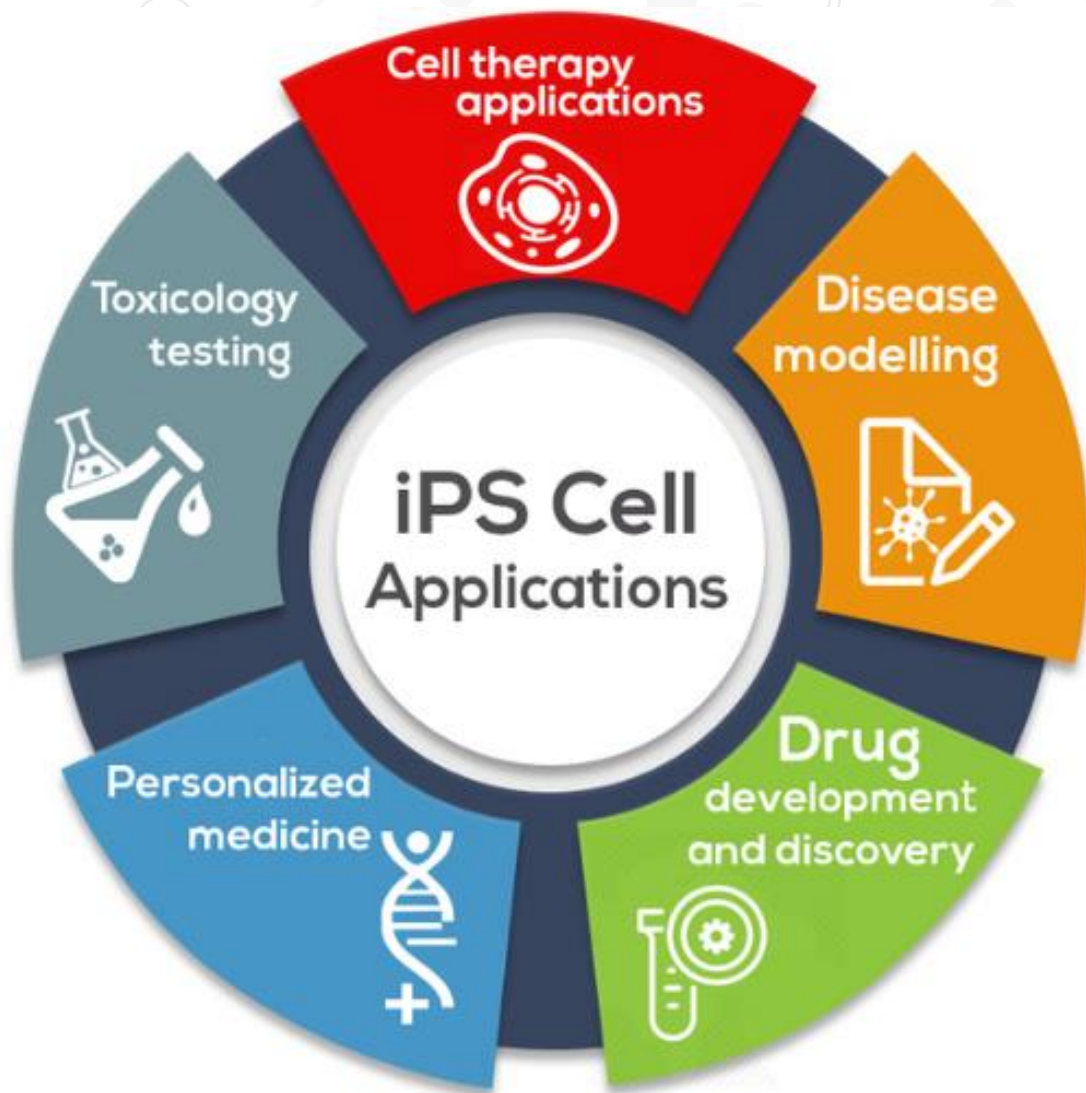
- ถูกสร้างจากนักวิทยาศาสตร์ในห้องปฏิบัติการ
- เกิดจากการเหนี่ยวนำให้เซลล์ร่างกาย เปลี่ยนเป็น เซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้ายเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน โดยใช้แฟคเตอร์เฉพาะบางตัว (Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc)
- **ข้อดี** : สามารถนำมาใช้ในการทางการแพทย์ เช่น นำมาทดสอบยาและใช้เป็นตัวอย่างของโรคเพื่อหาวิธีการรักษา
- **ข้อเสีย** : เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากการเหนี่ยวนำ (iPSCs) อาจจะทำให้เกิดเนื้องอก หรือก้อนมะเร็งได้

3. เซลล์ต้นกำเนิดร่างกาย (Adult stem cells)

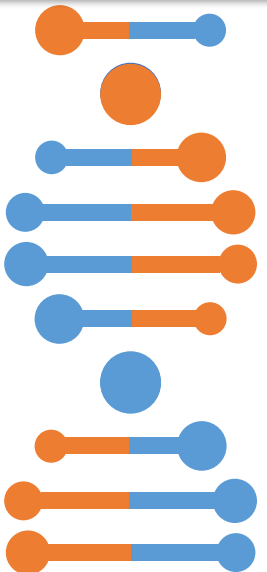
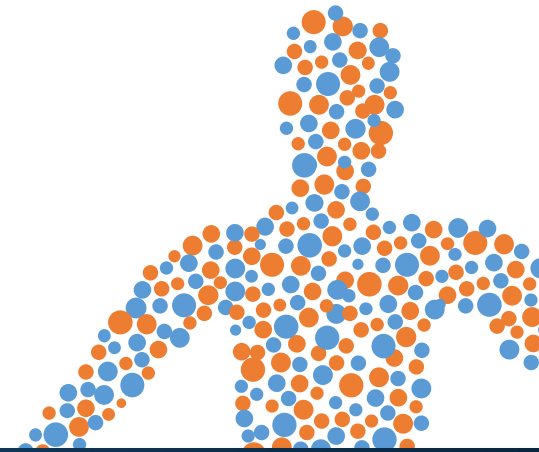
- แยกได้จากเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย เพื่อนำไปใช้ทดแทนหรือแทนที่เซลล์ที่เสื่อมสภาพ
- มีคุณสมบัติเป็น multipotent คือมีศักยภาพน้อยในการเจริญไปเซลล์ต่างๆ ใช้เพื่อทดแทนเซลล์ที่สึกหรอ
- ตัวอย่าง เซลล์ต้นกำเนิดจากเลือด ซึ่งสามารถที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดได้ทุกชนิด เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เม็ดเลือดขาว และเซลล์เกล็ดเลือด
- **ข้อดี** : สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์หลายชนิด เช่น เซลล์ประสาท เซลล์กระดูกอ่อน เซลล์ผิวหนัง ใช้เพื่อทดแทนเซลล์เสื่อมสภาพ

ADULT STEM CELLS
OR MESENCHYMAL STEM CELLS

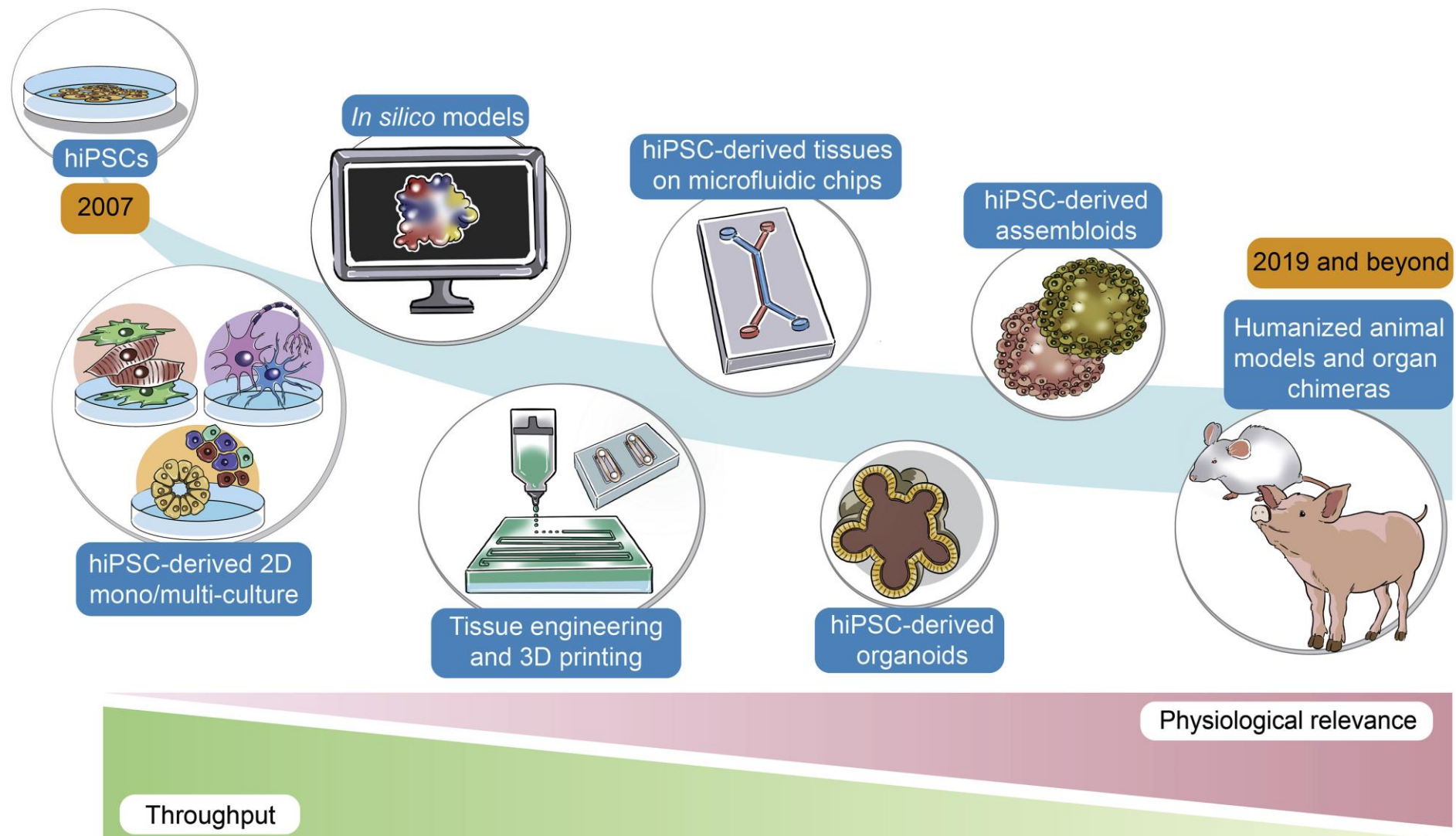




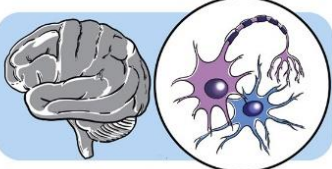
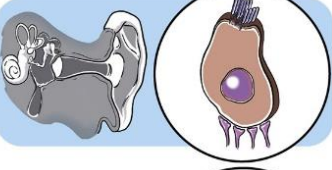
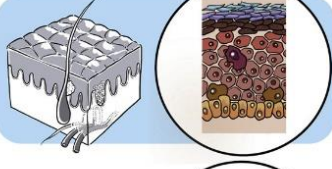
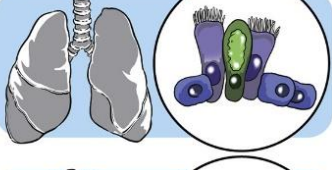
Induced pluripotent stem cells (iPSCs)
เพื่อเวชศาสตร์ฟื้นฟู



วิวัฒนาการของ iPSCs ในมนุษย์



ชนิดของเซลล์ที่พัฒนามาจากเซลล์ iPSCs มนุษย์ และได้รับการตีพิมพ์

	Tissue Type	Major Cell Types	2D Dual & Co-Culture	Microfluidic Chips	Tissue Engineering	Organoids/ Assembloids	Animals & Chimeras
Brain		Neuron Oligodendrocyte Microglia Astrocyte Endothelial cell	Brennand 2011 Israel 2012 Amiri 2013 Wen 2014 Ishii 2017 Garcia 2019	Brown 2016 Wang 2017 Sances 2018 Vatine 2019 Park 2019	DeQuach 2011 Wang 2011 Zhang 2016 Appelt-Menzel 2018 Joung 2018 Cakir 2019	Lancaster 2013 Gabriel 2017 Birey 2017 Mansour 2018 Kanton 2019 Trujillo 2019 Haremak 2019	Nori 2011 Wang 2013 Chen 2016 Windrem 2017 Mansour 2018 Xu 2019
Eye		Rod Cone Retinal ganglion Retinal epithelium Bipolar cell	Teotia 2017 Songstad 2017	Achberger 2019	Worthington 2017 Li 2017 Yang 2017 Calejo 2020	Zhong 2014 Foster 2017 Susaimanickam 2017 Hallam 2018 Achberger 2019	Carr 2009 Kanemura 2014 Kamao 2014 Zhao 2015
Ear		Type I hair cell Type II hair cell Inner cochlear hair cell Outer cochlear hair cell Neuron	Gunewardene 2016 Chen 2018			Koehler 2017 Jeong 2018 Mattei 2019	Chen 2018 Takeda 2018
Skin		Melanocyte Keratinocyte Merkel cell Langerhans cell Fibroblasts	Veraitch 2013	Abaci 2016	Itoh 2013 Petrova 2014 Gledhill 2015 Abaci 2016 Kim 2018	Kim 2018 Kim 2019	Itoh 2013 Yang 2014 Abaci 2016 Kim 2018 Liu 2019
Lung		Lung epithelium Type I pneumocyte Type II pneumocyte Alveolar macrophage Endothelial cell	Gotoh 2014		Ghaedi 2013 Gilpin 2014 Wilkinson 2017 Ghaedi 2018	Gotoh 2014 Dye 2015 Wilkinson 2017 Miller 2019 Strikoudis 2019	Shafa 2018
Heart		Cardiomyocyte Cardiac fibroblast Endothelial cell Smooth muscle Cardiac pacemakers	Josowitz 2016 Schweizer 2017 Yoshida 2018 Zhang 2019	Wang 2014 Ellis 2017 Zhang 2017 Kalmykov 2019	Mathur 2015 Ong 2017 Serpoooshan 2017 Shadrin 2017 Tiburcy 2017 Arai 2018 Ronaldson-Bouchard 2019	Voges 2017 Mills 2017 Hoang 2018 Mills 2019	Ye 2014 Chong 2014 Funakoshi 2016 Kadota 2017 Liu 2018 Bargehr 2019

Multi-lineage Human iPSC-Derived Platforms for Disease Modeling and Drug Discovery: REVIEW article (Sharma, Sances, Workman, & Svendsen, 2020)

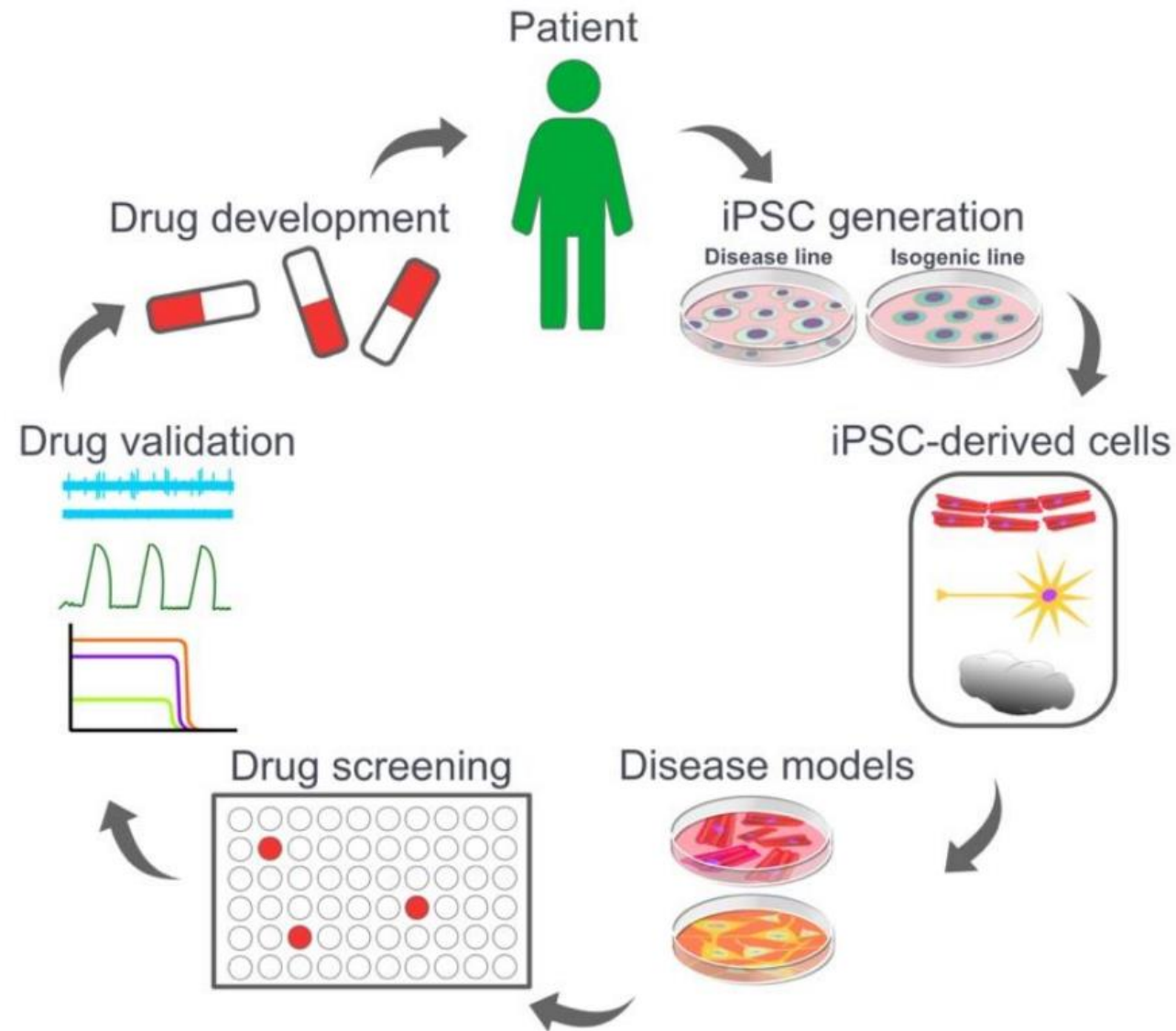
ชนิดของเซลล์ที่พัฒนามาจากเซลล์ iPSCs มนุษย์ และได้รับการตีพิมพ์ (ต่อ)

	Tissue Type	Major Cell Types	2D Dual & Co-Culture	Microfluidic Chips	Tissue Engineering	Organoids/ Assembloids	Animals & Chimeras
Connective Tissue	Blood	Lymphocyte Monocyte Granulocyte Erythrocytes Endothelial cell	Choi 2009 Dias 2011 Adams 2013 Yang 2014 Patsch 2015	Zanotelli 2016 Ribas 2017	Samuel 2013 Gui 2016 Atchison 2017 Skylar-Scott 2019 Atchison 2020	Wimmer 2019 Montel-Hagen 2019 Motazedian 2020	Orlova 2014 Tan 2018 Espinoza 2018
	Connective Tissue	Osteoblast Osteoclast Myoblast Tenocyte Chondrocyte	Qu 2013 Demestre 2015		de Peppo 2013 Wang 2014 Kang 2014 Jeon 2016		de Peppo 2013 Phillips 2014 Jeon 2016 Sheyn 2016
	Stomach	Mucous cell Parietal cell Chief cell Gastrin cell Neuroendocrine cell		Lee 2018		McCracken 2014 McCracken 2017 Trisno 2018 Zhang 2018 Broda 2019	
	Pancreas	Alpha cell Beta cell Delta cell Gamma cell Stellate cell	Trott 2017	Tao 2019	Wan 2017 Kuo 2017 Enderami 2018 Abazari 2018	Pagliuca 2014 Raikwar 2015 Huang 2015 Hohwieler 2017 Tao 2019 Alvarez-Dominguez 2020	Kroon 2008 Kobayashi 2010 Jeon 2012 Ma 2018 Haller 2019
	Liver	Hepatocyte Stellate cell Kupffer cell Oval cell Endothelial cell	Ware 2015 Berger 2015 Freyer 2017	Schepers 2016 Wang 2018 Ramme 2019	Ware 2015 Faulkner-Jones 2015 Ma 2016	Takebe 2013 Guan 2017 Takebe 2017 Koike 2019	Liu 2011 Takebe 2013 Nagamoto 2016 Pettinato 2019
	Kidney	Podocyte Endothelial cell Parietal cell Brush border cell Mesangial cell	Xia 2013 Taguchi 2014 Toyohara 2015 Tajiri 2018	Musah 2017 Ramme 2019	Batchelder 2015 Fischer 2017 Benedetti 2018	Morizane 2015 Takasato 2015 Forbes 2018 Czerniecki 2018 Low 2019	Toyohara 2015 van den Berg 2018 Subramanian 2019 Low 2019
	Intestine	Enterocyte Goblet cell Enteroendocrine cell Paneth cell Tuft cell	Zhang 2018 Takayama 2019	Workman 2018 Sidar 2019 Ramme 2019	Finkbeiner 2015 Kitano 2017 Workman 2017	Spence 2011 Workman 2017 Crespo 2017 Munera 2017 Takahashi 2018 Mithal 2020	Watson 2014 Jung 2018

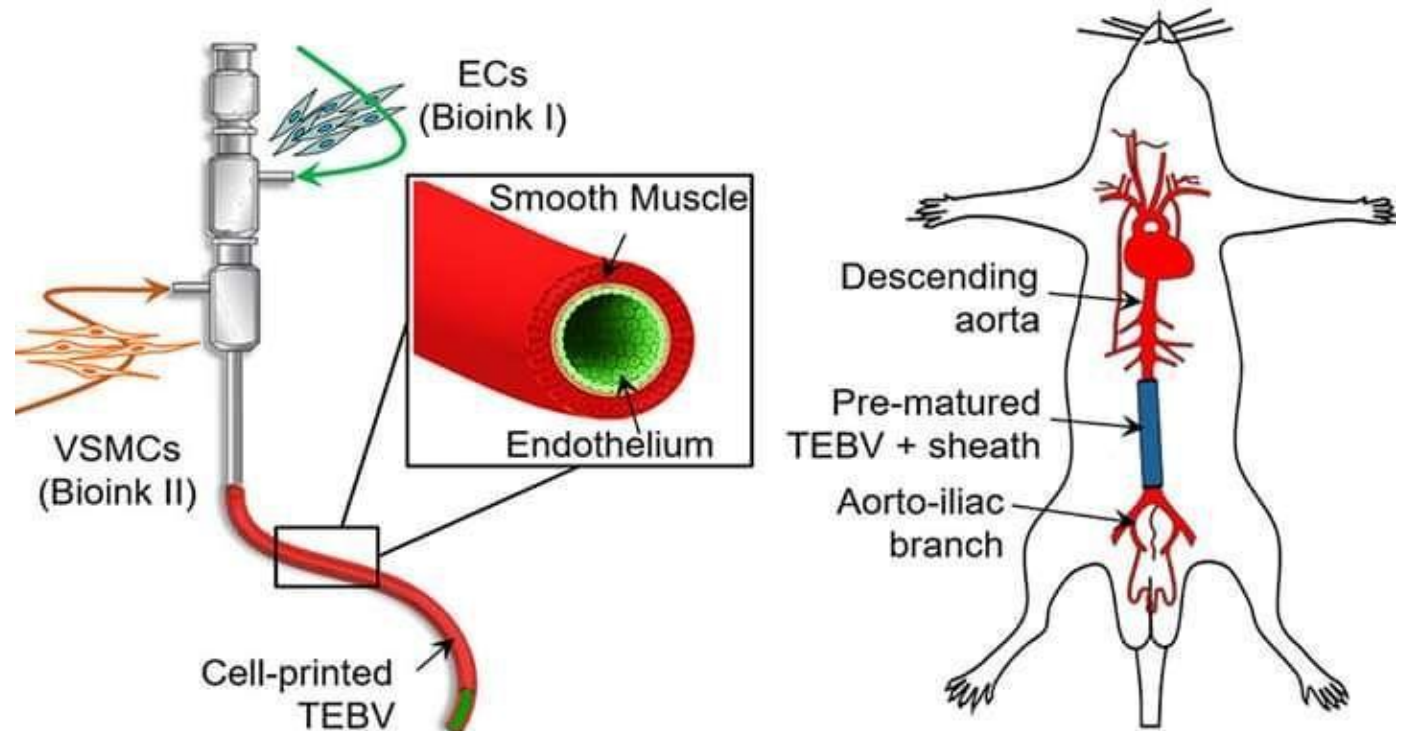
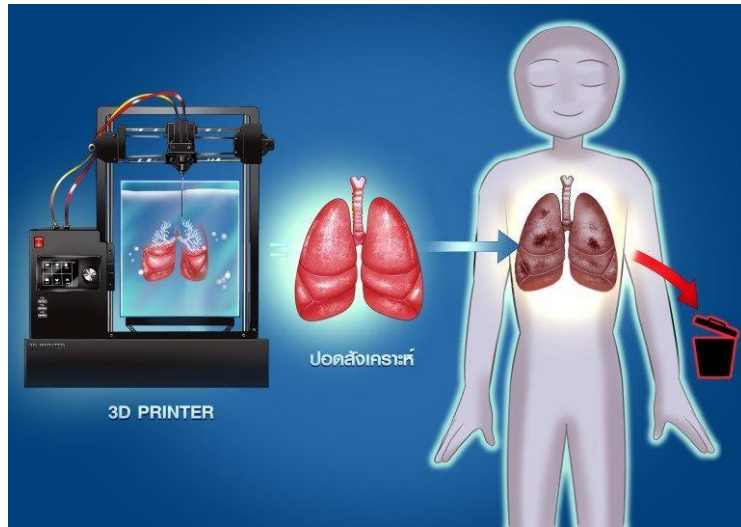
การทดลองทางคลินิกที่ใช้เซลล์ iPSCs ในปัจจุบัน (2021)

Location	Company	Disease	Cell Type	Clinical Phase	Clinical Trial Identifier
Australia, United Kingdom	Cynata Therapeutics Limited	Graft vs. host disease	iPSC-derived mesenchymal stem cell	Phase 1	ClinicalTrials.gov: NCT02923375
United States	Fate Therapeutics	Cancer	iPSC-derived Natural Killer (NK) cell	Phase 1	ClinicalTrials.gov: NCT03841110
China	Beijing University of Chinese Medicine	Chronic heart failure	iPSC-derived cardiomyocytes	Phase 2/3	ClinicalTrials.gov: NCT03759405
	Help Therapeutics	Heart failure	iPSC-derived cardiomyocytes	Phase 1/2	ClinicalTrials.gov: NCT03763136
Japan	Kyoto University Hospital	Parkinson disease	iPSC-derived dopaminergic progenitors	Phase 1/2	ICTRP: JPRNU-MIN000033564
	Osaka University, Cuorips Inc.	Myocardial ischemia	iPSC-derived cardiomyocytes sheet	Phase 1	ClinicalTrials.gov: NCT04696328

การสร้างแบบจำลองโรคและการพัฒนายาโดยใช้เซลล์ iPSCs ที่จำเพาะต่อผู้ป่วย

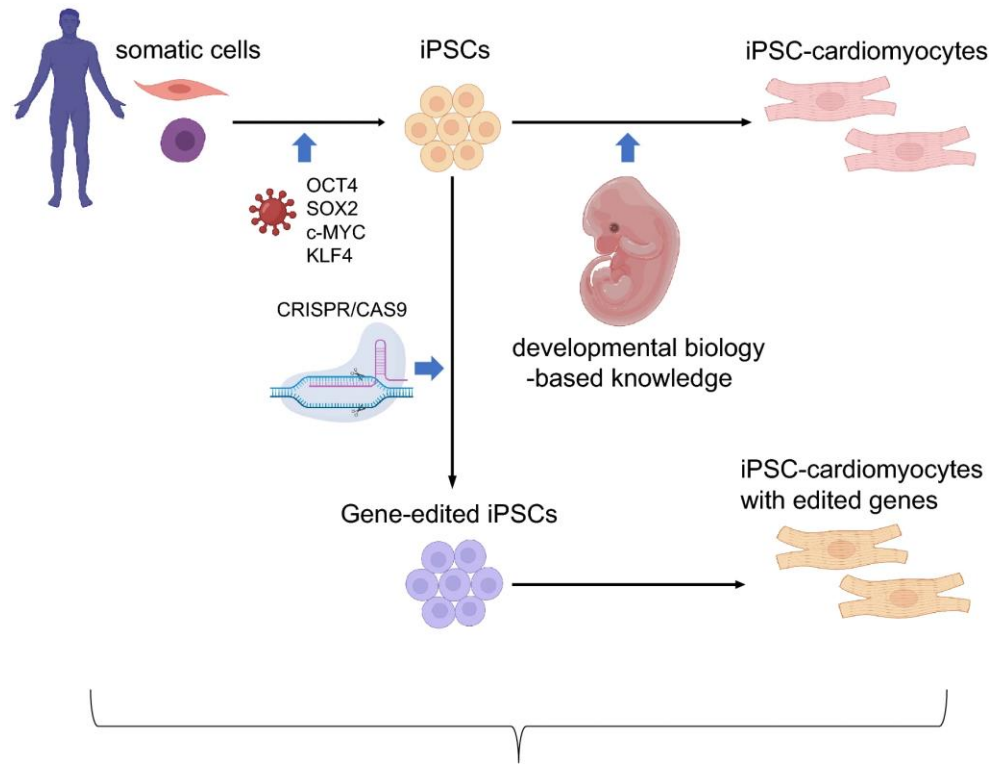


การสร้างอวัยวะ ด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์โครงสร้างแบบสามมิติ (3D printing)

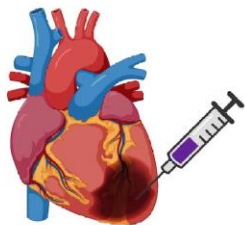


นักวิจัยใช้ 3D printing สร้างเส้นเลือดเทียม
และทดลองปลุกถ่ายได้สำเร็จ

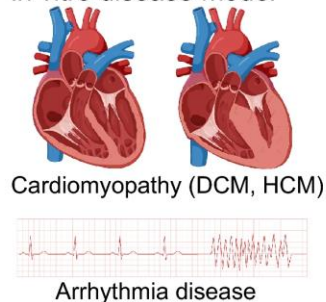
การสร้างเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และการประยุกต์ใช้กับโรคหัวใจและหลอดเลือด



Cardiac cell therapy



in vitro disease model



Cardiotoxicity test



In vivo
Fetal / Newborn

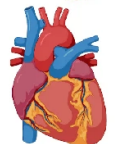


increased O₂
Hormonal surge
Nutrition change
Increased workload

Postnatal



Adult

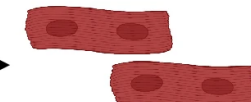


In vitro

Immature iPSC-CMs



Mature iPSC-CMs



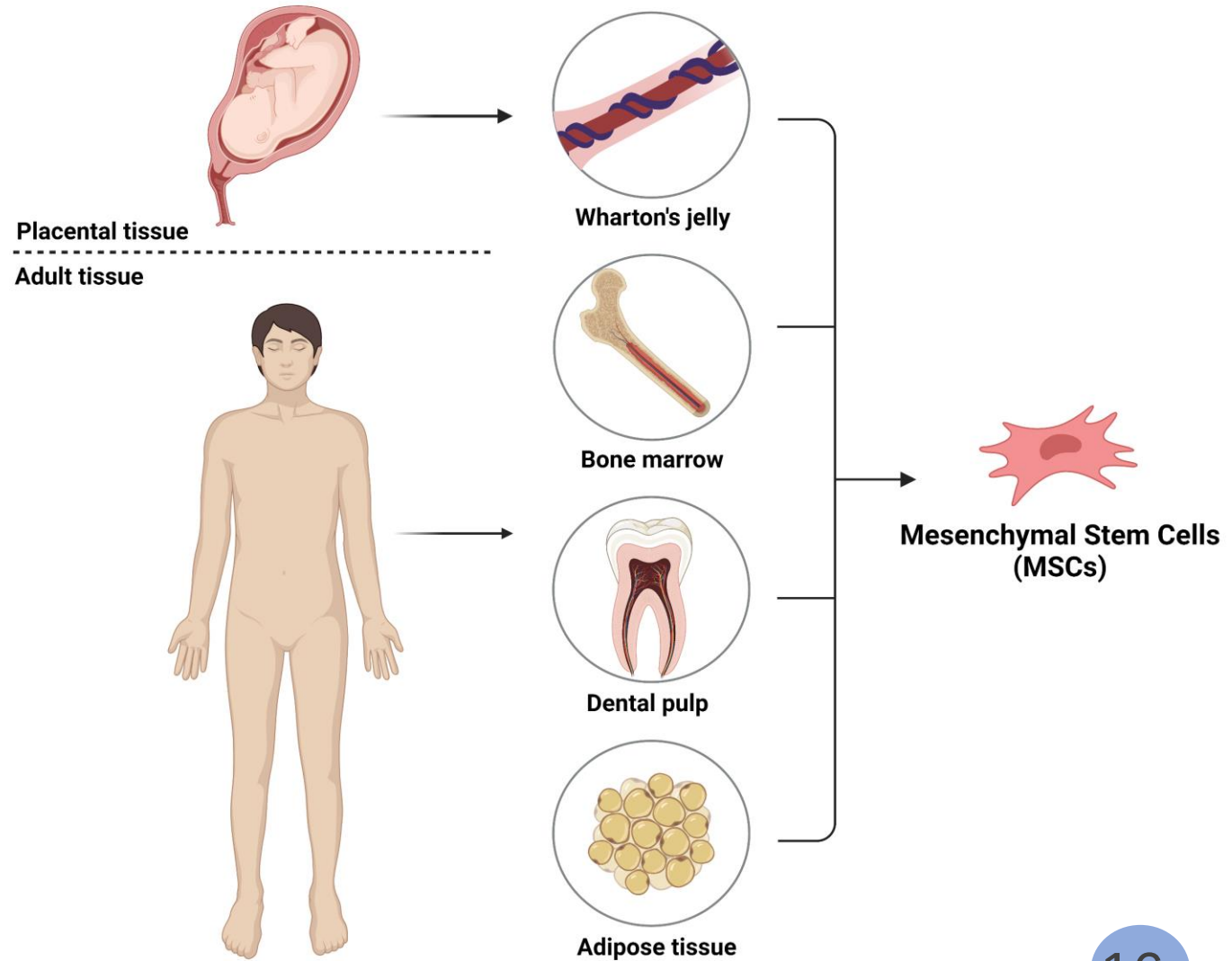
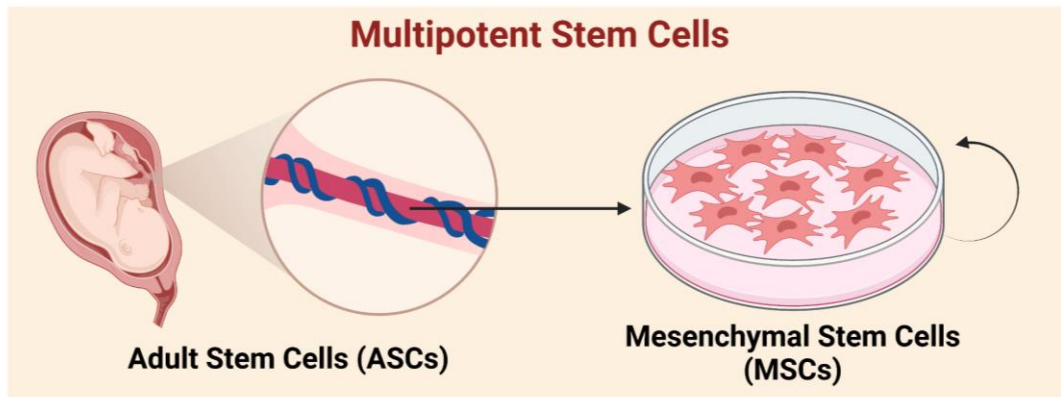
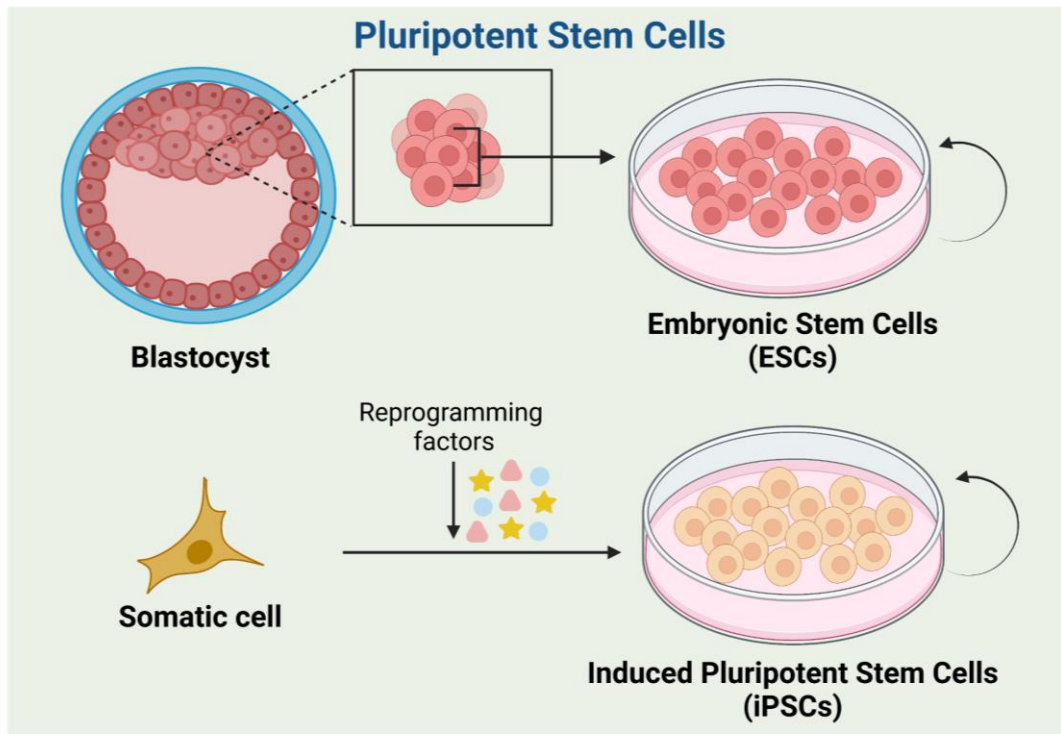
Mechanical / electrical stimulation
Hormones (T3, corticosterone, IGF1)
Fatty acids
Compounds (PPAR α , ERR γ agonist, mTOR inhibitor)
Co-culture with non-myocytes



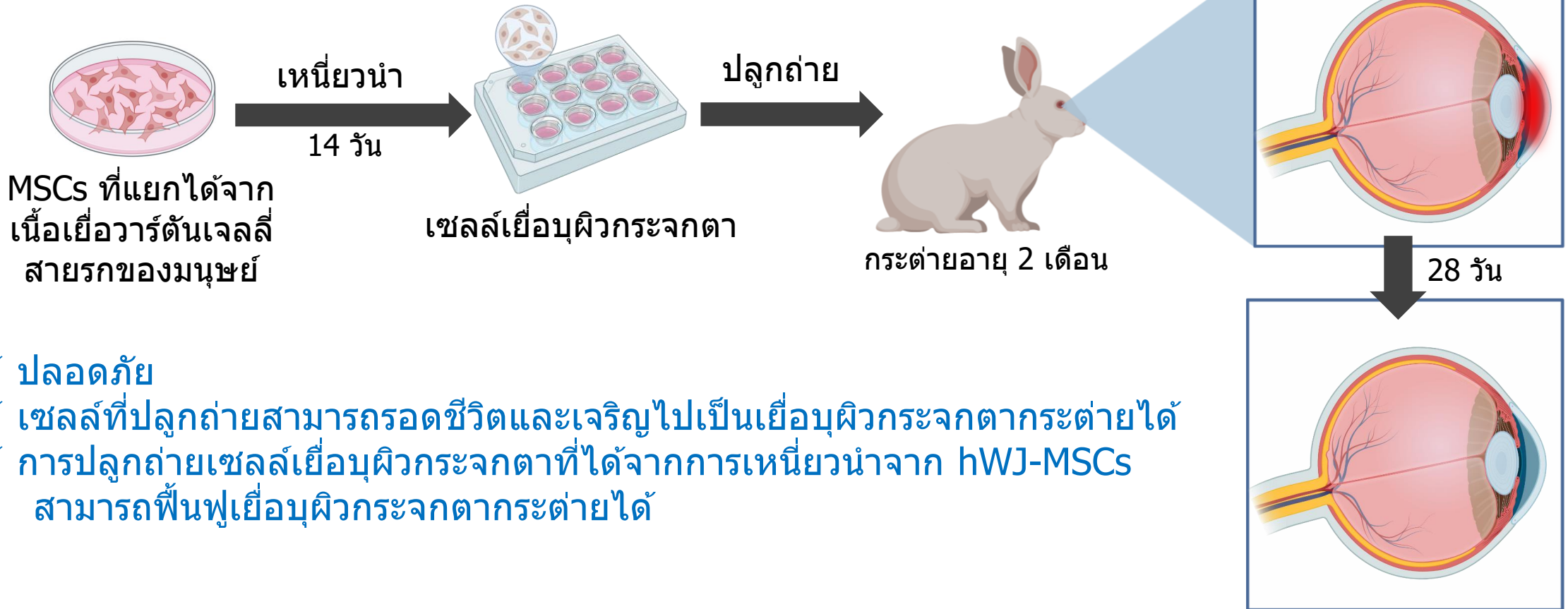
Mesenchymal stem cells (MSCs) เพื่อเวชศาสตร์ฟื้นฟู



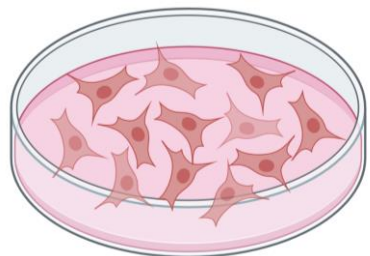
เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (MSCs)



เกิดภาวะผิวกระจกตาเสื่อมจาก alkaline burn



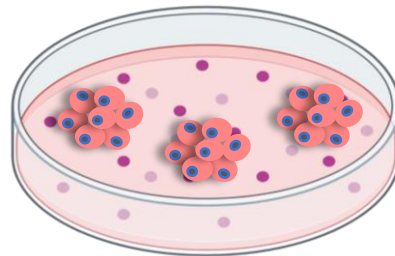
- ✓ ปลอดภัย
- ✓ เซลล์ที่ปลูกถ่ายสามารถรอดชีวิตและเจริญไปเป็นเยื่อผิวกระจกตากระต่ายได้
- ✓ การปลูกถ่ายเซลล์เยื่อผิวกระจกตาที่ได้จากการเหนี่ยวนำจาก hWJ-MSCs สามารถฟื้นฟูเยื่อผิวกระจกตากระต่ายได้



MSCs ที่แยกได้จาก
เนื้อเยื่อวอร์ดันเจลลี
สายรกของมนุษย์

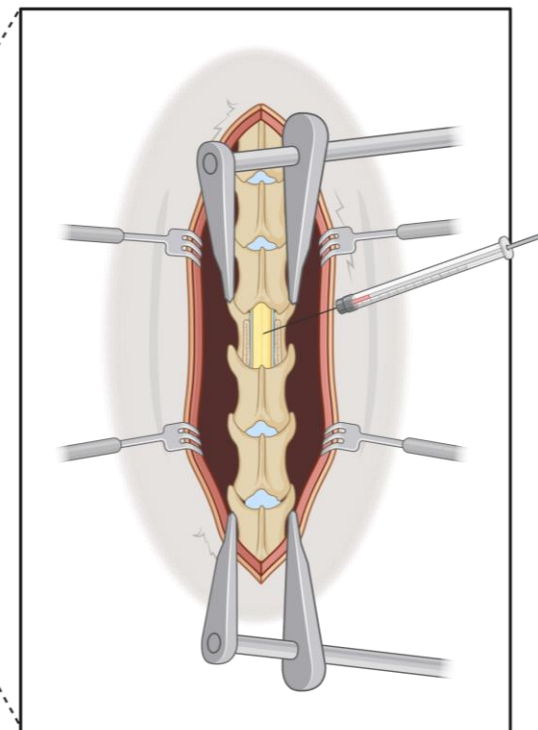
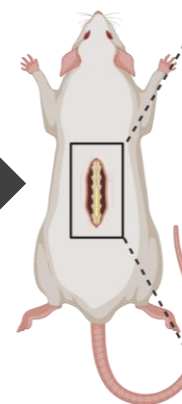
เหนียวนา

7 วัน



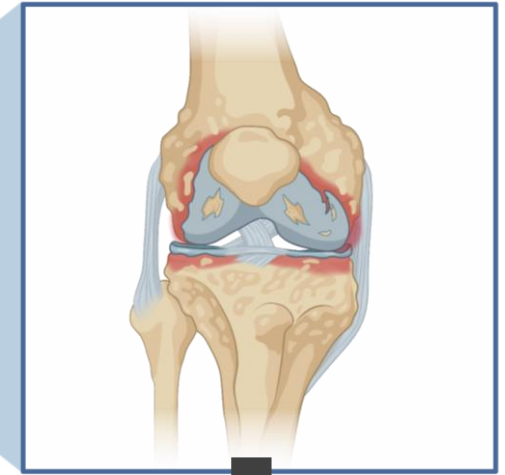
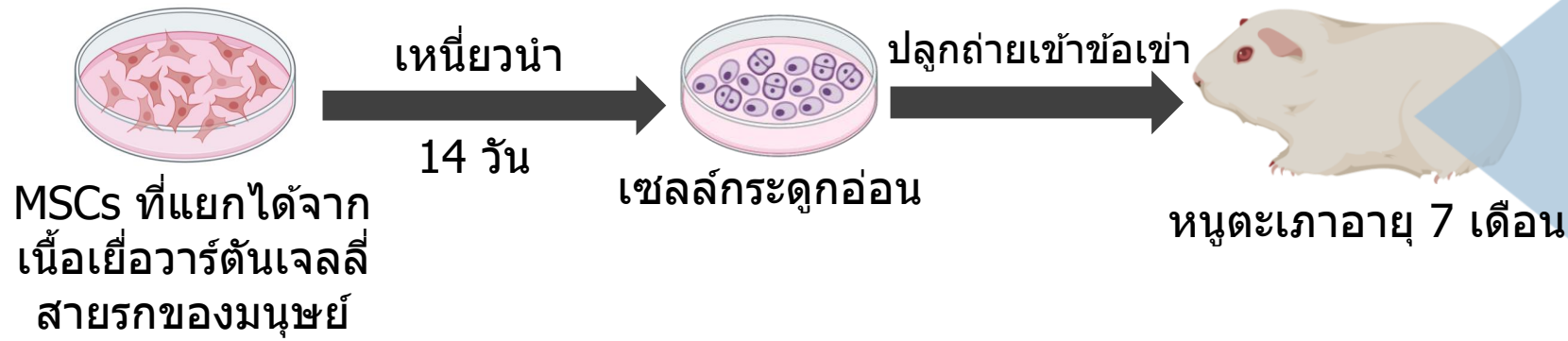
เซลล์ประสาทแบบ 3D
(เซลล์นิวโรสเฟียร์)

ปลูกถ่าย

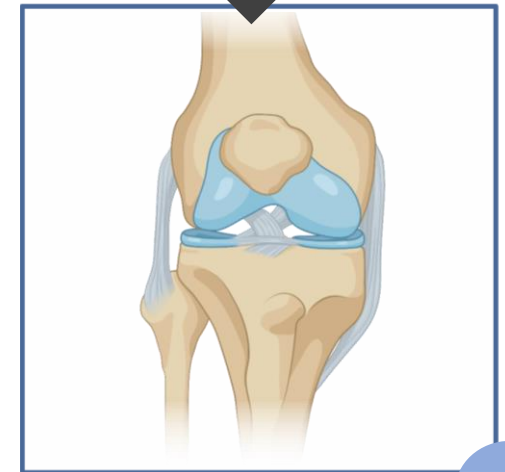


- ✓ ปลอดภัย
- ✓ พบกระบวนการฟื้นฟูของเนื้อเยื่อไขสันหลังเกิดขึ้น
- ✓ หนูสามารถเคลื่อนที่ได้ใกล้เคียงกับปกติผลทดสอบการทำงานของเนื้อเยื่อไขสันหลัง
- ✓ เซลล์ที่ใช้ปลูกถ่ายเข้าไปมีความสามารถที่จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ประสาท พร้อมกับการทำงานของสารสื่อประสาทได้

ข้อเข่าเสื่อมโดยธรรมชาติในระยะเริ่มต้น



5 สัปดาห์



- ✓ ปลอดภัย
- ✓ เซลล์ที่ฉีดเข้าไปเกาะที่ผิวกระดูกอ่อน ช่วยซ่อมแซมกระดูกอ่อนที่เสียหายให้กลับมาดีขึ้นได้
- ✓ ทำให้เนื้อเยื่อกระดูกอ่อนสมบูรณ์ขึ้นใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนของหนูตะเภาอายุ 3 เดือนที่ยังไม่มีภาวะข้อเข่าเสื่อม

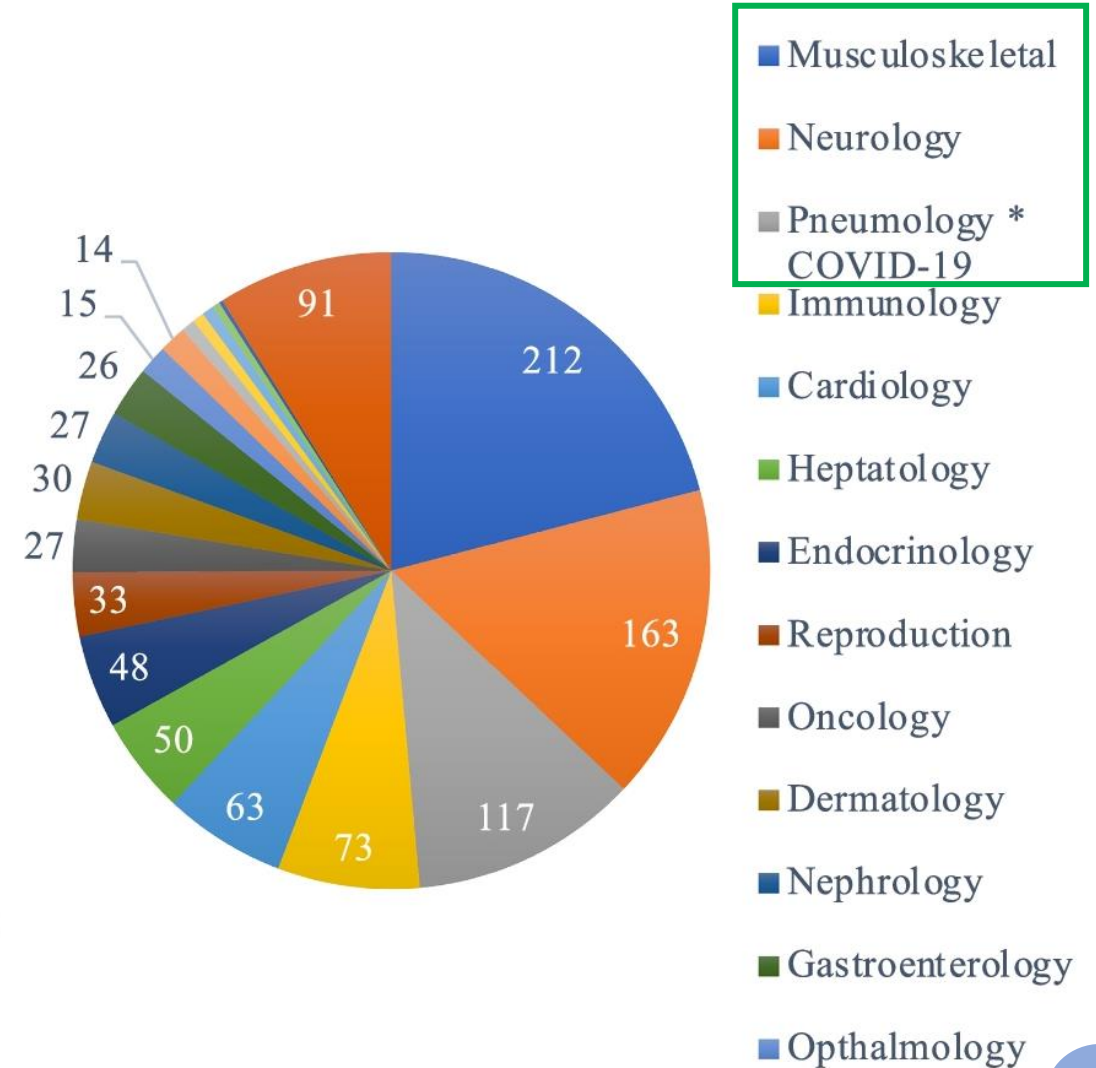
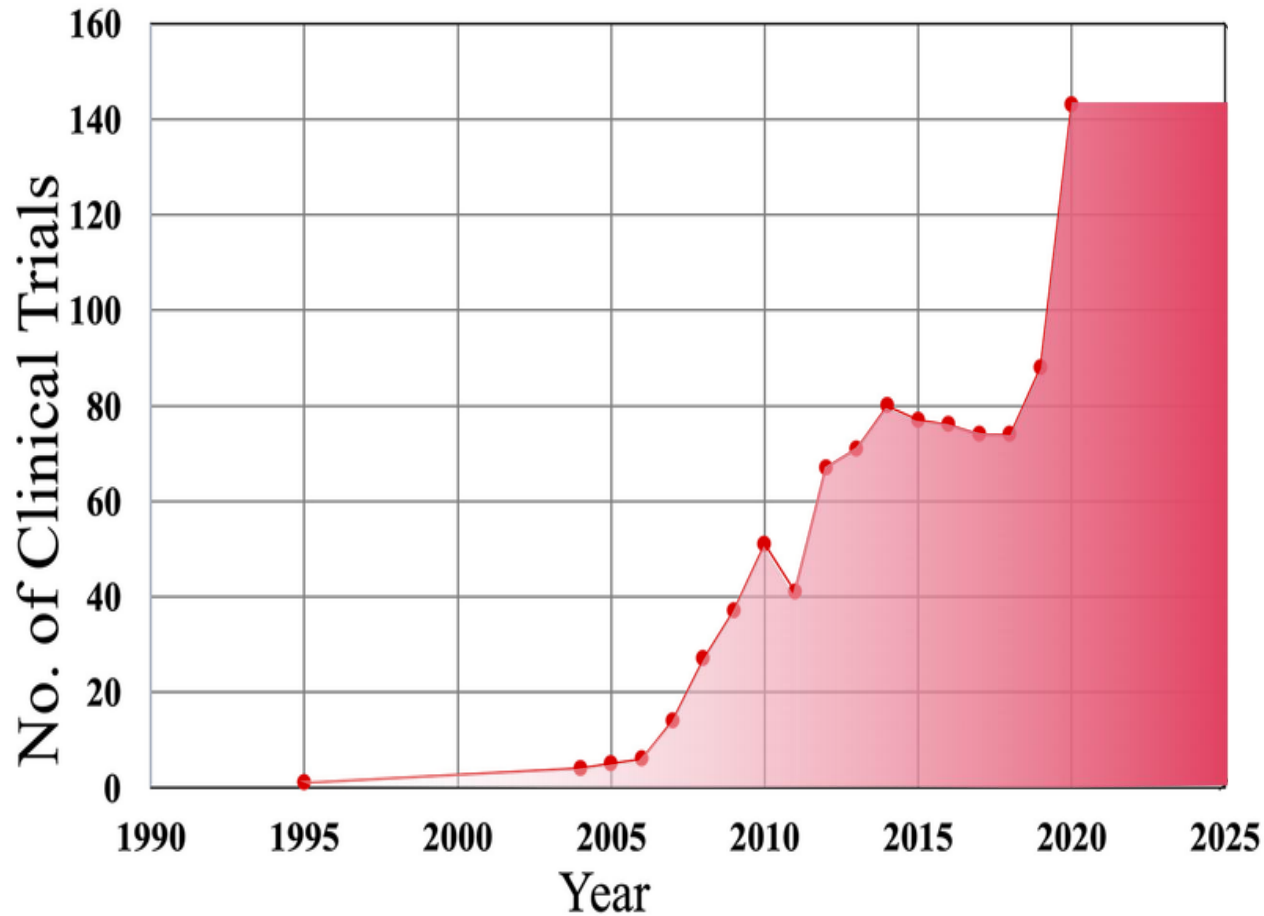


เทคโนโลยีเซลล์บำบัดจาก MSCs (Review)

เทคโนโลยีเซลล์บำบัดจาก MSCs

(Jovic et al., *Stem Cell Reviews and Reports*, 2022.)

MSCs-based clinicals trials at ClinicalTrials.gov



โรคข้อเข่าเสื่อม (Osteoarthritis)



(NCT01041001, NCT01626677)

CARTISTEM® คือ ยาที่มีส่วนผสมของ umbilical cord blood derived MSCs และ 4% hyaluronate hydrogel (UCB-MSC-HA)

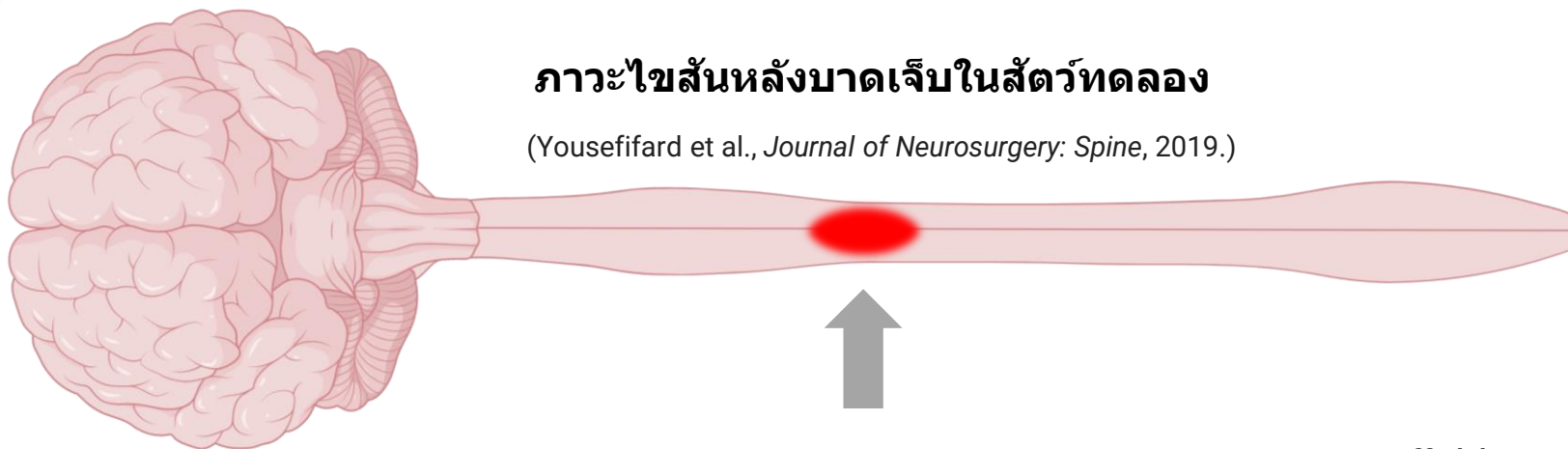
ได้รับการอนุมัติใช้ผ่านกระทรวงความปลอดภัยอาหารและยา
สาธารณสุขเกาหลี มกราคม 2555



- ✓ ปลอดภัย
- ✓ ลดความเจ็บปวด
- ✓ รักษาเนื้อเยื่อข้อเข่า
- ✓ อาการคงที่ไปอีก 5 ปี
- ✓ ควรได้รับยานี้มากกว่า 1 ครั้ง

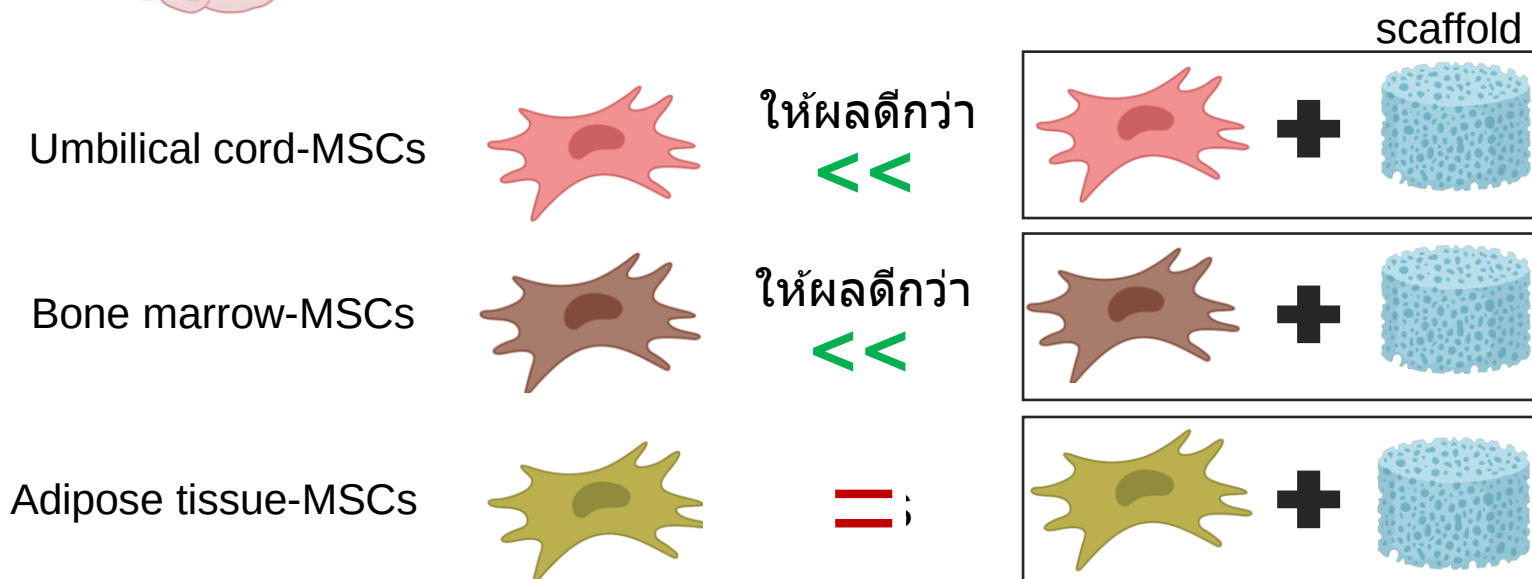
Phase 3 Clinical Trial ที่ 48 สัปดาห์

(Lim et al., Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2021)

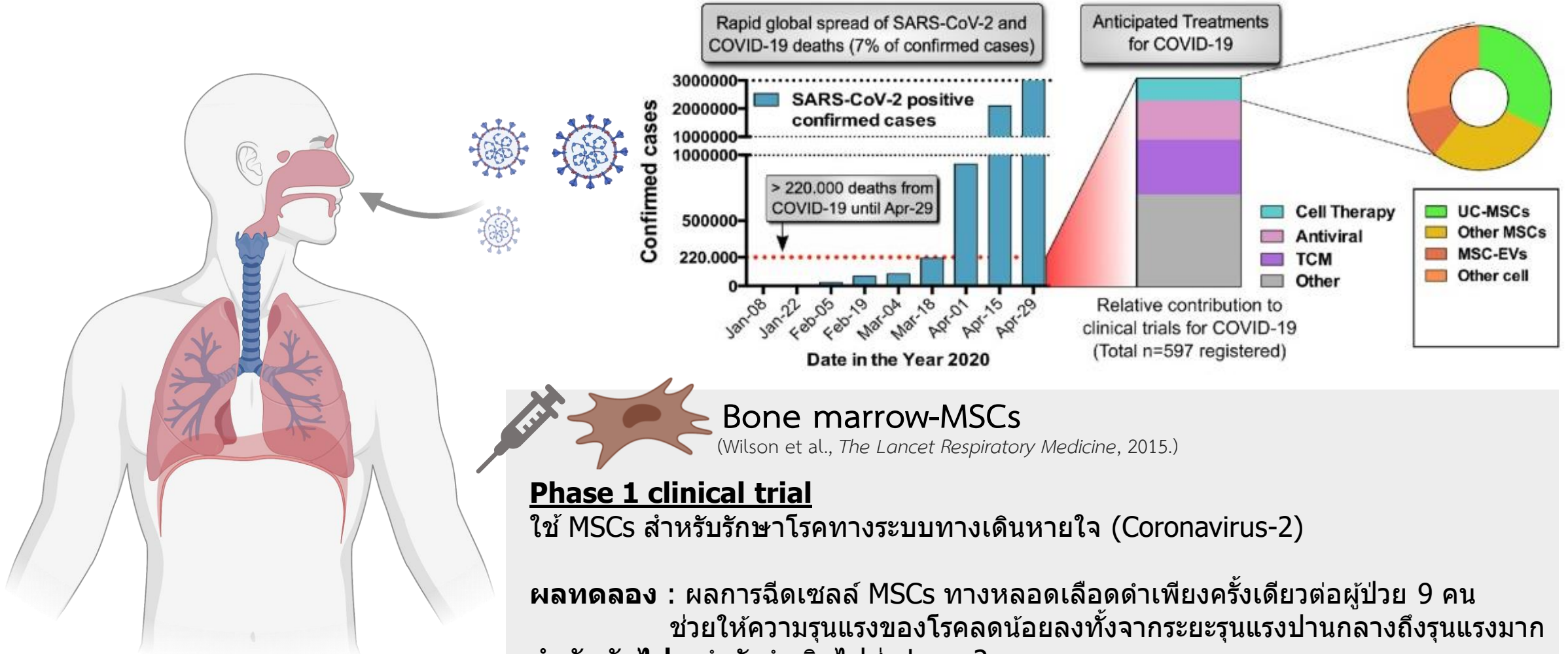


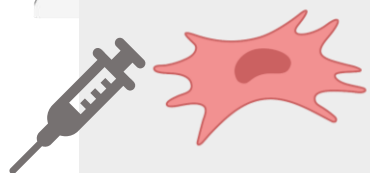
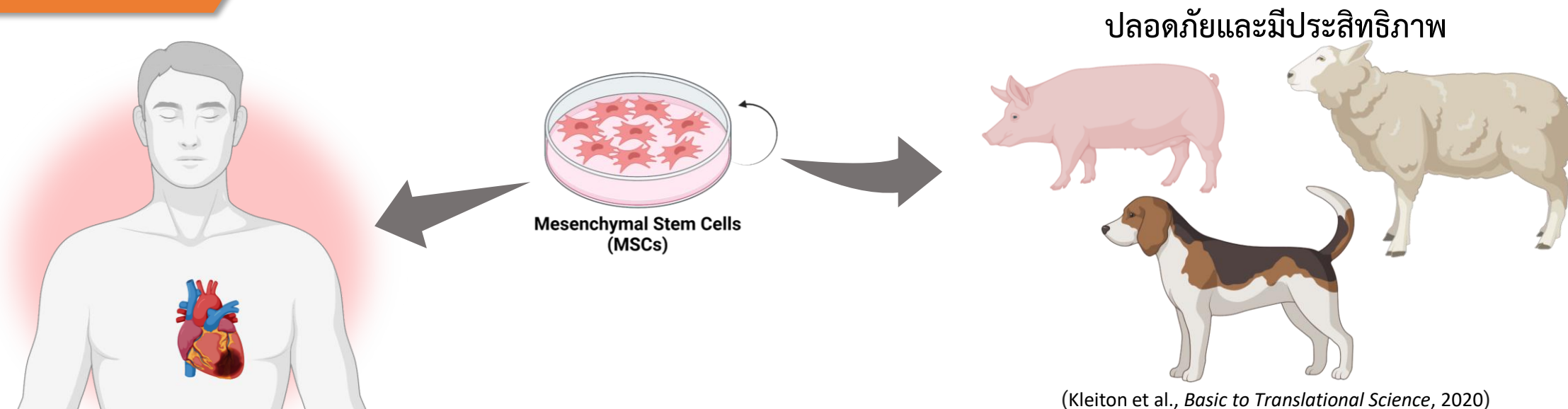
ภาวะไขสันหลังบาดเจ็บในสัตว์ทดลอง

(Yousefifard et al., *Journal of Neurosurgery: Spine*, 2019.)



MSCs frequently found among anticipated treatments for COVID-19





Umbilical cord-MSCs

(Bartolucci et al., *Circulation Research*, 2017)

Phase 1/2 clinical trial (อาสาสมัคร 15 คน)

ใช้ MSCs สำหรับรักษาโรคหัวใจล้มเหลว

ผลทดลอง : 1) ปลอดภัยและทำให้อาการของโรคหัวใจล้มเหลวคงที่

2) มีค่าการบีบตัวของหัวใจที่ดีขึ้น

3) เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย และส่งผลถึง

คุณภาพชีวิตดีขึ้น



สรุป

เซลล์ต้นกำเนิดและวิศวกรรมเนื้อเยื่อ
เพื่อการรักษาผู้ป่วย

นักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกกำลังวิจัย
เพื่อหาข้อมูลการนำเซลล์ต้นกำเนิด
ไปใช้รักษาผู้ป่วย เพื่อให้มีประสิทธิภาพ
และมีความปลอดภัยสูง
มีภาวะ/โรคหลายชนิด ที่รักษาหายได้ผลดี
และยังมีอีกหลายชนิด ที่ยังต้องพัฒนาต่อ



A photograph of a person's arm from the shoulder down to the hand. A grey blood pressure cuff is wrapped around the upper arm, with black tubes extending from it. A black stethoscope is also visible, with its chest piece resting on the arm. The person's hand is at the top left, with fingers slightly curled. The background is a solid light blue color.

Thank you for your attention

- Hernández, A. E.García, E. 2021. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. *Stem Cells International*, 2021: 7834421.
- Jovic, D., Yu, Y., Wang, D., Wang, K., Li, H., Xu, F., Liu, C., Liu, J.Luo, Y. 2022. A Brief Overview of Global Trends in MSC-Based Cell Therapy. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(5): 1525-1545.
- Lim, H. C., Park, Y. B., Ha, C. W., Cole, B. J., Lee, B. K., Jeong, H. J., Kim, M. K., Bin, S. I., Choi, C. H., Choi, C. H., Yoo, J. D., Yoon, J. R.Chung, J. Y. 2021. Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Implantation Versus Microfracture for Large, Full-Thickness Cartilage Defects in Older Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial and Extended 5-Year Clinical Follow-up. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 9(1): 2325967120973052.
- Moll, G., Drzeniek, N., Kamhieh-Milz, J., Geissler, S., Volk, H. D.Reinke, P. 2020. MSC Therapies for COVID-19: Importance of Patient Coagulopathy, Thromboprophylaxis, Cell Product Quality and Mode of Delivery for Treatment Safety and Efficacy. *Frontiers in Immunology*, 11: 1091.
- Wilson, J. G., Liu, K. D., Zhuo, H., Caballero, L., McMillan, M., Fang, X., Cosgrove, K., Vojnik, R., Calfee, C. S., Lee, J. W., Rogers, A. J., Levitt, J., Wiener-Kronish, J., Bajwa, E. K., Leavitt, A., McKenna, D., Thompson, B. T.Matthay, M. A. 2015. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(1): 24-32.
- Yousefifard, M., Nasser Maleki, S., Askarian-Amiri, S., Vaccaro, A. R., Chapman, J. R., Fehlings, M. G., Hosseini, M.Rahimi-Movaghar, V. 2019. A combination of mesenchymal stem cells and scaffolds promotes motor functional recovery in spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 32(2): 269-284.