Stem Cell: From Bone Marrow Transplantation for the Treatment of Hematological Diseases to Therapy for Other Systemic Disorders

Surapol Issaragrisil, M.D., FRCP (London), FACP, FRCPA, FRCPath
Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.

Siriraj Med J 2006;58: 725-727
E-journal: http://www.sirirajmedj.com

เซลล์ต้นกำเนิดหรือ stem cell[1] เป็นเซลล์ชนิดหนึ่งในร่างกายมนุษย์และสัตว์ มีคุณสมบัติแตกต่างจากเซลล์อื่น โดยที่สามารถแบ่งตัวเองเป็นทวีคูณ (self renewal) และสามารถเจริญเป็นเซลล์ชนิดอื่นที่จำเพาะชนิดใดชนิดหนึ่งหรือหลายชนิดได้ เซลล์ต้นกำเนิดมี 2 ชนิดคือ embryonic stem cell[2] และ adult stem cell[3] ชนิดแรกเป็นเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน พบในไข่ที่ได้รับการผสมแล้ว ระยะ blastocyst อายุ 5-7 วัน เซลล์ชนิดนี้มีศักยภาพที่จะแบ่งตัวและเจริญเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ได้ทุกชนิดในร่างกาย จัดเป็น pluripotent stem cell ชนิดหลังพบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ มีศักยภาพจำกัดกว่า embryonic stem cell เคยเชื่อว่าเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้เจริญเป็นเซลล์หรืออวัยวะชนิดใดชนิดหนึ่งได้เพียงชนิดเดียวเท่านั้น แต่ในปัจจุบันพบว่าสามารถเจริญเป็นเซลล์อื่นหรืออวัยวะอื่นได้ด้วย จัดเป็น multipotent stem cell

การปลูกถ่ายไขกระดูกและการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดและสายสะดือ

มีการนำเซลล์ต้นกำเนิดมาประยุกต์ใช้ในการรักษาตั้งแต่เมื่อ 30 ปีที่แล้ว โดยศาสตราจารย์นายแพทย์ E. Donnall Thomas ซึ่งเป็นผู้บุกเบิกการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีในโรคที่การรักษาวิธีอื่นไม่ได้ผลหรือได้ผลไม่ดี ทั้งโรคโลหิตวิทยา โรคมะเร็ง และโรคออโตอิมมูน มีผู้ป่วยมากกว่า 50,000 รายต่อปีได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ในปัจจุบันมีการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือด (peripheral blood progenitor cell) มาใช้ปลูกถ่ายแทนไขกระดูก[4] เซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดได้จากการใช้ยา G-CSF เคลื่อนย้ายเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูกให้ออกมาในเลือด การใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดดีกว่าไขกระดูก เพราะผู้ให้ไม่จำเป็นต้องถูกเจาะไข กระดูก ไม่ต้องดมยาสลบ นอกจากนี้การฟื้นตัวของการสร้างเม็ดเลือดภายหลังการปลูกถ่ายเร็วกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก ข้อเสียคือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดพบมีอุบัติการณ์ของ chronic graft-versus-host disease สูงกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก อย่างไรก็ตามขณะนี้มีการใช้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดแพร่หลายขึ้นเป็นอย่างมาก

ในการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้น จะใช้ผู้ให้ที่เป็นพี่น้องที่มีผลการตรวจ human leukocyte antigen (HLA) เหมือนกัน ซึ่งจะมีโอกาสเพียงร้อยละ 25-30 เท่านั้น ผู้ป่วยอีกร้อยละ 70-75 ไม่มีผู้ให้ไขกระดูกที่เป็นพี่น้องกัน เพื่อที่จะหาผู้ให้ที่เป็นบุคคลอื่น จึงมีการจัดตั้ง National marrow donor program ขึ้นในประเทศต่าง ๆ เพื่อรณรงค์หาผู้บริจาคไขกระดูกและตรวจเช็ค HLA ของผู้ที่ประสงค์จะบริจาคไขกระดูก สำหรับในประเทศไทยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ได้รับมอบหมายให้ทำหน้าที่ดังกล่าว ในปัจจุบันการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้ไขกระดูกจากผู้ให้ที่มี HLA เหมือนผู้ป่วย (matched unrelated donor) ให้ผลดีขึ้น[5] ทั้งนี้เพราะสามารถตรวจเช็ค HLA ได้ละเอียดยิ่งขึ้น และมียากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพ

นอกจากไขกระดูกและเลือดแล้ว เซลล์ต้นกำเนิดที่นำมาใช้ปลูกถ่ายอาจได้จากเลือดสายสะดือทารก (umbilical cord blood) โดยมีรายงานการใช้เลือดสายสะดือทารกมาใช้ในการปลูกถ่ายเพื่อรักษาโรคที่พี่เป็น เช่น Fanconi's anemia ธาลัสซีเมีย[6] เป็นต้น ต่อมามีการจัดตั้งธนาคารเซลล์ต้นกำเนิดเลือดสายสะดือ (umbilical cord blood bank)[7] เพื่อเก็บเลือดสายสะดือจากทารกแรกเกิดพร้อมกับตรวจเช็ค HLA ไว้ และสามารถนำมาใช้ในการปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยได้ (unrelated cord blood transplantation) พบว่าได้ผลดี ปัญหาของการปลูกถ่ายเลือดเลือดสายสะดือทารกคือปริมาณของเลือดสายสะดือที่เก็บได้มีปริมาณน้อย และการฟื้นตัวของเม็ดเลือด โดยเฉพาะเกล็ดเลือดค่อนข้างช้า มีวิธีการหลายวิธีที่จะทำให้มีการฟื้นตัวของเม็ดเลือดภายหลังการปลูกถ่ายเลือดสายสะดือเร็วขึ้น เช่น การเพิ่มจำนวนเซลล์จากเลือดสายสะดือ (ex vivo expansion) การใช้เลือดสายสะดือของผู้ให้ 2 คนปลูกถ่ายร่วมกัน หรือการใช้ purified CD34+cell จาก haploidentical donor หรือการใช้ mesenchymal stem cell ร่วมด้วย

การปลูกถ่ายไขกระดูกมีข้อจำกัด โดยที่ไม่สามารถทำในผู้ป่วยที่มีอายุมากได้ ทั้งนี้เพราะอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง ในปัจจุบันนี้มีวิธีการปลูกถ่ายที่เรียก nonmyeloablative transplant หรือ minitransplant หรือ reduced intensity transplantation[8] หลักการของวิธีนี้คือ ใช้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีทั่วร่างกาย (total body irradiation) ปริมาณที่ไม่สูงมาก ซึ่งไม่ทำลายเซลล์ไขกระดูกทั้งหมด แต่จะทำลายเซลล์ไขกระดูกบางส่วน ทำให้ผู้ป่วยพอทนยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีได้ เมื่อปลูกถ่ายไขกระดูกหรือปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดให้กับผู้ป่วยแล้ว จะมีการฟื้นตัวของเม็ดเลือด ซึ่งจะมีทั้งเซลล์เม็ดเลือดของผู้ป่วยที่ยังเหลืออยู่กับเซลล์เม็ดเลือดที่มาจากไขกระดูกของผู้ให้ที่นำมาปลูกถ่ายให้ หลังจากนั้นสามารถกำจัดเซลล์เม็ดเลือดของผู้ป่วยและเซลล์มะเร็งในตัวผู้ป่วยที่ยังเหลืออยู่ โดยการให้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ของผู้ให้แก่ผู้ป่วย (donor lymphocyte infusion) ซึ่ง lymphocyte นี้จะไปฆ่าเซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่จนหมดสิ้น ทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากมะเร็งได้

การนำเซลล์ต้นกำเนิดมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคระบบอื่น

ในช่วงครึ่งหลังของศตวรรษที่เพิ่งผ่านไป วงการแพทย์ได้ให้ความสนใจในเรื่องการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อใช้รักษาโรคอวัยวะพิการเรื้อรัง ไม่ว่าจะเป็นโรคไต โรคตับ หรือโรคหัวใจ ความสำเร็จในการผ่าตัดและประสิทธิภาพจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อให้ผู้ป่วยยอมรับอวัยวะที่ได้รับจากผู้อื่นทำให้การปลูกถ่ายอวัยวะประสบความสำเร็จและแพร่หลายไปทั่วโลก จนเกิดปัญหาการขาดแคลนอวัยวะในปัจจุบัน นักวิทยาศาสตร์และแพทย์จึงหันมาให้ความสนใจการสร้างอวัยวะเทียม และค้นหาวิธีการที่จะซ่อมแซมหรือสร้างอวัยวะเหล่านั้นขึ้นมาใหม่ ความก้าวหน้าในเรื่องนี้ปรากฏเป็นรูปธรรมชัดเจนมากขึ้นเมื่อนักวิทยาศาสตร์ชาวอังกฤษประสบความสำเร็จในการให้กำเนิดทารกหลอดแก้วคนแรกในโลกในปี พ.ศ. 2521 สิบปีหลังจากนั้นนักวิทยาศาสตร์ชาวอังกฤษจากมหาวิทยาลัยเคมบริดจ์ประสบความสำเร็จในการเพาะเลี้ยง embryonic stem cell ของหนู ซึ่งนำไปสู่การเพาะเลี้ยง embryonic stem cell ของมนุษย์ โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวสหรัฐอเมริกาจากมหาวิทยาลัยวิสคอนซิน เมื่อปี พ.ศ. 2541[2] ซึ่งการค้นพบดังกล่าวทำให้มีผู้สนใจทำวิจัยเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดกันอย่างมากมายและทำให้เกิดศาสตร์ใหม่ที่เรียกว่า “regenerative medicine” ซึ่งมุ่งหวังที่จะหาวิธีการในการซ่อมแซมอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งผิดปกติจากโรค อุบัติภัย ความเสื่อมและความสูงอายุ ซึ่งขบวนการในการที่จะซ่อมแซมอวัยวะต่าง ๆ อาจเป็นการปลูกถ่ายเซลล์เพื่อที่ให้มีการสร้างเนื้อเยื่อใหม่บริเวณที่ปลูกถ่าย หรือการกระตุ้นให้เซลล์หรือเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียงแบ่งตัวเพื่อที่จะช่วยซ่อมแซมบริเวณที่ผิดปกติ หรือการฝังอวัยวะหรือเนื้อเยื่อ (bioartificial organ หรือ tissue) ในบริเวณที่ผิดปกติ เพื่อทำหน้าที่แทนอวัยวะที่ผิดปกติ

Embryonic stem cell

Embryonic stem cell มีศักยภาพที่จะแบ่งตัวอย่างไม่จำกัดและเจริญเป็นเซลล์ชนิดใดชนิดหนึ่งได้ทุกชนิดในร่างกายมนุษย์ ในปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ประสบความสำเร็จในการนำ embryonic stem cell มาเพาะเลี้ยงให้เจริญเป็นเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ[9,10] เซลล์ตับอ่อน[11] เซลล์ประสาท[12,13] และเซลล์เม็ดเลือด[14] และมีการนำเซลล์เหล่านี้ไปปลูกถ่ายในสัตว์ทดลอง มีรายงานว่า ในหนูที่เป็นโรคพาร์กินสัน[15] ภายหลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ประสาท พบว่า สารเคมีที่พร่องหายไปกลับคืนมาเป็นปกติ ทำให้หายจากโรคได้ ในหนูที่มีไขสันหลังได้รับภยันตรายและได้รับการปลูกถ่าย embryonic stem cell[16] พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดเจริญเป็นเซลล์ประสาท ทำให้หนูมีอาการดีขึ้น ความสำเร็จดังกล่าวทำให้วงการแพทย์คาดหวังว่าจะสามารถรักษาโรคต่าง ๆ เช่น โรคพาร์กินสัน โรคสมองเสื่อม โรค motor neuron โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคเบาหวาน โรคหัวใจวาย โรคตับแข็ง หากสามารถค้นหาสูตรผสมของ growth factor ต่าง ๆ เพื่อกำหนดให้ embryonic stem cell ผลิตเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ตามที่ต้องการ

ข้อดีของการใช้ embryonic stem cell คือความสามารถในการเพิ่มจำนวนได้มากอย่างไม่จำกัดทั้งยังสามารถทำให้มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางพันธุกรรม ทำให้ปลูกถ่ายให้กับผู้อื่นได้ โดยไม่มีปัญหาทางภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ดีภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในระยะยาวของการปลูกถ่าย embryonic stem cell คือ การที่ไม่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้น ทำให้เกิดเนื้องอก โดยเฉพาะ teratoma ได้[15]

การนำ embryonic stem cell จากเอมบริโอของมนุษย์มาใช้ในการทำวิจัย ทำให้เกิดปัญหาทางจริยธรรมขึ้นอย่างเด่นชัดและหลีกเลี่ยงไม่ได้ ปัญหานี้ขึ้นกับศาสนาและความเชื่อของคนในชาตินั้น เช่นที่ประเทศอิสราเอล ศาสนายิวเชื่อว่าชีวิตคนเริ่มต้นเมื่อตัวอ่อนฝังตัวในครรภ์มารดา ขณะที่ในประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมันและฝรั่งเศสนับถือคริสตศาสนา ซึ่งถือเคร่งครัดว่าชีวิตเริ่มต้นเมื่อมีการปฏิสนธิ จึงทำการทดลองไม่ได้ เพราะถือว่าการกระทำดังกล่าวเป็นการฆ่าสิ่งมีชีวิต สำหรับประเทศไทย หลักทางพุทธศาสนาเชื่อว่าการฆ่าสิ่งมีชีวิตเป็นบาป ประเด็นจึงอยู่ที่ว่าเราจะถือว่าชีวิตเริ่มต้นเมื่อใด

Adult stem cell

Adult stem cell ที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวางคือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ซึ่งได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก ในเลือด และเลือดสายสะดือ เดิมเข้าใจว่ามีเซลล์ต้นกำเนิดที่เติบโตชนิด adult stem cell เฉพาะในระบบเลือด ลำไส้เล็ก และผิวหนังเท่านั้น ในปัจจุบันมีรายงานว่าพบในเนื้อเยื่อและอวัยวะอื่น ๆ ด้วย เช่น เนื้อเยื่อสมอง กล้ามเนื้อ ไขมัน และเต้านม เป็นต้น

เดิมเชื่อกันว่า adult stem cell ที่พบในเด็กและผู้ใหญ่มีความจำเพาะที่จะเจริญเป็นเซลล์ชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียวเท่านั้น เช่น เซลล์ต้นกำเนิดระบบประสาทจะเจริญให้ถูกหลานที่เป็นเซลล์ประสาทเท่านั้น และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจะเจริญเป็นเซลล์เม็ดเลือดเพียงอย่างเดียว ในปัจจุบันพบว่า adult stem cell สามารถเจริญเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่ออื่นนอกเหนือจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อดั้งเดิมที่มันอยู่ได้ โดยการให้เซลล์ต้นกำเนิดนั้นอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนไปจากเดิม เรียกการเปลี่ยนแปลงและการเจริญเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่ออื่นว่า stem cell plasticity กล่าวคือ adult stem cell ยังมีความยืดหยุ่นอยู่ เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูกสามารถเจริญเป็นเซลล์กล้ามเนื้อ[17] เซลล์ประสาท[18] เซลล์ตับ และเซลล์ต้นกำเนิดประสาทสามารถเจริญเป็นเซลล์เม็ดเลือด เซลล์สมองเจริญเป็นเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ[19] เซลล์ผิวหนังเจริญเป็นเซลล์สมอง สำหรับกลไกของการเกิด stem cell plasticity ยังไม่ทราบแน่นอน

มีรายงานการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากกล้ามเนื้อ ตับ และสมอง ในหนูที่ได้รับการฉายรังสีขนาดสูงเพื่อทำลายการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก พบมีการสร้างเม็ดเลือดกลับมาเป็นปกติได้หลังการปลูกถ่าย[20] นอกจากนี้เมื่อนำเซลล์ไขกระดูกมาปลูกถ่ายในหนูที่ได้รับการฉายรังสีขนาดสูง และมีการอุดตันของหลอดเลือดแดงโคโรนารี พบว่ามีการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์เยื่อบุ

เอ็นโดธีเลียม[21] มีการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากสมองของสัตว์ทดลองไปปลูกถ่ายให้สัตว์ตัวอื่น ทำให้เกิดเซลล์ประสาทและเซลล์ตัวประกอบอื่น ๆ ในระบบประสาท เซลล์ที่เกิดใหม่ที่มีหน้าที่สร้าง myelin หรือฉนวนคลุมรอบเส้นประสาทก็ทำงานได้เช่นเดียวกับเซลล์ปกติ[22]

Adult stem cell แม้จะมีความสามารถในการเจริญไม่ดีเท่า embryonic stem cell แต่อาจจะเหมาะสมกว่าในการนำมาใช้ในการรักษา ทั้งนี้เพราะส่วนใหญ่จะใช้เซลล์ต้นกำเนิดของตนเอง จึงไม่มีปัญหาทางจริยธรรม และไม่มีปัญหาทางภูมิคุ้มกัน adult stem cell ที่นำมาใช้บ่อย ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก เลือด เลือดสายสะดือ และ mesenchymal stem cell เป็นต้น ซึ่งนักวิทยาศาสตร์รู้จักเซลล์ต้นกำเนิดเหล่านี้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ดีการใช้เซลล์ต้นกำเนิดของตนเองไม่สามารถใช้รักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ และในผู้สูงอายุ เซลล์ต้นกำเนิดอาจมีศักยภาพในการเจริญและแบ่งตัวได้น้อยลง

ในปัจจุบันมีรายงานเบื้องต้นว่า เซลล์ไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด[23] รวมทั้ง endothelial progenitor cell (EPC เมื่อให้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหัวใจหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดโคโรนารี ทำให้การทำงานของหัวใจดีขึ้นและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น นอกจากนี้มีรายงานในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดสมองตีบที่ได้รับเซลล์ไขกระดูก พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น

อย่างไรก็ตาม แม้ขณะนี้จะมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการนำ adult stem cell มาใช้รักษาโรคต่าง ๆ ที่เกิดจากความเสื่อม หรือเกิดภยันตรายต่าง ๆ ทำให้มีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ด้อยประสิทธิภาพลง แต่งานวิจัยส่วนใหญ่ยังเป็นงานวิจัยเบื้องต้น มีงานวิจัยชนิดที่เป็น randomized double blind control study จำนวนไม่มาก แพทย์และนักวิทยาศาสตร์จำเป็นต้องทำวิจัยเรื่องเซลล์ต้นกำเนิดนี้ให้มากขึ้น โดยศึกษา adult stem cell ทั้งในด้านลึกและด้านกว้าง ในด้านลึก ควรศึกษากลไกของการเกิด plasticity การเพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิด การควบคุมให้ adult stem cell เปลี่ยนเป็นเซลล์ที่ต้องการ สำหรับการประยุกต์ใช้ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งใดจะดีที่สุด จะใช้เซลล์ที่ไม่ต้องแยก หรือใช้ CD34+ หรือ CD133+ cell หรือใช้เซลล์ที่ได้รับการเพาะเลี้ยงให้เป็นเซลล์ที่ต้องการแล้ว รวมทั้งวิธีการให้เซลล์ต้นกำเนิดว่าจะฉีดเข้าบริเวณอวัยวะหรือเนื้อเยื่อนั้นโดยตรง หรือฉีดเข้าหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงอวัยวะนั้น และเมื่อปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแล้ว มีการสร้างเซลล์และเนื้อเยื่ออื่นเกิดขึ้น เซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นจะทำหน้าที่ได้เหมือนกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อปกติหรือไม่

สรุป

ความรู้และงานวิจัยเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดได้จุดประกายให้เกิดความหวังว่าจะสามารถนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ ที่เกิดจากความเสื่อม ภยันตราย และการตายของเซลล์เนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ ได้ อย่างไรก็ตามยังมีปัญหาและอุปสรรค โดยเฉพาะปัญหาจริยธรรมในการใช้ embryonic stem cell สำหรับ adult stem cell ขณะนี้มีการศึกษาวิจัยกันมากขึ้น แต่ยังจำเป็นต้องรองานวิจัยพื้นฐานต่างๆเกี่ยวกับกลไกของการเกิด plasticity การเพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิด และการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกในประชากรจำนวนมาก จึงจะสรุปได้แน่นอนว่าเซลล์ต้นกำเนิดจะนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคต่าง ๆ ดังกล่าวได้ผลดี

เอกสารอ้างอิง

1. Annas GJ, Caplan A, Elias S. Stem cell politics, ethics and medical progress. Nature Med 1999;5:1339-41.
2. Thomson JA, Itskovitz - Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-7.
3. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. Can stem cells cross lineage boundaries? Nature Med 2001;7:393-5.
4. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Hegrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 2001;344:175-81.
5. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Applelbaum F, Chauncey TR, Clift RA, et al. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1998;338:962-8.
6. Issaragrisil S, Visuthisakchai S, Suvatte V, Tanphaichitr VS, Chandanayingyong D, Schreiner T, Kanokpongsakdi S, Siritanaratkul N, Piankijagum A. Cord blood transplantation in a patient with thalassemia. N Engl J Med 1995;332:367-9.
7. Rocha V, Gluckman E. Clinical use of umbilical cord blood hemato-poietic stem cells. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:34-41.
8. Maloney DG, Sandmaier BM, Mackinnon S, Shizuru JA. Nonmyeloablative transplantation. Hematology 2002;392-421.
9. Kehat I, Kanyagin - Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. J Clin Invest 2001; 108:407-14.
10. Hescheler J, Fleischmann BK, Lentini S, Mattsev VA, Rohwedel J, Wobus AM, Addicks K. Embryonic stem cells : a model to study structural and functional properties in cardiomyogenesis. Cardiovasc Res 1997;36:149-62.
11. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin P, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structure to pancreatic islets. Science 2001;292:1389-94.
12. Okabe S, Forsberg - Nilsson K, Spiro AC, Segal M, McKay RD. Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurous from embryonic stem cells in vitro. Mech Dev 1996;59:89-102.
13. Svendsen CN, Caldwell MA, Ostenfeld T. Human neural stem cells: isolation, expansion and transplantation. Brain Patho 1999;9:433-513.
14. Kaufman DS, Hanson ET, Lewis RL, Auerbach R, Thomson JA. Hematopoietic colony -forming cells derived from human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:0716-21.
15. Folkerth RD, Durso R. Survival and proliferation of nonneural tissues, with obstruction of cerebral ventricles, in a parkinsonian patient treated with fetal allografts. Neurology 1996;46: 1219-25.
16. McDonald JW., Liu X-Z, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. Nature Med 1999;5:1410-2.
17. Ferrari G, Cusella - De Angelis G, Colette M, Paolucci E, Stornaivola A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow - derived myogenic progenitors. Science 1998; 279:1528-30.
18. Woodburg D, Schwartz EJ, Prockup DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res 2000; 61:364-70.
19. Morrison SJ. Stem cell potential : Can anything make anything? Curr Biol 2000;11:R7- R9.
20. Goodell MA, Jackson KH, Majka SM, Mi T, Wang H, Pocius J, et al. Stem cell plasticity in muscle and bone marrow. Ann NY Acad Sci 2001;938:208-10.
21. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410:640-1.
22. Zhang SC, Ge B, Duncan ID. Adult brain retains the potential to generate oligodendroglial progenitors with extensive myelination capacity. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:4089-94.
23. Hertenstein B, Meyer GP, Wollert J. Bone marrow cell transfer for treatment of acute myocardial infarction : 18 months follow-up data from the randomized-controlled BOOST trial. Bone Marrow Transplant 2006;37 suppl1:s62.