

# Future Cancer Management with Stem Cell Knowledge and Technology

Sorapop Kiatpongsan MD<sup>\*,\*\*</sup>,  
Apiwat Mutirangura MD, PhD<sup>\*\*\*,\*\*\*\*</sup>, Yuen Tannirandom MD<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

<sup>\*\*</sup> Chulalongkorn Gene and Stem Cell Therapy Research Program

<sup>\*\*\*</sup> Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

<sup>\*\*\*\*</sup> Molecular Biology and Genetics of Cancer Development Research Unit, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

---

*Cancer has been proposed as a result of abnormal control of growth and development of stem cells for more than century. This is the "cancer stem cell hypothesis". Both cancer and stem cells share many common especial properties. They are immortal and have good differentiation potential. In addition, organogenesis and carcinogenesis are very similar processes. Recently, more evidence and convincing data from stem cell biology research are supporting this concept. Furthermore, the research provides new promising approaches for cancer diagnosis and treatment based on stem cell knowledge and technology. Upcoming data and evidence may revolutionize cancer management, making it more effective and safer.*

**Keywords:** Stem cell, Cancer, Carcinogenesis, Cancer stem cell hypothesis, Symmetric division, Asymmetric division

**J Med Assoc Thai 2006; 89 (8): 1322-32**

**Full text. e-Journal:** <http://www.medassocthai.org/journal>

---

Cancer stem cell hypothesis has been proposed for more than a century<sup>(1)</sup>. Cancer was viewed as a result of aberrant control of stem cell self renewal and differentiation. However, this concept had not been thoroughly verified and validated due to limited knowledge and technology in stem cell biology. Now, in the stem cell era, more data is available to support cancer stem cell hypothesis<sup>(2,3)</sup>. Moreover, advances in stem cell biology research will not only provide more understanding on carcinogenesis but also open new therapeutic approaches that might be more effective with less adverse reactions than traditional approaches.

### Stem cell biology and cancer biology

Stem cells and cancer cells share many special properties such as the capacity of self renewal, the ability to differentiate, their active telomerase expression, the activation of antiapoptotic pathways, the increased

membrane transporter activity, and the ability to migrate and metastasize. There are several stem cell markers that are also expressed by cancer cells, for example, CD 44, alpha 6 integrin, beta 1 integrin, and CD 133 (prominin)<sup>(3-5)</sup>.

Cancer stem cells have been recently demonstrated and characterized in many kinds of malignancies<sup>(3-5)</sup> especially in leukemia<sup>(6)</sup>, breast cancer<sup>(7)</sup> and nervous system cancers<sup>(8)</sup>. These cancer stem cells have been proved to be crucial origin in carcinogenesis, have a strong influence on tumor characteristics, and also have an important role on the clinical course of various cancers<sup>(3-8)</sup>. Self renewal capacity is presumably the key factor for tumorigenesis, whereas differentiation potential is suspected to be the cause of tumor phenotypic heterogeneity. However, there are some distinct characteristics that make cancer cells different from classic stem cells. Although cancer cells have a self renewal property through the same pathways and signaling molecules as ordinary stem cells such as Wnt, Hedgehog, and Notch, their pathways are dys-regulated. This results in uncontrolled growth and expansion of tumor cells<sup>(3-5)</sup>.

---

Correspondence to : Kiatpongsan S, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Rama 4 Rd, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand. Phone: 0-1694-5595, 0-2256-4241, E-mail: ksorapop@yahoo.com.

### **Organogenesis, homeogenesis and carcinogenesis**

Organogenesis is the important event in the early period of intrauterine life. This is composed of complicated pathways and regulations. Each specific organ has to be arranged in the appropriate anatomical position to ensure the normal structure of the fetus. Moreover, each specialized cell has to be allocated into different locations of the organ for proper organ function. There are a number of data and evidences that cell to cell interactions play an important role on organ formation<sup>(3)</sup>. The detailed mechanism of each organ development during embryonic period is still a mystery. Organogenesis requires proper development and differentiation of embryonic stem cells into various types of cell with different degrees of differentiation in each organ. Harmonization among cells within the same tissue, tissues within the same organ and organs within the body are crucial for normal growth and developmental processes. Disruption in any parts of these sophisticated pathways and regulatory systems may result in malformations or congenital anomalies<sup>(3-5)</sup>.

On the other hand, homeogenesis is the key mechanism to keep a balance between cell loss and cell replenishment during the later period of life and to ensure proper function of the organs<sup>(3)</sup>. This means that cell loss and renewal should be controlled in an appropriate proportion. Normally, cell loss could result from cell death and apoptosis. In addition, loss may be a consequence of tissue damage or injuries. For cell replacement, stem cell presumably resides in every tissue to supply new cells for the whole period of life. This could be possible because of exceptional unlimited self renewal property of stem cells<sup>(2-5)</sup>. However, this special property declines with aging<sup>(2,3)</sup>. Moreover, stem cells are vulnerable to mutation with their increasing age because of the longer exposure time and the additional dividing cycles when compared with other types of cells<sup>(2-5)</sup>.

Classical model of carcinogenesis proposed that cell and tissue transformation results from random mutation and subsequent clonal selection<sup>(2-5)</sup>. In this hypothesis, any cells could be the target of mutation and eventually carcinogenesis. With cancer stem cell hypothesis, carcinogenesis is viewed as dysregulation of self renewal pathways of tissue stem cells or progenitor cells<sup>(1-5)</sup>. This abnormality is selectively on tissue stem cell population. As a result, dysregulated stem cells may undergo further genetic or epigenetic changes to be fully transformed<sup>(3)</sup>. Then epigenetic controls that normally play important roles on stem cell differentiation will certainly contribute to tumor pheno-

typic heterogeneity. The cancer stem cell hypothesis has dramatically changed the conventional concept of carcinogenesis and clinical implications of basic principles in cancer biology ranging from early detection, therapeutic approaches to cancer prevention.

In addition, with cancer stem cell hypothesis, tissue or animal models resembling all the carcinogenic steps found in human cancers can be accurately produced for experimental research and to study basic cancer biology. There was a report that expression of c-Met and c-Myc driven by the mammary-specific promotor mammary tumor virus failed to produce carcinoma in differentiated mammary cells. However, these genes transduced into primitive cells could finally produce mammary carcinomas<sup>(9)</sup>. This is an example of application of cancer stem cell hypothesis.

Knowledge on stem cell niche is also very helpful to understand stromal epithelial interactions during tumorigenesis and tumor metastasis. Stem cell "homing" receptors, for example CXCR4, play an important role on metastases in various types of tumors such as breast and prostate cancers<sup>(10,11)</sup>. Cancer-associated fibroblasts might have an effect on tissue angiogenesis and consequently promote tumor growth and development<sup>(12)</sup>.

Moreover, knowledge in stem cell biology could explain the clinical course of metastasis. Many patients with newly diagnosed breast and prostate cancers have micrometastasis in bone marrow demonstrated by immunochemical staining<sup>(13)</sup>. However, up to 50% of these cases have not developed clinically significant macroscopic metastasis. With increasing knowledge in stem cell biology, this may be explained by the concept of "tumor dormancy". Metastatic cancer stem cells may remain in quiescent G<sub>0</sub> state and undergo self renewal and differentiation processes only when there is appropriate signal activation from their micro-environment (their niche).

### **Symmetric and asymmetric divisions<sup>(6,14,15)</sup>**

Symmetric division is the process that occurs during normal development. Symmetric stem cell self renewal by symmetric division will result in stem cell expansion. The process is tightly regulated by signals from surrounding cells and tissues (microenvironment). Stem cells then multiply and get into the processes of proliferation, lineage commitment, cell migration, terminal cell differentiation and then apoptosis of fully differentiated cells. This is the main type of cell division during organogenesis during embryonic period. Symmetric self renewal of stem cells also occurs in carcino-

genesis. However, this process is dysregulated resulting in cancer stem cell development and expansion. If these cancer stem cells are disseminated, they might remain dormant or may be reactivated in metastatic sites depending on signals from microenvironment. In contrast, dissemination of differentiated tumor cells will result in only clinically insignificant micrometastasis because these cells have no self renewal capacity.

Asymmetric division is the different process of cell division. During normal tissue homeostasis, asymmetric self renewal of stem cells plays an important role on stem cell maintenance and keeps the balance of cell loss and replenishment in each tissue. From one stem cell, there will be one stem cell and one transient amplifying and lineage committed cell produced.

The in-depth knowledge of these differences will be crucial for understanding and manipulating stem cells and cancer cells for future therapeutic purposes.

### **Clinical application of stem cell knowledge and technology in cancer medicine**

#### ***Application of stem cell knowledge in cancer risk assessment, early detection, and prevention***

With cancer stem cell hypothesis, because stem cells and progenitor cells are targets for transformation and tumor formation, cancer risk will be directly correlated to the number of stem cell targets. In addition, pathways that involve in increasing the amount of targeted cells should be considered in risk evaluation. For example, BRCA1, the hereditary breast cancer gene with previously unknown function, may be involved in the regulation of normal breast stem cell function<sup>(16)</sup>. The dysregulation of epigenetic controls of self renewal property has important influence on carcinogenesis. As a result, this should be counted into cancer risk estimation.

Markers for early detection of cancer will be developed from good stem cell models. Currently used tumor markers, such as CA125 for ovarian cancer and PSA in prostate cancers, are produced from differentiated tumor cells. If tumor markers from earlier stage of carcinogenesis can be identified, cancer screening would also be more effectively performed at the early stage.

Moreover, there are studies on molecular profiling and characterization of cancer stem cells. If a variety of molecular profiling of cancer stem cells can be mapped and correlated with clinical presentation, the prediction of future clinical courses of newly diagnosed patients could be obtained more accurately. This concept has already been tested and reported on for human breast cancers<sup>(7,17)</sup>.

For cancer prevention based on cancer stem cell hypothesis, the strategies should focus on reducing stem cell numbers because they are important targets for transformation and eventually carcinogenesis. Other methods to induce apoptosis or differentiation with less or loss of self-renewal capacity will finally decrease the risk of cancer development. Newly proposed interventions are the methods that correct or inhibit aberrant self renewal and differentiation of cancer stem cells from the early stages before being fully transformed<sup>(18)</sup>.

#### ***Application of stem cell knowledge in cancer therapy***<sup>(19)</sup>

Cancer stem cell hypothesis will revolutionize the main concepts of cancer therapy. Currently, the standard measured outcome of antineoplastic agents in both animal models and clinical trials is the shrinkage of the tumor. Tumor response is traditionally defined as the shrinkage of a tumor by at least 50%. However, in advanced cancers, tumor regression often does not correlate with increase in patient survival<sup>(20)</sup>. This might be explained by the inherent resistance of cancer stem cells to chemotherapeutic agents. The shrinkage of the tumor in these cases is presumably just an effect on the major differentiated cell component not the minor cancer stem cell component.

Based on the cancer stem cell concept, assessment of tumor response should be changed from reduction in size which cannot demonstrate the effect of antineoplastic agents on cancer stem cells. This should be the new intermediate end point that can reflect the effect on cancer stem cells and consequently can precisely predict the clinical outcome. For instance, time to tumor progression after antineoplastic agent administration may more accurately reveal therapeutic efficacy on cancer stem cells.

Apart from the measurement of tumor response, chemotherapeutic agents themselves should be developed or modified to directly target the cancer stem cells. This would correct the underlying pathology at the original point with hopefully better clinical outcomes both in increasing survival time and preventing tumor recurrence.

#### ***Application of stem cell knowledge in therapeutic resistance***

Normally stem cells have special properties that support their survival and resistance to apoptosis. During normal mammary involution following lactation, there is massive apoptosis of differentiated cells, whereas stem cells are spared and then regenerate in subsequent pregnancies. In addition, hematopoietic

stem cells in the bone marrow are not ablated by non-meloablative doses of chemotherapy and are able to regenerate a normal hematopoietic system after only several weeks. As with normal stem cells, cancer stem cells may also display increased resistance to chemotherapeutic agents compared with more differentiated cells that mainly comprise the bulk of tumors.

There are several molecular mechanisms that may contribute to the resistance to antineoplastic agents and to apoptosis of cancer stem cells. These might include (I) cell cycle kinetics. Most cancer stem cells are not cycling and are in  $G_0$  and thus are resistant to cell cycle-specific chemotherapeutic agents<sup>(21)</sup>. (II) DNA replication and DNA repair mechanisms. Stem cells may be resistant to DNA-damaging agents by being able to undergo asynchronous DNA synthesis in addition to displaying enhanced DNA repair<sup>(22,23)</sup>. (III) During asynchronous DNA synthesis, the parental "immortal" DNA strand is always retained in the stem cell and not the differentiating progeny. This process may be regulated by P53. This prevents the stem cell compartment from accumulating mutations associated with replication or from being affected by DNA-damaging agents<sup>(24)</sup>. (IV) Antiapoptotic proteins. Stem cells express higher levels of antiapoptotic proteins, such as members of the Bcl-2 family and inhibitors of apoptosis, than do differentiated cells<sup>(25)</sup>. (V) Transporter proteins. Stem cells express higher levels of transporter proteins, such as ABCG2 (BCRP), as well as P-glycoprotein<sup>(26)</sup>.

The development of immunologic approaches to cancer therapy may also be influenced by the concept of cancer stem cells. Many of these therapies have mainly involved attacking cells that express tumor-specific antigens. Most of these antigens are exclusively expressed in differentiated tumor cells. Cancer stem cells that do not express these antigens may consequently not be affected by immunologic based interventions.

#### Future directions

Targeted therapy is currently a promising concept for cancer treatment. Imatinib targeting BCR-Abl is quite successful in CML cases. The majority of patients have gone into the remission phase by imatinib treatment. However, after withdrawal of imatinib, the diseases reappeared with the kinetic pattern predictable by a stem cell model<sup>(27)</sup>. As a result, to eradicate cancer a therapeutic approach that directly targets cancer stem cells is certainly required. Nevertheless, this approach must spare normal stem cells to maintain homeostasis.

This is quite a challenging issue because normal stem cells and cancer stem cells have shared many common pathways especially in the self renewal property.

#### Conclusion

With more data and evidence supporting cancer stem cell hypothesis, traditional concepts in cancer approaches will necessarily be revised. To eradicate cancer, elimination of cancer stem cells is definitely needed while preserving normal stem cells. More understanding in cancer stem cell biology will be an important basis for developing new approaches for both cancer diagnosis and treatment. Hopefully, future cancer management will be consequently more effective and safer with advances in stem cell knowledge and technology.

#### References

1. Cohnheim J. Ueber entzündung und eiterung. *Path Anat Physiol Klin Med* 1867; 40: 1-79.
2. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-11.
3. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea - a paradigm shift. *Cancer Res* 2006; 66: 1883-90.
4. Guo W, Lasky JL 3rd, Wu H. Cancer stem cells. *Pediatr Res* 2006; 59: 59R-64R.
5. Polyak K, Hahn WC. Roots and stems: stem cells in cancer. *Nat Med* 2006; 12: 296-300.
6. Huntly BJ, Gilliland DG. Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 311-21.
7. Dontu G, El-Ashry D, Wicha MS. Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 193-7.
8. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 2004; 23: 7267-73.
9. Welm AL, Kim S, Welm BE, Bishop JM. MET and MYC cooperate in mammary tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4324-9.
10. Smith MC, Luker KE, Garbow JR, Prior JL, Jackson E, Piwnica-Worms D, et al. CXCR4 regulates growth of both primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 8604-12.
11. Darash-Yahana M, Pikarsky E, Abramovitch R, Zeira E, Pal B, Karplus R, et al. Role of high expression levels of CXCR4 in tumor growth, vascularization, and metastasis. *FASEB J* 2004; 18: 1240-2.

12. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-48.
13. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 793-802.
14. Rajaraman R, Rajaraman MM, Rajaraman SR, Guernsey DL. Neosis - a paradigm of self-renewal in cancer. *Cell Biol Int* 2005; 29: 1084-97.
15. Lu B, Jan L, Jan YN. Control of cell divisions in the nervous system: symmetry and asymmetry. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 531-56.
16. Foulkes WD. BRCA1 functions as a breast stem cell regulator. *J Med Genet* 2004; 41: 1-5.
17. Chang CC. Recent translational research: stem cells as the roots of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006; 8: 103.
18. Sell S. Cancer Stem Cells and Differentiation Therapy. *Tumour Biol* 2006; 27: 59-70.
19. Galmozzi E, Facchetti F, La Porta CA. Cancer stem cells and therapeutic perspectives. *Curr Med Chem* 2006; 13: 603-7.
20. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
21. Venezia TA, Merchant AA, Ramos CA, Whitehouse NL, Young AS, Shaw CA, et al. Molecular signatures of proliferation and quiescence in hematopoietic stem cells. *PLoS Biol* 2004; 2: e301.
22. Cairns J. Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 10567-70.
23. Park Y, Gerson SL. DNA repair defects in stem cell function and aging. *Annu Rev Med* 2005; 56: 495-508.
24. Rambhatla L, Ram-Mohan S, Cheng JJ, Sherley JL. Immortal DNA strand cosegregation requires p53/IMPDH-dependent asymmetric self-renewal associated with adult stem cells. *Cancer Res* 2005; 65: 3155-61.
25. Wang S, Yang D, Lippman ME. Targeting Bcl-2 and Bcl-XL with nonpeptidic small-molecule antagonists. *Semin Oncol* 2003; 30(Suppl 16): 133-42.
26. Abbott BL. ABCG2 (BCRP): a cytoprotectant in normal and malignant stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 63-72.
27. Michor F, Hughes TP, Iwasa Y, Branford S, Shah NP, Sawyers CL, et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature* 2005; 435: 1267-70.

## การดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งในอนาคตด้วยความรู้และเทคโนโลยีเซลล์ต้นกำเนิด

สรภพ เกียรติพงษ์สาร, อภิวัดน์ มุทิตรางกูร, เยื่อน ตันนิรันดร

มะเร็งถูกสันนิษฐานเป็นเวลานานกว่าศตวรรษว่าอาจเกิดขึ้นจากความผิดปกติของกลไกควบคุมการเจริญเติบโตและการพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิด หรือเป็นที่รู้จักในชื่อ “สมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง” พบว่าทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ต้นกำเนิดมีคุณลักษณะที่เหมือนกันหลายประการ ประเด็นที่สำคัญได้แก่ ความเป็นอมตะ และศักยภาพในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ นอกจากนี้กระบวนการสร้างอวัยวะและกระบวนการเกิดมะเร็งยังเป็นกระบวนการที่คล้ายคลึงกันมาก ในปัจจุบันข้อมูลและหลักฐานที่เพิ่มขึ้นจากการศึกษาวิจัยด้านชีววิทยา เซลล์ต้นกำเนิดช่วยสนับสนุน “สมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง” และจะเป็นพื้นฐานไปสู่การพัฒนาการตรวจวินิจฉัย และการรักษาโรคมะเร็งวิธีการใหม่ บนพื้นฐานความรู้และเทคโนโลยีเซลล์ต้นกำเนิด คาดว่าความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่กำลังเพิ่มมากขึ้น จะช่วยปฏิรูปแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งในอนาคตให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

“สมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง” ได้รับการกล่าวถึงเป็นเวลานานกว่าศตวรรษ<sup>(1)</sup> โดยคาดว่ามะเร็งเป็นผลมาจากความผิดปกติของการควบคุมการแบ่งตัวทดแทนตัวเองและการพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิด หากแต่แนวคิดนี้ยังขาดข้อมูลและหลักฐานสนับสนุน เนื่องจากข้อจำกัดด้านความรู้และเทคโนโลยีทางชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิด จนกระทั่งในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาที่ความรู้ด้านเซลล์ต้นกำเนิดได้รับความสนใจและก้าวหน้าไปอย่างมาก จึงมีข้อมูลสนับสนุนสมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจำนวนมาก<sup>(2,3)</sup> นอกจากนั้นความรู้ทางชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิดระดับสูงยังช่วยเพิ่มความเข้าใจถึงกลไกการเกิดมะเร็งมากยิ่งขึ้น และอาจนำไปสู่แนวทางใหม่ในการรักษาโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น มีภาวะแทรกซ้อนลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาในปัจจุบัน

### ชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิดและชีววิทยาของมะเร็ง

เซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติพิเศษที่เหมือนกันหลายประการ ได้แก่ ความสามารถในการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเอง ศักยภาพในการเจริญพัฒนาการ การแสดงออกของเอนไซม์เทโลเมอเรส การกระตุ้นกลไกการยับยั้งโปรแกรมการตายของเซลล์ การเพิ่มความสามารถผ่านเข้าออกสารที่เยื่อหุ้มเซลล์ ความสามารถในการเคลื่อนย้ายและแพร่กระจาย มีโมเลกุลจำเพาะหลายชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถตรวจพบได้ในเซลล์มะเร็ง เช่น CD 44, alpha 6 integrin, beta 1 integrin และ CD 133 (prominin)<sup>(3-5)</sup> เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งได้รับการพิสูจน์ถึงการมีอยู่จริงและตรวจสอบคุณลักษณะในมะเร็งหลายชนิด<sup>(3-5)</sup> โดยเฉพาะในโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาว<sup>(6)</sup>, มะเร็งเต้านม<sup>(7)</sup> และมะเร็งของระบบประสาท<sup>(8)</sup> พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นจุดเริ่มต้นหลักของการเกิดมะเร็ง มีผลต่อลักษณะของเนื้องอก รวมทั้งมีบทบาทสำคัญต่อการดำเนินโรคทางคลินิกในมะเร็งหลากหลายชนิด<sup>(3-8)</sup> โดยคาดว่าความสามารถในการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเองเป็นองค์ประกอบสำคัญสำหรับการเกิดเป็นเนื้องอก ในขณะที่ศักยภาพในการเจริญพัฒนาการไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ เป็นสาเหตุหลักของความหลากหลายในส่วนประกอบของเซลล์ในก้อนเนื้องอก อย่างไรก็ตามมีลักษณะบางประการที่ทำให้เซลล์มะเร็งต่างจากเซลล์ต้นกำเนิดโดยทั่วไป กล่าวคือแม้เซลล์มะเร็งจะมีความสามารถในการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเอง ด้วยกลไกเดียวกัน และมีสารสื่อสัญญาณชนิดเดียวกันกับเซลล์ต้นกำเนิดอื่น ๆ ได้แก่ Wnt, Hedgehog และ Notch หากแต่มีการควบคุมการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเองที่ผิดปกติไป จึงทำให้เกิดการเพิ่มจำนวน

และการขยายขนาดที่ไม่สามารถควบคุมได้ของเซลล์เนื้องอก<sup>(3-5)</sup>

### กระบวนการสร้างอวัยวะ กระบวนการควบคุมภาวะสมดุลของร่างกาย และกระบวนการเกิดมะเร็ง

กระบวนการสร้างอวัยวะเป็นขั้นตอนสำคัญของการพัฒนาการในระยะแรกของชีวิตในครรภ์ ประกอบไปด้วย กลไกและการควบคุมที่สลับซับซ้อน แต่ละอวัยวะจะต้องถูกจัดเรียงอย่างแม่นยำในตำแหน่งที่ถูกตั้งเพื่อให้เกิดรูปร่างที่ปกติ นอกจากนั้นการจัดเรียงของเซลล์จำเพาะแต่ละชนิดภายในอวัยวะต่าง ๆ มีความสำคัญเพื่อให้เกิดการทำงานได้อย่างถูกต้องเป็นปกติ มีข้อมูลและหลักฐานจำนวนมากว่าปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสร้างอวัยวะ<sup>(3)</sup> ทั้งนี้กลไกระดับลึกเกี่ยวกับการสร้างอวัยวะต่าง ๆ ในระยะตัวอ่อนยังคงเป็นเรื่องที่ต้องศึกษาค้นคว้าอีกมาก กระบวนการสร้างอวัยวะนี้ต้องอาศัยกระบวนการเจริญและพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อนไปเป็นเซลล์จำเพาะชนิดต่าง ๆ ในระยะที่แตกต่างกันอย่างเหมาะสม ความสอดคล้องและสมดุลของแต่ละเซลล์ในเนื้อเยื่อเดียวกัน แต่ละเนื้อเยื่อในอวัยวะเดียวกัน และแต่ละอวัยวะภายในร่างกาย เป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้การเจริญเติบโตและการพัฒนาการจากระยะตัวอ่อนสู่วัยทารกดำเนินไปเป็นปกติ ความผิดพลาดหรือปัจจัยที่ขัดขวางกระบวนการและกลไกควบคุมการสร้างอวัยวะที่ซับซ้อนนี้ อาจเป็นผลให้เกิดความพิการแต่กำเนิดขึ้นได้<sup>(3-5)</sup>

กระบวนการควบคุมภาวะสมดุลของร่างกาย ถือเป็นกลไกหลักสำคัญที่จะทำให้ร่างกายสามารถควบคุมปริมาณเซลล์เดิมที่ลดจำนวนลงไปกับเซลล์ที่สร้างขึ้นใหม่เพื่อทดแทน ให้อยู่ในระดับใกล้เคียงกันเพื่อให้อวัยวะต่าง ๆ คงความสามารถในการทำงานได้เป็นปกติ<sup>(3)</sup> โดยกระบวนการนี้จะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องภายหลังจากการสร้างอวัยวะเสร็จสมบูรณ์แล้ว โดยทั่วไปเซลล์จะลดจำนวนลงจากการตายหรือจากภาวะการบาดเจ็บ สำหรับการสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นทดแทนนั้น สันนิษฐานว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่มีอยู่โดยทั่วไปตามอวัยวะต่าง ๆ จะเป็นแหล่งผลิตเซลล์ใหม่ทุกชนิดขึ้นทดแทนในแต่ละอวัยวะตลอดชีวิต โดยอาศัยคุณสมบัติพิเศษของเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเองได้อย่างไม่จำกัด<sup>(2-5)</sup> และมีศักยภาพในการเจริญพัฒนาการไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ได้อย่างหลากหลาย อย่างไรก็ตามพบว่าคุณสมบัติพิเศษนี้จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น<sup>(2,3)</sup> ทั้งนี้การที่เซลล์ต้นกำเนิดมีอายุชัวยาวนานและผ่านวงจรการแบ่งเซลล์ซ้ำ ๆ จำนวนมาก จึงทำให้มีโอกาสที่จะเกิดการกลายพันธุ์หรือความผิดปกติของโครโมโซมได้ง่ายกว่าเซลล์ชนิดอื่น<sup>(2-5)</sup>

ทฤษฎีดั้งเดิมของกระบวนการเกิดมะเร็งสันนิษฐานว่า การเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งของเซลล์หรือเนื้อเยื่อเกิดขึ้นแบบสุ่มและต่อมาเกิดการขยายเพิ่มจำนวนของเซลล์รูปแบบลักษณะเดียวกันจำนวนมาก<sup>(2-5)</sup> โดยแนวคิดนี้เซลล์ทุกเซลล์มีโอกาสใกล้เคียงกันที่จะเกิดการกลายพันธุ์และเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง สำหรับสมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง กระบวนการเกิดมะเร็งเป็นผลมาจากความผิดปกติในควบคุมการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเอง<sup>(1-5)</sup> จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งมีความจำเพาะกับเซลล์ต้นกำเนิดตามอวัยวะต่าง ๆ เซลล์ต้นกำเนิดจะสะสมการเปลี่ยนแปลงทั้งในระดับพันธุกรรมและการเปลี่ยนแปลงในระดับเหนือพันธุกรรม จนกระทั่งเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งอย่างสมบูรณ์<sup>(3)</sup> การควบคุมในระดับเหนือพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิด ในขณะที่เดียวกันก็เป็นกลไกที่ทำให้เกิดความหลากหลายในก้อนเนื้องอก สมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งได้เปลี่ยนแนวคิดด้านพยาธิกำเนิดของมะเร็งไปอย่างมาก และคาดว่าความเข้าใจทางชีววิทยาของมะเร็งที่เพิ่มขึ้นนี้ จะทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งในทางคลินิกทั้งในด้านการตรวจวินิจฉัย การรักษาและการป้องกันโรคต่อไปในอนาคต

นอกจากนั้น ด้วยสมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง จะช่วยให้สามารถพัฒนาสร้างแบบจำลองเนื้อเยื่อ และสัตว์ทดลอง ที่มีกระบวนการเกิดมะเร็งตรงตามกลไกขั้นตอนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจริงมากยิ่งขึ้น สำหรับใช้ในการศึกษาทดลองด้านชีววิทยาของมะเร็งต่อไป รวมถึงการสร้างแบบจำลองโรคมะเร็งในบางรูปแบบที่จะไม่สามารถสร้างขึ้นหากใช้ทฤษฎีการเกิดมะเร็งเดิม เช่น พบว่าการกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ c-Met และ c-Myc โดยไวรัสที่มีความจำเพาะกับ

เซลล์ต้นกำเนิดในเซลล์ต้นกำเนิดที่มีการเจริญพัฒนาการแล้วไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้ หากแต่วิธีการเดียวกันนี้สามารถกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้สำเร็จในเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้อเยื่อต้นกำเนิดที่ยังไม่มีการพัฒนาไปเป็นเซลล์จำเพาะ<sup>(9)</sup>

ความรู้เกี่ยวกับสภาพแวดล้อมของเซลล์ต้นกำเนิดก็เป็นอีกประเด็นที่สำคัญที่จะช่วยให้เข้าใจถึงปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์เยื่อเมสเซนไคม์และเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่อยู่ติดกัน ทั้งในช่วงการระยะการรื้อถอนก่อนเนื้องอกและระยะการแพร่กระจายของมะเร็ง โดยพบว่า "homing" receptors ของเซลล์ต้นกำเนิดเช่น CXCR4 มีบทบาทสำคัญในการแพร่กระจายของมะเร็งหลายชนิด<sup>(10,11)</sup> เช่น มะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมาก เซลล์ fibroblasts ที่สัมพันธ์กับกลุ่มเซลล์มะเร็งพบว่ามีส่วนสำคัญในการสร้างเส้นเลือดมาเลี้ยงก้อนเนื้องอก และเป็นผลให้ช่วยส่งเสริมการเพิ่มขนาดและการเติบโตของก้อนเนื้องอก<sup>(12)</sup>

นอกจากนี้ ความรู้ด้านชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิดยังช่วยอธิบายการดำเนินโรคในช่วงการแพร่กระจายของมะเร็ง โดยพบว่าผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมากมีการแพร่กระจายระดับจุลภาคไปยังไขกระดูกที่สามารถแสดงให้เห็นได้โดยการเทคนิคย้อมพิเศษ<sup>(13)</sup> แต่ผู้ป่วยถึงร้อยละ 50 ไม่มีการแสดงออกของการแพร่กระจายในระดับที่มีความสำคัญทางคลินิกในเวลาต่อมา ด้วยความรู้ด้านชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิดอาจช่วยอธิบายสิ่งที่เกิดขึ้นด้วยแนวคิดเรื่อง "tumor dormancy" กล่าวคือเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายไปตามที่ต่าง ๆ จะยังคงอยู่ในระยะ G<sub>0</sub> และจะมีการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเองและการเจริญพัฒนาการต่อเมื่อมีการกระตุ้นที่เหมาะสมจากสภาพแวดล้อมรอบข้างในบริเวณที่แพร่กระจายไป

#### การแบ่งเซลล์แบบสมมาตรและแบบไม่สมมาตร<sup>(6,14,15)</sup>

การแบ่งเซลล์แบบสมมาตรเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นในช่วงการเจริญเติบโตที่เกิดขึ้นตามปกติ คาดว่าการแบ่งเซลล์แบบสมมาตรในเซลล์ต้นกำเนิด เป็นกลไกหลักในการเพิ่มปริมาณเซลล์ต้นกำเนิด กระบวนการนี้จะถูกควบคุมโดยสัญญาณจากสภาวะแวดล้อมระดับจุลภาค โดยเซลล์ต้นกำเนิดจะเริ่มเข้าสู่ขั้นตอนการเพิ่มปริมาณ เริ่มการเจริญพัฒนาการไปเป็นเซลล์จำเพาะ การเคลื่อนย้ายไปอยู่ในบริเวณที่เหมาะสม จนกระทั่งเข้าสู่ระยะที่เป็นเซลล์จำเพาะชนิดต่าง ๆ และเกิดการตายตามโปรแกรมที่ได้ถูกกำหนดไว้ การแบ่งเซลล์แบบสมมาตรเป็นกระบวนการหลักในช่วงที่มีการสร้างอวัยวะต่าง ๆ ในระยะตัวอ่อน พบว่าการแบ่งเซลล์แบบสมมาตรเกิดขึ้นในกระบวนการเกิดมะเร็งเช่นกัน หากแต่มีการควบคุมการแบ่งตัวที่ผิดปกติ เมื่อเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีการแพร่กระจายไปตามที่ต่าง ๆ อาจมีการกระตุ้นให้เกิดการสร้างก้อนเนื้องอกขึ้นได้หากมีการกระตุ้นที่เหมาะสม แต่ในกรณีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งที่มีการพัฒนาการไปแล้ว จะก่อให้เกิดการแพร่กระจายระดับจุลภาคที่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก เนื่องจากขาดคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดในการแบ่งตัวขยายเพิ่มปริมาณ

การแบ่งเซลล์แบบไม่สมมาตรเป็นการแบ่งเซลล์ในรูปแบบที่ต่างออกไป โดยการแบ่งเซลล์แบบไม่สมมาตรจะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการควบคุมภาวะสมดุลของเซลล์ในร่างกาย โดยจะเป็นวิธีการที่ช่วยรักษาปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดในขณะที่สามารถสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นเพื่อทดแทนเซลล์ที่เดิมที่ลดลงไปในแต่ละอวัยวะ ด้วยวิธีการแบ่งเซลล์แบบไม่สมมาตร จากเซลล์ต้นกำเนิดหนึ่งเซลล์จะได้เซลล์ต้นกำเนิดลักษณะเดิมหนึ่งเซลล์ และเซลล์ที่ถูกกำหนดให้พัฒนาไปเป็นเซลล์จำเพาะขึ้นอีกหนึ่งเซลล์ ที่ไม่มีคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิด

คาดว่าความรู้ระดับลึกถึงกลไกการควบคุมและความแตกต่างของการแบ่งเซลล์แบบสมมาตรและแบบไม่สมมาตร จะมีความสำคัญต่อการเข้าใจและการควบคุมปรับเปลี่ยนเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์มะเร็งเพื่อการรักษาต่อไปในอนาคต



## การประยุกต์ความรู้และเทคโนโลยีเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อประโยชน์ทางคลินิกของโรคมะเร็ง

### การประยุกต์ความรู้เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการประเมินความเสี่ยง การตรวจกรอง และการป้องกันโรคมะเร็ง

จากสมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง ที่ว่าเซลล์ต้นกำเนิดเป็นเป้าหมายของการเปลี่ยนเป็นมะเร็งและการเกิดก้อนเนื้อออก ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งจึงมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณเซลล์ต้นกำเนิด นอกจากปริมาณของเซลล์ต้นกำเนิดแล้ว กลไกที่ช่วยเพิ่มปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดก็มีส่วนสำคัญในการประเมินความเสี่ยงดังกล่าว ตัวอย่างเช่น BRCA1 ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านม แต่เดิมยังไม่ทราบหน้าที่ที่ชัดเจน ต่อมาพบว่าอาจมีบทบาทในการควบคุมการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดในเต้านม<sup>(16)</sup> นอกจากนี้ ความผิดปกติของการควบคุมระดับเนื้อพันธุกรรมก็มีผลต่อความสามารถในการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเอง จึงควรนำมาช่วยในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งร่วมด้วย

จากความรู้เซลล์ต้นกำเนิดที่ก้าวหน้าขึ้น อาจทำให้สามารถค้นหาสารที่ช่วยตรวจกรองโรคมะเร็งในระยะแรกได้ดียิ่งขึ้น สารที่จะช่วยตรวจคัดกรองมะเร็งและตรวจ เช่น CA125 สำหรับมะเร็งรังไข่ หรือ PSA ในมะเร็งต่อมลูกหมาก สร้างขึ้นจากเซลล์ที่มีการเจริญและพัฒนาการแล้ว หากสามารถตรวจหาสารที่สร้างขึ้นจากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง หรือเซลล์ที่มีการพัฒนาการตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น อาจช่วยให้การตรวจกรองโรคทำได้รวดเร็วและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาถึงลักษณะจำเพาะที่แตกต่างกันในระดับโมเลกุลของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งแต่ละชนิด คาดว่าหากมีข้อมูลลักษณะจำเพาะในระดับโมเลกุลของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่หลากหลายมากพอ จะทำให้สามารถทำนายอาการแสดงทางคลินิก ธรรมชาติการดำเนินโรค ได้อย่างแม่นยำ เป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษา ปัจจุบันแนวคิดนี้ได้รับการค้นคว้าตรวจสอบและมีรายงานเบื้องต้นในโรคมะเร็งเต้านมแล้ว<sup>(7,17)</sup>

สำหรับการป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งนั้น มีจุดสำคัญที่การลดจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดเนื่องจากเป็นเซลล์กลุ่มเสี่ยงสูงที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง แนวคิดอื่นที่ถูกนำเสนอคือการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ตามโปรแกรม หรือทำให้มีการเจริญพัฒนาการและสูญเสียคุณสมบัติการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเองไป คาดว่า จะเป็นผลให้ลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลงได้ แนวคิดใหม่อื่น ๆ ได้แก่ การแก้ไข หรือหยุดความผิดปกติในการแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเอง และการพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งตั้งแต่วัยเริ่มต้นก่อนจะเปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็งอย่างสมบูรณ์<sup>(18)</sup>

### การประยุกต์ความรู้เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง<sup>(19)</sup>

สมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจะปฏิรูปแนวคิดหลักในการรักษาโรคมะเร็ง ในปัจจุบันตัวชี้วัดมาตรฐานของการตอบสนองต่อเคมีบำบัดทั้งในสัตว์ทดลองและการศึกษาวิจัยในมนุษย์ คือการลดลงของขนาดก้อนเนื้อออก โดยทั่วไปการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษามีเกณฑ์ที่ขนาดเนื้อออกลดลงมากกว่าร้อยละ 50 อย่างไรก็ตามพบว่าในมะเร็งระยะท้าย ขนาดก้อนเนื้อที่ลดลงมิได้มีความสัมพันธ์กับการอยู่รอดที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย<sup>(20)</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีภาวะดื้อต่อยาเคมีบำบัดของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง การลดลงของขนาดก้อนเนื้อออกเกิดขึ้นเพราะการทำลายเซลล์มะเร็งส่วนที่มีการเจริญพัฒนาการไปแล้ว มิใช่ส่วนของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่เป็นองค์ประกอบส่วนน้อยในก้อนเนื้อออกทั้งหมด

ด้วยแนวคิดเรื่องเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา จึงต้องคำนึงถึงตัวชี้วัดอื่นที่สามารถบ่งถึงการตอบสนองของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งต่อยาที่ใช้ในการรักษาด้วย มิใช่เพียงขนาดของก้อนที่ลดลงเท่านั้น คาดว่าตัวชี้วัดถึงการตอบสนองต่อการรักษาของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจะช่วยให้การทำนายการดำเนินโรคแม่นยำมากยิ่งขึ้น ตัวชี้วัดที่ถูกเสนอ ได้แก่ ระยะเวลาที่เกิดการเพิ่มขนาดของก้อนเนื้อออกขึ้นใหม่ภายหลัง สิ้นสุดการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจช่วยสะท้อนถึงผลของยาต่อเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งได้ในทางอ้อม

นอกจากการประเมินผลการรักษาแล้ว แนวทางการรักษามะเร็งควรจะมุ่งสู่เป้าหมาย คือ เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งโดยตรง ซึ่งคาดว่าจะเป็นการรักษามะเร็งที่ต้นกำเนิดของสาเหตุของการเกิดมะเร็งโดยตรง หวังผลว่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาทั้งในแง่ระยะเวลาการอยู่รอดที่ยาวนานขึ้น และการป้องกันการเกิดก้อนเนื้อออกขึ้นใหม่อีก

### การประยุกต์ความรู้เซลล์ต้นกำเนิดในกรณีเกิดการดื้อต่อการรักษา

โดยปกติเซลล์ต้นกำเนิดมีคุณสมบัติพิเศษที่จะช่วยให้สามารถอยู่รอด และต้านทานการเกิดการตายตามโปรแกรมที่กำหนดไว้ ตัวอย่างเช่น การเกิดการสลายเซลล์เด็มนที่เจริญพัฒนาเป็นเซลล์จำเพาะแล้วจำนวนมาก ภายหลังสิ้นสุดการให้มนบุตรในหญิงคลอดบุตร หากแต่เซลล์ต้นกำเนิดของเด็มนยังคงถูกสงวนรักษาไว้และสามารถสร้างเซลล์เด็มนจำนวนมากเพื่อการผลิตน้ำนมได้ใหม่ในครรภ์ถัดไป นอกจากนี้ในกรณีของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดไขกระดูก พบว่าหากได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดต่ำ เซลล์ต้นกำเนิดเหล่านี้จะสามารถพัฒนาซ่อมสร้างเซลล์ในระบบเลือดทุกชนิดขึ้นใหม่ได้ในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ ด้วยคุณสมบัติเช่นเดียวกับเซลล์ต้นกำเนิดทั่วไป เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจึงอาจมีคุณสมบัติพิเศษที่จะเกิดการต้านทานต่อยาเคมีบำบัดได้มากกว่าเซลล์มะเร็งอื่น ๆ ในก้อนเนื้อออกเดียวกัน ที่มีการเจริญพัฒนาและสูญเสียคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดไปแล้ว

กลไกระดับโมเลกุลของการต้านทานต่อการตายตามโปรแกรมที่กำหนดไว้และต่อยาเคมีบำบัดของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง สันนิษฐานว่าอาจเกิดจาก (I) ลักษณะทางจุลนาศาสตร์ของวงจรชีวิตของเซลล์ เนื่องจากพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งส่วนใหญ่ไม่เข้าสู่วงจรการแบ่งตัว โดยมักอยู่ในระยะ  $G_0$  จึงเป็นสาเหตุให้เกิดการดื้อต่อยาเคมีบำบัดชนิดที่มีความจำเพาะต่อการแบ่งตัวแต่ละระยะของวงจรชีวิตของเซลล์<sup>(21)</sup> (II) เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีกลไกต้านทานต่อการทำลายสารพันธุกรรม มีความสามารถในการสร้างสารพันธุกรรมแบบ asynchronous และมีความสามารถสูงกว่าเซลล์ทั่วไปในการซ่อมแซมสารพันธุกรรมที่ถูกทำลาย<sup>(22,23)</sup> (III) พบว่าในขณะที่เกิดการสร้างสารพันธุกรรมแบบ asynchronous สารพันธุกรรมส่วนที่มีความเป็นอมตะจะถูกเลือกเก็บไว้ในเซลล์ต้นกำเนิด ในขณะที่สารพันธุกรรมอีกส่วนจะถูกส่งต่อไปยังเซลล์ส่วนที่จะเกิดการพัฒนาไปเป็นเซลล์จำเพาะ คาดว่าขั้นตอนนี้ถูกควบคุมโดย  $P^{53}$  และสันนิษฐานว่ากลไกนี้เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดไม่เกิดการสะสมการกลายพันธุ์สารพันธุกรรม จากทั้งกระบวนการแบ่งตัวซ้ำ ๆ หรือ ยาเคมีบำบัดที่ทำลายสารพันธุกรรม<sup>(24)</sup> (IV) โปรตีนต่อต้านการตายของเซลล์ตามโปรแกรมที่กำหนดไว้ พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีการแสดงออกของโปรตีนต่อต้านการตายของเซลล์ตามโปรแกรมที่กำหนดไว้สูงกว่าเซลล์โดยทั่วไป เช่น สารในตระกูล Bcl-2<sup>(25)</sup> (V) โปรตีนขนส่ง เนื่องจากพบว่าในเซลล์ต้นกำเนิดมีโปรตีนขนส่ง เช่น ABCG2 (BCRP) และ P-glycoprotein<sup>(26)</sup> ในปริมาณที่มากกว่าเซลล์โดยทั่วไป

จากแนวคิดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง การรักษามะเร็งด้วยวิธีทางภูมิคุ้มกันก็อาจต้องมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมร่วมด้วย เนื่องจากการรักษาด้วยวิธีทางภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ มุ่งที่การทำลายเซลล์ที่มีการแสดงออกของสารจำเพาะบางชนิดที่พบในเซลล์ส่วนใหญ่ของก้อนเนื้อออก หากแต่สารจำเพาะเหล่านี้มักพบในเซลล์มะเร็งส่วนที่มีการเจริญพัฒนาการไปแล้วเท่านั้น การรักษาวิธีนี้จึงไม่อาจทำลายเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่เป็นแหล่งต้นกำเนิดของโรคและเป็นองค์ประกอบสำคัญของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งได้

### แนวทางในอนาคต

ปัจจุบันการรักษามะเร็งแบบจำเพาะต่อเป้าหมายได้รับความสนใจและเป็นความหวังสำคัญในการพัฒนาการรักษามะเร็ง ตัวอย่างเช่น การใช้ยา Imatinib ซึ่งจำเพาะต่อ BCR-Abl นั้น ประสบความสำเร็จดีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดชนิด CML โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองดี เข้าสู่ระยะสงบภายหลังได้รับการรักษาด้วยยา Imatinib อย่างไรก็ตามภายหลังการหยุดยา imatinib แล้วมีรายงานว่าเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคที่สามารถอธิบาย

โดยของแบบจำลองเซลล์ต้นกำเนิด<sup>(27)</sup> ด้วยเหตุนี้การที่จะกำจัดมะเร็งได้อย่างสมบูรณ์ จึงต้องอาศัยวิธีการที่มีเป้าหมายที่เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งโดยตรง แต่ทั้งนี้ต้องสามารถสงวนรักษาเซลล์ต้นกำเนิดปกติไว้ เพื่อให้ร่างกายยังคงรักษาสมดุลของการสูญเสียและการสร้างเซลล์ทดแทนจากเซลล์ต้นกำเนิดได้ แนวทางการรักษาที่มีเป้าหมายที่เซลล์ต้นกำเนิดโดยตรงนี้มีความยากและท้าทาย เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดปกติและเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง มีคุณสมบัติหลายประการที่คล้ายคลึงกัน รวมทั้งมีกลไกการแบ่งตัวทดแทนตัวเองที่เหมือนกัน

### สรุป

ด้วยข้อมูลและหลักฐานทางชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิดจำนวนมากที่สนับสนุนสมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง แนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งในปัจจุบันจึงอาจจะต้องมีการปรับเปลี่ยน การจะกำจัดมะเร็งได้อย่างสมบูรณ์ จำเป็นจะต้องทำลายเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง โดยที่สามารถสงวนรักษาเซลล์ต้นกำเนิดอื่นที่เป็นปกติไว้ ทั้งนี้ความรู้ความเข้าใจที่มากขึ้นด้านชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจะเป็นพื้นฐานสำคัญต่อการพัฒนาวิธีการตรวจวินิจฉัยและการรักษาโรคมะเร็งแนวใหม่ โดยหวังว่าจะช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในอนาคตมีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากยิ่งขึ้น ด้วยความก้าวหน้าของความรู้และเทคโนโลยีด้านเซลล์ต้นกำเนิด

---