บทฟื้นฟูวิชาการ • Review Article

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง

กุลธิดา กุลบุตร, โสพิศ วงศ์คำ
ภาควิชาชีวเคมี และ ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Cancer Stem Cells

Kunlathida Kunlabut, Sopit Wongkham
Department of Biochemistry and Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

ความรู้และความก้าวหน้าของเทคโนโลยีด้านเซลล์ต้นกำเนิด ได้เปิดประเด็นใหม่เกี่ยวกับชีววิทยาของมะเร็ง นักวิทยาศาสตร์พบว่าในเนื้อเยื่อมะเร็งมีเซลล์มะเร็งบางกลุ่มที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับเซลล์ต้นกำเนิดหรือที่เรียกว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (Cancer stem cells, CSC) เซลล์กลุ่มนี้แม้จะมีอยู่จำนวนเล็กน้อยในเนื้อเยื่อมะเร็ง แต่ก็มีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนการเจริญและขยายตัวของมะเร็ง การที่เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งสามารถแบ่งตัวทดแทนตัวเอง (Self-renewal) และสามารถพัฒนาเป็นเซลล์จำเพาะได้หลายชนิด (Multilineage differentiation) เหมือนเซลล์ต้นกำเนิดทั่วไปนั้น ทำให้สันนิษฐานว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของเซลล์ต้นกำเนิดปกติหรือ Progenitor cells ที่ยังคงคุณสมบัติการแบ่งตัวทดแทนตัวเอง แนวคิดเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งสามารถอธิบายพฤติกรรมและการดำเนินโรคของมะเร็งได้หลายบริบท เช่น เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นแหล่งกำเนิดของเซลล์มะเร็งอื่นๆ ที่ประกอบขึ้นเป็นก้อนมะเร็ง เป็นแหล่งของเซลล์มะเร็งที่มีคุณสมบัติดื้อต่อยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา ซึ่งเป็นสาเหตุของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง และหากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งหลุดลอกไปยังตำแหน่งใหม่ก็จะทำให้เกิดการแพร่กระจายของมะเร็งได้ ดังนั้นการพัฒนาการรักษามะเร็งโดยมุ่งกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งอาจเป็นหลักการสำคัญในการประคับประคองโรคหรือแม้แต่รักษามะเร็งให้หายขาดได้ นอกจากนี้การตรวจมะเร็งระยะแรกโดยอาศัยฐานความรู้ของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นสิ่งสำคัญที่ควรพัฒนาในลำดับแรกๆ

Knowledge and progress in stem cell technology provide a new insight into cancer biology. The rare population of malignant cells with the stem cell-like features, termed “cancer stem cells”, has been demonstrated to be essential for the development and growth of cancer. Self-renewal and capability to differentiate into multiple lineages are the parallel properties of cancer stem cells with those of normal stem cells. Given these similar features, it is postulated that cancer stem cells may arise by mutation of general stem cells or progenitor of stem cell with the retaining self-renewal property. The concept of cancer stem cells can explain the behavior and progression of tumor. For example, cancer stem cells can be the source of various malignant cells found in a primary tumor. They may be the reservoir of drug and radiation resistant cells that cause a treatment failure and recurrence of cancer. They can also give rise to distant metastases if they spread out the primary site. Therefore, eradication of cancer stem cells may be essential to achieve stable, long-lasting emission, and even a cure, of cancer. The development of early detection based on the concept of cancer stem cells is also an important priority to be established.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(3): 240-9 • Srinagarind Med J 2010; 25(3): 240-9

บทนำ

มะเร็งเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของทุกประเทศทั่วโลกมาหลายทศวรรษถึงปัจจุบัน ทำให้เกิดความสูญเสียอย่างมากทั้งในด้านเศรษฐกิจ สังคม และคุณภาพชีวิต สำหรับประเทศไทย จากสถิติสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2551[1] มะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆ ของสถิติการตายทั้งหมดและมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี องค์กรที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพและการวิจัยได้ระดมทุนและส่งเสริมความร่วมมือทางการวิจัยในการพัฒนาหาองค์ความรู้เกี่ยวกับมะเร็งในด้านต่างๆ เพื่อพัฒนาการป้องกัน การตรวจคัดกรองและการรักษามะเร็งที่มีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามการรักษามะเร็งให้หายขาดยังมีอัตราน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมด[2] ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการที่มะเร็งไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด การเกิดมะเร็งซ้ำ หรือเกิดการแพร่กระจายของมะเร็ง เป็นต้น

ความก้าวหน้าของเทคโนโลยีในการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิดในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ได้เปิดแนวคิด "เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (Cancer stem cell concept)" ซึ่งเป็นประเด็นใหม่ของการศึกษามะเร็งที่ได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์ด้านมะเร็งเป็นอย่างมาก เพราะนอกจากทำให้เข้าใจชีววิทยาของมะเร็งได้ดียิ่งขึ้นแล้วยังนำไปสู่แนวทางใหม่ในการรักษาโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นด้วย

เซลล์ต้นกำเนิด (Stem cells)

เซลล์ต้นกำเนิด หมายถึง เซลล์ตัวอ่อนที่ยังไม่พัฒนาเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะ (undifferentiated cells) และมีคุณสมบัติเฉพาะคือ สามารถแบ่งตัวทดแทนตัวเองได้ (Self-renewal) สามารถพัฒนาเป็นเซลล์จำเพาะที่มีรูปร่างแตกต่างและทำหน้าที่เฉพาะทางได้หลายชนิด (Multilineage differentiation)[3]

นักวิทยาศาสตร์ได้จำแนกเซลล์ต้นกำเนิดตามแหล่งที่เกิดและความสามารถในการพัฒนาเป็นเซลล์จำเพาะต่างๆ[3, 4] (รูปที่ 1) หากเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากไซโกต (zygote) จะมีศักยภาพสูงในการพัฒนาเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ได้ทุกชนิด เรียกว่ามีคุณสมบัติ Totipotency หากเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จาก inner cell mass ของตัวอ่อนในระยะ blastocyst เรียกว่าเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อน (embryonic stem cells) สามารถพัฒนาเป็นเซลล์ชนิดอื่นได้น้อยชนิดกว่าเซลล์ต้นกำเนิดในระยะ Totipotency แต่ยังสามารถสร้างเซลล์ของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ของร่างกายได้เกือบทุกชนิด ซึ่งเรียกว่ามีคุณสมบัติ Pluripotency เมื่อสิ่งมีชีวิตเจริญเติบโตขึ้นจะยังคงมีเซลล์ต้นกำเนิดอีกประเภทหนึ่งในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อเรียกว่า เซลล์ต้นกำเนิดตัวเต็มวัย (Adult stem cells) เซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้มีศักยภาพจำกัดในการพัฒนาเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ โดยสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ที่ประกอบขึ้นเป็นอวัยวะหรือเนื้อเยื่อนั้นๆ เท่านั้น เรียกว่ามีคุณสมบัติ Multipotency

การแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด

เซลล์ต้นกำเนิดมีความสามารถแบ่งตัว 2 แบบคือ การแบ่งตัวแบบสมมาตร (Symmetric division) และแบบอสมมาตร (Asymmetric division)[5] การแบ่งตัวลักษณะนี้เกิดขึ้นในระยะเริ่มแรกของการพัฒนาของตัวอ่อนที่ต้องการเพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดให้เพียงพอเพื่อเป็นต้นแบบในการสร้างอวัยวะและเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ ของร่างกาย ส่วนการแบ่งตัวแบบอสมมาตรจะได้เซลล์สองเซลล์ที่มีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน (รูปที่ 2ข) โดยที่เซลล์หนึ่งยังคงเป็นเซลล์ต้นกำเนิดแต่อีกเซลล์หนึ่งพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดอื่นที่ทำหน้าที่จำเพาะ (Differentiation) จะเห็นได้ว่าไม่ว่าจะเป็นการแบ่งตัวแบบใด จะได้เซลล์อย่างน้อยหนึ่งเซลล์ที่คงคุณสมบัติทุกประการของเซลล์ต้นกำเนิดไว้ ซึ่งคุณลักษณะนี้เป็นคุณสมบัติเฉพาะตัวของเซลล์ต้นกำเนิดเรียกว่า การแบ่งตัวทดแทนตัวเอง ดังนั้นไม่ว่าเซลล์ต้นกำเนิดจะแบ่งตัวกี่ครั้งก็ตาม จะยังคงมีเซลล์ต้นกำเนิดอยู่ตลอดไปและสามารถแบ่งตัวได้เรื่อยๆ ไม่มีที่สิ้นสุด

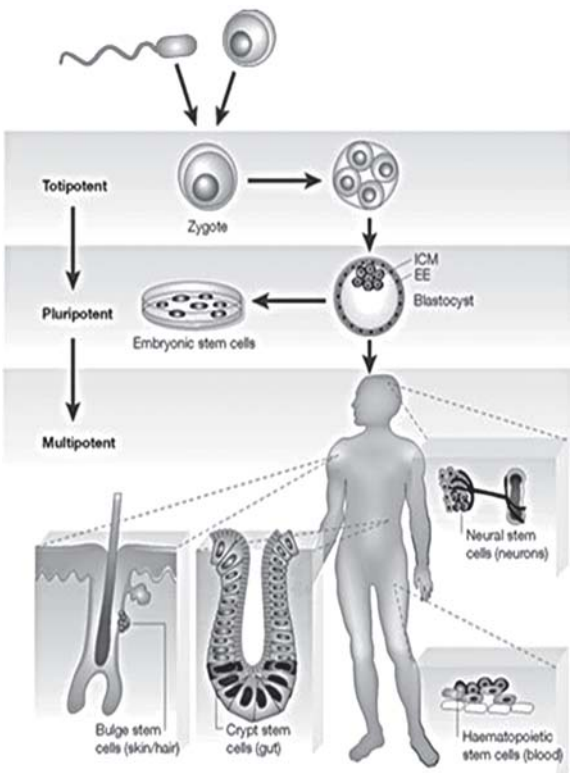
การที่เซลล์ต้นกำเนิดสามารถแบ่งตัวแบบอสมมาตรเพื่อพัฒนาเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ที่ทำหน้าที่จำเพาะนั้น ทำให้เกิดความหลากหลายของเซลล์ที่ประกอบขึ้นเป็นเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ มีการจัดโครงสร้างของเซลล์แบบลำดับขั้น (Hierarchy organization) โดยมีเซลล์ต้นกำเนิดเป็นเซลล์แรกเริ่มที่ให้กำเนิดเซลล์อื่นๆ[6] (รูปที่ 3) เซลล์ต้นกำเนิดสามารถพัฒนาไปเป็น progenitor cells (Transit-amplifying cells) ซึ่งจะพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เพื่อเพิ่มจำนวนเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะ (terminal differentiation) เซลล์ในแต่ละลำดับขั้นจะมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

บทบาทและความสำคัญของเซลล์ต้นกำเนิด

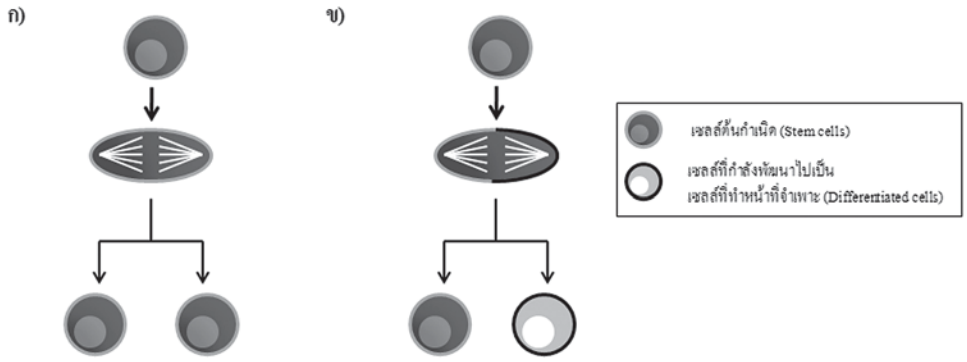
เซลล์ต้นกำเนิดมีหน้าที่สำคัญทั้งในระยะพัฒนาการเริ่มแรกของชีวิตและในระยะที่สิ่งมีชีวิตเจริญเติบโตเป็นตัวเต็มวัยแล้ว หลังการปฏิสนธิได้ไซโกต เซลล์ในระยะนี้จะแบ่งตัวและพัฒนาเป็นลำดับจนถึงระยะ blastocyst ประกอบด้วยเซลล์สองส่วนคือส่วนที่เป็น outer cell mass ซึ่งจะพัฒนาเป็นรกของตัวอ่อน และส่วนที่เป็น inner cell mass ซึ่งจะพัฒนาเป็นตัวอ่อนและมีคุณสมบัติเป็น "embryonic stem cells" เริ่มต้นจากการพัฒนาเป็นกลุ่มเซลล์ที่มีแนวการพัฒนาที่แตกต่างกัน ประกอบด้วย endoderm, mesoderm และ ectoderm ซึ่งสามารถพัฒนาหรือเปลี่ยนแปลงเป็นอวัยวะและเนื้อเยื่อที่แตกต่างกันของร่างกาย

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของเซลล์ต่างๆที่ประกอบขึ้นเป็นเนื้อเยื่อหนึ่งๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 3)

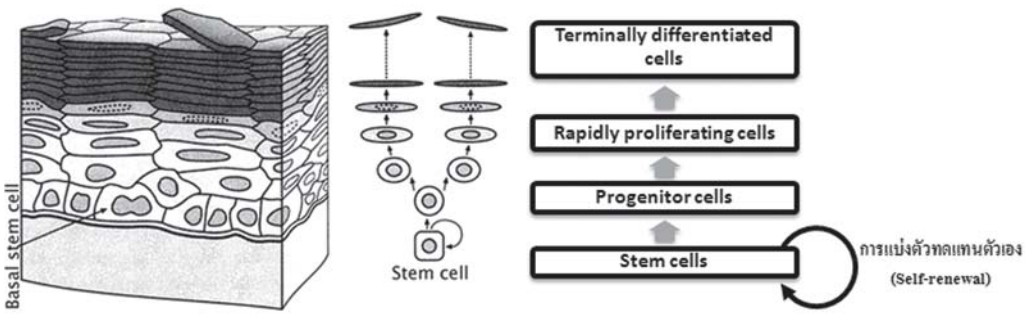
คุณสมบัติ	เซลล์ต้นกำเนิด (Stem cells)	เซลล์กึ่งกลาง (Progenitor cells or Transit-amplifying cells)	เซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะ (Terminally differentiated cells)
สัดส่วนจำนวนเซลล์ในเนื้อเยื่อ	จำนวนน้อยมาก	จำนวนน้อย	จำนวนมาก
ความสามารถในการแบ่งตัวทดแทนตัวเอง (Self-renewal)	มี	ไม่มี	ไม่มี
ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะ	เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ได้หลายชนิด ที่ประกอบขึ้นเป็นเนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้นๆ	เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ได้จำกัดจำนวนชนิดกว่าเซลล์ต้นกำเนิด	เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะแล้ว
ความสามารถในการแบ่งตัว	สามารถแบ่งตัวได้ตลอดอายุขัยของสิ่งมีชีวิต	มีความสามารถในการแบ่งตัวได้ในระยะสั้น	ไม่มีความสามารถในการแบ่งตัว
การแบ่งตัว	ไม่ค่อยแบ่งตัว	แบ่งตัวช้า	ไม่แบ่งตัว
บทบาทในการสร้างทดแทนเนื้อเยื่อ (Tissue renewal)	เปลี่ยนแปลงไปทดแทนเนื้อเยื่อได้อย่างต่อเนื่อง	เป็นเซลล์กึ่งกลางในการเปลี่ยนแปลงเพื่อทดแทนเนื้อเยื่อ	ไม่มีส่วนช่วยในการทดแทนเนื้อเยื่อ



รูปที่ 1 ชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด และศักยภาพในการพัฒนาเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ (จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 4)



รูปที่ 2 ลักษณะการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด ก) การแบ่งตัวแบบสมมาตรได้เป็นเซลล์ต้นกำเนิดทั้งสองเซลล์ ข) การแบ่งตัวแบบอสมมาตรได้เป็นเซลล์ต้นกำเนิดและอีกเซลล์หนึ่งเป็นเซลล์ที่พัฒนาไปทำหน้าที่จำเพาะ (Differentiated cells)



รูปที่ 3 การจัดการโครงสร้างของเซลล์แบบลำดับขั้นในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะหนึ่งๆ ตัวอย่างคือ ผิวหนังชั้นนอก (Epidermis) จะเห็นได้ว่า เซลล์ต้นกำเนิดจะให้กำเนิดเป็นเซลล์ต่างๆ ที่ประกอบขึ้นเป็นผิวหนังชั้นนอก ชั้นบนสุดจะเป็นเซลล์ที่แก่ที่สุด ในท้ายสุดก็จะมีการตายและหลุดลอกตามอายุขัยของเซลล์ เซลล์ต้นกำเนิดเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวเพื่อไปเป็นเซลล์ทดแทนเซลล์ที่หลุดลอกไปเพื่อรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 3)

ในระยะตัวเต็มวัย ยังคงมีเซลล์ต้นกำเนิดอยู่ตามเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ ในรูปของเซลล์ต้นกำเนิดตัวเต็มวัย มีหน้าที่สร้างเสริมและซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่สึกหรอ หรือทดแทนเนื้อเยื่อที่หลุดลอกหรือสูญเสียไป โดยเฉพาะในเนื้อเยื่อที่มีอัตราการทดแทน (turnover rate) สูง เช่น เซลล์เยื่อบุของผิวหนังชั้นนอกที่มีการหลุดลอกเป็นประจำ เป็นต้น (รูปที่ 3) การที่ร่างกายสามารถรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อเหล่านี้ได้เนื่องจากมีเซลล์ต้นกำเนิดที่แบ่งตัวและพัฒนาทดแทนตลอดเวลา ดังนั้นเซลล์ที่มีอายุยืนยาวที่สุดในเนื้อเยื่อก็คือเซลล์ต้นกำเนิดของมันนั่นเอง หากเซลล์ต้นกำเนิดหมดไปจะทำให้เนื้อเยื่อหรืออวัยวะนั้นไม่สามารถคงสภาพไว้ได้ และจะเสื่อมสลายไปในที่สุด

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (Cancer Stem Cells)

จากแนวคิดเดิมที่เชื่อว่ามะเร็งเป็นกลุ่มของเซลล์ในร่างกายที่มีการเจริญเติบโตนอกเหนือการควบคุม มีการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวนเซลล์อย่างรวดเร็วและมากผิดปกติ[7] ทำให้แนวทางการรักษามะเร็งส่วนใหญ่มุ่งกำจัดกลุ่มเซลล์ที่มีลักษณะดังกล่าว แต่ก็ยังไม่มีวิธีการที่สามารถรักษามะเร็งให้หายขาดได้อย่างสมบูรณ์ "สมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง" เป็นแนวคิดใหม่ที่สามารถอธิบายคุณลักษณะต่าง ๆ ของมะเร็งได้ แนวคิดใหม่นี้อาศัยฐานความรู้ของเซลล์ต้นกำเนิด ที่เชื่อว่าในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เป็นมะเร็งจะมีเซลล์กลุ่มหนึ่งซึ่งมีคุณสมบัติเหมือนเซลล์ต้นกำเนิด ทำหน้าที่ให้กำเนิดเซลล์มะเร็งอื่นๆ และทำให้มะเร็งจริญและขยายตัวได้อย่างต่อเนื่อง ซึ่งเรียกเซลล์มะเร็งที่มีคุณลักษณ์นี้ว่า เซลล์

ต้นกำเนิดมะเร็ง และเนื่องจากเป็นเซลล์เริ่มต้นที่ให้กำเนิดเซลล์มะเร็งอื่นๆ จึงเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า "Cancer-initiating cells" หรือ "Tumorigenic cells" นอกจากนี้ยังพบว่า ลักษณะการจัดลำดับโครงสร้างของมะเร็งคล้ายคลึงกับเนื้อเยื่อหรืออวัยวะปกติ[8] กล่าวคือมีเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นแหล่งกำเนิดของเซลล์หลากหลายชนิดที่ประกอบขึ้นเป็นก้อนมะเร็ง

ปัจจุบันการพัฒนาความรู้เกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว และได้นำแนวคิดเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดมาใช้อธิบายการเกิดมะเร็งและการดำเนินของโรค จากการประชุมร่วมกันของนักวิทยาศาสตร์ที่ศึกษาเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (American Association for Cancer Research Workshop on Cancer Stem Cells) ในปี ค.ศ. 2006[9] ได้สรุปเกี่ยวกับ "เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง" ไว้ดังนี้ มะเร็งพัฒนามาจากเซลล์กลุ่มเล็กๆ ที่เรียกว่า เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่มีคุณสมบัติบางประการคล้ายคลึงกับเซลล์ต้นกำเนิด คือ สามารถแบ่งเซลล์ทดแทนตัวเองได้และเป็นแหล่งกำเนิดของเซลล์มะเร็งหลากหลายชนิดที่ประกอบขึ้นเป็นก้อนมะเร็ง

จุดกำเนิดของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง

เดิมเชื่อว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจะต้องเกิดขึ้นจากเซลล์ต้นกำเนิดเท่านั้น แต่การศึกษาต่อมาแสดงว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเกิดขึ้นได้ทั้งจากเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้อเยื่อนั้นๆ[10] หรือจาก progenitor cells[11] ซึ่งเป็นเซลล์กึ่งกลางที่พัฒนาต่อลงมากจากเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อแปลงเป็นเซลล์จำเพาะชนิดอื่น สาเหตุที่เซลล์ต้นกำเนิดหรือ progenitor cells กลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งได้นั้นคาดว่าอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ (mutations) แล้วทำให้มีคุณสมบัติของการแบ่งตัวทดแทนตัวเองเหมือนเซลล์ต้นกำเนิด

การที่นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าเซลล์ต้นกำเนิดเป็นเซลล์ที่มีโอกาสกลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งได้นั้น มีหลายสาเหตุ ตามหลัก multistep carcinogenesis การที่เซลล์หนึ่งจะเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้นั้นต้องผ่านการเปลี่ยนแปลงหลายระยะ มีการสะสมความผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง[12] เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดเป็นเซลล์ที่มีอายุยืนยาว จึงมีโอกาสที่จะสะสมความผิดปกติต่างๆ ได้มากกว่าเซลล์อื่นและนานพอที่จะพัฒนาเป็นมะเร็งได้ ในขณะที่เซลล์ที่อยู่ในลำดับการพัฒนาอื่นมีอายุสั้นกว่าเซลล์ต้นกำเนิดมาก ซึ่งเมื่อเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะแล้วจะแก่ตายไปตามอายุขัย อีกเหตุผลหนึ่งที่สนับสนุนแนวคิดนี้คือการที่พบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับการควบคุมกระบวนการแบ่งตัวทดแทนตัวเอง (เช่น WNT[13], sonic hedgehog (SHH)[14], Notch[15], PTEN[16], และ BMI1[17] pathway เป็นต้น) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่นำไปสู่การเกิดมะเร็งนั้น เป็นกระบวนการที่เกิดอยู่แล้วในเซลล์ต้นกำเนิด จึงมีโอกาสที่จะเกิดความผิดปกติขึ้นกับกระบวนการดังกล่าวมากกว่าเซลล์อื่น

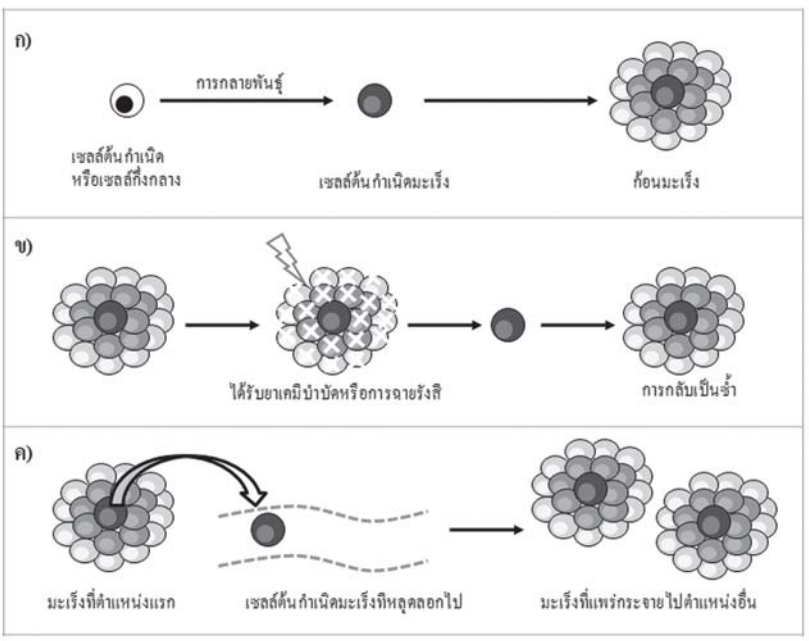
ความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับกระบวนการควบคุมการแบ่งตัวทดแทนตัวเอง ทำให้การกำหนดลักษณะการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดเปลี่ยนแปลงไป เนื่องจากปกติเซลล์ต้นกำเนิดจะรักษาสมดุลระหว่างการแบ่งตัวแบบสมมาตรและอสมมาตร หากมีความผิดปกติที่ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดมีการแบ่งตัวแบบสมมาตรมากกว่าปกติจะทำให้มีจำนวนประชากรเซลล์ต้นกำเนิดเพิ่มขึ้นมากกว่า Progenitor cells และเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะ การที่มีสัดส่วนของเซลล์ต้นกำเนิดในเนื้อเยื่อมากเกินไป เป็นการเพิ่มโอกาสเสี่ยงของเซลล์ต้นกำเนิดที่จะสะสมความผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งกับพฤติกรรมและการดำเนินโรคของมะเร็ง

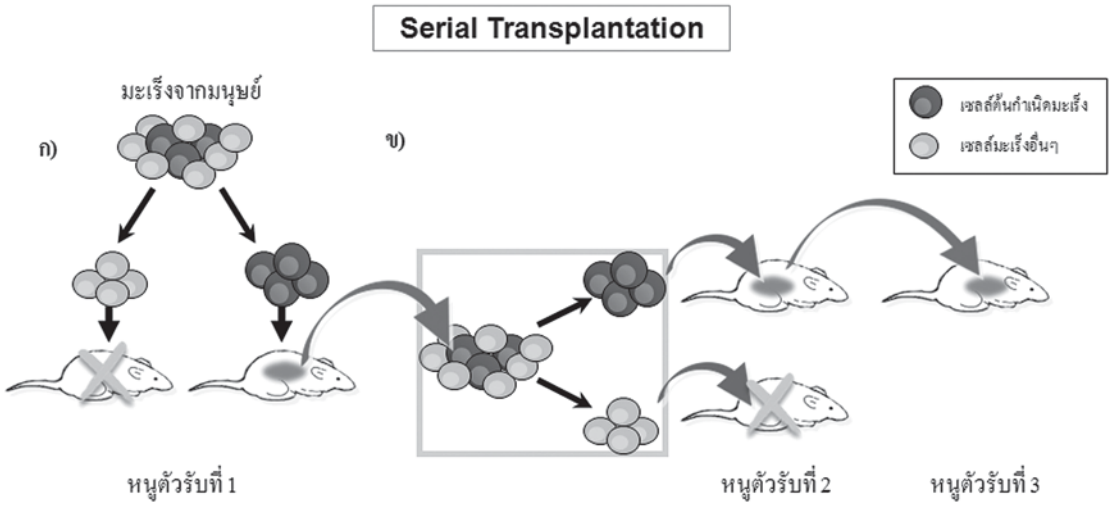
เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีความสำคัญตั้งแต่กระบวนการเริ่มต้นของการเกิดมะเร็ง โดยเป็นแหล่งกำเนิดของเซลล์มะเร็งอื่นๆ ที่ประกอบกันเป็นเนื้อเยื่อหรือก้อนมะเร็ง[9] (รูปที่ 4ก) และแม้ว่าจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจะมีสัดส่วนน้อยมากเมื่อเทียบกับเซลล์อื่นๆ ในก้อนมะเร็ง แต่เป็นส่วนสำคัญที่สนับสนุนให้ก้อนมะเร็งเจริญเติบโตและขยายขนาดได้อย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งยังมีบทบาทสำคัญที่ทำให้มะเร็งดื้อยาและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด[18] เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีคุณสมบัติดื้อยามากกว่าเซลล์มะเร็งอื่นๆ (รูปที่ 4ข) ดังนั้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดโดยทั่วไป ผลการรักษาในระยะแรกมักดูได้ผลดีในภาพรวม เพราะก้อนมะเร็งมีขนาดลดลงมากจนไม่สามารถประมาณขนาดได้ แต่เนื่องจากยังคงมีเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งหลงเหลืออยู่ แม้เพียงเล็กน้อย เซลล์เหล่านี้ก็สามารถแบ่งตัวเจริญเติบโตและพัฒนากลายเป็นก้อนมะเร็งก้อนใหม่ที่คงลักษณะของมะเร็งเดิมทุกประการ และเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง นอกจากนี้เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งยังมีบทบาทสำคัญในการแพร่กระจายของมะเร็ง[19] หากมีการหลุดลอกของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจากอวัยวะต้นกำเนิดและไปเจริญในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะใหม่ที่เหมาะสม จะสามารถสร้างก้อนมะเร็งใหม่ที่มีลักษณะเช่นเดียวกับมะเร็งในตำแหน่งแรก (รูปที่ 4ค) จะเห็นได้ว่าทฤษฎีเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งสามารถอธิบายพฤติกรรมหลายประการของมะเร็งได้

การจำแนกและพิสูจน์เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง

ความก้าวหน้าของเทคโนโลยีที่ใช้ในการศึกษาเซลล์ต้นกำเนิด ทำให้สามารถจำแนกเซลล์ต้นกำเนิดซึ่งมีจำนวนน้อยออกจากเซลล์อื่นๆ ในเนื้อเยื่อได้ โดยการใช้ marker หรือโปรตีนบ่งชี้บนผิวเซลล์ที่จำเพาะต่อเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนั้นๆ เป็นเครื่องหมายในการติดตาม วิธีที่นิยมคือการใช้เครื่อง Flow Cytometry (Fluorescent-activated cell sorting, FACS) ซึ่งสามารถแยกเซลล์ตามโปรตีนบ่งชี้บนที่ผิวเซลล์ได้ ส่วนการพิสูจน์ว่าเซลล์ที่แยกได้เป็นเซลล์ต้นกำเนิดหรือไม่นั้นต้องอาศัยการทดสอบคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งประกอบด้วยความสามารถในการแบ่งตัวทดแทนตัวเอง และความสามารถในการพัฒนาเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะได้หลายชนิด (Multilineage differentiation) เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดของระบบเม็ดเลือด (Hematopoietic stem cells) เป็นระบบที่มีการศึกษามากที่สุดจึงมีความรู้เกี่ยวกับเซลล์ในระบบนี้ค่อนข้างมาก นักวิทยาศาสตร์ทราบและสามารถจำแนกชนิดตามโปรตีนบ่งชี้ที่จำเพาะต่อเซลล์ในแต่ละระยะของระบบเม็ดเลือดได้ และสามารถพิสูจน์เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งในมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) ได้เป็นชนิดแรก[20] โดยการแยกเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวตามชนิดของโปรตีนบ่งชี้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มเซลล์ที่มี $CD34^+$, $CD38^-$ (เป็น marker ของ hematopoietic stem cells) ซึ่งมีอยู่จำนวนน้อยออกจากเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่ที่ไม่มีโปรตีนบ่งชี้ดังกล่าว จากนั้นนำไปพิสูจน์ความสามารถในการสร้างมะเร็งและความสามารถในการแบ่งตัวทดแทนตัวเอง โดยการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งของมนุษย์ให้กับหนูที่มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน และทำการปลูกถ่ายเซลล์จากหนูรุ่นแรกไปให้หนูรุ่นที่สองเป็นลำดับต่อเนื่องกัน (Serial transplantation)[9] (รูปที่ 4) จากการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งในหนูตัวรับรุ่นที่ 1 พบว่ากลุ่มเซลล์ที่มี $CD34^+$, $CD38^-$ สามารถเจริญเติบโตและทำให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในหนูที่ได้รับเซลล์เหล่านี้ได้ ในขณะที่เซลล์มะเร็งอีกกลุ่มหนึ่งที่ไม่มีโปรตีนบ่งชี้ดังกล่าวไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งในหนูได้ (รูปที่ 5ก) เมื่อนำมะเร็งที่เกิดขึ้นในหนูตัวรับที่ 1 มาวิเคราะห์พบว่า กลุ่มเซลล์มะเร็งที่มี $CD34^+$, $CD38^-$ สามารถให้กำเนิดเซลล์มะเร็งชนิดอื่นๆ ได้อีกหลายชนิด (รูปที่ 5ข) แสดงว่าเซลล์ที่มีโปรตีนบ่งชี้ $CD34^+$, $CD38^-$ มีคุณสมบัติในการพัฒนาเป็นเซลล์อื่นได้หลากหลายชนิด และเมื่อแยกเอาเฉพาะเซลล์มะเร็งที่มีโปรตีนบ่งชี้ $CD34^+$, $CD38^-$ จากหนูตัวรับที่ 1 ไปปลูกถ่ายให้หนูตัวรับรุ่นที่ 2 และรุ่นที่ 3 เป็นลำดับต่อเนื่องกันไป พบว่าเซลล์เหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในหนูตัวใหม่ได้ แสดงว่าเซลล์ที่มีโปรตีนบ่งชี้ $CD34^+$, $CD38^-$ นี้มีคุณสมบัติของการแบ่งตัวทดแทนตัวเองในระยะยาว ดังนั้นเราจึงสามารถเรียกเซลล์มะเร็งที่คุณสมบัติทั้งสองประการนี้ว่า "เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง"



รูปที่ 4 บทบาทของเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดกับพฤติกรรมและการดำเนินโรคของมะเร็ง ก) การเป็นแหล่งให้กำเนิดเซลล์มะเร็งทั้งหมด ข) การดื้อยาและไม่ตอบสนองต่อการรักษาของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง ซึ่งนำไปสู่การกลับเป็นซ้ำ ค) การแพร่กระจายของมะเร็ง



รูปที่ 5 การพิสูจน์เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งโดยใช้วิธี Serial transplantation ก) การแยกเซลล์มะเร็งจากมนุษย์โดยอาศัยโปรตีนบนผิวเซลล์เป็น marker เซลล์ที่เป็นเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจะสามารถเหนี่ยวนำให้หนูตัวรับเกิดมะเร็งได้ ในขณะที่หนู (ตัวซ้ายมือ) ถูกปลูกถ่ายด้วยเซลล์มะเร็งอื่นๆที่ไม่ใช่เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (เซลล์สีเทาอ่อน) จะไม่พัฒนาไปเป็นมะเร็ง ข) มะเร็งที่เกิดขึ้นในหนูตัวรับที่ 1 จะมีคุณลักษณะเช่นเดียวกับมะเร็งของมนุษย์ โดยที่เซลล์มะเร็งต้นกำเนิดสามารถให้กำเนิดเซลล์มะเร็งอื่นๆ ได้ และเมื่อแยกเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งจากหนูตัวที่ 1 มาปลูกถ่ายในหนูตัวที่ 2 และจากตัวที่ 2 ปลูกถ่ายต่อให้ตัวที่ 3 เป็นลำดับต่อเนื่องกันไป จะพบว่าเซลล์กลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดมะเร็งในหนูตัวรับได้อย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ 2 ตัวอย่างของ markers บนผิวเซลล์ ที่ใช้จำแนกเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งในมะเร็งชนิดต่างๆ

ชนิดของมะเร็ง	markers บนผิวเซลล์ที่ใช้จำแนกเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง	อ้างอิง
มะเร็งเต้านม	$CD44^{+}/CD24^{-/low}$	21
มะเร็งสมอง	$CD133^{+}$	22
มะเร็งลำไส้ใหญ่	$CD133^{+}$	23
มะเร็งปอด	$CD133^{+}$	24
มะเร็งตับอ่อน	$CD44^{+}/Lin^{-}/ESA^{+}$	25
มะเร็งตับ	$CD133^{+}$	26
มะเร็งต่อมลูกหมาก	$CD44^{+}/\alpha2\beta1^{high}/CD133^{+}$	27
มะเร็งศีรษะและลำคอ	$CD44^{+}$	28

หลังจากรายงานการค้นพบเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งในระบบเม็ดเลือดไม่นาน ก็มีรายงานการพบเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งอื่นๆ ในลักษณะเดียวกันอีกจำนวนมาก เช่น มะเร็งเต้านม[21] มะเร็งสมอง[22] มะเร็งลำไส้ใหญ่[23] มะเร็งปอด[24] มะเร็งตับอ่อน[25] มะเร็งตับ[26] มะเร็งต่อมลูกหมาก[27] มะเร็งศีรษะและลำคอ[28] เป็นต้น โดยมีโปรตีนบ่งชี้ ที่ใช้ในการจำแนกแตกต่างกันไป (ตารางที่ 2)

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งกับการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

ความรู้ที่ได้จากการวิจัยเกี่ยวกับธรรมชาติและพัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง นอกจากจะทำให้เกิดความเข้าใจในกลไกการก่อมะเร็ง การดื้อยาเคมีบำบัด การแพร่กระจายและการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งแล้ว ยังได้มีการประยุกต์ความรู้ใหม่เหล่านี้ในการตรวจวินิจฉัยและการรักษามะเร็งที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น

การตรวจคัดกรองมะเร็งระยะเริ่มแรก

ตัวบ่งชี้มะเร็ง (Tumor marker) ส่วนใหญ่ที่ใช้ร่วมในการวินิจฉัยโรคมะเร็งเบื้องต้น เช่น prostate-specific antigen (PSA) ที่ใช้วินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมาก และ CA125 สำหรับวินิจฉัยมะเร็งรังไข่นั้น เป็นสารที่สร้างจากเซลล์ที่มีหน้าที่จำเพาะของมะเร็งนั้นๆ ความรู้เรื่องเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งชี้แนะว่าหากต้องการตรวจมะเร็งให้ได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก ควรตรวจวัดตัวบ่งชี้มะเร็งที่สร้างจากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งโดยตรง เช่น การใช้ Alpha-fetoprotein (AFP) ในการร่วมวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ AFP เป็นโปรตีนที่ตรวจพบได้ในซีรัมของทารกในช่วงแรกของการพัฒนาการของทารก[29] โปรตีนนี้ส่วนใหญ่สร้างจากตับของทารกในครรภ์มารดา ซึ่งตับในระยะนี้ส่วนใหญ่จะประกอบด้วย Hepatoblast ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของตับ (Fetal liver stem cells)[30] เมื่อตับมีการพัฒนาการที่สมบูรณ์แล้วจะไม่มีการแสดงออกของโปรตีนนี้ในเซลล์ตับและไม่สามารถตรวจพบในซีรัมได้อีกเลย แต่เมื่อมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่ตับ (โดยเฉพาะจากการกระตุ้นโดยสารก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง[31]) เช่น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)[32] พบว่าเซลล์ตับที่เป็นมะเร็งจะกลับมาสร้าง AFP อีกครั้ง จึงทำให้สามารถตรวจพบโปรตีนนี้ในซีรั่มได้อีก อย่างไรก็ตามการใช้ AFP เป็นตัวบ่งชี้ในการคัดกรองมะเร็งตับเมื่อนำไปใช้งานจริงยังมีข้อจำกัดอยู่มาก เนื่องจากการตรวจ AFP เพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งตับได้โดยลำพังต้องใช้ร่วมกับการตรวจด้วยวิธีรังสีวินิจฉัยอื่นๆ เช่น Ultrasonography หรือ MRI เป็นต้น

การรักษาโรคมะเร็ง

มีหลายการศึกษาที่พิสูจน์ได้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นเซลล์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการใช้รังสีบำบัด เช่น มะเร็งเต้านม ซึ่งมีการพิสูจน์แล้วว่าเซลล์ที่มีโปรตีนบ่งชี้บนผิวเซลล์แบบ $CD44^{+}/CD24^{-/low}$ มีคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง[21] การศึกษาผลกระทบของการใช้ยาเคมีบำบัดต่อเซลล์กลุ่มนี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยการประเมินผลชิ้นเนื้อส่งตรวจ (Biopsy) ของผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษาประมาณ 12 สัปดาห์ พบว่าหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ร้อยละของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่มี โปรตีนบ่งชี้แบบ $CD44^{+}/CD24^{-/low}$ เมื่อเทียบกับเซลล์มะเร็งทั้งหมดกลับมีจำนวนเพิ่มขึ้น แสดงว่ายาเคมีบำบัดสามารถทำลายและลดจำนวนเซลล์มะเร็งเต้านมที่เป็น non-cancer stem cells ได้ แต่ไม่สามารถทำลายเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง ทำให้สัดส่วนของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งในมะเร็งที่เหลืออยู่สูงขึ้น[33]

กลไกที่น่าจะเป็นเหตุผลที่ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือดื้อยานั้น มีหลายประการ ประการแรกคือเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีอัตราการแบ่งตัวต่ำหรือมักจะอยู่ในระยะ G0 ของวงจรชีวิตเซลล์ (Cell cycle) ทำให้ยาเคมีบำบัดที่ส่วนใหญ่มุ่งเป้าหมายทำลายเซลล์ที่กำลังแบ่งตัว ไม่สามารถทำลายเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งได้[34] ประการที่สอง เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีการแสดงออกของโปรตีนในกลุ่มที่เรียกว่า ATP-binding cassette (ABC) transporters โปรตีนกลุ่มนี้อยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ขับยาเคมีออกนอกเซลล์ ทำให้ยาไม่ถูกสะสมในเซลล์และไม่สามารถไปยังเป้าหมายหรือทำงานได้[35, 36] ประการที่สาม เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งมีระบบซ่อมแซมสายดีเอ็นเอ (DNA repair system)[37] และมีการแสดงออกของโปรตีนกลุ่มยับยั้งการตาย (Anti-apoptosis) ที่ดีกว่าเซลล์มะเร็งอื่นๆ ที่ไม่ใช่เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง[38] ดังนั้นการรักษามะเร็งโดยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีที่เหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายดีเอ็นเอและทำให้เซลล์มะเร็งทั่วไปตาย แต่ไม่ได้ผลในกลุ่มเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง จากข้อมูลเหล่านี้ชี้แนะว่าการรักษามะเร็งที่ให้ผลดีจึงควรมุ่งกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งด้วย เช่น การใช้แอนติบอดีต่อ CD44 ซึ่งเป็นโปรตีนบ่งชี้ชนิดหนึ่งของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ พบว่าสามารถกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่ปลูกถ่ายในหนูได้[39] อย่างไรก็ตามการพัฒนาการรักษาเพื่อกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งบนพื้นฐานของคุณสมบัติเหล่านี้ต้องคำนึงถึงผลกระทบข้างเคียงที่อาจมีผลต่อเซลล์ต้นกำเนิดปกติด้วย เนื่องจากคุณสมบัติดังกล่าวทั้งหมดเป็นคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดปกติเช่นกัน

ในด้านการประเมินผลการตอบสนองการรักษา การรักษามะเร็งด้วยวิธีปัจจุบันดูเหมือนว่าจะได้ผลดีในระยะแรก เนื่องจากการประเมินผลการตอบสนองการรักษาใช้เทคนิคทางรังสีวินิจฉัย เช่น การใช้ CT-Scan, MRI, Ultrasound และ Chest X-ray เป็นต้น และอาจมีการใช้ตัวบ่งชี้มะเร็งร่วมด้วย การประเมินแบบนี้ใช้การวัดขนาดของมะเร็งเป็นหลัก[40] ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาดีหรือมี complete response นั้นเป็นผลจากการที่เซลล์มะเร็งส่วนใหญ่ (ที่อยู่ในระยะแบ่งตัว) ถูกทำลายไป วิธีการประเมินผลการรักษาดังกล่าวไม่สามารถบอกถึงสภาวะของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่มีหรือเหลืออยู่ ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการกำหนดการพยากรณ์โรคในระยะยาว ดังนั้นในอนาคต หากมีการพัฒนาการรักษาแนวทางใหม่ที่จำเพาะต่อเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งแล้ว ต้องพัฒนาวิธีการตรวจและวัดปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่มีประสิทธิภาพและแม่นยำด้วย

ในการรักษามะเร็งให้ได้ผลนั้น สิ่งสำคัญคือต้องกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งให้หมดไปโดยไม่มีผลกระทบต่อเซลล์ต้นกำเนิดปกติ เพราะเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่เหลืออยู่เป็นต้นเหตุของการกลับเป็นซ้ำ และหากมีการหลุดลอกของเซลล์เหล่านี้ไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่นที่เหมาะสมก็สามารถเกิดเป็นมะเร็งก้อนใหม่ที่มีลักษณะโครงสร้างภายในเหมือนมะเร็งก้อนเดิม ซึ่งนำไปสู่การเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งได้

สรุป

ความรู้ด้านชีววิทยาพื้นฐานของเซลล์ต้นกำเนิดทำให้เกิดความเข้าใจเกี่ยวกับพฤติกรรมและการดำเนินโรคของมะเร็งที่เรียกว่า "สมมติฐานเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง" สามารถอธิบายพฤติกรรมที่สำคัญของมะเร็ง เช่นการไม่ตอบสนองต่อยาเคมีหรือรังสี การกลับเป็นซ้ำและการแพร่กระจายของมะเร็ง ดังนั้นหากสามารถพัฒนาการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งในระยะเริ่มแรกและการรักษาโรคมะเร็งโดยใช้ฐานความรู้และแนวคิดของเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลรักษาและการเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งได้อย่างมากในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

น.ส. กุลธิดา กุลบุตร ได้รับทุนการศึกษาโครงการพัฒนาแพทย์ 3 ปริญญาสำหรับนักศึกษาแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และทุนการศึกษาเพื่อวิทยาศาสตร์และการแพทย์ โดยมูลนิธิไฟเซอร์ประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2551. In. กรุงเทพฯ: สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2551.
2. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Eheman C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. 2006; 116:544-73.
3. Lanza RP. Essentials of stem cell biology. Burlington, MA ; London: Elsevier Academic; 2006.
4. Eckfeldt CE, Mendenhall EM, Verfaillie CM. The molecular repertoire of the 'almighty' stem cell. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6:726-37.
5. Betschinger J, Knoblich JA. Dare to be different: asymmetric cell division in Drosophila, C. elegans and vertebrates. Curr Biol 2004;14:R674-85.
6. Takano H, Ema H, Sudo K, Nakauchi H. Asymmetric division and lineage commitment at the level of hematopoietic stem cells: inference from differentiation in daughter cell and granddaughter cell pairs. J Exp Med 2004; 199:295-302.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70.
8. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 2001; 414:105-11.
9. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, et al. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. Cancer Res 2006; 66:9339-44.
10. Barker N, Ridgway RA, van Es JH, van de Wetering M, Begthel H, van den Born M, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. Nature 2009; 457:608-11.
11. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, Stubbs MC, Wang Y, Faber J, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. Nature 2006; 442:818-22.
12. Sugimura T, Terada M, Yokota J, Hirohashi S, Wakabayashi K. Multiple genetic alterations in human carcinogenesis. Environ Health Perspect 1992; 98:5-12.
13. Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. Nature 2003; 423:409-14.
14. Wetmore C. Sonic hedgehog in normal and neoplastic proliferation: insight gained from human tumors and animal models. Curr Opin Genet Dev 2003; 13:34-42.
15. Varnum-Finney B, Xu L, Brashem-Stein C, Nourigat C, Flowers D, Bakkour S, et al. Pluripotent, cytokine-dependent, hematopoietic stem cells are immortalized by constitutive Notch1 signaling. Nat Med 2000; 6:1278-81.
16. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. Cell 2000; 100:387-90.
17. Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. Nature 2003; 423:255-60.
18. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. Nat Rev Cancer 2005; 5:275-84.
19. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells - an integrated concept of malignant tumour progression. Nat Rev Cancer 2005; 5:744-9.

20. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med 1997; 3:730-7.
21. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100:3983-8.
22. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature 2004; 432:396-401.
23. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. Nature 2007; 445:111-5.
24. Eramo A, Lotti F, Sette G, Pilozzi E, Biffoni M, Di Virgilio A, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. Cell Death Differ 2008; 15:504-14.
25. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. Cancer Res 2007; 67:1030-7.
26. Yin S, Li J, Hu C, Chen X, Yao M, Yan M, et al. CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. Int J Cancer 2007; 120:1444-50.
27. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. Cancer Res 2005; 65:10946-51.
28. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104:973-8.
29. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand J Clin Lab Invest 1956; 8:174.
30. Gitlin D, Boesman M. Sites of serum alpha-fetoprotein synthesis in the human and in the rat. J Clin Invest 1967; 46:1010-6.
31. Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS. Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation 1963; 1:174-80.
32. Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, Nomoto M, Sekine C, Igarashi K, et al. The fucosylation index of alpha-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61:769-74.
33. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu MF, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2008; 100:672-9.
34. Guan Y, Gerhard B, Hogge DE. Detection, isolation, and stimulation of quiescent primitive leukemic progenitor cells from patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood 2003; 101:3142-9.
35. Donnenberg VS, Donnenberg AD. Multiple drug resistance in cancer revisited: the cancer stem cell hypothesis. J Clin Pharmacol 2005; 45:872-7.
36. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer 2002; 2:48-58.
37. Park Y, Gerson SL. DNA repair defects in stem cell function and aging. Annu Rev Med 2005; 56:495-508.
38. Wang S, Yang D, Lippman ME. Targeting Bcl-2 and Bcl-XL with nonpeptidic small-molecule antagonists. Semin Oncol 2003; 30:133-42.
39. Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. Nat Med 2006; 12:1167-74.
40. Duffaud F, Therasse P. [New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors]. Bull Cancer 2000; 87:881-6.