บทบาทของภาวะพร่องออกซิเจนต่อพฤติกรรมของเซลล์ต้นกำเนิด

สิรีรัตน์ สูอำพัน
อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะทันตแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วรัญญู พูลเจริญ
อาจารย์ ภาควิชาเภสัชเวทและ
เภสัชพฤกษศาสตร์
คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:
อาจารย์ ทันตแพทย์หญิง ดร.สิรีรัตน์ สูอำพัน
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะทันตแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์/โทรสาร: 02-218-8882
อีเมล: pl_sireerat@yahoo.com

บทคัดย่อ

ภาวะพร่องออกซิเจนเปรียบเสมือนเหรียญสองด้านซึ่งมีทั้งด้านที่เป็นประโยชน์และเป็นโทษต่อร่างกาย ในด้านหนึ่งนั้น การดำรงอยู่ของภาวะพร่องออกซิเจนส่งผลโดยตรงต่อพยาธิกำเนิดของโรคต่าง ๆ และทำให้โรคเหล่านั้นรุนแรงขึ้น แต่อีกด้านหนึ่ง ภาวะพร่องออกซิเจนกลับกลายเป็นสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดในแหล่งที่อยู่ของเซลล์ต้นกำเนิด หรือที่เรียกว่า สเต็มเซลล์นิช (stem cell niche) ซึ่งถือเป็นประโยชน์อย่างมากต่อขอบข่ายงานวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิด บทความนี้เป็นการปูพื้นฐานถึงกลไกการรับรู้ภาวะพร่องออกซิเจนในระดับเซลล์ และแสดงให้เห็นถึงบทบาทของระดับออกซิเจนในฐานะที่เป็นสิ่งแวดล้อมที่สำคัญต่อการตอบสนองของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ต้นกำเนิดจากฟัน รวมถึงสัญญาณที่เกี่ยวข้องในการควบคุมความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดในสภาวะพร่องออกซิเจน ความรู้ความเข้าใจดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อการค้นหาสภาวะที่เหมาะสมต่อการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดในห้องปฏิบัติการรวมถึงการนำเซลล์ต้นกำเนิดไปใช้ในทางคลินิกได้อย่างปลอดภัย มีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุด

บทนำ

ออกซิเจนจัดเป็นก๊าซที่จำเป็นอย่างยิ่งต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์ ออกซิเจนที่เข้าสู่ร่างกายจะจับกับฮีโมโกลบินที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงและไหลไปตามกระแสโลหิตเพื่อไปหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย โดยภายในไมโทคอนเดรียนั้น ออกซิเจนจะทำหน้าที่เป็นตัวรับอิเล็กตรอนในกระบวนการถ่ายทอดอิเล็กตรอน (electron transport chains) ทำให้เกิดการสร้างพลังงานในรูปอะดีโนซีนไทรฟอสเฟต (adenosine triphosphate; ATP) เก็บไว้เป็นแหล่งพลังงานของเซลล์ออกซิเจนจึงถือเป็นแหล่งสำคัญในการสร้างพลังงานเพื่อใช้ในปฏิกิริยาชีวเคมีต่าง ๆ ในร่างกาย ดังนั้นเมื่อใดก็ตามที่ร่างกายเผชิญสู่ภาวะที่มีระดับออกซิเจนลดลง หรือที่เรียกว่าภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ร่างกายจึงจำเป็นต้องปรับตัวเพื่อให้อยู่รอดในภาวะนั้นได้

ตามคำจำกัดความของภาวะพร่องออกซิเจนนั้น โดยทั่วไปหมายถึงภาวะใดก็ตามที่มีระดับออกซิเจนต่ำกว่าระดับออกซิเจนปกติ (normoxia) โดยมักเทียบกับระดับออกซิเจนในอากาศที่สูดดมเข้าไป นั่นคือ ร้อยละ 21.0 ของปริมาณก๊าซทั้งหมด หรือเทียบเท่ากับแรงดันบรรยากาศ 160 มิลลิเมตรปรอทที่ระดับน้ำทะเล[1] โดยภาวะพร่องออกซิเจนนั้นสามารถพบได้ในรอยโรคต่าง ๆ ที่มีความบกพร่องของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงเนื้อเยื่อ เช่น โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน โรคเบาหวาน และโรคมะเร็ง เป็นต้น[2-4] ในปัจจุบันมีหลักฐานเป็นจำนวนมากที่แสดงให้

เห็นว่าการดำรงอยู่ของภาวะพร่องออกซิเจนส่งผลโดยตรงต่อการเพิ่มความรุนแรงของโรค รวมถึงปัญหาการดื้อยาซึ่งเป็นปัญหาสำคัญต่อการรักษาโรค[5,6]

นอกจากภาวะพร่องออกซิเจนจะมีความสำคัญต่อการพัฒนาของโรคต่าง ๆ แล้ว อีกบทบาทหนึ่งของภาวะพร่องออกซิเจนที่กำลังได้รับความสนใจในปัจจุบันคือ ผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิด ความสนใจดังกล่าวเริ่มต้นจากการค้นพบว่าแท้จริงแล้วภาวะพร่องออกซิเจนถือเป็นภาวะแวดล้อมปกติของร่างกายซึ่งสามารถพบได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการพัฒนาตัวอ่อน โดยมีการศึกษาถึงระดับออกซิเจนในท่อรังไข่และมดลูกซึ่งเป็นบริเวณที่อยู่ของตัวอ่อนตั้งแต่ก่อนระยะฝังตัวจนกระทั่งฝังตัวในลิง กระต่าย และหนูแฮมสเตอร์ พบว่า ตำแหน่งเหล่านั้นมีระดับออกซิเจนเพียงร้อยละ 1.5 ถึง 8.7[7] ส่วนในเนื้อเยื่อโตเต็มวัยนั้นพบว่า ระดับออกซิเจนจะขึ้นกับชนิดของอวัยวะและระยะทางจากหลอดเลือดไปสู่เนื้อเยื่อนั้น ๆ ยกตัวอย่างเช่น ม้ามและต่อมไทมัสของหนูมีระดับออกซิเจนเพียงร้อยละ 2.1 และร้อยละ 1.3 ตามลำดับ[8] ยิ่งไปกว่านั้น จากการศึกษาถึงระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่เป็นแหล่งกำเนิดของเซลล์ต้นกำเนิดพบว่าเนื้อเยื่อเหล่านี้ล้วนอยู่ในภาวะพร่องออกซิเจน[9] หลักฐานดังกล่าวทำให้นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าภาวะพร่องออกซิเจนน่าจะเป็นสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมต่อเซลล์ต้นกำเนิด หรือที่เรียกว่า สเต็มเซลล์นิช (stem cell niche) จนนำไปสู่การศึกษาเป็นจำนวนมากถึงผลของระดับออกซิเจนต่อพฤติกรรมของเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งสอดคล้องอย่างยิ่งกับความท้าทายในปัจจุบันสำหรับขอบข่ายงานวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิดที่กำลังมุ่งค้นหาปัจจัยอันหลากหลายที่มีความเหมาะสมต่อการเจริญเติบโตและคงความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด

เพื่อให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในทางคลินิกประสบความสำเร็จสูงสุด แพทย์และนักวิจัยจำเป็นต้องมีความรู้และความเข้าใจในกระบวนการพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดทั้งในแง่ของการแบ่งตัว การเคลื่อนที่ และการแปรสภาพเป็นเซลล์เป้าหมาย ตลอดจนถึงกลไกในระดับโมเลกุลที่ควบคุมพฤติกรรมต่าง ๆ เหล่านี้ โดยบทความนี้จะเป็นการปูพื้นฐานถึงกลไกการรับรู้ภาวะพร่องออกซิเจนในระดับเซลล์ และจะแสดงให้เห็นถึงบทบาทของระดับออกซิเจนในฐานะที่เป็นสิ่งแวดล้อมที่สำคัญต่อการตอบสนองของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันรวมถึงสัญญาณต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในการควบคุมความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดในภาวะพร่องออกซิเจน

การรับรู้และตอบสนองต่อภาวะพร่องออกซิเจนในระดับเซลล์

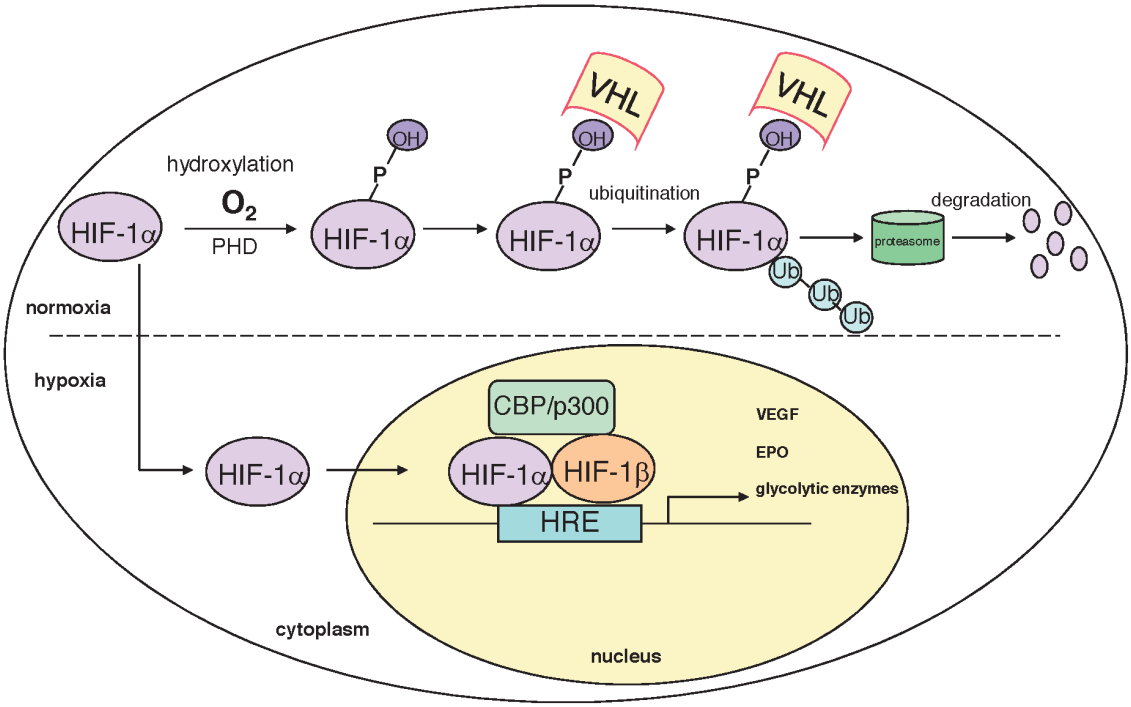
การรับรู้ถึงระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดนั้นถือเป็นกลไกสำคัญอย่างหนึ่งที่จะทำให้ร่างกายสามารถปรับตัวต่อระดับออกซิเจนที่เปลี่ยนแปลงไปได้อย่างเหมาะสม หนึ่งในตัวอย่างที่เห็นได้ชัดในการปรับตัวของร่างกายเมื่อเผชิญต่อภาวะที่มีการลดลงของระดับออกซิเจน คือ การตอบสนองของร่างกายเมื่อขึ้นภูเขาสูง ซึ่งมีมวลอากาศต่ำกว่าปกติ ในภาวะดังกล่าวร่างกายจะมีการปรับตัวเพื่อรักษาสมดุลของออกซิเจนโดยเพิ่มอัตราการหายใจและความลึกของการหายใจ นอกจากนี้ เซลล์ในร่างกายจะมีการตอบสนองโดยเพิ่มการสังเคราะห์โปรตีนต่าง ๆ เช่น อีรีโทรโพอิทิน (erythropoietin; EPO) ซึ่งสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดแดงได้ จึงเป็นการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการขนส่งออกซิเจนภายในกระแสโลหิต[1,10]

ในระดับเซลล์นั้น กลไกหลักในการรับรู้การลดลงของระดับออกซิเจนเกิดขึ้นผ่านโปรตีนที่มีชื่อว่า ไฮพอกเซียอินดิวซิเบิลแฟคเตอร์ (hypoxia inducible factor; HIF) โดยโปรตีนชนิดนี้จะทำหน้าที่เป็นทรานสคริปชันแฟคเตอร์ (transcription factor) ซึ่งควบคุมการถอดรหัสของยีนที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงระดับออกซิเจนภายในเซลล์ การทำงานของโปรตีนฮิฟ (HIF) จะเกิดขึ้นเมื่อมีการรวมตัวของ 2 ซับยูนิต (dimerization) คือ แอลฟา (α) และเบต้า (β) ซับยูนิต ปัจจุบันมีการค้นพบฮิฟ-แอลฟา (HIF-α) ทั้งหมด 3 ไอโซฟอร์ม ได้แก่ ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ฮิฟ-2แอลฟา (HIF-2α) และ ฮิฟ-3แอลฟา (HIF-3α) โดยที่ ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) จะพบน้อยมากในภาวะที่มีระดับออกซิเจนปกติ แต่จะพบมากขึ้นในภาวะพร่องออกซิเจน และพบได้ในเนื้อเยื่อเกือบทุกชนิด โดยโปรตีนชนิดนี้จะทำหน้าที่เป็นทรานสคริปชันแฟคเตอร์หลักในการควบคุมการแสดงออกของยีนเพื่อตอบสนองต่อภาวะพร่องออกซิเจน ในขณะที่ฮิฟ-2แอลฟา (HIF-2α) จะพบได้ทั้งในภาวะที่มีระดับออกซิเจนปกติและในภาวะพร่องออกซิเจน แต่จะพบในเนื้อเยื่อบางชนิดเท่านั้น เช่น ปอด ตับ และ หัวใจ[11] ส่วน ฮิฟ-3แอลฟา (HIF-3α) นั้นในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงโปรตีนชนิดนี้มากนัก ในกรณีของฮิฟ-เบต้า (HIF-β) นั้นจะมีการแสดงออกโดยไม่ขึ้นกับระดับออกซิเจนและสามารถพบได้ในเนื้อเยื่อทุกชนิด

การที่โปรตีนฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ถูกพบได้น้อยมากในภาวะที่มีระดับออกซิเจนปกตินั้น เกิดขึ้นเนื่องจากในภาวะดังกล่าวโปรตีนฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ที่ถูกสร้างขึ้นจะถูกทำลาย

อย่างรวดเร็ว (ดังแสดงในรูปที่ 1) ผ่านปฏิกิริยาที่เริ่มจากการเติมหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group; -OH) ให้แก่ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนโปรลีน (proline; P) ปฏิกิริยาดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยออกซิเจนเป็นปัจจัยร่วม (co-factor) ในการทำงานของเอนไซม์โพรลิวไฮดรอกซิเลส (prolyl hydroxylase; PHD) จากนั้น ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ที่ถูกเติมหมู่ไฮดรอกซิลนี้จะถูกจดจำโดยโปรตีนที่มีชื่อว่า วอนฮิพเพิลลินเดา (von Hippel-Lindau; VHL) และเข้าสู่กระบวนการยูบิควิติเนชัน (ubiquitination) หรือ กระบวนการเติมยูบิควิติน (ubiquitin) เพื่อนำโมเลกุลไปทำลายที่โพรตีเอโซม (proteasome)[12,13] ในทางตรงกันข้าม เมื่อเซลล์อยู่ในภาวะพร่องออกซิเจนนั้นกระบวนการไฮดรอกซีเลชัน (hydroxylation) จะไม่สามารถเกิดขึ้นได้เนื่องจากขาดออกซิเจนในการทำหน้าที่เป็นปัจจัยร่วม ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) จึงไม่ถูกทำลายและสามารถไปจับกับ ฮิฟ-1เบต้า (HIF-1β) ที่บริเวณไฮพอกเซียเรสพอนซิฟอีลีเมนท์ (hypoxia responsive element; HRE) ของยีนเป้าหมายและทำหน้าที่ในการควบคุมการแสดงออกของยีนต่าง ๆ เช่น อีรีโทรโพอิทิน ซึ่งช่วยในการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดแดง[10] วาสคูลาร์เอนโดทีเลียวโกรธแฟคเตอร์ (vascular endothelial growth factor; VEGF) เพื่อทำให้เกิดการเจริญงอกใหม่ของหลอดเลือด[14] และไกลโคไลติกเอนไซม์ (glycolytic enzymes) ซึ่งทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนขบวนการสันดาปภายในเซลล์[15]

นอกจากออกซิเจนจะมีผลต่อการย่อยสลายของฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) แล้ว ออกซิเจนยังมีผลต่อทรานสคริปชันแอคทิวิตี้ (transcription activity) ของฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) อีกด้วย โดยในภาวะที่มีออกซิเจนนั้น เอนไซม์อีกชนิดหนึ่ง คือ แฟคเตอร์อินฮิบิทิงฮิฟ 1 (factor inhibiting HIF-1; FIH1) จะเติมหมู่ไฮดรอกซิลให้แก่ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนแอสพาราจีน (asparagine; N) ส่งผลให้ทรานสคริปชันนอลโคแอคติเวเตอร์ (transcriptional coactivators) ต่าง ๆ เช่น เคร็บบายดิ้งโปรตีน (CREB binding protein; CBP) และ พี 300 (P300) ไม่สามารถเข้ามาจับกับฮิฟ-1แอลฟา (HIF-



รูปที่ 1 *กลไกการย่อยสลายของฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ในภาวะที่มีระดับออกซิเจนปกติ*

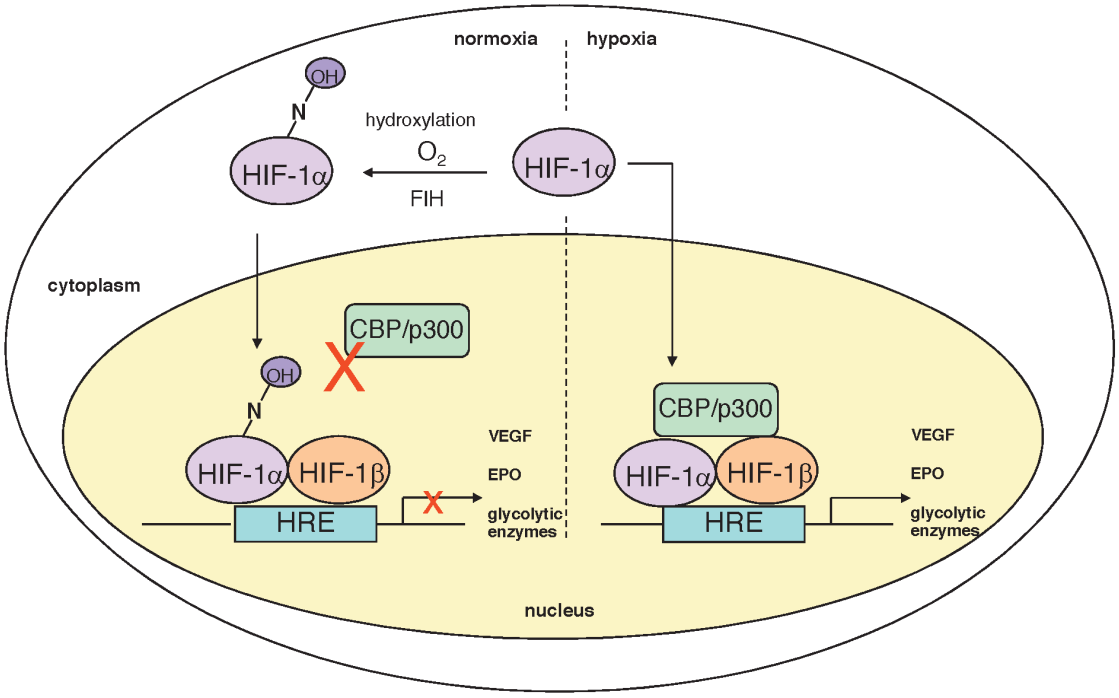
Fig. 1 *The mechanism of HIF-1α degradation in normoxic condition*

1α) เพื่อกระตุ้นการแสดงออกของยีนเป้าหมายได้[16] (ดังแสดงในรูปที่ 2) กระบวนการดังกล่าวจึงเปรียบเสมือนการควบคุมขั้นที่สอง เพื่อป้องกันมิให้ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ทำงานในกรณีที่มีความผิดพลาดในการควบคุมการย่อยสลายของฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α)

กลไกในการรับรู้ระดับออกซิเจนภายในเซลล์จัดเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งต่อการปรับตัวของเซลล์เพื่อให้มีการแสดงออกของยีนที่เหมาะสมต่อระดับออกซิเจนที่เปลี่ยนแปลงไป ความสำคัญของกระบวนการดังกล่าวถูกยืนยันโดยการทดลองในหนู ซึ่งพบว่าหนูที่ถูกทำลายยีน ฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) หรือ ฮิฟ-1เบต้า(HIF-1β) จะมีพัฒนาการที่ผิดปกติของระบบประสาทและหลอดเลือด และตายตั้งแต่ยังเป็นตัวอ่อน[17,18] ส่วนหนูที่ไม่มีการแสดงออกของฮิฟ-2แอลฟา (HIF-2α) จะพบลักษณะที่แสดงออก (phenotype) ได้หลายลักษณะ โดยอาจพบพยาธิสภาพของตา ตับ หัวใจ กล้ามเนื้อลาย และปอด[19,20] รวมไปจนถึงพัฒนาการที่ผิดปกติอย่างรุนแรงของระบบหลอดเลือดซึ่งทำให้หนูตายตั้งแต่ยังเป็นตัวอ่อน[21]

ภาวะพร่องออกซิเจนกับเซลล์ต้นกำเนิด

การศึกษาด้านเซลล์ต้นกำเนิดกำลังเป็นที่สนใจอย่างแพร่หลายเนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดมีคุณลักษณะเฉพาะตัวที่สามารถแบ่งตัวได้อย่างไม่มีขีดจำกัดและสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ได้หลายชนิด การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรคนอกเหนือจากการใช้ยา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เกิดการสร้างและซ่อมแซมเนื้อเยื่อในโรคต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว[22] โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด[23] และโรคเบาหวาน[24] เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันการศึกษาด้านเซลล์ต้นกำเนิดยังคงมีข้อจำกัดในด้านของปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดซึ่งคัดแยกจากเนื้อเยื่อได้ในปริมาณเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ความรู้เข้าใจเกี่ยวกับสัญญาณที่ควบคุมการแปรสภาพเซลล์ต้นกำเนิดยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมของเซลล์ต้นกำเนิดรวมถึงสัญญาณต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการเจริญเติบโตและการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดจึงถือเป็นสิ่งสำคัญเพื่อที่จะนำเซลล์ไปใช้ได้อย่างปลอดภัย มีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุด



รูปที่ 2 *การควบคุมทรานสคริปชันแอคทิวิตี้ของฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) ในภาวะที่มีระดับออกซิเจนปกติ*

Fig. 2 *The regulation of HIF-1α transcription activity under normoxia*

นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าเซลล์ต้นกำเนิดที่อาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดนั้นจะอยู่ในสภาพแวดล้อมที่จำเพาะหรือที่เรียกว่าสเต็มเซลล์นิช ซึ่งเป็นภาวะที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตและคงความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาพบว่าระดับออกซิเจนที่เหมาะสมถือเป็นปัจจัยที่สำคัญในการควบคุมพฤติกรรมพื้นฐานของเซลล์ต้นกำเนิดโดยพบว่าระดับออกซิเจนในสเต็มเซลล์นิช มีค่าร้อยละ 0.55 ถึง 8.0 ซึ่งขึ้นกับเนื้อเยื่อที่เซลล์ต้นกำเนิดอาศัยอยู่[9] ยกตัวอย่างเช่น เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (haema- topoietic stem cells) อาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีระดับออกซิเจนประมาณร้อยละ 1.0 ถึง 6.0[25] และเซลล์ต้นกำเนิดประสาท (neural stem cells) อาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีระดับออกซิเจนร้อยละ 0.55 ถึง 8.0[26] เป็นต้น ดังนั้นการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดในห้องปฏิบัติการที่มีออกซิเจนร้อยละ 21.0 จึงไม่น่าจะเป็นสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิด

ในปัจจุบันมีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นถึงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อพฤติกรรมของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดต่าง ๆ ทั้งในแง่ของการแบ่งตัวของเซลล์ (cell proliferation) การแสดงออกของโปรตีนที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell marker) และการแปรสภาพ (differentiation) ของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ โดยในบทความนี้จะยกตัวอย่างถึงผลของระดับออกซิเจนต่อเซลล์กำเนิดบางชนิดพอสังเขป และจะกล่าวเน้นถึงบทบาทของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์กำเนิดจากฟัน

ผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อน (embryonic stem cells)

เซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนเป็นเซลล์ที่ได้มาจากมวลเซลล์ชั้นใน (inner cell mass; ICM) ของตัวอ่อนในระยะบลาสโตซิสต์ (blastocyst) โดยเซลล์ชนิดนี้มีความสามารถในการสร้างเซลล์ในลักษณะทดแทนตัวเองได้ (self-renewal) และมีศักยภาพในการแปรสภาพเป็นเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกายได้ทุกชนิด[27] เซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนจึงจัดเป็นแหล่งกำเนิดของเซลล์ที่สำคัญที่จะนำไปใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะสำหรับการรักษาโรคต่าง ๆ

ความสำคัญของระดับออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนอธิบายได้จากการศึกษาของอีซาชิ (Ezashi) และคณะ[28] ซึ่งพบว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนของมนุษย์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 21.0 มักพบการแปรสภาพด้วยตนเอง (spontaneous differentiation) ซึ่งถือเป็นภาวะที่ไม่เหมาะสมต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์ในห้องปฏิบัติการ ในทางกลับกันเมื่อทำการลดระดับออกซิเจนลงเหลือเพียงร้อยละ 3.0 และร้อยละ 5.0 พบว่าอัตราการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ผลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของฟอริสทอล (Forristal) และคณะ[29] ซึ่งพบว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนของมนุษย์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 5.0 เพิ่มอัตราการแบ่งตัวของเซลล์อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นยังพบว่า ภาวะดังกล่าวส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ โดยโคโลนี (colony) ของเซลล์จะมีลักษณะแน่นหนา มีขอบเขตที่ชัดเจน ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของโคโลนีใหญ่กว่า และมีจำนวนโคโลนีมากกว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 21.0 นอกจากนี้ ยังมีการแสดงออกของโปรตีนมาตรฐานที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด เช่น ออกตาเมอร์-บายดิ้งทรานสคริปชันแฟคเตอร์ 4 (octamer-binding transcription factor 4; Oct-4) เซ็กซ์ดีเทอร์มีนนิ่งรีเจียนวายบ๊อกซ์ 2 (sex determining region Y-box2; Sox-2) และนานอค (Nanog) เพิ่มขึ้นอีกด้วย ดังนั้นภาวะพร่องออกซิเจนจึงน่าจะเป็นสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนและคงความสามารถของเซลล์ต้นกำเนิดในการพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดอื่น

ผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดประสาท

เซลล์ต้นกำเนิดประสาทสามารถพบได้ในหลายตำแหน่งของสมอง เช่น บริเวณซับเวนตริคูลาร์ (subventricular zone) และบริเวณฮิปโปแคมปัส (hippocampus) เป็นต้น โดยเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้มีความสามารถในการสร้างเซลล์ในลักษณะทดแทนตัวเองและสามารถแปรสภาพเป็นแอสโทรไซต์ (astrocyte) โอลิโกเดนโดรไซต์ (oligodendrocyte) และ เซลล์ประสาท (neuron) ได้[30,31] ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้จึงมีความสำคัญสำหรับใช้ในการรักษาโรคที่มีการทำลายของเนื้อเยื่อในระบบประสาท

การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดประสาทจากสมองส่วนกลาง (mesencephalon) ของตัวอ่อนของหนูที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 1.0 พบว่า เซลล์มีการสร้างโคโลนีมากขึ้นถึง 3 เท่าและมีจำนวนเซลล์เพิ่มขึ้น 2 ถึง 3 เท่า ในขณะที่พบการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ลดลงเมื่อเทียบกับการเพาะเลี้ยงที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 21.0[32] การศึกษาผลของความเข้มข้นของออกซิเจนที่ระดับต่าง ๆ ต่อการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิดประสาทของมนุษย์นั้นพบว่า เซลล์แบ่งตัวได้ดีที่สุดที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 2.5 ถึง 5.0 ในขณะที่การเพาะเลี้ยงเซลล์ที่ระดับออกซิเจนต่ำมาก (ร้อยละ 1.0) จะยับยั้งการเจริญเติบโตและส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์[33] ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าเซลล์จากหนูและมนุษย์นั้นมีความไวต่อระดับออกซิเจน

ต่างกัน สำหรับผลของระดับออกซิเจนต่อการแปรสภาพของเซลล์นั้นพบว่าภาวะพร่องออกซิเจนรักษาสภาพความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมิให้แปรสภาพเป็นเซลล์จำเพาะ (undifferentiated state) โดยพบว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดประสาทจากเปลือกสมอง (cerebral cortex) ของตัวอ่อนของหนูที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 1.0 ยับยั้งการแปรสภาพเป็นเซลล์ประสาท โดยพบจำนวนเซลล์ที่มีการแสดงออกของโปรตีนทียูเจ-1 (Tuj-1) ซึ่งเป็นโปรตีนที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ประสาทลดลง[34] ผลที่คล้ายกันยังพบในเซลล์ต้นกำเนิดประสาทของมนุษย์ โดยพบว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดประสาทจากสมองบริเวณซับเวนตริคูลาร์ของมนุษย์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 5.0 นั้นมีจำนวนเซลล์ที่มีการแสดงออกของเนสทิน (nestin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดประสาทเพิ่มขึ้นแต่จำนวนเซลล์ที่มีการแสดงออกของเกลียไฟบริวลาริ่อะซีดิคโปรตีน (glial fibrillary acidic protein; GFAP) ซึ่งเป็นโปรตีนที่บ่งชี้ความเป็นแอสโทรไซต์ และเซลล์เกลีย (glia cell) ลดลง[35] ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงบทบาทของระดับออกซิเจนในการแบ่งตัวและการคงความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดประสาท

- **ผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์** (mesenchymal stem cells)

เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์ สามารถพบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด ได้แก่ ไขกระดูก เนื้อเยื่อไขมัน รวมถึง เนื้อเยื่อจากฟัน โดยเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้มีความสามารถในการสร้างเซลล์ในลักษณะทดแทนตัวเองได้และสามารถแปรสภาพเป็นเซลล์อื่นๆ ได้หลายชนิด เช่น เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เซลล์สร้างกระดูกอ่อน (chondroblast) เซลล์ไขมัน (adipocyte) เซลล์กล้ามเนื้อ (myocyte) และเซลล์ประสาท[36,37] ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้จึงมีศักยภาพสำหรับนำไปใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ อาทิเช่น โรคที่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อ โรคหัวใจ และโรคสมองขาดเลือด เป็นต้น[38-40] นอกจากนี้ จากการศึกษาทางห้องปฏิบัติการและทางคลินิกยังพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์สามารถปรับเปลี่ยน ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunomodulatory function) ซึ่งส่งผล ลดภาวะปฏิเสธการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (graft-versus-host-disease) เมื่อทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้ร่วมกับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากบุคคลอื่น (allogeneic transplantation)[41,42] ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จึงจัดเป็นแหล่งกำเนิดเซลล์ที่สำคัญในการรักษาทางวิศวกรรมเนื้อเยื่ออีกด้วย

- **ผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จากไขกระดูก**

การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จากไขกระดูกของมนุษย์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 3.0 ส่งผลเพิ่มอัตราการแบ่งตัวของเซลล์และทำให้เซลล์มีอายุยืนยาวขึ้น[43,44] โดยพบว่าเซลล์มีการแสดงออกของออกท์-4 (Oct-4) และเรกซ์-1 (Rex-1) ซึ่งเป็นโปรตีนที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมากขึ้น และยังพบการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ทีโลเมอเรสรีเวอร์สทรานสคริปเทส (telomerase reverse transcriptase)[43] ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ยับยั้งกระบวนการชรา (aging process) ของเซลล์โดยป้องกันการเกิดอะพอพโทซิสในภาวะที่มีอนุมูลอิสระของออกซิเจน (reactive oxygen species, ROS)[45] นอกจากนี้ยังพบว่า ภาวะพร่องออกซิเจนมีผลลดความสามารถในการแปรสภาพไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก โดยพบการแสดงออกของออสทีโอแคลซิน (osteocalcin) และโบนไซอะโลโปรตีน (bone sialoprotein)ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบในเซลล์สร้างกระดูกลดลง[43] นอกจากภาวะพร่องออกซิเจนจะยับยั้งการแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูกแล้ว ยังมีผลยับยั้งการแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างไขมันอีกด้วย[44]

- **ผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จากเนื้อเยื่อไขมัน**

ผลของสภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จากเนื้อเยื่อไขมันมีความคล้ายคลึงกับผลที่พบในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จากไขกระดูก กล่าวคือ การเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อไขมันที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 2.0 ส่งผลเพิ่มอัตราการแบ่งตัวของเซลล์[46] อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดพบว่าระดับออกซิเจนมีผลต่อการแปรสภาพเป็นเซลล์จำเพาะที่แตกต่างกัน โดยพบว่า ภายใต้ระดับออกซิเจนร้อยละ 2.0 ความสามารถของเซลล์ในการแปรสภาพไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกลดลงแต่กลับเพิ่มความสามารถในการแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูกอ่อน แสดงให้เห็นว่าระดับออกซิเจนอาจเป็นตัวกำหนดชนิดของเซลล์จำเพาะ(cell fate determination) โดยช่วยให้เซลล์ตั้งต้นกระดูกอ่อน (chondrogenic progenitors) อยู่รอด และแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูกอ่อนได้ดีขึ้น[46] นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าการแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูกอ่อนจำเป็นต้องอาศัยฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) โดยเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จากเนื้อเยื่อไขมันที่ไม่มีการแสดงออกของฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) จะมีความสามารถในการแปรสภาพเป็นเซลล์

สร้างกระดูกอ่อนลดลง แต่ไม่มีผลต่อการแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูก (47)

- **ผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์จากเนื้อเยื่อฟัน**

เนื้อเยื่อจากฟันจัดเป็นแหล่งกำเนิดที่สำคัญของเซลล์ต้นกำเนิดที่นำมาใช้ในการศึกษาและวิจัยเนื่องจากสามารถเก็บเนื้อเยื่อจากฟันมาใช้เพื่อการศึกษาได้ง่ายและสะดวกทั้งจากฟันน้ำนมที่หลุดเองโดยธรรมชาติ หรือจากฟันแท้ที่มีข้อบ่งชี้ในการถอนฟัน เช่น ฟันคุด หรือฟันที่ถอนเพื่อการจัดฟัน โดยเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันนั้นสามารถพบได้ในหลายตำแหน่งเช่น เนื้อเยื่อในฟัน (dental pulp) จากทั้งฟันแท้และฟันน้ำนม[48,49] เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament)[50] และเมื่อเร็ว ๆ นี้ยังมีการค้นพบเซลล์ต้นกำเนิดจากถุงหุ้มหน่อฟัน (dental follicle) และปุ่มเนื้อที่ปลายราก (root apical papilla) ในฟันแท้ที่ยังไม่มีการสร้างรากฟันอย่างสมบูรณ์[51,52] โดยเซลล์ต้นกำเนิดที่พบในเนื้อเยื่อเหล่านี้จัดเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์ ซึ่งมีคุณสมบัติในการแบ่งตัวได้อย่างต่อเนื่อง และสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์อื่น ๆ ได้หลายชนิด เช่น เซลล์สร้างเนื้อฟัน (odontoblasts) เซลล์ประสาท และเซลล์ไขมัน (adipocytes) เป็นต้น[48-52] ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันจึงมีศักยภาพในการนำมาใช้ในทางคลินิกเพื่อส่งเสริมให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อทดแทนในบริเวณที่มีการทำลายของเนื้อฟัน หรือเส้นประสาทได้อย่างสมบูรณ์

ในปัจจุบันมีหลักฐานชี้ให้เห็นชัดว่าสภาวะแวดล้อมของเนื้อเยื่อในฟันจัดเป็นสภาวะพร่องออกซิเจน โดยมีการศึกษาถึงระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อในฟันของหนูและกระต่ายในฟันตัดหน้าล่างพบว่า มีระดับออกซิเจนเพียงร้อยละ 3.0 และ 4.5 ตามลำดับ[53,54] ซึ่งสอดคล้องกับลักษณะทางกายภาพของเนื้อเยื่อในฟันซึ่งมีลักษณะเป็นโพรงปิดที่ถูกล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อแข็ง ออกซิเจนและสารอาหารต่าง ๆ จะผ่านไปเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อในฟันผ่านทางเส้นเลือดฝอยที่เข้ามาทางรูบริเวณปลายรากฟันซึ่งมีลักษณะเล็กและแคบ ส่งผลให้ระดับออกซิเจนภายในเนื้อเยื่อในฟันมีปริมาณต่ำกว่าระดับออกซิเจนปกติ จึงมีกลุ่มนักวิจัยที่เชื่อว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดในภาวะพร่องออกซิเจนน่าจะทำให้เซลล์ต้นกำเนิดเจริญเติบโตได้ดีกว่าการเพาะเลี้ยงในภาวะที่มีระดับออกซิเจนปกติ

การศึกษาถึงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ในฟันพบว่า การเพาะเลี้ยงเซลล์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 3.0 เพิ่มอัตราการแบ่งตัวของเซลล์ในฟันของมนุษย์อย่างมีนัยสำคัญ โดยพบจำนวนเซลล์ที่มีการแสดงออกของสโตร-1 (Stro-1) ซึ่งเป็นโปรตีนที่แสดงความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมเซนไคม์เพิ่มขึ้นถึง 8.5 เท่า ในขณะที่จำนวนเซลล์ที่มีการแสดงออกของซีดี 133 (CD133) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบในเซลล์ต้นกำเนิดในระยะไม่แบ่งตัว (quiescent state) ลดลงเมื่อเทียบกับการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่ระดับออกซิเจนปกติ[55] ผลการศึกษาที่คล้ายกันยังพบในการศึกษาของอีดะ (Iida) และคณะ[56] ซึ่งได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของระดับออกซิเจนที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ต่อการแบ่งตัวของเซลล์ในฟันของมนุษย์พบว่า การเพาะเลี้ยงที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 3.0 เพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ในฟันอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การเพาะเลี้ยงเซลล์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 1.0 ร้อยละ 10.0 และร้อยละ 21.0 นั้นไม่พบความแตกต่างของอัตราการแบ่งตัวของเซลล์ ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าระดับออกซิเจนร้อยละ 3.0 น่าจะเป็นสภาวะแวดล้อมที่เหมาะต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าการกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ที่แยกจากเนื้อเยื่อในฟันภายใต้ภาวะพร่องออกซิเจนนั้นส่วนหนึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์เอเอ็มพีแอคติเวทเต็ดโปรตีนไคเนส (AMP-activated protein kinase; AMPK) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เฝ้าสังเกต (monitor) ระดับพลังงานภายในเซลล์และจะถูกกระตุ้นเมื่อเซลล์อยู่ในสภาวะเครียด โดยพบว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ในฟันของหนูที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 2.0 เพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์เอเอ็มพีเค (AMPK) และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ ในขณะที่การลดการแสดงออกของเอนไซม์เอเอ็มพีเค (AMPK) ด้วยสมอลอินเทอร์เฟอริ่งอาร์เอ็นเอ (small interfering RNA; siRNA) มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ทั้งในภาวะปกติและภาวะพร่องออกซิเจน[57]

นอกจากภาวะพร่องออกซิเจนจะมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์แล้วยังมีผลยับยั้งการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดอีกด้วย โดยพบว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 3.0 ยับยั้งความสามารถในการแปรสภาพของเซลล์ที่แยกจากเนื้อเยื่อในฟันไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สร้างเนื้อฟัน (osteo/odontogenic differentiation) โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) ลดการสะสมเกลือแร่ (mineral deposition) และลดการแสดงออกของโปรตีนที่บ่งชี้การสร้างกระดูกและเนื้อฟัน เช่น เดนทีนแมกทริกซ์โปรตีน (dentin matrix protein 1; DMP1) เดนทีนไซอะโลฟอสโฟโปรตีน (dentin sialophosphoprotein; DSPP) และออสทีโอแคลซิน ซึ่งสามารถอธิบายในทางคลินิกได้ว่าการดำรงอยู่ของภาวะพร่องออกซิเจนมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตและการรักษาคุณสมบัติความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟัน โดยเซลล์ต้นกำเนิดจะแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างเนื้อฟันก็ต่อเมื่อ

เนื้อเยื่อได้รับระดับออกซิเจนสูงขึ้น เช่น ในกรณีที่มีการผุของฟัน เซลล์ต้นกำเนิดจะเคลื่อนที่ไปบริเวณดังกล่าวและแปรสภาพเป็นเซลล์สร้างเนื้อฟันเพื่อซ่อมแซมเนื้อเยื่อโดยการสร้างเนื้อฟันตติยภูมิ (tertiary dentin)[56]

มีการศึกษาพบว่า การเคลื่อนที่ของเซลล์ต้นกำเนิดไปยังตำแหน่งที่มีการอักเสบน่าจะเกิดผ่าน สโตรมอลเซลล์ดีไรฟ์แฟคเตอร์-1แอลฟา (stromal cell derived factor-1α; SDF-1α) และซีเอ็กซ์-ซีเคโมไคนรีเซ็พเตอร์ 4 (CXC chemokine receptor 4; CXCR4) โดยพบว่าเนื้อเยื่อในฟันของมนุษย์ที่ถูกวินิจฉัยว่ามีการอักเสบของเนื้อเยื่อในฟันแบบผันกลับไม่ได้ (irreversible pulpitis) จะมีการแสดงออกของเอสดีเอ็ฟ-1แอลฟา (SDF-1α) และซีเอ็กซ์ซีอาร์ 4 (CXCR4) เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อในฟันปกติ การทดสอบการเคลื่อนย้ายของเซลล์ (transmigration assay) พบว่าทั้งเอสดีเอ็ฟ-1แอลฟา (SDF-1α) และซีเอ็กซ์ซีอาร์ 4 (CXCR4) เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนย้ายของเซลล์ในฟัน จึงอาจเป็นไปได้ว่าเอสดีเอ็ฟ-1แอลฟา (SDF-1α) ทำหน้าที่ชักนำเซลล์ที่มีการแสดงออกของซีเอ็กซ์ซีอาร์ 4 (CXCR4) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ผิวเซลล์ที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมายังตำแหน่งที่มีการอักเสบเพื่อซ่อมแซมเนื้อเยื่อ[58] การศึกษาถึงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการแสดงออกของโปรตีน 2 ชนิดนี้พบว่า การเพาะเลี้ยงเซลล์ในฟันของมนุษย์ที่ระดับออกซิเจนร้อยละ 1.0 ลดการแสดงออกของเอสดีเอ็ฟ-1แอลฟา (SDF-1α) แต่เพิ่มการแสดงออกของซีเอ็กซ์ซีอาร์ 4 (CXCR4) อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าระดับเอสดีเอ็ฟ-1แอลฟา (SDF-1α) จะลดลงในภาวะพร่องออกซิเจน แต่การเคลื่อนย้ายของเซลล์ในฟันกลับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะปกติ นอกจากนี้การกระตุ้นเซลล์ด้วยเอสดีเอ็ฟ-1แอลฟา (SDF-1α) ยังเสริมผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการเคลื่อนย้ายของเซลล์อีกด้วย[59] จึงอาจกล่าวได้ว่าการเคลื่อนย้ายของเซลล์ต้นกำเนิดไปยังตำแหน่งต่างๆ ในเนื้อฟันถูกควบคุมโดยระดับออกซิเจนและสมดุลของเอสดีเอ็ฟ-1แอลฟา (SDF-1α) และซีเอ็กซ์ซีอาร์ 4 (CXCR4)

กลไกการตอบสนองของเซลล์ต้นกำเนิดต่อภาวะพร่องออกซิเจน

จากความรู้ความเข้าใจที่มีมากขึ้นถึงบทบาทของโปรตีนฮิฟ (HIF) ในการควบคุมการถอดรหัสของยีนที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของออกซิเจนในระดับเซลล์ รวมถึงการศึกษาที่พบว่าหนูที่ไม่มีการแสดงออกของโปรตีนฮิฟ (HIF) ตายตั้งแต่ยังเป็นตัวอ่อน ทำให้นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าฮิฟ (HIF) น่าจะมีบทบาทในการควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต่อเซลล์ต้นกำเนิด สมมติฐานดังกล่าวถูกยืนยันจากการค้นพบว่าการแสดงออกของออกท์-4 (Oct-4) ซึ่งเป็นโปรตีนมาตรฐานที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดนั้นถูกควบคุมโดยฮิฟ-2แอลฟา (HIF-2α)[60] ผลดังกล่าวยังถูกสนับสนุนโดยการศึกษาของฟอริสทอล (Forristal) และคณะ[29] ซึ่งทำการยับยั้งการแสดงออกของฮิฟ-2แอลฟา (HIF-2α) ในเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนของคน และพบว่าเซลล์ดังกล่าวมีอัตราการแบ่งตัวลดลง และมีการแสดงออกของโปรตีนต่างๆ ที่บ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด เช่น ออกท์-4 (Oct-4) ซอค-2 (Sox-2) และนานอค (Nanog) ลดลง ในขณะที่การแสดงออกของสเตจสเปซิฟิค เอ็มบริโอนิคแอนติเจน-1 (stage-specific embryonic antigen-1; SSEA1) ซึ่งเป็นโปรตีนที่บ่งชี้การแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดมีปริมาณมากขึ้น ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าฮิฟ-2แอลฟา (HIF-2α) เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญต่อกลไกในการควบคุมเซลล์ต้นกำเนิดและยังเป็นการยืนยันความเชื่อมโยงระหว่างภาวะพร่องออกซิเจนและการคงสภาพความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด

จากหลักฐานเป็นจำนวนมากที่แสดงให้เห็นความสำคัญของสัญญาณที่ส่งผ่านโปรตีนน็อทช์ (Notch) ในการควบคุมและกำหนดการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิด[61,62] ทำให้มีความพยายามศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างน็อทช์ (Notch) และภาวะพร่องออกซิเจนในการควบคุมความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด ความเชื่อมโยงดังกล่าวอธิบายได้จากการค้นพบว่าการยับยั้งการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ประสาทภายใต้ภาวะพร่องออกซิเจนจำเป็นต้องอาศัยสัญญาณจากน็อทช์ (Notch) โดยในสภาวะดังกล่าวฮิฟ-1แอลฟา (HIF-1α) จะจับกับน็อทช์ (Notch) และเคลื่อนตัวไปที่บริเวณโปรโมเตอร์ (promoter) ของเซลล์เป้าหมาย ส่งผลกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีนที่ถูกควบคุมโดยน็อทช์ (Notch)[34] การค้นพบดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า นอกจากภาวะพร่องออกซิเจนจะควบคุมความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดผ่านทางโปรตีนฮิฟ (HIF) แล้ว การส่งสัญญาณผ่านน็อทช์ (Notch) ยังเกี่ยวข้องกับการควบคุมความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดภายใต้ภาวะพร่องออกซิเจนอีกด้วย

บทวิจารณ์

ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด ซึ่งโดยภาพรวมแล้วพบว่า ภาวะพร่องออกซิเจนส่งผลเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด เพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่เป็นตัวบ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิด และ

คงสภาพความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดโดยยับยั้งการแปรสภาพเป็นเซลล์เฉพาะ ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า การเพาะเลี้ยงเพื่อเพิ่มจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดในห้องปฏิบัติการนั้นควรเพาะเลี้ยงในภาวะพร่องออกซิเจนซึ่งเป็นภาวะแวดล้อมที่ใกล้เคียงกับภาวะแวดล้อมที่แท้จริงของเนื้อเยื่อ อย่างไรก็ตาม ในส่วนของเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันนั้นพบว่า การศึกษาถึงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเนื้อเยื่อดังกล่าวยังมีอยู่อย่างจำกัด โดยการศึกษาที่มีอยู่มุ่งเน้นเพียงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟันที่ได้จากฟันแท้ ทั้งนี้เมื่อคำนึงถึงความสะดวกในการเก็บเนื้อเยื่อจากฟันที่ถูกถอนเพื่อทำการศึกษารวมถึงประโยชน์ของเซลล์กลุ่มนี้ในแง่การป้องกันการปฏิเสธการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ เซลล์ต้นกำเนิดจากฟันจึงน่าจะเป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่สำคัญที่จะนำมาใช้ในทางคลินิกต่อไป ดังนั้นในอนาคตการศึกษาถึงผลของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการตอบสนองของเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเนื้อเยื่อฟันชนิดอื่น เช่น เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในฟันที่ได้จากฟันน้ำนม และเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ รวมถึงสัญญาณที่เกี่ยวข้องในการควบคุมพฤติกรรมต่าง ๆ ของเซลล์ต้นกำเนิดภายใต้สภาวะพร่องออกซิเจน จึงน่าจะเป็นประโยชน์อย่างมากที่จะก่อให้เกิดการเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจพื้นฐานทางด้านชีววิทยาของเซลล์ต้นกำเนิด และทำให้การรักษาโดยวิธีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเกิดประสิทธิภาพสูงสุด

บทสรุป

การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดถือเป็นมิติใหม่ในการรักษาในวงการแพทย์ ซึ่งหากการรักษาด้วยวิธีนี้ประสบความสำเร็จจะถือเป็นทางเลือกที่สำคัญในการรักษาโรคต่าง ๆ ที่ยังรักษาด้วยยาไม่ได้ผล โดยบทความนี้ ได้ชี้ให้เห็นถึงปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องโดยตรงต่อพฤติกรรมของเซลล์ต้นกำเนิด นั่นคือ ภาวะพร่องออกซิเจน ซึ่งถือเป็นภาวะแวดล้อมที่แท้จริงของเนื้อเยื่อในร่างกาย โดยปูพื้นฐานถึงความเข้าใจในการตอบสนองต่อภาวะพร่องออกซิเจนในระดับเซลล์ และแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการเพิ่มการแบ่งตัว และคงสภาพความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดต่าง ๆ ผลดังกล่าวอาจสรุปได้ว่าภาวะพร่องออกซิเจนน่าจะเป็นภาวะที่เหมาะสมต่อการเพาะเลี้ยงและรักษาสภาพเซลล์ต้นกำเนิดในห้องปฏิบัติการก่อนนำไปใช้ต่อในทางคลินิก บทความนี้ยังเป็นการแสดงให้เห็นถึงแง่มุมใหม่ของภาวะพร่องออกซิเจน ซึ่งแต่เดิมถูกรับรู้ในแง่ของความเกี่ยวข้องในการเกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็ง โดยชี้ให้เห็นถึงด้านที่เป็นประโยชน์ของภาวะพร่องออกซิเจนต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งถือว่ามีบทบาทสำคัญยิ่งต่อการศึกษาเพื่อนำเซลล์ต้นกำเนิดไปใช้ในทางคลินิกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Oxygen, a source of life and stress. ***FEBS Lett*** 2007;581:3582-91.
2. Juranek I, Baciak L. Cerebral hypoxia-ischemia: focus on the use of magnetic resonance imaging and spectroscopy in research on animals. ***Neurochem Int*** 2009;54:471-80.
3. Bento CF, Pereira P. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes. ***Diabetologia*** 2011;54:1946-56.
4. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, Peterson LM, Schwartz DL, Conrad EU, et al.Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [18F]fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. ***Clin Cancer Res*** 2004;10:2245-52.
5. Flamant L, Roegiers E, Pierre M, Hayez A, Sterpin C, De Backer O, et al. TMEM45A is essential for hypoxia-induced chemoresistance in breast and liver cancer cells. ***BMC Cancer*** 2012; 12:391.
6. Semenza GL. Molecular mechanisms mediating metastasis of hypoxic breast cancer cells. ***Trends Mol Med*** 2012;18:534-43.
7. Fischer B, Bavister BD. Oxygen tension in the oviduct and uterus of rhesus monkeys, hamsters and rabbits. ***J Reprod Fertil*** 1993;99:673-9.
8. Braun RD, Lanzen JL, Snyder SA, Dewhirst MW. Comparison of tumor and normal tissue oxygen tension measurements using OxyLite or microelectrodes in rodents. ***Am J Physiol Heart Circ Physiol*** 2001;280:H2533-44.
9. Mohyeldin A, Garzon-Muvdi T, Quinones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche. ***Cell Stem Cell*** 2010;7:150-61.
10. Goldberg MA, Schneider TJ. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. ***J Biol Chem*** 1994;269:4355-9.

11. Ema M, Taya S, Yokotani N, Sogawa K, Matsuda Y, Fujii-Kuriyama Y. A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia-inducible factor 1alpha regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 1997;94: 4273-8.
12. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. ***Nature*** 1999;399:271-5.
13. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. ***Science*** 2001; 292:464-8.
14. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. ***Mol Cell Biol*** 1996; 16:4604-13.
15. Semenza GL, Roth PH, Fang HM, Wang GL. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. ***J Biol Chem*** 1994;269:23757-63.
16. Lando D, Peet DJ, Gorman JJ, Whelan DA, Whitelaw ML, Bruick RK. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. ***Genes Dev*** 2002;16:1466-71.
17. Ryan HE, Lo J, Johnson RS. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. ***EMBO J*** 1998;17:3005-15.
18. Maltepe E, Schmidt JV, Baunoch D, Bradfield CA, Simon MC. Abnormal angiogenesis and responses to glucose and oxygen deprivation in mice lacking the protein ARNT. ***Nature*** 1997; 386:403-7.
19. Scortegagna M, Ding K, Oktay Y, Gaur A, Thurmond F, Yan LJ, et al. Multiple organ pathology, metabolic abnormalities and impaired homeostasis of reactive oxygen species in Epas1-/- mice. ***Nat Genet*** 2003;35:331-40.
20. Compernolle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. ***Nat Med*** 2002;8: 702-10.
21. Peng J, Zhang L, Drysdale L, Fong GH. The transcription factor EPAS-1/hypoxia-inducible factor 2alpha plays an important role in vascular remodeling. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2000;97: 8386-91.
22. Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. ***Health Technol Assess*** 2010;14:iii-iv, ix-xi, 1-141.
23. Wu J, Li J, Zhang N, Zhang C. Stem cell-based therapies in ischemic heart diseases: a focus on aspects of microcirculation and inflammation. ***Basic Res Cardiol*** 2011;106:317-24.
24. Godfrey KJ, Mathew B, Bulman JC, Shah O, Clement S, Gallicano GI. Stem cell-based treatments for Type 1 diabetes mellitus: bone marrow, embryonic, hepatic, pancreatic and induced pluripotent stem cells. ***Diabet Med*** 2012;29:14-23.
25. Eliasson P, Jonsson JI. The hematopoietic stem cell niche: low in oxygen but a nice place to be. ***J Cell Physiol*** 2010;222: 17-22.
26. Erecinska M, Silver IA. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. ***Respir Physiol*** 2001;128:263-76.
27. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. ***Science*** 1998;282:1145-7.
28. Ezashi T, Das P, Roberts RM. Low O2 tensions and the prevention of differentiation of hES cells. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2005;102:4783-8.
29. Forristal CE, Wright KL, Hanley NA, Oreffo RO, Houghton FD. Hypoxia inducible factors regulate pluripotency and proliferation in human embryonic stem cells cultured at reduced oxygen tensions. ***Reproduction*** 2010;139:85-97.
30. Gil-Perotin S, Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Identification and characterization of neural progenitor cells in the adult mammalian brain. ***Adv Anat Embryol Cell Biol*** 2009; 203:1-101, ix.
31. Menn B, Garcia-Verdugo JM, Yaschine C, Gonzalez-Perez O, Rowitch D, Alvarez-Buylla A. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. ***J Neurosci*** 2006;26: 7907-18.

32. Studer L, Csete M, Lee SH, Kabbani N, Walikonis J, Wold B, et al. Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen. ***J Neurosci*** 2000;20:7377-83.
33. Santilli G, Lamorte G, Carlessi L, Ferrari D, Rota Nodari L, Binda E, et al. Mild hypoxia enhances proliferation and multipotency of human neural stem cells. ***PLoS One*** 2010;5: e8575.
34. Gustafsson MV, Zheng X, Pereira T, Gradin K, Jin S, Lundkvist J, et al. Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state. ***Dev Cell*** 2005;9:617-28.
35. Pistollato F, Chen HL, Schwartz PH, Basso G, Panchision DM. Oxygen tension controls the expansion of human CNS precursors and the generation of astrocytes and oligodendrocytes. ***Mol Cell Neurosci*** 2007;35:424-35.
36. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. ***Science*** 1999;284:143-7.
37. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. ***Exp Neurol*** 2000;164: 247-56.
38. Chung DJ, Choi CB, Lee SH, Kang EH, Lee JH, Hwang SH, et al. Intraarterially delivered human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in canine cerebral ischemia. ***J Neurosci Res*** 2009;87:3554-67.
39. Xing Y, Lv A, Wang L, Yan X, Zhao W, Cao F. Engineered myocardial tissues constructed in vivo using cardiomyocyte-like cells derived from bone marrow mesenchymal stem cells in rats. ***J Biomed Sci*** 2012;19:6.
40. Mohal JS, Tailor HD, Khan WS. Sources of adult mesenchymal stem cells and their applicability for musculoskeletal applications. ***Curr Stem Cell Res Ther*** 2012;7:103-9.
41. Toubai T, Paczesny S, Shono Y, Tanaka J, Lowler KP, Malter CT, et al. Mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. ***Curr Stem Cell Res Ther*** 2009;4:252-9.
42. Frank MH, Sayegh MH. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells. ***Lancet*** 2004;363:1411-2.
43. D'Ippolito G, Diabira S, Howard GA, Roos BA, Schiller PC. Low oxygen tension inhibits osteogenic differentiation and enhances stemness of human MIAMI cells. ***Bone*** 2006;39: 513-22.
44. Fehrer C, Brunauer R, Laschober G, Unterluggauer H, Reitinger S, Kloss F, et al. Reduced oxygen tension attenuates differentiation capacity of human mesenchymal stem cells and prolongs their lifespan. ***Aging Cell*** 2007;6:745-57.
45. Nitta E, Yamashita M, Hosokawa K, Xian M, Takubo K, Arai F, et al. Telomerase reverse transcriptase protects ATM-deficient hematopoietic stem cells from ROS-induced apoptosis through a telomere-independent mechanism. ***Blood*** 2011;117:4169-80.
46. Xu Y, Malladi P, Chiou M, Bekerman E, Giaccia AJ, Longaker MT. In vitro expansion of adipose-derived adult stromal cells in hypoxia enhances early chondrogenesis. ***Tissue Eng*** 2007; 13:2981-93.
47. Malladi P, Xu Y, Chiou M, Giaccia AJ, Longaker MT. Hypoxia inducible factor-1alpha deficiency affects chondrogenesis of adipose-derived adult stromal cells. ***Tissue Eng*** 2007;13:1159-71.
48. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2000;97:13625-30.
49. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2003;100:5807-12.
50. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. ***Lancet*** 2004;364:149-55.
51. Yao S, Pan F, Prpic V, Wise GE. Differentiation of stem cells in the dental follicle. ***J Dent Res*** 2008;87:767-71.
52. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. ***J Endod*** 2008;34:166-71.
53. Yu CY, Boyd NM, Cringle SJ, Alder VA, Yu DY. Oxygen distribution and consumption in rat lower incisor pulp. ***Arch Oral Biol*** 2002;47:529-36.
54. Kozam G. Oxygen tension of rabbit incisor pulp. ***J Dent Res*** 1967;46:352-8.
55. Sakdee JB, White RR, Pagonis TC, Hauschka PV. Hypoxia-amplified proliferation of human dental pulp cells. ***J Endod*** 2009;35:818-23.

56. Iida K, Takeda-Kawaguchi T, Tezuka Y, Kunisada T, Shibata T, Tezuka K. Hypoxia enhances colony formation and proliferation but inhibits differentiation of human dental pulp cells. ***Arch Oral Biol*** 2010;55:648-54.
57. Fukuyama Y, Ohta K, Okoshi R, Suehara M, Kizaki H, Nakagawa K. Hypoxia induces expression and activation of AMPK in rat dental pulp cells. ***J Dent Res*** 2007;86:903-7.
58. Jiang L, Zhu YQ, Du R, Gu YX, Xia L, Qin F, et al. The expression and role of stromal cell-derived factor-1alpha-CXCR4 axis in human dental pulp. ***J Endod*** 2008;34:939-44.
59. Gong QM, Quan JJ, Jiang HW, Ling JQ. Regulation of the stromal cell-derived factor-1alpha-CXCR4 axis in human dental pulp cells. ***J Endod*** 2010;36:1499-503.
60. Covello KL, Kehler J, Yu H, Gordan JD, Arsham AM, Hu CJ, et al. HIF-2alpha regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth. ***Genes Dev*** 2006;20:557-70.
61. arnum-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.
62. Dahlqvist C, Blokzijl A, Chapman G, Falk A, Dannaeus K, Ibanez CF, et al. Functional Notch signaling is required for BMP4-induced inhibition of myogenic differentiation. ***Development*** 2003;130:6089-99.

Review Article

The Role of Hypoxia on Stem Cells Behaviors

Sireerat Sooampon
Lecturer
Department of Pharmacology
Faculty of Dentistry,
Chulalongkorn University
Waranyoo Phoolcharoen
Lecturer
Department of Pharmacognosy and
Pharmaceutical Botany
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University

Correspondence to:
Lecturer Dr. Sireerat Sooampon
Department of Pharmacology
Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University
Tel./Fax: 02-218-8882
Email: pl_sireerat@yahoo.com

Abstract

Hypoxia is known to have two faces in the same coin. On one side, a hypoxic condition plays an important role in the pathogenesis of many diseases and makes them more progressive. On the other hand, hypoxia turns to be the suitable microenvironment for stem cells, known as “stem cell niche”, and becomes the attractions in the field of stem cells research. This literature provides the basic knowledge on a mechanism of hypoxic sensing at a cellular level. Then, the role of hypoxia on behaviors of different kinds of stem cells, especially dental stem cells is highlighted. In addition, the hypoxic signaling pathway among stem cells is discussed. This knowledge could help researcher find an optimal condition for stem cell culture and apply it in the future clinical uses.

Key words: hypoxia; differentiation; proliferation; stem cell