CEquiz 3 credits

บทความปริทัศน์

งานวิศวกรรมเนื้อเยื่อกับกระบวนทัศน์ใหม่ในการรักษาโรคปริทันต์
Tissue Engineering: A New Paradigm for Periodontal Treatment

สุปรีดา ศรีธัญรัตน์[1]

Supreda Suphanantachat Srithanyarat[1]

[1]ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

[1]Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok

บทคัดย่อ

การทำให้เกิดการสร้างใหม่ของอวัยวะปริทันต์ที่สูญเสียไปจากการอักเสบติดเชื้อจากการเป็นโรคปริทันต์อักเสบให้สามารถกลับมามีสภาพสมบูรณ์แข็งแรง และสามารถใช้งานได้เป็นปกตินั้น จัดว่าเป็นเป้าหมายหลักของการให้การรักษาทางปริทันต์ การนำศาสตร์ของวิศวกรรมเนื้อเยื่อ ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อทดแทน ซ่อมแซม ปรับปรุง และคงสภาพเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ถูกทำลาย บาดเจ็บ หรือสูญเสียไป โดยไม่ก่อให้เกิดการต่อต้านทางระบบภูมิคุ้มกันมาใช้ในการรักษาเพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างใหม่ของอวัยวะปริทันต์นั้นกำลังเป็นที่สนใจอย่างมากในปัจจุบัน บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรม และเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจในหลักการของวิศวกรรมเนื้อเยื่อ อธิบายถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความสำเร็จในการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ ซึ่งได้แก่ เซลล์ โมเลกุลส่งสัญญาณ และโครงร่าง รวมทั้งนำเสนอแง่มุมความรู้ใหม่ ๆ ในปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการนำเทคโนโลยีวิศวกรรมเนื้อเยื่อมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ การนำองค์ความรู้ทางด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อนี้มาผสมผสานเข้ากับความรู้ความเข้าใจในธรรมชาติของการเจริญพัฒนาของอวัยวะปริทันต์ จะนำไปสู่การศึกษาต่อยอดเพื่อนำมาปรับปรุงวิธีการรักษา และสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบได้จริงในผู้ป่วย

คำสำคัญ: การสร้างใหม่ของเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์, เซลล์ต้นกำเนิด, โรคปริทันต์, วิศวกรรมเนื้อเยื่อ

Abstract

The goal of periodontal therapy is to regenerate the previously deprived periodontal tissue caused by the periodontal infection, in order to gain the new attachment and restore its function in a healthy condition. Tissue engineering has become of interest in the field of periodontal regeneration by which its idea to reconstruct previously lost organs and tissue function, with a biocompatibility and low immune rejection. This review article aimed to update and review the previously published literatures regarding periodontal tissue engineering and to enhance the knowledge on the basis of tissue engineering. The factors influencing the successful outcome of the periodontal tissue engineering, including cells, signaling molecules and scaffolds were described and discussed. Moreover, the recent perspectives of periodontal tissue engineering technology were also introduced. Together with the knowledge of tissue engineering and profound understanding in the nature of periodontal tissue will lead to the future insightful research works and finally come across with the novel applications for periodontal therapy in the real clinical settings.

Keywords: Periodontal regeneration, Stem cell, Periodontal disease, Tissue engineering

Received Date: Aug 21, 2018 **Revised Date:** Sep 24, 2018 **Accepted Date:** Oct 9, 2018
Doi: 10.14456/jdat.2019.1

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:
สุปรีดา ศรีธัญรัตน์ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 34 ถ.อังรีดูนังต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 ประเทศไทย โทรศัพท์: 02-218-8850, 081-557-9042 อีเมล supredasu@gmail.com, supreda.s@chula.ac.th
Correspondence to :
Supreda S. Srithanyarat. Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, 34 Henri-Dunant Road, Pathumwan, Bangkok 10330 Thailand. Tel: 02-218-8850, 081-557-9042 E-mail: supredasu@gmail.com, supreda.s@chula.ac.th

บทนำ

เป้าหมายในการรักษาโรคปริทันต์: การฟื้นฟูและสร้างเนื้อเยื่อใหม่ทดแทนเนื้อเยื่อที่สูญเสียไป

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคติดเชื้อและก่อให้เกิดการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ ซึ่งอวัยวะปริทันต์ในที่นี้ประกอบไปด้วย เหงือก เอ็นยึดปริทันต์ เคลือบรากฟัน และกระดูกเบ้าฟัน เมื่อมีการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ ซึ่งมีเหตุก่อโรคมาจากการสะสมของคราบจุลินทรีย์ (dental plaque) แบคทีเรียที่สะสมอยู่ใน คราบจุลินทรีย์และหินน้ำลายจะปล่อยสารพิษออกมาทำลายอวัยวะปริทันต์ โดยเริ่มจากการมีเหงือกอักเสบก่อน และหากไม่ได้รับการรักษาโดยการขูดหินน้ำลายได้ทันท่วงทีจะมีการลุกลามของโรคทำให้มีการอักเสบติดเชื้อทำให้เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อเหงือก เอ็นยึดปริทันต์ รวมทั้งมีการละลายตัวของกระดูกเบ้าฟัน เป็นผลให้เกิดฟันโยก จนกระทั่งต้องถอนฟันซี่นั้นออกไปในที่สุด[1]

เป้าหมายหลักในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ คือ การทำให้เกิดการสร้างใหม่ (regeneration) ของอวัยวะที่สูญเสียไปทั้งหมดเพื่อให้กลับมามีสภาพสมบูรณ์แข็งแรงสามารถใช้งานได้เป็นปกติ โดย Bartold และคณะ[2] ได้กำหนดลักษณะการหายของอวัยวะปริทันต์ภายหลังการรักษาด้วยวิธีการสร้างใหม่ของเนื้อเยื่อปริทันต์ดังนี้

1) มีการสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของเหงือกขึ้นใหม่
2) มีการสร้างเอ็นยึดปริทันต์ขึ้นใหม่ โดยเอ็นยึดปริทันต์นี้จะต้องยื่นตั้งฉากเข้าไปยึดระหว่างกระดูกเบ้าฟันและเคลือบรากฟัน (inserting periodontal ligament)
3) มีการสร้างเคลือบรากฟันชนิดไร้เซลล์ (acellular extrinsic fiber) ขึ้นมาใหม่บนผิวรากฟันที่เคยเป็นโรค
4) เกิดการสร้างกระดูกเบ้าฟันขึ้นใหม่ ในระยะห่างจากรอยต่อระหว่างเคลือบรากฟันและเคลือบฟัน (cementoenamel junction) ประมาณ 2 มิลลิเมตร

วิธีการรักษาเพื่อให้เกิดการสร้างใหม่ของเนื้อเยื่อปริทันต์ หรือที่เรียกว่า Periodontal regeneration ที่ใช้กันโดยทั่วไปในปัจจุบันนั้นคือ วิธีการใช้แผ่นเยื่อกั้นเพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างใหม่ของอวัยวะปริทันต์ (guided tissue regeneration; GTR) โดยอาศัยแนวคิดของ Melcher[3] ในปี 1976 ที่ตั้งสมมติฐานว่าเซลล์ที่เจริญเข้ามายังผิวรากฟันได้เป็นชนิดแรกจะเป็นตัวกำหนดการหายของแผลภายหลังการรักษาได้ และเชื่อว่าในอวัยวะปริทันต์โดยเฉพาะบริเวณเอ็นยึดปริทันต์นั้นมีเซลล์ต้นกำเนิดที่มีศักยภาพที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นอวัยวะปริทันต์ส่วนอื่น ๆ โดยสมบูรณ์ได้ โดยหากมีการกั้นขวางการเจริญของเซลล์เนื้อเยื่อเหงือกและเยื่อหุ้มเหงือก ซึ่งปกติแล้วจะเจริญเติบโตได้รวดเร็วกว่าเซลล์เอ็นยึดปริทันต์และเซลล์กระดูก เซลล์ต้นกำเนิดในเอ็นยึดปริทันต์ก็จะสามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเอ็นยึดปริทันต์ กระดูกเบ้าฟัน รวมทั้งเคลือบรากฟันใหม่ขึ้นมาทดแทนได้[4] อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันความสำเร็จในการทำ GTR ยังคงให้ผลการรักษาที่คาดเดายาก เนื่องด้วยในสภาพความเป็นจริงแล้วเอ็นยึดปริทันต์ที่หลงเหลืออยู่ภายหลังจากการอักเสบติดเชื้อจากการเป็นโรคปริทันต์นั้นเหลืออยู่เพียงน้อยนิด โดยเฉพาะในสภาวะที่มีการทำลายของอวัยวะปริทันต์ขั้นรุนแรง ความสำเร็จของการรักษาที่อิงอยู่กับปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดที่หลงเหลืออยู่ในรอยโรคที่มีการสูญเสียเนื้อเยื่อปริทันต์ไปแล้วนั้นย่อมมีความไม่แน่นอน

ดังนั้นแนวคิดในการนำเซลล์ต้นกำเนิดมาปลูกถ่ายเพื่อการรักษาโรค (cell therapy) ในบริเวณที่มีรอยโรคปริทันต์โดยมุ่งหวังให้มีจำนวนเซลล์มากพอที่จะเจริญทดแทนเนื้อเยื่อที่สูญเสียไปแล้ว จึงเป็นแนวคิดใหม่ที่เริ่มผสานนำมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์ อย่างไรก็ตาม ในกระบวนการหายของแผลเพื่อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ ซึ่งนอกจากจะต้องการเซลล์ต้นกำเนิดในจำนวนที่มากเพียงพอแล้ว ยังต้องอาศัยการกระตุ้นโดยสารเร่งการเจริญเติบโต

(growth factors) ซึ่งจะทำหน้าที่กระตุ้นเซลล์ให้เจริญพัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่อที่ต้องการ โดยสื่อสารกับเซลล์ผ่านทางมาตริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) รวมทั้งควบคุมกำหนดการแสดงออกของยีนในเซลล์นั้น ๆ และกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดเพื่อให้เกิดสถานการณ์ที่เอื้อต่อการหายของแผล และในกรณีที่มีความวิการของกระดูกที่มีขนาดใหญ่อันเป็นผลสืบเนื่องมาจากการอักเสบติดเชื้อที่รุนแรงบริเวณอวัยวะปริทันต์ จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีส่วนของโครงร่าง (scaffold) ที่ทำหน้าที่ให้เซลล์ต้นกำเนิดที่ปลูกถ่ายเข้าไปซึ่งได้รับการกระตุ้นจากสารเร่งการเจริญเติบโตในปริมาณที่เหมาะสม สามารถยึดเกาะคงอยู่ในบริเวณความวิการที่ต้องได้รับการแก้ไขได้โดยตลอดระยะเวลาที่เซลล์ต้นกำเนิดนั้นจะสามารถเจริญพัฒนาตัวเองจนกลายเป็นเซลล์สร้างเนื้อเยื่อปริทันต์ และสร้างเป็นอวัยวะปริทันต์ใหม่ที่สมบูรณ์ได้ในที่สุด

วิศวกรรมเนื้อเยื่อ: แนวคิดที่ตอบโจทย์การรักษาโรคปริทันต์

เพื่อให้เกิดการส่งเสริมผลการรักษาให้เกิดการสร้างใหม่ของอวัยวะปริทันต์ที่สามารถคาดหวังผลการรักษาได้ แนวคิดจากหลักการของ “วิศวกรรมเนื้อเยื่อ” หรือ “Tissue engineering” จึงได้รับความสนใจ และเริ่มถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยกำเนิดแนวคิดของวิศวกรรมเนื้อเยื่อนั้นริเริ่มโดย Langer และ Vacanti[5] มีวัตถุประสงค์เพื่อการสร้างเนื้อเยื่อใหม่เพื่อทดแทน ซ่อมแซม ปรับปรุง และคงสภาพเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ถูกทำลาย บาดเจ็บ หรือสูญเสียไป ซึ่งเป็นการนำความรู้ทางวิศวกรรมและวิทยาศาสตร์การแพทย์มาประยุกต์ใช้ โดยอาศัยองค์ประกอบหลัก 3 ประการในการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ ได้แก่[2,5]

1. เซลล์ (cell)

เซลล์ที่จะนำมาใช้เพื่อให้เกิดการสร้างใหม่ของเนื้อเยื่อควรจะเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติในการเป็นเซลล์ต้นกำเนิด มีความสามารถในการเจริญไปเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะ และสามารถแบ่งตัวใหม่เพื่อสร้างเซลล์ต้นกำเนิดเพิ่มได้ สามารถเพาะเลี้ยงกระตุ้นพัฒนาในห้องทดลองก่อนนำไปปลูกถ่ายได้

2. โมเลกุลส่งสัญญาณ (signaling molecules)

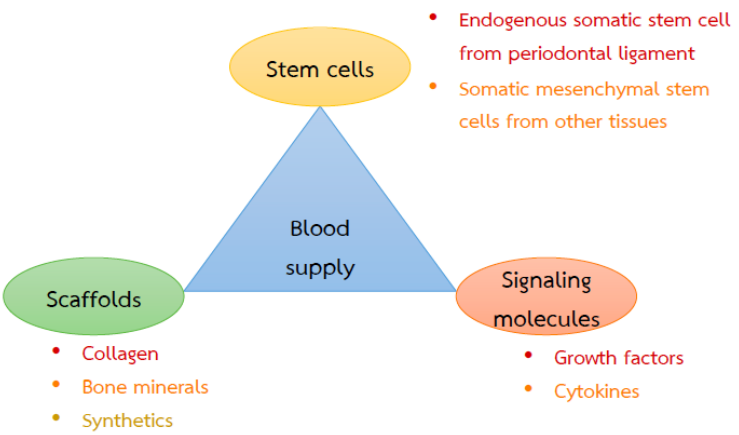
เป็นสารที่จำเป็นต่อการควบคุมการทำงานของเซลล์ โดยโมเลกุลส่งสัญญาณเหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในการปรับสภาพแวดล้อมขนาดเล็ก (microenvironment) รอบ ๆ เซลล์ให้เหมาะสมต่อการเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์เป้าหมาย ซึ่งแต่ละโมเลกุลต่างมีบทบาทหน้าที่และช่วงเวลาการทำงานที่แตกต่างกันไปในการควบคุมการทำงานของเซลล์แต่ละชนิด

3. โครงร่าง (scaffold)

เป็นส่วนของโครงสร้างที่ลอกเลียนธรรมชาติ ทำหน้าที่ให้เซลล์ไปยึดเกาะและอาศัยอยู่ รวมทั้งทำหน้าที่รองรับการเจริญของมาตริกซ์นอกเซลล์ที่เซลล์สร้างขึ้น และโมเลกุลส่งสัญญาณต่าง ๆ ที่กระตุ้นเข้าไป เพื่อเสริมกระบวนการยึดติด (cell adhesion) การเคลื่อนที่ของเซลล์ (cell migration) การเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation) และ การเจริญพัฒนาของเซลล์ไปเป็นเซลล์เป้าหมาย (differentiation) โดยที่โครงร่างนี้ควรทำจากวัสดุที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatible) และไม่ก่อให้เกิดการกระตุ้นหรือต่อต้านโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

องค์ประกอบที่จำเป็นต่อการสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ขึ้นใหม่

การประยุกต์นำงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อมาใช้ในงานปริทันต์อ้างอิงจากองค์ประกอบหลักสามประการของงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อข้างต้นร่วมกับความรู้ในเรื่องเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด สารเร่งการเจริญเติบโตที่เกี่ยวข้องกับการสร้างอวัยวะปริทันต์ องค์ประกอบของกระดูกเบ้าฟัน และการพัฒนาวัสดุปลูกกระดูก (bone grafting materials) มาดัดแปลงพัฒนาเป็นแนวคิดของการทำวิศวกรรมเนื้อเยื่อปริทันต์ (periodontal tissue engineering) ขึ้น[2,6] ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงปัจจัยที่จำเป็นในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อเพื่อให้เกิดการสร้างใหม่ของอวัยวะปริทันต์

Figure 1 Essential factors require for periodontal tissue engineering

จะเห็นได้ว่ามีเรื่องของเลือดมาหล่อเลี้ยง (blood supply) เพิ่มขึ้นมาจากปัจจัยหลักสามประการของงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อดั้งเดิม เนื่องจากเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์เป็นเนื้อเยื่อที่จำเป็นต้องได้รับสารอาหารผ่านทางเส้นเลือดที่มาหล่อเลี้ยงค่อนข้างมาก ซึ่งเมื่อเกิดสภาวะการทำลายของอวัยวะปริทันต์ไปแล้ว ระบบเลือดที่มาหล่อเลี้ยงอวัยวะปริทันต์ย่อมลดน้อยลง ประกอบกับสภาพแวดล้อมของอวัยวะปริทันต์ซึ่งคือฟัน ที่เป็นเนื้อเยื่ออันปราศจากเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยง (avascular tissue)[7] สภาวะขาดเลือดมาหล่อเลี้ยงนี้จะส่งผลกระทบต่อกระบวนการหายของแผลอวัยวะปริทันต์ภายหลังการรักษาด้วยวิธีการสร้างให้เกิดเนื้อเยื่อใหม่ของอวัยวะปริทันต์ ดังนั้นความสำเร็จในการสร้างอวัยวะปริทันต์ขึ้นใหม่นั้นจึงเป็นเรื่องที่ท้าทาย เนื่องจากต้องใช้วิธีการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ให้เพียงพอต่อการเจริญเติบโตของอวัยวะปริทันต์ใหม่ที่กำลังจะถูกสร้างขึ้นด้วย

ด้วยลักษณะของอวัยวะปริทันต์เองซึ่งมีความซับซ้อนเป็นอวัยวะที่รวมองค์ประกอบของเนื้อเยื่ออ่อนและเนื้อเยื่อแข็งเข้าด้วยกัน รวมทั้งมีโครงสร้างของหลอดเลือดและเส้นประสาทรับความรู้สึก โดยการทำหน้าที่ของอวัยวะปริทันต์นั้นจำกัดอยู่ในบริเวณที่เล็กและแคบ แต่กลับทำหน้าที่ควบคุมและรองรับแรงบดเคี้ยวขนาดใหญ่ได้ตั้งแต่นับวินาทีแรกที่ฟันเริ่มเคลื่อนที่เข้าสู่จุดสบในช่องปากจนกระทั่งสิ้นสุดอายุการใช้งานของฟันซี่นั้น ๆ[8] ดังนั้นการสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ขึ้นใหม่ให้มีประสิทธิภาพนั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่เราจะต้องเข้าใจถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเจริญพัฒนาของเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ตามธรรมชาติ ซึ่งท้ายที่สุดเมื่อผนวกเข้ากับหลักการทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ จะนำไปสู่การประยุกต์ใช้วิศวกรรมเนื้อเยื่อในการรักษาโรคปริทันต์ได้โดยสมบูรณ์แบบ

1. เซลล์ต้นกำเนิดที่เหมาะในการนำมาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อปริทันต์

โดยหลักการแล้ว เซลล์ต้นกำเนิดที่มีความใกล้เคียงกับเซลล์เป้าหมายที่ต้องการจะให้เจริญไปเป็นเนื้อเยื่อใหม่นั้นจะมีประสิทธิภาพในแง่ของการควบคุมการเจริญพัฒนาได้ดีกว่าเซลล์ที่มีต้นกำเนิดห่างไกล ในการรักษาโรคปริทันต์นั้น เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament cells; PDL cells) เป็นเซลล์ที่เราต้องการให้มีจำนวนมากที่สุดหรือมากพอในบริเวณที่เคยเกิดการทำลายการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ไปแล้ว เพื่อที่จะทำให้เกิดการพัฒนาไปเป็นอวัยวะปริทันต์ทั้ง เอ็นยึดปริทันต์ กระดูกเบ้าฟัน และเคลือบรากฟัน การนำเซลล์ต้นกำเนิดของอวัยวะปริทันต์มาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อปริทันต์จึงถูกมุ่งความสำคัญไปที่กลุ่มเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cells; MSCs) ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ที่โตเต็มวัยแล้ว (adult stem cells) มีความสามารถในการเจริญพัฒนาไปเป็นเนื้อเยื่อที่หลากหลาย พบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด รวมทั้งเนื้อเยื่อจากฟันหรืออวัยวะปริทันต์[9] รวมทั้งปลอดภัยจากการผิดจริยธรรมในการนำมาใช้ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากตัวอ่อนของมนุษย์ (embryonic stem cells) และในปัจจุบันยังไม่มีรายงานถึงการก่อเนื้องอก (tumorigecity) จากการใช้ MSCs ดังที่มีรายงานในการใช้ embryonic stem cells หรือการใช้อินดิวซ์พลูริโพเทนต์สต็มเซลล์ (induced pluripotent stem cells) ที่ผ่านมา

เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ หรือ MSCs ที่นำมาใช้ในงานปริทันต์นั้นมีแหล่งที่มาจากทั้งเนื้อเยื่อภายนอกช่องปาก (extraoral MSCs) และภายในช่องปาก (intraoral MSCs หรือ dental MSCs) โดย MSCs ที่มีต้นกำเนิดมาจากเนื้อเยื่อภายนอกช่องปากที่เคยมีการนำมาทดลองใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์นั้นได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (Bone marrow-derived stem cells; BMSCs)[10,11] และ เซลล์ต้นกำเนิดไขมัน (adipocyte-derived stromal cells; ADSCs)[12] ซึ่งเซลล์ทั้งสองชนิดนี้มีความสามารถในการสร้างอวัยวะปริทันต์ขึ้นใหม่ได้ โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับเพลทเลทริชพลาสม่า (platelet-rich plasma) ซึ่งเป็นแหล่งรวมสารเร่งการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังที่พิสูจน์ในสัตว์ทดลอง และการทดลองในมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ MSCs ที่ได้มาจากเนื้อเยื่อภายนอกช่องปากนั้นมีข้อจำกัดในแง่ของวิธีการสกัดแยกเซลล์ เนื่องจากต้องใช้เทคนิคที่ค่อนข้างรุกล้ำ (invasive technic) เช่น ต้องทำการเจาะไขกระดูกจากบริเวณกระดูกเชิงกราน (iliac crest) ของผู้ป่วย หรือ ดูดไขมันจากหน้าท้องผู้ป่วย เพื่อนำมาสกัดแยกเซลล์ต้นกำเนิดออกมาใช้

การนำเซลล์ต้นกำเนิด MSCs ที่มีแหล่งที่มาจากภายในช่องปากจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ เพราะเมื่อเปรียบเทียบกับ BMSCs แล้ว dental MSCs มีความใกล้เคียงในสายสกุลของอวัยวะปริทันต์มากกว่าในแง่ของคุณสมบัติของความเป็นเอ็กโทมีเซ็นไคม์ (ectomesenchyme) ซึ่งจะเอื้อต่อการกำหนดลักษณะการเจริญพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นอวัยวะปริทันต์ซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากเนื้อเยื่อคัพภะ (neural crest) ได้ดีกว่า[13] นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้ได้ง่ายกว่า ก่อให้เกิดความไม่สบาย (morbidity) แก่ผู้ป่วยได้น้อยกว่าการใช้ BMSCs โดย dental MSCs นั้นสามารถคัดแยกออกมาได้จากเนื้อเยื่อฟันหลากหลายชนิด ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดจากโพรงประสาทฟัน (dental pulp stem cells; DPSCs)[14] เซลล์ต้นกำเนิดจากฟันน้ำนม (stem cells from exfoliated deciduous teeth; SHED)[15] เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament stem cells; PDLSCs)[16] เซลล์ต้นกำเนิด

จากเนื้อเยื่อส่วนปลายราก (stem cells from apical papilla; SCAP)[17,18] เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อหุ้มฟัน (dental follicle stem cells; DFSCs)[19] และล่าสุดที่มีการค้นพบ คือ เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเหงือก (gingival stem cell; GSCs/ gingival tissue-derived MSCs; GMSCs)[20]

จากความรู้พื้นฐานและหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่มีมายาวนานในแง่ของความสามารถของเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเอ็นยึดปริทันต์ในการเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ เซลล์สร้างกระดูก และเคลือบรากฟันได้นั้น[3,4] และนำไปสู่ความรู้ในการทำ guided tissue regeneration (GTR) ในการรักษาโรคปริทันต์ในปัจจุบัน ในปี 2004 Seo และคณะ[16] เป็นกลุ่มผู้วิจัยแรกที่ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ หรือ PDLSC มีอยู่จริงในมนุษย์ และมีคุณสมบัติของการเป็น MSCs อย่างครบถ้วนทั้งในแง่ของความสามารถในการสร้างโคลนใหม่ (colony-forming ability) รูปแบบการแสดงออกของโมเลกุลบนผิวเซลล์ที่จำเพาะต่อการเป็น MSCs หรือที่เรียกว่า MSC markers และสามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก และไขมันได้ เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยอาหารเพาะเลี้ยงเซลล์ที่เหมาะสม และที่สำคัญคือพบว่าเมื่อนำ PDLSCs นี้ไปปลูกถ่ายในหนูทดลอง พบว่ามีการสร้างโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับเคลือบรากฟันและเอ็นยึดปริทันต์ (cementum/PDL-like structure) รวมทั้งมีการสร้างกระดูกขึ้นใหม่ในบริเวณนั้นได้ นอกจากนี้ PDLSCs ยังได้ถูกนำมาใช้ในรูปแบบของแผ่นเซลล์ (cell sheet) ซึ่งได้มีการทดลองปลูกถ่ายเซลล์ชีทที่ได้จากเอ็นยึดปริทันต์ของสุนัขบีเกิลทั้งในลักษณะการปลูกถ่ายแผ่นเซลล์ลงในรอยโรคของอวัยวะปริทันต์ภายในสุนัขตัวเดียวกัน (autologous transplantation)[21,22] และปลูกถ่ายให้สุนัขคนละตัวกัน (allogenic transplantation)[23] ได้เป็นผลสำเร็จโดยไม่ก่อให้เกิดอาการต่อต้านทางภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ แผ่นเซลล์ที่ได้จาก PDLSCs ยังได้ถูกนำมาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อปริทันต์รอบรากเทียมด้วย โดยล่าสุดในปี 2018 Washio และคณะ[24] ได้ทำการทดลองนำแผ่นเซลล์ที่ได้จาก PDLSCs ของมนุษย์ไปห่อหุ้มบนผิวรากเทียมทำจากไทเทเนียมที่มีแคลเซียมฟอสเฟตเป็นส่วนประกอบของพื้นผิว และนำมาปลูกถ่ายลงในกระดูกขากรรไกรล่างของสุนัขบีเกิล พบว่าสามารถเกิดการสร้างเนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายเอ็นยึดปริทันต์ที่ประกอบไปด้วยหลอดเลือดใหม่ เนื้อเยื่อที่มีลักษณะคล้ายเคลือบรากฟันบนผิวรากเทียม และกระดูกรอบรากเทียมที่ถูกสร้างขึ้นมาใหม่ โดยเอ็นยึดปริทันต์ที่สร้างขึ้นนี้มีลักษณะการเรียงตัวตั้งฉากยึดเกาะกับผิวรากเทียมและกระดูกขากรรไกร การทดลองนี้แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติที่เหมาะสมของ PDLSCs ในการนำมาใช้ในการสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ใหม่อย่างเห็นได้ชัด หากได้รับการกระตุ้นจากองค์ประกอบของมาตริกซ์นอกเซลล์ที่เหมาะสมที่ถูกสร้างขึ้นมาจากตัวแผ่นเซลล์เอง (cell-driven biomatrices)

อย่างไรก็ดี การนำ PDLSCs ใช้ในผู้ป่วยจริงนั้นยังมีการศึกษาค่อนข้างจำกัด อาจเนื่องมาจากการจะได้มาซึ่ง PDLSCs นั้นจำเป็นต้องทำการถอนฟันผู้ป่วยเพื่อสกัดเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ออกมาจากผิวรากฟัน ซึ่งฟันที่จะถูกถอนออกมานั้นส่วนใหญ่จะเป็นฟันคุดหรือฟันที่จำเป็นต้องถูกถอนเนื่องมาจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่สาเหตุจากโรคปริทันต์ ซึ่งอาจจะหาได้ยากในผู้ป่วยที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบที่ต้องการใช้เซลล์ของตนเอง การมองหาเซลล์ต้นกำเนิดภายในช่องปากจากแหล่งอื่นจึงยังเป็นสิ่งจำเป็น

เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเหงือก (gingival stem cell; GSCs/ gingival tissue-derived MSCs; GMSCs) เป็นอีกแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเต็มวัย (adult stem cells) ที่น่าสนใจและเพิ่งถูกค้นพบเมื่อไม่นานมานี้ เนื่องด้วยคุณสมบัติของเหงือกที่มีการเจริญเติบโตแบ่งตัวในอัตราที่รวดเร็ว เมื่อเกิดแผลขึ้นสามารถหายได้อย่างรวดเร็วโดยไม่เกิดเป็นลักษณะของแผลเป็น (scarless wound healing) ซึ่งคล้ายคลึงกับการหายของเนื้อเยื่อเอ็มบริโอ ทำให้เหงือกเป็นเนื้อเยื่อที่โดดเด่นในแง่ของคุณลักษณะการแสดงออกที่คล้ายคลึงกับลักษณะการแสดงออกของเซลล์จากตัวอ่อน (fetal-like phenotype) นอกจากนี้ยังเนื้อเยื่อเหงือกยังเป็นเนื้อเยื่อที่เข้าถึงได้ง่าย เช่น สามารถได้มาจากชิ้นส่วนของเหงือกที่เหลือและถูกทิ้งจากการทำการผ่าตัดเพื่อเพิ่มความยาวของตัวฟัน (surgical crown lengthening procedure) เป็นต้น[20,25,26] ซึ่งถูกนำมาใช้ในการทดลองได้ง่ายกว่า PDLSCs โดยในเวลาต่อมาได้มีผู้ทำการตรวจสอบคุณสมบัติของ GMSCs ในการเป็น MSCs เปรียบเทียบกับ PDLSCs เพื่อหวังผลในการนำมาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อปริทันต์ทดแทนการใช้ PDLSCs[27-29] ซึ่งผลการทดลองส่วนใหญ่เป็นไปในทางเดียวกันคือ GMSCs มีความสามารถในการสร้างโคลนใหม่ที่เร็วกว่า PDLSCs แต่เจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ในสายสกุลของเซลล์สร้างกระดูกได้ไม่ดีเท่า PDLSCs ซึ่งทำให้ความน่าสนใจในการนำ GMSCs มาใช้ในการสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ขึ้นมาใหม่นั้นลดน้อยลงไป แต่ทั้งนี้งานวิจัยที่ผ่านมามีความแตกต่างกันในแง่ของแหล่งที่มาของเหงือกที่นำมาสกัดแยก GMSCs เพื่อนำมาใช้ในการทดลอง ซึ่งในความเป็นจริงแล้วเนื้อเยื่อเหงือกแต่ละตำแหน่งในช่องปากนั้นมีความแตกต่างกันในการทำหน้าที่ (function) รูปแบบการแสดงออก (phenotype) และรูปแบบของพันธุกรรม (genotype) การศึกษาคุณลักษณะของ GMSCs ยังคงต้องการวิจัยทดลองเพิ่มเติมต่อไป เพื่อในอนาคต GMSCs อาจถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์

อักเสบได้เป็นผลสำเร็จ

อย่างไรก็ตาม การนำเซลล์มาใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อนั้นมีข้อจำกัดและข้อควรระวังหลายประการ อาทิเช่น ความหลากหลายของกลุ่มเซลล์ย่อยในเซลล์ต้นกำเนิดที่คัดแยกออกมา หรือการมีลักษณะ heterogeneity ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดที่ถึงแม้จะทำการคัดเลือกออกมาแล้วนั้นอาจจะมีความสามารถในการเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์เป้าหมายที่แตกต่างกันหรือไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน การคิดค้นโมเลกุลคัดแยก MSCs หรือวิธีการคัดแยก MSCs ที่มีความจำเพาะกว่าที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันยังคงเป็นที่ต้องการในหมู่นักวิจัย และถึงแม้ MSCs จะมีคุณสมบัติพิเศษในการไม่กระตุ้นการเกิดภาวะต่อต้านทางภูมิคุ้มกัน อันเนื่องมาจากการที่ MSCs ไม่มีการแสดงออกของ HLA class II นั้นก็ตาม การนำ MSCs มาใช้ในลักษณะของการปลูกถ่ายเซลล์จากผู้อื่น (allogenic transplantation) ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ในปัจจุบันถึงความปลอดภัยในการนำมาใช้จริงในผู้ป่วย การศึกษาในเรื่องนี้ยังคงดำเนินต่อไปเพื่อผลักดันให้เกิดการนำ MSCs มาใช้จริงในผู้ป่วย

2. โมเลกุลส่งสัญญาณที่จำเป็นต่อการกระตุ้นการเจริญของอวัยวะปริทันต์

โมเลกุลส่งสัญญาณมีบทบาทสำคัญในการช่วยส่งผ่านข้อมูลที่จำเป็นต่อกระบวนการทำงานของเซลล์ โดยส่งผ่านทางตัวรับสัญญาณบนผิวเซลล์ (surface receptor) ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงในการส่งผ่านข้อมูลที่มาในรูปแบบของโมเลกุลนั้น ๆ และมีผลไปกระตุ้นการทำงานภายในเซลล์แต่ละชนิด ส่งผลให้เซลล์มีการตอบสนองต่อสัญญาณนั้น ๆ ออกมาในรูปแบบต่าง ๆ เช่น กระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์ (cell migration) การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ หรือ การกระตุ้นการสร้างมาตริกซ์นอกเซลล์ เป็นต้น นอกจากนี้ โมเลกุลส่งสัญญาณที่มีผลไปกระตุ้นเซลล์หนึ่ง ๆ แล้วยังสามารถมีผลไปกระตุ้นเซลล์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่องไปได้ ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างเซลล์เกิดขึ้น หรือที่เรียกว่า cell-cell interaction ซึ่งปรากฏการณ์นี้มีความสำคัญยิ่งต่อการเจริญพัฒนาของเซลล์

จากการรวบรวมการศึกษาของ Bartold และคณะ ในปี 2000[2] ได้ทำการจำแนกโมเลกุลที่จำเป็นต่อการสร้างอวัยวะปริทันต์ขึ้นใหม่ ออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่ 1) ปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตพอลิเพปไทด์ (polypeptide growth factors) 2) โปรตีนที่ช่วยในการยึดเกาะ (adhesion proteins) และ 3) องค์ประกอบที่เกี่ยวกับโครงสร้าง (structural components) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 *อธิบายโมเลกุลส่งสัญญาณที่จำเป็นต่อกระบวนการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ของอวัยวะปริทันต์ (ดัดแปลงจาก Bartold และคณะ ปี 2000[2])*

Table 1 *Signaling molecules associated in the process of periodontal tissue regeneration (Modified from จาก Bartold et al. 2000[2])*

Polypeptide growth factors	Fibroblast growth factor-1, 2 Insulin-like growth factor-I, II Bone morphogenic proteins Epidermal growth factor Platelet-derived growth factor
Adhesion molecules	Fibronectin, laminin, osteopontin, bone sialoprotein, collagens, cementum attachment protein
Structural proteins	Type I, III, V, XII and XIV collagens, proteoglycan, hyarulonan, osteocalcin, non-collagenous proteins, tenascin, osteonectin, dentin/enamel matrix protein

ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อปริทันต์นั้น ได้มีความพยายามในการใช้โมเลกุลส่งสัญญาณมาช่วยในการกระตุ้นการเจริญพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดที่ปลูกถ่ายลงในความวิการที่เกิดขึ้นหลากหลายวิธีการ โดยหลักการสำคัญนั้นต้องคำนึงถึงการเลือกชนิดโมเลกุลส่งสัญญาณให้เหมาะกับเซลล์ต้นกำเนิดที่นำมาใช้แต่ละชนิด ช่วงเวลาที่เหมาะสมที่จะให้โมเลกุลส่งสัญญาณนั้นสามารถทำหน้าที่กระตุ้นแต่ละขั้นตอนการเจริญพัฒนาของเซลล์ได้ถูกจังหวะ และการกระตุ้นนี้ควรที่จะสามารถคงอยู่ได้นานพอที่จะเอื้อให้เซลล์พัฒนาไปจนสุดขั้นตอนที่ควรจะเป็นได้ มีผู้วิจัยพยายามจัดระเบียบการทำหน้าที่ของโมเลกุลส่งสัญญาณอ้างอิงตามหลักการดังกล่าว โดยออกแบบโครงร่างสามมิติที่มีโครงสร้างซึ่งประกอบด้วยวัสดุที่แตกต่างกัน 3 ส่วน (compartmentalized triphasic scaffold) โดยแต่ละส่วนจะมีความแตกต่างที่ขนาดรูพรุนของวัสดุที่ทำหน้าที่ดึงดูดการยึดเกาะของเซลล์กระดูก เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ และเซลล์เคลือบรากฟัน ซึ่งจะไวต่อพื้นผิวสัมผัสที่แตกต่างกัน ให้มาสามารถยึดอยู่อาศัยและเจริญเติบโตได้ และในขณะเดียวกันก็ทำการควบคุมการเจริญในขั้นต่อไปด้วยการใส่สารเร่งการเจริญเติบโตที่ต่างกันไปในแต่ละส่วน อาทิเช่น ส่วนที่จะ

เป็นที่เจริญของเซลล์กระดูก จะมีการใส่โบนมอร์ฟอเจนิคโปรตีน-2 (bone morphogenic proein-2; BMP-2) ลงไป ส่วนที่มีการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเอ็นยึดปริทันต์จะมีการบรรจุสารเร่งการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue growth factor; CTGF) และส่วนที่ต้องการให้มีการพัฒนาของเคลือบรากฟันจะได้รับการกระตุ้นด้วยอะมีโลเจนิน (amelogenin) ซึ่งภายหลังการปลูกถ่ายโครงร่างพร้อมกับเซลล์ต้นกำเนิดโพรงประสาทฟันลงในชั้นใต้ผิวหนังสัตว์ทดลอง พบว่ามีการสร้างเนื้อเยื่อที่มีการสะสมของแร่ธาตุ (mineralized tissue) ขึ้นมาในส่วนที่เป็นโครงร่างสำหรับกระดูกและเคลือบรากฟัน และมีการสร้างเส้นใยคอลลาเจนที่มีการเรียงตัวคล้าย Sharpey's fibers ขึ้นในส่วนที่เป็นโครงร่างสำหรับเอ็นยึดปริทันต์[30] นับว่าเป็นแนวคิดที่น่าสนใจอย่างยิ่งในการออกแบบโครงร่างและการควบคุมโมเลกุลส่งสัญญาณเพื่อกระตุ้นการเจริญของอวัยวะปริทันต์ และควรมีการพัฒนารูปร่างวัสดุให้มีรูปร่างและขนาดที่สามารถแนบเข้ากับผิวรากฟันและใส่ลงในความวิการรอบรากฟันที่มีขนาดค่อนข้างเล็กได้

ความยากในการปรุงแต่งโมเลกุลส่งสัญญาณให้เหมาะสมต่อแต่ละสภาวะการเจริญพัฒนาของเซลล์ คือ ความรู้ความเข้าใจอย่างลึกซึ้งในการทำหน้าที่ของโมเลกุลส่งสัญญาณแต่ละชนิด ซึ่งมักจะมีหน้าที่หลากหลายในการกระตุ้นเซลล์ในเนื้อเยื่อปริทันต์บางชนิด แต่ก็อาจจะมีหน้าที่ที่จำกัดในเซลล์อีกชนิดหนึ่ง[31-33] หรือกล่าวอีกนัยหนึ่ง คือ เซลล์ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดมีการตอบสนองต่อโมเลกุลส่งสัญญาณชนิดเดียวกันได้แตกต่างกัน นอกจากนี้สภาพขององค์ประกอบในมาตริกซ์ยังมีความสำคัญในการกำหนดหน้าที่ของโมเลกุลส่งสัญญาณนั้น ๆ ด้วย[2] ดังนั้นการศึกษาค้นคว้าในเรื่องของกระบวนการทำงานของโมเลกุลส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการสร้างอวัยวะปริทันต์นั้น ยังคงเป็นที่น่าศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีกในอนาคต

3. โครงร่างที่เอื้อต่อการอยู่อาศัยของเซลล์ปริทันต์

ส่วนประกอบของงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อที่มีบทบาทในการควบคุมระบบการวางโครงสร้างของเนื้อเยื่อแต่ละชนิดคือ โครงร่าง (scaffold) ซึ่งจะต้องได้รับการออกแบบให้เอื้อต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ที่จำเป็นต่อการสร้างเนื้อเยื่อปริทันต์ขึ้นใหม่ได้อย่างถูกลักษณะและลำดับขั้นของการเจริญพัฒนาของเซลล์ การออกแบบโครงร่างมีบทบาทสำคัญมากต่อกระบวนการสร้างและปรับเปลี่ยนรูปร่างของมาตริกซ์นอกเซลล์ในเอ็นยึดปริทันต์ ในปี 2017 de Jong และคณะ[8] ได้เสนอแนวคิดว่า การที่จะทำให้เกิดการสร้างใหม่ของเอ็นยึดปริทันต์นั้นควรวางระบบในกระบวนการวิศวกรรมเนื้อเยื่อที่เอื้อให้เกิดการสร้างเส้นใยขึ้นมาจากตัวเซลล์เอง มากกว่าที่จะประดิษฐ์เป็นโครงร่างลอกเลียนแบบเอ็นยึดปริทันต์สำเร็จรูปเพื่อนำมาปลูกถ่ายลงในรอยโรค โดยควรทำให้เกิดสภาวะลอกเลียนแบบธรรมชาติที่เซลล์และเส้นใยที่ถูกสร้างขึ้นใหม่นี้จะสามารถใช้คุณลักษณะของการหมุนเวียนตามธรรมชาติ (natural turnover) ของเส้นใยคอลลาเจนเอ็นยึดปริทันต์ กระดูกเบ้าฟัน และเคลือบรากฟันได้ตามปรกติ ซึ่งลักษณะนี้จะทำให้เอ็นยึดปริทันต์ที่สร้างขึ้นมาใหม่นั้นมีความแข็งแรงคงสภาพได้นาน

การสร้างมาตริกซ์ชีวภาพ (biomatrix) ขึ้นภายในโครงร่างที่มีความเสมือนจริงทั้งในแง่คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีจะมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งต่อการควบคุมสภาวะแวดล้อมรอบ ๆ เซลล์ต้นกำเนิด โดยสภาวะที่เหมาะสมนี้จะเอื้อต่อการรู้จำของเซลล์ (cell recognition) ช่วยดึงดูดเซลล์ให้มายึดเกาะ (anchoring) การแผ่ขยายของเซลล์บนพื้นผิว (spreading) ควบคุมการแบ่งตัวทดแทนตัวเอง (self-renewal) และ ช่วยควบคุมการเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์เป้าหมาย (differentiation) ที่เหมาะสมได้[34,35] โดยในปัจจุบันมีการพัฒนาองค์ความรู้ในเรื่องของการออกแบบมาตริกซ์ชีวภาพอย่างแพร่หลาย เช่น การพัฒนาองค์ประกอบและโครงสร้างเพื่อลอกเลียนแบบมาตริกซ์ชีวภาพ (composition/ structural-mimicking biomatrices) การใช้เซลล์ต้นกำเนิดเป็นตัวขับเคลื่อนการสร้างมาตริกซ์ชีวภาพ (cell-driven biomatrices) การกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในมาตริกซ์ชีวภาพด้วยแรงเชิงกล (mechanically stimulated biomatrices) และ การสร้างมาตริกซ์ชีวภาพที่สามารถปล่อยปัจจัยกระตุ้นทางชีวภาพออกมาได้ (biofactor-delivering biomatrices) เป็นต้น[36]

การคิดค้นโครงร่างที่เหมาะสมต่อการสร้างใหม่ของอวัยวะปริทันต์นั้น ต้องอาศัยความร่วมมือของศาสตร์หลายแขนง โดยเฉพาะสาขาวิทยาศาสตร์เคมี คอมพิวเตอร์ และวิศวกรรมศาสตร์ ในการพัฒนาองค์ประกอบของโครงร่าง เช่น การพัฒนาตัวนำส่งปัจจัยการกระตุ้นการเจริญเติบโตในรูปของนาโนพาร์ติเคิล (nanoparticle) ซึ่งกำลังเป็นที่สนใจในปัจจุบัน และการขึ้นรูปโครงร่าง ซึ่งมีการนำเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ (3D printing technology) ร่วมกับการใช้คอมพิวเตอร์มาช่วยในการออกแบบ ได้เข้ามามีบทบาทสำคัญในการสร้างพื้นผิวโครงร่างที่มีขนาดพอเหมาะกับโครงสร้างเนื้อเยื่อที่เราต้องการได้

บทสรุป

การสร้างเนื้อเยื่อใหม่ของอวัยวะปริทันต์ทดแทนอวัยวะที่สูญเสียไป ในปัจจุบันถูกจัดว่าเป็นเป้าหมายหลักในการให้การรักษาโรคปริทันต์อักเสบ การนำวิทยาการวิศกรรมเนื้อเยื่อมาช่วยในการสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ขึ้นใหม่ได้กลายเป็นความหวังใหม่ในวงการปริทันต์ ความรู้และวิทยาการในศาสตร์วิศวกรรม

เนื้อเยื่อยังคงอยู่ในช่วงของการพัฒนาความรู้และวิธีการเพื่อให้ได้มาซึ่งผลสำเร็จในการรักษา ซึ่งต้องตั้งอยู่บนหลักการของความสมดุลระหว่างปัจจัยสามประการ ได้แก่ 1) การมีเซลล์ต้นกำเนิดที่มีความสามารถในการเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างอวัยวะปริทันต์ ซึ่งประกอบด้วย เซลล์สร้างกระดูก เซลล์สร้างเคลือบรากฟัน และเซลล์สร้างเส้นใย โดยต้องมีจำนวนมากเพียงพอที่จะเอื้อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ที่สมบูรณ์ 2) การมีโมเลกุลส่งสัญญาณที่พอเหมาะทั้งในแง่ของการทำงาน และช่วงเวลาที่เหมาะสมในการกระตุ้นการเจริญพัฒนาของเซลล์ และท้ายที่สุด 3) การมีโครงร่างที่ทำหน้าที่ให้เซลล์มายึดเกาะ และส่งเสริมให้โมเลกุลส่งสัญญาณสามารถสื่อสารกับเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ประจำถิ่นในบริเวณนั้นได้อย่างเหมาะสมผ่านโครงสร้างมาตริกซ์นอกเซลล์ได้อย่างราบรื่น หากสามารถควบคุมความสมดุลของปัจจัยทั้งสามอย่างนี้ได้ภายใต้สภาพแวดล้อมที่มีหลอดเลือดมาเลี้ยงในปริมาณที่เพียงพอ จะนำมาซึ่งความสำเร็จในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างสมบูรณ์แบบ และสามารถคาดหวังผลการรักษาได้ดีขึ้นกว่าในปัจจุบัน ซึ่งการจะนำเทคโนโลยีวิศวกรรมเนื้อเยื่อมาใช้จริงในผู้ป่วยนั้นนอกจากจะต้องผนวกองค์ความรู้ที่ได้จากงานวิจัยแต่ละส่วนเพื่อจัดองค์ประกอบของปัจจัยที่จำเป็นต่อการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ทั้งสามประการดังที่กล่าวไปข้างต้นให้ลงตัวแล้ว ยังต้องมีการทดสอบคุณสมบัติของชิ้นงานที่จะนำมาใช้ในปฏิกรณ์ชีวภาพ (bioreactor) เพื่อจำลองลักษณะการทำงานของทุก ๆ ปัจจัยให้เสมือนอยู่ในร่างกายมนุษย์ ซึ่งในขั้นตอนนี้สามารถทำได้จากในห้องทดลอง อีกทั้ง ควรจะต้องมีการทดลองในสัตว์เล็กและสัตว์ใหญ่ที่ยังคงมีไม่มากนักปัจจุบันโดยเฉพาะในประเทศไทย แต่มีความจำเป็นเพื่อนำมาใช้ในการทดสอบความปลอดภัยของวิธีการรักษาก่อนนำมาใช้ในผู้ป่วย และในท้ายที่สุดก่อนนำมาใช้จริงจะต้องมีการพัฒนาห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะศูนย์การผลิตเซลล์ (cell processing center) ให้มีระดับความปลอดภัยขั้นสูงเพื่อใช้ในการผลิตชิ้นงานที่อาจจะมีการฝังตัวเซลล์ลงไปในโครงร่างร่วมกับใส่สารกระตุ้นการเจริญเติบโตในรูปแบบต่างๆ ซึ่งจะต้องมีการควบคุมระดับความปลอดภัย ให้ปราศจากการปนเปื้อน ตามข้อกำหนดของหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตอาหารและยา (Good Manufacturing Practice: GMP) ซึ่งเป็นเกณฑ์หรือข้อกำหนดขั้นพื้นฐานที่จำเป็นในการผลิตและควบคุมเพื่อให้ผู้ผลิตปฏิบัติตาม และทำให้สามารถผลิตอาหาร หรือในที่นี้คือชิ้นงานส่วนประกอบของงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อได้อย่างปลอดภัย การนำศาสตร์วิศวกรรมเนื้อเยื่อมาใช้จริงในผู้ป่วยโรคปริทันต์ยังคงต้องอาศัยระยะเวลาในการพัฒนาส่วนประกอบต่าง ๆ ให้สอดคล้องกับหลักการทางชีวภาพอันซับซ้อนในร่างกายมนุษย์ ต้องมีความปลอดภัยได้มาตรฐาน และก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย เพื่อในท้ายที่สุดผู้ป่วยจะสามารถเก็บฟันที่มีสุขภาวะที่ดีไว้ในช่องปากให้ได้นานที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. ***Lancet*** 2005;366(9499):1809-20.
2. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. ***Periodontol 2000*** 2000;24:253-69.
3. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. ***J Periodontol*** 1976;47(5):256-60.
4. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. ***J Clinl Periodontol*** 1982;9(3):257-65.
5. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. ***Science*** 1993;260(5110):920-6.
6. Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? ***Periodontol 2000*** 2011;56(1):188-208.
7. Taba M, Jin Q, Sugai JV, Giannobile WV. Current concepts in periodontal bioengineering. ***Orthod Craniofac Res*** 2005;8(4):292-302.
8. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. ***J Periodontal Res*** 2017;52(6):965-74.
9. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. ***Aust Dent J*** 2014;59 Suppl1:117-30.
10. Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, *et al.* Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. ***J Periodontol*** 2004;75(9):1281-7.
11. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. ***Int J Periodontics Restorative Dent*** 2006;26(4):363-9.
12. Tobita M, Uysal AC, Ogawa R, Hyakusoku H, Mizuno H. Periodontal tissue regeneration with adipose-derived stem cells. ***Tissue Eng Part A*** 2008;14(6):945-53.
13. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. ***J Dent Res*** 2009;88(9):792-806.
14. 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(25):13625-30.
15. 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(10):5807-12.

16. 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(9429):149-55.
17. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. ***PLoS One*** 2006;1:e79.
18. 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(2):166-71.
19. Morsczeck C, Gotz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U, Möhl C, *et al.* Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. ***Matrix Biol*** 2005;24(2):155-65.
20. Zhang QZ, Nguyen AL, Yu WH, Le AD. Human oral mucosa and gingiva: a unique reservoir for mesenchymal stem cells. ***J Dent Res*** 2012;91(11):1011-18.
21. Iwata T, Yamato M, Tsuchioka H, Takagi R, Mukobata S, Washio K. *et al.* Periodontal regeneration with multi-layered periodontal ligament-derived cell sheets in a canine model. ***Biomaterials*** 2009;30(14):2716-23.
22. Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, *et al.* Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. ***Biomaterials*** 2011;32(25):5819-25.
23. Tsumanuma Y, Iwata T, Kinoshita A, Washio K, Yoshida T, Yamada A, *et al.* Allogeneic Transplantation of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets in Canine Critical-Size Supra-Alveolar Periodontal Defect Model. ***Biores Open Access*** 2016;5(1):22-36.
24. Washio K, Tsutsumi Y, Tsumanuma Y, Yano K, Srithanyarat SS, Takagi R, *et al. In Vivo* Periodontium Formation Around Titanium Implants Using Periodontal Ligament Cell Sheet. ***Tissue Eng Part A*** 2018;24(15-16):1273-82.
25. Fournier BP, Ferre FC, Couty L, Lataillade JJ, Gourven M, Naveau A, *et al.* Multipotent progenitor cells in gingival connective tissue. ***Tissue Eng Part A*** 2010;16(9):2891-9.
26. Zhang Q. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Gingiva Are Capable of Immunomodulatory Functions and Ameliorate Inflammation-Related Tissue Destruction in Experimental Colitis. ***J Immunol*** 2009;183(12):7787-98.
27. Iwata T, Yamato M, Zhang Z, Mukobata S, Washio K, Ando T, *et al.* Validation of human periodontal ligament-derived cells as a reliable source for cytotherapeutic use. ***J Clin Periodontol*** 2010;37(12):1088-99.
28. Wada N, Menicanin D, Shi S, Bartold PM, Gronthos S. Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells. ***J Cell Physiol*** 2009;219(3):667-76.
29. Yang H, Gao LN, An Y, Hu CH, Jin F, Zhou J, *et al.* Comparison of mesenchymal stem cells derived from gingival tissue and periodontal ligament in different incubation conditions. ***Biomaterials*** 2013;34(29):7033-47.
30. Lee CH, Hajibandeh J, Suzuki T, Fan A, Shang P, Mao JJ. Three-dimensional printed multiphase scaffolds for regeneration of periodontium complex. ***Tissue Eng Part A*** 2014;20(7-8):1342-51.
31. Nishimura K, Hayashi M, Matsuda K, Shigeyama Y, Yamasaki A, Yamaoka A. The chemoattractive potency of periodontal ligament, cementum and dentin for human gingival fibroblasts. ***J Periodontal Res*** 1989;24(2):146-8.
32. Saito M, Narayana AS. Signaling reactions induced in human fibroblasts during adhesion to cementum-derived attachment protein. ***J Bone Miner Res*** 1999;14(1):65-72.
33. Somerman MJ, Foster RA, Imm GM, Sauk JJ, Archer SY. Periodontal ligament cells and gingival fibroblasts respond differently to attachment factors *in vitro*. ***J Periodontol*** 1989;60 (2):73-7.
34. Horst OV, Chavez MG, Jheon AH, Desai T, Klein OD. Stem cell and biomaterials research in dental tissue engineering and regeneration. ***Dent Clin North Am*** 2012;56(3):495-520.
35. Lee JH, Park JH, El-Fiqi A, Kim JH, Yun YR, Jang JH, *et al.* Biointerface control of electrospun fiber scaffolds for bone regeneration: engineered protein link to mineralized surface. ***Acta Biomater*** 2014;10(6):2750-61.
36. Kim JH, Park CH, Perez RA, Lee HY, Jang JH, Lee HH, *et al.* Advanced biomatrix designs for regenerative therapy of periodontal tissues. ***J Dent Res*** 2014;93(12):1203-11.