

# สเต็มเซลล์: ความก้าวหน้าทางแนวคิดและการประยุกต์ใช้

## Stem cell: Advances in Concept and Applications

ณยา วงษ์พูน

กลุ่มกำหนดมาตรฐาน สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

Corresponding author: nayavong@hotmail.com

### บทคัดย่อ

สเต็มเซลล์หรือเซลล์ต้นกำเนิด คือเซลล์ที่มีคุณสมบัติแบ่งเซลล์ได้อย่างต่อเนื่อง โดยเซลล์ใหม่ที่เกิดขึ้นยังไม่จำเพาะทั้งรูปร่างและหน้าที่ ซึ่งทำให้สเต็มเซลล์และโปรเจนิเตอร์เซลล์มีความแตกต่างกัน แหล่งที่มาหลักของสเต็มเซลล์คือตัวอ่อนของมนุษย์ ทารกในครรภ์หรือเพิ่งคลอด ร่างกายที่เจริญวัยเต็มที่ หรือจากการปรับแต่งยีนของเซลล์ที่เจริญวัยเต็มที่ สเต็มเซลล์แต่ละชนิดมีโปรตีนจำเพาะที่อยู่บริเวณผิวเซลล์ต่างกัน จึงสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้เพื่อแยกสเต็มเซลล์ออกจากเซลล์ชนิดอื่นได้ นอกจากนี้ พบว่าสเต็มเซลล์ถูกรักษาหรือเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของการเป็นสเต็มเซลล์โดยการทำงานร่วมกันของสองปัจจัย คือ โมเลกุลสัญญาณภายในสเต็มเซลล์ และโมเลกุลสัญญาณที่มาจากบริเวณหรือบ้านที่สเต็มเซลล์อยู่ ปัจจุบันสเต็มเซลล์ได้รับความสนใจนำมารักษาโรคในมนุษย์เป็นอย่างมาก เช่น นำมาใช้รักษาโรคเลือดซึ่งขณะนี้ถือเป็นการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว ส่วนการรักษาโรคอื่น ๆ เช่น โรคกระดูกงอก โรคหัวใจ โรคข้อและกระดูก โรคเบาหวาน และโรคทางระบบประสาท เป็นต้น ยังอยู่ในระยะศึกษาวิจัยทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองและระดับคลินิก ซึ่งการศึกษาระดับคลินิกนี้ส่วนใหญ่อยู่ในระยะรวบรวมอาสาสมัครหรือระยะที่ 1

คำสำคัญ: สเต็มเซลล์, stem cells, cell therapy, stem cell niche, marker of stem cell, applications

ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(4):350-362<sup>§</sup>

### บทนำ

เซลล์ที่เป็นโครงสร้างของร่างกายเป็นเซลล์ที่พัฒนามาจากสเต็มเซลล์ (stem cell) โดยเปลี่ยนแปลงทั้งรูปร่างและคุณสมบัติภายในเพื่อทำหน้าที่ที่จำเพาะ ดังนั้นสเต็มเซลล์แตกต่างจากเซลล์ชนิดอื่นคือ สเต็มเซลล์มีคุณสมบัติในการแบ่งเซลล์ได้อย่างต่อเนื่องในช่วงระยะเวลาที่ยาวนาน (self-renewal) โดยเซลล์ใหม่ที่ได้ยังเป็นเซลล์ที่ไม่มีความจำเพาะในการทำหน้าที่ (un-specialized cell) แต่พร้อมที่จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างและคุณสมบัติภายใน (differentiation) ให้เป็นเซลล์ที่มีรูปร่างและหน้าที่ที่จำเพาะได้ ถ้าหากได้รับการสื่อสารสัญญาณทั้งจากภายในสเต็มเซลล์เอง ซึ่งควบคุมโดยยีน และสื่อสารสัญญาณจากเซลล์อื่นที่แวดล้อมสเต็มเซลล์อยู่ เช่น สารเคมีที่หลั่งมาจากเซลล์อื่น หรือการสื่อสารทางกายภาพระหว่างเซลล์หรือจากโมเลกุลสัญญาณอื่น ๆ ที่อยู่บริเวณนั้น<sup>1-3</sup>

### ความแตกต่างระหว่างสเต็มเซลล์กับโปรเจนิเตอร์เซลล์

สเต็มเซลล์เป็นเซลล์ที่มี self-renewal ได้เซลล์ใหม่ที่ยังไม่มีความจำเพาะในการทำงาน และยังอาศัยอยู่ในบ้านของสเต็มเซลล์

(stem cell niche) ด้วย สเต็มเซลล์จึงสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะได้ทุกชนิดหรือหลายชนิด โดยหากแบ่งเซลล์แบบสมมาตร (symmetry division) จะให้เซลล์ลูกที่เป็นสเต็มเซลล์ทั้งสองเซลล์ แต่ถ้าแบ่งแบบอสมมาตร (asymmetry division) จะให้เซลล์ลูกที่เป็นสเต็มเซลล์หนึ่งเซลล์และเซลล์ที่มีความจำเพาะหนึ่งเซลล์<sup>1-3</sup>

ส่วนโปรเจนิเตอร์เซลล์ (progenitor cell) คือ เซลล์ที่ถูกจำกัดความสามารถด้าน self-renewal และเริ่มมีรูปร่างที่จำเพาะในระดับหนึ่งแล้ว (partly differentiated cells) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้โปรเจนิเตอร์เซลล์พัฒนาไปเป็นเซลล์ตั้งต้นของเซลล์สายวงศ์ย่อยที่จำเพาะเจาะจงขึ้นอีก เช่น ลิมโฟไซต์โปรเจนิเตอร์เซลล์เป็นเซลล์ตั้งต้นของสายวงศ์ย่อยของระบบน้ำเหลือง ได้แก่ บี-ลิมโฟไซต์ ที-ลิมโฟไซต์ และเนเชอรอลคิลเลอร์เซลล์ เป็นต้น ในขณะที่ไมอีลอยด์โปรเจนิเตอร์เซลล์เป็นเซลล์ตั้งต้นของสายวงศ์ย่อยของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือด และเม็ดเลือดขาว ซึ่งสายวงศ์ย่อยทั้งสองนี้อยู่ในสายวงศ์ใหญ่ที่มีต้นกำเนิดมาจากสเต็มเซลล์เม็ดเลือด (hematopoietic stem cells; HSCs) นอกจากนี้ โปรเจนิเตอร์เซลล์จะแบ่งเซลล์ให้เซลล์ลูกที่เป็นเซลล์จำเพาะทั้งสองเซลล์โดยไม่มีเซลล์ต้นกำเนิดเหลืออยู่ ดังนั้นถือว่าสเต็มเซลล์เป็นเซลล์ตั้งต้นของสายวงศ์ใหญ่ ส่วนโปรเจนิเตอร์เซลล์เป็นเซลล์ตั้งต้นของสาย

<sup>§</sup> 15<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

วงศ์ย่อยที่อยู่ในสายวงศ์ใหญ่อีกที หรืออีกนัยหนึ่ง คือ โพรจีนีเตอร์ เซลล์เปรียบเสมือนเป็นเซลล์ตัวกลาง (intermediate cell) ระหว่างการพัฒนาจากสเต็มเซลล์ไปเป็นเซลล์ที่มีความจำเพาะอย่างเต็มรูปแบบ<sup>4-9</sup>

## ชนิดของสเต็มเซลล์ (Type of stem cell)

สามารถแบ่งชนิดของสเต็มเซลล์ได้ตามแหล่งที่ได้มา และตามคุณสมบัติของสเต็มเซลล์ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

### ก) ชนิดของสเต็มเซลล์ตามแหล่งที่ได้มา

1) สเต็มเซลล์ตัวอ่อน (Embryonic Stem cell; ES) ได้จากบลาสโตไซสต์ ซึ่งเกิดจากเซลล์ไข่ผสมกับเซลล์อสุจิได้ 5 - 7 วัน ระยะนี้เรียกว่า "บลาสโตไซสต์" พบว่าที่บริเวณผนังด้านใน (inner cell mass; ICM) ของบลาสโตไซสต์ประกอบด้วยเซลล์ที่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์จำเพาะของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะได้ทุกชนิดในร่างกาย เช่น สมอง ผิวหนัง หัวใจ เม็ดเลือด กล้ามเนื้อเรียบ ตับ ตับอ่อน ปอด เป็นต้น ดังนั้น สเต็มเซลล์ตัวอ่อน จึงเป็นเซลล์ที่ได้มาจากผนังด้านในของไข่ที่ได้รับการผสมแล้วที่พัฒนาอยู่ในระยะบลาสโตไซสต์<sup>10, 11</sup> การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสเต็มเซลล์ตัวอ่อน ถูกพัฒนาให้ก้าวหน้าอย่างเป็นลำดับขั้น ได้แก่ การแยกสเต็มเซลล์ตัวอ่อนของหนู<sup>12, 13</sup> การแยกสเต็มเซลล์ตัวอ่อนของสัตว์มีกระดูกสันหลัง เช่น ลิง<sup>14</sup> จนถึงการแยกสเต็มเซลล์ตัวอ่อนของมนุษย์<sup>15</sup> เนื่องจากคุณสมบัติเด่นของสเต็มเซลล์ตัวอ่อนที่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดใดก็ได้ในร่างกายจึงทำให้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ทั้งในหองปฏิบัติการและทางการแพทย์

2) สเต็มเซลล์ที่ได้จากทารกในครรภ์ (Fetal stem cell) เป็นสเต็มเซลล์ที่ได้จากเลือด ตับ และไขกระดูกของทารกที่ยังอยู่ในครรภ์<sup>10</sup>

3) สเต็มเซลล์ที่ได้จากทารกแรกเกิด (Postnatal/Infant stem cell) เป็นสเต็มเซลล์ที่ได้จากเลือดสายสะดือ (umbilical cord blood; UCB) หรือรก (placenta) ของทารกแรกเกิด

4) สเต็มเซลล์ที่ได้จากร่างกายที่เจริญวัยเต็มที่ (Adult stem cell or somatic stem cell) เป็นสเต็มเซลล์ที่ได้จากร่างกายของสิ่งมีชีวิตที่เจริญวัยเต็มที่แล้ว<sup>11, 16</sup> สเต็มเซลล์ชนิดนี้ต่างจากสเต็มเซลล์ตัวอ่อนในแง่ที่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์จำเพาะของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะได้เฉพาะในสายวงศ์ของตนเองเท่านั้น<sup>17-20</sup> ตัวอย่างแหล่งที่พบสเต็มเซลล์ชนิดนี้ได้แก่ ไขกระดูกของหนู<sup>21</sup> และมนุษย์<sup>22, 23</sup> เลือดจากเส้นเลือดแขนง (Peripheral blood; PB)<sup>22, 24</sup> ซึ่งสามารถพบทั้งสเต็มเซลล์เม็ดเลือดและสเต็มเซลล์เนื้อเยื่อ<sup>25-27</sup> (Mesen-chymal stem cells; MSCs) โพรง

ประสาทฟัน<sup>28-31</sup> ลำไส้<sup>32</sup> ตับ<sup>32</sup> ผิวหนัง<sup>33</sup> เซลล์ประสาท<sup>34, 35</sup> ระบบสืบพันธุ์<sup>36</sup> กล้ามเนื้อหัวใจ<sup>37-39</sup> และเนื้อเยื่อไขมัน<sup>40</sup> เป็นต้น

5) สเต็มเซลล์ที่ได้จากการปรับแต่งยีน (Induced pluripotent stem cell; iPSC) เป็นสเต็มเซลล์ที่สร้างขึ้นเพื่อให้เซลล์ที่เจริญวัยเต็มที่แล้วกลับไปมีคุณสมบัติคล้ายสเต็มเซลล์ตัวอ่อนโดยการสอดยีน Oct3/4 Sox2 c-Myc และ Klf4 เข้าเซลล์ไฟโบบลาสต์ของหนู<sup>41</sup> หรือการสอดยีน Oct4 Sox2 Nanog และ Lin28 เข้าเซลล์ไฟโบบลาสต์ของมนุษย์<sup>42</sup> หรือการสอดยีน Oct3/4 Sox2 c-Myc และ Klf4 เข้าเซลล์ไฟโบบลาสต์ของมนุษย์<sup>43</sup> เป็นต้น ในปัจจุบันนี้งานวิจัยเกี่ยวกับ iPS ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องสู่การนำไปใช้<sup>44</sup>

### ข) ชนิดของสเต็มเซลล์ตามคุณสมบัติ

1) Totipotency เป็นสเต็มเซลล์ที่มีคุณสมบัติในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะชนิดใดก็ได้ในร่างกาย รวมถึงเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ของรกและเซลล์ของสายสะดือ (umbilical cord) ด้วย<sup>45, 46</sup> แหล่งที่พบสเต็มเซลล์ชนิดนี้ได้แก่เซลล์ในระยะไซโกต

2) Pluripotency เป็นสเต็มเซลล์ที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะในร่างกายได้เกือบทุกชนิด<sup>47-49</sup> ยกเว้น เซลล์ของรกและเซลล์ของสายสะดือ คุณสมบัตินี้พบได้ในสเต็มเซลล์ตัวอ่อนและสเต็มเซลล์ที่ได้จากการปรับแต่งยีน

3) Multipotency เป็นสเต็มเซลล์ที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะได้ทุกชนิดที่อยู่ในสายวงศ์เดียวกัน แหล่งที่พบสเต็มเซลล์ชนิดนี้ได้แก่ ร่างกายที่เจริญวัยเต็มที่ เช่น เซลล์ไขกระดูกซึ่งพบสเต็มเซลล์เม็ดเลือดซึ่งสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ในสายวงศ์ของระบบเลือดและน้ำเหลืองทั้งหมด เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เกล็ดเลือด เซลล์เม็ดเลือดขาว<sup>24, 50</sup> หรือ เซลล์บี-ลิมโฟไซต์ และเซลล์ที-ลิมโฟไซต์ เป็นต้น นอกจากนี้ ในเซลล์ไขกระดูกยังพบสเต็มเซลล์เนื้อเยื่อ<sup>27, 51-53</sup> ซึ่งสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์กระดูก เซลล์กระดูกอ่อน เซลล์ไขมัน<sup>54</sup> เอ็น<sup>55</sup> เซลล์กล้ามเนื้อ<sup>26</sup> เซลล์ผิวหนัง<sup>56</sup> และเซลล์ประสาท<sup>57</sup> เป็นต้น

4) Unipotency เป็นสเต็มเซลล์ที่มีคุณสมบัติในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์จำเพาะได้เพียงชนิดเดียวเท่านั้น แหล่งที่พบสเต็มเซลล์ชนิดนี้มาก ได้แก่เซลล์ผิวหนัง อย่างไรก็ตาม การแยกคุณสมบัติของสเต็มเซลล์บางชนิดว่าเป็นชนิด unipotency หรือ multipotency ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน<sup>58, 59</sup>

## ตัวบ่งชี้ของสเต็มเซลล์ (Stem cell marker)

เซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายมีโปรตีนจำเพาะเคลือบอยู่บริเวณผิวด้านนอกของเซลล์ เรียกว่า "ตัวรับ" หรือ "receptor" ตัวรับของเซลล์แต่ละประเภทมีความแตกต่างกันในด้านโครงสร้างหรือมี

ความสามารถเลือกจับกับโมเลกุลหรือสารที่มาเชื่อมจับด้วยเพื่อให้เกิดผลทางชีวภาพอย่างถูกต้องเหมาะสม **ตัวบ่งชี้ของสเต็มเซลล์** คือ โปรตีนตัวรับที่มีลักษณะเฉพาะที่เป็นของเซลล์ประเภทเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งนักวิทยาศาสตร์ได้ใช้ประโยชน์จากการมีลักษณะเฉพาะและความสามารถในการเลือกเชื่อมจับของโปรตีนตัวรับในการใช้แยกเก็บหรือบ่งชี้ความเป็นเซลล์ต้นกำเนิดออกจากเซลล์ประเภทอื่น ๆ ในห้องปฏิบัติการ

นอกจากนี้ เครื่องหมายของสเต็มเซลล์ยังทำให้ทราบถึงชนิดหรือแหล่งที่ได้มาของสเต็มเซลล์นั้น ๆ เช่น ถ้าตรวจพบโปรตีนตัวรับชนิด Oct3/4 หรือ SSEA-1 จากเซลล์ใด มีความเป็นไปได้สูงว่าเซลล์นั้นจะเป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากตัวอ่อน หรือถ้าพบ Thy-1 ที่เซลล์ใดมักเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของสเต็มเซลล์เม็ดเลือดหรือของสเต็มเซลล์เนื้อเยื่อ เป็นต้น ตัวอย่างของเครื่องหมายของสเต็มเซลล์ชนิดต่าง ๆ แสดงไว้ตามตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงตัวอย่างตัวบ่งชี้ของสเต็มเซลล์ชนิดต่าง ๆ

ชื่อตัวบ่งชี้	เอกสารอ้างอิง	ชื่อตัวบ่งชี้	เอกสารอ้างอิง	ชื่อตัวบ่งชี้	เอกสารอ้างอิง
<b>1. Embryonic stem cell</b>		<b>4. Hematopoietic stem cell</b>		<b>8. Cartilage</b>	
1. Oct3/4	69-74	1. CD34	123-127	1. Collagen type II and IV	164
2. Nanog	75, 76	2. ABCG2	128, 129	<b>9. Bone</b>	
3. SSEA-1	77, 78	3. Sca-1 (Stem cell antigen)	130-132	1. Bone-specific alkaline phosphatase (BAP)	165
4. SSEA-3	14, 79	4. Thy-1 (CD90)	133	2. Hydroxyapatite	166
5. SSEA-4	14, 79	5. CD133	134	3. Osteocalcin (OC)	167
6. Alkaline phosphatase	14, 80	6. c-kit	135	<b>10. Hepatogenesis</b>	
7. Sox2	81, 82	7. Lin	126, 127	1. Thy-1	168
8. CD30	83, 84	8. AML1	136	2. Albumin	169, 170
9. Tra-1-60	14, 85	9. GATA-1	137	3. AFP	171-173
10. Tra-1-80	14, 86	<b>5. Mesenchymal stem cell</b>		4. Cytokeratins	174, 175
11. Telomerase	15, 87	1. CD29	138	5. Integrin $\beta$ 1	176, 177
12. SCF	88	2. CD44	138	6. EpCAM	178
13. Stat3	89	3. CD45	139	7. HNF4 $\alpha$	179
14. FoxD3	90	4. CD54 (ICAM-1)	140	8. C-Met	180
<b>2. Neural stem cell</b>		5. CD71	141, 142	<b>11. Pancreatic stem cell</b>	
1. Nestin	91-93	6. CD73 (SH3/4)	138, 139	1. Glucagon	181-183
2. CD133	94, 95	7. CD90 (Thy-1)	138	2. Insulin	182, 183
3. p75NTR	96, 97	8. Endoglin (CD105)	139-144	3. C-Peptide	181, 184
4. PSA-NCAM	98-100	9. CD106 (VCAM-1)	145	4. NeuroD	185, 186
5. MAP-2	101-103	10. CD166 (ALCAM)	144	5. Somatostatin	181, 187, 188
6. Id2	104, 105	11. Stro-1	144, 146-148	6. Nestin	187
7. GFAP	106	12. Sca-1	149	7. PDX-1	187, 188
8. Tau	107	<b>6. Adipogenesis</b>		8. Cytokeratin 19	189
9. Synaptophysin	108	1. Adipocyte lipid binding protein (ALBP)	150	<b>12. Epithelial stem cell</b>	
10. Noggin	108-110	2. Fatty acid transporter	151	1. CD34	190, 191
11. Neurosphere	109	3. Adiponectin	152	2. $\alpha$ 6 integrin	192
12. O4	110, 111	4. DLK1	153, 154	3. <i>Lgr6</i>	193
13. O1	110, 111	5. PPAR $\gamma$	155	<b>13. Induced Pluripotent stem cell</b>	
14. Vimentin	112	6. VEGFR2	156	1. LIN28	42
15. Integrin	113	<b>7. Skeletal, smooth, and cardiac muscle</b>		2. KLF4	41, 43
<b>3. Endothelial stem cell</b>		1. Desmin	157	3. c-Myc	41, 43
1. CD14	114	2. Myosin	157	4. Nanog	42
2. VE-Cadherin	114	3. Troponin I	158	5. Oct 3/4	42, 43
3. CD31 (PECAM-1)	115	4. MyoD and Pax7	159-162	6. Sox2	41-43
4. Endoglin	116, 117	5. Myogenin and MR4	163		
5. Integrin $\beta$ 1	118				
6. Tie2	119-122				

## บ้านของสเต็มเซลล์ (Stem cell niche)

สเต็มเซลล์ที่ได้จากเซลล์ที่เติบโตเต็มที่จะอาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อที่มีลักษณะเฉพาะที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ สถานที่ (location) และ

โมเลกุลสัญญาณ (signal molecules) ในสภาพแวดล้อมที่สเต็มเซลล์อาศัยอยู่ ช่วยรักษาหรือคงคุณสมบัติการเป็นสเต็มเซลล์เอาไว้ เรียกว่า "สเต็มเซลล์นิช (stem cell niche)" หรือ "บ้าน

ของสเต็มเซลล์<sup>60, 61</sup> มีรายงานการวิจัยพบว่า พฤติกรรมของสเต็มเซลล์ เช่น การแบ่งเซลล์ได้อย่างต่อเนื่องในช่วงระยะเวลาที่ยาวนาน (self-renewal) การไม่เปลี่ยนแปลงรูปร่างตัวเอง (undifferentiation) และการเปลี่ยนแปลงรูปร่างตัวเอง (differentiation) ถูกควบคุมให้ถูกต้องแม่นยำ โดยปัจจัยสองปัจจัยที่ต้องทำงานร่วมกัน<sup>1-3,10,60,61</sup> คือ 1) ปัจจัยภายในของสเต็มเซลล์เองซึ่งควบคุมโดยยีนต่าง ๆ เช่น Oct 3/4<sup>42, 43</sup> Sox2<sup>41-43</sup> Nanog<sup>42</sup> Klf4<sup>41,43</sup> HoxB4<sup>62,63</sup> Bmi<sup>64,65</sup> และ EGF-1<sup>66</sup> เป็นต้น และ 2) ปัจจัยที่มาจากสิ่งแวดล้อมภายนอกสเต็มเซลล์ นั่นคือจากบ้านของสเต็มเซลล์เอง

บ้านของสเต็มเซลล์จากแต่ละแหล่งที่มา มีส่วนประกอบทั้งที่เหมือนและไม่เหมือนกัน ซึ่งพอสรุปส่วนประกอบหลักที่เหมือนกันดังนี้ 1) ส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่สเต็มเซลล์ (cellular compartment) และ 2) ส่วนประกอบที่เป็นโมเลกุล (molecular compartment) เช่น โปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณ<sup>60,61</sup> ส่วนประกอบที่เป็นเซลล์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่สเต็มเซลล์ มีหน้าที่ให้สเต็มเซลล์ฝังตัวและยึดเกาะเอาไว้ เพราะการยึดเกาะเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้สเต็มเซลล์คงอยู่ในบ้าน<sup>60</sup> สาเหตุหนึ่งของการยึดเกาะกันไว้ได้ระหว่างเซลล์แวดล้อมกับสเต็มเซลล์เกิดจากการเชื่อมจับกันระหว่างโมเลกุลตัวส่งบนผิวของเซลล์แวดล้อมกับโมเลกุลตัวรับ เช่น เอ็น-แคดฮีรีน (N-cadherin) หรือ อินทีกริน (integrin) ที่อยู่บนผิวของสเต็มเซลล์ เซลล์ที่แวดล้อมสเต็มเซลล์มีหลายชนิดแตกต่างกัน เช่น เซลล์ชนิดออสติโอเบลาติก (osteoblastic cell) ซึ่งมักพบว่าเป็นเซลล์แวดล้อมให้กับสเต็มเซลล์เม็ดเลือดที่ได้จากไขกระดูก ส่วนมีเซนไคมอล (mesenchymal cell) เป็นเซลล์แวดล้อมให้กับสเต็มเซลล์ผิว (epithelial stem cells; ESCs) ที่ได้จากรูขุมขน และเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial cell) เป็นเซลล์แวดล้อมให้กับสเต็มเซลล์ประสาท (neural stem cells; NSCs) ที่ได้มาจากสมอง เป็นต้น นอกจากนี้บ้านของสเต็มเซลล์จะประกอบไปด้วยเซลล์อื่นที่ไม่ใช่ สเต็มเซลล์แล้วยังประกอบด้วยโมเลกุลสัญญาณที่ทำหน้าที่ในการส่งสัญญาณผ่านวิถีต่าง ๆ ไปยังสเต็มเซลล์เพื่อควบคุมพฤติกรรมของสเต็มเซลล์อีกด้วย

ตัวอย่างโมเลกุลสัญญาณและวิถีต่าง ๆ ที่อยู่ในบ้านของสเต็มเซลล์ชนิดต่าง ๆ ดังนี้ 1) พบว่าวิถี Wnt/ $\beta$ -catenin มีความสำคัญต่อ self-renewal ของสเต็มเซลล์เม็ดเลือด<sup>194</sup> วิถี Notch มีผลควบคุมไม่ให้สเต็มเซลล์เม็ดเลือดเปลี่ยนแปลงรูปร่าง<sup>195, 196</sup> หรือโปรตีน BMP เกี่ยวข้องกับจำนวนของสเต็มเซลล์เม็ดเลือด<sup>197</sup> รวมทั้ง hh FGFs SCF และ Ang-1<sup>61</sup> ก็เป็นโมเลกุลสัญญาณที่ควบคุมพฤติกรรมสเต็มเซลล์เม็ดเลือดด้วยเช่นกัน 2) โมเลกุลสัญญาณที่สำคัญต่อ ESCs ที่ได้จากรูขุมขน ได้แก่ BMP<sup>198, 199</sup> TGF $\beta$ <sup>200</sup> Wnt<sup>200, 201</sup> และ Notch<sup>201</sup> เป็นต้น และ 3) BMPs<sup>202</sup> Notch<sup>203,204</sup> FGFs IGF VEGF TGF $\alpha$   $\beta$ -catenin<sup>61</sup> PTEN/PI3K

<sup>205</sup> และ BDNF<sup>206</sup> เป็นโมเลกุลสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการควบคุม NSCs ในกรณีที่เกิดการบาดเจ็บที่เนื้อเยื่อบริเวณใดบริเวณหนึ่ง สภาวะที่เปลี่ยนแปลงไปของเนื้อเยื่อบริเวณนั้นอาจกระตุ้นให้โมเลกุลสัญญาณในบ้านของสเต็มเซลล์ส่งสัญญาณต่อสเต็มเซลล์ให้สูญเสียการยึดเกาะแล้วออกจากบ้านไปและเปลี่ยนแปลงรูปร่างและหน้าที่ให้มีความจำเพาะเพื่อไปทดแทนเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บนั้น<sup>60</sup>

## การประยุกต์ใช้สเต็มเซลล์

จากคุณสมบัติของสเต็มเซลล์ที่สามารถแบ่งเซลล์ได้อย่างต่อเนื่องในช่วงเวลาที่ยาวนานและยังไม่มีรูปร่างและหน้าที่ที่จำเพาะ แต่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่มีความจำเพาะได้เมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสมนั้น ทำให้นักวิทยาศาสตร์ค้นหาวิธีนำสเต็มเซลล์ไปใช้ประโยชน์ในด้านต่าง ๆ เช่น ใช้ในการรักษาและ/หรือซ่อมแซมอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายที่มีพยาธิสภาพ ทั้งจากการเป็นโรค ความสูงวัย ความเสื่อม และจากสาเหตุอื่น ๆ ตัวอย่างโรคที่ใช้สเต็มเซลล์รักษา ได้แก่ โรคหัวใจ การบาดเจ็บของไขสันหลัง โรคที่เกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาท โรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคทางตา โรคไขข้อและกระดูก และใช้รักษาโรคร่วมกับการรักษาโรคด้วยยีน ดังรายละเอียดต่อไปนี้

การรักษาโรคหัวใจทำได้โดยนำสเต็มเซลล์จากไขกระดูกมาปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยโรคหัวใจเม็ดเลือดขาว (leukemia) ซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่มีมานานแล้ว ปัจจุบันนี้วิธีการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจัดเป็นการรักษาเดียวที่เป็นมาตรฐาน

การบาดเจ็บของไขสันหลัง (spinal cord injury) มีการศึกษาวิจัยโดยนำสเต็มเซลล์จากแหล่งต่าง ๆ มารักษาความเสียหายของไขสันหลัง เช่น สเต็มเซลล์จากเลือดสายสะดือมนุษย์ (Human umbilical cord, hUBC)<sup>207</sup> สเต็มเซลล์ตัวอ่อนของมนุษย์ (hESC)<sup>208</sup> สเต็มเซลล์ที่ได้จากการปรับแต่งยีน (iPS)<sup>209</sup> และสเต็มเซลล์ประสาท (NSCs)<sup>210,211</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบการนำสเต็มเซลล์จาก hESC, NSCs และ iPS มาใช้รักษาการบาดเจ็บของไขสันหลัง<sup>212</sup>

การรักษาโรคที่เกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาท (neurodegenerative diseases) ตัวอย่างโรคเหล่านี้ ได้แก่ โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) และโรคฮันติงตัน (Huntington's disease)<sup>213-223</sup> เป็นต้น สเต็มเซลล์จากหลายแหล่งที่ถูกนำมาศึกษาวิจัยเพื่อใช้รักษาโรครดังกล่าว เช่น สเต็มเซลล์จากไขกระดูก สเต็มเซลล์ตัวอ่อนของหนู (mESC)<sup>213</sup> สเต็มเซลล์ประสาท<sup>214</sup> สเต็มเซลล์เนื้อเยื่อ<sup>224</sup> และสเต็มเซลล์ไขมัน<sup>225</sup> เป็นต้น

สาเหตุของการเกิดโรคพาร์กินสันและโรค ALS คือ การเสื่อมของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนอร์จิก (dopaminergic neuron) และโคลิเนอร์จิก (cholinergic neuron) ตามลำดับ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาสเต็มเซลล์ไปเป็นเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนอร์จิกและโคลิเนอร์จิกในหลอดทดลองเพื่อการรักษา โดยหลักการคร่าว ๆ มีดังนี้ 1) การแยกสเต็มเซลล์ประสาทจากสมองหรือไขสันหลัง (isolation) 2) เพิ่มจำนวนสเต็มเซลล์ที่แยกได้ในสภาวะต่าง ๆ ที่เหมาะสม (expansion) 3) กำหนดให้สเต็มเซลล์เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ประสาทโดพามีนอร์จิกและโคลิเนอร์จิกโดยใช้โดยใช้สภาวะต่าง ๆ ที่มีความจำเพาะ (differentiation) 4) ปลูกถ่ายเซลล์ประสาท<sup>6</sup>

สำหรับบทบาทของสเต็มเซลล์ในการรักษาโรคหัวใจ (cardiac diseases) นั้น พิจารณาจากพื้นฐานของความผิดปกติที่กล้ามเนื้อหัวใจซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหัวใจหลายชนิด เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction; MI) โรคหัวใจวาย (Heart failure; HF) ดังนั้นจึงมีการศึกษาวิจัยโดยนำสเต็มเซลล์มาพัฒนาเป็นเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด เพื่อรักษาผู้ป่วย MI<sup>226-229</sup> HF<sup>229,230</sup> หรือโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจ<sup>231</sup> เป็นต้น

ผู้ป่วยโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปรกติ ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของเบต้าเซลล์ในไอส์เลต ออฟ แลงเกอร์ฮาน (islet of Langerhans) ของตับอ่อน ซึ่งทำหน้าที่สร้างและหลั่งอินซูลินซึ่งควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือด มีการศึกษาวิจัยในการนำสเต็มเซลล์มาใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานเพื่อให้ได้เบต้าเซลล์ใหม่ที่ทำหน้าที่ได้ปรกติ เช่น สเต็มเซลล์จากตับอ่อนเอง<sup>232,233</sup> สเต็มเซลล์จากไขกระดูก<sup>234</sup> สเต็มเซลล์จากตัวอ่อนและ iPS<sup>235</sup> เป็นต้น

ในโรคทางตา (eye diseases) สเต็มเซลล์ถูกนำมาศึกษาวิจัยเพื่อใช้รักษาโรคทางตาหลายชนิดด้วยกัน เช่น 1) โรคของกระจกตา (cornea disease) ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการแพ้ยา สารเคมี อุบัติเหตุ เป็นต้น โดยการเปลี่ยนกระจกตาที่เสียหายด้วยสเต็มเซลล์ผิวหนังกระจกตา<sup>236-238</sup> หรือ สเต็มเซลล์ผิวหนังจากร่างกายที่เจริญเต็มโตเต็มที่ (Epidermal adult stem cells, EpiASC)<sup>239</sup> 2) โรคความเสื่อมของจอประสาทตาเมื่อสูงวัย (Age-related macular degeneration; AMD)<sup>240-242</sup> หรือเพราะพันธุกรรม<sup>243</sup> 3) โรคต้อหิน<sup>244</sup> และโรคเบาหวานที่ตา<sup>243,244</sup> เป็นต้น

การรักษาโรคไขข้อและกระดูก สเต็มเซลล์ถูกนำมาศึกษาวิจัยเพื่อใช้รักษาโรคไขข้อและกระดูก เช่น ข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ข้อเข่าเสื่อม (osteoarthritis) ความผิดปกติของกระดูกอันเนื่องมาจากพันธุกรรม (osteogenesis imperfecta) มะเร็งกระดูก (bone metastasis) การหักของกระดูก (bone fracture)<sup>245</sup> เป็นต้น

มีการใช้สเต็มเซลล์ในการรักษาโรคโดยใช้ร่วมกับการรักษาโรคด้วยยีน (stem cell and gene therapy) มีการศึกษาวิจัยในการนำสเต็มเซลล์และการรักษาโรคด้วยยีนมาใช้ร่วมกันในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (human immunodeficiency virus type 1; HIV-1) โดยใช้ small RNAi ที่ออกแบบให้กดการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี เช่น ยีนของไวรัสเองหรือยีนของเจ้าบ้าน (host) ที่ทำหน้าที่ผลิตตัวรับ (receptor) (CD34 และ CCR5) ของเชื้อไวรัสเอชไอวีแล้วนำส่ง small RNAi นั้นเข้าสู่สเต็มเซลล์เม็ดเลือดของผู้ป่วยโรคเอชไอวี จากนั้นจึงปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ที่มี small RNAi นั้นกลับเข้าสู่ตัวผู้ป่วยที่ได้รับการทำลายไขกระดูกเก่าแล้ว โดยหวังผลเพื่อให้ผู้ป่วยมีเซลล์ของระบบเลือดใหม่ที่ไร้รับเชื้อไวรัสเอชไอวี<sup>246-248</sup> และเมื่อเร็ว ๆ นี้มีการศึกษาวิจัยในการปรับแต่งยีนของสเต็มเซลล์เม็ดเลือดสำหรับใช้รักษาโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้า<sup>249</sup>

## การศึกษาวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาโดยใช้สเต็มเซลล์

*การเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานหรือการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ*

ปัจจุบันนี้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาโดยใช้สเต็มเซลล์เกือบทั่วโลกโดยประเทศที่มีการศึกษาวิจัยเป็นอันดับสูงสุดและรองลงมา คือ สหรัฐอเมริกา ประเทศในทวีปยุโรป แคนาดา ประเทศในกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงและออสเตรเลียตามลำดับ<sup>250</sup> มีการศึกษาการใช้สเต็มเซลล์ในการรักษาเปรียบเทียบกับวิธีการรักษามาตรฐานหลายการศึกษาแต่ส่วนใหญ่ยังอยู่ในระยะรวบรวมอาสาสมัคร (recruiting) เช่น การใช้สเต็มเซลล์รักษาผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด การใช้สเต็มเซลล์ในผู้ป่วยโรคลำไส้เล็กอักเสบ (Crohn's disease) หรือการศึกษาเปรียบเทียบการทนต่อการเกิดพิษของยาไรโอเทปโปและเมลฟาแรนขนาดสูงเมื่อใช้ร่วมกับสเต็มเซลล์เม็ดเลือดในการรักษา มะเร็งระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นกับการรักษามาตรฐาน ตัวอย่างการศึกษาเปรียบเทียบที่เสร็จสมบูรณ์แล้ว เช่น การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ที่ได้จากเส้นเลือดแขนของผู้ป่วยเองกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดขนาดมาตรฐานในผู้ป่วยหญิงโรคมะเร็งเต้านมในระยะลุกลามหรือกลับมาเป็นซ้ำ พบว่าเมื่อใช้เคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ที่ได้จากเส้นเลือดแขนของผู้ป่วยเองไม่ได้ช่วยทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะลุกลามมีชีวิตรอด<sup>250</sup>

## อาการไม่พึงประสงค์สำคัญจากการรักษาโดยใช้สเต็มเซลล์

พบอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคด้วยสเต็มเซลล์ดังนี้ (1) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ใช้การรักษาพร้อมกันระหว่างยาเคมีบำบัด

และสเต็มเซลล์ อาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่ายเนื่องจากการลดต่ำลงของเม็ดเลือดขาว การเกิดภาวะโลหิตจางซึ่งอาจทำให้เกิดอาการเหนื่อยและอ่อนเพลียมาก ไม่มีกำลังหรือหายใจลำบาก เมื่อมีการเคลื่อนไหว รวมถึงเกิดอาการปากแห้งมีแผลในช่องปาก กลืนอาหารและน้ำ ลำบาก<sup>251</sup> (2) มีการศึกษาในสัตว์ทดลองโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่า การใช้สเต็มเซลล์ในการรักษาโรคนี้ อาจทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) และการกลับมาตีบของหลอดเลือดหลังขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลูน (postangioplastic restenosis) และการเกิดก้อนเนื้อร้าย (teratoma) รวมถึงการเกิดการกระจายของสเต็มเซลล์ (stem cell metastasis) แล้วไปสร้างก้อนเนื้อร้ายบริเวณที่ไม่ใช่อวัยวะเป้าหมายโดยเฉพาะที่จอประสาทตา<sup>252</sup>

### ข้อจำกัดของการรักษาด้วยสเต็มเซลล์

การนำสเต็มเซลล์มาใช้ประโยชน์ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ เช่น สเต็มเซลล์ที่ได้จากร่างกายที่เจริญเติบโตเต็มที่ที่ไม่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดอื่นได้ทุกชนิด หรือยังไม่มีความชัดเจนว่าสเต็มเซลล์ที่ได้จากไขกระดูกจะหมดคุณสมบัติของการเป็นเซลล์ต้นกำเนิดเมื่อเวลาผ่านไปนานเท่าใด ซึ่งสิ่งนี้มีความสำคัญในการนำไปใช้รักษาในโรคเรื้อรัง ในส่วนของสเต็มเซลล์ที่ได้จากตัวอ่อนยังมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับการเดินทางจริยธรรมว่าการนำเซลล์ในระยะ blastocyst มาใช้ประโยชน์นั้นถือเป็นทำลายชีวิตมนุษย์หรือไม่ นอกจากนี้สเต็มเซลล์ที่ได้จากตัวอ่อนยังไม่สามารถใช้รักษาอาการเจ็บป่วยได้ทุกโรคและการรักษาโรคด้วยสเต็มเซลล์ตัวอ่อนไม่สามารถใช้เซลล์ของผู้ป่วยเองได้จึงอาจพบปัญหาการปฏิเสธเซลล์ที่ได้จาก ผู้บริจาคและความกังวลเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็ง นอกจากนี้ยังมีข้อสงสัยเกี่ยวกับผลในระยะยาวของการรักษาด้วยสเต็มเซลล์อีกด้วย<sup>253</sup>

### ประเด็นทางจริยธรรมที่ควรคำนึงถึงเกี่ยวกับการรักษาโดยใช้สเต็มเซลล์

มีข้อควรคำนึงทางจริยธรรมเกี่ยวกับการใช้สเต็มเซลล์เพื่อการรักษาอยู่หลายประเด็น โดยเฉพาะการนำสเต็มเซลล์ที่ได้จากตัวอ่อนของมนุษย์มาใช้ ปัจจุบันนี้แหล่งของ สเต็มเซลล์จากตัวอ่อนของมนุษย์ได้มาจากสองแหล่งด้วยกัน คือ จากทารกที่เสียชีวิตอันเนื่องมาจากการทำแท้งอย่างถูกกฎหมายและจากการผสมเด็กหลอดแก้ว ซึ่งในกรณีแรกประเด็นทางจริยธรรมที่ควรคำนึงคือ จะต้องมีการลงนามยินยอมและรับรองว่าการทำแท้งนั้นไม่ได้เกิดจากการขู่บังคับ ส่วนในกรณีที่ได้จากการผสมเด็กหลอดแก้วยังเป็นที่ยกเถียงกันว่าเป็นการทำลายชีวิตมนุษย์หรือไม่ นอกจากนี้การรักษาโรคโดยใช้สเต็มเซลล์เป็นการรักษาที่ต้องใช้เทคโนโลยีขั้นสูงดังนั้นจึงมีแนวโน้มที่จะเป็นวิธีการรักษาโรคที่มีราคาค่อนข้างแพงซึ่งอาจทำให้พบปัญหาในเรื่องการเข้าถึงการรักษาที่

อาจมีประชากรเพียงบางกลุ่มเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงการรักษาได้ รวมถึงปัญหาเรื่องการให้ข้อมูลข่าวสารที่เกินกว่าความเป็นจริงก็เป็นประเด็นทางจริยธรรมที่ควรคำนึงถึงด้วยเช่นกัน<sup>254</sup>

### บทสรุป

สเต็มเซลล์มีคุณสมบัติจำเพาะที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ในด้านต่าง ๆ ได้หลายด้าน เช่น ใช้ในการซ่อมแซมฟื้นฟู และรักษาโรค ใช้ทดสอบความเป็นพิษของยา ใช้ศึกษาพัฒนาการของชีวิตมนุษย์ และเพื่อการพัฒนาอายุใหม่ เป็นต้น สเต็มเซลล์ถูกแยกตามหลักเกณฑ์ที่แตกต่างกันได้หลายชนิด มีที่อยู่ตามธรรมชาติหรือบ้านของสเต็มเซลล์รวมถึงมีตัวบ่งชี้ของสเต็มเซลล์แต่ละชนิดที่แตกต่างกัน ปัจจุบันนี้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาโรคด้วยสเต็มเซลล์เกิดขึ้นเป็นจำนวนมากทั่วโลกซึ่งโดยส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 1 ซึ่งมีประเด็นที่ควรคำนึงถึงเกี่ยวกับจริยธรรมหลายประเด็น โดยเฉพาะข้อถกเถียงเกี่ยวกับการทำลายชีวิตมนุษย์ในกรณีการนำสเต็มเซลล์ตัวอ่อนมนุษย์มาใช้ หรืออาจพบปัญหาการเข้าถึงการรักษาได้เพียงประชากรบางกลุ่ม ถ้าการรักษาามีราคาแพง อย่างไรก็ตามคาดว่าสเต็มเซลล์จะเป็นทางเลือกด้านการรักษาที่สำคัญในอนาคต

### เอกสารอ้างอิง

1. Hall PA, Watt FM. Stem cells: the generation and maintenance of cellular diversity. *Development* 1989;106:619-633.
2. Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties lessons for and from the crypt. *Development* 1990;110:1001-1020.
3. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulator Mechanisms in Stem Cell Biology. *Cell* 1997;88:287-298.
4. Noctor SC, Martinez-Cerdeno V, Kriegstein AR. Contribution of Intermediate Spinal Cord Injury. *J Neurosci* 2005;25:4694-4705.
5. Seaberg RM, Kooy D. Stem and progenitor cells: the premature desertion of rigorous definitions. *Trends Neurosci* 2003;26:125-131.
6. Kriegstein A, Noctor SC, Martinez-Cerdeno V. Patterns of neural stem and progenitor cell division may underlie evolutionary cortical expansion. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:883-890.
7. Robey PG. Stem cells near the century mark. *J Clin Invest* 2000;110:1489-1491.
8. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial Progenitor Cells: Characterization and Role in Vascular Biology. *Circulation Res* 2004;95:343-353.
9. NHLBI Progenitor Cell Biology Consortium Administrative Coordinating Center. Education corner. (Accessed on Aug. 20, 2010, at <http://www.progenitorcells.org/content/education-corner>)
10. Campagnoli C, Roberts IG, Kumar S, et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood* 2001;98:2396-2402.

11. Nelson TJ, Behfar A, Yamada S, et al. Stem cell platforms for regenerative medicine. *Clin Transl Sci* 2009; 2:222-227.
12. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981;292:154-156.
13. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:7634-7638.
14. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:7844-7848.
15. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-1147.
16. Solter D. From teratocarcinomas to embryonic stem cells and beyond: a history of embryonic stem cell research. *Nat Rev Genet* 2006;7:319-327.
17. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell* 2004; 116:639-648.
18. Zech NH. Adult stem cell manipulation and possible clinical perspectives. *J Reprod Med Endocrinol* 2004;1(2):91-99.
19. Quinn SM, Walters WM, Vescovi AL, et al. Lineage restriction of neuroepithelial precursor cells from fetal human spinal cord. *J Neurosci Res* 1999;1(5):590-602.
20. Yang P, Seiler MJ, Aramant RB, et al. Differential lineage restriction of rat retinal progenitor cells in vitro and in vivo. *J Neurosci Res* 2002; 69(4):466-476.
21. Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 1989; 241(4861):58-62.
22. Ng YY, Baert MR, de Haas EF, et al. Isolation of human and mouse hematopoietic stem cells. *Methods Mol Biol* 2009; 506:13-21.
23. Ratajczak MZ, Machalinski B, Wojakowski W, et al. A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent Oct-4+ stem cells in adult bone marrow and other tissues. *Leukemia* 2007;21:860-867.
24. Shizuru JA, Negrin RS, Weissman IL. Hematopoietic stem and progenitor cells: clinical and preclinical regeneration of the hematolymphoid system. *Annu Rev Med* 2005; 56:509-538.
25. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976;4(5):267-274.
26. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002;105: 93-98.
27. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cell* 2007; 25:2896-2902.
28. Suchanek J, Soukup T, Ivancakova R, et al. Human dental pulp stem cells-isolation and long term cultivation. *Acta Medica* 2007;50:195-201.
29. Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *PNAS* (2003;100(10):5807-5812.
30. Gronthos S, Brahimi J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002;81(8):531-535.
31. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *PNAS* 2000;97:13625-13630.
32. Sigal SH, Brill S, Fiorino AS, et al. The liver as a stem cell and lineage system. *Am J Physiol* 1992; 263:G139-48.
33. Lavker RM, Miller S, Wilson C, et al. Hair follicle stem cells: their location, role in hair cycle, and involvement in skin tumor formation. *J Invest Dermatol* 1993;101:16S-26S.
34. Muller FJ, Snyder EY, Loring JF. Gene therapy: can neural stem cells deliver?. *Nat Rev Neuro* 2006;7:75-84.
35. Hansen DV, Lui JH, Parker PRL, et al. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature* 2010;464: 554-561.
36. Dym M. Spermatogonial stem cells of the testis. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:11287-11289.
37. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-436.
38. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev* 2005;85:1373-1416.
39. Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. *PNAS* 2007;104(35):14068-14073.
40. Boquest AC, Shahdadfar A, Brinckmann JE, et al. Isolation of stromal stem cells from human adipose tissue. *Methods in Mol Biol* 2006; 325:35-46.
41. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676.
42. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318: 1917-1920.
43. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:1-12.
44. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current and potential for regenerative medicine. *Mol Med* 2009;15(2):59-68.
45. Tsonis PA. Bridging knowledge gaps on the long road to regeneration: classical models meet stem cell manipulation and bioengineering. *Molec Interv* 2007;7:249-250.
46. Mitalipov S, Wolf D. Totipotency, Pluripotency and nuclear reprogramming. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2009;114:185-199.
47. Yu J, Thomson JA. Pluripotent stem cell lines. *Genes Dev* 2008;22: 1987-1997.
48. Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM, Hu WS. Culture systems for pluripotent stem cells. *J Biosci Bioeng* 2005;100(1):12-27.
49. Kiatpongson S, Tannirandom Y, Virutamasen P. Introduction to stem cell medicine. *J Med Assoc Thai* 2006;89:111-117.
50. Majeti R, Park CY, Weissman IL. Identification of a hierarchy of multipotent hematopoietic progenitors in human cord blood. *Cell Stem Cell* 2007;13:635-645.
51. Fiorina P, Jurewicz M, Augello A, et al. Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes. *J Immunology* 2009;183(2):993-1004.

52. Tyndall A, Uccelli A. Multipotent mesenchymal stromal cells for autoimmune diseases: teaching new dogs old tricks. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:821-828.
53. Brooke G, Tong H, Levesque JP, et al. Molecular trafficking mechanisms of multipotent mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and placenta. *Stem Cells Dev* 2008;17:929-940.
54. Heino TJ, Hentunen TA. Differentiation of osteoblasts and osteocytes from mesenchymal stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008; 3(2): 131-145.
55. Krampera M, Pizzolo G, Aprili G, et al. Mesenchymal stem cells for bone, cartilage, tendon and skeletal muscle repair. *Bone* 2006;39: 678-683.
56. Fu X, Li H. Mesenchymal stem cells and skin wound repair and regeneration: possibilities and questions. *Cell Tiss Res* 2008;335: 317-321.
57. Delforge A, Bron D. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells already express specific neural proteins before any differentiation. *Differentiation* 2004;72(7):319-326.
58. Blanpain C. Stem cells: skin regeneration and repair. *Nature* 2010; 464:686-687.
59. Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science* 2000;287:1431-1433.
60. Fuchs E, Tumber T. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell* 2004;116:769-778.
61. Li L, Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005;21:605-631.
62. Sauvageau G, Thorsteinsdottir U, Eaves CJ, et al. Overexpression of HOXB4 in hematopoietic cells causes the selective expansion of more primitive populations in vitro and in vivo. *Genes Dev* 1995;9: 1753-1765.
63. Kyba M, Perlingeiro RCR, Daley GQ. HOXB4 confers definitive lymphoid-myeloid engraftment potential on embryonic stem cell and yolk sac hematopoietic progenitors. *Cell* 2002;109:29-37.
64. Molofsky AV, Pardoll R, Iwashita T, et al. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation. *Nature* 2003;425:962-967.
65. Park IK, Qian D, Kiel M, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature* 2003;423:302-305.
66. Haan G, Zant GV. Intrinsic and extrinsic control of hemopoietic stem cell numbers: mapping of a stem cell gene. *J Exp Med* 1997;186:529-536.
67. Testimony before the House Government Reform Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy and Human Resources. (Accessed on Aug 20, 2010, at <http://www.stemcellresearch.org/testimony/prentice3.htm>)
68. The National Institute of Health, U. S. Department of Health and Human Services. Stem Cell Basics [The Adult Stem Cell]. (Accessed on Aug. 20, 2010, at <http://stemcells.nih.gov/info/scireport/chapter4.asp>)
69. Zeineddine D, Papadumou E, Chebli K, et al. Oct-3/4 dose dependently regulates specification of embryonic stem cells toward a cardiac lineage and early heart development. *Dev Cell* 2006;11(4): 535-546.
70. Masui S, Nakatake Y, Toyooka Y, et al. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2007;9:625-635.
71. Scholer HR, Ruppert S, Suzuki N, et al. New type of POU domain in germ line-specific protein Oct-4. *Nature* 1990;344:435-439.
72. Raman JD, Mongan NP, Liu L, et al. Decrease expression of the human stem cell marker, Rex-1 (zfp-42), in renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2006;27:499-507.
73. Matoba R, Niwa H, Masui S, et al. Dissecting Oct3/4-regulated gene networks in embryonic stem cells by expression profiling. *PLoSone* 2006;1:e26.
74. Ovitt CE, Scholer H. The molecular biology of Oct-4 in the early mouse embryo. *Mol Hum Reprod* 1998;4:1021-1031.
75. Pan G, Thomson JA. Nanog and transcriptional networks in embryonic stem cell pluripotency. *Cell Res* 2007;17:42-49.
76. Glauche I, Herberg M, Roeder I. Nanog variability and pluripotency regulation of embryonic stem cells-insights from a mathematical model analysis. *PLoSone* 2010;5:e11238.
77. Solter D, Knowles BB. Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). *Proc Natl Acad Sci* 1978;75: 5565-5569.
78. Fox N, Damjanov I, Martinez-Hernandez A, et al. Immunohistochemical localization of the early embryonic antigen (SSEA-1) in postimplantation mouse embryos and fetal and adult tissues. *Dev Biol* 1981;83:391-398.
79. Kannagi R, Cochran NA, Ishigami F, et al. Stage-specific embryonic antigens (SSEA-3 and -4) are epitopes of a unique globo-series ganglioside isolated from human teratocarcinoma cells. *EMBO* 1983; 2:2355-2361.
80. Nagafuchi S, Katsuta H, Kogawa K, et al. Establishment of an embryonic stem (ES) cell line derived from a non-obese diabetic (NOD) mouse: in vivo differentiation into lymphocytes and potential for germ line transmission. *FEBS Letters* 1999;455:101-104.
81. Long KB, Hornick JL. SOX2 is highly expressed in squamous cell carcinomas of the gastrointestinal tract. *Hum Pathol* 2009;40:1768-1773.
82. Riekstina U, Cakstina I, Parfejevs V, et al. Embryonic stem cell marker expression pattern in human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, heart and dermis. *Stem Cell Rev* 2009;5:378-386.
83. Mateizel I, Spits C, Verloes A, et al. Characterization of CD30 expression in human embryonic stem cell lines cultured in serum-free media and passaged mechanically. *Hum Reprod* 2009;24:2477-2489.
84. Herszfeld D, Wolvetang E, Langton-Bunker E, et al. CD30 is a survival factor and a biomarker for transformed human pluripotent stem cells. *Nature Biotechnol* 2006;24:351-357.
85. Pera MF, Reubinoff B, Trounson A. Human embryonic stem cells. *J Cell Sci* 2000;113:5-10.
86. Genbacev O, Krtolica A, Zdravkovic T, et al. Serum-free derivation of human embryonic stem cell lines on human placental fibroblast feeders. *Fertil Steril* 2005;83(5):1517-1529.



87. Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. *British Br J Cancer* 2007;96:1020-1024.
88. Xu C, Rosler E, Jiang J, et al. Basic fibroblast growth factor supports undifferentiated human embryonic stem cell growth without conditioned medium. *Stem Cells* 2005;23:315-323.
89. Raz R, Lee CK, Cannizzaro LA, et al. Essential role of STAT3 for embryonic stem cell pluripotency. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:2846-2851.
90. Hanna LA, Foreman RK, Tarasenko IA, et al. Requirement for Foxd3 in maintaining pluripotent cells of the early mouse embryo. *Genes Dev* 2002;16:2650-2661.
91. Loo DT, Althoen MC and Cotman CW. Differentiation of serum-free mouse embryo cells into astrocytes is accompanied by induction of glutamine synthetase activity. *J Neurosci Res* 1995;42:184-191.
92. Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RDG. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell* 1990;80:585-595.
93. Clake SR, Shetty AK, Bradley JL, et al. Reactive astrocytes express the embryonic intermediate neurofilament nestin. *Neuroreport* 1994; 5:1885-1888.
94. Singh SK, Clake ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003;63:5828-5828.
95. Uchida N, Buck DW, He D, et al. Direct isolation of human central nervous system stem cells. *PNAS* 2000;97:14720-14725.
96. Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurophin receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:231-221.
97. Hapner SJ, Boeshore KL, Large TH, et al. Neural differentiation promoted by truncated trkC receptors in collaboration with p75NTR. *Dev Biol* 1998;201:90-100.
98. Muller D, Wang C, Toni N, et al. PSA-NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity. *Neuron* 1996;17:413-422.
99. Vutskits L, Djebbara-Hannas Z, Zhang H, et al. PSA-NCAM modulates BDNF-dependent survival and differentiation of cortical neurons. *Euro J Neurosci* 2001;13:1391-1402.
100. Gascon E, Vutskits L, Jenny B, et al. PSA-NCAM in postnatally generated immature neurons of the olfactory bulb: a crucial role in regulating p75 expression and cell survival. *Development* 2007;134: 1181-1190.
101. Laywell ED, Rakic P, Kukekov VG, et al. Identification of a multipotent astrocyte stem cell in the immature and adult mouse brain. *PNAS* 2000;97:13883-13888.
102. Gritti A, Parati EA, Cova L, et al. Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor. *J Neurosci* 1996;16:1091-1100.
103. Jin K, Mao XO, Sun Y, et al. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2002;110:311-319.
104. Gultice AD, Selesniemi KL, Brown TL. Hypoxia inhibits differentiation of lineage-specific Rcho-1 trophoblast giant cells. *Biol Reprod* 2006;74:1041-1050.
105. Hacker C, Kirsch RD, Ju XS, et al. Transcriptional profiling identifies Id2 function in dendritic cell development. *Nat Immunol* 2003;4:380-386.
106. Rietze RL, Valcanis H, Brooker GF, et al. Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain. *Nature* 2001;412:736-739.
107. Woodbury D, Reynolds K and Black IB. Adult bone marrow stromal stem cells express germline, ectodermal, endodermal, and mesodermal genes prior to neurogenesis. *J Neurosci Res* 2002;96 :908-917.
108. Song HJ, Stevens CF and Gage FH. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 2002;5:438-445.
109. Temple S. The development of neural stem cells. *Nature* 2002;414: 112-117.
110. Barveri T, Klivenyi P, Calingasan NY, et al. Neural subtype specification of fertilization and nuclear transfer embryonic stem cells and application in parkinsonian mice. *Nat Biotechnol* 2003;21:1200-1207.
111. Sommer I and Schachner M. Monoclonal antibodies (O1 to O4) to oligodendrocyte cell surfaces: An immunocytological study in the central nervous system. *Dev Biol* 1981;83:311-327.
112. Walder S, Zhang F, Ferretti P. Up-regulation of neural stem cell markers suggests the occurrence of dedifferentiation in regenerating spinal cord. *Dev Genes Evol* 2003;231:625-630.
113. Hall PE, Lathia JD, Miller NG, et al. Integrins are markers of human neural stem cells. *Stem Cells* 2006;24:2078-2084.
114. Rehman J, Li J, Orschell CM, et al. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 2003;107:1164-1169.
115. Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, et al. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation* 2004;110:349-355.
116. Cheifetz S, Bellon T, Cales C, et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;267:19027-19030.
117. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF- $\beta$  binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345-351.
118. Collins AT, Habib FK, Maitland NJ, et al. Identification and isolation of human prostate epithelial stem cells based on  $\alpha_2\beta_1$ -integrin expression. *J Cell Sci* 2001;114:3865-3872.
119. Dumont DJ, Yamaguchi TP, Conlon RA, et al. Tek, a novel tyrosine kinase gene located on mouse chromosome 4, is expressed in endothelial cells and their presumptive precursors. *Oncogene* 1992; 7:1471-1480.
120. Dumont DJ, Gradwohl GJ, Fong GH, et al. The endothelial-specific receptor tyrosine kinase, tek, is a member of a new subfamily of receptors. *Oncogene* 1993;8:1293-1301.
121. Lewis CE, Palma MD, Naldini L. Tie2-expressing monocytes and tumor angiogenesis: regulation by hypoxia and angiopoietin-2. *Cancer Res* 2007;67:8429-8432.
122. Arai F, Hirao A, Ohmura M, et al. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 2004;118:149-161.

123. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, et al. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol* 1984;133:157-165.
124. Masatake O, Ken-ichi H, Hirofumi H, et al. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 1996;273:242-245.
125. Sutherland DR, Watt SM, Dowden G, et al. Structural and partial amino acid sequence analysis of the human hemopoietic progenitor cell antigen CD34. *Leukemia* 1988;2:793-803.
126. Weissman IL, Anderson DJ, Gage Fred, et al. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:387-403.
127. Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, et al. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. *Annu Rev Immunol* 2003;21:759-806.
128. Scharenberg CW, Harkey MA, Torok-Storb B. The ABCG2 transporter is an efficient Hoechst 33342 efflux pump and is preferentially expressed by immature human hemopoietic progenitors. *Blood* 2002;99:507-512.
129. Kim M, Turnquist H, Jackson J, et al. The multidrug resistance transporter ABCG2 (breast cancer resistance protein 1) effluxes Hoechst 33342 and is over-expressed in hematopoietic stem cells. *Clin Cancer Res* 2002;8:22-28.
130. Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 1988; 241:58-62.
131. Miles C, Sanchez MJ, Sinclair A, et al. Expression of the Ly-6E.1 (Sca-1) transgene in adult hematopoietic stem cells and the developing mouse embryo. *Development* 1997;124:537-547.
132. Spangrude GJ, Brooks DM. Mouse strain variability in the expression of the hematopoietic stem cell antigen Ly-6A/E by one marrow cells. *Blood* 1993;82:3327-3332.
133. Okumoto K, Saito T, Hattori E, et al. Differentiation of bone marrow cells into cells that express liver-specific genes in vitro: implication of the notch signals in differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;16:691-695.
134. Hess DA, Wirthlin L, Craft TP, et al. Selection based on CD133 and high aldehyde dehydrogenase activity isolates long-term reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood* 2006;107: 2162-2169.
135. Edling CE, Hallberg B. c-Kit—a hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1995-1998.
136. Ichikawa M, Goyama S, Asai T, et al. AML1/Runx1 negatively regulates quiescent hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. *J Immunol* 2008;180:4402-4408.
137. Yamaguchi Y, Zon LI, Ackerman SJ, et al. Forced GATA-1 Expression in the Murine myeloid cell line M1: induction of c-Mp1 expression and megakaryocytic/erythroid differentiation. *Blood* 1998; 91:450-457.
138. Herrera MB, Bruno S, Buttiglieri S, et al. Isolation and characterization of a stem cell population from adult human liver. *Stem Cell* 2006;24:2840-2850.
139. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: Mesenchymal stem cells: their phenotypes, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cell* 2007; 25:2739-2749.
140. Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal Stem Cells. *Exp Biol Med* 2001;226:507-520.
141. Hou L, Cao H, Wang D, et al. Induction of Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell into Neuron-Like Cells In Vitro. *Int J Hematol* 2003;78(3):256-261.
142. Yi-Hua Z, Zhong-Ying D, Wen-Zheng S, et al. Isolation and culture of bone marrow mesenchymal stem cells from human fetus and their biological properties. *J Agri Biotechnol* 2008;16:443-449.
143. Roura S, Farre J, Soler-Botija C, et al. Effect of aging on the pluripotential capacity of human CD105+ mesenchymal stem cells. *Eur J Heart Fail* 2006;8:555-563.
144. Nagatomo K, Komaki M, Sekiya I, et al. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 2006;41:303-310.
145. Schiekier M, Pautke C, Haasters F, et al. Human mesenchymal stem cells at the single-cell level: simultaneous seven-colour immunofluorescence. *J Anat* 2007;210:592-599.
146. Xu J, Wang W, Kapila Y, et al. Multiple differentiation capacity of STRO-1+/CD146+ PDL mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2009;18:487-496.
147. Caddick J, Kingham PJ, Gardiner NJ, et al. Phenotypic and functional characteristics of mesenchymal stem cells differentiated along a Schwann cell lineage. *Glia* 2006;54:840-849.
148. Dennis JE, Carbillet JP, Caplan AI, et al. The STRO-1+ Marrow cell population is multipotential. *Cells Tissues Organs* 2002;170:73-82.
149. Asakura A, Seale P, Giris-Gabardo A, et al. Myogenic specification of side population cells in skeletal muscle. *J Cell Biol* 2002;159:123-134.
150. Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *J Lipid Res* 1999;40: 967-972.
151. Gimeno RE, Hirsch DJ, Punreddy S, et al. Targeted deletion of fatty acid transport protein-4 results in early embryonic lethality. *J Biol Chem* 2003;278:49512-49516.
152. Rodriguez AM, Elabd C, Amri EZ, et al. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie* 2005;87:125-128.
153. Sul HS. Pref-1: Role in adipogenesis and mesenchymal cell fate. *Mol Endocrinol* 2009;23:1717-1725.
154. Abdallah BM, Jensen CH, Gutierrez G, et al. Regulation of human skeletal stem cells differentiation by Dlk1/Pref-1. *J Bone Miner Res* 2004;19:841-852.
155. Dani C, Smith AG, Dessolin S, et al. Differentiation of embryonic stem cells into adipocytes in vitro. *J Cell Sci* 1997;110:1279-1285.
156. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004;95:343-353.
157. Urbaneck K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *PNAS* 2003;100: 10440-10445.

158. Bai X, Pinkernell K, Song YH, et al. Genetically selected stem cells from human adipose tissue express cardiac markers. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353:665-671.
159. Kuang S, Charge SB, Seale P, et al. Distinct roles for Pax7 and Pax3 in adult regenerative myogenesis. *J Cell Biol* 2006;172:103-113.
160. Morosetti R, Mirabella M, Gliubizzi C, et al. MyoD expression restores defective myogenic differentiation of human mesoangioblasts from inclusion-body myositis muscle. *PNAS* 2006;103:16995-17000.
161. Horst D, Ustanina S, Sergi C, et al. Comparative expression analysis of Pax3 and Pax7 during mouse myogenesis. *Int J Dev Biol* 2006;50:47-57.
162. Emerson CP Jr. Embryonic signals for skeletal myogenesis: arriving at the beginning. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:1057-1064.
163. Park HW, Shin JS, Kim CH. Proteome of mesenchymal stem cells. *Proteomics* 2007;7:2881-2894.
164. French MM, Smith SE, Akanbi K, et al. Expression of the heparan sulfate proteoglycan, perlecan, during mouse embryogenesis and perlecan chondrogenic activity in vitro. *J Cell* 1999;145:1103-1115.
165. Sharp CA, Magnusson P. Isoforms of bone alkaline phosphatase, stem cells, and osteoblast phenotypes. *Stem Cells Dev* 2008;17: 857-858.
166. Lin L, Chow KL, Leng Y. Study of hydroxyapatite osteoinductivity with and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A* 2009;89:326-335.
167. Sun H, Ye F, Wang J, et al. The upregulation of osteoblast marker genes in mesenchymal stem cells prove the osteoinductivity of hydroxyapatite/tricalcium phosphate biomaterial. *Transplant Proc* 2008;40:2645-2648.
168. Masson NM, Currie IS, Terrace JD, et al. Hepatic progenitor cells in human fetal liver express the oval cell marker Thy-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G45-G54.
169. Lee KD, Kuo TK, Whang-Peng J, et al. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Hepatology* 2004;40:1275-1284.
170. Rambhatla L, Chiu C-P, Kundu P, et al. Generation of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells. *Cell Transplant* 2003; 12:1-11.
171. Yamamoto H, Quinn G, Asari A, et al. Differentiation of embryonic stem cells into hepatocytes: biological functions and therapeutic application. *Hepatology* 2003;37:983-993.
172. Yamada T, Yoshikawa M, Kanda S, et al. In vitro differentiation of embryonic stem cells into hepatocyte-like cells identified by cellular uptake of indocyanine green. *Stem Cells* 2002;20:146-154.
173. Vessey CJ, Hall PM. Hepatic stem cell: A review. *Pathology* 2001;33:130-141.
174. Ruck P, Xiao JC, Pietsch T, et al. Hepatic stem-like cells in hepatoblastoma: expression of cytokeratin 7, albumin and oval cell associated antigens detected by OV-1 and OV-6. *Histopathology* 1997;31:324-329.
175. Schmelzer E, Wauthier E, Reid LM. The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors. *Stem Cells* 2006;24:1852-1858.
176. Laurson J, Selden C, Hodgson HJ. Hepatocyte progenitors in man and in rodents-multiple pathways, multiple candidates. *Int J Exp Pathol* 2005;86:1-18.
177. Alison MR, Vig P, Russo F, et al. Hepatic stem cells: from inside and outside the liver?. *Cell Prolif* 2004;37:1-21.
178. Yamashita T, Budhu A, Forgues M, et al. Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt- $\beta$ -catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007;67:10831-10839.
179. Hay DC, Zhao D, Fletcher J, et al. Efficient differentiation of hepatocytes from human embryonic stem cells exhibition markers recapitulating liver development in vivo. *Stem Cells* 2008;26:894-902.
180. Kamiya A, Gonzalez FJ, Nakauchi H, et al. Identification and differentiation of hepatic stem cells during liver development. *Front Biosci* 2006;11:1302-1310.
181. Alpert S, Hanahan D, Teitelman G. Hybrid insulin genes reveal a developmental lineage for pancreatic endocrine cells and imply a relationship with neurons. *Cell* 1988;53:295-308.
182. Yang L, Li S, Hatch H, et al. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Pro Natl Acad Sci* 2002;99:8078-8083.
183. Trucco M. Regeneration of the pancreatic  $\beta$  cell. *J Clin Invest* 2005; 115:5-12.
184. Bonner-Weir S, Weir GC. New sources of pancreatic  $\beta$ -cells. *Nature Biotechnol* 2005;23:857-861.
185. Naya FJ, Huang HP, Qui Y, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NeuroD-deficient mice. *Genes Dev* 1997;11:2323-2334.
186. Huang HP, Liu M, El-Hodiri HM, et al. Regulation of the Pancreatic Islet-Specific Gene BETA2 (neuroD) by Neurogenin 3. *Mol Cell Biol* 2000;20:3292-3307.
187. Lin HT, Chiou SH, Kao CL, et al. Characterization of pancreatic stem cells derived from adult human pancreas ducts by fluorescence activated cell sorting. *World J Gastroenterol* 2006;12:4529-4535.
188. May RJ, Sureban SM, Lightfoot SA, et al. Identification of a novel putative pancreatic stem/progenitor cell marker DCAMKL-1 in normal mouse pancreas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299: G303-G310.
189. Noguchi H, Matsumoto S, Ueda M, et al. Method for isolation of mouse pancreatic stem cells. *Transplant Proc* 2008;40(2):422-3.
190. Trempus CS, Morris RJ, Ehinger M, et al. CD34 expression by hair follicle stem cells is required for skin tumor development in mice. *Cancer Res* 2007;67:4173-4181.
191. Trempus CS, Morris RJ, Bortner CD, et al. Enrichment for living murine keratinocytes from the hair follicle bulge with the cell surface marker CD34. *J Invest Dermatol* 2003;120:501-511.
192. Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, et al. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell* 2004;118:635-648.
193. Snippert HJ, Haegebarth A, Kasper M, et al. *Lgr6* marks stem cells in the hair follicle that generated all cell lineages of the skin. *Science* 2010;327:1385-1389.
194. Reya T, Duncan AW, Ailles L, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003;423:409-412.

195. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003;425:841-846.
196. Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, et al. Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance. *Nature Immunol* 2005;6:314-322.
197. Zhang J, Niu C, Ye L, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature* 2003;425:835-841.
198. Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, et al. Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. *Exp Dermatol* 1999;8:80-88.
199. Plikus MV, Mayer J, Cruz D, et al. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cell activating during hair regeneration. *Nature* 2008;451:340-344.
200. Tumber T, Guasch G, Greco V, et al. Defining the Epithelial Stem Cell Niche in Skin. *Science* 2004;303:359-363.
201. Hu B, Lefort K, Qiu W, et al. Control of hair follicle cell fate by underlying mesenchyme through a CSL-Wnt5a-FoxN1 regulatory axis. *Genes Dev* 2010;24:1519-1532.
202. Johnston MA, Lim DA. Keeping them quiet: BMPs maintain adult neural stem cell quiescence. *J Plant Physiol* 2010;7:9-10.
203. Alexson TO, Hitoshi S, Coles BL, et al. Notch Signaling Is Required to Maintain All Neural Stem Cell Populations-Irrespective of Spatial or Temporal Niche. *Dev Neurosci* 2004;28:34-48.
204. Imayoshi I, Sakamoto M, Yamaguchi M, et al. Essential Roles of Notch Signaling in Maintenance of Neural Stem cells in Developing and Adult Brains. *J Neurosci* 2010;30:3489-3498.
205. Zheng H, Ying H, Yan H, et al. p53 and Pten control neural and glioma stem/progenitor cell renewal and differentiation. *Nature* 2008;455:1129-1133.
206. Islam O, Loo TX, Heese K. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) has Proliferative Effects on Neural Stem Cells through the Truncated TRK-B Receptor, MAP Kinase, AKT, and STAT-3 Signaling Pathways. *Curr Neurovasc Res* 2009;6:42-53.
207. Saporta S, Kim JJ, Willing AE, et al. Human Umbilical Cord Blood Stem Cells Infusion in Spinal Cord Injury: Engraftment and Beneficial Influence on Behavior. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12: 271-278.
208. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, et al. Human Embryonic Stem Cell-Derived Oligodendrocyte Progenitor Cell Transplants Remyelinate and Restore Locomotion after Spinal Cord Injury. *J Neurosci* 2005;25:4694-4705.
209. Tsuji O, Miura K, Okada Y, et al. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Pro Natl Acad Sci* 2010;107:12704-12709.
210. Wrathall JR, Lytle JM. Stem cells in spinal cord injury. *Disease Markers* 2008;24:239-250.
211. Ruff CA and Fehlings MG. Neural stem cells in regenerative medicine: bridging the gap. *Pain Pract* 2010;52:125-147.
212. Ronaghi M, Erceg S, Moreno-Manzano V, et al. Challenges of Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury: Human Embryonic Stem Cells, Endogenous Neural Stem Cells, or Induced Pluripotent Stem Cells?. *Stem Cells* 2010;28:93-99.
213. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat Med* 2004;Suppl:S42-S50.
214. Hung CW, Liou YJ, Lu SW, et al. Stem cell-based neuroprotective and neurorestorative strategies. *Int J Mol Sci* 2010;11:2039-2055.
215. Schwarz SC and Schwarz J. Translation of stem cell therapy for neurological diseases. *Transl Res* 2010;156:155-160.
216. Hung CW, Chen YC, Hsieh WL, et al. Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev* 2010;Suppl 1:S36-46.
217. Lopez-Toledano MA, Ali Faghihi M, Patel NS, et al. Adult neurogenesis: a potential tool for early diagnosis in Alzheimer's disease?. *J Alzheimers Dis* 2010;20(2):395-408.
218. Shen CC, Lin CH, Yang YC, et al. Intravenous implanted neural stem cells migrate to injury site, reduce infarct volume, and improve behavior after cerebral ischemia. *Curr Neurovasc Res* 2010;7:167-179.
219. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells* 2010;28:1099-1106.
220. Saxena AK, Singh D, Gupta J. Role of stem cell research in therapeutic purpose--a hope for new horizon in medical biotechnology. *J Exp Ther Oncol* 2010;8(3):223-233.
221. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders--time for clinical translation?. *J Clin Invest* 2010;120:29-40.
222. Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease. *Physiol Rev* 2010;90:905-981.
223. Niclis JC, Tronson AO, Dottori M, et al. Human embryonic stem cell models of Huntington disease. *Reprod Biomed Online* 2009;19(1):106-113.
224. Miller RH. The Potential of Mesenchymal Stem Cells for Neural Repair. *Discov Med* 2010;9(46):236-242.
225. Zavan B. Neural Potential of Adipose Stem Cells. *Discov Med* 2010;10:37-43.
226. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of Infarcted Myocardium by Autologous Intracoronary Mononuclear Bone Marrow Cell Transplantation in Humans. *Circulation* 2002;106:1913-1918.
227. Dawn B, Abdel-Latif A, Santosh K, et al. Cardiac Repair with Adult Bone Marrow-Derived Cells: The Clinical Evidence. *Antioxid Redox Signal* 2009 Aug;11(8):1865-82.
228. Wei HM, Wong P, Hsu LF, et al. Human bone marrow-derived adult stem cells for post-myocardial infarction cardiac repair: current status and future directions. *Singapore Med* 2009;50(10):935-42.
229. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest* 2005;115:572-583.
230. Segers VF, Lee RT. Review Article Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature* 2008;451:937-942.
231. Stamm C, Klose K, Choi YH. Clinical application of stem cells in the cardiovascular system. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2010;123:293-317.

232. Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, et al. Reversal of insulin-dependent using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nat Med* 2000;6:278-282.
233. Noguchi H, Naziruddin B, Jackson A, et al. Characterization of human pancreatic progenitor cells. *Cell Transplant* 2010;19(6):879-86.
234. Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, et al. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. *Lab Invest* 2004;84:607-617.
235. Wagner RT, Lewis J, Cooney A, et al. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Transl Res* 2010;156:169-179.
236. Tsai RJ, Li LM, Chen JK. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N Engl J Med* 2000;13:136-138.
237. Secker GA, Daniels JT. Limbal epithelial stem cells of the cornea. (Accessed on Sep 28, 2010, at <http://www.stembook.org/node/588>).
238. Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 2010;363:147-155.
239. Yang X, Moldovan NI, Zhao W, et al. Reconstruction of damaged cornea by autologous transplantation of epidermal adult stem cells. *Mol Vis* 2008;14:1064-1070.
240. Baker PS, Brown GC. Stem-cell therapy in retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:175-181.
241. West EL, Pearson RA, MacLaren RE, et al. Cell transplantation strategies for retinal repair. *Prog Brain Res* 2009;175:3-21.
242. Wang W, Dean DC, Kaplan HJ. Age-related macular degeneration. *Discov Med* 2010;9:13-15. 265.
243. Marchetti V, Krohne TU, Friedlander DF, et al. Stemming vision loss with stem cells. *J Clin Invest* 2010;120:3012-3021.
244. Dahlmann-Noor A, Vijay S, Jayaram H, et al. Current approaches and future prospect for stem cell rescue and regeneration regeneration of the retina and optic nerve. *Can J Ophthalmol* 2010;45(4):333-341.
245. Djouad F, Bouffl C, Ghannam S, et al. Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases. *Nature* 2009;5:392-399.
246. Morris KV, Rossi JJ. Lentivirus-Mediated RNA Interference Therapy for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Hum Gene Ther* 2006;17:479-486.
247. Chimienti SN. Stem-cell transplant and the prospect an HIV cure. A case report points to gene therapy as a potential avenue for controlling HIV without antiretroviral therapy. *Watch AIDS Clin Care* 2010;22(1):2-3.
248. Liang M, Kamata M, Chen KN, et al. Inhibition of HIV-1 infection by a unique short hairpin RNA to chemokine receptor 5 delivered into macrophages through hematopoietic progenitor cell transduction. *J Gene Med* 2010;12:255-265.
249. Persons DA. The challenge of obtaining therapeutic levels of genetically modified hematopoietic stem cells in beta-thalassemia patients. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:69-74.
250. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. (Accessed on Oct 4, 2010, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/results/map>).
251. Living cell Therapy. Side effects of stem cell therapy. (Accessed on Oct 4, 2010, at <http://www.livingcelltherapy.com/24/side-effects-of-stem-cell-therapy>).
252. WebMD Professional. Drawbacks to stem cell therapy in cardiovascular diseases: evidence of adverse effects of stem cells in animal models (Accessed on Dec. 10, 2010, at [http://www.medscape.com/viewarticle/577924\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/577924_4)).
253. Xcell-Center at the Institute for Regenerative Medicine. Limits of Stem Cell Therapy (Accessed on Dec 10, 2010, at <http://xcell-center.co.uk/treatments/overview/limits-of-therapy.aspx>).
254. Shannon TA. Ethical issues in stem cell therapy from the micro to the macro. (Accessed on Dec 10, 2010, at <http://www.wpi.edu/News/Transformations/2003Spring/stemcell.html>).