

# การสร้างเซลล์ผลิตอินซูลิน จากเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่โดยวิธีการ เปลี่ยนแปลงโปรแกรมเซลล์โดยตรง (insulin-producing beta cells by large intestinal epithelial cells by direct reprogramming)

ชัยบุตร อริยะเชษฐ

## บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง และชนิดที่สองในบางกรณีเกิดจากการถูกทำลายหรือเสื่อมสภาพของเซลล์ที่ผลิตอินซูลินหรือเบต้าเซลล์ (beta cell) ในตับอ่อน ดังนั้นการรักษาโรคเบาหวานวิธีการหนึ่ง คือ การสร้างเบต้าเซลล์ขึ้นมาใหม่จากเซลล์ที่มีอยู่แล้วในร่างกาย หนึ่งในเซลล์ที่เป็นเป้าหมายในการเหนี่ยวนำในการสร้างเบต้าเซลล์คือเซลล์ในเยื่อบุทางเดินอาหารลำไส้ใหญ่ ด้วยเหตุผล ดังนี้

1. เซลล์เยื่อบุทางเดินลำไส้พัฒนามาจากเนื้อเยื่อตัวอ่อนชั้นใน (endoderm) ซึ่งเหมือนกับเบต้าเซลล์ในตับอ่อน
2. โดยปกติแล้วจะมีเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ที่ทำหน้าที่ผลิตฮอร์โมนที่ชื่อว่า แอลเซลล์ (L cell) ซึ่งมีคุณสมบัติคล้ายกับเบต้าเซลล์ที่หลั่งฮอร์โมนตอบสนองกับระดับน้ำตาลสูงขึ้น
3. เซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่ถูกสร้างมาอย่างต่อเนื่องจากเซลล์เยื่อบุผิวต้นกำเนิด ซึ่งสามารถนำมาเลี้ยงในห้องทดลองและขยายจำนวนมากได้ และ
4. เซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่สามารถนำออกมาจากผู้ป่วยได้ง่ายโดยวิธีการที่ไม่เกิดการบาดเจ็บมากจนเกินไป (noninvasive procedure)

ด้วยเหตุผลข้างต้น กลุ่มของผู้วิจัยจึงมีการพัฒนาระบบการเลี้ยงเซลล์เยื่อบุผิวต้นกำเนิดจากลำไส้ใหญ่ของมนุษย์และคิดค้นวิธีการเหนี่ยวนำแอลเซลล์จากเซลล์เยื่อบุผิวต้นกำเนิดโดยใช้ยีนในกลุ่มของ transcription factor ที่มีชื่อว่า *neurogenin 3* โดยผลลัพธ์ที่ได้ คือ แอลเซลล์ที่สามารถสร้างฮอร์โมนที่ตอบสนองต่อสารกระตุ้น โดยได้วางแผนในการเปลี่ยนแอลเซลล์ให้เป็นเบต้าเซลล์ด้วย 3 วิธี

1. การกระตุ้นด้วยกลุ่มยีนของ transcription factor โดยงานก่อนหน้าของผู้วิจัยเองพบว่า มี gene อีกรองตัวนอกจาก *neurogenin 3* อันได้แก่ *MafA* และ *Pdx1* สามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์ที่ผลิตอินซูลินในทางเดินอาหารของหนูได้ ดังนั้น ผู้วิจัยกำลังพัฒนาวิธีการให้แอลเซลล์หรือเซลล์เยื่อบุผิวต้นกำเนิดจากลำไส้ใหญ่มีการแสดงออกของยีนทั้งสามนี้เพื่อนำไปสู่การเปลี่ยนไปเป็นเบต้าเซลล์

2. การกระตุ้นด้วยสารเคมี (chemical reprogramming) โดยผู้วิจัยจะทำการค้นหาตัวยาหรือกลุ่มสารผสมไนพรที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการแสดงออกของอินซูลินในแอลเซลล์

3. การใช้ขบวนการพันธุวิศวกรรม CRISPR-Cas 9 โดยใส่ชิ้นส่วน DNA ที่สร้างอินซูลินไปในแอลเซลล์ โดยอยู่ภายใต้การควบคุมของยีนส์ที่ผลิตฮอร์โมนของแอลเซลล์ ทำให้แอลเซลล์มีการสร้างอินซูลินได้

งานวิจัยดังกล่าวนี้จะเป็นการเปิดหนทางสู่การรักษาโรคเบาหวานรูปแบบใหม่ที่จำเพาะบุคคล (personalized medicine) โดยใช้เทคโนโลยีของเซลล์ต้นกำเนิดและพันธุวิศวกรรม ซึ่งจะประโยชน์ต่อผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยและทั่วโลก