

รูปแบบ Abstract (บทคัดย่อ)

Project Code : MRG5480107

Project Title : โครงการพัฒนาการใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมสเซนไคน์มอลจากเนื้อเยื่อไขมันชั้นใต้ผิวหนังและไขมันใต้เข้าในการสร้างเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน (Establishing adipose derived mesenchymal stem cell based approach from subcutaneous and infrapatellar knee fat for cartilage regeneration)

Investigator : นพ.ดร.ตุลย์พฤกษ์ ถาวรสวัสดิ์รักษ์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหิดล

E-mail Address : Tulyapruek@gmail.com

Project Period : 2 พฤษภาคม 2559 ถึง 2 พฤษภาคม 2561

Abstract

Once damaged, the articular cartilage has very limited intrinsic capacity for self-renewal due to its avascular nature. As a result, damaged cartilage often leads to pain if left untreated, and gradually develop OA overtime. Stem cell based approach have been focused on repairing damaged cartilage in the patient with early stage of OA. However, there are no effective source for mesenchymal stem cells (MSCs) to repair the defect. In the recent study adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) have been demonstrated to be superior to Bone marrow derived MSCs (BM-MSCs) for the cartilage regeneration. Therefore, the present study aimed to establish the potential of using scaffold free cartilage construct derived from ASCs as a new therapy for cartilage regeneration in a rat model of osteochondral defect. The in vitro characteristics between ASCs from infrapatellar fat pad and subcutaneous tissue were evaluated. There was no difference in the number of CFUs and size of CFUs between IPFP and SC sources. ASCs isolated from both sources had a normal karyotype. The mesenchymal stem cells (MSCs) markers on flow cytometry was equivalent. IPFP-ASCs demonstrated significantly higher expression of SOX-9 and RUNX-2 over ASCs isolated from SC (6.19 ± 5.56 -, 0.47 ± 0.62 -fold; p value = 0.047, and 17.33 ± 10.80 -, 1.56 ± 1.31 -fold; p value = 0.030, resp.). The one of the TGF- β signal pathway of ASCs infrapatellar knee namely GDF-5 has been evaluated from the patients with OA in the different severities (KL 3

and KL 4). GDF-5 expression from synovial tissue is correlated with the severity according to KL score. Moreover, the TGF- β signal pathway including pathway activity signature genes, TGF β superfamily Ligands, TGF β Superfamily receptors, Transcription factors and regulators as well as SMAD Target genes were significantly higher expression in IPFP-ASCs. However, in the preclinical study using osteochondral model for cartilage construct implantation, there was no statistically difference in macroscopic observations and histological examination of IF-ASCs and SC-ASCs at 4 weeks post-implantation. The quantitative measurement of immunostaining for type II collagen and aggrecan also revealed that no significant differences were also observed between these constructs. In this study, the infrapatellar fat pad tissue could serve as the potential source for cartilage repair. It is suggested that implantation of scaffold free cartilage construct derived from IF-ASCs may be served as an alternative approach to repair the cartilage defect. However, further studies are required to confirm this finding.

บทคัดย่อ

เนื่องจากกระดูกอ่อนที่บริเวณผิวข้อไม่มีเลือดมาเลี้ยง ทำให้เมื่อเกิดการบาดเจ็บ จะไม่สามารถฟื้นฟูตัวเองได้ ดังนั้นจะส่งผลให้เกิดความเจ็บปวดและถ้าการบาดเจ็บนี้ไม่ได้รับการรักษาอาจจะ เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคข้อเข่าเสื่อมได้ในเวลาต่อมา ปัจจุบันนี้ได้มีความพยายามในการนำ เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อเข่าเสื่อมในระยะแรก แต่มี รายงานพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อไขมันนั้นมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากไข กระดูกในการฟื้นฟูกระดูกอ่อนที่บริเวณผิวข้อ ประกอบกับมีงานวิจัยส่วนน้อยที่ทำการศึกษา ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงสภาพเนื้อเยื่อกับการเกิดความเจ็บปวด ด้วยเหตุนี้ใน งานวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษา ความสามารถในการฟื้นฟูกระดูกอ่อนผิวข้อและเซลล์ ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อไขมันที่ผิวหนัง และเนื้อเยื่อไขมันใต้เขาโดยไม่ใช้วัสดุที่เป็น โครงสร้าง โดยลักษณะของเซลล์ที่ได้จากแหล่งทั้งสองมีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน แต่เซลล์ต้น กำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อไขมันใต้เขาสามารถถูกเหนี่ยวนำไปเป็นกระดูกอ่อนได้ ดีกว่า และ ยีนในกลุ่ม TGF- β signal pathway ซึ่งประกอบด้วย pathway activity signature genes, TGF β superfamily Ligands, TGF β Superfamily receptors, Transcription factors and regulators และ SMAD Target genes อาจจะเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติที่ถูก เหนี่ยวนำของเซลล์ นอกจากนี้ได้ทำการทดลองกับหนูที่ถูกชักนำให้เกิดการบาดเจ็บที่กระดูก อ่อนผิวข้อ จากผลการทดลองพบว่าเมื่อฝังเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ที่ได้จากเนื้อเยื่อ ไขมันบริเวณสะบ้าหัวเข่าเข้าไปที่เข่าของหนู สามารถจะฟื้นฟูให้กระดูกอ่อนผิวข้อชนิดไฮยาลิน เจริญได้ และยังคงมีประสิทธิภาพในการสร้างกระดูกอ่อนเป็นระยะเวลาถึง 4 สัปดาห์ ได้ ใกล้เคียงกันกับในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อไขมันที่ผิวหนัง และเนื้อเยื่อ ไขมันใต้เขา เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากเนื้อเยื่อไขมันบริเวณสะบ้าหัวเข่าสามารถ

นำมาใช้เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาการบาดเจ็บของกระดูกอ่อนผิวข้อ อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการค้นพบที่เกิดขึ้น

Keywords : osteoarthritis, mesenchymal stem cells, articular cartilage, osteochondral defect

คำสำคัญ: โรคข้อเสื่อม, เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเมสเซนไคน์มอล, กระดูกอ่อนผิวข้อ, กระดูกอ่อนบาดเจ็บ

Objectives:

- (1) To characterize adipose derived MSCs from subcutaneous and infrapatellar knee fat sources
- (2) To determine and compare in vitro potential of chondrogenic differentiation from subcutaneous and infrapatellar knee fat source
- (3) To evaluation differentiation TGF- β signal pathway of ASCs from subcutaneous and infrapatellar knee during chondrogenic differentiation
- (4) To determine and compare chondrogenic regeneration potential of ASCs from subcutaneous and infrapatellar knee fat source in cartilage injury model in rodent