

เซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด-19

รัฐจักร รังสิวิวัฒน์

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Received: June 26, 2020

Revised: July 17, 2020

Accepted: August 31, 2020

บทคัดย่อ

โรคโคโรนาไวรัส 2019 หรือ โควิด-19 มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัส แพมิลีโคโรนาไวรัส มีลักษณะทางพันธุกรรมใกล้เคียงกับโคโรนาไวรัสที่ก่อให้เกิดโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันหรือ severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) จึงมีชื่อเรียกเชื้อไวรัสนี้ว่า SARS-CoV-2 เมื่อผู้ป่วยได้รับเชื้อโควิด-19 เข้าสู่ร่างกายแล้ว เชื้อจะเข้าสู่ภายในเซลล์โดยใช้ surface spike protein ของเชื้อจับที่ตำแหน่งตัวรับ ACE2 ที่อยู่บนผิวเซลล์ของผู้ป่วย นักวิจัยพบว่าเซลล์เยื่อบุถุงลมปอดเป็นเซลล์ที่มีตัวรับ ACE2 ดังนั้น จึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการติดเชื้อของไวรัสโควิด-19 เมื่อเชื้อเข้าสู่เซลล์แล้ว ร่างกายจะตอบสนองโดยการหลั่งสารที่เรียกว่า proinflammatory cytokines และ chemokines หลายชนิดในปริมาณมากเรียกสภาวะนี้ว่า cytokine storm ผลของ cytokine storm จะทำให้เกิดการคั่งของของเหลวภายในถุงลมปอดของผู้ป่วยและทำให้เกิดภาวะการทำงานของอวัยวะภายในร่างกาย จนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การระบาดอย่างรวดเร็วและกว้างขวางของเชื้อไวรัสโควิด-19 ทำให้แพทย์และนักวิจัยจากหลายสาขาทั่วโลกต่างเร่งศึกษาวิจัย เพื่อหาวิธียับยั้งการแพร่ระบาดของเชื้อ และในขณะเดียวกัน ก็เร่งพัฒนาวิธีการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น เนื่องด้วยคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่สามารถกดการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันได้ จึงได้มีการนำเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์มาใช้ในการรักษาสภาวะ cytokine storm ในผู้ป่วยที่มีอาการปอดอักเสบรุนแรงเนื่องจากการติดเชื้อโควิด-19 ผลการรักษาพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ สามารถลดการสร้างและหลั่ง proinflammatory cytokines ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อีกทั้งยังสามารถกระตุ้นกระบวนการซ่อมแซมเซลล์เยื่อบุถุงลมปอดที่เสียหายของผู้ป่วยได้ บทความนี้ได้ทำการทบทวนองค์ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเชื้อโควิด-19 เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ และผลของการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19

คำสำคัญ: เซลล์ต้นกำเนิด เซลล์บำบัด โคโรนาไวรัส เยื่อบุถุงลมปอด

ผู้สนับสนุนผลงาน:

รัฐจักร รังสิวิวัฒน์

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

113 สุขุมวิท 23 แขวงคลองเตยเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110

อีเมล: ruttachuk@gs.swu.ac.th

Stem cell treatment for patients with COVID-19-induced pneumonia

Ruttachuk Rungsiwiwut

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Coronavirus Disease 2019 or COVID-19 is caused by a novel virus from the Coronaviridae family. The genetic material of these viruses is similar to those of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). Therefore, SARS-CoV-2 is officially named for these novel viruses. After entering the human body, SARS-CoV-2 attaches itself to the ACE2 receptor of the host cells by using their surface spike protein. It was found that the ACE2 receptor is highly expressed in the alveolar type 2 of the lungs. After infection, the immune system of the host responds to the SARS-CoV-2 by secreting a high amount of proinflammatory cytokines and chemokines resulting in a cytokine storm condition. A cytokine storm can cause pulmonary edema, decreased oxygen exchange and the subsequent failure of respiratory system. Due to the pandemic of SARS-CoV-2, physicians and researchers are urgently searching for effective ways to control the spread of the virus and to treat the patients. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells (MSCs) have gained a lot of attention from researchers, who have used MSCs for the treatment of severe acute respiratory syndrome. The researchers discovered that cytokine storm conditions can be improved by the infusion of MSCs. Moreover, MSCs enable the stimulation of alveolar cell regeneration. This review focused on basic knowledge of SARS-CoV-2, MSCs and the current application of MSCs for the alleviation of the suffering of patients with COVID-19-induced severe acute respiratory syndrome.

Keywords: stem cells, cell therapy, Coronavirus, alveolar cell regeneration

Corresponding Author:

Ruttachuk Rungsiwiwut

Department of Anatomy,

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

113 Sukhumvit 23, Klongtoey Nue,

Wattana, Bangkok 10110, Thailand

E-mail: ruttachuk@g.swu.ac.th

บทนำ

ประมาณเดือน ธันวาคม ปี ค.ศ. 2019 เริ่มมีรายงานการระบาดของโรคที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะปอดอักเสบ ระบบหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน และหลังจากนั้นโรคได้แพร่กระจายไปทั่วทุกภูมิภาคของโลก ไม่ว่าจะเป็น เยอรมนี เกาหลีใต้ ญี่ปุ่น สหรัฐอเมริกา รวมถึงประเทศไทย¹ สาเหตุของการเสียชีวิตและการป่วยของผู้ป่วยได้รับการยืนยันจากห้องปฏิบัติการในหลายประเทศว่า เกิดจากเชื้อโคโรนาไวรัส สายพันธุ์ใหม่ (Novel coronavirus; CoV) องค์การอนามัยโลกได้ประกาศชื่อของไวรัสสายพันธุ์ใหม่นี้อย่างเป็นทางการว่า “Coronavirus disease 2019 (COVID-19)” ชื่อของไวรัสสายพันธุ์ใหม่ที่เป็นที่รู้จักกันทั่วโลกคือ “ไวรัสโควิด-19 (the COVID-19 virus)” ไวรัสโควิด-19 ทำให้เกิดผลกระทบอย่างกว้างขวางทั้งทางด้านสุขภาพ ด้านเศรษฐกิจ และการดำรงชีวิตของประชากรทั่วโลก²

เชื้อไวรัสโควิด-19 มีระยะฟักตัว ประมาณ 1-14 วัน ก่อนที่ผู้ป่วยจะแสดงอาการ ซึ่งอาการทั่วไปของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโควิด-19 อาจประกอบด้วย เป็นไข้สูง อ่อนเพลีย และไอแห้ง คนส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80 อาจหายจากโรคนี้ได้โดยไม่ต้องรับการรักษาพิเศษ ในกรณีส่วนน้อย โรคอาจรุนแรงจนถึงขั้นทำให้เสียชีวิต โดยเฉพาะผู้สูงอายุและผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น หอบหืด เบาหวาน¹ ปัจจุบันยังไม่มียาหรือวัคซีนที่จำเพาะในการป้องกันและรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโควิด-19 แพทย์จำเป็นต้องประยุกต์ใช้ยาต้านไวรัสชนิดอื่น³ ยาต้านมาลาเรีย⁴ หรือวิธีการอื่นเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้อัตราการตายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในประเทศไทยจะไม่สูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับในต่างประเทศ แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในองค์ความรู้เกี่ยวกับพยาธิสภาพของการเกิดโรค

ยังไม่มียาด้านไวรัสที่เฉพาะเจาะจง จึงทำให้แพทย์ต้องรักษาตามอาการและพ่วงอาการของผู้ป่วยเพื่อให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถกำจัดไวรัสออกไปจากร่างกายได้ และในขณะเดียวกันแพทย์จำเป็นต้องรักษาสภาวะการเสื่อมของเซลล์และเยื่อภายในปอดของผู้ป่วยเพื่อให้ปอดของผู้ป่วยสามารถกลับมาทำงานได้เอง

ลักษณะของเชื้อไวรัสโควิด-19

จากการตรวจสอบในระดับพันธุกรรมของเชื้อไวรัสโควิด-19 พบว่าเป็นเชื้อโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมใกล้เคียงกับโคโรนาไวรัสที่ก่อให้เกิดโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันหรือ Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)⁵ ซึ่งเชื้อ SARS-CoV นี้เป็นสาเหตุของการแพร่ระบาดอย่างรุนแรงในปี 2002 ดังนั้น นักไวรัสวิทยาและ International Committee Taxonomy of Viruses (ICTV) จึงตั้งชื่อไวรัสโควิด-19 ว่า “SARS-CoV-2”⁶ โคโรนาไวรัสจัดเป็นไวรัสที่มีเปลือก (envelope) หุ้ม เป็น positive-sense single stranded (+) ssRNA ไวรัส ถูกจัดอยู่ในแฟมิลี Coronaviridae โคโรนาไวรัสส่วนใหญ่จะมี open reading frames (ORFs) ประมาณ 8-10 ORFs โดย ORFs 1a และ 1b จะถูกแปลรหัสพันธุกรรมเป็น polyprotein 1a (pp1ab) และ pp 1ab ซึ่งโปรตีนนี้จะถูกเอนไซม์ protease ของไวรัสนำไปใช้ในการสร้าง 16 non-structural proteins ที่ประกอบด้วย RNA-dependent RNA polymerase enzyme (RdRp) RNA ของไวรัสจะถูกเพิ่มจำนวนผ่านกระบวนการ transcription ของ minus-strand template โดย RdRp โดยในระหว่างกระบวนการ replication โคโรนาไวรัสจะสร้าง subgenomic mRNAs (sgmRNAs) ประมาณ 6-9 sgmRNAs ซึ่งจะทำให้สามารถเกิดกระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมโปรตีนที่สำคัญจาก downstream ORFs⁷ Spike (S),

envelope (E), membrane (M), และ nucleocapsid (N) proteins ล้วนมีความจำเป็นต่อวงจรการเพิ่มจำนวนที่สมบูรณ์ของเชื้อไวรัส ซึ่งถูกถอดรหัสมาจาก sgRNAs⁸

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุถึงต้นเหตุของการระบาดของไวรัสโควิด-19 ได้อย่างชัดเจน แต่นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าการระบาดอาศัยสัตว์ที่เป็นพาหะ ได้แก่ ค้างคาว หนู และ ตัวนิ่ม⁹⁻¹⁰ ไวรัสโควิด-19 ต่างจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์อื่นทำให้เกิดโรคในคน และเป็นสาเหตุของการติดเชื้อทางเดินหายใจอย่างรุนแรง เกิดภาวะ Acute respiratory distress syndrome (ARDS) และ Pneumonia ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด^{11,12} ผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19 ที่มีอายุน้อยที่มี comorbidities จะมีความรุนแรงของโรคนอกจากนั้น ภาวะภูมิแพ้ หอบหืด หรือ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ก็เป็นปัจจัยที่ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ และเพิ่มความรุนแรงของโรคด้วย^{9,13}

กลไกการก่อโรคและการระบาดของเชื้อโควิด-19

ถึงแม้แพทย์และนักวิจัยจะยังไม่สามารถสรุปกลไกการก่อโรคและพยาธิกำเนิดที่ชัดเจนของเชื้อโควิด-19 ได้ แต่นักวิจัยพบว่าเมื่อเชื้อโควิด-19 เข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วยแล้ว เชื้อจะเข้าทำลายเซลล์ในร่างกายเฉพาะเซลล์ที่มีตัวรับ Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) ทั้งนี้เนื่องจากไวรัสโควิด-19 จะมีความสามารถในการจับกับตัวรับ ACE2 ที่ตำแหน่ง spike protein ของไวรัสเอง¹⁴ ดังนั้น เซลล์ในร่างกายที่มี ACE2 จึงเป็นเซลล์เป้าหมายของการติดเชื้อไวรัสโควิด-19¹⁴ นอกจากนี้นักวิจัยยังพบว่า เอนไซม์ protease ชนิด transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) ภายในเซลล์ มีส่วนสำคัญช่วยในการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อไวรัสโควิด-19¹⁵ ในร่างกายคนจะพบเซลล์ที่มีตัวรับ ACE2 กระจายอยู่บนผิวของเซลล์เยื่อบุถุงลมปอดชนิด alveolar

type 2 (AT2) และนักวิจัยยังพบว่าเซลล์ AT2 มีการแสดงออกของ TMPRSS2 ค่อนข้างมาก ดังนั้น เซลล์ AT2 จึงเป็นเซลล์เป้าหมายสำคัญของการติดเชื้อโควิด-19¹⁵ นอกจาก AT2 แล้ว ยังพบ ACE2 ที่เยื่อบุหลอดอาหารตอนบน เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด capillary เยื่อบุผนังลำไส้ส่วน ileum และ colon อย่างไรก็ตาม เซลล์ในไขสันหลัง ต่อมเหงื่อ ต่อมไทมัส ม้าม และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น T และ B lymphocytes และ macrophage ไม่มีการแสดงออกของ ACE2 เลย เพราะฉะนั้นเซลล์เหล่านี้จึงไม่ได้รับผลกระทบและเป็นเป้าหมายของการติดเชื้อโควิด-19¹⁶

การเกิดภาวะปอดอักเสบเนื่องจากการติดเชื้อโควิด-19 นั้น นักวิจัยตั้งสมมติฐานว่าระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยตอบสนองต่อการติดเชื้อเป็นสองระยะ โดยในระยะแรกผู้ป่วยจะยังไม่มีการแสดงอาการที่รุนแรง ระบบภูมิคุ้มกันต้านทานในร่างกายจะถูกกระตุ้นโดยเชื้อไวรัสให้สร้าง proinflammatory cytokines ซึ่งเป็นไซโตไคน์ (cytokines) ที่จะไม่หลั่งในภาวะปกติ แต่จะหลั่งออกมาในภาวะที่ร่างกายมีการติดเชื้อเท่านั้น และเชื้อไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้างและหลั่งไซโตไคน์ออกมา ไซโตไคน์ส่วนใหญ่ที่หลั่งออกมาจะอยู่ในกลุ่มของ interleukins (ILs), tumor necrosis factors (TNFs) และ interferons (IFNs) หากร่างกายสามารถควบคุมเชื้อโควิด-19 ได้ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นและร่างกายอาจจะสามารถกำจัดเชื้อออกไปได้ แต่หากร่างกายไม่สามารถกำจัดเชื้อโควิด-19 ได้ ผู้ป่วยตอบสนองต่อการติดเชื้อเข้าสู่ระยะที่สอง เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นให้ไซโตไคน์ออกมาอย่างมาก ทำให้เม็ดเลือดขาวเกิดการรวมกลุ่มกันและถูกกระตุ้นเกิดการเหนี่ยวนำให้เกิด antibodies และ cytotoxic T cells เพื่อทำลายเชื้อโควิด-19 หากมี proinflammatory cytokines มากเกินไปในร่างกายจะทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า Cytokine storm หรือ Cytokine releasing syndrome (CRS) ส่งผลทำให้เกิดการคั่งและบวมน้ำ

ที่ปอด (pulmonary edema) ทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซที่บริเวณถุงลมปอดเสียไป เกิดภาวะ Acute respiratory distress syndrome (ARDS) ทำให้เกิดการเสื่อมและตายอย่างเฉียบพลันของกล้ามเนื้อหัวใจ และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด¹⁷

ในระยะแรกของการระบาดจากคนสู่คน นักระบาดวิทยาพบว่าเชื้อไวรัสโควิด-19 สามารถแพร่กระจายผ่านฝอยละออง (droplet) จากลมหายใจหรือที่เกิดจากการไอและจามของผู้ติดเชื้อ การสัมผัสพื้นผิวที่มีเชื้อไวรัสบนแป้นไวรัสโควิด-19 อาจอยู่รอดบนพื้นผิวเป็นเวลาหลายชั่วโมงแต่ถูกทำลายได้ด้วยสารฆ่าเชื้อทั่วไป เช่น สบู่ หรือ แอลกอฮอล์ 70% อย่างไรก็ตาม นักวิทยาศาสตร์พบว่า เชื้อโควิด-19 สามารถแพร่กระจายผ่านทางอุจจาระได้¹⁸ เป็นที่น่าสนใจว่าสามารถตรวจพบเชื้อไวรัสโควิด-19 ในน้ำอสุจิของผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 อีกด้วย อย่างไรก็ตาม การวิจัยนี้ทำการตรวจสอบโดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการค่อนข้างน้อย จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเซลล์ในระบบสืบพันธุ์เพศชายจะเป็นเซลล์เป้าหมายของการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 หรือไม่¹⁹ ข้อมูลเกี่ยวกับการแพร่กระจายของเชื้อโควิด-19 ยังมีความจำเป็นต้องได้รับการศึกษาและรวบรวมเพิ่มเติมจนกว่านักระบาดวิทยาจะสามารถสรุปวิธีการแพร่กระจายของเชื้อได้ ทั้งนี้เพื่อการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อโควิด-19 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของไซโตไคน์ต่อความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย

ไซโตไคน์มีบทบาทสำคัญต่อพยาธิวิทยาภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะเมื่อร่างกายเกิดการติดเชื้อไวรัสในช่วงแรกหลังจากร่างกายติดเชื้อไวรัส ร่างกายจะทำลายเชื้อไวรัสโดยการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่เฉพาะเจาะจง อย่างไรก็ตาม หากเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันมากเกินไปจะทำให้เกิดผลเสียต่อระบบภูมิคุ้มกันโดยรวมและต่อร่างกาย²⁰

การผลิต IFN-I or IFN- α/β มีบทบาทสำคัญในกระบวนการต่อต้านการติดเชื้อไวรัสในร่างกาย โดย IFN-I เป็นไซโตไคน์ที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสในระยะแรก^{21,22} หากกระบวนการสร้างและหลั่ง IFNs ถูกรบกวนในระยะแรกที่มีการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 จะทำให้ขัดขวางกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่จะทำลายเชื้อไวรัสได้²² ต่อมา ร่างกายจะตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสโดยการพยายามสร้างและหลั่งไซโตไคน์และคีโมไคน์ (chemokines) เพิ่มขึ้น เกิดการกระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น นิวโทรฟิล (neutrophils) และโมโนไซต์ (monocytes) ทำให้เกิดการรวมตัวของเซลล์เหล่านี้เป็นจำนวนมากภายในเนื้อเยื่อปอดและทำให้เกิดการเสียหายของเนื้อเยื่อปอดได้ ดังนั้น กลไกการตอบสนองของร่างกายในการหลั่งไซโตไคน์และคีโมไคน์เมื่อเกิดการติดเชื้อโควิด-19 จึงมีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการพัฒนาความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 อาจเกิดภาวะที่เรียกว่า Acute respiratory distress syndrome (ARDS) หรือกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลันเป็นความผิดปกติของระบบการหายใจที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ทำให้ผู้ป่วยหายใจลำบากและมีอาการหอบเหนื่อย โดยมีสาเหตุมาจากของเหลวในหลอดเลือดปอดรั่วไหลเข้าไปในถุงลมปอดแทนที่อากาศ ปอดจึงทำงานแลกเปลี่ยนออกซิเจนกับอากาศได้น้อยลงหรือไม่ได้เลย ส่งผลให้ร่างกายและอวัยวะต่างๆ เกิดภาวะขาดออกซิเจน และอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้²³ ในปัจจุบันพบว่า proinflammatory cytokines หลายๆ ชนิด เช่น interleukins IL-6, IL-8, IL-1 β , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor และ chemokine ligands (CCLs) เช่น CCL2, CCL-5, IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) และ CCL3 มีส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน^{24,25}

จากงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 จะมีการแสดงออกของ IL-1B, IFN- γ , IP-10 และ monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) ในระดับที่ค่อนข้างสูง inflammatory cytokines เหล่านี้อาจจะไปกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์ T-helper type 1 (Th1) ซึ่งเซลล์นี้จะเป็นเซลล์สำคัญ ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันชนิดเฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 นอกจากนั้นยังพบว่าระดับของ Th2 cell-secreted cytokines เช่น IL-4 และ IL-10 มีระดับที่เพิ่มสูงขึ้นทำให้สามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบได้ ระดับของ IL-2R และ IL-6 ในซีรัมของผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงระยะวิกฤติจะมีระดับของ IL-2R และ IL-6 ในซีรัมสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและผู้ป่วยอาการไม่รุนแรงตามลำดับ²⁶ นอกจากนั้นยังมีรายงานว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในห้อง intensive care unit (ICU) มีระดับของ granulocyte colony-stimulating factor, IP-10, MCP-1, macrophage inflammatory protein-1A และ TNF- α ในซีรัมสูงกว่าผู้ป่วยที่รักษาในห้องรักษาปกติ ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่าภาวะ cytokine storm มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการก่อโรคจากเชื้อโควิด-19⁵

เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell)

เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell; MSC) จัดเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดที่สามารถแยกและเพาะเลี้ยงได้จากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะของร่างกาย เช่น ไขกระดูก เลือดจากประจำเดือน²⁷ เนื้อเยื่อไขมัน²⁸ น้ำคร่ำ²⁹ หรือเยื่อบุโพรงมดลูก³⁰ เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์สามารถแยกได้จากอวัยวะต่างๆ จึงทำให้คุณสมบัติของการเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์ที่มีต้นกำเนิดมาจากต่างเนื้อเยื่อจึงมีความแตกต่างกันบ้าง³¹ Heo และคณะ³² ทำการเปรียบเทียบเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ที่แยกได้

จากไขกระดูก เนื้อเยื่อไขมัน รกและเลือดจากสายสะดือทารก พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่มาจากต่างเนื้อเยื่อ จะมีความแตกต่างเล็กน้อยเกี่ยวกับความสามารถของเซลล์ในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะ ความสามารถในการรักษาการสภาพของเซลล์ต้นกำเนิด และ markers ที่บ่งชี้ต่อความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์จำเพาะ นอกจากนั้นคณะผู้วิจัยพบว่า ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์กระดูกของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกจากเลือดสายสะดือทารกและจากรกมีความผันแปรขึ้นกับผู้บริจาคเนื้อเยื่อเพื่อใช้แยกเซลล์ต้นกำเนิด องค์การ International Society for Cellular Therapy (ISCT) จึงได้ออกข้อกำหนดคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ดังนี้คือ 1) เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ต้องสามารถเกาะบนพื้นผิวของจานเพาะเลี้ยงเซลล์เมื่อเพาะเลี้ยงภายใต้ขั้นตอนการเพาะเลี้ยงมาตรฐาน 2) ลักษณะทางกายภาพของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จะเรียวยาวคล้ายกระสวย หรือ คล้ายเซลล์ไฟโบรบลาสต์ 3) เซลล์ต้องมีการแสดงออกของ CD105 CD73 และ CD90 และการแสดงออกของ CD45 CD34 CD14 CD19 และ HLA-DR ที่ค่อนข้างต่ำมากหรือไม่แสดงออกเลย³³ อย่างไรก็ตาม นอกจากนั้นแล้วเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ยังสามารถมีการแสดงออกของ STRO-1, CD29, CD44, CD106, CD146, stage specific embryonic antigen (SSEA)-1 และ SSEA-4 ได้ด้วย³⁴ 4) เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ไขมัน กระดูกอ่อนและกระดูก³³ เมื่อถูกเหนี่ยวนำในห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสนใจว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ยังสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ชนิดอื่นได้ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ³⁵ เซลล์ hepatocyte³⁶ หรือเซลล์ตับอ่อนที่สามารถหลั่งอินซูลินได้³⁷ นอกจากความสามารถของเซลล์ในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะแล้ว เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ยังมีความสามารถในการควบคุมภูมิคุ้มกันของร่างกายได้³⁸⁻⁴⁰

โดยความสามารถนี้เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถเคลื่อนย้ายไปยังพื้นที่หรือบริเวณที่เกิดการอักเสบและแสดงคุณสมบัติกีดการทำงาน หรือกระตุ้นการทำหน้าที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ผ่านการทำงานร่วมกับ lymphocytes⁴¹ และนอกจากนั้นเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ยังไม่กระตุ้นให้เกิดการต่อต้านจากภูมิคุ้มกันของ host เนื่องจากเซลล์มีความสามารถในการหลบหลีกการถูกทำลาย โดยการลดการแสดงออกของ HLA Class II antigen⁴²

ด้วยความสามารถของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน นักวิทยาศาสตร์จึงได้ทำการพัฒนายาที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดและนำไปใช้รักษาโรคของระบบภูมิคุ้มกัน คือ Graft-versus-host disease (GVHD)⁴³ และในช่วงที่มีการระบาดของเชื้อไวรัสโควิด-19 แพทย์และนักวิจัยได้ทำการทดสอบการใช้เซลล์ต้นกำเนิดในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบรุนแรง แพทย์พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น^{44,45}

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด 19

ในทางคลินิกการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 จะประกอบด้วยการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อแทรกซ้อน การรักษาแบบพหุอาการ เช่น การให้ออกซิเจนและการใช้เครื่องช่วยหายใจ แต่ปัจจุบันก็ยังไม่มียามาตรฐานในการรักษา อย่างไรก็ตามยาที่ได้รับการรับรองและกำลังนำมาใช้กับผู้ป่วยสามารถแบ่งเป็นกลุ่ม ได้แก่ ยาในกลุ่ม RNA-dependent RNA polymerase inhibitors เช่น Remdesivir, Favipiravir, Ribavirin กลุ่ม protease inhibitors เช่น Ropinavir, Chloroquine, Hydroxychloroquine เป็นต้น⁴⁶ แพทย์และนักภูมิคุ้มกันวิทยาได้พยายามใช้การรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัดโดยเลือกใช้ viral surface glycoprotein, several epitopes, including in 5 CTL epitopes, 3 sequential B cell epitopes, 5

discontinuous B cell epitopes of immune cells⁴⁷ และ 13 MHC-I และ 3 MHC-II antigenic epitopes⁴⁸ แต่ทั้งนี้ยังต้องอาศัยข้อมูลเพิ่มเติม จนกว่าจะสามารถสรุปได้ว่าการรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัดเหมาะสมที่จะเป็นวิธีการรักษาแบบมาตรฐานหรือไม่

การประยุกต์ใช้เซลล์ต้นกำเนิดในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด-19

คุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดที่สำคัญที่ทำให้แพทย์และนักวิจัยเชื่อว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์จะสามารถนำมาใช้รักษาโรคหลายๆ ชนิด คือความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่จำเพาะชนิดต่างๆ และความสามารถในการกดหรือกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ซึ่งในปัจจุบันได้มีการทำวิจัยเชิงคลินิก (clinical trials) โดยการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในการรักษาภาวะเบาหวานระยะที่ 2 โรคภูมิคุ้มกัน การบาดเจ็บของไขสันหลัง GVHD และอีกหลายโรคโดยเฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน⁴⁹⁻⁵¹ หลังจากที่มีการระบาดของโควิด-19 ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเพิ่มขึ้น เนื่องจากยังไม่มียาด้านเชื้อไวรัสและวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ แพทย์และนักวิจัยได้เลือกใช้การรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งกลไกที่เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีภาวะปอดติดเชื้อรุนแรงเกิดขึ้นโดยเซลล์ต้นกำเนิดใช้กลไกในการควบคุมเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ในภาวะ Cytokine storm ทำให้ลดการถูกทำลายเซลล์เยื่อบุของถุงลมปอดสามารถกระตุ้นการซ่อมแซมและการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อถุงลมปอดขึ้นใหม่ นักวิจัยยังได้พบอีกว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์สามารถนำมาใช้ในทางคลินิกเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบรุนแรงเนื่องจากการติดเชื้อไวรัส H5N1 ได้อีกด้วย⁵⁰

การรักษาภาวะปอดอักเสบในระยะที่ผู้ป่วยเกิด Cytokine storm ด้วยเซลล์ต้นกำเนิดนั้นจำเป็นต้องพิจารณาถึงคุณสมบัติการเป็น immunoregulator ของเซลล์ต้นกำเนิดด้วย นักวิจัยพบว่าความสามารถ

ของเซลล์ต้นกำเนิดในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยขึ้นกับสภาพแวดล้อมของอวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบ ซึ่งปัจจัยหลักคือระดับความเข้มข้นของ proinflammatory cytokines ที่หลั่งโดยเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในบริเวณนั้น หากบริเวณนั้นมีระดับ proinflammatory cytokines อยู่ในระดับต่ำ เซลล์ต้นกำเนิดจะทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหลั่งสารหรือไซโตไคน์ที่มากขึ้น ก่อให้เกิดการอักเสบมากขึ้นและชักนำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาทำลายเชื้อได้ดีขึ้น แต่ในทางตรงข้ามหากระดับความเข้มข้นของ proinflammatory cytokines ที่หลั่งโดยเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในบริเวณนั้นมีระดับที่สูงมาก โดยเฉพาะในกรณี cytokine storm ของผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 เซลล์ต้นกำเนิดจะทำหน้าที่เป็น immunosuppressor กัดการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ลดการหลั่งของไซโตไคน์ต่างๆ⁵² อย่างไรก็ตาม นักวิจัยพบว่าในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 และเกิดภาวะ cytokine storm T cells จะทำงานได้ไม่ดีความสามารถในการหลั่งสาร IFN- γ ของ T cells จะลดลง จึงทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดในสภาวะ cytokine storm ลดลงด้วย ดังนั้น นักวิจัยได้นำเสนอสมมติฐานหรือแนวคิด “licensing approach” คือการใช้สารกระตุ้นคุณสมบัติของการเป็น immunosuppressor ของเซลล์ต้นกำเนิดในงานเพาะเลี้ยงเซลล์ก่อนทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดให้ผู้ป่วย นักวิจัยพบว่าการใช้ IFN- γ เพียงอย่างเดียวหรือใช้ IFN- γ ร่วมกับ TNF- α , IL-1 α หรือ IL-1 β จะให้เซลล์ต้นกำเนิดสามารถออกฤทธิ์สูงสุดในการกดกระบวนการ hyperactive immune response และช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อปอดที่เสียหายได้¹ Yang และคณะ⁵³ ได้ทำการติดตามอาการทางคลินิกและทำการตรวจสอบระดับการหลั่งสารไซโตไคน์ จำนวน 48 ชนิดของผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงปานกลางและอาการหนักมาก พบว่า ไซโตไคน์จำนวน 14 ชนิดของผู้ป่วย

เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญต่างจากคนสุขภาพปกติ นักวิจัยพบว่าไซโตไคน์และคีโมไคน์ที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส การสูญเสียการทำงานที่ของปอดและการเสียชีวิตของผู้ป่วยคือ chemokines CXCL10, CCL7 และ interleukin-1 receptor antagonist การรักษาโดยการยับยั้งการทำงานของไซโตไคน์และคีโมไคน์อาจจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยลงได้ ทีมนักวิจัยจากประเทศจีนได้นำเสนอผลการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 ด้วยการให้เซลล์ต้นกำเนิดพบว่าผู้ป่วยมีอาการโดยรวมดีขึ้น⁴⁴ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่สนับสนุนข้อบ่งชี้เซลล์ต้นกำเนิดในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจากการติดเชื้อโควิด-19 ยังต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมอย่างเร่งด่วน เป็นระบบ และอาศัยความร่วมมือของนักวิจัยหลากหลายสาขาและหลายประเทศ

ทีมแพทย์และนักวิจัยจากประเทศจีนได้ใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 โดยทีมแพทย์ได้รายงานถึงความสำเร็จในการช่วยผู้ป่วยหญิง อายุ 65 ปีติดเชื้อโควิด-19 ที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคและประเมินสภาวะของปอดของผู้ติดเชื้อจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และภาพ CT scan⁵⁴ ก่อนทำการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ผู้ป่วยมีระดับของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น 87% ลิมโฟไซต์ลดลง 9.8% ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส เช่น Lopinavir/Ritonavir, Oseltamivir ได้รับไซโตไคน์ชนิด IFN- α ได้รับยาปฏิชีวนะ Moxifloxacin, Methylprednisolone และ Immunoglobulin ทางเลือด นอกจากนั้นผู้ป่วยยังได้รับการช่วยกระตุ้นการหายใจผ่านเครื่องช่วยหายใจ เพื่อลดการล้าของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการหายใจอันเนื่องมาจากการนำก๊าซออกซิเจนเข้าสู่ร่างกายลดลง อย่างไรก็ตาม แม้จะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แต่สัญญาณชีพของผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้น คณะแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วยจึงตัดสินใจรักษาผู้ป่วยด้วยการให้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกจากสายสะดือทารกโดยการฉีดเซลล์จำนวน 5×10^7 เซลล์ร่วมกับการให้ยา $\alpha 1$ thymosin

ต่อการฉีดเข้าเส้นเลือดแต่ละครั้ง ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ต้นกำเนิดทั้งหมดสามครั้ง ผลการรักษพบว่าผู้ป่วยตอบสนองการรักษา โดยหลังจากการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดในครั้งที่สอง ระดับของค่าเอนไซม์ตับ ได้แก่ serum albumin, CRP ALT และ AST ค่อยๆ ลดลง สัญญาณชีพอื่นๆ ดีขึ้น ผู้ป่วยสามารถหายใจได้เองโดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและสามารถเดินได้เอง นอกจากนั้นผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าระดับของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลส์มีจำนวนลดลงเข้าสู่ระดับปกติ และลิมโฟไซต์เพิ่มจำนวนขึ้นสู่ระดับปกติ นอกจากนั้นยังพบว่าเซลล์ CD3⁺ T CD4⁺ T และ CD8⁺ T มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น ผลจาก CT scan พบว่า หลังจากการฉีดเซลล์ต้นกำเนิด ครั้งที่ 2 ภาวะปอดอักเสบลดลงเป็นอย่างมาก หลังการฉีดครั้งที่สามเป็นเวลาสองวัน ค่าเลือดจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมีค่าในระดับปกติและสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยสามารถออกจากห้องฉุกเฉินและรับการรักษาต่อในห้องรักษาผู้ป่วยทั่วไป จากผลการรักษาผู้ป่วยรายนี้แพทย์ผู้ทำการรักษาสรุปว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากสายสะดือทารกน่าจะเป็นหนึ่งในทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19⁵⁴

นอกจากนี้ ยังมีการทดลองใช้เซลล์ต้นกำเนิดรักษาผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 รายอื่นๆ โดยมีการศึกษาที่เป็นความร่วมมือระหว่างประเทศจีนและสหรัฐอเมริกา โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 7 รายที่ป่วยด้วยอาการปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด-19 เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล Beijing You An จากวันที่ 23 มกราคม ถึง 16 กุมภาพันธ์ 2563 หลังจากที่ได้รับรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ พบว่าอาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น⁴⁴ อาการอักเสบของปอดได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมหลังจากผู้ป่วยได้รับการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดแล้ว 14 วัน อาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้นหลังจากได้รับการฉีดเซลล์ต้นกำเนิด 2 วัน ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด

ที่เข้ารับการรักษานั้นมีผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีอาการค่อนข้างหนัก ผู้ป่วยสองรายมีอาการรุนแรงน้อยกว่า ทั้งสามรายนี้ได้รับการอนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาล 10 วันหลังจากการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งผลตรวจเลือดจากห้องปฏิบัติการพบว่าระดับของ peripheral lymphocyte เพิ่มขึ้น เซลล์ที่สามารถหลั่งไซโตไคน์ได้ เช่น CXCR3⁺ CD4⁺ T cells, CXCR3⁺ CD8⁺ T cells และ NK CXCR3⁺ หายไปประมาณวันที่ 6 หลังจากการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิด เซลล์ในกลุ่ม CD14⁺ CD11c⁺ CD11bm⁺ regulatory DC เซลล์เพิ่มจำนวนขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ระดับของ TNF- α มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิดมีระดับของ IL-10 เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาชนิดอื่นๆ และนอกจากนั้นนักวิจัยพบว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์พบว่าเซลล์ไม่มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับ ACE2 และ TMPRSS2 นักวิจัยจึงสามารถยืนยันว่าเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ไม่ใช่เซลล์เป้าหมายที่จะติดเชื้อไวรัสโควิด-19⁴⁴ ดังนั้น ทีมแพทย์และนักวิจัยจึงสรุปว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด-19 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะฉุกเฉิน

จนถึงปัจจุบันนี้การวิจัยทางคลินิกในการใช้เซลล์ต้นกำเนิดในการรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ที่ลงทะเบียนใน <https://clinicaltrials.gov> มีจำนวน 70 โครงการวิจัย⁵⁵ ซึ่งแต่ละโครงการวิจัยจะมีความแตกต่างกันในแง่ของแหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิด จำนวนเซลล์ที่ฉีดและจำนวนครั้งที่ฉีด เป็นต้น ในจำนวนโครงการวิจัยทางคลินิกทั้งหมดนี้มี 1 โครงการ clinical trial หมายเลข NCT04313322 ที่ทำการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ที่แยกจาก Wharton's Jelly จำนวน 3 dose โดยมีจำนวนเซลล์ 1×10^6 เซลล์/กก. ของน้ำหนักตัวผู้ป่วย โดยแต่ละ dose จะทำการฉีดห่างกัน 3 วัน โครงการ clinical trial

หมายเลข NCT04315987 ใช้เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ ที่ผลิตโดยบริษัท Cellavita (จากประเทศเยอรมนี) โครงการ clinical trial หมายเลข NCT04302519 มีผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 24 คน ที่มีอายุระหว่าง 18-75 ปี ผู้ป่วยได้รับการฉีด เซลล์ต้นกำเนิดที่แยกได้จากโพรงประสาทฟัน⁵⁵

สรุปผล

โรคโควิด-19 มีกลไกการติดเชื้อเข้าสู่เซลล์ โดยใช้ spike protein บนผนังเซลล์ของไวรัสจับกับ ตัวรับ ACE2 ของโฮสต์เซลล์ ดังนั้น เซลล์ในร่างกาย ที่มีตัวรับชนิด ACE2 จึงสามารถถูกเชื้อโควิด-19 ติดและเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ เนื่องจากเซลล์เยื่อ ผนังหลอดเลือดมีตัวรับ ACE2 อยู่เป็นจำนวนมาก ดังนั้น เมื่อการติดเชื้อโควิด-19 จึงทำให้เกิดความเสียหาย ของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดอันเนื่องมาจากการเกิดภาวะ Cytokine storm กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของ ร่างกายและส่งผลกระทบรุนแรงต่อกระบวนการ หายใจของผู้ป่วย รวมถึงการทำงานของอวัยวะ ในระบบอื่นด้วย การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปอดอักเสบ โดยการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ เข้าทาง เส้นเลือดนั้น เซลล์ต้นกำเนิดจะไปช่วยลดการสร้าง proinflammatory cytokines ทำให้ภาวะ cytokine storm ได้รับการแก้ไขและเมื่อสภาพแวดล้อมภายใน ผนังหลอดเลือดดีขึ้น กระบวนการซ่อมแซมเซลล์เยื่อ ผนังหลอดเลือดจึงเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ ผู้ป่วยพ้นจากสภาพวิกฤติและอาจหายจากอาการ ป่วยได้ และจากรายงานการใช้เซลล์ต้นกำเนิด มีเซนไคม์ในการรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ยังไม่พบ ผลข้างเคียงรุนแรงในผู้ป่วย

อย่างไรก็ตาม เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ ที่จะใช้ในการรักษาผู้ป่วยนั้น จะต้องผ่านกระบวนการ แยกและเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน good manufacturing practice (GMP) ผ่าน การตรวจสอบคุณสมบัติการเป็นเซลล์ต้นกำเนิด จึงจะสามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยได้ สำหรับ

ในประเทศไทยนั้น แพทย์สภาให้การรับรองการใช้ เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกในการรักษาโรคหรือ ภาวะความผิดปกติของโรคเลือดเท่านั้น⁵⁶ การนำ เซลล์ต้นกำเนิดไปใช้ในการรักษาโรคหรือความผิดปกติ ของระบบอื่นรวมถึงการติดเชื้อโควิด-19 ยังอยู่ในระยะ ของการศึกษาวิจัย แพทย์สภายังไม่ให้การรับรอง การนำไปใช้ในทางคลินิก ดังนั้น หากจำเป็นจะต้อง นำเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์มาใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยที่ ติดเชื้อโควิด-19 ในประเทศไทย แพทย์และนักวิจัย ต้องทำการขออนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรม การวิจัยในมนุษย์และดำเนินการวิจัยทางคลินิก บนพื้นฐานของการวิจัยที่เป็นมาตรฐานสากล

เอกสารอ้างอิง

1. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ 2020;27: 1451-54.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020;579:265-69.
3. Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. Lancet Glob Health 2020;8:e639-40.
4. Barnabas RV, Brown E, Bershteyn A, et al. Efficacy of hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection among adults exposed to coronavirus disease (COVID-19): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2020;21:475.

5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
6. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
7. Sola I, Almazán F, Zúñiga S, et al. Continuous and Discontinuous RNA Synthesis in Coronaviruses. *Annu Rev Virol* 2015;2:265-88.
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
10. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses* 2019;11:979.
11. Graham R, Donaldson E, Baric R. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:836-48.
12. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;10.1111/all.14238.
14. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433.
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
16. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-37.
17. Metcalfe SM. Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia. *Med Drug Discov* 2020;5:100019.
18. Nouri-Vaskeh M, Alizadeh L. Fecal transmission in COVID-19: A potential shedding route. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25816.
19. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208292.
20. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016;19:181-93.

21. García-Sastre A, Biron CA. Type 1 interferons and the virus-host relationship: a lesson in détente. *Science* 2006;312:879-82.
22. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 2019;129:3625-39.
23. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis* 2013;13:745-51.
24. Jiang Y, Xu J, Zhou C, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:850-57.
25. Reghunathan R, Jayapal M, Hsu LY, et al. Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *BMC Immunol* 2005;6:2.
26. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2020;43.
27. Chen L, Qu J, Cheng T, et al. Menstrual blood-derived stem cells: toward therapeutic mechanisms, novel strategies, and future perspectives in the treatment of diseases. *Stem Cell Res Ther* 2019;10:406.
28. Fuoco NL, de Oliveira RG, Marcelino MY, et al. Efficient isolation and proliferation of human adipose-derived mesenchymal stromal cells in xeno-free conditions. *Mol Biol Rep* 2020;47:2475-86.
29. Phermthai T, Odglun Y, Julavijitphong S, et al. A novel method to derive amniotic fluid stem cells for therapeutic purposes. *BMC Cell Biol* 2010;11:79.
30. Phermthai T, Tungprasertpol K, Julavijitphong S, et al. Successful derivation of xeno-free mesenchymal stem cell lines from endometrium of infertile women. *Reprod Biol* 2016;16:261-68.
31. Cai J, Weiss ML, Rao MS. In search of "stemness". *Exp Hematol* 2004;32:585-98.
32. Heo JS, Choi Y, Kim H, et al. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int J Mol Med* 2016;37:115-25.
33. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-7.
34. Machado Cde V, Telles PD, Nascimento IL. Immunological characteristics of mesenchymal stem cells. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35:62-7.
35. Guo X, Bai Y, Zhang L, et al. Cardiomyocyte differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: new regulators and its implications. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:44.

36. Panta W, Imsoonthornruksa S, Yoisungnern T, et al. Enhanced hepatogenic differentiation of human Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells by using three-step protocol. *Int J Mol Sci* 2019; 20:3016.
37. Pavathuparambil Abdul Manaph N, Sivanathan KN, Nitschke J, et al. An overview on small molecule-induced differentiation of mesenchymal stem cells into beta cells for diabetic therapy. *Stem Cell Res Ther* 2019;10:293.
38. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-22.
39. Tse WT, Pendleton JD, Egalka MC, et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 2003;75:389-97.
40. Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp Hematol* 2009;37:604-15.
41. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif* 2020;53:e12712.
42. Deng R, Law AHY, Shen J, et al. Mini review: application of human mesenchymal stem cells in gene and stem cells therapy era. *Curr Stem Cell Rep* 2018;4:327-37.
43. Van Pham P. Mesenchymal stem cell in clinical applications. In: Van Pham P, editor. *Stem cell processing*. Springer; 2016. p. 37-69.
44. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2⁺ Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020;11:216-28.
45. Shetty AK. Mesenchymal stem cell infusion shows promise for Combating Coronavirus (COVID-19)- induced pneumonia. *Aging Dis* 2020;11:462-64.
46. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:436-43.
47. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020;92:495-500.
48. Bhattacharya M, Sharma AR, Patra P, et al. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach. *J Med Virol* 2020;92:618-31.
49. Golchin A, Farahany TZ, Khojasteh A, et al. The clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in skin diseases: An update and concise review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2019;14:22-33.
50. Chen J, Hu C, Chen L, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic Influenza A (H7N9) infection, a hint for COVID-19 treatment. *Engineering (Beijing)* 2020;10.1016/j.eng.2020.02.006.
51. Zhao K, Liu Q. The clinical application of mesenchymal stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 2016;9:46.

52. Wang Y, Chen X, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol* 2014;15:1009-16.
53. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv* 2020.03.02.20029975.
54. Liang B, JChen JH, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord. *chinaXiv* 2020;10.12074/202002.00084.
55. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnol Rep (Amst)* 2020;26:e00467.
56. Rules The Medical Council of Thailand Stem cell ค.ศ. 2009. *Government Gazette* Vol. 127 (dated 11 January 2010).