

سلول های بنیادی و کاربرد آن ها

• دکتر محمد اصغرزاده

استاد گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تبریز

asgharzadehmo@yahoo.com

• الهام پورحاجی

دانشجوی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تبریز

elhamporhaji@yahoo.com

خلاصه

سلول های بنیادی سلول های اولیه ای هستند که توانایی تمایز به انواع سلول ها را دارا می باشند و شامل سلول های بنیادی جنینی، سلول های بنیادی بالغین و سلول های بنیادی خون بند ناف می گردند. این سلول ها قدرت تقسیم و بازسازی خود و تبدیل به سلول های تخصصی مانند نرون، کندروسیت، هپاتوسیت و استئوبلاست را دارند لذا می توانند در آینده جهت درمان بیماری های مختلف مانند دیابت، آرتروز و ضایعات نخاعی مورد استفاده قرار گیرند. ولی مشکلات پاسخ ایمنی میزبان، ایجاد سرطان و عفونت وجود دارد که باید برطرف شود.

مقدمه

سلول های بنیادی سلول های اولیه ای هستند که برخی از انواع آن ها به نام سلول های بنیادی پر توان توانایی ایجاد هر نوع سلولی در بدن را دارند. آن ها با تقسیم می توانند سلول های مشابه خود ایجاد نمایند و تحت تحریکات فیزیولوژیک یا آزمایشگاهی به سلول هایی با عملکرد اختصاصی مانند سلول های عضلانی قلب، سلول های پوست و سلول های کبدی تبدیل شوند. سلول بنیادی اگر تکثیر یابد می تواند میلیون ها سلول ایجاد کند که اگر این سلول های تولید شده خود غیر تمایز یافته باشند می توانند به مدت طولانی به تکثیر ادامه دهند (۱). اولین تحقیقات روی سلول های بنیادی در سال ۱۹۶۰ صورت گرفت (۲) و در سال ۱۹۸۱ دانشمندان توانستند سلول های بنیادی موش را جدا نموده و در آزمایشگاه کشت دهند و در سال ۱۹۹۸

توانستند سلول های بنیادی جنینی انسانی را کشت داده به طوری که بعد از پاساژهای مکرر خصوصیات خود را حفظ کنند. این سلول ها به مدت طولانی در *in vitro* تکثیر یافته و زمانی که به موش های فاقد سیستم ایمنی تزریق می شوند تراوما ایجاد می کنند. این سلول ها وقتی تحت تحریکات ضروری و کافی مخصوص قرار گیرند می توانند انواع سلول ها را ایجاد کنند (۳). سلول های بنیادی در بافت های مختلف دارای ظرفیت تزیاد وجود دارند و می توانند با تکثیر رده های سلولی اختصاصی بافت را ایجاد کنند و بافت های معیوب را تعمیر نمایند. این سلول ها در سیستم عصبی انسان های بالغ نیز وجود دارند (۴) و تحت سیگنال های خارج سلولی می توانند به سلول های عصبی تمایز یابند (۵). در سلول های بنیادی سه ویژگی قدرت تقسیم و نوسازی طولانی مدت، عدم تخصصی بودن جهت بافت خاص و قدرت تبدیل به سلول های تخصصی وجود دارد (۲). سلول های بنیادی جنینی، از جنین زنده گرفته می شود، بنابراین در بسیاری از کشورها استخراج آن ها ممنوع است؛ زیرا از بین بردن جنینی که قابلیت تبدیل شدن به یک انسان را دارد در حکم قتل نفس تلقی می شود. اما در مقایسه با سلول های بنیادی جنینی، سلول های بنیادی بالغ از فرد بالغ گرفته شده و چون استخراج آن ها از بدن فرد موجب مرگ وی نمی شود، در نتیجه با این محدودیت مواجه نیستند. همچنین یکی از کاربردهای بالقوه هر دو دسته از سلول های بنیادی، همسانه سازی انسان به روش کلونینگ (Cloning) است که بحث های اخلاقی زیادی را به خود معطوف داشته است. در اکثر کشورهای جهان کاربرد سلول های

بنیادی، با هر منشا که باشد، برای همسانه سازی انسان ممنوع است.

در این مقاله، مروری به انواع سلول های بنیادی و خصوصیات آن ها و کاربردهای بالینی آن ها خواهیم داشت.

انواع سلول های بنیادی

الف- سلول های بنیادی جنینی

این سلول ها، سلول های بنیادی اولیه نیز نامیده می شوند و از جنین در مرحله نمو حاصل می شوند پیش از آن که جایگزینی در رحم رخ دهد سلول های بنیادی جنینی می توانند به هر سه لایه ژرمی آندودرم، اکتودرم و مزودرم تبدیل شوند و در صورت دریافت تحریکات ضروری و کافی به انواع مختلف سلول های بدن تکامل یابند. سلول های بنیادی جنینی در محیط کشت می توانند به صورت رده سلولی تمایز نیافته باقی بمانند و یا این که به رده های سلولی مختلف تبدیل شوند. پروتئین های مختلف در تنظیم و کنترل سلول های بنیادی جنینی نقش دارند که می توان از دو پروتئین زیر نام برد.

1-Oct 4 protein

جهت این که سلول های بنیادی جنینی به صورت غیر تمایز یافته باقی بمانند وجود oct4 protein به مقدار کافی لازم می باشد (۶).

2-protein Nanog

این پروتئین جهت تمایز سلول ها ضروری است و بعد از تمایز سریع کاهش می یابد (۷).

3-Sox2 protein

یک فاکتور رونویسی است که برای حفظ خود تجدید و یا پرتوانی سلول ها از سلول های بنیادی- جنینی تمایز نیافته ضروری است.

نقش مهمی در نگهداری از سلول های بنیادی - جنینی و عصبی دارد. (۸)

ب- سلول های بنیادی بالغین

سلول های بنیادی بالغین، سلول های تمایز نیافته ای هستند که در سرتاسر بدن بچه ها و بالغین از جمله مغز استخوان، خون محیطی، مغز، عروق خونی، پالپ دندان،

پوست، عضله اسکلتی، کبد، پانکراس، قرنیه، شبکیه، قلب و سیستم گوارش وجود دارند (۹). این سلول ها توانایی نوسازی و تمایز به انواع سلول های اختصاصی اصلی بافت را دارند، با تقسیم خود جای سلول های مرده را پر کرده و بافت های آسیب دیده را ترمیم می کنند. این سلول ها را سلول های بنیادی سوماتیک نیز می نامند این سلول ها توانایی بازسازی خود و تبدیل به رده های سلولی مختلف را دارا می باشند. در بازسازی و تمایز این سلول ها عوامل و مسیرهای Bmi-1 (۱۰)، Notch (۱۱)، Sonic و Wnt (۱۲) موثر می باشند.

انواع سلول های بنیادی بالغین

۱- سلول های بنیادی مغز استخوان

مغز استخوان منبع اصلی سلول های بنیادی بالغین می باشد و در مغز استخوان دو نوع سلول بنیادی وجود دارد.

الف- سلول های بنیادی خون ساز مغز استخوان

این سلول های بنیادی سلول های پیش ساز اولیه بوده و تمام سلول های خونی رده میلوئیدی (منوسیت، ماکروفاژ، نوتروفیل، بازوفیل، ائوزینوفیل، اریتروسیت ها، مگاکاریوسیت ها و پلاکت) و رده لنفوئیدی (لنفوسیت T، لنفوسیت B، سلول کشنده طبیعی و برخی از سلول های دندریتیک) تمایز می یابند و حتی قادر هستند مغز استخوان را بعد از خالی شدن از بیماری یا رادیوتراپی ایجاد نمایند (۱۳).

ب- سلول های مزانشیمال مغز استخوان

سلول های مزانشیمال مغز استخوان از سلول های خون ساز متفاوت می باشند. این سلول ها فاقد مارکر CD45 هستند. سلول های مزانشیمال بالغ مغز استخوان یک جمعیت سلولی مخلوط بوده و توانایی خون سازی و تمایز به سلول های غیر خون ساز مانند سلول های آندوتلیال، استخوان، عضله و عصب را دارا می باشند (۱۴).

۲- سلول های بنیادی عصب

سلول های غیر تمایز یافته هستند که از سلول های بنیادی جنینی حاصل می گردند و مسئول عصب زایی هستند و دارای توانایی تکثیر و تمایز به سلول های تخصصی نرون، آستروسیت و الیگودندروسیت در



سیستم عصبی مرکزی می باشند. به طوری که این سلول‌ها تحت اثر فاکتور رشد مشتق از پلاکت به نرون تمایز می یابند. در حالی که در اثر هورمون تیروئیدی T3 به آستروسیت و الیگودندروسیت در سیستم عصبی مرکزی تمایز می یابند (۵). سلول‌های بنیادی عصب در آزمایشگاه قابل کشت می باشند و از آن‌ها می توان جهت تولید سایر سلول‌ها برای موارد درمانی استفاده نمود (۱۵).

۳- سلول‌های بنیادی بالغین مشتق از بافت چربی

این سلول‌ها از بافت چربی جدا می گردند و در آزمایشگاه قابل تمایز به استخوان، مفصل، چربی، عضله و حتی عصب می باشند. قبلاً تصور می شد که سلول‌های بنیادی چربی قهوه ای در افراد بالغ وجود ندارد. در کودکان تعداد زیادی سلول‌های چربی قهوه‌ای که از نظر متابولیسی بسیار فعال هستند، وجود دارد به همین علت کودکان با خوردن مقادیر زیادی غذا دچار اضافه وزن نمی شوند. بالغین معمولاً مقادیر زیادی چربی سفید در بدنشان وجود دارد که محل تجمع و ذخیره چربی، ایجاد اضافه وزن و نهایتاً بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود. با افزایش سن مقدار چربی سفید افزایش می‌یابد و سلول‌های چربی قهوه ای کم می‌شوند که این دو با افزایش خطر ابتلا به دیابت و کلسترول زیاد خون همراه است. اگر مقدار چربی قهوه ای افزایش یابد از وزن فرد کاسته می‌شود زیرا این سلول‌ها دارای سوخت و ساز هستند. در نتیجه خطر ابتلا به دیابت در فرد کاهش می‌یابد و از مقدار کلسترول خون او کاسته می‌شود. دانشمندان توانستند سلول‌های بنیادی چربی قهوه ای را در انسان‌های بالغ ۲۸ تا ۸۴ ساله از عمق قفسه سینه آن‌ها استخراج کنند. سلول‌های بنیادی را استخراج کرده در محیط آزمایشگاه کشت دادند و بعد از رشد آن‌ها را به مدل‌های pre-human پیوند زدند نتیجه این پیوند تأثیر مثبتی بر مقدار قند خون این مدل‌ها داشت. (۱۶).

ج- سلول‌های بنیادی خون بند ناف

خون بند ناف خونی است که پس از تولد در بند

ناف و جفت وجود دارد. این خون یکی از مهم‌ترین منابع سلول‌های بنیادی غیر جنینی می باشد و دارای سلول‌های بنیادی خون ساز و سلول‌های بنیادی مزانشیمی می باشد. سلول‌های بنیادی خون ساز بند ناف می تواند موجب تولید گلبول‌های قرمز و سلول‌های سیستم ایمنی شود این‌ها در درمان لوسمی، آنمی و بیماری‌های خود ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۷) و گروه دوم سلول‌های بنیادی مزانشیمی می باشند که به آسانی با هزینه کم و روش غیر تهاجمی نسبت به جدا سازی آن‌ها از مغز استخوان جدا می‌شوند این سلول‌ها نسبت به سلول‌های بنیادی جنینی و بالغین مزایایی دارند. یکی این که استفاده از اینها مشکلات اخلاقی خاصی ندارد و همچنین کمتر ایمنوژنیک بوده و لنفوسیت‌ها را کمتر تحریک می‌کنند (۱۸) و احتمال رد پیوند این‌ها کمتر است و عفونت بعد از پیوند نسبت به منابع دیگر کمتر می‌باشد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی شبیه فیبروبلاست‌ها چسبیده هستند که توانایی تمایز چند ظرفیتی داشته و می‌توانند به رده‌های سلولی مختلف مانند آدیپوسیت، استئوسیت، کندروسیت، هپاتوسیت، نرون، آستروسیت و میوسیت تمایز یابند (۱۹) به طوری که انتقال سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف خون انسان در مدل‌های حیوانی دارای آسیب نخاعی به صورت معنی دار عملکرد نروژنیک را بهبود داده است (۲۰). در نتیجه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف مناسب جهت استفاده درمانی در بیماری‌های مختلف می‌باشند. البته استفاده گسترده از این‌ها نیاز به روش‌های تمایزی تکرارپذیر استاندارد دارد به طوری که خصوصیات عملکردی سلول‌های تمایز یافته مشخص و معین باشد (۲۱).

سلول‌های بنیادی سرطان

سلول‌های سرطانی هستند که در تومورها و یا سرطان‌های خون یافت می‌شوند که ویژگی‌های مربوط به سلول‌های بنیادی عادی را دارند، به ویژه توانایی تبدیل شدن به همه انواع سلول‌هایی که در میزبان یافت می‌شوند.



سلول های بنیادی سرطانی، تومورزا (تومورژنیک) هستند ممکن است سلول های بنیادی سرطان از طریق فرآیند خود تجدیدپذیری و تمایز به چندین نوع سلول، تولید تومور کنند. چنین سلول هایی در تومور به صورت جمعیتی مجزا باقی می مانند و سبب عود کردن و متاستاز و ایجاد تومور جدید می شوند. بنابراین پیشرفت درمان های ویژه ای که سلول های بنیادی سرطانی را هدف قرار دهد امید بهبود بیماران مبتلا به سرطان و کیفیت زندگی آن ها به ویژه برای کسانی که با متاستاز سرطان رو به رو هستند را بیشتر می کند.

کارآمدی و موفقیت درمان سرطان در مرحله اول با میزان بردن توده تومور سنجیده می شود اما سلول های بنیادی سرطان می توانند بخش خیلی کوچکی از بقایای تومور را تشکیل دهند و با فعالیت خود تومور جدیدی بسازند. روش های متداول شیمی درمانی سلول های تمایز یافته یا در حال تمایز را که قسمت عمده توده تومور را شکل می دهند، هدف قرار می دهند اما باید توجه داشت که این سلول ها تنها حجم تومور را می سازند و قادر به تولید سلول های جدید نیستند و در پیشرفت بیماری و رشد تومور نقشی ندارند در حالی که سلول های بنیادی سرطانی که سرطان و رشد تومور را سبب می شوند، دست نخورده و دور از چشم باقی مانده و باعث عود کردن بیماری می شوند. درمان های معمول برای سرطان، جراحی و شیمی درمانی است. جراحی جهت برداشتن هر مقدار از سلول های سرطانی که ممکن است و شیمی درمانی و پرتو درمانی برای از بین بردن هر سلول سرطانی که در بدن باقی مانده است. اما اگر سلول های بنیادی سرطانی دارای همان راه های دفاعی ویژه سلول های بنیادی طبیعی باشند، آن ها نیز می توانند مواد شیمیایی که برای از بین بردن آن ها طراحی شده را به بیرون بفرستند و آنزیم هایی را برای رهایی از گونه های فعال اکسیژن، حاصل از پرتوهای استفاده شده در پرتو درمانی تولید کنند از قرار معلوم، پدیده مذکور، دقیقا اتفاقی است که در مورد سلول های بنیادی سرطانی یا حداقل برخی از انواع آن ها می افتد. برخی محققان شواهدی را کشف کرده اند که نشان

می دهد برخی سلول های بنیادی سرطانی از جمله در سرطان سینه، پس از پرتو درمانی، آسیب وارد آمده به DNA را در مقایسه با سایر انواع سلول های سرطانی راحت تر ترمیم می کنند. محققان نتایج مشابهی را در سرطان های سر و گردن انسان نیز مشاهده کرده اند. این گونه مکانیسم های دفاعی سلول بنیادی می تواند گویای آن باشد که چرا درمان های معمول برای سرطان، آن را تا حد زیادی کنترل می کنند ولی اغلب قادر به از بین بردن آن به طور کامل نیستند. درمان هایی که برای کشتن سلول های سرطانی غیر بنیادی بسیار اثر بخش هستند، در رابطه با سلول های بنیادی سرطانی ظاهرا تاثیری ندارند (۲۲).

تبدیل سلول های معمولی به سلول های بنیادی جنینی

دسته ای از ژن ها وجود دارند که می توانند سلول های معمولی را به سلول های بنیادی تحریک شده چند پتانسیلی یا سلول های (induced pluripotent stem) Ips تبدیل کنند. این سلول ها مثل سلول های بنیادی جنینی هستند و همانند آن ها عمل می کنند (۲۳). محققان برای انتقال این ژن ها به سلول ها از رترو ویروس ها استفاده می کنند. در این روش چهار ژن سوار بر یک ویروس به سلول تزریق می شود که باعث فعال یا غیر فعال شدن برخی ژن های دیگر سلول شده و موجب برگشت آن ها به حالت اولیه یعنی بنیادی- جنینی می شود. رترو ویروس ها ماده ژنتیک خود را وارد ژنوم سلول هایی می کنند که وارد آن ها می شوند. این کار می تواند خطرناک باشد و باعث بروز تومور شود و یا عوارض دیگری نیز داشته باشد. برای رفع این مشکل از آدنو ویروس ها استفاده می شود. این ویروس ها پروتئین را به درون سلول منتقل می کنند اما هرگز DNA خود را با سلول ها تلفیق نمی کنند. همزمان با تقسیم سلول ها این ویروس ها را رقیق می کنند تا ناپدید شوند اما تغییرات ژنتیکی باقی می ماند (۲۴). اغلب سلول های ips زود پیر می شوند، تقسیم آن ها متوقف شده و می میرند، فرآیندی که به فرآیند سالخوردگی موسوم است اما با افزودن ویتامین C به کشت های سلولی می توان فرآیند



سالخوردگی را به تاخیر انداخت و به این ترتیب امکان برنامه ریزی مجدد سلولی را به شیوه ای موثرتر فراهم ساخت. خواص آنتی اکسیدانی قوی ویتامین C می تواند دلیل کمک به برنامه ریزی مجدد سلولی باشد (۲۵).

تکثیر و تمایز سلول های بنیادی در آزمایشگاه

جهت کشت سلول های بنیادی یاخته های درونی بلاستوسیت (جنین ۳ تا ۵ روزه) را به یک ظرف کشت آزمایشگاهی پلاستیکی که شامل یک بستر تغذیه ای به نام محیط کشت (culture medium) می باشد منتقل می کنند. تقسیم و ازدیاد سلول ها بر روی سطح این ظرف انجام می گیرد. سطح داخلی این ظرف به وسیله سلول های پوست جنین موش پوشیده شده است. این سلول ها قادر به تقسیم شدن نیستند. به این لایه پوشاننده سلولی در اصطلاح feeder layer گفته می شود. یک سطح طبیعی به جهت چسبیدن سلول های درونی بلاستوسیت (inner cell mass) و عدم جدا شدنشان می باشد. در واقع این عمل به منظور حمایت فیزیکی از سلول ها صورت می گیرد. در ضمن سلول های این لایه فاکتورهای رشد را به داخل محیط کشت رها می کنند. اخیرا دانشمندان راه های جدیدی را به منظور کشت سلول های بنیادی جنین بدون استفاده از feeder layer فراهم کرده اند. این روش به عنوان نقطه عطفی در فرآیند کشت سلولی به حساب می آید زیرا ریسک انتقال برخی مواد مضر و آسیب رسان از سلول های موشی به سلول های انسانی را به حداقل برساند.



پس از چند روز سلول های کشت داده شده شروع به رشد و تقسیم شدن در این محیط می کنند. هنگامی که این عمل انجام گرفت سلول های کشت داده شده که الان زیاد شده اند را از این محیط برداشته و به محیط های تازه کشت منتقل می کنند. پروسه کشت مجدد سلول ها بارها و بارها برای چندین مرتبه و به مدت چندین ماه تکرار می شود (sub-culturing) در حدود ۶ ماه از حدود ۳۰ سلول اولیه که در غالب cell mass inner استفاده شد میلیون ها سلول بنیادی جنینی حاصل می شوند به شرطی که در حال کشت تمایز نیافته باشند (۲۶). مشکل اصلی دشواری کشت و تولید سلول های بنیادی جنینی انسانی بدون آلوده سازی آن ها است چرا که این سلول ها با کمک پروتئین های حیوانی کشت می شوند.

روش دیگر کشت سلول های بنیادی بر روی دیگر سلول های انسانی است اما این کار نیز موجب تولید هزاران پروتئین کنترل نشده می شود و نتایج تحقیق را نامطمئن می کند اما گروهی از دانشمندان این سلول ها را بر روی چارچوبی از یک پروتئین انسانی موسوم به Laminin-511 کشت دادند. این نخستین بار بود که سلول های بنیادی- جنینی انسان در محیطی که از نظر شیمیایی کاملا مشخص و تعریف شده است کشت شد (۲۷).

علاوه بر کشت سلول های بنیادی در آزمایشگاه می توان این سلول ها را در بدن نیز کشت داد برای این کار می توان از ماده ای موسوم به آلجینت (Alginate) استفاده کرد این ماده کربوهیدرات پیچیده ای است که به طور طبیعی در جلبک قهوه ای یافت می شود و ژل آن در ترکیب با کلسیم به یک ساختار مشبک انعطاف ناپذیر و سه بعدی تبدیل می شود که می توان در آینده از این ساختارها برای آزاد سازی مستقیم سلول های بنیادی در بافت های آسیب دیده بدن استفاده کرد. برای تجزیه این داربست در بدن می توان از آنزیم آلجینت لایز استفاده کرد. این آنزیم به طور طبیعی در برخی جانوران دریایی و گونه های باکتریایی تولید می شود ولی انسان قادر به تولید آن نیست (۲۸).



انواع درمان ها با استفاده از سلول های بنیادی

تصور بر این است که اگر سلول های تخصص یافته انسان آسیب سخت ببینند نمی توان آن ها را با سلول های سالم جایگزین کرد ولی با استفاده از سلول های بنیادی می توان سلول های تخصص یافته سالم تهیه نمود و این سلول ها را جایگزین سلول های آسیب دیده نمود. استفاده از سلول های بنیادی به صورت های ذیل صورت می گیرد:

۱- سلول های بنیادی آلوژنیک

در این حالت سلول های بنیادی از فرد دیگری تهیه می شود. این چنین سلول ها معمولا برای گیرنده بیگانه بوده و احتمال دارد گیرنده علیه آن ها پاسخ ایمنولوژیک دهد. (۲۹)

۲- سلول های بنیادی سینیژنیک

در این حالت سلول های بنیادی از فردی که کاملا با گیرنده یکسان است تهیه می شود. مثلا در دو قلوهای تک تخمی (یکسان) این حالت وجود دارد و یا موش هایی که از نژاد خالص تهیه شده اند چون آنتی ژن ها یکسان می باشد پاسخ رد پیوند داده نمی شود.

۳- سلول های بنیادی اتولوگ

در این حالت از سلول های بنیادی خود فرد استفاده می شود. برای مثال از مغز استخوان فرد سلول های بنیادی تهیه می گردد و بعد از آماده سازی به خود فرد تزریق می شود. (۳۰)

۴- سلول های بنیادی خون بند ناف

اگر از سلول های خون بند ناف ذخیره شده خود فرد استفاده شود جواب دهی خیلی خوب خواهد بود ولی چون سلول های بند ناف کمتر ایمنولوژیک هستند و تحریک لنفوسیت ها کمتر می باشد لذا از روش های مناسب جهت استفاده از سلول های بنیادی می باشد (۳).

کاربرد سلول های بنیادی

از سلول های بنیادی می توان در موارد ذیل استفاده نمود:

۱- درمان دیابت

در موش ها پیوند سلول های بنیادی تولید انسولین را در بدن احیا و دیابت را در این جانوران درمان نمود به

طوری که پس از پیوند سلول های بنیادی به موش های مبتلا به دیابت، آن ها شروع به تولید انسولین کردند و سه تا چهار ماه بعد زمانی که به این موش ها مقدار زیادی قند داده شد توانستند میزان قند خون را متعادل نگه دارند (۳۱). احتمالا این درمان در انسان امکان پذیر است به این صورت که سلول های بنیادی را پس از تمایز به سلول های تولید کننده انسولین به پانکراس پیوند زدند به این امید که در بدن تولید انسولین امکان پذیر شود.

۲- ایجاد پلاکت های خون

دانشمندان با کشت سلول های بنیادی جنینی بر روی شیشه توانستند این سلول ها را به مگاکاریوسیت ها تمایز دهند و از آن ها پلاکت تولید نمایند به طوری که پلاکت های تهیه شده در آزمایشگاه همانند پلاکت های طبیعی عمل می کردند (۳۲).

۳- درمان ضایعات نخاعی

محققین توانسته اند سلول های بنیادی انسان را به قسمت آسیب دیده نخاع موش تزریق نمایند به طوری که سلول های بنیادی نرونی تمایز یافته رشد کرده و با تولید فاکتورهای رشد توانستند بافت های آسیب دیده در اطراف خود را جهت رشد تحریک کنند (۳۳).

۴- رشد دندان ها

دانشمندان با ترکیب سلول های بنیادین توانسته اند دندان هایی مشابه دندان های طبیعی با توانایی احساس درد، حساسیت و قابلیت جویدن در آزمایشگاه کشت دهند. بدین صورت که دو نوع از سلول های بنیادین که از تمامی عوامل ساخت دندان ها برخوردار بودند با یکدیگر ترکیب کرده و در آزمایشگاه در حضور ترکیباتی از مواد شیمیایی و ویتامین ها کشت دادند به طوری که پس از گذشت پنج روز ریشه کوچک دندان شکل گرفت. این ریشه را در محفظه ای درون بدن موش قرار دادند. پس از ۶۰ روز دندان رشد کرد. این دندان درون بدن موش امکان دسترسی به مواد شیمیایی و دیگر عوامل مورد نیاز رشد را داشت. پس از رشد کامل، دندان از محل خود خارج و به آرواره موش پیوند زده شد. پس از گذشت ۶ هفته این دندان به استخوان



آرواره پیوند خورد به طوری که از تمامی بخش های طبیعی دندان از قبیل مینا، تاج و ریشه برخوردار بوده و از طریق رشته های اتصال، خود را بر روی آرواره ثابت کرده بود (۳۴).

۵- درمان بیماری های قلبی

بیماری های اسکمیک قلبی ناشی از انسداد عروق، یکی از علل اصلی مرگ و میر در بسیاری از کشورهای غربی است بعد از حمله قلبی به جهت کمبود اکسیژن و مواد غذایی برخی سلول های قلب می میرند. مطالعات پتانسیل سلول های بنیادی را در ترمیم بافت آسیب دیده قلبی بعد از یک حمله قلبی ثابت کرده است اما با وجود سلول های کاندید بی شمار در ترمیم قلب، هیچ کدام انتخاب قطعی و بدیهی نمی باشند زیرا چندین نوع سلول برای بازسازی هم ماهیچه های قلب و هم عروق آن مورد نیاز است.

گذشته از انتخاب منبع سلولی مناسب برای بازسازی بافت، بهترین راه برای انتقال سلول های بنیادی نیز جای بحث دارد زیرا انتقال و تزریق داخل وریدی می تواند ناکارآمد و مضر باشد در حالی که سلول های بنیادی جنینی به علت توانایی خود در تبدیل به انواع سلول های بدن، پتانسیل مناسبی برای ترمیم قلبی دارد. کمتر از ۱۰ درصد از سلول های تزریق شده به طور معمول پیوند یافته و زنده می مانند و از این تعداد نیز تنها ۲ درصد به قلب مهاجرت می کنند با این حال در مواردی استفاده از سلول های مشتق از مغز استخوان نتیجه بخش بوده است به طوری که با تزریق سلول های بنیادی مغز استخوان به موش هایی که حمله قلبی داشتند ۳۳ درصد عمل قلب بهبود یافت و بافت آسیب دیده حدود ۶۸ درصد ترمیم یافته بود (۳۵).

۶- تست های دارویی

سلول های بنیادی قادر به تکثیر زیاد می باشند لذا سلول های مناسب جهت بررسی اثرات داروهای تازه ساخته شده می باشند.

۷- استفاده از سلول های بنیادی جنینی جهت مطالعه مسیرهای اختصاصی و مراحل تمایز که برای رشد و نمو بسیاری از بافت ها ضروری هستند.

۸- درمان آرتروز

آرتروز یکی از بیماری های شایع در ارتوپدی است که علت اصلی آن تخریب بافت مفصلی به دلیل فشارهای وارد شده و یا تروما در ناحیه مفصل است. سلول های بنیادی مزانشیمی با دو ویژگی توانایی تمایز به سلول های غضروفی و تعدیل پاسخ های ایمنی می تواند به بهبود علائم این بیماران کمک نماید. ابتدا آسپیراسیون مغز استخوان صورت گرفته و سپس سلول های بنیادی مزانشیمی جداسازی و کشت شدند در نهایت سلول ها جمع آوری و در مفصل بیمار تزریق شدند. نتایج نشان داد که این روش هیچ عارضه خاصی برای بیمار نداشته و به طور موثری باعث ترمیم بافت غضروفی در بیماران می گردد (۳۶).

مشکلات استفاده از سلول های بنیادی

موانع متعدد جهت استفاده از سلول های بنیادی جهت درمان وجود دارد به این صورت که تشخیص و شناسایی سلول های بنیادی خصوصاً سلول های بنیادی بالغین بسیار سخت می باشد چون فاقد مارکرهای اختصاصی می باشد. پاسخ ایمنی بر ضد سلول های بنیادی می تواند سودمندی آن را کاهش دهد و همچنین استفاده از این سلول ها احتمال دارد موجب عفونت، مسمومیت، ایجاد سرطان، کمبود ایمنی و حتی مرگ گردد. لذا بهتر است در حال حاضر از سلول های بنیادی وقتی استفاده شود که راه های درمانی روتین از درمان بیماری عاجز بوده باشند و استفاده از سلول های بنیادی تنها چاره بوده باشد.

نتیجه گیری

با توجه به پیشرفت های چشمگیر در زمینه کشت و تمایز سلول های بنیادی آینده درخشانی در درمان بیماری های مختلف خواهد بود به طوری که انشا... در آینده نه چندان دور بتوان با کشت سلول های بنیادی خون ساز در آزمایشگاه در حضور اریتروپوئیتین گلبول قرمز تهیه شود و همچنین بتوان در سرهای طاس با کمک سلول های بنیادی موجود در فولیکول مو، مو رویند، افراد کور و دیابتی را درمان کرد و دندان های افتاده را جایگزین نمود.



References

- 1- Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100(1): 157- 68.
- 2- Becker AJ, Mc Culloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197(4866): 452-4.
- 3- Chao NJ, Emerson SG, Weinberg KI. Stem cell transplantation(cord blood transplants). *Hematology* 2004; 2004(1): 354-71.
- 4- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287(5457): 1433-8.
- 5- Johe Kk, Hazel TG, Muller T, Dugich-Djordjevic, McKay RD. Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system. *Genes Dev* 1996; 10(24): 3129-40.
- 6- Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of oct-3/4 defines differentiation,dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat Genet* 2000; 24(4): 372-6.
- 7- Cavaleri F, Scholar HR, Nanog: a new recruit to embryonic stem cells orchestra. *Cell* 2003; 113(5): 551-2.
- 8- Johansson H, Simonsson S (November 2010). «Core transcription factors, Oct4, Sox2 and Nanog, individually form complexes with nucleophosmin (Npm1) to control embryonic stem (ES) cell fate determination». *Aging (Albany NY)* 2 (11): 815–22
- 9- Gurtner GC, Callaghan MJ, Longaker MT. Progress and potential for regenerative medicine. *Annu Rev Med* 2007; 58: 299-312.
- 10- Park IK, Qian D, Kiel M, Beker MN, Pihalja M, Weissman IL, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing hematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423(6937): 302-5.
- 11- Dontu G , Jakson KW, NcNicholas E, Kawamura MJ, Abdallah WM, Wicha MS. Role Of Notch signaling in Cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast Cancer Res* 2004; 6(6): 605-15.
- 12- Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* 2004; 432(7015): 324-31.
- 13- Verfaillie CM. Hematopoietic stem cells for transplantation. *Nat Immunol* 2002; 3(4): 314-7.
- 14- Prockop DJ. Marrow Stromal Cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997; 276(5309): 71-4.
- 15- Kuwabara T, Asashima M. Regenerative medicine using adult neural stem cells: the potential for diabetes therapy and other pharmaceutical applications. *J Mol Cell Biol* 2012; 4(3): 133- 9.
- 16- Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugrate DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13(12): 4279-95.
- 17- Rogers I, Casper RF. Umbilical cord blood stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(6): 893-908.
- 18- Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, Haynesworth SE, Ringden O. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility Complex. *Scand J Immunol* 2003; 57(1): 11-20.
- 19- Gang EJ, Jeong JA, Hong SH, Hwang SH, Kim SW, Yang IH, et al. Skeletal myogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from human umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004; 22(4): 617-24.
- 20- Park DH, Lee JH, Borlongan CV, Sanberg PR, Chung YG, Cho TH. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev* 2011; 7(1): 181-94.
- 21- Divya MS, Roshin GE, Divya TS, Rasheed VA, Santhoshkumar TR, Elizabeth KE, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells consist of a unique population of progenitors co-expressing mesenchymal stem cell and neuronal markers capable of instantaneous neuronal differentiation. *Stem Cell Res Ther* 2012; 3(6): 57.
- 22- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414(6859): 105-11.
- 23- Yx J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines



derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318(5858): 1917-20.

24- Zhouw, Freed CR. Adenoviral gene delivery can reprogram human fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Stem Cells* 2009; 27(11): 2667-74.

25- Wering M, Meissner A, Cassady JP, Jaenisch R. c-Myc is dispensable for direct reprogramming of mouse fibroblasts. *Cell Stem Cell* 2008; 2(1): 10-12.

26- MacLeod RA, Dirks WG, Matsuo Y, Kaufmann M, Milch H, Drexler HG. Widespread intraspecies cross-contamination of human tumor cell lines arising at source. *Int J cancer* 1999; 83(4): 555-63.

27- Rodin S, Domogatskaya A, Strom S, Hansson EM, Chien KR, Inzunza J, et al. Long-term self-renewal of human pluripotent stem cells on human recombinant laminin-511. *Nat Biotechnol* 2010; 28(6): 611-5.

28- Fang S, Qiu Y, Mao L, Shi X, Yu D, Ding Y. Differentiation of embryoid-body cells derived from embryonic stem cells into hepatocytes in alginate microbeads in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28(12): 1924-30.

29- Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Szer J (2005). «Haemopoietic stem cell transplantation in Australia and New Zealand, 1992-2001: progress report from the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry». *Intern Med J* 35 (1): 18-27

30- Canellos, George (1997). «The Role of Salvage Therapy in Malignant Lymphomas». *The Oncologist* 2 (3): 181-183.

31- Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med* 2012; 10(3): 1-11.

32- Giarratana MC, Kobari L, Lapillonne H, Chalmers D, Kiger L, Cynober T, et al. Ex vivo generation of fully mature human red blood cells from hematopoietic stem cells. *Nat Biotechnol* 2005; 23(1): 69-74.

33- Cummings BJ, Uchida N, Tamaki SJ, Salazar DL, Hosshmand M, Summers R, et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord injured mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(39): 14069-74.

34- Yen AH, Sharpe PT. Stem cells and tooth tissue engineering. *Cell Tissue Res* 2008(1): 359- 72.

35- Malliaras K, Kreke M, Marban E. The stuttering progress of cell therapy for heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(4): 532-41.

36- Filardo G, Mary H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21(8): 1717-29.

