دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم، شماره ۵، صفحه ۹۱۱– ۹۰۲ (آذر و دی ۱۳۹۵)

Iran South Med J 2016; 19(5): 902-911

استفاده از ستاره دریایی در باز تولید کلیه انسان. تخیل یا واقعیت؟

مهدی محمودپور [1*]

[1] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۵/۵/۶- پذیرش مقاله: ۹۵/۷/۳)

چکیده

در دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ میلادی با انجام اولین پیوندهای کلیه، امیدهای دانش پزشکی برای یافتن راهی مناسب جهت درمان بیماران مراحل انتهایی کلیوی و دیالیزی زنده شد. اما با توجه به اساس ایمونولوژی پیوند و استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی و عوارض جانبی آنها، بیماران با عوارض شدید و جبران‌ناپذیری که گاهی منجر به مرگ آنها می‌شد مواجه می‌شدند. به همین جهت، در سال‌های اخیر، دانش پزشکی در همگرایی با فناوری، رویکردی جدید بنام پزشکی بازآفرینشی یا بازساختی را در پیش گرفته است که البته این روش نیز به نوبه خود دارای چالش‌ها و پیچیدگی‌های خاص خود می‌باشد. اما با توجه به توانایی‌های بالقوه ترمیمی در موجودات دریایی نظیر ستاره دریایی، ممکن است بتوان بر پاره‌ای از چالش‌های موجود در این روش چیرگی یافت. نتایج حاصل از مطالعات اخیر بر روی فرآیندهای تکاملی کلیه انسان و تکامل و ترمیم در ستاره دریایی و وجود مسیرها و سایتوکین‌های مشترک بین این فرآیندها، خود گویای این ادعا است. این نوشتار، شواهد و مدارکی را ارائه می‌دهد که بیانگر عملی بودن استفاده از ستاره دریایی جهت طراحی و بازآرایی کلیه انسان است.

واژگان کلیدی: بیماران دیالیزی و مبتلا به نارسایی کلیوی انتهایی، پزشکی بازارآفرینشی، ستاره دریایی

[*] بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

Email: mehdimpr@gmail.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

مقدمه

بیماران مبتلا به بیماری‌های کلیوی در شمار اولین بیمارانی بودند که از روش‌های جایگزینی عضو سود بردند. در سال ۱۹۵۴ دکتر جوزف مورای، اولین پیوند کلیه را در یک دوقلو، از یک برادر به برادر دیگر با موفقیت انجام داد (۱). بعدها در اوایل دهه ۶۰ میلادی، وی عمل پیوند کلیه را از یک فرد غیر وابسته با ساختار ژنتیکی متفاوت به فرد دیگر انجام داد. این پیوند که اساس آن غلبه بر سلول‌های ایمونولوژیک بود، دریچهٔ درمانی جدیدی فراسوی بیماران کلیوی، جهت درمان مناسب بیماری آنان گشود. امّا پیوند مخاطرات خاص خود را دارد به‌خصوص آنکه عوارض داروهای پیوند بسیار زیاد و گاهی تهدید کننده حیات است. وجود همین چالش سبب شد تا دانشمندان دانش پزشکی به سمت رشد و توسعه فناوری جدید روش‌های درمانی جایگزینی کلیه روی آورند که یکی از جدیدترین این روش‌ها، روش مهندسی بافت است.

نکته مهم در مورد عملکرد فیزیولوژیک کلیه، پیچیدگی عملکردی آن است و به همین دلیل، ساختن یک عضو با تمام عملکردهای فیزیولوژیک کلیه بسیار سخت و پیچیده خواهد بود. در نتیجه، یکی از چالش‌های پیچیده در زمینه مهندسی بافت و دانش ترمیم و باز تولید عضوها، فرآیند نفروژنزیس است. اما خبر امیدبخش در ارتباط با بازتولید کلیه، وجود سلول‌های بنیادی و سلول‌های جنینی در کلیه بالغین است و این مساله، مفهوم جدیدی است که امیدهای بازتولید ارگان و فرآیند نفروژنزیس را زنده ساخته است. از لحاظ جنینی، کلیه از چندین بخش کوچک‌تر با خصوصیات مورفولوژیک متفاوت، منشأ می‌گیرد. متانفرون، مسئول تولید بخش ابتدایی نفرون‌ها بوده در حالی‌که جوانه اورتریک (ureteric bud (UB، مسئول تولید بخش‌های انتهایی و مجاری جمع کننده ادراری است. عروق بزرگ کلیه نیز تحت تأثیر بافت‌های خارج کلیوی شکل می‌گیرد. خصوصیات متنوع ارگان‌هایی که سرمنشاء تولید کلیه در دوران جنینی قرار می‌گیرند، منجر به تولید ۲۶ نوع سلول مختلف با عملکرد فیزیولوژیک متفاوت در کلیه می‌شود (۲).

به‌طور کلی، سلول‌هایی که در مهندسی بافت و طب بازآفرینشی مورد استفاده قرار می‌گیرند، از لحاظ منشأ می‌توانند اتولوگ یا هترولوگ باشند یا می‌توانند از سلول‌های موجود در خود بافت هدف (Native Cell) یا از نوع سلول‌های بنیادی باشند. از لحاظ منشأ فرآوری، سه دسته سلول‌های بنیادی وجود دارد. که از جمله آنها سلول‌های بنیادی بالغین است که می‌توان آنها را از خود عضو مورد نظر یا از نمونه مغز استخوان جدا ساخت (۳ و ۴).

در مدل‌های حیوانی، سلول‌های بنیادی جدا شده از کلیه بالغین، تحت تأثیر Activin A، رتینوییک اسید و bone morphogenetic protein-7(BMP-7)، توانایی تولید و بیان ژن‌هایی نظیر paired box gene 2 (PAX-2) به عنوان مارکر مزودرم بینابینی که سر منشأ سلول‌های اپیتلیال کلیه است، WT-1 که در سطح بسیار بالا در پودوسیت‌ها موجود است، Cadherin-6 به عنوان مارکر اولیه لوله پیچیده نزدیک و Lim-1 که در مزودرم بینابینی وجود دارد، را دارا شده‌اند (۵).

مطالعات دیگر نشان داده‌اند بعضی سلول‌های اپیتلیال داخلی کپسول بومن دارای قابلیت معکوس کردن آسیب به پودوسیت‌ها و حتی ممانعت از فرآیند تمایززدایی (dedifferentiation) بوده و دارای قابلیت تکثیری و حتی تمایز به پودوسیت‌های فرد بالغ می‌باشند (۶) هرچند این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های جنینی

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

پیش‌ساز نفرون که توانایی تبدیل شدن به تمامی اجزای اپیتلیوم نفرون را دارند، قابلیت‌های محدودتری دارند (۷ و ۸). برای باز تولید یک عضو (de-novo organogenesis)، دستیابی به سلول‌های بنیادی ضروری است که می‌توان مستقیماً از سلول‌های بنیادی جنینی یا از سلول‌های بنیادی چند پتانسیلی القا شده که اصطلاحاً Induced pluripotent stem cell نام دارند، استفاده نمود (۹). این دسته دوم موضوع اصلی بحث باز تولید عضوها است و با استفاده از آنها امکان بازتولید عضوهای مختلف در شرایط in vitro مهیا می‌شود، با این روش می‌توان به تولید بافت‌های مختلف و عضوهایی نظیر قلب، کبد، عصب، شبکیه و غضروف اشاره نمود (۱۰ و ۱۱).

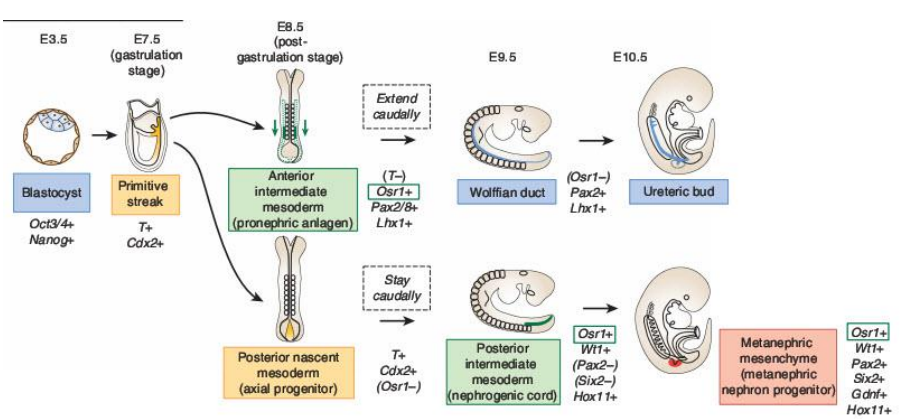
تحریک و القای پیش‌سازهای نفرونی

بر اساس مدل‌های مرسوم تکاملی، پیام‌هایی که برای ایجاد کلیه در طی حیات جنینی لازم است، شامل تولید مزودرم، تولید مزودرم بینابینی (مشترک) قدامی و تولید مزانشیم مزودرمی است که برای هر کدام از این مراحل و تولید رده‌های اختصاصی سلولی، فاکتورهای رشد خاصی مورد نیاز است. بر اساس مدل‌های بیولوژی تکامل، برای تولید مزودرم مشترک قدامی، activin، BMP-4 و مسیر پیام دهی رتینوییک اسید (۱۲ و ۱۳) و همچنین مسیر پیام دهی Wnt مورد نیاز است (۱۴ و ۱۵). افزون بر این مطالعه دیگری نشان داد برای تکامل مزانشیم مزودرمی نیاز به مسیر پیام دهی Fibroblast Growth Factor (FGF) نیز می‌باشد که از این دسته به‌خصوص FGF-1 و FGF-2 بسیار مهم هستند (۱۶).

در ارتباط با تشکیل مزانشیم مزودرمی، مراحل زیر مورد نیاز است. تشکیل مزودرم اولیه، تولید پیش سازهای T+ پشتی (posteriorization) و تشکیل مزودرم بینابینی پشتی که سرمنشأ سلول‌های اختصاصی کلیه هستند (۱۷).

فرآیند پسین سازی (Posteriorization)

در این فرآیند، مسیر علامت‌دهی Wnt بسیار اهمیت دارد (۱۸) به علاوه BMP4 نیز نقش مهمی در تحریک و القای ژن‌های Hox ناحیه خلفی دارند (۱۹). در واقع غلظت‌های بالای آگونیست‌های Wnt همراه با BMP-4 برای حفظ مزودرم اولیه T+ و القای بیان ژن‌های Hox خلفی مورد نیاز است (شکل ۱-).



شکل ۱) مدل مرسوم شکل گیری مزانشیم مزودرمی و جوانه یورتریک از مزودرم بینابینی

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

اختصاصی شدن رده‌های سلولی کلیه

فاکتورهایی که در القا و تبدیل مزودرم اولیه T+/Cdx2+/Osr1- به سلول‌های منطبق با مزودرم بینابینی پشتی + Osr1+/Wt-1+/Hox-11 نقش دارند شامل activin، BMP-4، و غلظت‌های پایین‌تر آگونیست Wnt و رتینوییک اسید، می‌باشند (۱۷).

بلوغ نهایی

در نهایت FGF-9 و غلظت‌های پایین اگونیست Wnt به‌طور موفقیت‌آمیز منجر به تولید سلول‌های مزانشیم مزودرمی + Wt- /Pax 2+/Six 2+/Gdnf+/Hox-11 + Osr-1 +/1 که همان پیش سازهای نفرونی هستند می‌شود. نکته مهم آن است که در این مرحله، وجود فاکتورهایی نظیر activin، BMP-4 و اسید رتینوییک اسید به‌صورت قابل ملاحظه‌ای سبب القا و تولید پیش‌سازهای نفرونی متانفریک شده‌اند (۱۷).

بازسازی ساختار سه بعدی کلیه از پیش‌سازهای نفرونی

در طی تکامل متانفروز، پیام های خروجی از ureteric bud (UB) سبب حفظ و القای تکثیر پیش‌سازهای نفرونی در اطراف رأس UB و همچنین القای تمایز سلول‌های پیش‌ساز نفرونی به اجزای اپیتلیال نفرونی می‌شوند (۲۰). این پیام‌های دوگانه، سبب رشد و بزرگ شدن کلیه و همچنین تشکیل ساختارهای نفرونی اپیتلیالیزه می‌شود. در میان این پیام‌ها، پیام‌های تمایزی Wnt-9b که از UB ترشح می‌شود و سبب القا و تمایز سلول‌های اپیتلیال از مزانشیمال شده و همچنین سطح علامت‌دهی Wnt-4 مزانشیم مزودرمی را افزایش داده و در نهایت منجر به تشکیل ساختارهای منظم با عملکرد مناسب و متقابل بین سلولی با بر هم کنشی دقیق می‌شود (۲۰). بنابراین می‌توان با در معرض قراردادن مزانشیم مزودرمی در کنار سلول‌ها و ترکیبات دخیل در علامت دهی Wnt نظیر سلول‌های طناب نخاعی جنینی یا سلول‌های بیان کننده Wnt4، ساختارهای نفرونی تولید کرد. زمانی که سلول‌های مزانشیم مزودرمی یا سلول‌های بنیادی پیش‌ساز القا شده iPSC در شرایط آزمایشگاهی در معرض این ترکیبات که در مسیر Wnt نقش دارند قرار می‌گیرد، ساختارهای سه بعدی اجزای اپیتلیالی لوله پیچیده نزدیک و دور، پودوسیت‌ها و گلومرولی شکل می‌گیرند (۲۱ و ۲۲).

منشأ سلول‌های بنیادی در کلیه بالغین

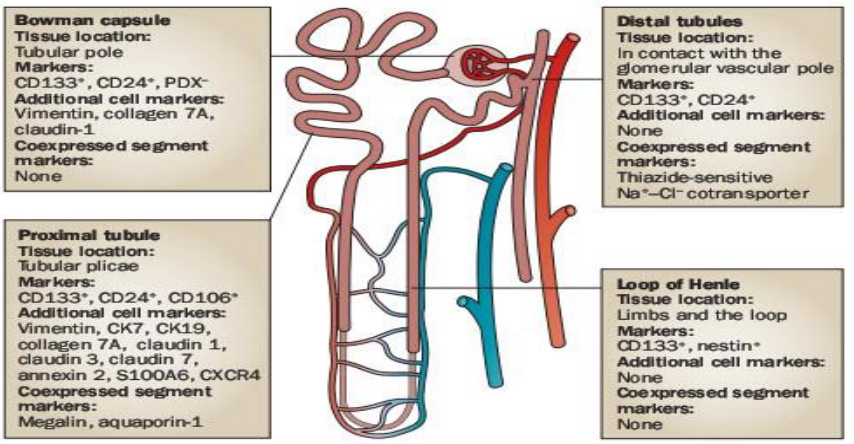
در بافت انسانی، نوع خاصی از سلول‌ها که در سطح خود CD133 را بیان می‌کنند و دارای خاصیت سلول‌های بنیادی هستند، در کپسول بومن کلیه، لوله پیچیده نزدیک و دور، نواحی پاپیلا در مدولای داخلی و نیز در بخش‌های لوپ هنله و سگمان S3، شناسایی شده‌اند (شکل ۲–)(۳۰–۲۳). بر اساس این که سلول‌های +CD133 از کدام بخش کلیه منشأ گرفته باشند، همراه با +CD133، مارکرهای دیگری نیز از خود بیان می‌کنند. به عنوان مثال سلول‌های +CD133 در کپسول بومن و توبول پروگزیمال همزمان مارکرهای مزانشیمی نظیر Vimentin، سیتوکراتین ۷ و ۱۹ نیز در سطح خود دارند. این در حالی است که سایر سلول‌های اپیتلیوم توبولی فاقد چنین مارکرهایی می‌باشد (۲۷ تا ۲۵). سلول‌های +CD133 دارای قابلیت‌های فیزیولوژیکی منحصر به فردی می‌باشند به گونه‌ای که در برابر آسیب‌های مختلف، از قدرت مقاومت بالایی برخوردار هستند و در نتیجه میزان بقای آنها طولانی‌تر است (۳۱). سلول‌های +CD133 اگر چه از قسمت‌های مختلف کلیه جدا می‌گردند اما تمامی آنها مارکرهای

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

کلیه جنینی نظیر PAX2، WT-1، CD24، و نیز چندین مارکر سلول‌های بنیادی مزانشیمی نظیر CD29، CD73، CD90 را بیان می‌کنند (۳۲).

سلول های بنیادی مزانشیمی دسته دیگری از سلول‌ها با قابلیت چند منظوره در کلیه هستند که بخصوص انواعی که در گلومرول وجود دارند، CD133-/CD146+ بوده و از قابلیت خود تولیدی و همچنین تمایز به سلول‌های اندوتلیال، مزانژیوم یا اپیتلیوم گلومرولی برخوردار می‌باشند (۳۳) به علاوه سلول‌های NCAM-1+ (neural cell adhesion molecule 1) نیز دارای قابلیت سلول‌های بنیادی بوده و می‌توان از آنها در بازسازی بافت‌های مختلف کلیه سود جست (۳۴).



شکل ۲) نحوه قرارگیری سلول‌های پیش‌ساز کلیوی CD133 در نواحی مختلف کلیه انسان بالغ و مارکرهای همزمان

چالش‌های بازآرایی یک کلیه عملکردی و کارا

از آنجایی که کلیه از طریق فیلتراسیون خون، ادرار تولید می‌کند، برقراری جریان مناسب خون برای عملکرد کلیه حیاتی و ضروری است. نکته مهم اینجاست که حتی اگر موفق به تولید بافت‌های کلیه با عملکرد فیزیولوژیک مناسب شویم، در صورت عدم پرفیوژن مناسب خون، بافت قابلیت حیات طولانی نخواهد داشت. برای غلبه بر این مشکل می‌توان از سلول‌های متانفریک بدوی استفاده نمود (۳۵) که بیشتر در مزانشیم متانفریک بوده و توانایی تبدیل شدن به بافت‌هایی نظیر سلول‌های بافت بینابینی، سلول‌های عضله صاف عروق، پری‌سیت‌ها و سلول‌های مزانژیال را دارند (۳۶). علاوه بر این می‌توان از یک بافت کلیه فاقد سلول شده (decellularized) که حاوی ساختارهای عروقی است، به عنوان داربستی برای سلول‌های اصلی با عملکرد فیزیولوژیک کلیه استفاده نمود (۳۷). این تکنیک امکان بازسازی اندوتلیوم و سلول‌های اپیتلیال را با هم مهیا کرده و تا حدی در شرایط in vitro و in vivo منجر به تولید ادرار شده است.

هزاره سوم، هزاره علوم و فناوری‌های همگرا است. از این رو، پزشکی نیز کوشیده است با استفاده از سایر علوم و سیستم‌های بیولوژیکی، با صرف کمترین هزینه، بیشترین بهره‌وری و کارایی را از آن خود گرداند. استفاده از سایر ارگانیسم‌ها و سیستم‌های حیات برای طراحی داروها یا استفاده مستقیم از محصولات سایر ارگانیسم‌ها از دیرباز در دانش پزشکی متداول بوده و استفاده انسان از گیاهان در درمان بیماری‌ها شاید قدمتی به اندازه کل تاریخ دانش پزشکی داشته باشد. وجود گنجینه‌ای بیکران به نام دریا که دربرگیرنده انواع

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

سیستم‌های حیات و ارگانیسم‌ها بوده و تنوع ژنومی و مولکولی فراوانی را در خود جای داده است، دانشمندان را بر آن داشته که در اندیشه استفاده از سیستم‌های زیستی و بهره‌وری مناسب از این محصولات باشند. با توجه به تشابه ژنومی انسان با اشکال ساده حیات در بخش اعظم ماده ژنتیکی، و دخالت مولکول‌های مشابه در تکامل مراحل جنینی انسانی با ارگانیسم‌های مختلف، شاید بتوان از بسته مولکول‌های دخیل در تکامل مراحل جنینی یا استفاده از این مولکول‌ها در شرایط تحریک شده فیزیولوژیک، نظیر القای ترمیم در موجوداتی با قابلیت ترمیم سریع نظیر ستاره دریایی، جهت طراحی و بازسازی بافتی و همچنین تمایز سلول‌های بنیادی جهت تولید بافت‌های خاص استفاده کرد.

ترمیم و باز تولید در واقع یک فرآیند شایع در تمامی رده‌های موجودات به حساب می‌آید اما ماهیت آن با توجه به سادگی یا پیچیدگی آن ارگانیسم خاص، ممکن است متفاوت باشد.

اکینودرم‌ها یا خارپوستان دریایی پیشتازان مطلوب و شناخته شده ترمیم و بازآلایی در قرون ۱۹ و ۲۰ میلادی بودند و بعد از یک دوره فراموشی علمی، مجدداً به دلیل پتانسیل بالقوه ترمیمی و جنبه‌های مولکولی آن مورد توجه دانشمندان این عرصه قرار گرفته‌اند (۳۸ و ۳۹). در این موجودات، فرآیند ترمیم، رشد دوباره و کلون شدن، هم در مراحل لاروی و هم بلوغ رخ می‌دهد (۴۰) که این نشان دهنده فعال بودن واسطه‌ها و فاکتورهای رشد مؤثر بر این فرآیندها در هر دو دوره حیات این بی‌مهره است.

در ستاره‌های دریایی فرآیند ترمیم اندام‌ها در سه مرحله رخ می‌دهد. فاز ترمیم، فاز بازسازی ابتدایی و فاز بازسازی پیشرفته که عملیاتی شدن این فازها همراه با رهاسازی و تولید واسطه‌ها، سیتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد متنوعی است که هر کدام از آنها را شاید بتوان به عنوان یک فاکتور مؤثر در فرآیند ترمیم بافت‌های انسانی، القا و تمایز سلول‌های بنیادی، تکثیر و مهاجرت سلولی نیز مورد استفاده قرار داد.

تعدادی از فاکتورهای عصبی هورمونی با عملکرد پاراکرین و اتوکرین در فرآیند تکامل و بازسازی نقش دارند. بعضی از آنها نظیر FGF-2، BMP-4 در تکامل و ترمیم ستاره دریایی نقش ایفا می‌کنند (۴۱). در فرآیند تکاملی تولید نفرون نیز همین مولکول‌ها نقش بسزایی دارند (۱۶-۱۴). به نظر می‌رسد این ترکیبات اجزای مشترک هر دو مسیر تکاملی باشند که در هر دو موجود سبب تمایز و رشد بافت می‌شوند. به علاوه این موجود دارای ترکیبی بنام Neuron Growth (NGF) Factors می‌باشد (۴۱) که شاید بتوان از آن برای تکامل و تمایز سیستم عصب‌دهی عروق کلیوی نیز استفاده کرد.

از دیگر ترکیباتی که بیان آن در طی فرآیند ترمیم و بازآرایی بافتی در ستاره دریایی افزایش پیدا می‌کند Wnt-9 است (۴۲). این ترکیب و مسیر پیام‌دهی Wnt در فرآیند ارگانوژنز و نفروژنز در دوران جنینی در انسان نیز نقش مهمی ایفا می‌کند (۱۸ و۲۰). اما نکته‌ای که وجود دارد عدم بیان آن در طول دوره حیات می‌باشد. با توجه به نقش این ترکیب در نفروژنزیس و وجود ستاره دریایی به عنوان منبع بالقوه این ترکیب، می‌توان از آن جهت القای تمایز سلول‌های بنیادی بالغ در کلیه، سود جست.

ماده دیگری که در دوران جنینی ستاره دریایی در القای ارگانوژنز نقش دارد β-catenin است که بخصوص در ارگانوژنز و آغاز فرآیند اختصاصی کردن اندومزودرم در لارو این بی‌مهره نقش اساسی دارد (۴۳). این ماده در فرآیند تکامل کلیه انسان نیز

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

نقش دارد و بر روی اپیتلیوم اورتر، مزانشیم متانفریک، و استرومای کلیه بیان یافته و در داخل این سلول‌ها سبب تعدیل و تنظیم برنامه‌های ژنتیکی مسئول مورفوژنز و نفروژنز در طی تکامل کلیه می‌شود (۴۴).

در ستاره دریایی ژنی به نام Sea star regeneration-associated protease (SRAP) وجود دارد که توالی DNA آن شباهت بسیار زیادی با ژن مسئول تولید پروتئین پلاسمین دارد. پلاسمین در انسان و بسیاری از جانوران مهره‌دار یافت می‌شود و علاوه بر دخالت در ترمیم زخم، در طراحی شکل کلی بافت‌ها در دوران جنینی نقش دارد (۴۵). محصول این ژن نیز خود می‌تواند نقش بالقوه‌ای در فرآیند ترمیم و مهندسی بافت ایفا کند.

نتیجه‌گیری

در یک فراگرد کلی، چنین برمی‌آید که با توجه به توانایی منحصر به فرد ترمیم در ستاره دریایی و وجود انواع مولکول‌ها و واسطه‌های فعال که به صورت شگفت‌آور، نقاط مشترک بسیاری با فرآیند تکامل کلیه در انسان دارند و بررسی نگرش و اندیشه میان رشته‌ای، بتوان از این موجود بی‌مهره به عنوان یک منبع عظیم مولکولی جهت پیشبرد اهداف مهندسی بافت در زمینه طراحی و تکامل کلیه در انسان استفاده نمود.

این مقاله تحت حمایت مالی هیچ نهاد یا سازمانی نبوده است.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Merrill JP, Harrison JH, Guild WR, et al. Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin. Trans Am Clin Climatol Assoc 1955; 67: 167-73.
2.Al-Awqati Q, Oliver JA. Stem cells in the kidney. Kidney Int 2002; 61(2): 387-95.
3.Diep CQ, Ma D, Deo RC, et al. Identification of adult nephron progenitors capable of kidney regeneration in zebrafish. Nature 2011; 470(7332): 95-100.
4.Singh SR, Liu W, Hou SX. The adult Drosophila malpighian tubules are maintained by multipotent stem cells. Cell Stem Cell 2007; 1(2): 191-203.
5.Kim D, Dressler GR. Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia. J Am Soc Nephrol 2005; 16(12): 3527-34.
6.Shkreli M, Sarin KY, Pech MF, et al. Reversible cell-cycle entry in adult kidney podocytes through regulated control of telomerase and Wnt signaling. Nat Med 2012; 18(1): 111-9.
7.Osafune K, Takasato M, Kispert A, et al. Identification of multipotent progenitors in the embryonic mouse kidney by a novel colony-forming assay. Development 2006; 133(1): 151-61.
8.Kobayashi A, Valerius MT, Mugford JW, et al. Six2 defines and regulates a multipotent self-renewing nephron progenitor population throughout mammalian kidney development. Cell Stem Cell 2008; 3(2): 169-81.
9.Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126(4): 663-76.
10.Murry CE, Keller G. Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. Cell 2008; 132(4): 661-80.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

11.Williams LA, Davis-Dusenbery BN, Eggan KC. SnapShot: directed differentiation of pluripotent stem cells. Cell 2012; 149(5): 1174.
12.Dressler GR. Advances in early kidney specification, development and patterning. Development 2009; 136(23): 3863-74.
13.Costantini F, Kopan R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. Dev Cell 2010; 18(5): 698-712.
14.Mae S, Shono A, Shiota F, et al. Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells. Nat Commun 2013; 4: 1367.
15.Kim D, Dressler GR. Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia. J Am Soc Nephrol 2005; 16(12): 3527-34.
16.Poladia DP, Kish K, Kutay B, et al. Role of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the metanephric mesenchyme. Dev Biol 2006; 291(2): 325-39.
17.Tagushi A, Nishinakamura R. Nephron reconstruction from pluripotent stem cells. Kidney Inter 2015; 87(5): 894-900
18.Wilson V, Olivera-Martinez I, Storey KG. Stem cells, signals and vertebrate body axis extension. Development 2009; 136(10): 1591-604.
19.Lengerke C, Schmitt S, Bowman TV, et al. BMP and Wnt specify hematopoietic fate by activation of the Cdx-Hox pathway. Cell Stem Cell 2008; 2(1): 72-82.
20.Costantini F, Kopan R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. Dev Cell 2010; 18(5): 698-712.
21.Osafune K, Takasato M, Kispert A, et al. Identification of multipotent progenitors in the embryonic mouse kidney by a novel colony-forming assay. Development 2006; 133(1): 151-61.
22.Kispert A, Vainio S, McMahon AP. Wnt-4 is a mesenchymal signal for epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney. Development 1998; 125(21): 4225-34.
23.Sagrinati, C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. J Am Soc Nephrol 2006; 17(9): 2443-56.
24.Bussolati B, Moggio A, Collino F, et al. Hypoxia modulates the undifferentiated phenotype of human renal inner medullary CD133+ progenitors through Oct4/miR-145 balance. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 302(1): F116-28.
25.Smeets B, Boor P, Dijkman H, et al. Proximal tubular cells contain a phenotypically distinct, scattered cell population involved in tubular regeneration. J Pathol 2013; 229(5): 645-59.
26.Ward HH, Romero E, Welford A, et al. Adult human CD133/1(+) kidney cells isolated from papilla integrate into developing kidney tubules. Biochim Biophys Acta 2011; 1812(10): 1344-57.
27.Lindgren D, Boström AK, Nilsson K, et al. Isolation and characterization of progenitor-like cells from human renal proximal tubules. Am J Pathol 2011; 178(2): 828-37.
28.Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. J Am Soc Nephrol 2009; 20(2): 322-32.
29.Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L, et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. Stem Cells 2012; 30(8): 1714-25.
30.Bourseau-Guilmain E, Griveau A, Benoit JP, et al. The importance of the stem cell marker prominin-1/CD133 in the uptake of transferrin and in iron metabolism in human colon cancer Caco-2 cells. PLoS ONE 2011; 6(9): e25515.
31.Hansson J, Hultenby K, Cramnert C, et al. Evidence for a morphologically distinct and functionally robust cell type in the proximal tubules of human kidney. Hum Pathol 2014; 45(2): 382-93.
32.Sallustio F, De Benedictis L, Castellano G, et al. TLR2 plays a role in the activation of human resident renal stem/progenitor cells. FASEB J 2010; 24(2): 514-25.
33.Bruno S, Bussolati B, Grange C, et al. Isolation and characterization of resident

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

mesenchymal stem cells in human glomeruli. Stem Cells Dev 2009; 18(6): 867-80.
34.Buzhor E, Omer D, Harari-Steinberg O, et al. Reactivation of NCAM1 defines a subpopulation of human adult kidney epithelial cells with clonogenic and stem/progenitor properties. Am J Pathol 2013; 183(5): 1621-33.
35.Li W, Hartwig S, Rosenblum ND. Developmental origins and functions of stromal cells in the normal and diseased mammalian kidney. Dev Dyn 2014; 243(3): 853-63.
36.Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. Am J Pathol 2010; 176(1): 85-97.
37.Song JJ, Guyette JP, Gilpin SE, et al. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. Nat Med 2013; 19(5): 646-651.
38.Candia MDC. Regenerative response and Endocrine Disrupters in crinoid Echinoderms: an old experimental model, a new ecotoxicological test. In: Matranga V, editors, Echinodermata. Heidelberg: Springer-Verlag, 2005, 167-98.
39.Candia Carnevali MD, Bonasoro F. Introduction to the Biology of Regeneration in Echinoderms. Microsc Res Tech 2001; 55(6): 365-8.
40.Eaves AA, Palmer AR. Reproduction: Widespread cloning in echinoderm larvae. Nature 2003; 425(6954): 146.
41.Patruno M, Smertenko A, Candia Carnevali MD, et al. Expression of TGF-B-like molecules in normal and regenerating arms of the crinoid Antedon mediterranea: immunocytochemical and biochemical evidence. Proc Biol Sci 2002; 269(1502): 1741-7.
42.Ortiz-Pineda PA, Ramírez-Gómez F, Pérez-Ortiz J, et al. Gene expression profiling of intestinal regeneration in the sea cucumber. BMC Genomics 2009; 10: 262.
43.McCauley BS, Akyar E, Saad HR, et al. Dose-dependent nuclear β-catenin response segregates endomesoderm along the sea star primary axis. Development 2015; 142(1): 207-17.
44.Boivin FJ, Sarin S, Evans JC, et al. The good and bad of beta catenin in kidney development and renal dysplasia. Front Cell Dev Biol 2015; 3: 81.
45.De Weerdt SE. Gene expression in regenerating sea stars. (Accessed , 26 Mar 2001 at http://www.genomenewsnetwork.org/articles/03_01/Sea_stars.shtml)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]

Iran South Med J 2016; 19(5): 902-911

Review Article

The Use of Starfish in the Regenaration of Human Kidney. Fact or Fiction?

M. Mahmudpour [1*]

[1] ***The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran***

(Received 27 Jul, 2016 Accepted 24 Sep, 2016)

Abstract

With performing the first kidney transplantations in 1950s and 1960s, medical science hopes were raised to find out proper ways for treatment of End Stage Renal Disease or dialysis patients. But regarding to immunologic bases of transplantation and the use of immunosuppressant medicines and their side effects, patients may encounter to severe and inevitable side effects that sometimes may even lead to death. Therefore, in recent years, medical sciences in convergence with technology, pursue a new kind of approach so called "regenerative medicine"; however this method has its own challenges and complexities. But regarding to potential regenerative abilities of aquatic animals such as starfish, it may be possible to overcome on some of these challenges. The results of recent studies on evolutionary processes of human kidney and development and regeneration in starfish and, and presence of path and common cytokines among these processes proves this claim. This article presents some evidences that imply on practical usage of starfish in human kidney regeneration.

Key words: End Stage Renal Disease and dialysis patients, Regenerative medicine, Starfish

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: M. Mahmudpour. The Use of Starfish in the Regenaration of Human Kidney. Fact or Fiction? Iran South Med J 2016; 19(5): 902-911

Copyright © 2016 Mahmudpour. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[*] *Address for correspondence:* The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: mehdimpr@gmail.com

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.5.902]