دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۴، صفحه ۷۴۷ – ۷۳۳ (مهر و آبان ۱۳۹۳)

ISMJ 2014;17(4): 733-747

مروری بر سلول‌های بنیادی

ماریا ظهیری [۱و۲*]، شادی شفی‌خدایی [۱]، حسن کشاورز [۱]

[۱] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۲] گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۲/۲۴- پذیرش مقاله: ۹۳/۴/۲۸)

چکیده

طی سال‌های اخیر پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در ارتباط با سلول‌های بنیادی حاصل شده است که نوید بخش راه‌کارهای نوین درمانی در بیماری‌های صعب‌العلاج می‌باشد. این سلول‌ها که در تمام ارگانیسم‌های چند سلولی حضور دارند، توانایی تقسیم و تبدیل به سلول‌هایی بسیار اختصاصی را داشته و همچنین قادر به جایگزینی سلول‌های ازدست رفته و آسیب دیده می‌باشند. خاصیت خود نوزایی و توان تمایزی این سلول‌ها آینده‌ی روشنی را در زمینه طب ترمیمی، سلول درمانی و تحقیقات دارویی نوید می‌دهد. تکنولوژی‌های نوین نه تنها فراهم آورنده منبع نامحدود سلول‌های بنیادی اتولوگ می‌باشند، بلکه امکان استفاده از سلول‌های غیر اتولوگ را نیز فراهم نموده است. البته استفاده درمانی از سلول‌های بنیادی با محدودیت‌ها و موانع متعددی همراه است و به همین جهت تحقیقات بیشتر به منظور درک بیولوژی آن‌ها ضروری می‌باشد. در نوشته حاضر مفاهیم پایه، موارد کاربرد و محدودیت استفاده و دورنمای کاربرد سلول‌های بنیادی در آینده مرور شده است.

واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی، زیست شناسی، کاربرد بالینی

* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر

Email: **m.zahiri@bpums.ac.ir**

مقدمه

در تعریف سلول‌های بنیادی، دو شاخص باید لحاظ شود: این سلول‌ها قابلیت خود تجدیدی (self renew) دارند، به این معنی که قادر به انجام تقسیمات میتوز به منظور حفظ جمعیت خود می‌باشند و همچنین می‌توانند به سلول‌های مختلف تمایز پیدا کنند (۱).

این دو قابلیت آن‌ها را به‌عنوان کاندیدهای مناسبی به‌منظور کاربرد در کلینیک تبدیل نموده است (۲). در پستانداران به‌طور عمده دو نوع سلول بنیادی وجود دارد. سلول‌های بنیادی جنینی که از توده‌ی سلولی داخلی بلاستوسیت (Inner Cell Mass) جدا می‌شوند (۳) و سلول‌های بنیادی بالغ که در میان بافت‌های بالغ وجود دارند و در واقع به‌عنوان سیستم ترمیمی بدن محسوب می‌شوند (۴).

در جنین در حال تکامل سلول‌های بنیادی قادر به تمایز به تمام انواع سلول‌های اختصاصی مشتق از سه لایه‌ی زایای اصلی (اکتودرم، اندودرم و مزودرمی) می‌باشند. سلول‌های حاصل می‌توانند در تجدید و جایگزینی ارگان‌های تجدیدپذیر همچون خون، پوست و بافت‌های گوارشی شرکت نمایند (۵).

سلول‌های بنیادی بالغ موارد استفاده گسترده‌ای در طب دارند. برای مثال مغز استخوان دارای سلول‌های بنیادی با قابلیت تکثیر و تمایز به انواع سلول‌های اختصاصی مشابه با بافت‌های مختلف بدن، مثل عضله و عصب می‌باشد (۶).

سلول‌های بنیادی به سه شکل اتولوگ (autologous) و آلوژنیک (allogenic) و *زنوژنیک (xenogenic)* مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حالت اتولوگ سلول‌های بنیادی مورد استفاده از خود فرد تأمین می‌شود. در فرم آلوژنیک سلول‌های بنیادی یک فرد در افراد دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حالت زنوژنیک یا غیرخودی، دهنده و گیرنده سلول‌های بنیادی از گونه‌های جداگانه می‌باشند. استفاده از سلول‌های بنیادی زنوژنیک در تحقیقات انسانی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این روش سلول‌های بنیادی انسانی به مدل‌های حیوانی پیوند و رفتار سلول‌ها در داخل بدن حیوان گیرنده مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

در حیطه بالینی و درمانی واضح است که سلول‌های بنیادی اتولوگ به‌دلیل ایمنی‌زایی کمتر، مشکلات کمتری را به‌همراه دارد (۷).

بحث

تاریخچه تحقیقات مرتبط با سلول‌های بنیادی

تحقیقات در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی انسانی با سرعت قابل ملاحظه‌ای در حال پیشرفت می‌باشند. این موضوع در سال ۱۹۶۰ مورد توجه محققین کانادایی قرار گرفت، اگر چه اولین پیوند مغز استخوان که در واقع به نوعی استفاده از سلول بنیادی بود، در ۱۹۳۷ گزارش شد. در اواخر سال ۱۹۶۰ تشکیل تراتوما که از سلول‌های زایای رویانی در موش منشاء می‌گیرد، شناسایی و معرفی شد. برای نخستین بار، لقاح موفق داخل آزمایشگاهی تخم در سال ۱۹۶۸ انجام گرفت و امکان بهره‌مندی از سلول‌های بنیادی همه توان را افزایش داد. محققان دریافتند که خصوصیات این سلول‌های بنیادی برای چندین پاساژ پایدار می‌ماند که نمایانگر قابلیت خود تجدیدی این سلول‌ها بود. در سال ۲۰۰۰ دانشمندان توانستند سلول‌های بنیادی رویانی انسان با منشاء توده‌ی سلولی داخلی بلاستوسیت را برای مدت طولانی در آزمایشگاه تکثیردهند. سلول‌های حاصل قادر به ایجاد

هر سه لایه‌ی جنین بودند، به این ترتیب توان بالای تمایزی سلول‌های بنیادی مورد شناسایی و تأیید قرار گرفت. این تحقیقات بسیار ارزشمند بودند، چرا که منجر به دستیابی چندین رده‌ی سلولی جدید شدند (۱ و ۸). همچنین تحقیقات انجام شده بر روی تمایز این سلول‌ها، افق‌های جدیدی را در عرصه درمان در برابر محققان پیش رو گذاشت.

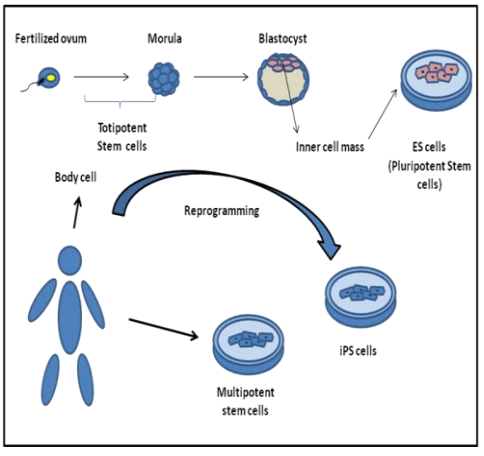
تعریف سلول بنیادی

سلول‌های بنیادی به‌عنوان اجداد انواع سلول‌های بالغ موجود در بدن می‌باشند. آن‌ها قادر به تقسیم و خود نوزایی بوده و همچنین دارای توان تمایز به انواع سلول‌های بالغ می‌باشند (۹).

سلول‌های بنیادی طی تقسیم سلولی نامتقارن (asymmetric cell division) می‌توانند یک سلول مادری مشابه با سلول اولیه و یک سلول دختر با توان تمایز به انواع سلول‌ها را تولید کنند. همچنین این سلول‌ها قادر به انجام تقسیم سلولی متقارن (symmetric cell division) می‌باشند که طی آن دو سلول دختری که هر دو قابلیت تمایز دارند، ایجاد می‌شود (۱۰). سلول‌های بنیادی از نظر توان تمایز (potency) تقسیم بندی می‌شوند:

سلول‌های بنیادی همه توان (Totipotent)، که می‌توانند یک ارگانیسم زنده و کامل را تولید نمایند. به عبارت دیگر قابلیت تمایز به انواع سلول‌های رویانی (embryonic) و خارج رویانی (extra embryonic) را دارا هستند. سلول‌های حاصل از چند تقسیم نخست تخم لقاح یافته، همه توان محسوب می‌شوند. سلول‌های بنیادی پر توان (pluripotent)، که در واقع فرزندان سلول‌های همه توان هستند که تقریباً قابلیت تمایز به انواع سلول‌های رویانی را دارا می‌باشند. به‌عبارتی تمام سلول‌های مشتق از سه لایه زایای رویانی را تولید می‌کنند.

سلول‌های بنیادی چند توان (multipotent)، که تنها به انواع سلول‌های مشتق از لایه زایایی که خود از آن منشاء گرفته‌اند، تمایز می‌یابند و سلول‌های بنیادی تک توان (Uripotent) که تنها قابلیت تولید سلولی کاملاً مشابه خودشان را دارند (۱۱). شکل ۱ نمایانگر توان سلول‌های بنیادی در مراحل مختلف تکامل می‌باشد.



شکل ۱) توان سلول‌های بنیادی در مراحل مختلف تکامل

شناسایی سلول‌های بنیادی

شناسایی و یا تأیید ماهیت سلول‌های بنیادی از طرق مختلفی از جمله ارزیابی‌های داخل آزمایشگاهی و یا از طریق بررسی رفتار سلول در داخل بدن امکان‌پذیر است. در داخل آزمایشگاه (in vitro) خصوصیات سلول‌های بنیادی به کمک روش‌هایی از جمله ارزیابی توانایی کلون‌زایی (که در آن توان تمایز و خود تجدیدی سلول‌های بنیادی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد) و یا بررسی مارکرهای سلولی تعیین می‌شود (۱۲).

باید توجه نمود که رفتار سلول‌های بنیادی در شرایط کشت داخل آزمایشگاهی ضمانت کننده‌ی رفتار در داخل بدن نیست، چرا که رفتار آن‌ها برآیند تقابلی

است که با ریز محیط اطراف خود دارند. ریز محیطی که سلول‌های بنیادی در آن قرار می‌گیرند، در داخل بدن و چه در داخل آزمایشگاه، کنام (niche) خوانده می‌شود. این ریز محیط به‌منظور کنترل سرنوشت سلول‌های بنیادی، تقابلاتی با این سلول‌ها برقرار می‌کند. در طی تکامل رویان، بیان ژن در سلول‌های بنیادی رویانی به‌واسطه سیگنال‌هایی که از ریز محیط اطراف دریافت می‌نمایند، قابل کنترل است. این امر خود القاء کننده تکثیر و یا تمایز سلول‌ها به منظور تکامل جنین می‌باشد. در داخل بدن انسان، نقش ریز محیط به منظور خاموش نگه داشتن سلول‌های بنیادی بالغ حائز اهمیت ویژه‌ای می‌باشد. پس از وارد شدن هر گونه آسیب بافتی، پیام‌های القائی از ریز محیط اطراف به سلول‌های بنیادی ارسال و روند خودتجدیدی و تمایز آن‌ها به منظور تشکیل بافت‌های جدید فعال می‌شوند (۱۳).

عوامل متعددی در تنظیم خصوصیات سلول‌های بنیادی نقش دارند. علاوه‌بر نقشی که ریز محیط از لحاظ ساختار مهندسی سه بعدی خود ایفا می‌نماید، تقابلات موجود بین سلول‌های بنیادی و محیط اطراف نیز حائز اهمیت است. این تقابلات شامل ارتباط سلول‌های بنیادی با همدیگر، با سلول‌های تمایز یافته‌ی مجاور و یا با مولکول‌های اتصالی موجود در ریز محیط می‌باشد. به‌علاوه خصوصیات اجزای ماتریکس خارج سلولی، *حضور فاکتورهای رشد اختصاصی و سیتوکین‌های مختلف*، همچنین خصوصیات فیزیکی- شیمیایی محیط (شامل PH، غلظت یونی و حضور متابولیت‌هایی مانند ATP)، نیز رفتار سلول‌های بنیادی را تحت کنترل قرار می‌دهد (۱۴ و ۱۵).

مطالعات فراوانی که به‌منظور کاربرد سلول‌های بنیادی در طب ترمیمی در حال انجام است، مستلزم کنترل تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی در داخل آزمایشگاه می‌باشد. به این منظور سلول‌های بنیادی رویانی انسان غالباً بر روی یک لایه‌ی تغذیه‌ای (Feeder layer) و در حضور محیط کشت حاوی فاکتور رشد فیبروبلاستی-۲ و سرم گاوی رشد داده می‌شوند. شرایط مذکور به‌عنوان شرایط استاندار در جهت حفظ خصوصیات پرتوانی سلول‌های بنیادی رویانی می‌باشد. گرچه طور کامل شرایط ریز محیط موجود در داخل بدن را فراهم نمی‌کند (۱۶ و ۱۷). باید توجه داشت که حضور سلول‌های بنیادی در ریز محیط‌های متفاوت، با تغییرات اساسی در رفتار و سرنوشت سلول‌های بنیادی همراه است. به این مفهوم که ممکن است سلول بنیادی در شرایط داخل آزمایشگاه رفتاری متفاوت از داخل بدن داشته باشد. بنابراین پیگیری سرنوشت سلول‌های بنیادی کشت داده شده، در داخل بدن (in vivo) حائز اهمیت فراوانی می‌باشد.

انواع سلول‌های بنیادی

دو دسته عمده از سلول‌های بنیادی وجود دارد: سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی بالغ (شکل ۱).

سلول‌های بنیادی رویانی (ESCs- Cells (ES) Embryonic Stem)

سلول‌های بنیادی رویانی از توده‌ی سلولی داخلی بلاستوسیت قابل استحصال می‌باشند. رویان انسانی ۴ الی ۵ روز پس از لقاح به مرحله‌ی بلاستوسیت می‌رسد. این سلول‌ها پر توان هستند، به این مفهوم که در حضور محرک‌های اختصاصی، قادر به تمایز به سلول‌های موجود در بدن یک فرد بالغ می‌باشند. این امر دلالت بر توانایی این سلول‌ها در ایجاد تراتوما (تومور با منشأ هر سه لایه زایای رویانی) دارد. البته لازم به ذکر است که این سلول‌ها قادر به تمایز به سلول‌های خارج رویانی نمی باشند (۱۸). سلول‌های بنیادی رویانی فاکتورهای

رونویسی و پروتئین‌های سطح سلولی خاصی را بیان می‌نمایند. این فاکتورها با مهار ژن‌های مربوط به تمایز، کنترل کننده‌های اصلی پر توانی سلول‌های بنیادی رویانی می‌باشند. از جمله‌ی این فاکتورها می‌توان به Oct۴ اشاره نمود که به‌عنوان یک مارکر کلیدی سلول‌های بنیادی رویانی محسوب می‌شود. همچنین فاکتور Nanog نیز برای حفظ حالت غیر تمایزی این سلول‌ها ضروری است و در صورتی‌که بیان آن توسط پروموتور حفظ شود، سلول‌های بنیادی رویانی در محیط کشت در حالت تمایز نیافته باقی می‌مانند. در واقع حضور این فاکتورها در یک سلول بنیادی می‌تواند تأییدی بر پرتوان بودن این سلول‌ها باشد. همچنین با القاء این ژن‌ها در محیط داخل آزمایشگاه، می‌توان انواع سلول‌ها را به سمت پر توانی سوق داد (۱۹).

محدودیت‌های مرتبط با سلول‌های بنیادی رویانی

چالش‌های زیادی در ارتباط با استفاده از سلول بنیادی رویانی انسان وجود دارد، چرا که استحصال این سلول‌ها نیازمند تخریب بلاستوسیت می‌باشد که از منظر برخی مکاتب اخلاقی و مذهبی پذیرفته شده نیست. در راستای رفع این مشکل، استفاده از انواع دیگر سلول‌های بنیادی مانند سلول‌های بنیادی بالغ، سلول‌های بنیادی آمنیوتیک و سلول‌های بنیادی پرتوان القائی پیشنهاد شد (۲۰). بنابراین علاوه‌بر دو منشاء عمده‌ای که برای سلول‌های بنیادی لحاظ شد، این سلول‌ها قابل وصول از منابع دیگری نیز می‌باشند.

سلول‌های بنیادی جنینی (Fetal Stem Cells)

سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌های بنیادی بدوی می‌باشند که در ارگان‌های مختلف جنین قرار دارند. دو نوع سلول بنیادی جنینی وجود دارد:

- **سلول‌های بنیادی اختصاصی جنینی:** که از بافت جنین‌های سقط شده به‌دست می‌آیند. این سلول‌های بنیادی نامیرا نیستند، در عین حال توان تقسیم بالایی داشته و چند توان می‌باشند.
- **سلول‌های بنیادی جنینی خارج رویانی:** که از پرده‌های خارج رویانی حاصل می‌شوند و قابل افتراق از سلول‌های بنیادی بالغ نیستند. این سلول‌ها بعد از تولد قابل دسترسی بوده و دارای سطوح بالایی از تقسیم سلولی و پرتوانی می‌باشند. سلول‌های بنیادی چند توان در مایع آمنیوتیک نیز یافت می‌شوند. این سلول با وجود فعالیت بالا قابلیت تومورزایی ندارند و قادر به تمایز به سلول‌های چربی، استخوانی، عضلانی، کبدی و عصبی می‌باشند .سلول‌های بنیادی جنینی خارج رویانی را می‌توان به‌صورت اتولوگ نیز مورد استفاده قرار داد (۱ و ۲۱).

سلول‌های بنیادی خون بند ناف (Cord Blood (Stem cells

سلول‌های مزانشیمی حاصل از خون بند ناف، چند توان هستند. این سلول‌ها مارکرهای سلول‌های بنیادی رویانی از جمله OCT۴، Nanog، SSEA)-۴-۳-) و CD-۴۵ را دارا می‌باشند، ولی فاقد مارکرهای رده‌های سلول خونی هستند. خصوصیات دیگر این سلول‌ها، ایمنی‌زایی پایین آن‌ها است که توسط بیان پایین آنتی‌ژن MHC (کمپلکس سازگاری- بافتی) و عدم تحریک تکثیر لنفوسیت‌های آلوژنیک تعریف می‌شود.

سلول‌های مزانشیمی توان تمایز به بافت‌هایی با منشاء مزانشیمی مثل مغز استخوان، غضروف، ماهیچه، تاندون و چربی را دارند (۲۲ و ۲۳).

سلول‌های بنیادی بالغ (Adult Stem Cells)

سلول‌های بنیادی بالغ به نام سلول‌های بنیادی بدنی (somatic) نیز نامیده می‌شوند و در حفظ و ترمیم

بافت‌ها شرکت دارند. این سلول‌ها هم در بالغین و هم در بچه‌ها وجود دارند. سلول‌های بنیادی بالغ پر توان، نادر بوده و در تعداد اندک در خون بند ناف و برخی بافت‌های دیگر موجود می‌باشند (۲۴). مغز استخوان منبع غنی از سلول‌های بنیادی بالغ است که تاکنون در تحقیقات مرتبط با درمان بیماری‌هایی از جمله آسیب‌های طناب نخاعی (۲۵)، سیروز کبدی (۲۶)، ایسکمی اندام (۲۷) و در مراحل انتهایی از کار افتادگی قلب استفاده شده است (۲۵). تعداد سلول‌های بنیادی مغز استخوان با افزایش سن کاهش می‌یابد و در مردان در طی سال‌های باروری بیشتر از زنان است. امروزه بیشتر تحقیقات مرتبط با سلول‌های بنیادی بالغ به شناسایی توان آن‌ها و ظرفیت خودنوزایی آن‌ها معطوف می‌باشد (۲۸). اغلب سلول‌های بنیادی بالغ، چند توان هستند و معمولاً بر اساس بافتی که از آن منشاء می‌گیرند، نام‌گذاری می‌شوند. مثلاً سلول بنیادی مزانشیمی حاصل از بافت چربی و سلول‌های بنیادی پالپ دندانی (۲۹ و ۳۰). استفاده از این سلول‌ها در تحقیقات و حتی در درمان به اندازه‌ی سلول‌های بنیادی رویانی بحث‌برانگیز نیست، به این دلیل که به‌دست آوردن آن‌ها منوط به استفاده از جنین نمی‌باشد و محدودیت اخلاقی ذکر شده را نداشته، به‌علاوه این سلول‌ها به این دلیل که به‌صورت اتوگرافت مورد استفاده قرار می‌گیرند، خطر عدم پذیرش بافتی را نیز به همراه ندارند.

مکانیسم‌های مولکولی کنترل کننده‌ی خود نوزایی و تمایز در این سلول‌ها شامل موارد زیر می‌باشد: BMI-1 که به‌عنوان اونکوژن فعال در تنظیم سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی عصبی دخالت دارد و Notch، Sonic hedgehog و Wnt که نقش کنترل کننده تکثیر سلول‌های بنیادی خون‌ساز، عصبی و پستانی را عهده‌دار می‌باشند (۳۱ و ۳۲).

انواع سلول‌های بنیادی بالغ

همان‌طور که اشاره شد، در مغز استخوان سلول‌های بنیادی بالغ با توان تمایزی وجود دارد (سلول‌های بنیادی مغز استخوان) و به‌طور کلی به بقیه سلول‌های بنیادی بالغی که در بافت‌هایی خارج از مغز استخوان وجود دارند، سلول‌های بنیادی بافتی اطلاق می‌شود.

سلول‌های بنیادی مغز استخوان (Bone marrow Stem Cells)

مغز استخوان منبع عمده‌ی سلول‌های بنیادی بالغ است. دو نوع عمده از سلول‌های بنیادی در مغز استخوان وجود دارد:

- **سلول‌های بنیادی مغز استخوان:** این سلول‌ها در واقع اولین پیش‌سازهای سلول‌های خونی هستند که می‌توانند به تمام انواع سلول‌های خونی یعنی هم رده میلوئید (شامل منوسیت و ماکروماژ، نوتروفیل، ائوزینوفیل، اریتروسیت گاما کاریوسیت، و پلاکت و برخی از سلول‌های دندرتیک) و هم رده‌ی لنفوئید (سلول T، سلول B، سلول NK و برخی سلول‌های دندرتیک) تمایز پیدا کنند.
- **سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان:** در واقع سلول‌های غیرخون‌ساز موجود در مغز استخوان هستند که به نام سلول‌های بنیادی مزانشیمی هم خوانده می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی چند توان می‌باشند که قادر به تمایز به انواع سلول‌ها (استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها، میوسیت‌ها، ادیپوسیت‌ها، سلول‌های عصبی و سلول‌های بتای جزایر پانکراسی) در محیط آزمایشگاه و در محیط بدن می‌باشند (۳۳ و ۳۴).

علاوه‌بر مغز استخوان، منابع دیگری نیز برای دستیابی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی وجود دارد، که به سلول‌های بنیادی مزانشیمی ویژه بافت معروف می‌باشند. مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از بافت چربی، پرده سینوویال، عضله اسکلتی، دندان شیری و پریوست (۳۵). در ادامه به‌عنوان نمونه به چند مورد اشاره خواهد شد.

سلول‌های بنیادی بالغ حاصل از چربی (human Adipose derived Stem Cells)

این سلول‌ها معمولاً از بافت چربی با روش لیپوساکشن جداسازی می‌شوند و به نظر می‌رسد این جمعیت‌های سلولی از وجوه مختلف با سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان مشابهت دارند. این سلول‌ها در داخل آزمایشگاه قادر به تمایز به استخوان، غضروف، چربی، عضله و احتمالاً عصب می‌باشند. این سلول‌ها به‌دلیل دارا بودن خصوصیات ذکر شده و همچنین قابلیت دسترسی نسبتاً آسان، به‌عنوان منبع مناسبی برای کاربردهای بالینی محسوب می‌شوند (۳۶).

سلول‌های بنیادی عصبی (Neural Stem Cells)

حضور این نوع سلول بنیادی بالغ به‌صورت محدود در ناحیه‌ی بطن‌های طرفی مغز و جیروس دندانه‌ای مورد تأیید قرار گرفته است (۳۷).

سلول‌های بنیادی بالغ بویایی(Olfactory)

این سلول‌های بنیادی از سلول‌های موکوزای بویایی انسان جداسازی شده‌اند (۳۸).

علاوه‌بر موارد ذکر شده، تحقیقات بیانگر این مطلب می‌باشند که می‌توان به‌واسطه عوامل محرک یا القاء کننده خاص ماهیت و توان سلول‌ها را تغییر داد. در نتیجه سلول‌هایی با قابلیت تمایزی بالا تولید نمود. نقش این سلول‌ها در ارتقاء تحقیقات درمانی و دارویی مرتبط با سلول‌های بنیادی حائز اهمیت فراوانی می‌باشد (۳۵).

سلول‌های بنیادی پر توان القائی (iPSinduced Pluripotent Stem Cells-)

سلول‌های بنیادی پر توان القائی که به iPSCs معروف می‌باشند، یک نوع از سلول‌های بنیادی پر توان هستند که به‌صورت مستقیم از سلول‌های بنیادی بالغ تولید می‌شوند. در این فرآیند سلول‌های بالغ با کمک انتقال ژن‌های خاص، تحت برنامه‌ریزی مجدد قرار گرفته و به سلول‌های بنیادی پرتوان القایی تبدیل می‌شوند.

یاماناکا (Yamanaka) در سال ۲۰۰۶ نخستین فردی بود که در این باره تحقیقات قابل توجه‌ای را به ثمر رساند. تحقیقات او نشان داد که ۴ ژن اختصاصی قادر به تبدیل سلول‌های بالغ به سلول‌های پر توان می‌باشند (۳۹).

سلول‌های پر توان کاربردهای بسیاری در طب ترمیمی دارند، چرا که می‌توانند به‌صورت نامحدود تکثیر شده و به هر نوع سلول دیگری در بدن مانند نورون‌ها، سلول‌های قلبی، سلول‌های پانکراس و سلول‌های کبدی تبدیل شوند. این سلول‌ها منبع منحصر به فردی می‌باشند که قادر به جایگزینی سلول‌های بیمار یا آسیب دیده هستند (۴۰).

شناخته شده‌ترین سلول بنیادی پر توان، سلول بنیادی رویانی می‌باشد. البته کاربرد این نوع سلول‌های بنیادی همچنان مورد بحث است. از آنجایی که این سلول‌ها فقط از جنین‌های قبل از مرحله‌ی لانه گزینی به دست می‌آیند، علاوه‌بر محدودیت‌های اخلاقی، امکان استفاده از سلول‌های بنیادی اتولوگ وجود ندارد. با توجه به اینکه سلول‌های بنیادی پر توان القائی به‌طور مستقیم از بافت‌های بالغ مشتق می‌شوند، نه تنها نیاز به استفاده از

جنین رفع می‌گردد، بلکه به‌دلیل اتولوگ بودن، مشکل عدم سازگاری با بیمار وجود نداشته و هر فرد می‌تواند از رده‌ی سلول بنیادی پر توان مربوط به خودش استفاده نماید. به‌دنبال استفاده از این منبع نامحدود سلول‌های اتولوگ، نگرانی از خطر پس زدن پیوند وجود ندارد (۴۱). هر چند تکنولوژی‌های مرتبط با سلول‌های بنیادی پر توان القائی هنوز آن قدر تکمیل نشده‌اند که پیوند با اهداف درمانی را به‌صورت کاملاً بی‌خطر به‌مراه داشته باشند، ولی این سلول‌ها در تحقیقات هدفمند به منظور کشف داروهای اختصاصی مناسب برای هر فرد و درک خصوصیات بیماری مختص به فرد در پزشکی فردی (personalized medicine) مورد توجه قرار دارند (۸).

بر اساس اینکه در برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بالغ به منظور دست‌یابی به سلول‌های بنیادی پر توان القائی از چه روشی استفاده شده باشد، مواردی را به‌خصوص در ارتباط با کاربرد این سلول‌ها در انسان باید لحاظ نمود. به‌طور مثال چنانچه برای تغییر ژنوم سلول‌ها، از ویروس‌ها استفاده شود، امکان بیان ژن‌های ایجاد کننده‌ی سرطان (oncogenes) مطرح می‌شود.

در سال ۲۰۰۸ تکنیک حذف انکوژن‌ها بعد از القای پرتوانی، معرفی شد. بدین‌وسیله، پتانسیل استفاده از سلول‌های بنیادی پر توان القائی در درمان بیماری‌های انسانی افزایش یافت و در سال ۲۰۰۹ تولید سلول‌های بنیادی پر توان القائی، بدون خطر تغییر ژنتیکی سلول‌های بالغ امکان‌پذیر گشت. محققان اذعان داشتند تمیار با برخی از پروتئین‌های خاص برای القای پر توانی کافی است. به سلول‌های بنیادی پر توان القائی حاصل از این روش (protein-induced Pluripotent Stem Cells- piPSCs) اطلاق می‌شود (۸ و ۴۲).

با توجه به موارد ذکر شده به‌طور یقین این‌گونه تصور می‌شود که این سلول‌ها به‌عنوان بهترین و کارآمدترین نوع سلول‌های بنیادی هستند، ولی در عین حال باید توجه داشت که این نوع سلول‌ها نیز دارای محدودیت‌های قابل تأملی می‌باشند. هر چند در روش‌های معمول استفاده از فاکتورهای رونویسی مثل Oct۴، Sox۲، c-Myc به‌عنوان روش‌های مناسب برای برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک معرفی شدند ولی کارآمدی این روش به‌طور باور نکردنی پایین و در حدود ۰/۰۱ تا ۰/۱ درصد است. همچنین برخی از فاکتورهای برنامه‌ریزی مجدد، سرطان‌زا نیز می‌باشند. از طرفی الحاق ژنومیک فاکتورهای رونویسی، با خطر القاء موتاسیون به ژنوم سلول‌های هدف همراه است. استراتژی رایج برای مقابله با این مشکل، استفاده از وکتورهای مختلف برای وارد کردن فاکتورهای رونویسی می‌باشد که البته کارآیی پایینی دارد. یکی از راه‌کارهای مقابله با مشکلات فوق‌الذکر، استفاده از ساختارهای مولکولی کوچکی است که اثرات فاکتورهای رشد را تقلید می‌کنند. این اجزای مولکولی می‌توانند فاکتورهای برنامه‌ریزی را به نحوی تنظیم کنند که کارآمدی برنامه‌ریزی مجدد افزایش پیدا کند. در این روش مشکل ادغام ژنوم هم وجود ندارد (۴۳ و ۴۴).

سلول‌های بنیادی پر توان القائی از جهات بسیاری مشابه با سلول‌های بنیادی پر توان طبیعی هستند. از جمله‌ی این مشابهت‌ها می‌توان به تشابه بیان ژن‌ها و پروتئین‌های خاص سلول‌های بنیادی، الگوی متیلاسیون کروماتین، زمان دو برابر شدن، تشکیل اجسام رویانی (تشکیل ساختارهای شبه رویانی)، تشکیل تراتوما (تومورهایی حاوی بافت‌های مشتق از ۳ لایه‌ی زایای اندودرم، اکتودرم، مزودرم) و تشکیل کایمر زنده اشاره نمود.

سلول‌های پر توان حاصل از تحریک هدفمند

(STAP) (Stimulus-Triggered Acquisition of Pluripotency Cell) محققان اذعان داشتند که با

مواجه سلول‌های طحالی موش با محیط اسیدی PH=۵/۷ برای مدت کوتاه، می‌توان سلول‌های پرتوان ایجاد نمود که با افزایش سطح Oct-۴ مشخص گردید. در این تحقیق گرچه تنها ۲۵ درصد سلول‌ها بعد از تیمار با اسید زنده ماندند، ولی ۵۰ درصد از سلول‌های زنده به سلول‌های پرتوان تبدیل شدند. پس از تزریق سلول‌های STAP به جنین‌های موشی، سلول‌ها توانایی تمایز به طیف وسیعی از بافت‌ها و ارگان‌ها را نشان دادند. بعد از یک تا دو سال موش‌های کایمر سالم، بارور و نرمال تولید شدند. این سلول‌ها همچنین قادر به تمایز به سلول‌های خارج رویانی نیز بودند. به‌عبارتی توان آن‌ها از سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی پر توان القائی هم بالاتر بود. مشخص نیست که به چه دلیل تغییرات مشابه در داخل بدن به سادگی منجر به ایجاد حالات فوق‌الذکر نمی‌شوند. به نظر می‌رسد مکانیسم‌های مهاری در داخل بدن، القاء پرتوانی را مهار می‌کند (۴۵).

دورنمای آینده سلول‌های بنیادی در حوزه پزشکی

یکی از شناخته شده‌ترین روش‌های کنترل و درمان سرطان استفاده از شیمی درمانی می‌باشد. متأسفانه از عوارض جانبی این روش، از بین رفتن بسیاری از سلول‌های در حال رشد می‌باشد، چرا که داروهای مورد کاربرد در این روش، تفاوتی بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادی خون‌ساز قائل نمی‌شوند و تکثیر هر دو را محدود می‌نمایند. بنابراین استفاده از پیوند سلول‌های بنیادی ضروری می‌باشد (۲).

بیش از ۳۰ سال است که برای درمان بیماران مبتلا به لوکومیا و لنفوما از پیوند مغز استخوان استفاده می‌شود. در این روش مغز استخوان دهنده‌ی سالم که حاوی سلول‌های بنیادی عملکردی است، جایگزین سلول‌های از دست رفته‌ی بدن میزبان می‌شوند.

امروزه با بهره‌مندی از تکنولوژی تولید سلول‌های بنیادی پر توان القائی انسان و تکنولوژی‌های اصلاح ژن راه حلی برای به دست آوردن سلول‌های اتولوگ سالم به میزان کافی فراهم شده است (۱). به‌طور کلی نقش سلول‌های بنیادی در فرآیند ترمیم از طریق فراهم کردن یک اثر ضد التهابی، جایگزینی در بافت‌های آسیب دیده و تحریک بقیه‌ی سلول‌ها، جلوگیری از تشکیل جوشگاه، مهار آپوپتوز، توان تمایز به استخوان، غضروف، تاندون و لیگامنت می‌باشد. همچنین تعداد کم شاخص‌های MHC در سلول‌های بنیادی منجر به ایمنی‌زایی پایینی در آن‌ها می‌شود. به‌علاوه آن‌ها قادر به ترشح کموکین‌های خاصی به منظور افزایش تحمل و کاهش احتمال پس زدن بافت می‌باشند. همچنین سلول‌های پیوند شده تا حدودی با تحریک ایمنی به ازبین بردن سلول های سرطانی یاری می‌رسانند (۴۶). این خصوصیات، سلول‌های بنیادی را به‌عنوان کاندید مناسبی به‌منظور استفاده در تحقیقات مرتبط با درمان بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی (۴۷)، آسیب‌های وارده به مغز (۴۸)، قلب (۴۹)، رفع تاسی سر (۵۰)، نواقص بینایی (۵۱)، جایگزینی دندان افتاده (۵۲)، رفع ناشنوایی، بهبود و ترمیم نواقص عضلاتی- اسکلتی و ترمیم زخم معرفی نموده است (۵۳).

مدل سازی بیماری و تحقیقات مرتبط با داروها

توانایی سلول‌های بنیادی برای تولید بافت‌های بالغ عملکردی بستر مناسبی را در زمینه تحقیقات دارویی ایجاد نمود. با استفاده از این سلول‌ها محققان قادر به تولید رده‌های سلولی تمایزی هستند و می‌توانند داروهای جدید را پیش از تجویز و در محیط آزمایشگاه، به منظور آزمودن تداخل احتمالی بر روی هر نوع سلول مورد آزمایش قرار دهند. واضح است که استفاده از چنین رده‌های سلولی نیاز به استفاده از حیوانات را در تحقیقات کاهش می‌دهد (۵۴).

سنتز ارگان

از آنجایی که مطالعات بیانگر توانایی ساخت سلول‌هایی با منشاء هر سه لایه زایایی جنینی به کمک سلول‌های بنیادی می‌باشد، امکان استفاده از این سلول‌ها در ساخت بافت‌ها و ارگان‌ها وجود دارد (۵۵).

در ادامه به موفقیت‌هایی که در راستای درمان برخی از بیماری‌ها به کمک سلول‌های بنیادی حاصل شده است، اشاره خواهد شد.

درمان با سلول‌های بنیادی برای بیماری‌های هماتولوژیک

بیماری‌های خونی شامل طیف وسیعی از تغییرات حاد یا مزمن در رده‌ی سلول‌های خون‌ساز مانند: لوسمی، انمی، لنفوما، ملانوما می‌باشد. تعدادی از این بیماری‌ها تهدید کننده‌ی حیات می‌باشند. پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، به‌عنوان موفق‌ترین کاربرد سلول‌های بنیادی در دنیا شناخته شده است. در مقایسه با شیمی درمانی متداول، درمان با سلول‌های بنیادی دارای کارامدی بیشتر و اثرات مضر کم‌تری می‌باشد. خون بندناف، مغز استخوان و خون محیطی منابع اصلی سلول‌های بنیادی خون‌ساز هستند.

پیشرفت‌های اخیر در iPS انسانی حوزه‌ی جدیدی برای درمان بیماری‌های هماتوپوتیک حاد فراهم نموده است.

سلول‌های بنیادی خون‌سازهای حاصل قادر به تمایز به اجزای خونی بالغ اختصاصی شامل سلول‌های اریتروئید، پلاکت‌ها سلول‌های دندریتیک سلول‌های NC و سلول‌های T می‌باشد (۵۶).

درمان‌های به کمک سلول بنیادی برای اختلالات نورولوژیکی

مغز بالغ و سالم حاوی سلول‌های بنیادی عصبی است که برای حفظ تعداد خود و یا حفظ تعداد سلول‌های اجدادی تقسیم می‌شوند. آسیب‌های مربوط به مغز مانند سکته مغزی منجر به مرگ سلولی می‌شوند که با از دست دادن نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها در مغز مشخص می‌شود. برخی از اختلالات نورولوژیک به واسطه‌ی نقص در عملکرد سلول‌های گلیال یا نورون‌ها ایجاد می‌شود، می‌توان به بیماری پارکینسون (PD)،ALS، هانتیگتون (HD) و انواع سکته‌ها اشاره کرد. تاکنون برای این بیماری‌ها درمان قطعی مشخص نشده است. درمان به کمک سلول بنیادی پرتوان انسانی به‌عنوان درمان احتمالی مطرح شده است.

بیماری پارکینسون به واسطه مرگ نورون‌های دوپامینرژیک (DA) در ماده سیاه (substastion nigra) موجود در مغز میانی ایجاد می‌شود. جایگزینی نورون‌های DA آسیب دیده با سلول‌های بنیادی القائی به‌عنوان راهکاری جهت درمان این بیماری مطرح شده است. یافته‌ها نشان دهنده‌ی این است که سلول‌های بنیادی عصبی پیوند شده به مدل موشی پارکینسون، قادر به رفع نقص عملکرد رفتاری حیوان می‌باشد (۵۷).

درمان بیماری‌های قلبی

ناکارآمدی قلب مشکل پاتولوژیک رایجی می‌باشد که می‌تواند به دلایل مختلف از جمله انفارکتوس میوکارد و اختلالات قلبی مزمن ایجاد گردد. کاردیومیوسیت‌ها در پستانداران بالغ دارای توان بازسازی محدودی می‌باشند. بنابراین بازتوانی بسیار مشکل است. محدودیت درمان‌های رایج از جمله پیوند قلب به روشنی مشخص است. به‌همین دلیل درمان با واسطه‌ی سلول‌های بنیادی برای درمان مشکلات قلبی، بسیار نوید بخش می‌باشد. کاردیومایوسیت‌ها از دو طریق متفاوت در فرد تولید می‌شوند. تمایز از سلول‌های پرتوان انسانی و یا تمایز از رده‌های سوماتیک دیگر.

مطالعات حاکی از این است که استفاده از فاکتورهای پرتوانی قادر به بهبود کارآیی تمایز اختصاصی به کاردیومایوسیت می‌باشد. استفاده از مهندسی بافت به‌منظور طراحی ساختار سه بعدی با استفاده از اجزای ماتریکس خارج سلولی نیز می‌تواند در تمایز کاردیومایوسیت‌ها نقش داشته باشند. با وجود اینکه که در این حوزه پیشرفت‌های بسیاری حاصل شده ولی برای رسیدن به ترمیم قلب راه طولانی پیش رو می‌باشد (۵۸).

درمان با واسطه‌ی سلول‌های بنیادی به‌منظور تمایز به سلول‌های کبدی

برخی بیماری‌های کبدی مانند سیروز کبدی، هپاتیت ویروسی، هپاتوکارسینوما، می‌تواند منجر به نقص کبد به‌صورت غیر قابل برگشت شود (end stage liver disease-ESLD). پیوند کبد تنها درمان مؤثر می‌باشد. مشکلات مرتبط با سازگاری ایمنی و تعداد اندک اهدا کننده کبد، از جمله موانع این شیوه درمان می‌باشد. سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی، شامل سلول‌های بنیادی رویانی انسانی و سلول‌های بنیادی پر توان القائی انسانی، درمان‌های جایگزین برای بیماری‌های کبدی می‌باشد. مطالعات جدید نشان می‌دهد که سلول‌های رویانی انسان، هم در داخل آزمایشگاه و هم در داخل بدن قادر به تمایز به هپاتوسیت‌های عملکردی می‌باشند. متأسفانه کاربرد کلینیکی آن‌ها بدلیل مشکلات اخلاقی و ایمونولوژیک، محدود می‌باشد. این مشکلات به وسیله‌ی تولید سلول‌های بنیادی پر توان القائی انسانی به‌طور مستقیم از خود بیمار قابل رفع است. سلول‌های بنیادی پر توان القائی انسانی به‌طور موفق از سلول‌های سوماتیک از طریق برنامه‌ریزی مجدد سلولی و تولید هپاتوسیت‌های عملکردی تولید می‌شوند. هر چند که ظرفیت کلینیکی هپاتوسیت‌های حاصل از سلول‌های بنیادی پر توان القائی انسانی بسیار بالاست، ولی بررسی عملکرد آن‌ها در طول زمان همچنان مورد نیاز می‌باشد (۵۹ و ۶۰).

اصلاح ژن و درمان به کمک سلول‌های بنیادی

تکنولوژی اصلاح ژن در سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی ابزار مفیدی را برای تعدادی از بیماری‌های ژنتیکی فراهم نموده است. در واقع این تکنیک به‌منظور رفع اشکالات ژنتیکی موجود در سلول‌های بنیادی بیمار به‌منظور استفاده اتولوگ می باشد. اصلاح ژنی هدفمند جهش‌های پاتولوژیک در سلول‌های بنیادی پرتوان القائی بیماران، نوید بخش آینده‌ای روشن در طب ترمیمی می‌باشد. البته باید از این مسئله که روش‌های اصلاح ژنی هیچ جهش غیرقابل انتظاری را همراه نداشته باشد، اطمینان حاصل شود (۶۱).

نتیجه‌گیری

امروزه بیماری‌های قلبی- عروقی، اختلالات تحلیل برنده‌ی عصب و بیماری‌های کبدی منجر به تعداد زیادی مرگ و ناتوانی در دنیا می‌شود. سلول‌های بنیادی به‌واسطه دارا بودن قابلیت خودنوزایی و تمایز، قادر به تکثیر و تمایز به تمام سلول‌های بدن می‌باشند. امروزه محققان درصدد بررسی امکان کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های لاعلاج می‌باشند. این سلول‌ها به‌دلیل دارا بودن توانمندی منحصر به فرد، در ارتباط با تحقیقات درمانی و دارویی مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند.

به‌طور حتم دستیابی به یک روش درمانی مناسب مرتبط با سلول‌های بنیادی، نیازمند کسب دانش کافی و شناخت ماهیت و رفتار این سلول‌ها می‌باشد که خود منجر به ارتقاء شیوه‌های کشت داخل

آزمایشگاهی و رفع موانع بیولوژیک مرتبط با کاربرد بالینی آن‌ها می‌گردد. علیرغم تحقیقات فراوانی که در این راستا انجام شده است، همچنان بررسی‌های بیشتری به جهت تعیین رفتار این سلول‌ها در داخل بدن و ایده‌آل نمودن شیوه‌های درمانی مرتبط با بکارگیری آن‌ها در پزشکی ترمیمی و پزشکی فردی مورد نیاز است. این مهم مستلزم همکاری نزدیک متخصصان علوم پایه و بالینی می‌باشد.

References:

1.Sylvester KG, Longaker MT. Stem cell review and update. Arch Surg 2004; 139(1):93-9.
2.Nayoun K, Seok-Goo C. Clinical applications of mesenchymal stem cells. Korean J Intern Med 2013; 28(4):387-402.
3.Pera MF, Reubinoff1 B, Trounson A. Human embryonic stem cells. Journal of Cell Science 2000; 113(1):5-10.
4.Ji KH, Xiong J, Fan LX, et al. Multilineage Differentiation Capability Comparison between Mesenchymal Stem Cells and Multipotent Adult Progenitor Cells. Advanced Studies in Biology 2009; 1(1):25-35.
5.Simerman AA, Dumesic DA, Chazenbalk GD. Pluripotent muse cells derived from human adipose tissue: a new perspective on regenerative medicine and cell therapy. Clinical and Translational Medicine 2014; 3(1):12.
6.Jinlian Hua J, Qiu P, Zhu H, et al. Multipotent mesenchymal stem cells (MSCs) from human umbilical cord: Potential differentiation of germ cells. African Journal of Biochemistry Research 2011; 5(4):113-23.
7.Morizane A, Doi D, Kikuchi T, et al. Direct Comparison of Autologous and Allogeneic Transplantation of iPSC-Derived Neural Cells in the Brain of a Nonhuman Primate. Stem Cell Reports j 2013; 1(4):283-92.
8.Wong S. Stem Cells News Update: A personal Perspective. BJMG 2013; 16(2):7-16.
9.Januschke J, Näthke I. Stem cell decisions: A twist of fate or a niche market?. Semin Cell Dev Biol 2014.
10.Giebel B, Beckmann J. Asymmetric Cell Divisions of Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Meet Endosomes. Cell Cycle 2007; 6(18):2201-04.
11.Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM, Hu WS. Culture systems for pluripotent stem cells. Journal of Bioscience and Bioengineering 2005; 100(1):12-27.
12.Yeh JR, Nagano MC. Spermatogonial stem cell biomarkers: improved outcomes of spermatogonial transplantation in male fertility restoration? Expert Rev Mol Diagn 2009; 9(2):109-14.
13.Jeong D, McLean DJ, Griswold MD. Long-term culture and transplantation of murine testicular germ cells. J Androl 2003; 24(5):661-69.
14.Sujata L, Chaudhuri S. Stem Cell Niche, the Microenvironment and Immunological Crosstalk. Cellular & Molecular Immunology 2008; 5(2):107-12.
15.Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. NATURE 2006; 441(7097):1075-79.
16.Y. Maeda H. Recent Developments of Functional Scaffolds for Craniomaxillofacial Bone Tissue Engineering Applications. The ScientificWorld Journal 2013; 863157.
17.Boyer LA, Lee TI, Cole MF, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. Cell 2005; 122(6):947–56.
18.Misna L, Lucas J. Stem Cell Based Treatments and Novel Considerations for Conscience Clause Legislation. Indiana Health Law Review 2010; 8(2):471-96.
19.Spinelli V, Guillot PV, De Coppi P. Induced pluripotent stem (iPS) cel from human fetal stem cells (hFSC). Organogenesis 2013; 9(2):101-10.
20.Monti M, Perotti C, Del Fante C, et al. Stem cells: sources and therapies. Biol Res 2012; 45(3):207-14.
21.Zhao Y, Wang H, Mazzone T. Identification of stem cells from human umbilical cord blood with embryonic and hematopoietic characteristics. Exp Cell Res 2006; 312(13):2454-64.
22.Secco M, Zucconi E, Vieira NM, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord: Do not discard the cord. Neuromuscular Disorders 2008; 18(1):17-18.
23.Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature 2002; 418(6893):41–9.
24.Samuel, JK. Functional Recovery of Spinal Cord Injury Following Application of Intralesional Bone Marrow Mononuclear Cells Embedded in Polymer Scaffold. Journal of Stem Cell Research & Therapy 2011; 1(3).
25.Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al. Improved

liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. Stem Cells 2006; 24(10):2292-8.
26.Jadlowiec C, Brenes RA, Li X, et al. Stem cell therapy for critical limb ischemia: what can we learn from cell therapy for chronic wounds?. Vascular 2012; 20(5):284-9.
27.Subrammaniyan R, Amalorpavanathan J, Shankar R, et al. Application of autologous bone marrow mononuclear cells in six patients with advanced chronic critical limb ischemia as a result of diabetes: our experience. Cytotherapy 2011; 13(8):993–9.
28.Ratajczak MZ, Machalinski B, Wojakowski W, et al. A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent Oct-4(+) stem cells in adult bone marrow and other tissues. Leukemia 2007; 21(5): 860-7.
29.Barrilleaux B, Phinney DG, Prockop DJ, et al. Review: ex vivo engineering of living tissues with adult stem cells. Tissue Eng 2006; 12(11):3007-19.
30.Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA . Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Circ Res 2007; 100(9):1249–60.
31.Simerman AA, Dumesic DA, Chazenbalk GD. Pluripotent muse cells derived from human adipose tissue: a new perspective on regenerative medicine and cell therapy. Clinical and Translational Medicine 2014; 3:12.
32.Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. Experimental & Molecular Medicine 2013; 45:54.
33.Galli D, Vitale M, Vaccarezza M. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cell Differentiation toward Myogenic Lineages: Facts and Perspectives. Biomed Res Int 2014; 762695.
34.Buenrostro D, Park SI, Sterling JA. Dissecting the Role of Bone Marrow Stromal Cells on Bone Metastases. Biomed Res Int 2014; 875305.
35.Egashira T, Yuasa S, Fukud K. Novel Insights into Disease Modeling Using Induced Pluripotent Stem Cells. Biol Pharm Bull 2013; 36(2):182-8.
36.Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Mutilineage cells derived from humanadipose tissue: aputative source of stemcells for tissue engineering. Tissue Engineering 2001; 7(2):211-6.
37.Chuang TT. Neurogenesis in mouse models of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2010; 1802(10):872-80.
38.Ieda M. Direct reprogramming into desired cell types by defined factors. Keio J Med 2013; 62(3):74-82.
39.Inoue H, Nagata N, Kurokawa H, et al. iPS cells: a game changer for future medicine. EMBO J 2014; 33(5):409-17.
40.Wu M, Chen G, Hu B. Induced pluripotency for translational research. Genomics Proteomics Bioinformatics 2013; 11(5):288-93.
41.Zhou H, Wu S, Joo JY, et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Using Recombinant Proteins. Cell Stem Cell 2009; 4(5):381-4.
42.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.
43.Sachamitr P, Hackett S, Fairchild PJ. Induced pluripotent stem cells: challenges and opportunities for cancer immunotherapy. Front Immunol 2014; 5:176.
44.Fernandez Tde S, de Souza Fernandez C, Mencalha AL. Human induced pluripotent stem cells from basic research to potential clinical applications in cancer. Biomed Res Int 2013; 430290.
45.Williams JS, Xiao Y, Brownell I. Low pH reprograms somatic murine cells into pluripotent stem cells: a novel technique with therapeutic implications. Cancer Biol Ther 2014; 15(6):675-7.
46.Zhang Z, Huang B, Gao F, et al. Impact of Immune Response on the Use of iPSCs in Disease Modeling. Curr Stem Cell Res Ther 2014.
47.Androutsellis-Theotokis A, Rueger MA, Park DM, et al. Targeting neural precursors in the adult brain rescues injured dopamine neurons. Proc Natl Acad. Sci 2009; 106(32):13570-5.
48.Androutsellis-Theotokis A, Rueger MA, Mkhikian H, et al. Signaling pathways controlling neural stem cells slow progressive brain disease. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2008; 73:403-10.
49.Francis DP, Mielewczik M, Zargaran D, et al. Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in heart disease: Discrepancies and contradictions. International journal of cardiology 2013; 168(4):3381-403.
50.Mokos ZB, Mosler EL. Advances in a rapidly emerging field of hair follicle stem cell research. Coll Antropol 2014; 38(1):373-8.
51.Borooah S, Phillips MJ, Bilican B, et al. Using human induced pluripotent stem cells to treat retinal disease. Prog Retin Eye Res 2013; 37:163-81.
52.Otsu K, Kumakami-Sakano M, Fujiwara N, et

al. Stem cell sources for tooth regeneration: current status and future prospects. Front Physiol 2014; 10.3389.
53.Weltner J, Trokovic R, Otonkoski T. Induced pluripotent stem cells (iPS) in medical research. Duodecim 2014; 130(8):785-92.
54.Christ G, Saul JM, Furth ME, et al. The Pharmacology of Regenerative Medicine. Pharmacol Rev 2013; 65(3):1091-133.
55.Csobonyeiova M, Polak S, Koller J, et al. Induced pluripotent stem cells and their implication for regenerative medicine. Cell Tissue Bank 2014.
56.Giarratana MC, Kobari L, Lapillonne H, et al. "Ex vivo generation of fully mature human red blood cells from hematopoietic stem cells". Nat Biotechnol 2005; 23(1):69-74.
57.Dailey T, Tajiri N, Kaneko Y, et al. Regeneration of neuronal cells following cerebral injury. Front Neurol Neurosci 2013; 32:54-61.
58.Fuentes T, Kearns-Jonker M. Endogenous cardiac stem cells for the treatment of heart failure. Stem Cells Cloning 2013; 6:1-12.
59.Yi F, Qu J, Li M, et al. Establishment of hepatic and neural differentiation platforms of Wilson's disease specific induced pluripotent stem cells. Protein Cell 2012; 3(11):855-63.
60.Chen YF, Tseng CY, Wang HW, et al. Rapidgeneration of mature hepatocyte-like cells from human inducedpluripotent stem cells by an efficient three-step protocol. Hepatology 2012; 55: 1193-203.
61.Xu XL, Yi F, Pan H, et al. Progress and prospects in stem cell therapy. Acta Pharmacologica Sinica 2013; 34(6):741-46.

ISMJ 2014; 17(4): 733-747

Review Article

Stem cells in review

M. Zahiri [1,2*], Sh. Shafikhodaii [1], H. Keshavarz [1]

[1] The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN
[2] Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

(Received 14 May, 2014 Accepted 19 Jul, 2014)

Absract

In recent years, many progresses have been made in the field of the stem cell researches that is a promising novel therapeutic strategy for the incurable disease. These cells exist in all multicellular organisms, having an ability to divide and differentiate into a diverse range of specialized cell types and they also can replace the lost and damaged cells. Stem cell's property of self-renewal and their potency have been proposed a promising usage of these cells in the future in regenerative medicine, cell therapy and drug researches. Recent technologies provide an unlimited source of autologous and non-autologous stem cells. Stem cell therapy has some restrictions so further research to improve our biological understanding is essential. In present paper, basic concepts, applications, limitations and the prospect of using stem cells for future use have been reviewed.

Key words: Stem Cells, Biology, Clinical Application

***Address for correspondence*:** The Persian Gulf marine Biotechnology Research Center, the Persian Gulf biomedical research center, Bushehr University of medical sciences, Bushehr, IRAN. Email: m.zahiri@bpums.ac.ir