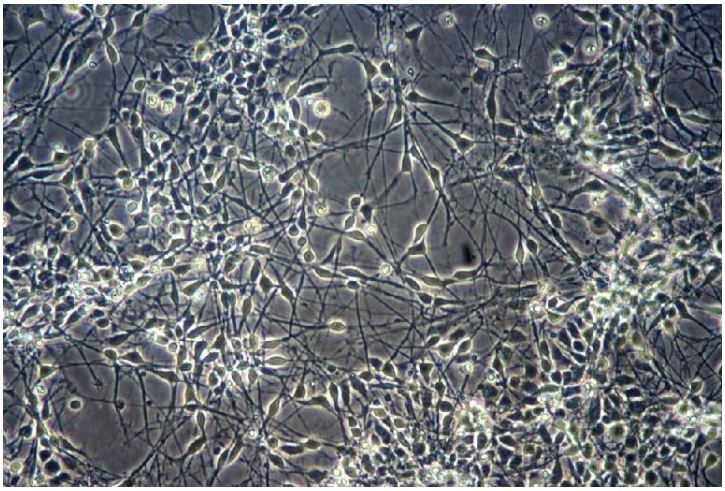
بسمه تعالی

سلول های بنیادی و کاربرد های آن



ستاد توسعه علوم و فناوری های سلول بنیادی

مقدمه

سلول بنیادی نامی کلی است و به گروهی از سلول های بدن گفته می شوند که دارای چند ویژگی مهم می باشند:

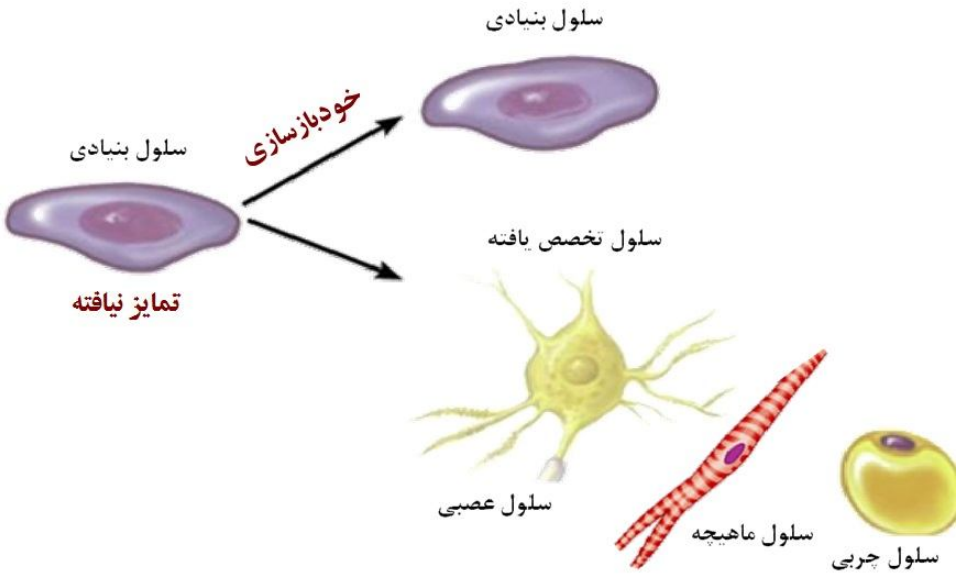
1) این سلول ها تخصص نیافته هستند.

2) مجددا در بدن از طریق تقسیم سلولی خود را تولید و تکثیرمی کنند.

3)عمری طولانی دارند.

4) در شرایط آزمایشگاهی، می توان آنها را به سلول هایی متخصص با اعمال و فعالیت مشخص تبدیل کرد. به عبارتی در محیط کشت و در مجاورت عوامل مغذی خاصی با دست کاری یک سلول بنیادی در حالت پایه, در سلول ژن هایی را فعال نموده و سلول بنیادی مجبور به ایجاد عواملی پروتئینی در داخل و سطح خود می شود و در نهایت به یک سلول مشخص تبدیل می شود . سلول های بنیادی تقریبا در همه بافت های بدن یافت می شوند و به نوعی مسئول ترمیم آنها هستند. این سلول ها دارای انواع متفاوتی می باشند. بدون توجه به انواع سلول های بنیادی این خواص در همه آنها دیده می شود.سلول بنیادی مادر تمام سلولها است و توانایی تبدیل به تمام سلولهای بدن را دارا می باشد. این سلولها واجد توانایی خود نوسازی (Self Renewing) و تمایز (Differentiating)به انواع سلولها از جمله سلولهای خونی، قلبی، عصبی و غضروفی هستند. هم چنین در بازسازی و ترمیم بافت های مختلف بدن بدنبال آسیب و جراحت موثر بوده و می توانند به درون بافتهای آسیب دیده ای که بخش عمده سلولهای آنها از بین رفته است، پیوند زده شوند و جایگزین سلولهای آسیب دیده شده و به ترمیم و رفع نقص در آن بافت بپردازند.خود نوزایی، به معنای تکثیر و حفظ توان تکوینی برای تمایز به انواع دیگر سلول ها می باشد. سلول های بنیادی در مراحل مختلف تکوینی قرار دارند و در نتیجه درجات متفاوتی از خود نوزایی و تمایز را نشان می دهند. به دلیل توانایی منحصر به فرد سلولهای بنیادی، این سلولها

امروزه از مباحث جذاب در زیست شناسی و علوم درمانی می باشند. هم چنین تحقیقات در این زمینه دانش ما را درباره چگونگی رشد و تکوین یک اندام از یک سلول منفرد افزایش داده است و مهمتر آنکه به فهم مکانیزم جایگزینی سلولهای سالم با سلول های آسیب دیده کمک نموده است.



سلولهای بنیادی تهیه کننده سلولهای جدید هستند. وقتی که سلولهای بنیادی تقسیم میشوند، می توانند سلولهای مانند خودشان تولید کنند و یا میتوانند سلولهای دیگری از نو دیگر تولید کنند. برای مثال سلولهای بنیادی پوست میتوانند سلولهای بنیادی پوست بیشتری بسازند یا میتوانند سلولهایی مختلف دیگری در پوست بسازند که کار مخصوص به خودشان را دارند مثل ساختن رنگدانه ها ی ملانین .چرا سلولهای بنیادی در سلامت ما مهم هستند ؟وقتی که ما زخمی یا بیمار میشویم ، سلولهایمان هم صدمه میبینند یا از بین میروند. زمانی که این اتفاق میافتد، سلولهای بنیادی فعال میشوند . سلولهای بنیادی مسئول ترمیم کردن بافتهای صدمه دیده و جایگزین کردن سلولهایی که بطورنرمال میمیرند هستند. اینگونه است که سلولهای بنیادی ما را سلامت نگاه میدارند و باعث جلوگیری از پیری زودرس ما میشوند.

بر اساس توان تمایزی و برگشت پذیری آنها، سلولها را می توان به انواع زیر تقسیم کرد:

1-همه توان (totipotent): سلول هایی هستند که می توانند همه سلول ها اعم از سلول های فرد و بافت های خارج جنینی را بسازند مانند بلاستومرهای یک جنین دو سلولی که هر سلول آن می تواند یک فرد کامل را بسازد.

2- پر توان (pluripotent): سلول هایی هستند که می توانند غالب یا همه سلول های فرد را بسازند، ولی قادر به ایجاد بافتهایخارج جنینی نیستند. سلول های بدست آمده از توده سلولی داخلی(ICM) جنین در مرحله بلاستوسیست و سلول هایی که از گناد های جنینی بدست می آیند و به آنها سلول های زاینده جنینی گفته می شوند و سلول های کارسینومای جنینی مشتق از تراتوکارسینوما نیز جزو این دسته اند.

3- چند توان(multipotent): تعداد محدودتری از انواع سلول ها را ایجاد می کنند مانند سلول هایی بنیادی موجود در بافت های بزرگسالان.

انواع سلول های بنیادی:

به طور کلی از لحاظ منشا، سلول های بنیادی دارای دو منشا جنینی و بزرگسال هستند. سلولهای بنیادی جنینی(ES)را می توان در مرحله تشکیل بلاستوسیست استخراج نمود، به این ترتیب که در این مرحله گروهی از سلولها به صورت توده داخلی(ICM) به چشم می خورند که پس از استخراج و کشت ،سلول های بنیادی جنینیESC نامیده می شوند و به لحاظ ظرفیت تمایزی پرتوان یا Pluripotent می باشند یعنی به غیر از جفت و پرده های خارج جنینی، می توانند تمام ساختارهای های جنینی را به وجود آورند .

دسته دیگر، سلول های بنیادی بزرگسالان هستند که در بسیاری از بافت های تخصصی بدن از جمله مغز، مغز استخوان، کبد، پوست، لوله گوارش، قرنیه و شبکه چشم و حتی پالپ عاج دندان نیز یافت می شوند.در اغلب بافت‌های افراد بزرگسال، سلول‌های بنیادی وجود دارند که وظیفه آن‌ها جایگزینی مداوم سلول‌های از بین رفته با سلول‌های تازه و جوان است .بافت‌هایی مانند پوست، عضله، روده و مغز استخوان از جمله بافت‌هایی هستند

که دارای سلول‌های بنیادی ویژه بافت و یا سلول های بنیادی بزرگسالان هستند .در مغز استخوان، روزانه میلیاردها سلول خونی توسط سلول‌های بنیادی خون‌ساز تولید می‌شوند.سلول‌های بنیادی بزرگسالان ویژه بافت هستند، به این معنی که این سلول‌ها قادرند به انواع سلول‌های موجود در آن بافت تبدیل شوند و به خودی خود قادر نیستند به سلول‌های موجود در خارج از آن بافت تبدیل شوند. هر چند مطالعات نشان می‌دهند که بافت‌هایی همانند قلب نیز دارای سلول‌های بنیادی هستند ولی عملکرد و نوع آن‌ها کاملا مشخص نشده است. اصطلاح سلول‌های بزرگسالان طیف کاربردی وسیعی از سلول‌های بنیادی به دست آمده از بافت‌های جفت، خون بند ناف تا مغز استخوان را شامل می‌شود.

در پزشکی امروزه تنها در چند بیماری محدود از سلول‌های بنیادی ویژه بافت به صورت گسترده‌ای استفاده می‌شود. این موارد شامل استفاده از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مغز استخوان و خون بند ناف برای درمان سرطان‌ها، سلول‌های بنیادی پوست برای درمان سوختگی‌ها و سلول‌های بنیادی لیمبال برای درمان نقص سلول‌های لیمبال قرنیه است. در همه این بیماری‌ها از سلول‌های بنیادی خود بافت برای ترمیم همان بافت استفاده می‌شود.نوع دیگری از سلول‌های بنیادی بزرگسالان، سلولی است به نام سلول بنیادی مزانشیمی که آن را می‌توان از بافت‌های مختلفی از جمله مغز استخوان به دست آورد. این سلول‌ها قادرند به سلول‌های استخوانی، غضروفی و چربی تبدیل شوند .این سلول‌ها همچنین ممکن است در ترمیم سایر بافت‌ها نیز کمک کننده باشند .در حال حاضر مطالعات حیوانی گسترده‌ای در حال انجام است که تاثیر این سلول‌ها در درمان آرتروز و شکستگی‌های دیر جوش و یا جوش نخورده مورد ارزیابی قرار دهند. این سلول‌ها همچنین ممکن است قادر باشند که سیستم ایمنی افراد را نیز تنظیم نمایند.

سلولهای بنیادی جنینی (ES)

برای اولین بار در حدود 20 سال پیش، سلولهای بنیادی جنینیموشی، در محیط آزمایشگاه از بلاستوسیست در حال رشد، از توده سلولی داخلی توسط دو دانشمند به نامهای Martin و Evans در سال 1981 جدا شد. سلولهای بنیادی جنینی به طور اختصاصی قادر به تشکیل هر سه لایه جنینی در محیط آزمایشگاه بودند آنها

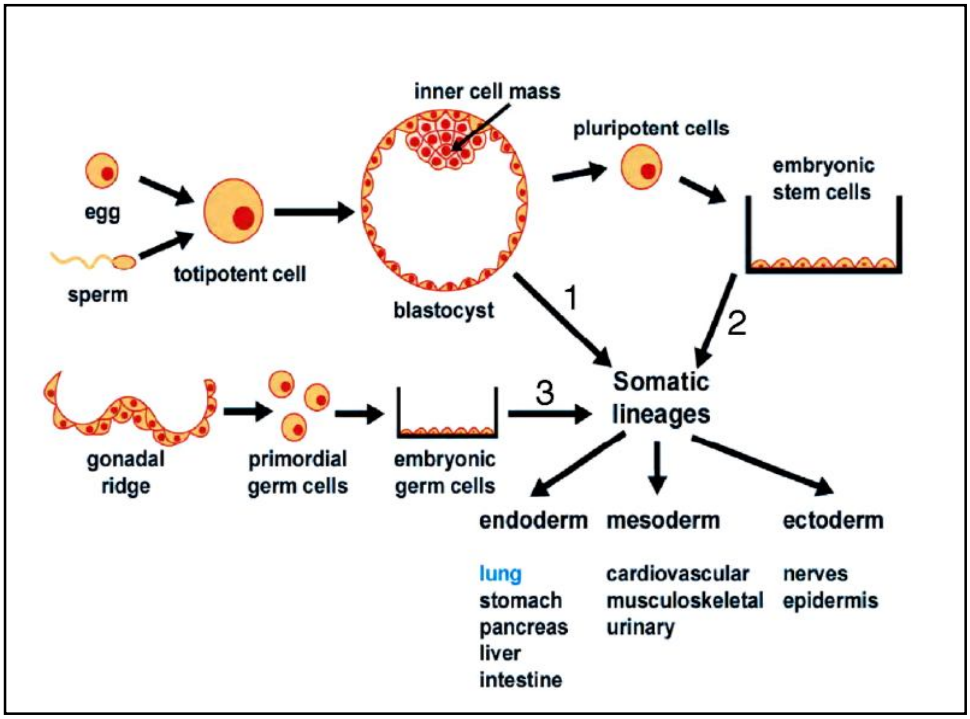
همچنین قادر بودند در محیط کشت به صورت تمایز یافته تحت تقسیمات متقارن تکثیر شده و یک جمعیت سلولی هموژن (خالص) را ایجاد کرده و همچنان خصوصیات ژنتیکی خود را حتی در کشت طولانی مدت در محیط آزمایشگاهی حفظ کنند.

سلولهای بنیادی جنینی خود براساس پتانسیل تمایزی و زمان جداسازی از بلاستوسیست، به چند گروه تقسیم میشوند:

1)سلولهای بنیادی جنینی جداشده از جنین اولیه در مرحله مرولا(4-2روزهای اولیه گاسترولاسیون)همه توان بوده و قادر به تشکیل هر نوع سلول یا اندام خارج جنینی مثل جفت و حتی جنین کامل می‌باشند.

2)سلولهای بنیادی جنینی گرفته شده از جنین مسن‌تر، در مرحله بلاستوسیست (روز 7ـ5 گاسترولاسیون در انسان) سلولهای‌پر توانهستند ودارای پتانسیل تمایز به بافتهای مختلف بدن بوده ولی‌قادر به‌ایجاد جفت نبوده وهمچنین نمی‌توانند یک جنین کامل را ایجادنمایند.

3)سلولهای بنیادی مسن‌تر از مرحله قبل‌چند توانبوده که قادر به ایجاد انواع سلولهای بافتیمی‌باشند.



شکل 1- تصویر شماتیک از محل سلولهای بنیادی جنینی در بلاستوسیست اولیه. سلولهای بنیادی جنینی از توده سلولی داخلی جدا شدهاند و آنها قادر به تشکیل هر سه لایه جنینی می باشند.

سلول های بنیادی جنینی(ES) همراه با منشاشان تعریف می شوند. این سلول ها از مرحله بلاستوسیست جنین بدست می آیند. بلاستوسیست مرحله از تکوین پیش از لانه گزینی در پستانداران است که معمولا چهار تا پنج روز بعد از لقاح ایجاد می شود. در این مرحله جنین 200-100سلول دارد و به صورت کره ای تو خالی است، این کره متشکل از یک لایه بیرونی به نام تروفواکتودرم است که به طور معمول پس از لانه گزینی در رحم، بخشی از جفت را می سازد. همچنین درون این کره مجتمعی از سلول ها به نام توده سلولی داخلی وجود دارد. روش های کشت سلول

های بنیادی جنینی موش که از سلول های بنیادی جنینی توده سلولی داخلی بلاستوسیست بدست می آیند حدود 20 سال پیش گزارش شده اند و تا کنون نیز تغییرات اندکی داشته اند. برای اولین بار تولید سلول های بنیادی جنینی انسانی در سال 1998 توسط تامسون و همکارانش گزارش شد. علاوه بر این مطالعه سلول های کارسینومای جنینی موشی و انسانی به تولید و رشد سلول های بنیادی جنینی کمک نموده است. تا کنون تنها از سه گونه از پستانداران سلول های بنیادی جنینی با توان خود نوسازی و کشت های طولانی مدت بدست آمده است که عبارتند از موش، میمون و انسان. در موش بازدهی تولید سلول های بنیادی جنینی، تحت تاثیر نژاد ژنتیکی موش، شرایط کشت و عواملی است که بر موش های آبستن اثر می گذارد.تا کنون از نژادهای محدودی، سلول های بنیادی جنینی بدست امده است.رده های سلولی پر توان مشتق از موش مدل مناسبی برای تحقیق پیرامون تمایز سلولی مهره داران است و سیستم مهمی را برای تغییرات ژنتیکی فراهم می کند. به دلیل این کاربردهای سودمند، کوشش های فراوانی برای تولید سلول های بنیادی جنینی و سلول های زاینده جنینی گونه های دیگر صورت گرفته است. علاوه بر این تا کنون از گونه های دیگر نیز سلول های بنیادی جنینی تهیه شده است که از ان جمله می توان به موارد: گورخرماهی، جوجه، خرگوش، رت، هامستر، خوک، گاو و گوسفند اشاره کرد.

تولید رده های سلولی پر توان، از مهره دارانی غیر از موش، اثر عمیقی بر مطالعات مراحل اولیه تکوین نظیر دودمان سلولی متعهد شده و نشانه گذاری ژنتیکی و بخصوص تغییر ژنتیکی در گونه های اهلی داشته است. اما تا کنون تولید فرد کامل از سلول های بنیادی جنینی سایر گونه ها غیر از موش گزارش نشده است.در حقیقت منشا سلول های بنیادی جنینی مشخص نیست و معلوم نیست که ایا سلول های بنیادی جنینی، سلول هایی در توده سلولی داخلی بلاستوسیست هستند و یا آنکه همان توده سلولی داخلی بلاستوسیست تحت شرایط آزمایشگاهی تبدیل به سلول های بنیادی جنینی می شوند. به هر حال برای اهداف تحقیقاتی، تعریف یک سلول بنیادی جنینی، بیش از سلول بنیادی با توان تقسیم زیاد مشتق از جنین است که می تواند می تواند تقریبا به تمام سلول های بدن تمایز یابد. بنابراین

بیان نکات با اهمیت و خاص در تعریف سلول های بنیادی جنینی ضروری است. بر اساس تعریف اسمیت که مطالعات فراوانی بر سلول های بنیادی جنینی موشی دارد، مشخصات زیر را برای تعریف سلول های بنیادی جنینی ضروری می داند:

1- از توده سلولی داخلی و یا اپی بلاست بلاستوسیست مشتق شده باشند

2- دارای توان تقسیم متقارن نامحدود و بدون تمایز باشد و در عین حال توان تمایزی را حفظ نماید

3- دارای کاریوتایپ طبیعی کروموزومی بوده و این حالت را نیز حفظ نماید.

4- سلول های بنیادی جنینی پرتوان بتوانند انواع سلول تمایز یافته که از سه لایه زاینده اولیه جنین است را بوجود آورند.

5- طی تکوین دارای توان ادغام در تمام بافت های جنینی باشد

6- دارای توان تولید دودمان زاینده که در نهایت اسپرم و تخمک را می سازند باشد.

7- کلون زایی به این معنی که یک سلول منفرد دارای توان تولید یک کلونی متشکل از سلول هایی با خواص ژنتیکی یکسان باشد.

8- بیان فاکتور نسخه برداری oct-4 . این فاکتور سبب تحریک یا مهار دسته ای از ژن ها می شود که سلول های بنیادی جنینی را در حالت تکثیری و غیر تمایزی نگه می دارد.

9- بتوان آن را به تکثیر یا تمایز القا کرد.

10- فاقد نقطه کنترل G1 باشد. سلول های بنیادی جنینی، بیشتر زمانشان را در فاز S هستند.

11- سلول های بنیادی جنینی،غیر فعال شدن کروموزوم X را نشان نمی دهند.

سلولهای بنیادی بالغ(Adult Stem Cells)

سلول های بنیادی که پس از دوره جنینی در بافت های بدن (مثل پوست , مغز , عضلات , عروق خونی ,قلب , مغز استخوان, کبدو سایر بافت ها) و هم چنین در خون بند ناف یافت می شوند. سلول های بنیادی بالغ موجود در بافت های بدن مسئول تولید و ترمیم همان بافت هستند. به نظر می رسد سلول های بنیادی بالغ می توانند بسته به فراهم سازی شرایط مناسب, به سایر سلول های تمایز یابند. فرایند ایجاد سلول های تخصصی از سلول های بنیادی را تمایز می نامند. قدرت تمایزی سلول های بنیادی بالغ از انواع جنینی کمتر است. سلولهای بنیادی بالغ، سلولهای سوماتیکی هستند که از بافتهای مختلف بدن جدا شده و بسته به محلی که این سلولها در آن ساکن هستند، دارای خصوصیات متفاوتی می باشند. عمل مهم این سلولها در بافتهای مختلف، تولید مجدد سلولهای اختصاصی بالغ آن بافت است. بنابراین این سلولها در همه اندامها و بافتها درسرتاسر زندگی یافت می شوند و سلولهای موجود درآن بافت را در طول زندگی موجود زنده حفظ، نگهداری و پشتیبانی می کنند. این سلولها به طور مشخصی چند توان بوده و سلولهای حاصل از تقسیم آن سلولهایی است که تا حدودی متمایز شده و تحت عنوان سلولهای بینابینی یا پیش ساز می باشند. این سلولها به طور مکرر تقسیم شده و با افزایش تقسیمات سلولی، پتانسیل تمایزی آنها کمتر شده و بیشتر به سمت سلولهای بالغ با سرنوشت مشخص شده پیش می روند.

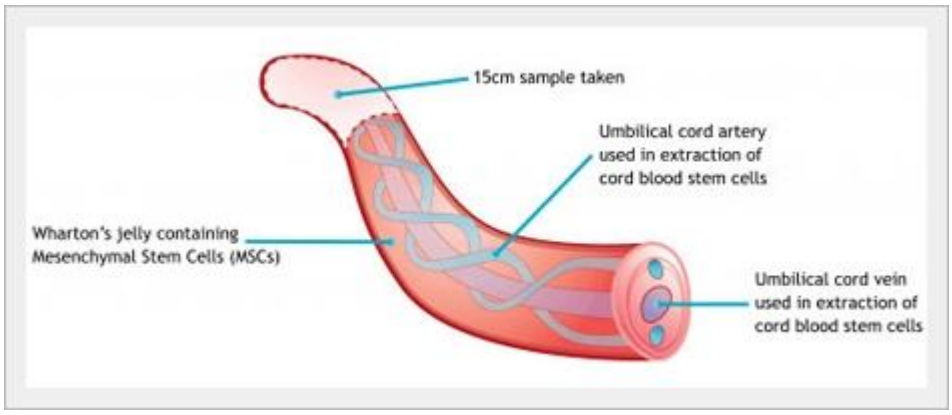
سلولهای بنیادی بند ناف(cord blood stem cells)

خون بندناف خونی است که پس از تولد در بند ناف و جفت باقیمانده و دور ریخته می شود. این خون غنی از سلولهای بنیادی است .

اولین پیوند خون بند ناف در سال 1988 میلادی در فرانسه و توسط دکتر گلوکمن به یک کودک مبتلا به کم خونی فانکونی (یک نوع کم خونی مادرزادی) انجام گرفت و به این ترتیب تا به امروز صد ها پیوند موفق خون بند ناف صورت گرفته است و مراکز بزرگ ذخیره این سلولها در کشور های مختلف جهان تاسیس گردیده است .مرورآمار منتشر شده نشان می دهد که هر ساله حدود 30000 بیمار با بیماریهایی که با پیوند سلولهای بنیادی مغز استخوان، قابل درمان هستند در سال شناسائی می شوند و حدود 75 درصد این بیماران قادر به یافتن یک داوطلب مناسب برای اهداء خون مغز استخوان نیستند. از سوی دیگر جستجوی مراکز ثبت اهدا کنندگان مغز استخوان زمان بسیاری به خود اختصاص می دهد به این ترتیب ذخیره خون بندناف زمان را کوتاه ومیزان اهدا کننده را بیشتر می سازد و به این ترتیب زمان را برای مبتلایان به لوسمی های حاد، کم خونی ها و نقایص ایمنی که در زمان کوتاهی می میرند کوتاهتر می کند. امروزه تحقیقات گسترده ای به منظور درمان بیماریها و ضایعات عصبی، ترمیم بافتهای آسیب دیده قلبی و استخوانی، ترمیم سوختگیها و ضایعات پوستی، ترمیم لوزالمعده وترشح انسولین و ترمیم سایر بافت های آسیب دیده با استفاده از سلولهای بنیادی مغز استخوان، خون بندناف و سایر سلولهای بنیادی یک فرد بالغ درحال انجام است .ترمیم لوزالمعده وترشح انسولین و ترمیم سایر بافت های آسیب دیده با استفاده از سلولهای بنیادی مغز استخوان، خون بندناف و سایر سلولهای بنیادی یک فرد بالغ درحال انجام است.

سلولهای بنیادی بند ناف بلافاصله بعد از تولد از خون بند ناف بدست می آیند این سلولها نسبت به سلولهای بنیادی مغز استخوان بالغین و بچه ها نابالغ تر و نسبت به سلولهای بنیادی جنینی مسن تر یا بالغ تر می باشد.

این سلولها چند توان بوده با خاصیت چسبندگی بالا و به آهستگی در محیط کشت ثابت می شوند. این سلولها حاوی آنتی ژنهای مخصوص سلولهای بنیادی از جمله CD13 ، CD29،CD44 بوده ولی آنتی ژنهای سلولهای خون ساز را بیان نمی کنند و دارای سطح پایینی از بیان آنتی ژنهای سلولهای استخوانی بوده و در مقایسه با سلولهای بنیادی مغز استخوان فاقد بیان آنتی ژنهای عصبی می باشند . سلولهای بنیادی بندناف اخیرا به عنوان یک منبع سلولی منحصر به فرد برای ترمیم لوسمی و بقیه بیماری های خونی شناخته شده و با وجودیکه حاوی سلولهای ایمنی میباشد ولی تشکیل واکنش قوی در مقابل سلولهای میزبان نمی کند.



سلولهای بنیادی مغز استخوان

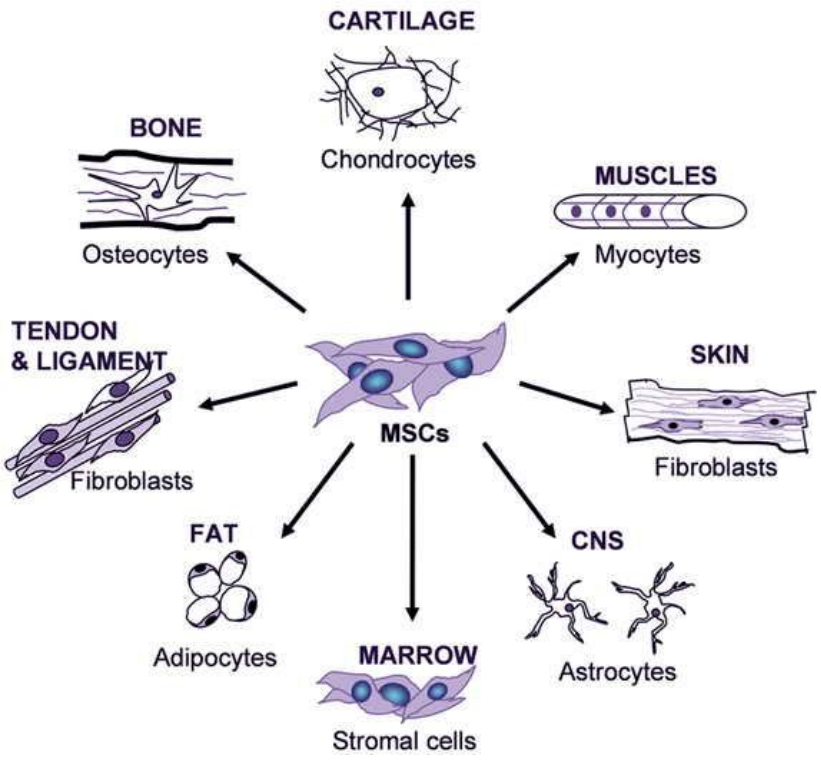
همانطور که قبلاً ذکر شد، استرومای مغز استخوان بافت پیچیده ای است که از رگ های خونی، انواع سلولهای بافت همبند از جمله سلولهای اندوتلیالی، سلولهای ماهیچه صاف، آدیپوسیتها، سلولهای استخوانی و استرومایی تشکیل شده است. در فضای خارج رگی مغز استخوان، یک شبکه فشرده از سلولها، شامل سلول های محیطی مغز استخوان وجود دارد که سلولهای بنیادی مغز استخوان در این ناحیه قرار دارند. این سلولها شامل انواع سلولهای زیر می باشد:

1- سلولهای بنیادی خون ساز (Hematopoietic Stem Cells: HSC)

سلولهای بنیادی خونساز، سلولهای چند توان بوده که به صورت ذخیره سلولی برای انواع سلولهای خونی در مغز استخوان وجود دارند. این سلولها قادر به ایجاد انواع سلولهای خونی بالغ از جمله اریتروسیتها، گرانولوسیتها، مونوسیتها، ماست سل ها، لنفوسیت ها و مگاکاریوسیتها می باشند. تعداد این سلولها در مغز استخوان بسیار محدود بوده ودر واقع به ازای هر 10^4 سلول مغز استخوان یک سلول بنیادی خونساز وجود دارد ولی این سلولها به اتکاء ظرفیتشان برای خود تجدیدی، یک پشتیبانی قوی را در سرتاسر زندگی موجود زنده برای سلولهای خونی فراهم می آورند. این سلولها، علاوه بر توانایی تمایزشان به انواع سلولهای خونی بالغ، قادر به ایجاد سلولهای تخم مرغی کبدی نیز می باشند.

2- سلولهای بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells: MSCs)

سلولهای بنیادی مزانشیمی، سلولهای چند توان هستند که توانایی تمایز به انواع دودمانهای بافت همبند از جمله آدیپوسیت، کندروسیت و استئوسیت را دارا می باشند. این سلولها قادرند ظرفیت تمایزشان را همچنان در محیط خارج از بدن (محیط کشت) حفظ نمایند.وجود سلولهای بنیادی مزانشیمی با ظرفیت تمایز به فیبروبلاستها و دیگر سلولهای بافت همبند برای اولین بار توسط Friedenstein در سال 1965 مطرح شد. او عنوان کرد که مغز استخوان شامل سلولهای پیچیده ای با مورفولوژی فیبروبلاستی شکل است که به صورت کلنی رشد کرده و توانایی تمایز به سلولهای استخوانی و غضروفی را داراست. او همچنین عنوان کرد که این سلولها در محیط کشت 30-20 مرحله تقسیم شده وهمچنان پتانسیل تمایز خود را حفظ می کنند. Pittenger در سال 1999 عنوان کرد که MSCs تنها 0/001- 0/01 درصد از کل سلولهای هسته دار مغز استخوان را تشکیل می دهد ، در استرومای مغز استخوان این سلولها و پیش سازهایشان در مراحل مختلف تمایز از جمله سلولهای فیبروبلاست، آدیپوسیت و سلولهای استئوژنیک می باشد. قدرت تکثیر این سلولها با بالا رفتن تعداد پاساژ در محیط کشت کاهش می یابد.



خصوصیات سلولهای بنیادی مزانشیمی

خصوصیات MSCs در بین آزمایشگاههای مختلف وگونه های حیوانی مختلف یا مدلهایی آزمایشگاهی، متفاوت می باشد. هنوز یک مارکر ویژه و یا ترکیبی از مارکرهای ویژه بافتی به منظور شناسایی MSCs در محیط *in vivo* و *in vitro* وجود ندارد. بنابراین MSCs به طور معمول به وسیله ترکیبی از ویژگی های فیزیکی، مورفولوژیکی، فنوتیپی وعملکردی تعریف می شوند که بسیاری از آنها به طور مشخص غیرفیزیولوژیکی هستند. بطور کلی یک تعریف واحد جهانی برای MSCs وجود ندارد و هویت آنها به طور کامل مشخص نیست.

به هر حال فرضیه ای وجود دارد که سلولهای بنیادی مشتق شده از مغز استخوان در بالغین، برای حفظ و نگهداری بافتهای میزبان و همچنین تولید مجدد آنها در طی مرگ طبیعی سلولی در طول زندگی دخالت داشته و درپاسخ به زخم و یا بیماری در ترمیم بافتها وارد عمل می شود. یکی از انواع سلولهای ذکر شده، MSCs است که در مغز

استخوان ساکن بوده و از تمام بافت استخوان محافظت می کند و یا سلولهای بنیادی موجود در بافتهای ویژه که در زمان بیماری و یا جراحت پاسخ داده و وارد عمل می شود. در این خصوص می توان سلولهای همراه را در ماهیچه اسکلتی و سلولهای بیضی شکل در کبد را نام برد.سلولهای مزانشیمی مغز استخوان، سلولهایی هستند که در قسمتهای استرومایی مغز استخوان ساکن بوده که یک دودمان مجزا با طبیعت مزانشیمی شکل را تشکیل می دهد. درشرایط *in vivo* این سلولها برای مدتهای طولانی در مرحله G0 از سیکل سلولی باقی مانده و در شرایط خاص مثل شکستگی استخوان وارد فازهمانند سازیS شده و بعد از 60-24 ساعت از تحریک اولیه، شروع به تکثیر می کنند . به نظر برخی از محققین MSCs از طریق تولید مقطعی فاکتورهای رشد در زمان پیوند موجب ترمیم و بهبود زخم می شود، به نظر این محققین اثر غیر مستقیم این سلولها در ترمیم جراحت بیشتر از اثر مستقیم آنها (تمایز به سلولهای بالغ بافت) درترمیم بافت آسیب دیده مورد نظر است .نشان می دهد که بعد از تزریق MSCs انسانی به صورت خالص یا همراه سلولهای بنیادی خون ساز،تعداد زیادی از این سلولها در کناره عروق ریوی ساکن شد و به مقدار زیادی، رد پیوند پایین می آید.سلولهای بنیادی مزانشیمی در محیط آزمایشگاه، بلافاصله4 ساعت بعد از کشت اولیه به کف ظرف کشت چسبیده و ساکن می شوند. این سلولها در حدود 4-2 روز در محیط کشت به صورت خاموش باقی مانده و سپس شروع به تقسیم کرده و با قدرت بالا تکثیر میشوند.این سلولها خاصیت کلونی زایی داشته وکلنی هایی با اشکال منظم و یا نامنظم، با تراکم بالای سلولی تشکیل می دهند. این سلولها در محیط کشت به فرم سلولهای مزانشیمی و بیشتر دوکی شکل بوده البته اشکال ستاره ای و چند وجهی نیز به خود می گیرند.

سلول‌های بنیادی عصبی

سلول‌های بنیادی عصبی یک جمعیت خودنوزا می باشند که توانایی تمایز به نورون و گلیا را در سیستم عصبی بزرگسال و در حال تکامل دارا می باشند این سلول‌ها را می توان تکثیر نمود و بر روی آنها دستکاری ژنتیکی انجام داد و می توان آنها را به سوی سلول‌های در حال تکوین، بالغ و یا سلول های با اثرات درمانی دوباره برنامه ریزی

کرد. علاوه بر این توانایی بالایی برای مهاجرت داشته و به نظر می رسد به نواحی از مغز که دچار آسیب شده اند مهاجرت می کنند.

خصوصیات سلول‌های بنیادی عصبی

یک سلول بنیادی برای آنکه بتوان آن را به عنوان سلول بنیادی عصبی شناخت باید دارای سه خصوصیت باشد:

1- یک سلول بنیادی عصبی، سلول چند توانی(پیش ساز پر توان) است که قادر به تکثیر و تولید پیش سازهایی است که قابلیت تبدیل به سه نوع اصلی سلول‌های سیستم اعصاب مرکزی را دارد: یعنی آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها، و نورون‌ها.

2- این سلول‌ها باید توانایی خودنوزایی را داشته باشند و همچنین به صورت متقارن و نامتقارن تقسیم گردند.

3- یک سلول بنیادی عصبی باید بتواند خصوصیت چند توانی خود را تا زمانی طولانی حفظ کند.

اینکته بسیار حائز اهمیت است، چون سلول‌های پیش ساز پرتوان خودنوزایی شان را در حد محدود و تا زمان کوتاهی حفظ می کنند.

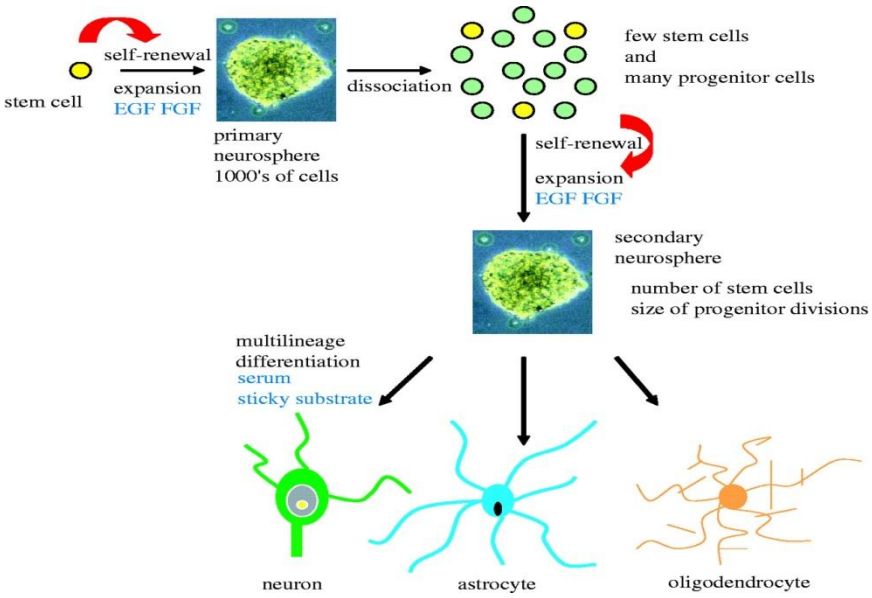
سلول‌های پیش ساز عصبی

یک سلول پیش ساز، سلولی است که توانایی محدودی برای خودنوزایی و تولید سلول‌های تمایز یافته دارد. NSC ها در محیط آزمایشگاهی قادر به ایجاد یک سری ساختارهای کلونی شکل هستند که نوروسفر نامیده می شوند و تنوعاتی از لحاظ رده های سلولی دخیل در تشکیل این ساختارها در آنها دیده می شود.

جایگاه سلول‌های بنیادی عصبی

در تکوین مغز پستانداران، یک لایه سلول اطراف جزء پر از مایع مغزی وجود دارد که بطن نامیده می شود. در این ناحیه سلول‌ها به صورت فعال در حال تقسیم بوده و نورون‌های تولید شده از این محل به تمام ساختارهای موجود در مغز مهاجرت می کنند. دومین لایه‌ی زاینده، ناحیه‌ی زیر بطنی (SVZ) است، که در طول مراحل پایانی جنین زایی هر دو نوع سلول (نورون و گلیا) را تولید می‌کند. انالیزهای فراساختاری،SVZ بزرگسال توسط میکروسکوپ الکترونی، نشان داد که سلول های زیر در این ناحیه وجود دارند:

1- سلول‌های اپاندیمال که در بطن قرار دارند. 2- دسته دوم آستروسیت‌ها هستند. 3- دسته سوم سلول های شدیدا در حال تقسیم هستند که به عنوان فعال ترین سلول‌های SVZ معرفی می شوند. این سلول‌ها دارای فنوتیپی بالغ بوده و فاقد خصوصیات مورفولوژی و ایمنوهیستوشیمی سلول‌های گلیالی یا نوروبلاستی می باشند. در افراد بزرگسال نیز سلول‌های بنیادی عصبی در نواحی SVZ ، دیواره جانبی بطنی و ناحیه‌ی زیر گرانولار هیپوکمپ و در نواحی زاینده مغز ساکن هستند. بطور معمول در افراد بزرگسال NSC ها از ناحیه‌ی SVZ جداسازی می شوند.



کاربردهای سلول‌های بنیادی عصبی

در مطالعات اخیر نشان داده شده که پیوند سلول‌های پیش ساز عصبی مشتق از مغز انسان بزرگسال به مدل حیوانی مبتلا به ضایعه‌ی نخاعی، سبب تجدید میلین سازی در این سلول‌ها می شود که مشابه روند تولید میلین در سلول‌های شوان است. اکسون‌های مجدد میلینه شده، پالس‌های عصبی را بسیار شبیه به حالت نرمال منتقل می‌کنند. این امر پیشنهاد می کند که انتقال اینها به محل فاقد میلین آسیب دیده نخاعی می تواند در درمان ضایعات ایجاد شده مفید باشد.

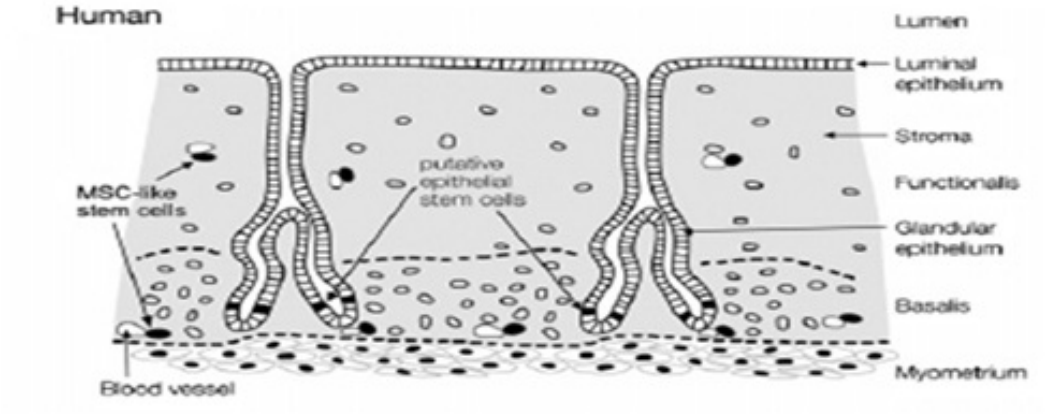
سلول های بنیادی اندومتریال

اندومتریوم بافتی است که تغییر وضعیت دینامیکی داشته و حدود 400 سیکل نوزایش و تمایز و خونریزی را در طی سالهای زایا بودن یک زن متحمل می شود. فعالیتهای مداوم و منظم استروژن و پروژسترون این تغییر وضعیت را اداره می کند تا اندومتریوم پذیرای بلاستوسیست کاشته شده در یک دوره حاملگی گردد. اندومتریوم رحم انسان شامل بافت اندومتریال که یک بافت با قدرت بازسازی بالا است بوده و در مجاور میومتریوم ماهیچه ای قرار گرفته است. اتصال اندومتریوم با میومتریوم بصورت نامنظم است و هیچ بافت زیر مخاطی برای جدا کردن بافت غده ای اندومتریال از بافت ماهیچه ای صاف میومتریال زیر آن وجود ندارد.اندومتریوم و میومتریوم (زیراندومتریوم) هر دو از مجاری مولر در طول زندگی جنینی منشا می گیرند. درصورتی که میومتریوم خارجی منشا غیر مولرینی دارد[. ریزش لایه فانکشنال اندومتریوم در زمان قاعدگی و بازسازی دوباره آن از لایه قاعده ای یا بازال نشان می دهد که سلول های بنیادی بالغ همگی در این لایه بازال قرار دارند و از آنجا که اندومتریوم حاوی غدد، اپیتلیوم سطحی و استروما می باشد، چنین گفته می شود که هر دو سلول های بنیادی و پیش ساز استرومال و اپیتلیال مسئول بازسازی اندومتریوم می باشند .

سلول های بنیادی / اجدادی بزرگسال /stemcellsprogenitoradult مسئول نوزایی اندومتریوم می باشند، این امر که سلول های بنیادی اندومتریال مسئول بازسازی لایه اندومتر رحم در هر سیکل قاعدگی است از سال ها پیش گزارش شده است اما تلاش برای جداسازی و شناسایی خصوصیات سلول های بنیادی آندومتریال فقط در طی چند سال اخیر، بعد از شناسایی سلول های بنیادی و پروژنیتور سایر بافت ها، طی آزمایشاتی پیگیری شده است. سلول های بنیادی بالغ بوسیله خصوصیات عملکردی و بیان مارکرهای خود شناسایی می شوند. شواهدی برای وجود سلول های بنیادی بالغ و سلول های پروژنیتور در اندومتر رحم انسان و موش با بررسی سلول های بنیادی عملکردی در بافت ها و سلول های رحمی فراهم آمده است. این مطالعات عملکردی بر سلول های بنیادی و پروژنیتورهای اندومتریال، زمینه را برای شناخت فیزیولوژی و پاتولوژی انواع بی نظمی های gyneacological همراه با تکثیر غیر طبیعی اندومتر رحم شامل سرطان اندومتر، هایپرپلازیای اندومتری، اندومتریوزیس و آدنومیوزیس و... فراهم ساخته است. اخیرا، سلولهای بنیادی مزانشیمی با استفاده از بیان همزمان دو مارکر اطراف عروقی CD146 و PDGFRa از اندومترویوم انسان جداسازی شده است. این سلولها ، قابلیت تمایز به آدیپوسیت ، میو بلاست ، کندروسیت و استئو بلاست را در محیطهای تمایز مناسب، از خود نشان داده اند. این مطالعه نشان داد که جمعیت سلولهای بنیادی اندومتریال حاوی سلولهای بنیادی مزانشیمی مشابه با مغز استخوان می باشد. این سلولها براحتی قابل تکثیر بوده و از آنجایی که با یک بیوپسی ساده از اندومتر بدست می آیند و نیز مشکلات اخلاقی ندارند، می توانند بصورت اتولوگ در درمانهای مختلف مورد استفاده قرار گیرند. علاوه بر این، سلولهای بنیادی اندمتریال توانایی تمایز به سلولهای بافتهای دیگر مانند استخوان ، چربی و غضروف را از خود نشان داده اند. بنابر این، اندومتریوم انسانی منبعی جدید برای سلولهای بنیادی در سلول درمانی بشمار می آید.

این مفهوم که سلول های بنیادی / اجدادی قاعده ای مسئول بازسازی قابل توجه اندومتر هستند، سال ها قبل پیشنهاد شد. شواهد غیر مستقیم برای وجود سلول های بنیادی/ اجدادی بزرگسال در اندومتر مشخص شده است. تلاش برای جدا کردن و مشخص کردن ویژگی های سلول های

بنیادی / اجدادی به تازگی تحت عنوان آزمون شناسایی سلول های بنیادی بالغین در سایر بافت ها توسعه یافته اند. شواهد منتشر شده برای وجود سلول های بنیادی / اجدادی بزرگسالان در آندومتر انسان منجر به شناسایی سلول های اپی تلیال و سلولهای استروما clonogenic به صورت نادر شد. کلونوژنیسیتی به معنای توانایی یک سلول واحد برای شروع یک کلونی از سلول ها است (CFU) در زمانی که در شرایط بسیار محدود کاشت قرار بگیرند. در واقع یک ویژگی کلاسیک سلول های بنیادی و پیشساز در حالت برون تنی محسوب می شود که برای بسیاری از سلول های بنیادی بالغ تایید شده است. سلول های استرومایی اندومتریال انسانی بطور قابل توجهی کلوژنیک تر از سلول های اپیتلیال می باشند. هر چند که هر دو نوع سلولی از نظر اندازه و شکل کلونی های کوچک و بزرگی را تشکیل می دهند. بر همین اساس گفته شد که دو نوع سلول بنیادی بالغ در اندومتر وجود دارد : سلول های نادر اپیتلیال و سلول های استروما که تشکیل کلنی)CFU(می دهند.



شکل شماتیک از بافت اندومتریوم انسان که نشان دهنده لایه های فانکشنال و بازال می باشد

1-1-7- تظاهر مارکرهای سلول بنیادی در اندومتریوم انسان

Oct-4 یک فاکتور رونویسی و مارکر سلول های بنیادی امبریونیک انسانی و اخیرا سلول های بنیادی بالغ غالبا در نیمی از نمونه های اندومتریال تظاهر می یابد. علاوه براین چندین مارکر سلول بنیادی بالغ مثل-c, Kit(CD117)PDGFRβ در بافت اندومتریال تشخیص داده شده است CD117. که مارکر سلولهای بنیادی است در سلولهای بنیادی جداسازی شده از خون قاعدگی بیان شده است. CD90 یکی از مارکرهای فنو تیپیک سلولهای بنیادی مزانشیمال است که در تعامل با CD29 و CD105 برای شناسایی سلولهای بنیادی مزانشیمال از بافتهای مختلف و اندومتریوم مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین سلولهای بنیادی اندومتریال حاوی مارکر CD146 می باشند. Stro-1 ، مارکر سلول های بنیادی مزانشیمال مغز استخوان است که درسلول های استرومایی اندومتریال بیان نمی شود.

مزایای سلولهای بنیادی اندومتریال

پیدا نمودن منبع مناسبی از سلولهای بنیادی که امکان استفاده از آن در کلینیک وجود داشته باشد، چالش بزرگی بشمار می آید. سلولهای بنیادی بالغ مشتق از مغز استخوان، پالپ دندان، سلول های بنیادی جنینی و... هرچند که پتانسیل رژنراتیو بالایی دارند، اما دارای مشکلاتی نیز هستند که: عدم دسترسی آسان در کلینیک، تهاجمی بودن جداسازی این سلولها که در مغز استخوان همراه با بیهوشی و بسیار دردناک بوده و نیز محدودیت های اخلاقی از جمله این مشکلات می باشد. آنچه که در حال حاضر ضروری بنظر میرسد، لزوم دستیابی به منبعی از سلولهای بنیادی است که براین نقایص فائق گردیده و نیز خطر آنورمالیهای کاریوتیپیک در طول کشت را نداشته و با توجه به اهمیت خونرسانی در بافت ها، امکان رگزایی را داشته باشد. سلولهای بنیادی اندومتریال نشان داده اند که توانایی رگزایی دارند. همچنین، تحقیق برروی توانایی تمایز این سلولها نشان داده است که این سلولها، قادر به تمایز به سلولهای هر سه لایه اندودرم (هپاتوسیت)، مزودرم (استئوسیت، آدیپوسیت ، کاردیومیوسیت) و اکتو درم (نورون) هستند و بنا براین جایگزین مناسبی برای سلول درمانی بشمار می آیند. همچنین تحقیقات نشان داده است که این

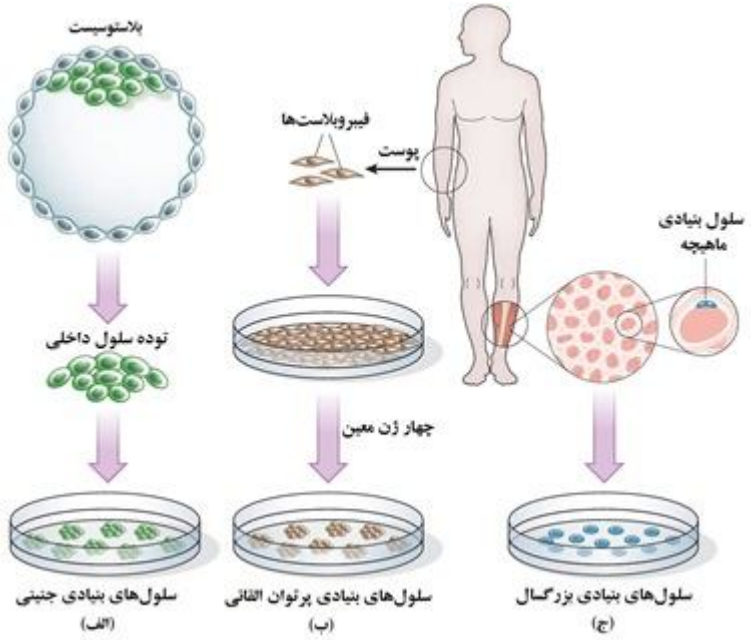
سلولها پس از 34 پاساژ متوالی هنوز هم کاریو تیپ نرمالی دارند، سرعت تکثیر این سلولها از سلولهای بنیادی مغز استخوان بالاتر می باشد و بزرگترین مزیت این سلولها نسبت به سلولهای بنیادی دیگر دستیابی آسان به این سلولها می باشد.

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی:

چنان چه در تعریف سلول‌های بنیادی آمده است سلول‌های بنیادی دارای 2 ویژگی تکثیر و تمایز هستند و با توجه به توانایی آن‌ها در تمایز به انواع مختلفی طبقه‌بندی می‌شوند: سلول‌های همه توان، پرتوان، چند توان تک توان.

سلول‌های همه توان، سلول‌های بنیادی هستند که قادرند علاوه بر تولید همه سلول‌های بدن، سلول های خارج جنینی مانند جفت را نیز تولید نمایند.سلول‌های پرتوان عبارتند از سلول‌هایی که قادرند همه انواع سلول‌های یک فرد بالغ را تولید نمایند ولی قادر به تولید سلول‌های خارج جنینی نیستند.سلول‌های چند توان هم، مانند سلول‌های بنیادی بزرگسالان قادر هستند به یک رده خاصی از سلول‌ها، همانند سلول‌های خونی تمایز شوند.بالاخره سلول‌های تک توان تنها قادر هستند به یک نوع خاص از سلول‌ها تمایز یابند.

در سال 2006 میلادی گروهی از دانشمندان ژاپنی و سپس گروه دیگری از دانشمندان آمریکایی توانستند با وارد کردن 4 ژن سلول‌های تک توان مانند فیبروبلاست را به سلول‌های پرتوان تبدیل نمایند. این روش که از آن به عنوان باز برنامه‌نویسی مجدد یاد می‌شود این امکان را به محققان می‌دهد که از سلول‌های خود فرد، سلول‌های پرتوان القایی ایجاد کنند که همانند سلول‌های بنیادی رویانی قادرند به همه انواع سلول‌های بدن تمایز یابند. این روش به خصوص برای ایجاد مدل آزمایشگاهی بیماری‌ها کاربرد وسیعی دارد ولی هنوز برای استفاده درمانی باید آزمون‌های زیادی روی این سلول‌ها انجام شود تا سلامت و کار آمد بودن آن‌ها مورد تایید قرار گیرد.



ضرورت تحقیق و پژوهش در خصوص سلول های بنیادی چیست؟

سلول های بنیادی قادرند به طور نامحدود هر نوع سلول را به وجود آورند که این خصوصیت باعث استفاده حیرت آور این سلول ها در علم پیوند شده است. علاوه بر این می توان به گونه ای این سلول ها را از نظر ژنتیکی تغییر داد تا پس از پیوند دفع نشوند.

کارهایی که در این رابطه تا به حال انجام شده اند عبارتند از:

1- سلول های ماهیچه قلب توان تکثیر طی دوره بزرگسالی را ندارند و هرگاه با جراحت یا ایسکمی، به بافت مزبور آسیب برسد بافت غیرفعال جایگزین سلول های ماهیچه ای قلب فعال می شوند. سلول های بنیادی جنینی توان تبدیل به سلول های ماهیچه ای قلب را دارند که از آنها می توان در درمان

موارد سکته های قلبی که عامل اصلی آسیب به ماهیچه قلب هستند و همچنین در مواردداختلالات مادرزادی قلبی استفاده کرد.

2- سلول های بنیادی خون ساز در علم پیوندمغز استخوان برای درمان بعضی بیماری های خونی مانند تالاسمی و همچنین سرطان هایافراد بزرگسال و خردسال به کار می روند که در ایران از سال 1371 در مرکز هماتولوژیو انکولوژی و پیوند مغز استخوان واقع در بیمارستان شریعتی وابسته به دانشگاه علومپزشکی تهران و دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام می شود.

3-سلول های مولد انسولیناز سلول های بنیادی جنینی موش و انسان به دست آمده اند که می توانند راهگشایی دردرمان بیماری دیابت باشند.

4-سلول های عصبی از سلول های بنیادی جنینی به دستآمده اند که از آنها می توان در درمان بیماری های تخریب شونده سیستم عصبی مانندپارکینسون و یا آلزایمر استفاده کرد.

5-سلول های پوستی از سلول های بنیادیجنینی به دست آمده اند که از این سلول ها می توان در درمان سوختگی ها و بهبود زخمها استفاده کرد.

6-تبدیل سلول بنیادی به سلول های سازنده غضروف و استخوان

7-تبدیل سلول بنیادی به سلول کبدی

8-تولید لوله گوارش از سلول هایبنیادی

تمایز سلول های بنیادی جنینی به انواع سلول های عملکردی در محیط آزمایشگاهی ما را در درک مکانیسم های تکوین جنین، تمایز و ترمیم بافتی یاری می کند که باعث درمان هر چه بهتر ناهنجاری های ناباوری و کاهش ناهنجاری های مادرزادی و تولید انواع محصولات فاکتورهای رشد می شود.

سلول و ژن درمانی با استفاده از سلول بنیادی مزانشیمی

در این ارتباط سه استراتژی مهم وجود دارد.استراتژی اول تزریق سلولهای مزانشیمی مستقیما به محل آسیب دیده است. از این روش برای ضایعات استخوان و غضروف استفاده شده است. استراتژی دوم وارد کردن ژن پروتئین خاص در سلول مزانشیمی و تزریق آن به سیستم گردش خون است. این سلول‌ها در مغز استخوان مستقر شده و پروتئین مورد نظر را ترشح می کنند. محققین با وارد کردن ژن فاکتور IX بداخل سلول مزانشیمی و تزریق آن به موش به مدت 8 هفته ترشح آن فاکتور را مشاهده کردند. بالاخره استراتژی سوم تزریق سلول مزانشیمی بداخل گردش خون است. به طوری‌که سلول-های فوق در بافت هایی نظیر استخوان و غضروف و مغز و ریه مستقر شوند. امید می رود در آینده بتوان با این روش بیماری استخوان سازی ناقص را که نوعی بیماری ژنتیکی استخوان محسوب می شود درمان کرد.

خطر سرطان زایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

در کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی با توجه به خاصیت سرکوبگری ایمنی، باید خطر سرطان زایی آنها را در نظر گرفت و به این سوال که آیا سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های سرطانی، اثر متقابل خطرناکی دارند یا نه؟ باید پاسخ داد.

سرطان تحت تاثیر عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی بوجود می آید که در نهایت تظاهر بدخیم پیدا می کنند. یکی از ملزومات رشد و تکثیر تومور، ریز محیط آن است که باید واکنش متقابل حمایتی سلول‌های بدخیم را فراهم کند. این مفهوم که در حال حاضر در سرطان شناسی یک اصل است، نمادی از نظریه بذر و خاک است که در سال 1889 توسط جراح انگلیسی *استفان پاگت* ارائه شد. ریز محیط تومور متشکل از انواع مختلف سلولی است که شامل فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، pericytes، سلول‌های چربی و سلول‌های التهابی رده های هماتوپویتیک جمع شده در ناحیه است.

نظر به اینکه ریز محیط رفتار سلول‌های بنیادی مزانشیمی را تحت تاثیر قرار می دهد، می توان گفت که نتایج متناقض مرتبط به طبیعت هتروژن جمعیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی به کار رفته در این مطالعات و مدل های توموری متفاوت آزمایشگاهی آزمایش شده می باشد.پیشرفت در تعیین نشانگرهای اختصاصی جدید سلول‌های بنیادی مزانشیمی امکان جداسازی زیر مجموعه های خاصی از این سلولها با خصوصیات عملکردی متفائت را می دهد. در این راستا، توصیف زیر مجموعه های

خاصی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی که موجب مهار یا رشد سلول‌های توموری می شوند، پیشرفت مفیدی خواهد بود.

سوالات زیادی در مورد پتانسیل کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان سرطان وجود دارد که باید پاسخ داده شود. اول اینکه، اگرچه سلول‌های بنیادی مزانشیمی تکثیر یافته در داخل بدن، تمایز چندتوانی را دارند، آنها فاقد بیان تلومراز هستند که بیان کننده‌ی بنیادین stemness محدود آنها است. بنابراین این سلول‌ها در محیط آزمایشگاه تمایز پیدا می کنند و خصوصیات عملکردی مهمی را از دست می دهند. دوم اینکه مدت زمان حضور سلول‌های بنیادی مزانشیمی در داخل بدن باید دقیقا مشخص شود. اگرچه اطلاعات موجود حاکی از توانایی آنها به مدت طولانی تا یک سال است. مساله آخر مربوط به احتمال بالقوه تغییر شکل بدخیمی است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی توسط انتقال با نسخه برداری معکوس تلومراز انسانی نامیرا می شوند، می توانند فنوتیپ بدخیمی را کسب کنند. به علاوه سلول‌های بنیادی مزانشیمی موشی دست نخورده کشت داده شده به مدت طولانی می توانند تغییرات غیر طبیعی کروموزومی را نشان دهند و در نهایت نئوپلاستیک شوند. بنابراین برای کاربردهای حال و آینده سلول‌های بنیادی مزانشیمی باید خطر سرطان زایی را شدیدا مورد توجه قرار داد به خصوص زمانی که تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به میزبان با صلاحیت ایمنی مدنظر باشد.

نتیجه گیری، چالش ها و چشم انداز

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل دارا بودن خاصیت خودنوزایی و توان تمایز به بافت‌های اسکلتی،

منبع مناسبی برای استفاده در برخی استراتژی‌های سلول درمانی و ژن درمانی محسوب می شوند. کارایی این سلول‌ها در درمان برخی از بیماری‌ها به خوبی نشان داده شده است. همچنین تحقیقات پیشین انعطاف و شکل پذیری این سلول‌ها را در تمایز به سلول‌های عصبی، پوششی پوست، ریه، کبد، روده، کلیه و طحال به اثبات رسانده است. با وجود اهمیت سلول‌های مزانشیمی در سلول درمانی هنوز هم برخی از جنبه های زیست شناختی مانند ماهیت، منشاء تکوینی و عملکرد in vivo سلول ناشناخته است. از طرفی کم بودن تعداد آنها در بافتهای بدن و نیاز سلول درمانی به تعداد زیاد سلول، کشت و تکثیر سلول مزانشیمی در محیط آزمایشگاه را اجتناب پذیر کرده است. متاسفانه در سیستم‌های فعلی کشت، تکثیر سلول مزانشیمی شدیدا به سرم گاوی وابسته بوده و این امر سبب شده استفاده از این سلول‌ها برای درمان بیماری‌های انسان با خطر انتقال پاتوژن‌های گاوی همراه باشد.

مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی

ناتوانی کامل عضو یا از دست رفتن بافت، یکی از مخرب ترین و پر هزینه ترین مشکلات در پزشکی است. بیش از هشت میلیون عمل جراحی سالانه برای درمان این اختلالات، تنها در ایالت متحده انجام می شود این مسئله سالانه باعث هزینه گزاف 400 میلیارد دلاری برای مراقبت های بهداشتی و میلیون ها روز کاری از دست رفته می شود. در طی 50 سال گذشته، پیوند انواع مختلفی از بافت ها و تکنیک های جراحی بازسازی و جایگزینی با وسایل مکانیکی، وضعیت بیماران را به طور محسوسی بهبود بخشیده اند[59]Murray. و همکارانش، اولین پیوند موفقیت آمیز عضو را در سال 1954 انجام دادند، پس از آن موفقیت تاریخی، حوزه عمل پیوند در سراسر ایلات متحده توسعه پیدا کرد. این کار به دلیل پیشرفت در زیست شناسی پیوند و ایمونولوژی امکان پذیر شده است که منجر به

توسعه گسترده عوامل سرکوب گرایمنی می شود. متاسفانه پیوند اندام و بافت راه حل های ناقصی هستند زیرا توسط چندین عامل محدود می شوند. کمبود دهنده منجر به اختلاف بین تعداد بیماران نیازمند پیوند و تعداد اندام های موجود می شود. در سال 1989، حدود 19095 بیمار منتظر انجام پیوند بودند، در فوریه 2001، تعداد بیماران به 74800 نفر افزایش یافت. علاوه بر این گیرنده های پیوند باید مقدار زیادی داروی سرکوبگر ایمنی به صورت مادام العمر، با وجود خطر بالای عفونت، ایجاد تومور و اثرات جانبی نا مطلوب مصرف کنند. جانشین سازی وسایل مکانیکی و یا اعضای مصنوعی نیز به دلیل خطر بالای عفونت، انسداد جریان خون و دوام پایین با محدودیت همراه است. به دلیل کمبود های فوق، رشته مهندسی بافت و پیوند انتخابی سلول به عنوان وسیله ای برای جایگزین ساختن بافت بیمار با بافت زنده که برای رفع نیاز های هر فرد بیمار طراحی و ساخته می شود ایجاد شد.

مهندسی بافت، با استفاده از سلول های زنده و یا اجزای ماتریکس خارج سلولی، اجزای قابل پیوند و ساختارهایی را ایجاد می نماید که منجر به بازگردانی یا بازسازی عملکرد بافت می شود. در زمانی که ارگان یا بافت خاصی مورد نیاز می باشد، اما دسترسی به آن امکان پذیر نبوده و از سوی دیگر مبحث رد شدن از طریق سیستم ایمنی نیز وجود دارد، مهندسی بافت این امکان را فراهم می آورد تا بیمار بتواند از سلول های خود بهره گیرد و سلول هایش روی داربست تخریب پذیر زیستی قرار گرفته تا امکان تشکیل بافت مورد نظر را فراهم آورد، از سوی دیگر مهندسی بافت امکان ایجاد بافت خارج از محیط بدن را با استفاده از داربست های سه بعدی ویژه فراهم آورده که سلول های بالغ یا سلول های بنیادی روی آن قرار گرفته و درون بیوراکتور پرورش یابند که منجر به تشکیل بافت ها و یا ارگان هایی از قبیل کبد، قلب، پانکراس یا کلیه می شود.

اهداف مهندسی بافت

هدف از مهندسی بافت به حالت طبیعی برگرداندن عملکرد بافت از طریق انتقال عوامل زنده ای است که درون بدن بیمار قرار می گیرند. تلاش های پیوسته زیست شناسان سلولی، مهندسان، دانشمندان مواد، ریاضی دانان، ژنتیست ها و پزشکان باید در جهت نیل و موفقیت به تولید بافت جدید شود.

تاریخچه مهندسی بافت

اصطلاح مهندسی بافت در ابتدا توسط دانشمندان در نخستین کنگره در سال 1988 با عنوان (کاربرد های مهندسی و علوم حیات و فهم اصول اساسی ساختاری- عملکردی در بافت های پستانداران بیمار و نرمال و تکامل اجزای بیولوژیک برای ترمیم یا بازسازی عملکرد ارگان یا بافت) مشخص شد. نیکلاسون (Niklason) و همکاران در سال 1999 مهندسی بافت را با عنوان زمینه ای که اصول مهندسی و علوم حیات را نسبت به تکامل اجزای بیولوژیکی بکار می گیرد، مشخص نمودند.

هم اکنون مهندسی بافت به عنوان تکنیکی برای پیوند بافت یا اندام ایجاد شده است. با چنین تکنولوژی، ارگان ها یا بافت های از دست رفته توسط پیوند اجزاء بیولوژیکی مهندسی شده، درمان می شوند. محصولات و اجزای مهندسی شده باید به طور کامل دارای عملکرد باشند یا دارای این توانایی باشند که بافت عملکردی مورد انتظار را تشکیل دهند. در دهه 1990، زمینه مهندسی بافت و اجزای بیولوژیکی برای بافت های مختلف در بدن شامل محصولات مهندسی بافت از قبیل پوست های مصنوعی زیستی با سلول هایی از جمله فیبروبلاست ها و کندروسیت های اتولوگ کشت یافته به سرعت پیشرفت و تکامل یافت. دانشمندان هم اکنون در حال مهندسی بافت های قلبی از قبیل دریچه های قلبی و رگ های خونی هستند، جزایر پانکراس کپسول دار در بیماران دیابتی کاشته شدند، و سیستم های همراه کننده کبدی حاوی هپاتوسیت های کپسول دار برای اینکه بیماران با نواقص کبدی را حمایت و درمان کند به طور کلینیکی مورد استفاده قرار گرفته است. یک سیستم کلیوی کمکی با سلول های اپیتلیال مجرای

ادراری کپسول دار برای درمان بیماران با نواقص کلیوی در حال تکامل و پیشرفت است، علاوه بر این، محققین تلاش می کنند تا سیستم عصبی را تولید نمایند که در ترمیم و بازسازی اعصاب محیطی و نخاع نقش دارد.

اجزای مورد نیاز برای مهندسی بافت

در دهه گذشته، استراتژی های نوینی ظهور پیدا کرده اند که قادر به متحول ساختن درمان بیمارانی هستند که از عدم انجام عملکردهای حیاتی رنج می برند. این شیوه ها شامل مجموعه سه تایی سلول های پاسخگوی برهمکنش کننده و ماتریکس پشتیبان و مولکول های فعال زیستی که تمایز و بازسازی را تسریع می کنند، می باشند. سیستم های کشت جدید سبب تولید اجزای پیوند مناسب گردیده است. این سیستم ها عبارتند از: کشت سلولی سه بعدی کمپلکس در ژل های مانند کلاژن، آگاروز، آلژنیات و فیبرین به عنوان داربست های پلیمری تجزیه پذیر، در مدل های مختلفی از راکتورهای زیستی. هنگامی که سلول های بنیادی در سیستم های تک لایه و فاقد اثر حیاتی با برهمکنش های فیزیولوژیک سلول به سلول و سلول به ماتریکس خارج سلولی کشت می شوند، دچار فرایند تمایز فنوتیپی و عملکردی می شوند. این برهمکنش ها که مستقیما سیگنال دهی سلول را از طریق مولکول های چسبندگی سلولی مانند اینتگرین ها و کادهرین ها تحت تاثیر قرار می دهند، تقریبا برای تمام عملکرد های سلولی، اهمیت حیاتی دارند.

استراتژی رایجی که برای تولید بافت جدید به کار می رود، شامل تکثیر سلول های جدا شده از نمونه در آزمایشگاه می باشد که عمدتا با استفاده از تکنولوژی راکتور زیستی و داربست های سه بعدی مناسب صورت می گیرد. یک غشای تراوا امکان تبادل گاز را فراهم می آورد و محیط میکرو گراویتی ایجاد شده با چرخش راکتور زیستی، محیطی برای رشد بافت جدید فراهم می سازد. روش دیگر شامل پیوند یک پلیمر بدون سلول به درون محل آسیب است که سپس در معرض نفوذ سلول های بافت مجاور قرار می گیرد یا اینکه سلول ها پس از چند روز تزریق می شوند و یا از کشت داربست با سلول ها در بدن بیمار به عنوان یک راکتور زیستی طبیعی استفاده می شود.