



## Stem Cell Therapy in the Treatment of Parasitic Diseases

Safa Aryamand<sup>1,2</sup>, Shrahram Khademvatan<sup>1</sup>, Kambiz Diba<sup>1</sup>, Negar Manafpour<sup>3</sup>, Esmail Abbassi<sup>1,2</sup>

1. Cellular and Molecular Research Center & Department of Medical Parasitology and Mycology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
2. Student Research Committee, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
3. Montgomery College, Maryland, USA, 20850

### Article Information

#### Article history:

Received: 2017/05/24

Accepted: 2017/07/09

Available online: 2017/08/08

#### Article Subject:

Medical Parasitology

**IJMM 2017; 11(3): 01-09**

#### Corresponding author:

**Dr. Shrahram Khademvatan**  
**Negar Manafpour**

Cellular and Molecular Research  
Center & Department of Medical  
Parasitology and Mycology, Urmia  
University of Medical Sciences, Urmia,  
Iran  
Montgomery College, Maryland, USA,  
20850

**Tel: 0989123505391**

#### Email:

**khademvatan@yahoo.com**

**negar.manafpour@yahoo.com**

### Abstract

Stem cells are primary, unspecialized and mother of all cells that can differentiate into specialized cells and can produce more stem cells. These cells are classified into totipotent, pluripotent and multipotent. Stem cells have the remarkable potential to develop into many different cell types in the body and can replace damaged tissues and repaired them in the human body. Therefore, the use of stem cells shows the extraordinary ability to treat a wide range of disabling diseases. Stem cell therapy is the use of stem cells to treat or prevent a disease and injury. They stimulate the body to repair itself. Stem cells can be used for treating and preventing many diseases such as diabets, spinal cord injuries, cardiac infarction, arthritis, Alzheimer, Parkinson and wound healing. Researchers have recently used these cells to treat parasitic diseases in some cases. The findings show that the use of these cells in the treatment of various parasitic diseases such as malaria, trypanosomiasis, schistosomiasis, leishmaniasis and echinococcosis, have inhibitory effects which improves the function of the tissue and involved organs. This study summarizes the new advances in the stem cell therapy against parasitic infections.

**KeyWords:** Stem cells, Treatment, Parasitic diseases

Copyright © 2017 Iranian Journal of Medical Microbiology. All rights reserved.

### How to cite this article:

Aryamand S, Khademvatan S, Diba K, Manafpour N, Abbassi E. Stem Cell Therapy in the Treatment of Parasitic Diseases. Iran J Med Microbiol. 2017; 11 (3): 01-09



## استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های انگلی

صفا آریامند<sup>۱</sup>، شهرام خادم وطن<sup>۱</sup>، کامبیز دیبا<sup>۱</sup>، نگار مناف پور<sup>۲</sup>، اسماعیل عباسی<sup>۱</sup>

۱. مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳. کالج مونگمری، مریلند، ایالات متحده آمریکا، ۲۰۸۵۰

### چکیده

### اطلاعات مقاله

سلول‌های بنیادی، سلول‌های اولیه و غیرتخصصی و در واقع مادر تمامی سلول‌ها هستند که توانایی خودسازی و تمایز به انواع مختلف یاخته‌ها را دارند. سلول‌های بنیادی به انواع گوناگونی طبقه بندی می‌شوند که شامل سلول‌های همه توان، پرتوان، چند توان، و تک توان می‌باشد. این سلول‌ها به علت پتانسیل بالا در تقسیم و تمایز به سلول‌های تخصصی بدن و نیز توانایی در ترمیم بافتی بسیار مورد توجه هستند. این سلول‌ها می‌توانند جایگزین بافت‌های آسیب دیده شده و به ترمیم و رفع نقص بافتی بپردازند. بنابراین استفاده از سلول‌های بنیادی نشانگر قابلیت فوق‌العاده در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های ناتوان‌کننده است. امروزه دانشمندان معتقدند از این سلول‌ها می‌توان در زمینه‌های درمان و سلامتی و تحقیقات پزشکی استفاده کرد و از این سلول‌ها به‌عنوان یک انقلاب بزرگ در حوزه سلامت یاد می‌کنند. از سلول‌های بنیادی برای درمان و پیشگیری از بیماری‌هایی همچون دیابت، ضایعات نخاعی، بیماری‌های قلبی، آرتروز، آلزایمر، پارکینسون و بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود و اخیراً محققان از این سلول‌ها در مواردی برای درمان بیماری‌های انگلی نیز استفاده می‌کنند. یافته‌ها نشان می‌دهد که استفاده از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های انگلی مختلف نظیر مالاریا، تریپانوزومیازیس، شیسیتوزومیازیس، لیشمانیازیس و اکینوкокوزیس اثرات مهارکنندگی و بهبود عملکرد بافت و ارگان درگیر را دارند. در نتیجه می‌توان از این سلول‌ها در درمان عفونت‌های انگلی و همچنین آثار تخریبی انگل‌ها بر ارگان‌های بدن استفاده نمود. بنابراین هدف از این مطالعه کسب اطلاعات درباره سلول‌های بنیادی و کاربرد آن‌ها در حیطه درمان بیماری‌ها و مروری بر پیشرفت‌های اخیر در درمان عفونت‌های انگلی است.

**کلمات کلیدی:** سلول‌های بنیادی، درمان، بیماری‌های انگلی

### تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۶/۰۳/۰۳

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۴/۱۸

انتشار آنلاین: ۱۳۹۶/۰۵/۱۷

### موضوع:

انگل‌شناسی پزشکی

IJMM 1396; 11(3): 01-09

### نویسنده مسئول:

دکتر شهرام خادم وطن

نگار مناف پور

مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران  
کالج مونگمری، مریلند، ایالات متحده آمریکا، ۲۰۸۵۰

تلفن: ۰۹۸۹۱۲۳۵۰۵۳۹۱

پست الکترونیک:

[khademvatan@yahoo.com](mailto:khademvatan@yahoo.com)  
[negar.manafpour@yahoo.com](mailto:negar.manafpour@yahoo.com)

کپی‌رایت ©: حق چاپ، نشر و استفاده علمی از این مقاله برای مجله میکروبی شناسی پزشکی ایران محفوظ است.

### مقدمه

سال ۱۹۸۱ دانشمندان توانستند سلول‌های بنیادی را از جنین ابتدایی موش جدا کنند. سپس در سال ۱۹۹۸ توانستند سلول‌های بنیادی جنینی را از جنین انسان جدا کنند و آن را در آزمایشگاه در داخل محیط‌های خاصی کشت می‌دهند، این سلول‌ها از جنین‌های چهار یا پنج‌روزه که از تخم‌های آزمایشگاهی بارور می‌شدند به دست آمدند. مطالعه بیولوژی سلول‌های بنیادی امروزه از مباحث جذاب در زیست‌شناسی و علوم درمانی می‌باشند و اخیراً مورد توجه بسیاری از محققان

در طول تاریخ بشر، بیماری‌های صعب‌العلاج بسیاری به وجود آمده است که ذهن دانشمندان و متخصصین علوم پزشکی را به خود مشغول داشته است و همیشه این دغدغه وجود داشته است که کیفیت زندگی را برای افرادی که سالیان متمادی از بیماری‌های سخت رنج می‌برند افزایش دهند. سلول‌های بنیادی (Stem cells) پایه و اساس تکثیر و گسترش سلولی در انسان‌ها، گیاهان و حیوانات هستند و به‌عنوان انقلاب جدید و تحولی شگرف در علم پزشکی مطرح هستند. بیشتر از سی سال قبل، در

قرار گرفته است و در این زمینه به پیشرفت‌های قابل ملاحظه و چشم‌گیری دست‌یافته‌اند. دانشمندان با جداسازی سلول‌های بنیادی از انسان و کشت در محیط آزمایشگاه موفق به تولید برخی از بافت‌های تخصصی بدن شدند که به واسطه آن‌ها می‌توان بسیاری از بیماری‌هایی که بشر از آن‌ها رنج می‌برد را درمان کرد و بسیاری از افراد را از مرگ نجات داد (۳-۱). کشور ما نیز به خواست و اراده دانشمندان از جمله معدود کشورهایی است که به این فناوری مهم دست‌یافته است و متخصصین این رشته روزبه‌روز بر علم خود در این زمینه می‌افزایند.

سلول‌های بنیادی، سلول‌های اولیه و غیرتخصصی در واقع مادر تمامی سلول‌ها هستند که پتانسیل زیادی برای تبدیل شدن به اکثر سلول‌های تخصصی بدن را دارند. این سلول‌ها توانایی خودسازی (Self renewing) و تمایز (Differentiating) به انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی، عصبی، قلبی و غضروفی را دارند (۴). سلول‌های بنیادی با توجه به توانایی آن‌ها در خون‌سازی و تمایز، به انواع گوناگونی طبقه‌بندی می‌شوند که شامل سلول‌های همه توان Totipotent، پرتوان Pluripotent، چند توان Multipotent، و تک توان Unipotent می‌باشد. به‌طور کلی سلول‌های بنیادی دارای چهار منشأ رویانی (Emryonic stem cells)، جنینی (Fetus stem cells)، بند ناف (Umbilical cord stem cells) و بالغ (adult stem cells) هستند. برخلاف سلول‌های بنیادی جنینی که منشأ آن‌ها کاملاً مشخص است (توده سلولی داخلی جنین در مرحله بلاستوسیست، مشتق شده از سلول‌های جنسی نر و ماده که باعث تولید تخم می‌شود) سلول‌های بنیادی بالغین منشأ مشخصی ندارند و سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که پس از تولد از بافت‌های مختلف فرد بالغ جدا می‌شوند و توانایی محدودی در تولید انواع سلول‌ها را دارند. خون‌بند ناف غنی از سلول‌های بنیادی است و در واقع همان خونی است که پس از تولد از جفت و بندناف دور ریخته می‌شود (۵-۸).

سلول‌های بنیادی به علت پتانسیل بالا در زمینه تقسیم شدن و تمایز به سلول‌های تخصصی بدن و نیز توانایی در ترمیم بافتی بسیار مورد توجه هستند. با توجه به اینکه از سلول‌های بنیادی بالغ هر بیمار می‌توان جهت مداوای خودش استفاده کرد، بنابراین، پس از تزریق آن‌ها به بدن بیمار، سیستم ایمنی بدن فرد، سلول‌های مذکور را به‌عنوان یک سلول یا بافت بیگانه تلقی نکرده و مشکل پس‌زدگی یا رد پیوند به‌وجود نمی‌آید. این

سلول‌ها می‌توانند از نظر ژنتیکی تغییر کنند و جایگزین سلول‌های آسیب‌دیده شده و به ترمیم و رفع نقص بافتی بپردازند (۹). بیشتر سلول‌های تخصص‌یافته بدن انسان اگر به‌سختی آسیب ببینند دیگر نمی‌تواند با فرآیندهای طبیعی و عادی ترمیم شده و به حالت اولیه خود بازگردد درحالی‌که سلول‌های بنیادین توانایی بازسازی و جایگزینی و ترمیم دوباره بافت را دارند (۱۰). این سلول‌ها اگر تکثیر یابند قادر به تولید میلیون‌ها سلول یکسان می‌باشند. در استم سل درمانی (Stem cell thrapy) سلول‌های فرد بیمار را با سلول‌های سالم جایگزین می‌کنند و بافت مورد نظر پس از مدتی ترمیم یافته و به فعالیت خود ادامه می‌دهد. بنابراین استفاده از سلول‌های بنیادی نشانگر قابلیت فوق‌العاده در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های ناتوان‌کننده است (۱۱-۱۳).

استفاده از سلول‌های بنیادی یکی از امیدهای در شرف تحقق بشریت است که روزبه‌روز افق‌های تازه‌ای از آن ظاهر می‌شود. هم‌اکنون کاربرد سلول‌های بنیادی در مراحل اولیه خود به سر می‌برد و در آینده‌ای نزدیک شاهد پیشرفت هرچه بیشتر آن در علوم پزشکی خواهیم بود. امروزه از سلول‌های بنیادی برای درمان دیابت (۱۴، ۱۵)، ضایعات نخاعی (۱۶)، بیماری‌های قلبی (۱۷، ۱۸)، آرتروز (۱۹)، آلزایمر، پارکینسون (۲۰) و بیماری‌های پوستی (۲۱) استفاده می‌شود و اخیراً محققان از این سلول‌ها در مواردی برای درمان بیماری‌های انگلی نیز استفاده می‌کنند. همواره نگرانی ایجاد مقاومت دارویی و عوارض شدید داروها و عود بیماری و افزایش خطرات جانبی و نیز سمیت بیش‌ازحد بعضی از داروها در مورد تمام بیماری‌های عفونی از جمله بیماری‌های انگلی وجود داشته و دانشمندان بر این باورند که راهکار درمانی غیر از دارو مورداستفاده قرار گیرد (۲۲، ۲۳). از آنجاکه مبتلایان به عفونت‌های انگلی اکثراً از سطح پایین اقتصادی و اجتماعی برخوردارند بنابراین گزینه‌های محدودی جهت درمان و صرف هزینه‌های گزاف دارند (۲۴). چنانچه بتوان از سلول‌های بنیادی خود فرد جهت محدود کردن و جلوگیری از پیشرفت ضایعات بیماری در همان مراحل ابتدایی استفاده نمود کمک فراوانی جهت بهبود انجام‌گرفته است. همه این موارد باعث شده است تا به دنبال روش‌های درمانی نوین از جمله استفاده از سلول‌های بنیادی، به‌منظور کاهش همه مشکلات درمانی باشیم (۲۵). بنابراین هدف از این مطالعه افزایش سطح علم و دانش و کسب اطلاعات درباره سلول‌های بنیادی و کاربرد آن‌ها در علوم پزشکی و در حیطه درمان بیماری‌ها به‌ویژه بیماری‌های انگلی و بررسی مروری پیشرفت‌های اخیر در درمان عفونت‌های انگلی است.

## استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان مالاریا

مالاریا یکی از مهم‌ترین بیماری‌های انگلی در جهان است که توسط نیش پشه *آنوفل* ماده به انسان منتقل می‌شود. انگل به سرعت گلبول‌های قرمز خون را آلوده کرده و باعث ایجاد کم‌خونی با درجات متفاوت می‌گردد. این بیماری یکی از مهم‌ترین مسائل بهداشتی بسیاری از کشورها به‌ویژه کشورهای گرمسیری دنیا است که سالانه منجر به مرگ ششصد هزار تا یک میلیون نفر در نقاط مختلف جهان می‌شود. یکی از بزرگ‌ترین مشکلات جهانی کنترل مالاریا، گستردگی و شدت مقاومت انگل به داروهای ضد مالاریا است. این مقاومت منجر به آن شده است که پیشگیری دارویی در بسیاری از مناطق گرمسیری دیگر قابل‌استفاده نباشد. ظهور مقاومت دارویی به معنی افزایش خطر عوارض جانبی و یا مخارج بیشتر در استفاده از داروهای جدید است. بنابراین دستیابی به دارویی با کم‌ترین ضرر و با اثر کشندگی بالا یکی از اهداف پیش روی محققان می‌باشد (۲۶،۲۷). سلول‌های بنیادی در مدل‌های تحقیقاتی متعددی جهت افزایش توان سلول‌های دفاعی بدن و درمان مالاریا بکار گرفته شده است. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳ در هند نشان دادند که تزریق سلول‌های بنیادی به موش‌های آلوده به پلاسمودیوم برگئی سبب مقاومت موش‌ها در برابر مالاریا می‌شود و از طرفی سبب افزایش ترشح IL-12 و کاهش ترشح IL-10 و همچنین کاهش چشمگیر ترشح سلول T تنظیمی (Treg) می‌شود. روی‌هم‌رفته این مطالعه به نقش حفاظتی و تعدیل‌کننده سلول‌های بنیادی مزانشیمی در پاسخ‌های ایمنی در مقابل مالاریا در مدل موشی اشاره داشته است (۲۸). در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۶ محققان با پیوند زدن سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSCs) به موش‌های آزمایشگاهی آن‌ها را قادر به مقاومت در برابر مالاریا کردند. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد سلول‌های بنیادی هموپوئیتیک نقش مهمی در مکانیسم دفاعی موش علیه پلاسمودیوم برگئی دارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمال نقش مهمی در پاسخ ایمنی میزبان در برابر مالاریا با تعدیل سلول‌های تنظیمی T دارد و باعث افزایش تولید اینترلوکین ۲ و مهار تولید اینترلوکین ۱۰ می‌شود. همچنین پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمال سبب کاهش رسوب پیگمان های مالاریا در طحال، کبد، ریه شده و نیز موجب افزایش تعداد سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت در موش آلوده به پلاسمودیوم برگئی می‌شود که این موضوع بیانگر ترمیم بافت مغزی در مدل

موشی می‌باشد. یکی از آسیب‌های مهم ابتلا به مالاریا آسیب‌های بافت مغز می‌باشد، لذا به دلیل عدم تشابه پلاسمودیوم برگئی مدل ANKA (ایجادکننده عوارض مغزی) با پلاسمودیوم عامل مالاریای مغزی انسانی، استفاده از پرمات‌ها در مطالعات بعدی توصیه شده است (۲۹).

## استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان لیشمانیوزیس

لیشمانیوزیس عفونت انگلی تک یاخته‌ای است که توسط انگل‌های *لیشمانیا* ایجاد می‌شود (۳۰). این بیماری به اشکال مختلف نظیر ضایعات جلدی (سالک)، احشایی و جلدی-مخاطی بروز می‌کند. نوع جلدی به دو شکل اصلی خشک یا نوع شهری و مرطوب یا شکل روستایی مشاهده می‌شود (۳۱). در حال حاضر ۱۲ میلیون نفر در ۸۸ کشور به لیشمانیا مبتلا هستند و هر ساله نزدیک به ۲ میلیون مورد جدید به این بیماری آلوده می‌شوند و بین ۲۰ تا ۵۰ هزار نفر در پی ابتلا به آن جان خود را از دست می‌دهند (۳۲). لیشمانیوزیس در مناطق گرمسیری آمریکا، آفریقا، شبه‌قاره هند و در نواحی نیمه گرمسیری آسیای جنوب غربی و ناحیه مدیترانه آندمیک می‌باشد. در ایران لیشمانیوزیس جلدی یکی از بیماری‌های بومی در اکثر نقاط کشور است و گونه‌های *لیشمانیا تروپیکا* و *لیشمانیا ماژور* عامل لیشمانیوزیس جلدی می‌باشد (۳۳،۳۴). روش درمان این بیماری استفاده از ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی گلوکانتیم و پنتوستام هستند که به دو شکل تزریق موضعی و تزریق سیستمیک قابل‌استفاده است، اما اغلب این داروها محدودیت‌هایی از جمله مقرون به صرفه نبودن، مقاومت دارویی و سمیت بیش‌ازحد را دارا هستند. استفاده از فرآورده‌های درمانی جدیدتر و مؤثرتر از قبیل سلول‌های بنیادی و درمان‌هایی که نقش تعدیل‌کننده ایمنی را دارند بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۳۵،۳۶). محققان در سال ۲۰۱۳، اثر تنظیم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی جدا شده از موش‌های BALB/c و C57BL/6 بر عملکرد ماکروفاژهای صفاقی آلوده به *لیشمانیا ماژور* و اثرات سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSCs) بر تغییر پاسخ ماکروفاژها به انگل *لیشمانیا* را بررسی کردند. طی این مطالعه ماکروفاژها و سلول‌های بنیادی مزانشیمی از موش‌های Balb/c (مدل حساس) و C57BL/6 (مدل مقاوم) جدا شدند. سلول‌های بنیادی مزانشیمال موش‌ها هم‌زمان با ماکروفاژها کشت داده شده و پس از حذف MSCs، ماکروفاژها با *لیشمانیا ماژور* آلوده و یک ساعت پس از آلوده سازی توان فاگوسیتی اندازه‌گیری شد. ۷۲ ساعت بعد

مرگ سلول‌های عضله قلبی آلوده به انگل، تریپوماستیگوت‌ها به صورت داخل صفاقی به موش‌های نژادهای *Balb/c* و *C57BL/6* تزریق شد. در مراحل اولیه آلودگی تمامی موش‌های آلوده در فاز حاد پارازیتی قرار داشته و آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های تریپانوزوما کروزوی در سرم آن‌ها مشاهده می‌شد، اما پس از چند هفته بیماری سیر مزمن پیش‌گرفته و عضله قلب دچار آسیب و افت عملکرد شد. شش ماه پس از آلودگی، تمامی موش‌های مورد مطالعه توسط سلول‌های بنیادی استخراج‌شده از استخوان ران موش‌ها، تحت درمان قرار گرفتند. پس از سپری شدن دوره درمانی، موش‌ها کالبدشکافی و سلول‌های عضلات قلب موش‌ها استخراج و از تکنیک‌های رنگ‌آمیزی‌های بافتی از قبیل رنگ‌آمیزی تانل برای مشاهده سلول‌های آپوتوتیک و تری کروم ماسون برای مشاهده نواحی فیبروزه استفاده گردید. نتایج نشان داد که تعداد و اندازه سلول‌های آپوتوتیک در گروه آلوده تحت درمان با سلول‌های بنیادی به صورت معنی‌داری کمتر از گروه آلوده بدون درمان بود. این نتایج نشان می‌دهد که استفاده از سلول‌های بنیادی چندتوانه مغزاستخوان جهت درمان مرحله مزمن بیماری شاگاس منجر به کاردیومیوپاتی، مؤثر واقع شد و می‌توان از این روش جهت درمان عضلات قلبی آسیب‌دیده بیماران مبتلا به شاگاس استفاده نمود (۴۱). محققان در مطالعه‌ای دیگر، تریپوماستیگوت‌های انگل را به صورت داخل صفاقی به ۲۰۰ رت نژاد ویستار تزریق کردند. ۸ ماه پس از آلودگی، سلول‌های بنیادی مزانشیمال از مغزاستخوان موش‌ها جدا شده و در محیط آزمایشگاهی همراه با ویتامین و میوزین کشت داده شد. یازده عدد از موش‌های آلوده جهت درمان انتخاب‌شده و تعداد  $10^6$  سلول بنیادی دریافت نمودند. چهار هفته پس از مواجهه با سلول‌های بنیادی عملکرد بطن‌های قلب موش‌های آلوده توسط الکتروکاردیوگرافی بررسی شد همچنین بافت‌های قلب توسط تکنیک‌های رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین و میوزین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال در درمان اختلالات عملکرد بطنی نقش بسزایی داشته است (۴۲).

### استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان شیستوزومیازیس

شیستوزومیازیس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های انگلی در جهان است که از نوعی کرم انگلی به نام شیستوزوما ایجاد می‌شود. شیستوزومیازیس تقریباً ۲۱۰ میلیون نفر را در سراسر

میزان تولید نیتریک اکساید (NO) و سایتوکاین‌های TNF آلفا و IL-10 بررسی شد. مقدار این سایتوکاین‌ها پس از آلوده شدن با *لیشمانیا ماژور* افزایش می‌یابد. کشت هم‌زمان ماکروفاژها با MSCs سبب افزایش توان فاگوسیتیک ماکروفاژها و همچنین افزایش سطح نیتریک اکساید شده و با افزایش توان ایمنی بدن در کشتن انگل درون سلولی نیاز به داروهای شیمیایی دارای اثرات جانبی کمتر می‌شود. بنابراین بکارگیری سلول‌ها بنیادی امید تازه‌ای برای درمان لیشمانیوزیس در مدل‌های مقاوم به درمان را ایجاد می‌کند (۳۷).

### استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان شاگاس

این انگل عامل تریپانوزومیازیس آمریکایی یا شاگاس است و به افتخار کارلوس شاگاس پزشک برزیلی که نخستین بار انگل را در ساس‌های ردوویده یافت نام‌گذاری شده است. شاگاس یک مشکل جدی در آمریکای لاتین است و بیشترین موارد عفونت انسانی از برزیل گزارش می‌شود. باینکه حدود صدسال از شناخت تریپانوزومیازیس آمریکایی می‌گذرد، اما هنوز این بیماری مشکلات عمده‌ای را سبب می‌شود. شاگاس به دو فرم حاد و مزمن دیده می‌شود و در فرم حاد طی ۳-۴ هفته عامل بیماری‌زا فرد را از پای درمی‌آورد و انگل‌ها در بافت‌ها و ارگان‌های مختلف بدن دیده می‌شوند. ولی زمانی که سویه‌ها ویروالانس ضعیفی داشته باشند پس از طی دوره‌ای، بیماری به شکل مزمن درمی‌آید. کاردیومیوپاتی رایج‌ترین شکل مزمن بیماری است که سبب میوکاردیت، کاردیومگالی و تغییرات الکتروکاردیوگرام (سندرم آدام استوک) می‌شود که تاکنون درمان مؤثری برای آن پیدا نشده است، زیرا این بیماری به سختی به درمان پاسخ می‌دهد و حتی فرد مبتلا به فرم مزمن این بیماری نیز نیازمند جراحی است (۳۸، ۳۹). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۹ در برزیل محققان به این نتیجه رسیدند که سلول‌های بنیادی می‌توانند عملکرد قلب را بهبود بخشند و نقش مهمی در نوسازی و احیا عضله قلبی دارند. در طول آلودگی حاد با تریپانوزوما کروزوی در مدل‌های حیوانی تخریب میوسیت‌ها اتفاق می‌افتد و در صورت درمان با سلول‌های بنیادی، کاهش میزان فیبروز قلب، حفاظت کاردیومیوسیت و کاهش مرگ‌ومیر سلول‌های بافت قلبی مشاهده می‌شود. همچنین این سلول‌ها در مدل‌های حیوانی موجب تحریک سیستم نفوواکولار شده و نیز کاردیومیوسیت‌های جدیدی را جهت ترمیم بافت قلب می‌سازد (۴۰). در مطالعه‌ای دیگر برای بررسی نقش سلول‌های بنیادی در کاهش فیبروزیس و

موجب مهار فیروز کبدی شد. ماکروفاژهای گروه اول با آنتی ژن‌های محلول شیستوزوما و سلول‌های مزانشیمال و گروه کنترل با آنتی ژن‌های محلول مواجه شدند. اثرات درمانی در گروه اول بعد از سپری شدن ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت با کوتاه شدن طول پای کاذب ماکروفاژها و افزایش بیان  $TNF-\alpha$  مشاهده شد. در حالیکه در گروه کنترل هیچ تأثیری در روند تهاجمی ماکروفاژها مشاهده نشد. رشد سلول‌های اپیتلیال کلیه موش در حضور فاکتور تبدیل‌کننده رشد ( $TGF\beta 1$ ) تحریک شد. این نتایج نشان‌دهنده این است که کشت مایع رویی مزانشیمی می‌تواند فعال‌سازی و تکثیر ماکروفاژها را کاهش دهد (۴۴).

### استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان کیست آلونلار

عامل کیست حبابچه‌ای یا آلونلار *اکینوکوکوس مولتی لوکولاریس* است که به علت خاصیت تهاجم بافتی شدید انگل در کبد به سرطان سفید نیز مشهور می‌باشد. آغاز این بیماری معمولاً علائمی را به همراه ندارد و عدم بروز علائم ممکن است یک سال نیز به طول بینجامد. بروز علائم و نشانگان به محل و اندازه کیست‌ها بستگی دارند. بیماری آلونلار معمولاً از کبد شروع می‌شود، اما می‌تواند به دیگر بخش‌های بدن مانند شش‌ها و مغز نیز سرایت کند. در درمان این بیماری از جراحی استفاده می‌شود که چندان رضایت‌بخش نمی‌باشد. همچنین استفاده از داروی بنزیمیدازول شایع است. این دارو زنجیره بتا توبولین کیست را مورد هدف قرار می‌دهد و افتراق زیادی بین بتاتوبولین انسانی و کیست قائل نمی‌شود و از ارزش دارو می‌کاهد (۴۵،۴۶). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ در فرانسه، به‌طور تجربی موش‌های نژاد مغولی از طریق تزریق داخل صفاقی به کیست آلونلار آلوده شدند. پس از رشد کیست کشت در روی بافت انجام شد. سلول ابتدایی بنیادی از لایه ژرمینال کیست جدا گشته و در محیط کشت، کشت داده شد. پس از یک هفته، مایع رویی حاصل از کشت به‌وسیله فیلتر جداشده و رسوب مایع جهت کار انتخاب گردید. در مرحله بعد سلول‌های بنیادی جداشده از لایه ژرمینال با دو ترکیب دارویی *plk-1* و *bi-2536* مواجه گردید و در نتیجه مشاهده شد که تشکیل متاستود در محیط کشت مهار گردیده و از ایجاد پرولیفراسیون ممانعت به عمل آمد. این مکانیسم با تأثیر مستقیم بر روی تقسیمات میتوتیک سلول‌های لایه ژرمینال انجام گرفت. می‌توان امیدوار بود که ترکیب سلول‌های بنیادی و مطرح شدن آن به‌عنوان هدف، همراه با داروهای بنزیمیدازول

جهان آلوده می‌کند و جمعیت تخمینی بین ۱۲۰۰۰-۲۰۰۰۰ نفر در سال در اثر ابتلا به این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۴۳). این بیماری می‌تواند باعث نارسایی‌های کبدی، نارسایی کلیه، سرطان مثانه، سفت‌وسخت شدن (فیروز) و رید باب کبدی، هیپرتانسیون پورتال، گرانولومای کبدی، هپاتواسپلنومگالی، بزرگی قلب راست و زخم شدن مخاط کولون شود. هم‌اکنون درمان شیستوزومیازیس با استفاده از پرازیکوانتل می‌باشد، اما به دلیل بروز مشکلات مقاومت دارویی راه‌های درمانی مؤثرتری توصیه می‌شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل توان بالقوه در درمان بسیاری از بیماری‌ها بسیار توسعه یافته‌اند. در شیستوزومیازیس ناشی از شیستوزوما *ژاپونیکوم عفونت* با تشکیل گرانولوما و فیروزه شدن بافت کبد تظاهر می‌یابد (۲۷-۲۵). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان درمان مؤثر در عفونت شیستوزوما *ژاپونیکوم* معرفی شدند و این تأثیر در تر کیب با داروی پرازیکوانتل افزایش یافته است، اما مکانیسم‌های اثربخشی به‌صورت ناشناخته باقی‌مانده است. سرکرهای شیستوزوما از حلزون‌های *Oncomelania hupensis* جمع‌آوری شده و موش‌های سویه Kunming از ناحیه شکم با سرکرها آلوده شدند. پس از سپری شدن ۹ ماه از آلودگی، گروهی از موش‌ها با پرازیکوانتل گروهی با PBS و گروهی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی و گروهی دیگر با ترکیب همزمان پرازیکوانتل و سلول‌های بنیادی مزانشیمی درمان شدند و نتایج قابل‌ملاحظه‌ای به دست آمد. نتایج این مطالعه نشان داد، سلول‌های بنیادی مزانشیمی طول دوره زنده ماندن موش‌ها را افزایش می‌دهند و میزان آسیب کبدی و رسوب کلاژن را در موش‌های آلوده به حداقل می‌رسانند، همچنین سطح سرمی هیالورونیک اسید و  $TGF-\beta$  را کمتر می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که درمان با MSC می‌تواند یک رویکرد درمانی نوین برای آسیب کبدی ناشی از شیستوزوما *ژاپونیکوم* باشد (۲۸). در مطالعه‌ای دیگر مکانیسم تجربی تأثیر MSCs (Mesenchymal stem cells) در درمان شیستوزومیازیس را مورد بررسی قرار گرفت. سلول‌های بنیادی یاد شده دارای پتانسیل بالا جهت درمان آسیب‌های ناشی از تخم شیستوزوما و اثرات آنتی فیبروتیک هستند. طی این تحقیق موش‌های نژاد RAW264.7 با شیستوزوما آلوده شدند. سلول‌های بنیادی جداشده از مغز استخوان را کشت داده سپس مایع رویی حاصل از کشت MSCs را جداسازی نمودند. این کار از فعال شدن و تکثیر ماکروفاژها علیه تخم شیستوزوما *ژاپونیکوم* جلوگیری کرده و

گسترده‌تری در علم پزشکی خواهد داشت. با این اعتقاد، هم‌اکنون در انجام است. امید است در سال‌های آینده، با انتخاب بهترین مدل‌های حیوانی و نوع مناسب سلول‌های بنیادی راه‌های جدیدتری در درمان بیماری‌های انگلی یافت شود.

#### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری و مساعدت اعضای گروه انگل شناسی و قارچ شناسی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، و کمیته تحقیقات دانشجویی تشکر و تقدیر می‌نماییم.

#### تعارض منافع

بین نویسندگان و مجله میکروبی‌شناسی پزشکی ایران هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

درمان جایگزین بهتری برای درمان کیست آلوئولار انتخاب گردد (۴۷).

#### نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات و آزمایش‌های اخیر که نشان‌دهنده توان بالای سلول‌های بنیادی در بهبود وضعیت بیماری و نیز اثرات مهاری انگل‌ها می‌باشند و نیز به دلیل نبود عوارض جانبی و یا عوارض جانبی کمتر و نسبت به داروهای معمول و رایج، می‌توان با انجام آزمایشات و تحقیقات بیشتر و نیز پشتیبانی مالی سازمان‌ها و مؤسسات حامی سلامت انسان‌ها، از سلول‌های بنیادی برای مبارزه و درمان افراد مبتلا به انگل استفاده لازم را برد. امروزه استفاده از این سلول‌ها جهت ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده انسانی در حال گسترش است. متخصصین معتقدند در آینده‌های نه‌چندان دور سلول‌های بنیادی کاربردهای

#### References

- Lee K-D. Applications of mesenchymal stem cells: an updated review. *Chang Gung Med J.* 2008; 31(3):228-36.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *science.* 1998; 282(5391):1145-7.
- Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1981; 78(12):7634-8.
- Qiao C, Xu W, Zhu W, Hu J, Qian H, Yin Q, et al. Human mesenchymal stem cells isolated from the umbilical cord. *Cell biology international.* 2008; 32(1):8-15.
- Bobis S, Jarocha D, Majka M. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. *Folia Histochemica et Cytobiologica.* 2006; 44(4):215.
- Brunstein CG, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation and banking. *Annu Rev Med.* 2006; 57:403-17.
- Johe KK, Hazel TG, Muller T, Dugich-Djordjevic MM, McKay R. Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system. *Genes & development.* 1996; 10(24):3129-40.
- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science.* 2000; 287(5457):1433-8.
- Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature.* 2004; 432(7015):324-31.
- Verfaillie CM. Hematopoietic stem cells for transplantation. *Nature immunology.* 2002; 3(4):314-7.
- Roufousse CA, Direkze N, Otto W, Wright N. Circulating mesenchymal stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2004; 36(4):585-97.
- Niwa H, Miyazaki J-i, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nature genetics.* 2000; 24(4):372-6.
- Gurtner GC, Callaghan MJ, Longaker MT. Progress and potential for regenerative medicine. *Annu Rev Med.* 2007; 58:299-312.
- Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet  $\beta$  cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC medicine.* 2012; 10(1):3.
- Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pironi F, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Jama.* 2007; 297(14):1568-76.

16. Salazar DL, Uchida N, Hamers FP, Cummings BJ, Anderson AJ. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in an early chronic spinal cord injury NOD-scid mouse model. *PLoS one*. 2010; 5(8):e12272.
17. Malliaras K, Kreke M, Marbán E. The stuttering progress of cell therapy for heart disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 90(4):532-41.
18. Grinnemo K, Månsson A, Dellgren G, Klingberg D, Wardell E, Drvota V, et al. Xenoreactivity and engraftment of human mesenchymal stem cells transplanted into infarcted rat myocardium. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004; 127(5):1293-300.
19. Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*. 2013; 21(8):1717-29.
20. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders—how to make it work. 2004.
21. Park BS, Jang KA, SUNG JH, PARK JS, Kwon YH, Kim KJ, et al. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatologic Surgery*. 2008; 34(10):1323-6.
22. Khademvatan S, Adibpour N, Eskandari A, Rezaee S, Hashemitabar M, Rahim F. In silico and in vitro comparative activity of novel experimental derivatives against *Leishmania major* and *Leishmania infantum* promastigotes. *Experimental parasitology*. 2013; 135(2):208-16.
23. Khademvatan S, Gharavi M, Akhlaghi L, Samadikuchaksaraei A, Mousavizadeh K, Hadighi R, et al. Induction of apoptosis by miltefosine in Iranian strain of *Leishmania infantum* promastigotes. *Iranian Journal of Parasitology*. 2009; 4(2):23-31.
24. Khademvatan S, Abdizadeh R, Tavalla M. Molecular characterization of *Toxocara* spp. from soil of public areas in Ahvaz southwestern Iran. *Acta tropica*. 2014; 135:50-4.
25. Rai RC, Bhattacharya D, Das G. *Stem cells in infectious diseases*: INTECH Open Access Publisher; 2012.
26. Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture. *Science*. 1976; 193(4254):673-5.
27. Salmanzadeh S, Foroutan-Rad M, Khademvatan S, Moogahi S, Bigdeli S. Significant decline of malaria incidence in southwest of Iran (2001–2014). *Journal of tropical medicine*. 2015; (2015): ID 523767.
28. Thakur RS, Tousif S, Awasthi V, Sanyal A, Atul P, Punia P, et al. Mesenchymal stem cells play an important role in host protective immune responses against malaria by modulating regulatory T cells. *European journal of immunology*. 2013; 43(8):2070-7.
29. Wang W, Qian H, Cao J. Stem cell therapy: a novel treatment option for cerebral malaria? *Stem cell research & therapy*. 2015; 6(1):141.
30. Khademvatan S, Gharavi MJ, Rahim F, Saki J. Miltefosine-induced apoptotic cell death on *Leishmania major* and *L. tropica* strains. *The Korean journal of parasitology*. 2011; 49(1):17-23.
31. Khademvatan S, Saki J, Maraghi S. Comparison of traditional methods and PCR for diagnosis of cutaneous leishmaniasis in South-West of Iran. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2012; 14(8):1-5.
32. Costa LE, Goulart LR, de Jesus Pereira NC, Lima MIS, Duarte MC, Martins VT, et al. Mimotope-based vaccines of *Leishmania infantum* antigens and their protective efficacy against visceral leishmaniasis. *PLoS one*. 2014; 9(10):e110014.
33. Allahdin S, Khademvatan S, Hashemitabar M, Eskandari A. In vitro activity of *Camellia sinensis* extracts against *L. major* and *L. infantum* promastigotes using the colorimetric MTT assay. *Urmia Medical Journal*. 2014; 25(10):893-900.
34. Khademvatan S, Saki J, Gharavi MJ, Rahim F. *Allium sativum* extract induces apoptosis in *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) promastigotes. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011; 5(16):3725-32.
35. Mishra BB, Kale RR, Singh RK, Tiwari VK. Alkaloids: future prospective to combat leishmaniasis. *Fitoterapia*. 2009; 80(2):81-90.
36. Kolodziej H, Kiderlen AF. Antileishmanial activity and immune modulatory effects of tannins and related compounds on *Leishmania* parasitised RAW 264.7 cells. *Phytochemistry*. 2005; 66(17):2056-71.
37. Dameshghi S, Zavarani-Hosseini A, Soudi S, Shirazi FJ, Nojehdehi S, Hashemi SM. Mesenchymal stem cells alter macrophage immune responses to *Leishmania major* infection in both susceptible and resistance mice. *Immunology letters*. 2016; 170:15-26.
38. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streit J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101(7):2034-9.



39. Kowalska A, Kowalski P, Torres MÁT. Chagas disease–american trypanosomiasis. *Polish Annals of Medicine*. 2011; 18(1):156-67.
40. Soares MBP, Santos RRd. Current status and perspectives of cell therapy in Chagas disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104:325-32.
41. Soares MB, Lima RS, Rocha LL, Takyia CM, Pontes-de-Carvalho L, de Carvalho ACC, et al. Transplanted bone marrow cells repair heart tissue and reduce myocarditis in chronic chagasic mice. *The American journal of pathology*. 2004; 164(2):441-7.
42. Guarita-Souza L, Carvalho K, Woitowicz V, Rebelatto C, Senegaglia A, Hansen P, et al. Simultaneous autologous transplantation of cocultured mesenchymal stem cells and skeletal myoblasts improves ventricular function in a murine model of Chagas disease. *Circulation*. 2006; 114(1):120-4.
43. Khademvatan S, Salmanzadeh S, Foroutan-Rad M, Ghomeshi M. Elimination of urogenital schistosomiasis in Iran: past history and the current situation. *Parasitology*. 2016; 143(11):1390-6.
44. Xu H, Qian H, Zhu W, Zhang X, Yan Y, Zhang L, et al. Inhibition of culture supernatant of mesenchymal stem cells on macrophages RAW264. 7 activated by soluble egg antigen of *Schistosoma japonicum*. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi= Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*. 2011; 29(6):425-30.
45. Hofer S, Gloor S, Müller U, Mathis A, Hegglin D, Deplazes P. High prevalence of *Echinococcus multilocularis* in urban red foxes (*Vulpes vulpes*) and voles (*Arvicola terrestris*) in the city of Zürich, Switzerland. *Parasitology*. 2000; 120(2):135-42.
46. Wilson JF, Rausch R. Alveolar hydatid disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1980; 29(6):1340-55.
47. Schubert A, Koziol U, Cailliau K, Vanderstraete M, Dissous C, Brehm K. Targeting *Echinococcus multilocularis* stem cells by inhibition of the Polo-like kinase EmPlk1. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(6):e2870.