

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مدام جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، به پاسخ دهندگان پرسش‌های مطرح شده در این مقاله، ۲ امتیاز بازآموزی به پزشکان عمومی و متخصصین بیماریهای زنان و زایمان تعلق می‌گیرد

سلول‌های بنیادی و پزشکی مولکولی اهمیت و جایگاه راهبردی، کاربردها و چشم‌انداز (مقاله بازآموزی)

دکتر محمد رضانوری دلویی^۱ / اهر ارجاح ابراهیمی^۲

چکیده

مطالعات گسترده و فزاینده پیرامون سلول‌های بنیادی به طور عمده به منظور ترک دقایق ایجاد یک ارگانیسم پیچیده از یک سلول زنده ریز چگونگی جایگزینی سلول‌های سالم با سلول‌های آسیب‌دیده در یک موجود بالغ متمرکز می‌باشد. این حوزه پژوهش‌های هیجان‌انگیز به دلایل فراوان، پژوهشگران بی‌شماری را به سوی پژوهش در مورد امکان سلول‌درمانی برای درمان‌های زیادی از بیماری‌های مهم انسانی نیز سوق داده است. سلول‌های بنیادی سلول‌های پرتوانی هستند که قادر به تمایز و تولید انواع دیگر سلول‌ها می‌باشند. این سلول‌ها همچنین قادر به تجدید و باقی‌ماندن می‌باشند. برای مدت‌های طولانی، سلول‌های بنیادی در زیست‌شناسی پستانداران مطرح بودند. اگرچه دانشمندان قادر به تولید و مطالعه آنها در محیط آزمایشگاه نبودند تا این که در سال ۱۹۸۱ سرانجام دانشمندان موفق به تولید کشت سلول‌های بنیادی جنین موش در آزمایشگاه گردیدند. امروزه به موجب مطالعات بسیار ریپزشرف فزاینده دانش درباره سلول‌های بنیادی بالغ، قادر به جداسازی انواع سلول‌های بنیادی، به طور مثال سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های تولیدکننده بافت لنفویال رگ‌ها، سلول‌های مغز و طی شکل بافت کبدی از بافت‌های بالغ می‌باشیم. در آغاز این اندیشه وجود داشت که سلول‌های بنیادی تنها قادر به تولید سلول‌های بافتی هستند که از آن منشأ می‌گیرند. امروزه به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی بالغ بسیار انعطاف‌پذیرتر از آنچه که در گذشته تصور می‌شد می‌باشند و قادر می‌باشند به انواع مختلفی از سلول‌ها تبدیل شوند. به طور مثال، سلول‌های بنیادی خونی به سلول‌های مغزی و کبدی، سلول‌های بنیادی مغزی به سلول‌های خونی و سلول‌های بنیادی کبدی قادر به تبدیل به سلول‌های خونی می‌باشند. این یافته‌های جدید پژوهشگران را قادر به یافتن راه‌هایی برای مبارزه با بیماری‌های تعدیدکننده حیات از جمله پارکینسون، آلزایمر، سکته مغزی و آسیب نخاعی، دیابت ملیتوس و ایستة قلبی و عروقی قرار داده است. شایان‌تاکید است که مطالعه سلول‌های بنیادی در فهم فرایندهای بیماری‌ها و ایستة به سن نیز بسیار ارزشمند است. در دهه آینده بیشتر پژوهش‌ها بر روی سلول‌های بنیادی به منظور سلول‌درمانی یا ترکیبی از آن درمانی و سلول‌درمانی متمرکز خواهد بود. در این مقاله مروری با استفاده از منابع معتبر و روزآمد فراوان، انواع، ویژگی‌ها، اهمیت و جایگاه راهبردی، کاربردها و چشم‌انداز سلول‌های بنیادی مورد بحث و بررسی قرار گرفته است و به ویژه جایگاه حال و آینده تحقیقات بر روی سلول‌های بنیادی چه در سلول‌های بنیادی بالغ بررسی شده است. به اضافه، ویژگی‌های انعطاف‌پذیری این سلول‌ها نیز آورده شده است. در پایان مقاله استفاده از این سلول‌ها در پرسش‌های کلیدی در مورد آنها و کاربردها از آنها در پزشکی در آینده مورد بحث قرار گرفته است.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی بالغ، سلول‌درمانی، ژن‌درمانی

۱- استاد گروه ژنتیک پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دانشجوی دکتر (Ph.D) ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم پایه دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

در مقاله ای که در شماره ۲۹۰ مربوط به سال ۲۰۰۰ مجله علمی Science به چاپ رسید، بزرگترین پیشرفت غیرمنتظره سال ۱۹۹۹، جداسازی سلول های بنیادی انسان عنوان شد. این سلول ها به دلیل ویژگی بس توانی که دارند و قادرند انواع مختلف سلول ها را تولید کنند، مورد توجه بسیار می باشند (۴). مطالعه بر روی سلول های بنیادی، حوزه ای از دانش است که به مطالعه چگونگی ایجاد یک موجود کامل از یک سلول می پردازد. همچنین چگونگی تعویض سلول های آسیب دیده با سلول های سالم در موجود بالغ نیز در این حوزه از دانش قرار می گیرد.

مطالعه سلول های بنیادی از گذشته در بسیاری از حوزه های علوم مطرح بوده است. از جمله آنها می توان جنین شناسی، رشد و تکوین، سرطان به ویژه از نظر مولکولی و پزشکی پیوند را نام برد. این سلول هائیز، موضوع پژوهش های بی شماری برای دهه های طولانی تا زمان شبیه سازی دالی بوده اند. پس از آن، با جداسازی سلول های بنیادی جنین انسان، بیشترین توجهات معطوف به جنبه های اخلاقی، قانونی، علمی و پزشکی این سلول ها بوده است (۳، ۷، ۱۱).

در سال های اخیر، توجه زیادی به زیست شناسی سلول های بنیادی بالغ شده است. بخشی از این توجه به دلیل بحث های اخلاقی و جدال های حقوقی بوده است که پیرامون استفاده از سلول های بنیادی جنینی برای درمان بیماری های انسانی، پیوند بافت و اندام و همچنین پزشکی باز زاینده (regenerative) مطرح بود. اطلاعات فزاینده در طول سال های اخیر حاکی از آن است که توانایی سلول های بنیادی بالغ برای تمایز به سلول های مختلف، به مراتب بیشتر از آن است که در گذشته تصور می شد. در واقع، امروزه اعتقاد بر این است که سلول های بنیادی بالغ قادرند علاوه بر تمایز به سلول های بافتی که از آن مشتق گرفته اند، به سلول های بافت های دیگر نیز تبدیل شوند. در این صورت، به جرات می توان گفت که این سلول ها می توانند به عنوان منبع بافتی بسیار ارزشمندی در استفاده های بالینی به حساب آیند. همچنین سلول های بنیادی بالغ امکان پیوند های اوتولوگ (autolog) را فراهم می کنند که در نتیجه موجب حذف احتمال خطر دفع پیوند می شوند (۹، ۱۱، ۲۱).

سلول های بنیادی در اغلب بافت های بالغ وجود دارند. اما با این وجود، خصوصیات آنها تنها در بافت های کمی از جمله مغز استخوان و روده به خوبی مطالعه شده است. این سلول ها به عنوان سلول هایی تعریف می شوند که با تقسیم نامتقارن از طرفی منجر به تجدید و حفظ خود می شوند و از سویی دیگر سلول دختری تولید می کنند که قادر است وارد مرحله تمایزی شود. باور دیگری که برای مدت های طولانی در مورد سلول های بنیادی وجود داشت این بود که این سلول ها تنها قادرند به سلول هایی تمایز پیدا کنند که مرتبط با بافتی است که از آن جدا شده اند. در سال های اخیر با توجه به ویژگی انعطاف پذیری که در مورد سلول های بنیادی بالغ مشاهده شده است، این باور مورد سوال قرار گرفته است (۹، ۱۰، ۱۷).

اغلب کارها در مورد ویژگی انعطاف پذیری این سلول ها، بر روی سلول های بنیادی مغز استخوان صورت گرفته است. به دنبال انتقال سلول های مغز استخوان به موش، این سلول ها به شماری از سلول های متفاوت از جمله عضله اسکلتی، عضله قلبی، سلول های اندوتلیال، سلول های کبدی و مغزی تمایز می یابند. همچنین نشان داده شده است که به دنبال انتقال سلول های مغز استخوان به انسان، این سلول ها در کبد قابل ردیابی می باشند. این امر نشانگر آن است که مشابه انعطاف پذیری که در موش دیده می شود، این فرایند در انسان نیز می تواند رخ دهد (۱۱).

با توجه به ویژگی پرنوانی و همچنین انعطاف پذیری سلول های بنیادی، این سلول ها امروزه در پزشکی پیوند بسیار مطرح می باشند. بحث های اخلاقی و جدال های بی شماری نیز پیرامون استفاده از سلول های بنیادی به ویژه سلول های بنیادی جنینی و مطالعه روی آنها وجود دارد. با وجود پیشرفت هایی که در فناوری استفاده از سلول های بنیادی به دست آمده است - چه در استفاده از آن ها برای رفع مشکلات ناباروری در انسان و چه در پزشکی پیوند بافت و اندام - بیشترین نگرانی ها در مورد استفاده از سلول های بنیادی جنینی انسان برای تولید گونه انسان می باشد. با وجودی که مشاهده می شود الگوی بیان ژن ها در حیواناتی که حاصل از انتقال هسته به سلول های بالغ می باشند تغییر

سلول بنیادی چیست؟

دو ویژگی سلول های بنیادی را از دیگر سلول ها متمایز می سازد:

- ۱- سلول های بنیادی، سلول های تمایز نیافته ای هستند که خود را به طور مرتب و توسط تقسیم سلولی، تجدید می کنند.
- ۲- این سلول ها، تحت شرایط فیزیولوژیکی یا آزمایشگاهی خاص القا شده و می توانند سلول هایی با اعمال تخصصی ایجاد کنند. به عنوان مثال می توانند به سلول های نبض دار ماهیچه ای قلب یا سلول های تولید کننده انسولین پانکراس تبدیل شوند (۱-۲۵).

ویژگی های اصلی و عمومی سلول های بنیادی

تمام سلول های بنیادی بدون توجه به منبع آنها، دارای شماری ویژگی های مشترک و عمومی به شرح زیر هستند:

- ۱- فاقد ساختارهای ویژه بافتی بوده که اجازه می دهد سلول عمل ویژه ای را انجام دهد. در نتیجه، فاقد اعمال ویژه بافتی هستند اگرچه قادرند به سلول های تخصص یافته تبدیل شوند.

- ۲- سلول های تمایز نیافته ای هستند که قادر به تقسیم و تجدید خود برای مدت طولانی اند. برخلاف سلول های دیگر مانند عضله قلب و خون که قادر به تکثیر خود نیستند، می توانند بارها تقسیم گردند. یک جمعیت آغازی سلول بنیادی پس از ماهها تکثیر در آزمایشگاه، تولید میلیون ها سلول می کند. سلول های حاصل اگر تخصصی نشوند، نیز قادرند مانند والدین خود برای مدت ها تکثیر شوند. این سلول ها پیری را نشان نمی دهند و بدون محدودیت (نسبی) تقسیم می شوند. موضوع مهم برای دانشمندان، عامل های اختصاصی یا شرایط ویژه ای است که موجب می شود سلول های بنیادی به صورت غیر تخصصی باقی بمانند (۸، ۱۱، ۱۵، ۱۶، ۱۹، ۲۲، ۲۳).

- ۳- کاربوتیپ طبیعی خود را حفظ می کنند. مشخص شده است که حتی پس از ۲۸۰ بار تکثیر باز هم سلول های بنیادی دارای کاربوتیپ طبیعی اند. در حالی که معمولا سلول های دیگر پس از چند تقسیم در کاربوتیپ آنها تغییری صورت می گیرد. این ویژگی سلول های بنیادی، یکی از دلایل ناسیرا بودن (immortalize) نسبی این سلول ها است (۳، ۲۲).

کرده است و همچنین میزان موفقیت در تولید افراد سالم کم بوده است و با وجودی که بسیاری اختلالات فیزیکی در مطالعاتی مشابه با آن دیده شده است، هنوز هم بحث های جدی هم بر علیه انتقال هسته به سلول تخم بدون هسته و هم بر علیه استفاده از سلول های بنیادی جنینی برای تولید یک موجود کامل ادامه دارد (۲، ۱۲، ۱۴، ۲۰).

هر ساله، میلیون ها نفر انسان از بیماری های خطرناک و باز زاینده مانند چون بیماری های سیستم عصبی (به طور نمونه پارکینسون، MS و سکنه مغزی)، بیماری های قلبی (ایست قلبی)، بیماری های کبدی (هیپاتیت)، بیماری های پانکراس (دیابت) و دیگر اندام هارنج می برند یا حتی می میرند. درمان با سلول های بنیادی می تواند موجب بهبود بسیاری از این بیماری ها گردد. اما این امر چه پیامد هایی به همراه خواهد داشت به ویژه زمانی که این سلول ها از جنین گرفته شود؟ امروزه هر گونه روش های درمانی و آزمایشی جدید در پزشکی، بحث های اخلاقی را چه برای پزشکان و چه برای بیماران به همراه دارد. اما استفاده از سلول های بنیادی جنینی و مطالعه بر روی آنها یک چالش دیگر نیز به همراه دارد و آن بحث تخریب جنین انسان است و این که کدام یک از جحیت دارد: حفظ جنین انسان و یا تخریب آن به منظور مطالعه سلول های بنیادی و استفاده های بعدی از آن در پزشکی (۱۴).

با وجود مطالعات بسیار بر روی سلول های بنیادی، هنوز پرسش های فراوانی در مورد آنها وجود دارد که جواب داده نشده است. همچنین به مانند سایر علوم، پیشرفت و کشف یافته های جدید بر روی این سلول ها، خود پرسش های بیشمار دیگری را به همراه می آورد. می توان گفت که با وجود تمام پیشرفت ها تا به امروز، در ابتدای راه هستیم و هنوز نکات مبهم بسیاری در مورد این سلول ها وجود دارد که نیازمند پژوهش های بیشتر می باشد.

در این مقاله به طور اجمالی به تعریف سلول های بنیادی، ویژگی های سلول های بنیادی بالغ و جنینی، مکانیسم های مولکولی تنظیم چرخه سلولی آنها، کنترل رفتار آنها در محیط آزمایشگاه و کاربردهای مطالعه آنها در آینده می پردازیم.

۴- می‌توانند به سلول‌های تخصصی تبدیل شوند: تبدیل سلول‌های بنیادی به سلول‌های تخصصی یافته را تمایز (differentiation) گویند. علائم درونی مانند ژن‌های سلولی، علائم بیرونی مانند ترشحات شیمیایی سلول‌های دیگر، تماس‌های فیزیکی توسط سلول‌های همسایه و حضور مولکول‌های معین در محیط در تبدیل این سلول‌ها به سلول‌های تخصص یافته نقش دارد. هنوز به بسیاری از پرسش‌ها، در این زمینه پاسخ داده نشده است. به طور نمونه آیا این علائم برای همه انواع سلول‌های بنیادی یکسان است؟ آیا می‌توان علامت ویژه‌ای را شناسایی کرد که موجب تمایز به سوی یک نوع سلول خاص شود (۸، ۱۵، ۱۶، ۱۹)؟

۵- می‌توانند در غیاب سرم تکثیر شوند: برخلاف سلول‌های دیگر که برای رشد خود نیازمند عامل‌های سرمی هستند، سلول‌های بنیادی قادرند در غیاب سرم نیز به تکثیر خود ادامه دهند. این ویژگی سلول‌های بنیادی آنها را شبیه به سلول‌های سرطانی می‌سازد.

۶- تابع مهار تماسی نیستند: سلول‌های بنیادی برخلاف سلول‌های دیگر تابع مهار تماسی و وابسته به سطح برای تکثیر خود نمی‌باشند. بنابراین به تکثیر خود به صورت لایه‌های متعدد ادامه می‌دهند. در واقع در این سلول‌ها، هیچگونه توقف چرخه سلولی و سکون وجود ندارد. این ویژگی نیز، آنها را مشابه سلول‌های سرطانی می‌سازد.

۷- به عنوان سلول‌های نئوموری هستند: جدای از کاریوتیپ طبیعی، این سلول‌ها به هنگام تزریق به جانور بالغ (به طور نمونه یک موش بالغ)، تولید تراتو کارسینوما (teratocarcinoma) می‌کنند. بنابراین به آنها سلول‌های نئوموری شرطی (conditional tumour cells) نیز گفته می‌شود (۱۹، ۲۲).

۸- هر سلول قادر به تولید کلنی (colony) می‌باشد: البته این مسئله بیشتر در موش مشاهده شده است و در انسان سلول‌های بیشتر به سوی مرگ یا تمایز کشیده می‌شوند (۱۹).

۹- دارای سطح بالایی از آنزیم تلومراز هستند: تلومراز برای جلوگیری از کوتاه شدن طول تلومر در تقسیمات متعدد سلولی لازم است. طول تلومر عامل محدود کننده تقسیم سلول است. در هر تقسیم سلول، در سلول‌های عادی مقداری از طول تلومر کم می‌شود تا سرانجام به جایی می‌رسد که دیگر سلول نمی‌تواند تقسیم شود. اما در سلول‌های بنیادی تلومراز مرتب طول تلومر را ترمیم می‌کند. در نتیجه این سلول‌ها قادرند به طور نامحدود به تقسیم خود ادامه دهند. در شماری از سرطان‌ها نیز دیده شده است که تلومراز دارای فعالیت است اما در سلول‌های عادی، پس از دوران جنینی، تلومراز غیرفعال شده و تنها در سلول‌های بنیادی فعال باقی می‌ماند (۵، ۲۲).

۱۰- بیان عامل Oct-4: پروتئین Oct-4 یک عامل رونویسی است که در روشن و خاموش شدن ژن‌ها در زمان مناسب برای تمایز و رشد جنین موثر است. سلول‌های تمایز نیافته چون سلول‌های بنیادی این پروتئین را می‌سازند اما در سلول‌های تمایز یافته ژن آن خاموش است (۲۵).

۱۱- سلول‌های بنیادی فاقد کروموزوم X غیرفعال هستند. برخلاف دیگر سلول‌های مربوط به موجود مونث که در اوایل جنینی یکی از X‌های آنها غیرفعال می‌شود در سلول‌های بنیادی این امر رخ نمی‌دهد.

۱۲- سلول‌های بنیادی فاقد کنترل‌های مرحله G1 هستند. این مرحله در تنظیم طول چرخه سلول و جلوگیری از ورود سلول به تقسیم نقش دارد (۵).

۱۳- در سلول‌های بنیادی ژن Connexin بیان نمی‌شود و فعالیت Gap Junctional Intercellular Communication (GJIC) وجود ندارد. ژن Connexin در خلال تکامل زیستی حفظ شده و همزمان با انتقال از تک سلولی‌ها به پرسلولی‌ها ایجاد شده است. عملکرد این ژن ایجاد یک کانال غشایی است که به صورت نصف می‌باشد و با نصفه کانال غشایی از سلول مجاور خود در یک ردیف قرار گرفته و ایجاد اتصال باز (gap junction) می‌کند که یک مجرای غیرفعال برای عبور یون‌ها و مولکول‌های کوچک است تا سلول‌های موجود در یک بافت از نظر محیط الکتریکی و فعالیت متابولیکی یکتواخت شود GJIC. د. با کنترل رشد، تمایز، آپوپتوز و پاسخ سازشی سلول‌های تمایز یافته ارتباط دارد. سلول‌های سرطانی فاقد این اتصال هستند. سلول‌های بنیادی نیز این اتصال را ندارند (۲۲-۲۴).

۵- می‌توانند در غیاب سرم تکثیر شوند: برخلاف سلول‌های دیگر که برای رشد خود نیازمند عامل‌های سرمی هستند، سلول‌های بنیادی قادرند در غیاب سرم نیز به تکثیر خود ادامه دهند. این ویژگی سلول‌های بنیادی آنها را شبیه به سلول‌های سرطانی می‌سازد.

۶- تابع مهار تماسی نیستند: سلول‌های بنیادی برخلاف سلول‌های دیگر تابع مهار تماسی و وابسته به سطح برای تکثیر خود نمی‌باشند. بنابراین به تکثیر خود به صورت لایه‌های متعدد ادامه می‌دهند. در واقع در این سلول‌ها، هیچگونه توقف چرخه سلولی و سکون وجود ندارد. این ویژگی نیز، آنها را مشابه سلول‌های سرطانی می‌سازد.

۷- به عنوان سلول‌های نئوموری هستند: جدای از کاریوتیپ طبیعی، این سلول‌ها به هنگام تزریق به جانور بالغ (به طور نمونه یک موش بالغ)، تولید تراتو کارسینوما (teratocarcinoma) می‌کنند. بنابراین به آنها سلول‌های نئوموری شرطی (conditional tumour cells) نیز گفته می‌شود (۱۹، ۲۲).

۸- هر سلول قادر به تولید کلنی (colony) می‌باشد: البته این مسئله بیشتر در موش مشاهده شده است و در انسان سلول‌های بیشتر به سوی مرگ یا تمایز کشیده می‌شوند (۱۹).

۹- دارای سطح بالایی از آنزیم تلومراز هستند: تلومراز برای جلوگیری از کوتاه شدن طول تلومر در تقسیمات متعدد سلولی لازم است. طول تلومر عامل محدود کننده تقسیم سلول است. در هر تقسیم سلول، در سلول‌های

انواع سلول های بنیادی

پژوهشگران با دو نوع از سلول های بنیادی جانوری و انسانی کار می کنند: الف- سلول های بنیادی جنینی ب- سلول های بنیادی بالغ. این دو نوع سلول دارای خصوصیات متفاوت از یکدیگر می باشند (۱-۲۵).

جداسازی ES ها

برای تولید سلول های بنیادی جنینی باید توده سلولی داخلی را جدا کرد. د و روش برای این منظور وجود دارد (۱۸):
۱- روش ایمنی جراحی (immunosurgery)
۲- روش مکانیکی

سلول های بنیادی جنینی (Stemcell= ES) (Embryonic)

در سال ۱۹۸۱، دانشمندان موفق به کشف راههایی برای به دست آوردن سلول های بنیادی از جنین موش در اوایل مراحل جنینی شدند (murine ES). مطالعه روی این سلول ها برای نزدیک به دو دهه، سرانجام در سال ۱۹۹۸ دانشمندان را قادر به جداسازی سلول های بنیادی از جنین انسان و رشد این سلول ها در آزمایشگاه نمود. به این سلول ها human ES می گویند. سلول های بنیادی جنینی از جنین ۳ تا ۵ روزه مشتق می شوند. این جنین یک توپ تو خالی به نام بلاستوسیت (blastocyst) است که دارای سه ساختار است:
۱- تروفوبلاست: (trophoblast) لایه سلولی که بلاستوسیت را احاطه کرده است.

روش ایمنی جراحی

در این روش بر علیه سلول های بیرونی (تروفوبلاست) از پادتن استفاده می شود. در حالی که پادتن به این سلول های بیرونی متصل می شود، به سلول های درونی متصل نمی شود. سپس با افزودن مکمل به محیط سلول های بیرونی لیز شده و سلول های درونی باقی می ماند.

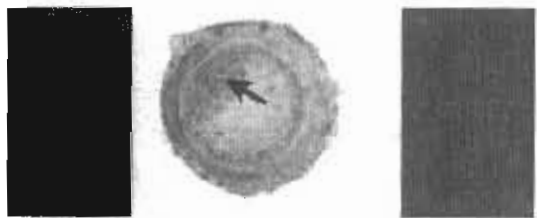
روش مکانیکی

رشد تروفوبلاست در محیط آزمایشگاه، در بعدی (در سطح) و رشد توده درونی، سه بعدی و به سمت بیرون می باشد. در نتیجه به راحتی می توان با یک پیست توده سلول درونی را جدا کرد (۱۸).

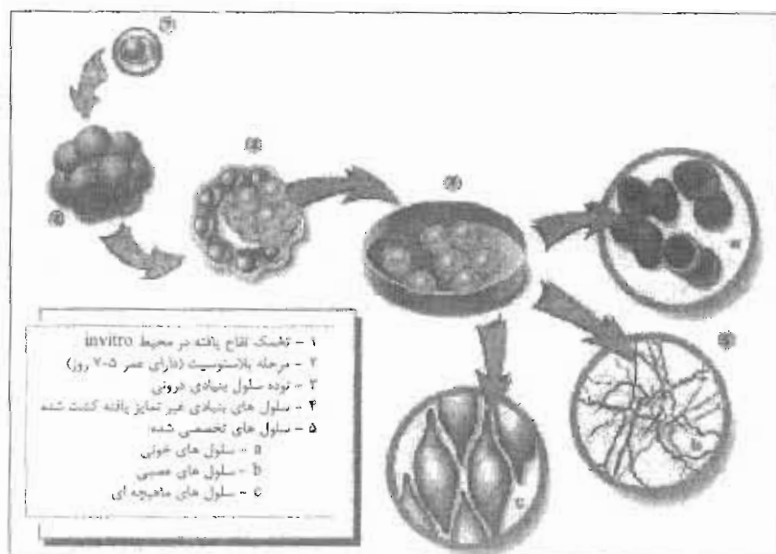
۲- بلاستوسل: (blastocoel) حفره تو خالی درون بلاستوسیت.
۳- توده سلولی درونی: (Inner Cell Mass= ICM) یک گروه تقریباً ۳۰ سلولی است که در یک انتهای بلاستوسل قرار دارد. این سلول ها همان ES ها هستند که تقسیم شده و تمام سلول های تخصص یافته را که برای تشکیل موجود لازم است تولید می کنند. توده سلول داخلی فرد و تروفوبلاست جفت را می سازد (۱۹، ۱۲، ۲۵).

کشت سلول های بنیادی در آزمایشگاه

۲۰ سال طول کشید تا دانشمندان یاد بگیرند چگونه سلول های بنیادی را در آزمایشگاه بدون این که تمایز بیابند کشت دهند. سلول های بنیادی جنین انسان را گرفته تولید نموده، توده سلول درونی حاصل را به ظرف پلاستیک آزمایشگاهی منتقل می کنند. این ظرف دارای مواد غذایی به عنوان محیط کشت می باشد. سلول ها تقسیم شده و سطح را می پوشانند. سطح درونی ظرف کشت، معمولاً از یک لایه سلول های پوست (فیبروبلاست) جنین موش تشکیل شده که این سلول ها به گونه ای تیمار شده اند تا نتوانند تقسیم شوند. به این لایه، لایه غذادهنده (feeder) می گویند. نقش از این لایه آن است که یک سطح چسبنده (sticky) وجود داشته باشد تا سلول ها بتوانند به آن متصل شوند. همچنین این لایه یک سری مواد غذایی را نیز به محیط کشت رها می کند. امروزه دانشمندان راههایی را پیدا کرده اند که بتوانند بدون وجود این لایه، سلول های بنیادی را کشت دهند تا دیگر خطر وارد شدن ویروس ها



شکل ۱- بلاستوسیت جنین خرگوش ۵ روزه توده سلول درونی با علامت نشان داده شده است



شکل ۲- کشت سلول های بنیادی در آزمایشگاه

یا ماکرومولکول های سلول های موش به سلول های انسان حذف شود. پس از چند روز، جمعیت سلولی بسیار زیاد می شود. در این هنگام سلول ها پاساژ شده و به چند ظرف دیگر منتقل می شوند. انجام این کار برای دفعات زیاد و ماههای متوالی را کشت فرعی (sub culturing) گویند. پس از ۶ ماه یا بیشتر، از ۳۰ سلول اولیه، میلیون ها سلول بنیادی جنینی حاصل می شود که تمایز نیافته اند و دارای خاصیت پس توانی (pluripotent) هستند. همچنین سلول های مذکور از نظر ژنتیکی طبیعی می باشند (شکل ۲) (۱، ۴، ۵، ۷، ۲۳).

این کار جهت مشاهده تولید تومورهای خوش خیم (teratoma) است. این تومورها مخلوطی از سلول های تمایز یافته یا تقریباً تمایز یافته هستند که نشان می دهند که سلول ES قادر به تمایز به انواع سلول های متفاوت است (۵، ۷، ۲۵).

تحریک ES برای تمایز به سلول ویژه

تا هر زمانی که ESها تحت شرایط ویژه کشت داده شوند. غیر تخصصی باقی می مانند. اما اگر به آنها اجازه داده شود تا با یکدیگر جمع شوند و بدن جنین را تشکیل دهند به طور خود به خودی شروع به تمایز می کنند. با وجودی که این تمایز خود به خودی، به نوبه خود دلیل بر سلامت آنهاست اما راه موثری برای تولید یک نوع سلول ویژه نمی باشد. در واقع برای تولید نوع ویژه سلول تمایز یافته به عنوان نمونه عضله قلب، دانشمندان باید بتوانند تمایز این سلول ها را کنترل کنند. این کار را توسط تغییر مواد شیمیایی محیط کشت، تغییر سطح ظرف کشت، اصلاح سلول ها با تزریق ژن های خاص به آنها انجام می دهند. امروزه پروتکل های متعددی برای تمایز سلول ES به نوع ویژه سلول ها وجود دارد (۱۹، ۲۵).

آزمون های آزمایشگاهی برای تعیین سلول های ES

در مراحل مختلف تولید سلول های بنیادی، استفاده از آزمون های مناسب جهت احراز اطمینان از بنیادی بودن آنها ضروری است. این روند را تعیین هویت یا هویت پردازی می گویند. برخی از این آزمون ها به شرح زیر است:

- ۱- رشد و تهیه کشت فرعی برای ماه های متوالی به منظور کسب اطمینان از این که این سلول ها ویژگی تجدید پذیری خود را برای مدت طولانی حفظ کرده اند و نیز مطالعه آنها با میکروسکوپ به منظور احراز اطمینان از عدم تمایز آنها.
- ۲- استفاده از فنون اختصاصی برای تعیین حضور نشانگرهای سطحی سلول های تمایز نیافته.
- ۳- مطالعه کروموزوم ها زیر میکروسکوپ و ارزیابی تعداد آنها و آسیب های کروموزومی. شایان تاکید است که این آزمایشها جهش های ژنتیکی را مشخص نمی کند.
- ۴- ارزیابی توانایی سلول ها برای کشت فرعی پس از یخ زدن و یخ گشایی.
- ۵- ارزیابی چند ظرفیتی بودن آنها از طریق:

الف- اجازه دادن به تمایز خود به خودی آنها در محیط کشت ب- دست کاری آنها برای تمایز یافتن به نوع ویژه سلولی ج- تزریق سلول به موشی که از نظر ایمنی تضعیف شده است.

سلول های بنیادی بالغ

سلول های بنیادی بالغ، سلول های تمایز نیافته ای هستند که بین سلول های تمایز یافته یک بافت یا اندام وجود دارند و قادرند خود را تجدید کنند و همچنین به سلول های تمایز یافته بافت تبدیل شوند. در نتیجه کار آنها بقا و تعمیر بافتی می باشد که در آن بافت می شوند. برخلاف سلول های ES که منشاء آنها مشخص است منشاء سلول های بنیادی بالغ در یک بافت، نامشخص است. تاریخچه کشف سلول های بنیادی بالغ به ۴۵ سال پیش برمی گردد. در سال ۱۹۶۰ میلادی، پژوهشگران متوجه شدند که مغز استخوان دارای دو نوع جمعیت سلول بنیادی می باشد که hsc (hematopoietic stem cell) که انواع سلول های خونی را می سازد. و دیگری bmsc (bone marrow stromal cell) که جمعیت سلول های مخلوطی هستند که استخوان، غضروف، چربی و بافت همبند را می سازد. در همین سالها در مغز نیز سلول هایی یافت شدند که قادر به تبدیل به سلول های عصبی بودند و سه نوع سلول آستروسیت، الیگودندروسیت و نرون را تولید می کردند.

سلول های بنیادی بالغ در بسیاری از بافتها و اندام ها دیده شده اند. یک نکته مهم در مورد آنها این است که تعداد بسیار کمی از آنها در هر بافت وجود دارد و در هر بافتی در یک مکانی به صورت quiescent (بدون تقسیم) برای سالها و تا زمانی که توسط یک بیماری یا آسیب بافتی دوباره فعال شوند باقی می ماند. بافت های بالغی که دارای سلول های بنیادی اند شامل مغز، مغز استخوان، خون محیطی، رگ های خونی، عضلات اسکلتی، پوست و کبد می باشند. امروزه سعی بر کشت این سلول ها برای تولید تیپ های سلولی خاص برای درمان بیماری های مختلف می باشد (۱۲، ۱۹).

آزمون های آزمایشگاهی برای تعیین سلول های بنیادی بالغ

از یک یا هر سه روش زیر برای تعیین این سلول ها استفاده می شود:

۱- نشان دار کردن سلول ها در بافت زنده به وسیله نشانگر های مولکولی و سپس تعیین سلول های اختصاصی که از آنها مشتق شده اند.

۲- برداشت و خارج کردن سلول ها از حیوانات زنده و نشان دار کردن آنها در محیط کشت و انتقال آن به حیوان آزمایشگاهی دیگر، سپس تعیین این که آیا آنها قادرند بافتی را که از آن منشاء گرفته اند تکثیر کنند یا نه؟

۳- جدا کردن سلول ها و رشد آنها در محیط کشت، و دستکاری آنها توسط معرفی ژن های جدید یا اضافه کردن عامل های رشد به محیط و سپس تعیین این که آنها به چه تیپ سلولی تمایز می یابند (۷، ۱۰، ۲۲، ۲۴، ۲۵).

تفاوت ES ها با سلول های بنیادی بالغ

بسته به نوع استفاده، این دو تیپ سلول دارای یک شماری مزیت ها و معایبی هستند. توانایی آنها برای تولید تعداد و نوع سلول های تمایز یافته از تفاوت های آنها محسوب می شوند. ES قادر است به همه انواع سلول های بدن تبدیل شود. اما نوع بالغ تنها قادر است به چند نوع سلول آن هم سلول های بافتی که از آن منشاء گرفته است تبدیل شود. (البته ویژگی انعطاف پذیری -plasticity- می تواند تا حدودی از این محدودیت بکاهد).

کشت ES ها به راحتی در مقیاس وسیع امکانپذیر است. اما تعداد سلول های بنیادی بالغ، در بافت های بالغ محدود است و روش های گسترش و افزایش تعداد آنها، در محیط کشت هنوز بهبود نیافته اند.

سلول های بنیادی بالغ در محیط کشت تمایل به تمایز دارند. به هنگام گسترش کشت آنها، باید مرتب سلول های تمایز یافته را جدا کرد زیرا تیپ های سلولی خاص و تولیدات آنها ممکن است موجب مهار کشت سلولی شود. در نتیجه، تمایز سلول ها موجب انقراض کشت می شود. در واقع پژوهشگران قادر نیستند که محیطی دقیقاً هم‌اند با محیطی که سلول های بنیادی در محیط زنده دارند درست کنند. برخلاف ES ها که بزرگترین چالش آنها، کنترل تمایز آنها به یک رده خاص می باشد در مورد سلول های بنیادی بالغ، بزرگترین چالش به دست آوردن سیستم های کشت مناسب است تا قادر باشد به طور پیوسته گستره های آنها را تولید کند.

مهمترین استفاده و مزیت سلول های بنیادی بالغ این است که می توان آنها را از خود بیمار گرفت و در محیط کشت، رشد داد و

به صورت زیر است:

سلول‌های بنیادی خونی (hsc) به سه نوع سلول مغزی، عضله اسکلتی و سلول کبدی تمایز می‌یابند.

Bone marrow stromal cell: به عضله قلبی و عضله اسکلتی

تمایز می‌یابند.

سلول‌های بنیادی عصبی: به سلول‌های خونی و عضله اسکلتی تمایز می‌یابند.

مزیت خاصیت انعطاف پذیری، استفاده از یک نوع سلول بنیادی برای تولید بافت‌های مختلف در پزشکی می‌باشد به خصوص زمانی که سلول بنیادی یک بافت خاص در دسترس نباشد. به طور نمونه سلول‌های عصبی که می‌توان از سلول‌های بنیادی خونی برای تولید آنها استفاده کرد (۱، ۴، ۷، ۱۱، ۲۵).

دلایل انعطاف پذیری سلول‌های بنیادی بالغ

برای انعطاف پذیری سلول‌های بنیادی بالغ، دست کم سه نظریه به شرح زیر ارائه شده است:

۱- سلول‌های بنیادی بالغ شاید به اندازه ای که در گذشته فکر می‌شد محدود نشده باشند. بدین معنی که فرضیات پیشین در مورد توانایی تولید سلول‌های همان بافت، دستخوش اشتباه بوده است.

۲- به هنگام تبدیل ESها به سلول‌های بنیادی بالغ ممکن است شماری از آنها به همان صورت جنینی باقی مانده باشند و به هنگام آسیب و مانند آن به سلول‌های بافت دیگر تبدیل شوند.

۳- این امکان نیز هست که پیش از یک نوع سلول بنیادی بالغ در یک بافت وجود داشته باشد. به طور مثال در مورد سیستم خونی مشاهده می‌شود که مراکز خون سازی در دوران مختلف رشد و تکوین در نواحی مختلف بدن وجود دارد. زمانی در کیسه زرده، زمانی در کبد، طحال و سرانجام به مغز استخوان منتقل می‌شوند. گفته می‌شود که ممکن است به هنگام این انتقال‌ها، تعدادی از سلول‌های بنیادی خونی به عنوان نمونه در کبد باقی مانده باشند و حال اگر سلول‌های بنیادی کبدی می‌توانند به سلول‌های خونی تبدیل شوند، خاصیت سلول‌های بنیادی خونی است نه سلول‌های بنیادی کبدی، یعنی در یک بافت بیش از یک نوع سلول بنیادی بالغ وجود دارد (۱، ۴، ۷، ۱۱، ۲۵).

سپس دوباره به بیمار برگرداند. در نتیجه، دیگر توسط سیستم ایمنی دفع نمی‌شود. اما ESها فرایند دفع را نشان می‌دهند. البته این امر، هنوز در انسان آزمایش نشده است (۳، ۱۹، ۷، ۲۵).

انعطاف پذیری سلول‌های بنیادی بالغ

سلول‌های بنیادی بالغ به طور معمول به سلول‌های بافتی تبدیل می‌شوند که در آن قرار دارند. برای نمونه سلول‌های بنیادی مغز استخوان به سلول‌های خونی تبدیل می‌شوند. امروزه شماری از آزمون‌ها نشان داده است که امکان تبدیل سلول‌های بنیادی یک بافت (به طور نمونه مغز استخوان) به سلول‌های تخصصی بافت دیگر (به عنوان مثال عصب) وجود دارد. به این پدیده پلاستیسیته (plasticity) یا transdifferentiation یا embryonic latency می‌گویند (۱، ۴، ۷، ۱۱، ۱۷، ۲۵).

مسیرهای تمایزی در سلول‌های بنیادی بالغ

مسیرهای تمایز طبیعی در سلول‌های بنیادی بالغ به صورت زیر است:

سلول‌های بنیادی خونی (hsc) تولید سلول‌های خونی چون گلبول قرمز، لمفوسیت‌های B و T، سلول‌های کشنده طبیعی، نوتروفیل، بازوفیل، اتوزیتوفیل، منوسیت، ماکروفاژ و پلاکت.

Bone marrow stromal cell (mesenchymal stem cells)

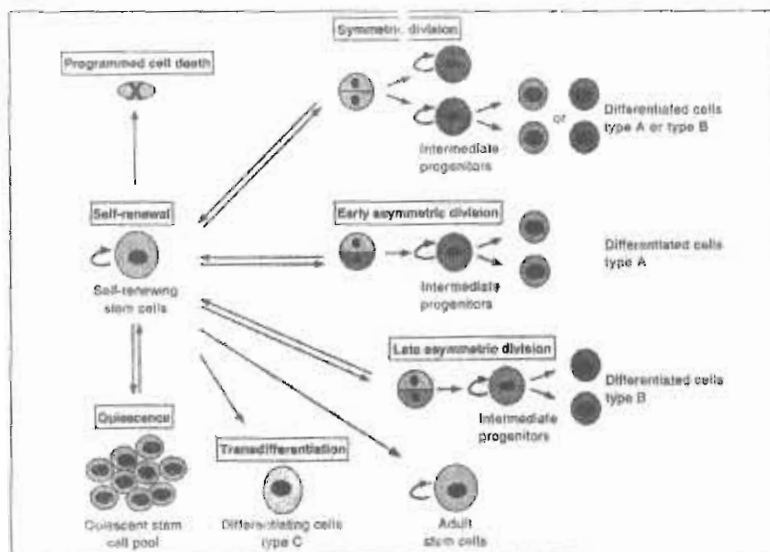
تولید سلول‌های استخوانی، سلول غضروفی، سلول چربی و انواع دیگر سلول‌های بافت همبند.

سلول‌های بنیادی عصبی: در مغز تولید سه نوع سلول می‌کند که شامل سلول عصبی (نرون)، و سلول غیرعصبی آستروسیت و الیگودندروسیت‌ها را می‌کند.

سلول‌های بنیادی اپی تلیال: در دستگاه گوارش در عمق کریپت‌ها هستند و سلول‌های absorptive, goblet, paneth و enteroendocrine را تولید می‌کند.

سلول‌های بنیادی پوست: در لایه پایه اپیدرمی و در پایه فولیکول مو هستند و کراتینوسیت‌ها و نیز سلول‌های بنیادی فولیکول را تولید می‌کنند که فولیکول مو و اپیدرمیس را تولید می‌کند.

مسیرهای تمایزی پلاستیسیته در سلول‌های بنیادی بالغ



شکل ۳- تقسیم متقارن و نامتقارن در سلول های بنیادی

کنترل رفتار سلول های بنیادی

علاوه بر فهم چگونگی تمایز و تکثیر سلول های بنیادی، توانایی کنترل آنها به سمت ایجاد یک بافت ویژه نیز مهم است. به طور مثال برای تولید سلول های قلبی، اگر مکانیسم های به کار رفته صحیح نباشند، تنها ۱٪ از سلول های بنیادی به سلول قلبی تبدیل می شوند. چنانچه انعطاف پذیری آنها را نیز در نظر بگیریم، در آن صورت کنترل تمایز سلول های بنیادی به یک رده خاص در سطح بالینی بحرانی تر و مهم تر می شود. تعداد سلول های بنیادی و تمایز آنها در هر بافتی متناسب با میزان تقاضای آن بافت در رشد می باشد. سلول های بنیادی

ممكن است خاموش بمانند و وارد چرخه سلول نشوند تا در زمان مناسب مانند تشش یا مراحل انتهایی رشد مورد استفاده قرار گیرند. سلول های بنیادی ممکن است وارد آپوپتوز شوند، رخدادی که در برخی بافت ها مانند مغز دیده شده است. به علاوه سلول های بنیادی می توانند با تقسیم متقارن خود را زیاد کنند یا با تقسیم نامتقارن تبدیل به دو سلول (یکی سلول بنیادی و دیگری سلول بافتی تمایز یافته) گردند. سلول های بنیادی این کار را به هنگام آسیب بافتی، برای ترمیم بافت انجام می دهند (شکل ۳). عامل های متعددی بر روی رفتار سلول های بنیادی اثر گذار هستند که از جمله آنها، عامل های رشد و سیتوکین های می باشند که در هر بافتی متفاوتند. سلول های بنیادی در هر بافت، تحت تاثیر عامل های همان بافت، به سلول های همان بافت تبدیل می شوند. تغییر این عامل ها در محیط آزمایشگاه، موجب تغییر سرنوشت سلول های بنیادی می گردد. محدود شدن سلول ها به یک دودمان خاص به دلیل قرار گرفتن سلول های محدود نشده در معرض یک علامت ویژه می باشد. بنابراین، این مکانیسم ها وابسته به میانکنش بین مولکول های سلولی چون گیرنده های سطحی سلول و محیط سلول چون ماتریکس خارج سلولی می باشد. بنابراین نوع این عامل ها نیز بر روی رفتار سلول های بنیادی موثر است. در واقع

خصوصیات سلول های بنیادی به دلیل بیان یک سری ژن های خاص در آنهاست و تغییر در بیان این ژن ها موجب تغییر رفتار سلول می شود. سیتوکین ها و عامل های رشد از طریق گیرنده های سلولی روی بیان ژن ها اثر می گذارند. سیتوکین ها و عامل های رشد در طول رشد و نمو انسان تغییر می کنند. با درک چگونگی اثر این مولکول ها و مواد بر روی فعالیت سلول های بنیادی می توان رفتار آنها را در محیط کشت کنترل کرد و آنها را به سمت تمایز به سوی یک رده خاص سوق داد. علاوه بر پروتئین های محیط، شحاری از پارامتر های فیزیکی شیمیایی مانند اکسیژن، گلوکز، PH و نیز تاثیر قابل توجهی بر روی پاسخ سلول های بنیادی دارند. به طور مثال تکوین اووسیت و جنین در غلظت های بالای گلوکز مهار می شود. تمایز سلول های بنیادی جنینی به سلول های قلبی و خونی توسط اکسیژن و فرآورده های آن تحت تاثیر قرار می گیرد. برای تمایز به یک رده خاص می توان از کشت همزمان سلول های بنیادی با سلول های رده مورد نظر استفاده کرد. زیرا این سلول ها دارای عامل های رشد مورد نظر هستند.

در نهایت با روش های مهندسی ژنتیک می توان ژن های مورد نظر را وارد سلول های بنیادی کرد تا آنها به سلول های مورد نظر تمایز یابند و فعالیت مورد نظر را دارا باشند (۷، ۶، ۲۲، ۲۴، ۲۵).

دانشمندان معتقدند که در آینده، سلول های بنیادی پایه و اساس درمان بیماری های مهمی مانند پارکینسون، دیابت و نارسایی های قلبی می باشند. امروزه این سلول ها در آزمایشگاه مطالعه می شوند. مطالعه آنها نه تنها امکان سلول درمانی را در آینده فراهم می کند بلکه همچنین می تواند برای غربالگری داروهای جدید و سموم و فهم سقط های جنینی موثر باشد.

امروزه این سلول ها در اکثر بافت هایافت شده اند و پرشش را هبردی این است که آیا می توان از آنها برای پیوند استفاده کرد یا خیر؟ سلول های بنیادی خونی که از مغز استخوان به دست می آید بیش از ۳۰ سال است که برای پیوند استفاده می شود. یک نوع خاص از این سلول ها قادر است به شماری از سلول های مختلف و تحت شرایط خاص متمایز شود. چنانچه بتوان این تمایز را کنترل کرد می توان برای درمان بیماری های خطرناک و شایع از آنها استفاده نمود (۱۲، ۱۹، ۲۲، ۲۵).

مطالعه سلول های بنیادی در فهم فرآیند پیری و درمان بیماری های وابسته به سن نیز بسیار ارزشمند است. پیرامون تغییرات سلولی و مولکولی سلول های بنیادی به هنگام پیری اطلاعات موجود اندک است که یکی از دلایل آن در صد کم این سلول ها در هر اندامی است. با این همه شماری از آزمایش ها حاکی از کاهش توانایی سلول های بنیادی در پاسخ به تقاضای محیط به هنگام پیری می باشد. اغلب تجارب روی سلول های بنیادی خونی صورت گرفته و مشخص شده است که در مغز استخوان میزان سلول های بنیادی همراه با پیری کاهش یافته و توانایی آنها نیز در تشکیل استخوان همراه با پیری کاهش می یابد. مکانیسم هایی که موجب تغییر توانایی سلول های بنیادی در فرآیندهای مهم مانند تکثیر، تمایز و بقا در پیری می شود ناشناخته است. در این زمینه وجود برخی احتمالات، تلومراز، عامل رشد و مسیر های غلایمی سیتوکین و تنش اکسیداتیو را در نظر می گیرند. طول تلومر و میزان فعالیت تلومراز در این سلول ها با پیری کاهش می یابد. بیان عامل های رشد و سیتوکین هائیز در پیری و بیماری های وابسته به سن در بسیاری از بافت ها کاهش می یابد. البته هنوز مشخص نشده است که آیا این کاهش با تغییرات پیری سلول های بنیادی مرتبط است یا خیر؟ تنش اکسیداتیو و آسیب های رادیکال های آزاد در پیری افزایش می یابد. البته در مورد اثر آن روی سلول های بنیادی اطلاعات اندکی در دسترس است.

سوالات کلیدی پیرامون سلول های بنیادی بالغ

با وجود افزایش چشمگیر دانش جراحی در مورد سلول های بنیادی هنوز پرسش های زیادی برجای مانده که نیازمند پاسخ دقیق و مناسب است. که از آن جمله می توان به موارد زیر اشاره نمود:

- ۱- چند نوع از این سلول ها موجود است و در چه بافت های حضور دارند؟
- ۲- منابع این سلول ها در بدن چه می باشد. آیا باقیمانده سلول های بنیادی جنینی هستند یا توسط راه های دیگری ایجاد شده اند؟
- ۳- چرا در حالی که سلول های پیرامون آنها تمایز یافته اند، آنها در مرحله غیر تمایزی باقی مانده اند؟
- ۴- آیا این سلول ها به طور طبیعی نیز انعطاف پذیری را از خود نشان می دهند یا این که احتمالاً پس از دستکاری توسط پژوهشگران این ویژگی را کسب کرده اند؟
- ۵- چه علایمی در تنظیم انعطاف پذیری آنها موثر است؟
- ۶- آیا امکان دستکاری آنها برای افزایش تکثیرشان وجود دارد تا بتوانند بافت کافی برای پیوند تولید کنند؟
- ۷- آیا یک سلول بنیادی بالغ (به طور مثال در مغز استخوان یا خون) وجود دارد که بتواند سلول هر بافت یا اندامی را تولید کند؟
- ۸- علایم تحریک کننده سلول های بنیادی برای انتقال به مکان آسیب دیده چیست؟ و چه علائمی موجب می شود که آنها تا زمان مورد نظر تمایز نیافته باقی بمانند؟
- ۹- چرا سلول های بنیادی، جنینی قادر به تمایز به انواع ... اول ها هستند اما سلول های بنیادی بالغ چنین توانایی را ندارند؟
- ۱۰- آیا برای تمام سلول های بنیادی علائم مشابهی وجود دارد؟
- ۱۱- علائم مناسب برای تمایز در محیط آزمایشگاه چه می باشد؟

چشم انداز و کاربرد مطالعه سلول های بنیادی در آینده

مطالعه روی سلول های بنیادی به طور عمده به منظور درک (سلولی و به ویژه مولکولی) این مطلب است که چگونه یک ارگانیسم پیچیده از یک سلول ساده به وجود می آید؟ و چگونه سلول های آسیب دیده در یک موجود بالغ با سلول های سالم تعویض می شوند؟ این حوزه همچنین دانشمندان را به سوی پژوهش در مورد امکان سلول درمانی (cell based therapies) برای درمان بیماری ها سوق داده است.

بیماری های مورد نظر را به تعویق انداخت. به طور کلی نمی توان نقش سلول های بنیادی را در بیماری های وابسته به سن انکار کرد و این بیماری ها یکی از نامزدهای درمان با واسطه سلول های بنیادی در آینده محسوب می شوند (۲، ۱۲، ۱۹، ۲۰، ۲۲، ۲۵).

از مهمترین کاربردهایی که مطالعه سلول های بنیادی در آینده می توانند داشته باشند، موارد زیر شایان تاکید است:

۱- یافتن اطلاعات دقیق و مولکولی در مورد رخداد های پیچیده در خلال تکوین انسان و چگونگی تبدیل سلول های تمایز نیافته به سلول های تمایز یافته.

۲- آزمون دارو های جدید. بیشتر سلول های سرطانی برای غربالگری دارو های ضد توموری استفاده می شد. اما سلول های بنیادی امکان آزمون دارو را روی انواع سلول ها و برای انواع دارو ها فراهم می آورد.

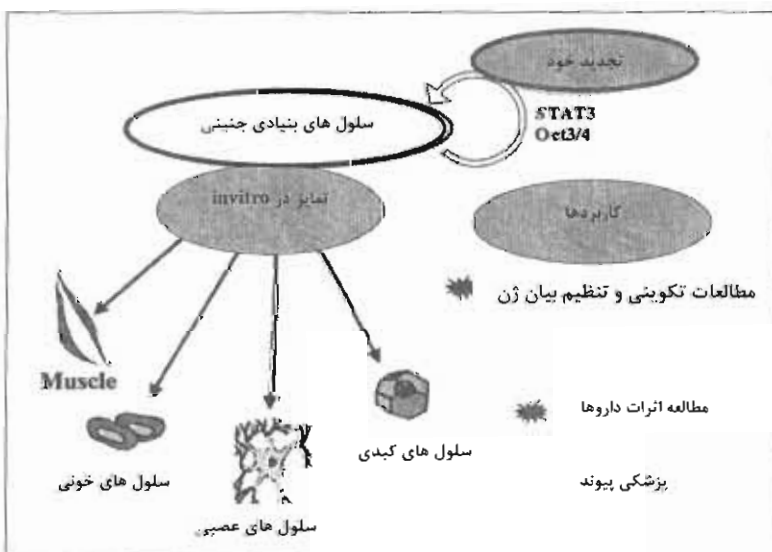
۳- سلول درمانی و تولید انواع سلول ها و بافت ها برای درمان بیماری هایی مانند سوختگی، سکت، روه ماتوئید آرتریت، پارکینسون. می توان سلول و بافت را در محیط آزمایشگاه کشت داد و سپس آن را به بیمار منتقل کرد یا این که از ابتدا سلول های بنیادی را وارد بافت کرد تا در آنجا و در محیط زنده رشد و تمایز یابند (۲، ۱۵، ۱۶).

قویترین شواهدی که بیان می دارد تغییر در سلول های بنیادی موجب بیماری های وابسته به سن می شود از رهگذر مطالعه سرطان ها به دست آمده است. به دلیل ویژگی نامیرا بودن و توانایی تکثیر بالای سلول های بنیادی، این سلول ها بسیار مستعد به سرطانی شدن هستند و این اعتقاد وجود دارد که اکثر سرطان ها از سلول های بنیادی متشاء می گیرند و خطر ابتلاء به سرطان های مختلف با افزایش سن، افزایش می یابد. همچنین بسیاری از نشان ویژگی های سلول های سرطانی همچنان که بیشتر اشاره شد با سلول های بنیادی یکسان است. بیماری های وابسته به سن در سیستم عصبی چون آلزایمر، پارکینسون، سکت، منری و آسیب نخاعی به دلیل مرگ جمعیت های نرون در مغز و نخاع می باشد. با وجودی که امروزه مشخص شده است که سلول های بنیادی عصبی (و البته با سرعت پایین) می توانند به نرون تمایز یابند اما این کار در پیری صورت نمی گیرد.

دیابت و بیماری های خود ایمن نیز از جمله بیماری های وابسته به سن می باشند. سلول های تولید کننده انسولین در جزایر پانکراس می توانند از سلول های بنیادی تحت تاثیر عوامل رشد تولید شوند. اما سلول های بنیادی در پاسخ به مرگ سلول های تولید کننده انسولین در بیمار دیابتی هیچ حرکتی نمی کنند.

بیماری های قلبی و عروقی نیز از نوع بیماری های وابسته به سن هستند. در هنگام بلوغ جمعیت های سلول های بنیادی در قلب، رگ و خون وجود دارند که قادر به تمایز به سلول های مورد نظر در پاسخ به عامل های رشد و ستوکین ها هستند. اما در بیماری های وابسته به سن این روند دچار اختلال می شود.

توانایی رژیم غذایی یا کالری پایین در کاهش خطر سرطان، نخستین دلیل برای این است که سلول بنیادی به عامل های محیطی پاسخ می دهد. در نتیجه با مطالعه سلول های بنیادی و اثر این عامل ها می توان پیری و بروز



شکل ۳- تقسیم متقارن و نامتقارن در سلول های بنیادی

منابع

- 1-Alison MR, Poulosom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells., *Nature*, 406, 257, 2000.
- 2-Agrawal S, Schaffer DV., In situ stem cell therapy: novel targets, familiar challenges., *Trends Biotechnol*, Feb;23(2):78-83, 2005.
- 3- Bitner RE, Schofer C., Weipoltshammer K., Recruitment of bone marrow derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice., *Anat Embryol*, 199, 391-6, 1999.
- 4- Brazelton Tr, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM, From marrow to Brain: Expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*, 290, 1775-9, 2000.
- 5- Burdon T, Smith A., Savatier P., Signalling, cell cycle and pluripotency in embryonic stem cells., *Trends in cell biology*, 12(9), 432-8, 2002.
- 6- Ferguson KL., Slack RS., Growth factors: can they promote neurogenesis? *Trends neuroscience* ., 26(6), 283-5, 2003.
- 7- Ferrari G., Golleta M., Muscle regeneration by bone marrow derived myogenic progenitors .. *Scienza*, 279, 1528-30, 1992.
- 8-Foster C.S., Dodson A., Karavana V., Smith P.H., Ke Y., Prostatic stem cells., *J. of Pathol*, 197, 651-65, 2002
- 9- Gussoni E., Soneoka Y., Strickland C.D., Buzicky EA., Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation., *nature*, 401, 390-4, 1999.
- 10- Jackson KA, Majka SM, Wang H, Peckis J., Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells., *J. Clin. Invest.*, 107, 1395-1402, 2000.
- 11- Jackson KA, Majka S.M., Wulf C.G., Goodell M.L., Stem cells : a minireview., *J. cellular Biochem Suppl*, 38, 1-6, 2002.
- 12- Levy YS, Stroomza M, Melamed E and Offen D. Embryonic and adult stem cells as a source for cell therapy in Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*;24(3):353-86, 2004.
- 13- McLaren A., Cloning : pathways to a pluripotent Future., *Science*, 288, 1775-80, 2000.
- 14- McLaren A., Ethical and social consideration of stem cell research., *nature*, 414, 129-131, 2001.
- 15- McLaren A., Mammalian germ cells: birth, sex and immortality., *Cell structure and function*, 26, 119-22, 2001.
- 16- McLaren A., Role of the state in genetics and reproduction in the 21st century., *Genetics and reproductive*, 475-80, 1999.
- 17- Mezey E., Chandross K.J., Harta G, Maki RA., Mc Kercher SR., Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow., *science*, 290, 1779-82, 2000.
- 18- Mitsui K., Tokuzawa Y., Yamanaka S., The homeoprotein nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells., *Cell*, 113, 631-42, 2003.
- 19- Peterson B.E., Terada N., Stem cells: a journey into a new frontier., 12, 1773-80, 2001.
- 20- Quesenberry PJ, Colvin G, Abedi M., Perspective: fundamental and clinical concepts on stem cell homing and engraftment: a journey to niches and beyond., *Exp Hematol*, Jan;33(1):9-18, 2005.
- 21- Shi Q., Rafii S., Wu MH., Wijelath ES, Yu C., Ishida A., Fujita Y., Kitiani S., Mohle R., Sauvage LR., Moore MA., Storb RF., Hammond WP., Evidence for circulating bone marrow derived endothelial cells., *Blood*, 92, 362-67, 1998.
- 22- Tronko JE., Chang CC., Isolation and characterization of normal nonhematopoietical pluripotent stem cells., *Oncol Res.*, 12(6-11), 55-7, 2003.
- 23- Tronko JE., Chang CC., Wilson M.R., Upham B., Hayashi T., Wade M., Gap junctions and the regulation of cellular functions of stem cells during development and differentiation., *Methods*, 20, 245-64, 2000.
- 24- Whetton A., Spooner E., Role of cytokines and extracellular matrix in the regulation of haemopoietic stem cells., *Current opinion in cell biology*, 10, 721-6, 1998.
- 25- Zadstra PW, Nagy A., Stem cell bioengineering., *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 3, 275-305, 2001.

سؤالات مقاله باز آموزی

- ۱- کدام گروه از سلول های زیر، جزو سلول های بنیادی محسوب می شوند؟
 الف) hsc، آستروسیت
 ب) ICM، فیبروبلاست
 ج) سلول تخم و hsc
 د) Bone marrow stromal cell، ICM
- ۲- کدام ویژگی سلول های بنیادی را از سلول های سرطانی مجزای می سازد؟
 الف) فرار از مهار تماسی
 ب) فقدان اتصالات باز
 ج) حفظ کاربویوتیپ طبیعی در طول تقسیمات متعدد
 د) بیان آنزیم تلومراز
- ۳- کدام یک از موارد زیر از ویژگی های سلول های بنیادی محسوب می شود؟
 الف) تکثیر در حضور سرم
 ب) بیان آنزیم تلومراز
 ج) بیان ژن Myc
 د) بیان ژن Connexin
- ۴- سلول های بنیادی جنینی، از کدام قسمت مشتق می شوند؟
 الف) تروفوبلاست
 ب) بلاستوسیت
 ج) ICM
 د) موارد ب و ج
- ۵- به هنگام رشد سلول های بنیادی جنینی در آزمایشگاه، سلول هایی که در سطح قرار می گیرند حاصل کدام بخش است؟
 الف) تروفوبلاست
 ب) ICM
 ج) مخلوطی از تروفوبلاست و ICM
 د) بلاستوسیت
- ۶- از کدام سلول می توان به عنوان لایه تغذیه کننده استفاده کرد؟
 الف) سلول های کبدي
 ب) سلول های چربی
 ج) لمفوسیت های خونی
 د) سلول های پوستی
- ۷- مزیت استفاده از روش های کشت سلولی مستقل از لایه تغذیه کننده چیست؟
 الف) سادگی محیط کشت
 ب) حذف آلودگی های میکروبی
 ج) افزایش سرعت رشد سلول ها
 د) موارد الف و ج
- ۸- برتری سلول های بنیادی بالغ بر سلول های بنیادی جنینی در چیست؟
 الف) کنترل تمایز به یک رده خاص
 ب) تهیه آن از فرد بیمار
 ج) وجود سیستم های کشت مناسب
 د) کنترل تمایز به رده های متنوع و متفاوت سلولی
- ۹- بزرگترین چالش در استفاده از سلول های بنیادی بالغ کدام است؟
 الف) کنترل تمایز
 ب) کشت در مقیاس وسیع
 ج) به دست آوردن سیستم های کشت مناسب
 د) کنترل سرعت رشد سلول ها در محیط آزمایشگاه
- ۱۰- کدام گزینه زیر درباره سلول بنیادی درست است؟
 الف) در ۶۰٪ موارد قادر به تجدید و ابقاء خود می باشد.
 ب) قادر به تمایز و تولید تقریباً ۵۰٪ از انواع دیگر سلول های می باشد.
 ج) از بافت های بالغ نمی توان انواع سلول های بنیادی را جدا کرد.
 د) نخستین بار دانشمندان موفق به تولید سلول های بنیادی موش در آزمایشگاه گردیدند.

- ۱۱- کدام گزینه زیر درباره مفهوم انعطاف پذیری سلول بنیادی صحیح است؟
 الف) توانایی تبدیل به انواع سلول‌های یک بافت
 ب) توانایی تبدیل به سلول‌های بافت‌های مختلف
 ج) توانایی تبدیل به تمام سلول‌های موجود
 د) توانایی تبدیل به انواع سلول‌های بنیادی
- ۱۲- کدام یک از سلول‌های بنیادی زیر قادر به تبدیل به سلول عصبی می‌باشد؟
 الف) خونی
 ب) عصبی
 ج) اپیتلیال
 د) دو مورد از موارد الف، ب، ج
- ۱۳- دلیل انعطاف پذیری سلول‌های بنیادی کدام است؟
 الف) وجود ES ها
 ب) وجود یک نوع سلول بنیادی در بافت
 ج) از دست دادن خصوصیات بی توانی
 د) دو مورد از موارد الف، ب، ج
- ۱۴- ویژگی انعطاف پذیری سلول‌های بنیادی در چه حوزه‌ای سودمندتر است؟
 الف) علم جنین شناسی
 ب) پزشکی پیوند
 ج) غربالگری داروها و سموم
 د) علم رشد و تکوین
- ۱۵- مزیت استفاده از کشت همزمان در سلول‌های بنیادی چه می‌باشد؟
 الف) کنترل تمایز سلول‌ها
 ب) عدم نیاز به لایه تغذیه کننده
 ج) جلوگیری از مرگ سلول‌های بنیادی در محیط کشت
 د) تقویت رشد سلول‌های بنیادی
- ۱۶- تقسیم سلول بنیادی به هنگام آسیب بافتی و به هنگام تکثیر خود چگونه می‌باشد؟
 الف) متقارن، متقارن
 ب) متقارن، نامتقارن
 ج) نامتقارن، متقارن
 د) نامتقارن، نامتقارن
- ۱۷- چگونه می‌توان تمایز سلول‌های بنیادی را در محیط کشت کنترل کرد؟
 الف) استفاده از ناقابین مناسب
 ب) استفاده از عامل‌های رشد ویژه
 ج) استفاده از غلظت نمکی مناسب
 د) استفاده از غلظت بسیار پایین گلوکز
- ۱۸- در رابطه با چگونگی رفتار سلول‌های بنیادی، کدام گزینه زیر درست است؟
 الف) تعداد سلول‌های بنیادی و تمایز آنها در هر بافت، نسبت معکوس با میزان تقاضای بافت مورد نظر در رشد دارد.
 ب) امکان خاموش ماندن سلول‌های بنیادی وجود ندارد.
 ج) سلول‌های بنیادی نمی‌توانند وارد آپوپتوز گردند.
 د) سلول‌های بنیادی می‌توانند با تقسیم متقارن خود را زیاد کنند.
- ۱۹- در رابطه با آزمون‌های آزمایشگاهی جهت تعیین سلول‌های ES، کدام مورد زیر درست است؟
 الف) مطالعه کروموزوم‌ها و ارزیابی تعداد آنها و آسیب‌های کروموزومی
 ب) تعیین حضور نشانگرهای عمقی سلول‌های تمایز نیافته
 ج) مطالعه آنها در زیر میکروسکوپ جهت احراز اطمینان از تمایز آنها
 د) ارزیابی یک ظرفیتی بودن آنها از طریق تزریق سلول به موش
- ۲۰- علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در مورد سلول‌های بنیادی هنوز پاسخ بسیاری از پرسش‌ها، معلوم نیست، از جمله:
 الف) چرا این سلول‌ها به طور طبیعی نیز انعطاف پذیری از خود نشان می‌دهند؟
 ب) چه علائمی در تنظیم انعطاف پذیری آنها موثر است؟
 ج) چرا امکان دستکاری آنها برای افزایش تکثیرشان وجود دارد؟
 د) چرا سلول بنیادی بالغ، قادر است هر سلول یا اندامی را تولید کند؟