Archive of SID

Cell Therapy Strategies in the Repair of Spinal Cord Injury: Pros and Cons

Sara Abdolahi[1, 2], Hadi Aligholi[3], Sadegh Shirian[4, 5*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[2]Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

[3]Department of Neuroscience, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

[4]Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

[5]Shiraz Molecular Pathology Research Center, Dr. Daneshbod Lab, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **17 Dec 2015** ***Accepted*****: 1 Feb 2016**

ABSTRACT

Introduction: The regeneration capacity of the central nervous system (CNS) is very limited in the traumatic and non-traumatic injuries. Spinal cord injury (SCI) is the most common traumatic injuries in the CNS. Cell therapies have been tested to repair the neurodegenerative conditions of the CNS by different type of stem cells. Cell Therapy approaches focused on targeting the pathophysiology of SCI, in particular to replace lost neuronal and/or glial cells, provide a more favorable growth environment and neutralize inhibitory molecules. Neural stem/progenitor cells, glial precursors, olfactory ensheathing glial cells, mesenchymal stem cells, and Schwann cells are commonly used as the traditional cell transplants in experimental SCI studies, which may induce some advantages and/or disadvantages. It has been indicated that cellular transplantation had positive effects on animal models of some neuronal diseases. However, potential limitations and some concerns regarding the immunity of cell therapy are considered. ***Conclusion:*** The various stem cells candidates for cell therapy may provide positive therapeutic effects in SCI. These cells have some advantages and disadvantages. Among these cells, well-differentiated induced pluripotent stem cells and their derivatives in vitro can be used as an autologous source in SCI patients.

Key words:

1. Stem Cells
2. Central Nervous System
3. Spinal Cord Injuries
4. Cell Transplantation

***Corresponding Author:** Sadegh shirian

E-mail: *Shirian85@gmail.com*

www.SID.ir

Archive of SID

راهکارهای سلول درمانی در ترمیم آسیب طناب نخاعی: مزایا و معایب

سارا عبدالهی[۱،۲]، هادی علیقلی[۳]، صادق شیریان[۴،۵*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران
[۲]گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[۳]گروه علوم اعصاب، دانشکده فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
[۴]گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[۵]مرکز تحقیقات پاتولوژی مولکولی شیراز، آزمایشگاه دکتر دانشبد، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۶ آذر ۱۳۹۴
تاریخ پذیرش: ۱۲ بهمن ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: توانایی ترمیم سیستم عصبی مرکزی در آسیب‌های تروماتیک و غیرتروماتیک بسیار محدود است. آسیب طناب نخاعی رایج‌ترین آسیب‌های تروماتیک در سیستم عصبی مرکزی است. درمان‌های سلولی برای ترمیم وضعیت بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی سیستم عصبی مرکزی توسط انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی آزمایش شده است. رویکردهای سلول درمانی بر روی هدف پاتوفیزیولوژی آسیب طناب نخاعی به‌ویژه برای جایگزینی سلول‌های نورونی و گلیال از دست رفته، فراهم کردن یک محیط رشد مناسب‌تر و خنثی کردن مولکول‌های مهاری متمرکز شده است. سلول‌های اجدادی/بنیادی عصبی، پیش‌سازهای گلیال، سلول‌های غلاف گلیال بویایی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های شوان معمولاً به‌عنوان پیوند سلولهای اجدادی در مطالعات تجربی آسیب طناب نخاعی مورد استفاده قرار می‌گیرند که ممکن است شامل برخی مزایا و معایب باشند. نشان داده شده است که پیوند سلولی در مدل‌های حیوانی برخی از بیماری‌های عصبی اثرات مثبت داشته است. با این حال، محدودیت‌های بالقوه و برخی نگرانی‌ها راجع به ایمنی سلول درمانی سنجیده شده است. **نتیجه‌گیری:** سلول‌های بنیادی مختلف کاندید برای سلول درمانی ممکن است در آسیب نخاعی تأثیرات درمانی مثبتی را فراهم کنند. این سلول‌ها دارای برخی مزایا و معایب هستند. در میان این سلول‌ها، به‌خوبی تمایز سلول های پرتوان القایی و مشتقات آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی می‌تواند به‌عنوان یک منبع اتولوگ در بیماران با آسیب طناب نخاعی استفاده شود.

کلید واژه‌ها:
۱. سلول‌های بنیادی
۲. سیستم عصبی مرکزی
۳. آسیب‌های طناب نخاعی
۴. پیوند سلول

* **نویسنده مسئول:** صادق شیریان
آدرس الکترونیکی: *Shirian85@gmail.com*

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی (CNS)[1] بزرگ‌ترین بخش دستگاه عصبی و متشکل از مغز و طناب نخاعی است. توانایی این سیستم برای ترمیم خود در آسیب‌های تروماتیک و بیماری‌ها بسیار محدود است. آسیب‌های نخاعی (SCI)[2] از مهم‌ترین آسیب‌های تروماتیک به CNS هستند. بیشترین آسیب نخاعی انسان مربوط به کوفتگی در نخاع است که در نتیجهٔ دررفتگی و یا شکستگی ستون فقرات پس از یک رویداد آسیبزا اتفاق می‌افتد. شیوع جهانی SCI بسته به منطقهٔ جهانی آن متفاوت است اما حدوداً ۲۵۰ تا ۹۰۶ نفر در هر یک میلیون نفر از جمعیت گزارش شده است.

در تمامی کشورها سالانه موارد جدیدی از آسیب‌های تروماتیک نخاعی به ثبت می‌رسد. در آمریکا سالانه ۱۲۰۰۰ بیمار جدید با SCI ثبت می‌گردد (۱، ۲). آسیب‌های تروماتیک به نخاع سبب مرگ سلولی و دژنراسیون آکسونی منجر به از دست دادن عملکرد حسی و حرکتی می‌شود (۳). به دنبال آسیب نخاعی، فاز اولیه و ثانویهٔ بیماری رخ می‌دهد. کشیدگی یا پارگی نخاع در زمان ضایعه منجر به آسیب آکسونی، نکروز بافت و از دست رفتن نورون‌ها و سلول‌های گلیا شده و در مجموع به‌عنوان آسیب اولیه شناخته می‌شود. این آسیب آکسونی و اختلال در غشاء سلول در نتیجهٔ فعال شدن آبشارهای مولکولی و مسیرهای پیام‌رسانی[3] است که خود شروع کنندهٔ آسیب‌های ثانویه در صدمات نخاعی هستند.

تشکیل رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو[4] به وجود آمده در پی آسیب‌های ثانویه نیز در نتیجهٔ مرگ نورون‌ها و سلول‌های گلیا اتفاق می‌افتد. تجزیهٔ میلین و دمیلینه شدن نیز از دیگر اثرات آسیب‌های ثانویه در طناب نخاعی است. در پی گلیوزیس، زوائد آستروسیت‌ها افزایش یافته و جای نورون‌های آسیب‌دیده را می‌گیرند، که متعاقب آن پیدایش اسکار فشردهٔ گلیال است که به‌عنوان یک سد فیزیکی و شیمیایی عمل کرده و مانع از بازسازی آکسون می‌شود. همچنین متعاقب حفره‌دار شدن[5] نخاع، نورون‌ها و سلول‌های گلیا به طور پیش رونده‌ای کاهش یافته و از بین می‌روند (۴، ۵).

تاکنون راهکارهای درمانی جهت پیوند سلول، به دلیل پیچیده بودن ساختار CNS و شرایط محیطی اطراف ضایعه، با مشکل مواجه بوده است. در این مواقع فرایند انتشار داروها از خلال غشاهای بیولوژیک مانند سد خونی-مغزی به کندی صورت می‌گیرد. فقدان درمان‌های مؤثر برای بیماری‌های عصبی، بار سنگینی را به جامعه تحمیل کرده است. بنابراین نیاز به راهبردهای[6] نوین جهت غلبه بر پیشرفت بیماری، بازسازی بافت و اصلاح عملکرد در این بیماران احساس می‌شود (۶، ۷).

روش‌ها و پیشرفت‌ها به سمت درمان SCI

در حال حاضر گزینه‌های درمانی برای SCI به طور عمده در جهت تثبیت شدن ستون فقرات به‌منظور جلوگیری از پیشرفت آسیب‌های ثانویه و کنترل التهاب متمرکز می‌شود. داروهای استروئیدی مانند متیل پردنیزولون[7] نیز ممکن است پس از گذشت ۸ ساعت از آسیب تزریق شود، هرچند که کاربرد این داروی استروئیدی هنوز بحث برانگیز است. به نظر می‌رسد متیل پردنیزولون سبب تعدیل التهاب در نزدیکی محل آسیب و کاهش آسیب به سلول‌های عصبی می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی، انواع مختلفی از داروها از جمله کورتیکواستروئیدها[8]، اریتروپویتین[9] و گانگلیوزید[10] استفاده می‌شود، که سبب افزایش بقاء نورون‌ها و کاهش التهاب در ناحیهٔ آسیب‌دیده می‌شوند (۸، ۹).

امروزه راهبردهای تجربی جدیدی از جمله سلول درمانی، روش‌های بیومدیکال (ترکیبی از سلول و مولکول‌های زیستی) یا مهندسی بافت برای درمان آسیب‌های نخاعی و بازگرداندن ساختار و عملکرد آناتومیک بافت آسیب‌دیده و یا از دست رفته به کار گرفته شده است تا سبب تسریع بهبود این آسیب‌ها گردد. نکتهٔ کلیدی در هر راهبرد، مهندسی بافت منبع سلول است و مرحلهٔ کلیدی در سلول درمانی بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم عصبی، تولید نورون‌ها یا سلول‌های گلیالی است که برای جایگزینی بافت آسیب‌دیده به کار برده می‌شود. برای تولید سلول‌های عصبی، منابع سلولی متنوعی وجود دارد (۱۰).

راهکارهای مبتنی بر سلول درمانی

هدف از درمان‌های مبتنی بر سلول، جایگزینی و بازسازی سلول‌های آسیب‌دیده و همچنین تغییر فاکتورهای زیست محیطی سلول است. این راهکارهای درمانی شامل پیوند سلول‌های استرومایی مزانشیمی (MSCs)[11]، سلول‌های بنیادی/پیش‌سازهای عصبی (NSPCs)[12]، سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)[13] و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)[14] است. این سلول‌ها می‌توانند

[1] Central nervous system
[2] Spinal cord injury
[3] Signaling
[4] Oxidative stress
[5] Cavitation
[6] Strategies
[7] Methylprednisolone
[8] Corticosteroid
[9] Erythropoietin
[10] Ganglioside
[11] Mesenchymal stromal cells
[12] Neural stem/progenitor cells
[13] Embryonic stem cells
[14] Induced pluripotent stem cell

www.SID.ir

Archive of SID

مستقیماً با یکپارچه شدن در بافت میزبان و یا به طور غیر مستقیم از طریق ترشح فاکتورهای ضروری به بازسازی بافت آسیب‌دیده کمک کنند. در حالت دوم یا غیر مستقیم از سلول‌هایی استفاده می‌شود که توانایی ترشح فاکتورهای نوروتروفیک از جمله NGF[15]، BDNF[16]، NT-3[17]، CNTF[18]، GDNF[19]، LIF[20] و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی از جمله لامینین، فیبرونکتین، کلاژن نوع I، III و IV را داشته باشند (۱۱).

سلول درمانی، پیشرفت‌ها و نویدها

پیوند سلول‌های بنیادی یک راهبرد امید بخش برای درمان SCI است که این عمل از طریق چندین مکانیسم مختلف صورت می‌گیرد. پیوند سلول‌های بنیادی در مدل‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه بوده است، اما تاکنون به طور قطع وارد مراحل کلینیکی نشده است. مکانیسم‌های تأثیرات سلول درمانی، با هدف قرار دادن مجموعه‌ای از رویدادها که در طی فاز اولیه و ثانویهٔ بیماری اتفاق می‌افتد همراه است. یکی از این مکانیسم‌ها، جایگزینی سلول‌های از دست رفته و آسیب‌دیده است که از طریق تمایز سلول‌های بنیادی به نورون‌های بالغ و یا از طریق میلینه شدن اولیگودندروسیت‌ها صورت می‌گیرد.

همچنین برخی از سلول‌های پیوند شده اثر درمانی خود را از طریق ارائهٔ فاکتورهای نوروتروفیک که در افزایش بازسازی عصبی و بقاء سلولی ضروری هستند نشان می‌دهند. انواع دیگری از سلول‌ها نیز با تنظیم کاهشی مولکول‌های مهاری، تنظیم ایمنی (جلوگیری از تخریب سیستم عصبی توسط سیستم ایمنی)، مدولاسیون ماتریکس خارج سلولی و یا با ارائهٔ داربست به‌منظور بازسازی آکسون‌ها در درمان SCI مفید بوده‌اند (۱۲، ۱۳). تاکنون انواع مختلفی از سلول‌های تمایز یافتهٔ چند توان و پرتوان برای درمان SCI بررسی شده است. اما با وجود پیشرفت‌ها در این زمینه، سلول درمانی برای SCI به دلیل عدم دسترسی کافی به منابع سلولی ایده‌آل با محدودیت‌هایی همراه بوده است. برخی از انواع سلول‌های بنیادی که تاکنون برای درمان SCI مورد استفاده قرار گرفته‌اند به طور مختصر شرح داده می‌شود (۱۴).

سلول‌های پیش‌ساز عصبی

استفاده از سلول‌های پیش‌ساز عصبی (NPCs)[21] به‌عنوان منبعی از سلول‌های چند توان بالقوه برای جایگزینی نورون‌ها و سلول‌های گلیا آسیب‌دیده یا از دست رفته در SCI از جذابیت بالایی برخوردار است. برخی از مطالعات صورت گرفته نشان داده است که پیوند NPC های انسان و جوندگان به نخاع، سبب بهبودی و بازسازی عصبی و همچنین بهبود عملکرد پس از ایجاد ضایعه در جوندگان شده است. که این اتفاق از طریق جایگزینی سلول و شکل‌پذیری، ریمیلیناسیون[22] (ترمیم مجدد میلین)، افزایش بازسازی آکسون و اثرات ایمونولوژی صورت گرفته است. بنابراین NPC های جدا شده از سیستم عصبی مرکزی بالغ، به دلیل عدم خاصیت تومورزایی[23] برای درمان SCI مورد توجه قرار گرفته‌اند، اما از طرفی جداسازی NPC های بالغ و جنینی به دلیل اینکه از مغز جنین‌های سقط شدهٔ اختیاری و یا پس از مرگ بیماران جمع‌آوری می‌شوند برای پیوند اتولوگ مناسب نیستند و مانع کاربرد این سلول‌ها در درمان SCI می‌شوند. بنابراین در درمان SCI، نگرانی‌هایی در رابطه با رد سلول پیوند شده که به دلیل ظهور پاسخ‌های التهابی فعال صورت می‌گیرد وجود دارد (۱۵، ۱۶، ۱۷).

سلول‌های استرومایی مزانشیمی

سلول‌های استرومایی مزانشیمی (MSCs)[24]، سلول‌های بنیادی چند توانی هستند که منشاء مزودرم لایهٔ زایا هستند. مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که این سلول‌ها اثرات مفید خود را عمدتاً از طریق تنظیم ایمنی و همچنین تغییر محیط اطراف سلول با ارائهٔ داربست یکپارچگی آکسون اعمال می‌کنند که در نهایت منجر به بهبود عملکرد حرکتی می‌شوند. با توجه به اینکه این سلول‌ها در شرایط In vivo تمایز محدودی دارند، بنابراین MSC ها پتانسیل لازم برای جایگزینی سلولی در درمان SCI را ندارند، محدودیت دیگر این سلول‌ها، تمایز ناخواسته به دودمان‌های مزانشیمی است (۱۸، ۱۹).

MSC های انسانی و سلول‌های بنیادی اندومتریال به دلیل توانایی‌های تنظیم ایمنی و بازسازی خود، از دستهٔ سلول‌های مناسب برای ترمیم بافت‌های عصبی هستند؛ به‌علاوه دارای تمایل شدیدی جهت تمایز به سلول‌های شبه نورونی هستند (۲۰، ۲۱).

سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی (ASCs)[25] حاوی اثرات حفاظت عصبی[26] در مقابل آسیب‌های ایسکمیک در مغز و نخاع هستند. که این اثرات با کاهش فعالیت میکروگلیال‌ها و افزایش BDNF همراه است. در مطالعات دیگری پیوند این سلول‌ها با بهبود عملکرد در اندام‌های تحتانی و تحریک رگ‌زایی و نورون‌زایی[27] در بافت نخاع همراه بوده است (۲۲).

به نظر می‌رسد پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم سیستم عصبی آسیب‌دیده نقش دارد چرا که

[15] Nerve growth factor
[16] Brain-derived neurotrophic factor
[17] Neurotrophin-3
[18] Ciliary neurotrophic factor
[19] Glial cell line-derived neurotrophic factor
[20] Leukemia inhibitory factor
[21] Neural progenitor cells
[22] Remyelination
[23] Tumorigenesis
[24] Mesenchymal stem cells
[25] Adipose stem cells
[26] Neuroprotective
[27] Neurogenesis

www.SID.ir

Archive of SID

این سلول‌ها با ترشح ماکرومولکول‌های مختلف تنظیم کنندهٔ سیستم ایمنی به بازسازی ناحیهٔ آسیب‌دیده از لحاظ ساختاری کمک می‌کنند. همچنین تزریق مستقیم این سلول‌ها به مایع مغزی نخاعی (CSF)[28] در مدل حیوانی SCI سبب مهاجرت این سلول‌ها به بافت نخاع، کاهش مناطق دمیلینه و بهبود عملکرد شده است. اما با این حال در فاز حاد بیماری، میزان بازسازی آکسون‌ها توسط این سلول‌ها به دلیل ترشح سایتوکین‌های التهابزا در آن ناحیه با محدودیت مواجه است (۲۳).

پیوند سلول‌های بنیادی خون بند ناف

پیوند سلول‌های بنیادی خون بند ناف انسانی در بیماران SCI، احتمالاً واکنش‌های آبشاری آپوپتوز که به دنبال دمیلینه شدن آکسون اتفاق می‌افتد را مهار می‌کنند. همچنین بازسازی بافت عصبی آسیب‌دیده و تنظیم پاسخ‌های التهابی از دیگر خواص منحصر به فرد سلول‌های hUCB[29] است. سلول‌های بنیادی UCB که حاوی اجداد اندوتلیالی هستند سبب ترمیم بالقوهٔ جریان خون در منطقهٔ آسیب‌دیده نیز می‌شوند که ممکن است در نو رگ‌زایی[30] یا رگ‌زایی جدید نقش مهمی داشته باشند. با این حال، محدودیت‌هایی جهت استفاده از این سلول‌ها در آزمایشات بالینی وجود دارد از جمله عدم تطابق آنتی ژن‌های HLA[31] در پیوند آلوژنیک، عدم کنترل حجم سلول و عدم توانایی سلول‌ها در بیان خصوصیات فنوتیپی در شرایط in vivo و همچنین عدم آگاهی از زنده ماندن و میزان تمایز سلول‌های پیوند شده در فرد گیرنده است (۲۴).

سلول‌های شوان

سلول شوان[32] یکی از اولین سلول‌هایی است که جهت درمان SCI استفاده شده است. در دو دههٔ گذشته، بسیاری از مطالعات صورت گرفته نتایج مثبت و بالقوه‌ای از پیوند این سلول در درمان SCI نشان داده‌اند. این سلول‌ها احتمالاً ترمیم سلول‌های آسیب‌دیده را از طریق ریمیلیناسیون آکسون‌های آسیب‌دیدهٔ CNS و همچنین با ترشح چندین فاکتور نوروتروفیک از جمله NGF، BDNF و CNTF انجام می‌دهند. سلول‌های شوان در کارآزمایی‌های بالینی نیز برای درمان SCI مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۲۵).

غلاف گلیالی بویایی

غلاف گلیالی بویایی (OEG)[33]، سلول‌های میلینه شده‌ای هستند که از مخاط بویایی مشتق شده‌اند و در واقع معادل سلول‌های شوان در بولب بویایی هستند. این سلول‌ها سبب تسهیل میلین‌سازی مجدد و همچنین تحریک بازسازی آکسون می‌شوند. این سلول‌ها نیز برای درمان SCI وارد مرحلهٔ کارآزمایی بالینی شده‌اند. در یکی از این کارآزمایی‌ها، پس از گذشت یک سال از پیوند OEG هیچ عارضه‌ای مشاهده نشد اما با این حال هیچ بهبود عملکردی نیز مشاهده نشد (۲۶، ۲۷).

سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی[34]

جداسازی و تکثیر انواع سلول‌های بحث شده در بالا دشوار بوده و اغلب یک فرایند خسته کننده و طولانی‌مدت است. زمان بهینه جهت سلول درمانی برای بیماران مبتلا به SCI حدوداً ۲ تا ۴ هفته پس از آسیب است. و مهم‌تر از آن مقدار کافی از سلول جهت پیوند است. سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌های پرتوانی هستند که از تودهٔ سلولی داخلی بلاستوسیست مشتق می‌شوند، این سلول‌ها به طور نامحدودی قابلیت تمایز به انواع سلول‌های مورد بحث در بالا را دارند. بنابراین به نظر می‌رسد این سلول‌ها نیز به‌عنوان یک منبع قابل دسترس مفید برای درمان SCI می‌توانند به کار گرفته شوند. مطالعات متعددی اثرات مفید این سلول‌ها را در بهبود عملکرد مدل‌های حیوانی به اثبات رسانده است. با این حال، مقادیر کافی از سلول‌های چند توان و سلول‌های بنیادی جنینی تمایز یافته نسبت به سلول‌های دیگر بیشتر در دسترس بوده و به زمان کمتری نیاز دارد (۲۸، ۲۹).

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

در سال ۲۰۰۶ با کشف نوع جدیدی از سلول‌های بنیادی پرتوان تحت عنوان سلول‌های بنیادی پرتوان القایی توسط تاکاهاشی و یاماناکا فرصت‌های جدیدی جهت فراهم آوردن درمان بیماران SCI و دیگر بیماری‌ها و آسیب‌ها با این سلول‌ها در اختیار محققین قرار گرفت. زیرا این سلول‌ها مشکل ایمونولوژیک سلول‌های بنیادی جنینی را نداشته و از سلول‌های خود فرد دهنده تولید می‌شدند. این سلول‌ها با خواص مشابه سلول‌های بنیادی جنینی و با بیان ویروسی چهار فاکتور مهم پرتوانی (Oct4[35]، Sox2، Klf2[36] و C-Myc) از سلول‌های سوماتیک موش تولید شدند (۳۰). در سال ۲۰۰۷ نیز گزارشی مبنی بر تولید سلول‌های iPSC انسانی از فیبروبلاست انسانی ارائه شد. در همان زمان، گروه تامسون و همکارانش نیز گزارشی از تولید iPSC های انسانی با استفاده از مجموعه‌ای از فاکتورهای دیگر از جمله Oct4، Sox2، Nanog و Lin28 ارائه دادند. از آنجا که iPSC ها می‌توانند مستقیماً از بافت‌های بالغ مشتق شوند، سلول‌های تولید شده از iPSC ها می‌توانند به‌عنوان یک منبع اتولوگ در بیماران به کار گرفته شوند و نگرانی‌های اخلاقی در درمان بیماری‌ها را کاهش دهند (۳۱).

[28] Cerebrospinal fluid
[29] Human umbilical cord blood
[30] Neovascularization
[31] Human leukocyte antigen
[32] Schwann cell
[33] Olfactory ensheathing glia
[34] Embryonic stem cell-derived cells
[35] Octamer-binding transcription factor 4
[36] Kruppel-like factor-2

www.SID.ir

Archive of SID

منابع سلولی برای تولید iPSC

علاوه بر انتخاب فاکتورهای مناسب و روش انتقال سلول‌های iPSC، انتخاب منبع سلولی جهت تولید سلول‌های مطلوب برای پیوند به طناب نخاعی آسیب‌دیده نیز بسیار مهم است. تاکنون انواع مختلفی از سلول‌ها برای تولید iPSC استفاده شده است، از جمله فیبروبلاست‌ها، پیش‌سازهای سلول‌های عصبی، کراتینوسیت‌ها، ملانوسیت‌ها، سلول‌های بنیادی خون ساز $CD34^+$، هپاتوسیت‌ها، سلول‌های خون بند ناف و سلول‌های بنیادی چربی. iPSC ها حتی می‌توانند از نورون‌های بافت پس میتوزی[37] نیز مشتق شوند. منبع iPSC ایده‌آل برای درمان SCI علاوه بر مؤثر بودن باید قادر به جداسازی در مقیاس بالا و در مدت زمان معقول نیز باشد و مهم‌تر از همه باید قابلیت تمایز به انواع سلول‌های چند توانی که برای درمان SCI نیاز است را داشته باشند (۳۲).

راندمان سلول‌های باز برنامه‌ریزی شده در بین سلول‌های سوماتیک مختلف متفاوت است، به‌عنوان مثال، کراتینوسیت‌های جدا شده از بیوپسیهای پوست انسان می‌توانند با فرکانس بالاتر و با سرعت بیشتری نسبت به فیبروبلاست‌ها به سلول‌های پرتوان تمایز یابند. از طرفی، iPSC های مشتق شده از کراتینوسیت‌ها نسبت به iPSC های مشتق شده از سلول‌های خونی $CD34^+$، تمایل بیشتری جهت تمایز به NPC ها دارند (۳۳).

فیبروبلاست‌های پوست

فیبروبلاست‌های پوست یکی از انواع سلول‌های سوماتیک بالغی هستند که به طور ژنتیکی باز برنامه‌ریزی شده‌اند. فیبروبلاست‌های بالغ انسانی به راحتی جدا شده و قابلیت نگهداری در محیط کشت را دارند، اگرچه زمان زیادی صرف باز برنامه‌ریزی این سلول‌ها به iPSC ها می‌شود اما این سلول‌ها جهت پیوند اتولوگ در بیماران SCI مناسب به نظر می‌رسند. جهت گسترش و تکثیر فیبروبلاست‌های پوست انسان سه تا چهار هفته زمان نیاز است، از طرفی زمان لازم جهت ظاهر شدن کلونی‌های iPSC نیز سه تا چهار هفته دیگر است. اما بعد از گذشت دو ماه از کشت، کارایی باز برنامه‌ریزی فیبرولاستهای انسانی تنها حدود ۰/۰۱٪ است (۳۴، ۳۵).

کراتینوسیت‌ها (سلول‌های کراتین‌ساز پوست)

تولید سلول‌های iPSC با استفاده از سیستم باز برنامه‌ریزی از سلول‌های کراتینوسیت نیز مورد توجه قرار گرفته است. و از این فرصت جهت پیوند اتولوگ در درمان بیماران SCI استفاده شده است. کراتینوسیت‌ها نسبت به فیبروبلاست‌ها به زمان بیشتری جهت گسترش یافتن نیاز دارند اما با سرعت بیشتری (حدوداً ۱۰ روز) باز برنامه‌ریزی می‌شوند علاوه بر این راندمان باز برنامه‌ریزی بالاتری نیز دارا هستند. راندمان بالای باز برنامه‌ریزی سلول‌های پرتوان القایی ممکن است به دلیل افزایش بیان اندوژنوس ژن Klf4 و C-Myc باشد، به این معنا که این سلول‌ها نیاز به انرژی کمتری جهت رسیدن به پرتوان شدن دارند. این مسئله اهمیت سن و همچنین نوع سلول را برای توسعهٔ iPSC نشان می‌دهد (۳۶، ۳۷، ۳۸).

ملانوسیت‌ها

ملانوسیت‌ها نیز می‌توانند از بیوپسی‌های پوست جداسازی شوند. ملانوسیت‌ها حاوی سطح بالایی از بیان اندوژنوس ژن Sox2 هستند. بنابراین تنها برای سه فاکتور دیگر باز برنامه‌ریزی می‌شوند. علاوه بر این، باز برنامه‌ریزی ملانوسیت‌ها تنها ۱۰ روز طول می‌کشد و میزان راندمان باز برنامه‌ریزی آن‌ها ۰/۱۹٪ نشان داده شده است. همهٔ این شواهد نشان می‌دهد که ممکن است ملانوسیت‌ها نسبت به فیبروبلاست‌ها منبع مناسبت‌تری برای تولید iPSC جهت پیوند اتولوگ در SCI باشند (۳۹).

سلول‌های $CD34^+$

سلول‌های $CD34^+$ جدا شده از خون بند ناف و خون محیطی انسان نیز برای تولید iPSC استفاده می‌شوند. البته مجموعهٔ سلول‌های $CD34^+$ خون محیطی بیماران SCI مناسب به نظر نمی‌رسد، چرا که این مجموعهٔ سلولی تحت کنترل فاکتور تحریک کنندهٔ کلونیزایی گرانولوسیت‌ها (G-CSF) است. راندمان باز برنامه‌ریزی این سلول‌ها ۰/۰۲٪- ۰/۰۱٪ است (۴۰، ۴۱).

سلول‌های خون بند ناف

از آنجا که روش جداسازی سلول‌های خون بند ناف غیر تهاجمی است و قابلیت انجماد به مدت طولانی را دارند بنابراین این سلول‌ها ممکن است منبع بهتری برای iPSC باشند. سلول‌های CD133 جداسازی شده از خون بند ناف تنها با دستکاری ژنتیکی و بیان ژن‌های Oct4 و Sox2 قابلیت باز برنامه‌ریزی به سلول‌های iPSC با راندمان ۰/۴۵٪ را دارند (۴۲).

سلول‌های بنیادی چربی

سلول‌های بنیادی چربی[38]، سلول‌های پرتوانی هستند که در طی لیپوآسپیریشن اندام‌های تحتانی و شکم جمع آوری می‌شوند. حدود ۱۰۰ میلیون از این سلول را می‌توان از یک نمونهٔ ۳۰۰ میلی‌لیتری جدا کرد و در طی ۴۸ ساعت باز برنامه‌ریزی نمود. با استفاده از فاکتورهای یاماناکا، سلول‌های بنیادی چربی پس از ۱۰ تا ۱۵ روز با راندمان ۰/۲٪ به سلول‌های iPSC باز برنامه‌ریزی می‌شوند. سلول‌های بنیادی چربی بیان بالای فاکتور Klf4 را نشان می‌دهند (۴۳).

[37] Post mitotic
[38] Adipose stem cells

www.SID.ir

Archive of SID

سلول‌های پیش‌ساز عصبی

سلول‌های پرتوان، مانند سلول‌های پیش‌ساز عصبی، به فاکتورهای کمتری جهت باز برنامه‌ریزی نیاز دارند. NPC های جنین انسان طی هفت تا هشت هفته و تنها با استفاده از فاکتور ژنتیکی Oct4 باز برنامه‌ریزی می‌شوند، اگرچه راندمان باز برنامه‌ریزی این سلول‌ها بسیار پایین است (۰/۰۰۴٪). بنابراین NPC ها منبع ایده آلی برای تولید iPSC جهت درمان SCI نیستند (۴۴).

استفاده از سلول‌های پرتوان القایی برای درمان SCI

پس از تولید iPSC مناسب، گام بعدی جهت درمان SCI تمایز این سلول‌ها به سلول‌های پرتوان مناسب یا تمایز به انواع سلول‌هایی است که می‌توانند جهت درمان SCI استفاده شوند. با توجه به تشکیل تراتوما پرخطر، فرایند تمایز باید به طور قطعی صورت بگیرد و جمعیت سلول باید عاری از سلول‌های پرتوان باشد. همچنین تزریق مستقیم iPSC به نخاع آسیب‌دیده می‌تواند مشکل‌ساز باشد. تا به امروز، چندین نوع از سلول‌های iPSC برای پیوند در مدل‌های حیوانی SCI استفاده شده است که با موفقیت همراه بوده است.

مطالعات صورت گرفته این اصل را اثبات می‌کنند که iPSC ها در شرایط in vitro قابلیت تمایز به دودمان‌های عملکردی خود را دارند. بنابراین این سلول‌ها را می‌توان بدون هیچ نگرانی به مدل‌های حیوانی SCI پیوند زد. که در پی آن یکپارچه شدن با بافت میزبان و تمایز به فنوتیپ مورد نظر اتفاق می‌افتد، همچنین روند بهبود عملکرد در مقایسه با زمانی که از سلول‌های ESC جهت درمان SCI استفاده می‌شود، اتفاق می‌افتد. سلول‌های جدید مشتق شده از iPSC می‌توانند از طریق جایگزینی سلولی، بازگرداندن میلین‌های از دست رفته و حمایت‌های تغذیه‌ای، در درمان SCI مفید باشند که در نتیجه، سبب القاء محافظت عصبی و کاهش از دست رفتن سلول می‌شوند.

سایتوکین‌ها و کموکین‌هایی که توسط سلول‌های مشتق شده از iPSC ها ترشح می‌شوند نیز می‌توانند اثرات تنظیم ایمنی داشته باشند. همچنین سلول‌های مشتق شده از iPSC ها می‌توانند به بازسازی ساختار فیزیکی بافت پس از آسیب کمک کرده و سبب بازسازی بافت عصبی شوند. علاوه بر این، سلول‌های مشتق شده از iPSC ها می‌توانند در استروگلیوزیس مراحل اولیهٔ آسیب، سبب کاهش گسترش حفرهٔ ایجاد شده در نخاع شوند (۴۵).

سلول‌های پیش‌ساز عصبی مشتق از iPSC

NPC ها نیز یکی از انواع سلول‌های امیدوار کننده جهت درمان SCI هستند که تاکنون مطالعات زیادی بر روی آن صورت گرفته است. با این حال همان‌طور که در مباحث قبلی بحث شد، دسترسی به NPC های بالغ برای درمان بیماران نخاعی محدود است. تاکنون مطالعات مختلفی با هدف تمایز iPSC ها به پیش‌سازهای عصبی، نورون‌های خاص و دودمان‌های سلول‌های گلیالی صورت گرفته است. در یکی از این مطالعات، تمایز نهایی سلول‌های پیش‌ساز عصبی مشتق از iPSC ها[39] توسط سیستم ترانسپوزون piggy-Bac و با القاء مسیر پیام‌رسان Notch صورت گرفته است (۴۶).

در این مطالعه افزایش تولید NPC ها با کاهش بیان ژن‌های پرتوان و نشانگرهای زیستی[40] غیر اکتودرمال همراه بوده است. که نشان دهندهٔ ایمن و مؤثر بودن این روش است. همچنین دیگر مطالعات صورت گرفته در این زمینه نشان داده که استفاده از iPSC-NPC در مدل‌های SCI جوندگان و پستانداران و پیوند این سلول‌های تمایز یافته به نورون و گلیا در شرایط in vivo امکان پذیر است، به طوری که همراه با افزایش ریمیلیناسیون، افزایش بازسازی آکسون، بقاء نورون‌ها و بازیابی پاسخ‌های حرکتی است. (۴۸، ۴۷).

سلول‌های پیوند شده‌ای که به آستروسیت‌های نابالغ تمایز می‌یابند ممکن است در هدایت و بازسازی آکسون نقش داشته باشند. اما پیوند NPC های مشتق از iPSC های انسانی به نخاع موش‌های NOD-SCID کانتیوژن شده نشان داد که علاوه بر زنده ماندن سلول‌های پیوند شده، مهاجرت و تمایز همهٔ سلول‌های عصبی در آن ناحیه نیز اتفاق می‌افتد. این سلول‌های عصبی با بافت میزبان ادغام شده و به‌عنوان اینترنورون عمل می‌کنند، همچنین پس از تشکیل سیناپس با نورون‌های میزبان به بازسازی مدارهای عصبی کمک می‌کنند (۴۹).

سلول‌های اجدادی اولیگودندروسیتی مشتق از iPSC

با توجه به مطالعات صورت گرفته به نظر می‌رسد که بهبود عملکرد پس از پیوند سلول‌های iPSC، ممکن است به دلیل میلینه شدن مجدد آکسون‌های میزبان توسط پیش‌سازهای اولیگودندروسیتی مشتق شده از iPSC[41] باشد. همچنین پیوند سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت‌های (OPC)[42] مشتق شده از سلول‌های ESC نشان داد که این پیوند سبب میلینه شدن مجدد آکسون‌های باقی مانده، بهبود حرکات رفتاری و الکتروفیزیولوژیک، بازسازی عملکرد موتور نورون و کاهش حفرهٔ ایجاد شده در نخاع می‌شود (۵۱، ۵۰).

[39] iPSC-Derived NPCs
[40] Biomarkers
[41] IPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells
[42] Oligodendrocyte progenitor cells

www.SID.ir

Archive of SID

نورون‌های حرکتی مشتق از iPSC

نورون‌های حرکتی (MN)[43] مشتق از سلول‌های بنیادی به‌عنوان راهکاری مؤثر جهت جایگزینی سلول‌های از دست رفته در SCI مورد توجه قرار گرفته‌اند. موتور نورون‌ها و پیش‌سازهای نورون‌های حرکتی (MNP)[44] با موفقیت از iPSC ها تولید شده‌اند. پروتکل‌های متعددی جهت تولید نورون‌های حرکتی مشتق از iPSC[45] های مشتق از فیبروبلاست‌های انسانی وجود دارد که در برخی موارد سبب بیان اگزوژنوس فاکتورهای اختصاصی نورون‌های حرکتی از جمله نوروژنین-۲ (NGN2)[46]، ایسلت-۱(ISL-1) و پروتئین هموباکس می‌شوند. همچنین استفاده از فاکتورهای باز برنامه‌ریزی از جمله bFGF، اکتیوین، رتینوئیک اسید و SHH[47]، به‌علاوه فاکتورهای محرک رشد از جمله BDNF، GDNF[48] و CNTF جهت تولید MN و MNP ها از iPSC با موفقیت همراه بوده است. اگرچه تاکنون راندمان MN های مشتق از iPSC برای درمان SCI مورد آزمایش قرار نگرفته است، اما اطلاعات به دست آمده از MN های مشتق از ESC نشان می‌دهد که کاربرد این سلول‌ها در درمان SCI می‌تواند امیدوار کننده باشد (۵۲، ۵۳).

سلول‌های بنیادی تاج عصبی مشتق از iPSC[49]

سلول‌های بنیادی تاج عصبی (NCSCs)[۹۴]، از سلول‌هایی که در مرز بین نورواکتودرم و اکتودرم سطحی هستند منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها جمعیتی گذرا از سلول‌ها هستند که منجر به تولید نورون‌ها و گلیال‌ها از سیستم اعصاب محیطی می‌شوند. در شرایط In vitro این سلول‌ها توسط فاکتور نوروگلین-۱ به سلول‌های شوان تمایز می‌یابند، که قادر به میلینه کردن آکسون‌های حسی هستند و به طور بالقوه می‌توانند برای پیوند به بیماران SCI به کار برده شوند. NCSC ها پس از یکپارچه شدن با بافت نخاع و تمایز به نورون‌ها قادر به میلینه کردن اولیگودندروسیت‌ها نیز هستند. از NCSCs مشتق از iPSC[50] انسانی برای مهندسی بافت عصبی در مدل حیوانی با آسیب سیستم اعصاب محیطی استفاده شده است، که علاوه بر تمایز به سلول‌های شوان به میلینه شدن آکسون‌های در حال بازسازی نیز کمک می‌کند (۵۴، ۵۵).

آستروسیت‌های مشتق از iPSC

با وجود تکثیر آستروسیت‌های مجدد فعال شده از گلیال اسکار، و ترشح عوامل بازدارنده مانند کندرویتین سولفات پروتئوگلیکان، گزارش‌های مبنی بر پیوند آستروسیت‌های خالص و به دنبال آن ترویج بازسازی آکسون و بهبود عملکرد در مدل حیوانی SCI نیز ارائه شده است. به نظر می‌رسد که فشردگی در مرکز ضایعه و دور شدن سلول‌های التهابی توسط مهاجرت آستروسیت‌های فعال شده، زمینه را برای این اثر مفید فراهم می‌کند. هرچند پیوند آستروسیت‌های مشتق از iPSC[51] به مدل‌های حیوانی SCI پس از گذشت هفت روز از سانحه، هیچ بهبود حرکتی قابل توجهی را نشان نداد، اما با این حال پیوند این سلول‌ها افزایش حساسیت به محرک‌های مکانیکی و حرارتی را به همراه داشته است (۵۶).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از iPSC[52]

اگرچه دسترسی آسان به سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان یک مزیت شناخته شده است، اما در شرایط آزمایشگاهی پتانسیل تمایز این سلول‌ها کاهش یافته که می‌تواند سبب محدود شدن اثرات درمانی این سلول‌ها شود. MSC های مشتق شده از مغز استخوان نیز ظرفیت محدودی جهت تکثیر، سرعت از دست دادن پتانسیل، تمایز و کاهش عوامل حفاظتی، قبل از اعمال درمان مناسب در شرایط Ex vivo را نشان دادند. اما MSC های مشتق از iPSC ها پتانسیل گسترش نامحدودی را نشان داده‌اند. برای غلبه بر محدودیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی، MSC های مشتق از iPSC ها به‌عنوان جایگزینی مناسب جهت سلول درمانی در نظر گرفته شده است، این سلول‌ها به طور قابل توجهی پتانسیل احیاء کنندگی بیشتری در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان نشان داده‌اند. که این امر را می‌توان به بقاء برتر سلول نسبت داد زیرا این سلول‌ها به دلیل فعالیت تلومرازی بالاتری که دارند فرایند پیری در آن‌ها در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان با روند کندتری صورت می‌گیرد (۵۷).

پتانسیل‌ها و چشم‌اندازهای آینده

باز برنامه‌ریزی مستقیم سلول‌ها جهت درمان SCI

روند استخراج سلول‌های iPSC و به دنبال آن ایجاد تمایز در این سلول‌ها بسیار وقت گیر و ناکارآمد است. علاه بر این استفاده از سلول‌های مشتق شده از سلول‌های پرتوان اگر به درستی کنترل نشود ممکن است منجر به رشد تومورها شود. در حال حاضر امکان تبدیل مستقیم سلول‌های بالغ تمایز یافته به انواع سلول‌های مختلف به شرط عبور از مرحلهٔ پرتوانی میانه امکان پذیر است. عبور از این مرحله زمان مورد نیاز برای تولید یک سلول خاص و مهم‌تر از آن خطر تشکیل تراتوم را کاهش می‌دهد. بنابراین به نظر می‌رسد که مسیر آیندهٔ سلول درمانی از iPSC ها به سمت باز برنامه‌ریزی مستقیم سلول در حال تغییر است (۵۸).

[43] Motor neurons
[44] Motor neuron progenitors
[45] IPSC derived motor neurons
[46] Neurogenin 2
[47] Sonic hedgehog
[48] Glial Cell Derived Neurotropic Factor
[49] Neural crest stem cells
[50] IPSC-derived neural crest cells
[51] IPSC derived astrocytes
[52] IPSC-derived MSCs

www.SID.ir

Archive of SID

سلول‌های پیش‌ساز عصبی القایی

اخیراً، مطالعات متعدد صورت گرفته نشان می‌دهد که القاء مستقیم سلول‌های پیش‌ساز عصبی از فیبروبلاست‌های انسان و موش توسط تعدادی از فاکتورهای رونویسی عصبی امکان پذیر است. همچنین ترکیب چند فاکتور دیگر که در باز برنامه‌ریزی فیبروبلاست‌های موش و انسان به iNPC[53] ها نقش دارند نیز متعاقباً کشف شده است. iNPC ها تنها توانایی سه تا پنج پاساژ را داشته و فاقد توانایی تمایز یافتن به اولیگودندروسیت‌ها هستند (۵۹).

سلول‌های پیش‌ساز اولیگودندروسیتی القایی

همان‌طور که در پیش بحث شد، ساخت میلین توسط سلول‌های پیوند شده تأثیر زیادی در بهبود عملکرد پس از آسیب نخاعی دارد. غلاف میلین عمدتاً توسط سلول‌های پیش‌ساز اولیگو دندروسیتی ساخته می‌شود. اما با این حال، به تازگی گزارش‌های مبنی بر محدودیت منابع این سلول‌ها و ظرفیت گسترش محدود این سلول‌ها ارائه شده است. گروه Najm و همکارانش موفق به تولید مستقیم iOPC ها[54] از فیبروبلاست‌های موش توسط هشت فاکتور (Olig1، Olig2، Nkx2.2، Nkx6.2، Sox10، ST18، Myrf و Myt1) باز برنامه‌ریزی شدند. این iOPC ها منجر به تولید میلین‌های فشرده در موش‌های مدل shiverer شدند. iPSC ها در شرایط In vitro قادر به تمایز به اولیگودندروسیت‌ها و میلینه کردن آکسون‌های میزبان بعد از پیوند به مغز موش‌های مدل Shiverer دمیلینه شده بودند (۶۱، ۶۰).

نتیجه‌گیری

پیوند سلول‌های بنیادی راهبرد امید بخشی را برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی و SCI فراهم آورده است. اگرچه پیوند سلول‌های بنیادی در مدل‌های حیوانی با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه بوده است و پیشرفت‌های قابل توجهی در رابطه با سلول درمانی برای درمان SCI صورت گرفته است، اما تاکنون هیچ کدام از پیوندها به طور قطع وارد مراحل کلینیکی SCI نشده است. NPC های جدا شده از CNS به دلیل عدم خاصیت تومورژنسیتی برای درمان SCI مورد توجه قرار گرفته‌اند، اما از طرفی جداسازی این سلول‌ها به دلیل اینکه از مغز جنین‌های سقط شدهٔ اختیاری و یا پس از مرگ بیماران جمع‌آوری می‌شوند برای پیوند اتولوگ مناسب نیستند و مانع کاربرد این سلول‌ها می‌شوند (۶۲، ۹).

بهبود عملکرد حرکتی در سلول درمانی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی در آسیب‌های نخاعی مشاهده شده است که ممکن است به دلیل تنظیم ایمنی و همچنین تغییر محیط اطراف سلول با ارائهٔ داربست جهت یکپارچگی آکسون باشد. از مهم‌ترین عواملی که باعث توجه محققین نسبت به این سلول‌ها شده احتمالاً به خاطر ترشح سایتوکین‌ها توسط این سلول‌هاست. از محدودیت‌های این سلول‌ها، تمایز ناخواسته به دودمان‌های مزانشیمی و همچنین محدودیت تمایز آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی است (۱۵).

سلول‌های غلاف گلیالی بویایی و شوان اگرچه در کارآزمایی‌های بالینی استفاده شده‌اند ولی بهبود قابل توجهی در عملکرد حرکتی بیماران با SCI ایجاد نکرده‌اند.

سلول‌های iPSC به شیوهٔ مشابه سلول‌های بنیادی جنینی رفتار می‌کنند و قابلیت تبدیل شدن به طیف متنوعی از بافت‌ها را دارند، همچنین این سلول‌ها راه حلی را برای حل مشکلات اخلاقی در زمینهٔ تولید سلول‌های بنیادی جنینی ارائه می‌کنند، چون قابلیت آن را دارند که به هر نوع بافت انسانی از استخوان گرفته تا مغز تبدیل شوند. iPSC ها می‌توانند به‌عنوان یک منبع اتولوگ در بیماران به کار روند، که ممکن است احتمال رد پیوند توسط سیستم ایمنی را کاهش دهند. با این حال نگرانی‌هایی در رابطه با استفادهٔ بالینی از این سلول‌ها وجود دارد.

چرا که بسیاری از روش‌های القایی احتمال تشکیل تومور را می‌توانند افزایش دهند و ممکن است بازده باز برنامه‌ریزی این سلول‌ها برای استفادهٔ کلینیکی پایین باشد. در برخی موارد ممکن است به دلیل باز برنامه‌ریزی ناقص iPSC ها موضوع تومورزایی مطرح باشد. دیگر محدودیت بالینی این سلول‌ها، سازگاری بافتی این سلول‌هاست که ممکن است خطر رد پیوند را افزایش دهند. بنابراین نیاز به گسترش iPSC های سازگار بافتی با تکیه بر iPSC های اختصاصی بیمار است. در نهایت نیاز به بهینه‌سازی جهت رشد و گسترش iPSC ها برای استفادهٔ بالینی است (۳۷، ۳۸، ۶۳).

روند استخراج سلول‌های iPSC و به دنبال آن ایجاد تمایز در این سلول‌ها بسیار وقت‌گیر و ناکارآمد است. علاه بر این، استفاده از سلول‌های مشتق شده از سلول‌های پرتوان اگر به درستی کنترل نشود ممکن است منجر به رشد تومورها شود. در حال حاضر امکان تبدیل مستقیم سلول‌های بالغ تمایز یافته به انواع سلول‌های مختلف به شرط عبور از مرحله پرتوانی میانه امکان پذیر است. عبور از این مرحله، زمان مورد نیاز برای تولید یک سلول خاص و مهم‌تر از آن خطر تشکیل تراتوم را کاهش می‌دهد (۳۳).

همهٔ سلول‌های کاندید سلول درمانی که تا به امروز در آسیب‌های نخاعی مدل‌های حیوانی استفاده شده‌اند،

[53] Induction of neural progenitor cells
[54] Inducible osteogenic precursor cells

www.SID.ir

Archive of SID

دارای مزایا و معایبی هستند و در بین آن‌ها iPSC ها و مشتقات آن‌ها به خوبی در شرایط آزمایشگاهی تمایز یافته و می‌توانند به‌عنوان یک منبع اتولوگ در بیماران به کار روند و به نظر می‌رسد که مسیر آیندهٔ سلول درمانی از iPSC ها به سمت باز برنامه‌ریزی مستقیم سلول، در حال تغییر است.

منابع

1. Yu D, Silva GA. Stem cell sources and therapeutic approaches for central nervous system and neural retinal disorders. Neurosurg Focus. 2008; 24(3-4): E11. doi: 10.3171/FOC/2008/24/3-4/E10.

2. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. Neurosurg Focus. 2008; 25(5): E2. doi: 10.3171/FOC.2008.25.11.E2.

3. Parr AM, Kulbatski I, Zahir T, Wang X, Yue C, Keating A, et al. Transplanted adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells promote early functional recovery after rat spinal cord injury. Neuroscience. 2008; 155(3): 760-70.

4. Tzekou A, Fehlings MG. Treatment of spinal cord injury with intravenous immunoglobulin G: preliminary evidence and future perspectives. J Clin Immunol. 2014; 34(1): 132-8.

5. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. J Neurosurg. 1991; 75(1): 15-26.

6. Furlan JC, Noonan V, Singh A, Fehlings MG. Assessment of impairment in patients with acute traumatic spinal cord injury: a systematic review of the literature. J Neurotrauma. 2011; 28(8): 1445-77.

7. Tullis GE, Spears K, Kirk MD. Immunological barriers to stem cell therapy in the central nervous system. Stem Cells Int. 2014; 2014: 1-12.

8. Wilson JR, Fehlings MG. Emerging approaches to the surgical management of acute traumatic spinal cord injury. Neurotherapeutics. 2011; 8(2): 187-94.

9. Fehlings MG, Baptiste DC. Current status of clinical trials for acute spinal cord injury. Injury. 2005; 36: B113-22.

10. Temple S. The development of neural stem cells. Nature. 2001; 414(6859): 112-7.

11. Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. J Neurotrauma. 2006; 23(3-4): 318-34.

12. Houle JD, Cote MP. Axon regeneration and exercise-dependent plasticity after spinal cord injury. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1279: 154-63.

13. Keirstead HS. Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F, Sharp K, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinat and restore locomotion after spinal cord injury. J Neurosci. 2005; 25(19): 4694-705.

14. Fehlings MG, Tighe A. Spinal cord injury: the promise of translational research. Neurosurg Focus. 2008; 25(5): E1. doi: 10.3171/FOC.2008.25.11.E1.

15. Vawda R, Wilcox J, Fehlings MG. Current stem cell treatments for spinal cord injury. Indian J Orthop. 2012; 46 (1): 10-8.

16. Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, Hill CE, Sparling JS, Plemel JR, et al. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. J Neurotrauma. 2011; 28(8): 1611-82.

17. Emgard M, Holmberg L, Samuelsson EB, Bahr BA, Falci S, Seiger A, et al. Human neural precursor cells continue to proliferate and exhibit low cell death after transplantation to the injured rat spinal cord. Brain Res. 2009; 1278: 15-26.

18. Carrade DD, Affolter VK, Outerbridge CA, Watson JL, Galuppo LD, Buerchler S, et al. Intradermal injections of equine allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells are well tolerated and do not elicit immediate or delayed hypersensitivity reactions. Cytotherapy. 2011; 13(10): 1180-92.

19. Boido M, Garbossa D, Fontanella M, Ducati A, Vercelli, A. Mesenchymal stem cell transplantation reduces glial cyst and improves functional outcome after spinal cord compression. World Neurosurg. 2014; 81(1): 183-90.

20. Shirian S, Ebrahimi-Barough S, Saberi H, Norouzi-Javidan A, Mousavi SM, Derakhshan MA, et al. Comparison of capability of human bone marrow mesenchymal stem cells and endometrial stem cells to differentiate into motor neurons on electrospun poly(ε-caprolactone) scaffold. Mol Neurobiol. 2015; 1-10

www.SID.ir

Archive of SID

21. Ebrahimi-Barough S, Norouzi Javidan A, Saberi H, Joghataei MT, Rahbarghazi R, Mirzaei E, et al. Evaluation of motor neuron-like cell differentiation of hEnSCs on biodegradable PLGA nanofiber scaffolds. Mol Neurobiol. 2015; 52(3): 1704-13.

22. Moon SM, Kim W, Chung JY, Im W, Yoo DY, Jung HY, et al. Neuroprotective effects of adipose-derived stem cells are maintained for 3 weeks against ischemic damage in the rabbit spinal cord. Biomed Res Int J. 2014; 2014: 1-7.

23. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: a review. World J Stem Cells. 2014; 6(2): 120-33.

24. Park DH, Lee JH, Borlongan CV, Sanberg PR, Chung YG, Cho TH. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. Stem Cell Rev. 2011; 7(1):181-94.

25. Park HW, Lim MJ, Jung H, Lee SP, Paik KS, Chang MS. Human mesenchymal stem cell-derived schwann cell-like cells exhibit neurotrophic effects, via distinct growth factor production, in a model of spinal cord injury. Glia. 2010; 58(9): 1118-32.

26. Dlouhy BJ, Awe O, Rao RC, Kirby PA, Hitchon PW. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation in a spinal cord injury patient. J Neurosurg Spine. 2014; 21(4): 618-22.

27. Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. Brain. 2005; 128: 2951-60.

28. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, Morshead CM, Fehlings MG. Delayed transplantation of adult neural precursor cells promotes remyelination and functional neurological recovery after spinal cord injury. J Neurosci. 2006; 26(13): 3377-89.

29. Hatami M, Mehrjardi NZ, Kiani S, Hemmesi K, Azizi H, Shahverdi A, et al. Human embryonic stem cell-derived neural precursor transplants in collagen scaffolds promote recovery in injured rat spinal cord. Cytotherapy. 2009; 11(5): 618-30.

30. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006; 126(4): 663-76.

31. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K. Antosiewicz BJ, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science. 2007; 318(5858): 1917-20.

32. Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, Zhao R, Cahan P, et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. Nature. 2010; 467: 285-90.

33. Kim K, Zhao R, Doi A, Ng K, Unternaehrer J, Cahan P, et al. Donor cell type can influence the epigenome and differentiation potential of human induced pluripotent stem cells. Nat Biotechnol. 2011; 29(12): 1117-9.

34. Park IH, Lerou PH, Zhao R, Huo H, Daley GQ. Generation of human-induced pluripotent stem cells. Nat Protoc. 2008; 3(7): 1180-6.

35. Huangfu D, Maehr R, Guo W, Eijkelenboom A, Snitow M, Chen AE, et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. Nat Biotechnol. 2008; 26: 795-7.

36. Aasen T, Izpisua Belmonte JC. Isolation and cultivation of human keratinocytes from skin or plucked hair for the generation of induced pluripotent stem cells. Nat Protoc. 2010; 5(2): 371-82.

37. Aasen T, Raya A, Barrero MJ, Garreta E, Consiglio A, Gonzalez F, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. Nat Biotechnol. 2008; 26: 1276-84.

38. Linta L, Stockmann M, Kleinhans KN, Bockers A, Storch A, Zaehres H, et al. Rat embryonic fibroblasts improve reprogramming of human keratinocytes into induced pluripotent stem cells. Stem Cells Dev. 2012; 21(6): 965-76.

39. Utikal J, Maherali N, Kulalert W, Hochedlinger K. Sox2 is dispensable for the reprogramming of melanocytes and melanoma cells into induced pluripotent stem cells. J Cell Sci. 2009; 122: 3502–10.

40. Loh YH, Agarwal S, Park IH, Urbach A, Huo H, Heffner GC, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human blood. Blood. 2009; 113(22): 5476-9.

41. Ramos-Mejia V, Montes R, Bueno C, Ayllon V, Real PJ, Rodriguez R, et al. Residual expression of the reprogramming factors prevents differentiation of iPSC generated from human fibroblasts and cord blood CD34+ progenitors. PLoS One. 2012; 7(4): e35824. doi: 10.1371/journal.pone.0035824.

42. Giorgetti A, Montserrat N, Aasen T, Gonzalez F, Rodriguez-Piza I, Vassena R, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood using OCT4 and SOX2. Cell Stem Cell. 2009; 5(4): 353-7.

43. Sun N, Panetta NJ, Gupta DM, Wilson KD, Lee A,

www.SID.ir

Archive of SID

Jia F, et al. Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(37): 15720-5.

44. Kim JB, Greber B, Arauzo-Bravo MJ, Meyer J, Park KI, Zaehres H, et al. Direct reprogramming of human neural stem cells by OCT4. Nature. 2009; 461: 649-53.

45. Kramer AS, Harvey AR, Plant GW, Hodgetts SI. Systematic review of induced pluripotent stem cell technology as a potential clinical therapy for spinal cord injury. Cell Transplant. 2013; 22(4): 571-617.

46. Salewski RP, Buttigieg J, Mitchell RA, van der Kooy D, Nagy A, Fehlings MG. The generation of definitive neural stem cells from PiggyBac transposon-induced pluripotent stem cells can be enhanced by induction of the NOTCH signaling pathway. Stem Cells Dev. 2013; 22(3): 383-96.

47. Fujimoto Y, Abematsu M, Falk A, Tsujimura K, Sanosaka T, Juliandi B, et al. Treatment of a mouse model of spinal cord injury by transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. Stem Cells. 2012; 30(6): 1163-73.

48. Kobayashi Y, Okada Y, Itakura G, Iwai H, Nishimura S, Yasuda A, et al. Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. PLoS One. 2012; 7(12): e52787. doi: 10.1371/journal.pone.0052787.

49. Tsuji O, Miura K, Okada Y, Fujiyoshi K, Mukaino M, Nagoshi N, et al. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(28): 12704-9.

50. Hawryluk GWJ, Mothe AJ, Chamankhah M, Wang J, Tator C, Fehlings MG. In vitro characterization of trophic factor expression in neural precursor cells. Stem Cells Dev. 2012, 21(3): 432-47.

51. Douvaras P, Wang J, Zimmer M, Hanchuk S, O'Bara MA, Sadiq S, et al. Efficient generation of myelinating oligodendrocytes from primary progressive multiple sclerosis patients by induced pluripotent stem cells. Stem Cell Reports. 2014; 3(2): 250-9.

52. Jha BS, Rao M, Malik N. Motor neuron differentiation from pluripotent stem cells and other intermediate proliferative precursors that can be discriminated by lineage specific reporters. Stem Cell Rev. 2015; 11(1): 194-204.

53. Erceg S, Ronaghi M, Oria M, Rosello MG, Arago MAP, Lopez MG, et al. Transplanted oligodendrocytes and motoneuron progenitors generated from human embryonic stem cells promote locomotor recovery after spinal cord transection. Stem Cells Dayt. 2010; 28(9): 1541-9.

54. Sieber-Blum M, Grim M, Hu YF, Szeder V. Pluripotent neural crest stem cells in the adult hair follicle. Dev Dyn. 2004; 231(2): 258-69.

55. Wang A, Tang Z, Park IH, Zhu Y, Patel S, Daley GQ, et al. Induced pluripotent stem cells for neural tissue engineering. Biomaterials. 2011; 32(22): 5023-32.

56. Davies JE, Huang C, Proschel C, Noble M, Mayer-Proschel M, Davies SJA. Astrocytes derived from glial-restricted precursors promote spinal cord repair. J Biol. 2006; 5(3): 7.

57. Lian Q, Zhang Y, Zhang J, Zhang HK, Wu X, Zhang Y, et al. Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. Circulation. 2010; 121(9): 1113-23.

58. Kim J, Efe JA, Zhu S, Talantova M, Yuan X, Wang S, et al. Direct reprogramming of mouse fibroblasts to neural progenitors. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(19): 7838-43.

59. Lujan E, Chanda S, Ahlenius H, Sudhof TC, Wernig M. Direct conversion of mouse fibroblasts to self-renewing, tripotent neural precursor cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109(7): 2527-32.

60. Najm FJ, Lager AM, Zaremba A, Wyatt K, Caprariello AV, Factor DC, et al. Transcription factor-mediated reprogramming of fibroblasts to expandable, myelinogenic oligodendrocyte progenitor cells. Nat Biotechnol. 2013; 31(5): 426-33.

61. Yang N, Zuchero JB, Ahlenius H, Marro S, Ng YH, Vierbuchen T, et al. Generation of oligodendroglial cells by direct lineage conversion. Nat Biotechnol. 2013; 31: 434-9.

62. Wang L, Shi J, Ginkel FW, Lan L, Niemeyer G, Martin DR, et al. Neural stem/progenitor cells modulate immune responses by suppressing T lymphocytes with nitric oxide and prostaglandin E2. Exp Neurol. 2009; 216(1): 177-83.

63. Modarres Mousavi SM, Ghaemi A, Ghadiri T, Mohammad Sadeghi S. Application of patient-specific induced pluripotent stem cells produced by somatic cells reprogramming for treatment of neurodegenerative diseases. Shefaye Khatam. 2013; 1(1): 19-23.

www.SID.ir