سلول های بنیادی
دنیای امروز ـ چشم‌انداز فردا

زینب امیری تهرانی زاده

■ **مقدمه**

بیش از نیم قرن از فعالیت های بشر در راه به کارگیری سلول های بنیادی در شاخه پزشکی گذشته است اما علی رغم پیشرفت های وسیعی که در این راستا صورت گرفته، بشر هنوز خود را در ابتدای این راه می بیند. در این مقاله کوتاه سعی شده با معرفی سلول های بنیادی، گوشه ای از کاربردها و اهداف آینده آنان مورد بررسی اجمالی قرار گیرد.

■ سلول های بنیادی چه نوع سلول هایی هستند؟

سلول های بنیادی به عنوان سلول های غیر تخصص یافته ای شناخته می شوند که دارای دو توانایی شاخص می باشند:

۱ـ **Self-renewal**: بنابراین تعداد سلول های بنیادی افزایش می یابد.

۲ـ **Differentiation**: بدین ترتیب می توانند به یک یا چند نوع سلول مختلف تمایز پیدا کند.

■ انواع سلول های بنیادی از لحاظ توانایی تمایز و تقسیم پذیری

□ **Totipotent**

سلول های بنیادی که توانایی تبدیل به همه انواع ممکن سلول ها را دارند.

□ **Pluripotent**

توانایی تبدیل به تعدادی از انواع سلول ها را دارند.

□ **Multipotent**

سلول هایی تقریباً تخصص یافته هستند اما

می‌توانند به چند نوع خاص از سلول‌های بالغ مبدل شوند.

□ Unipotent

سلول‌های بنیادی که فقط به یک نوع سلول بالغ تبدیل می‌شوند.

■ سلول‌های بنیادی بزرگسال
adult stem cells

سلول‌های بنیادی، سلول‌های غیر تمایز یافته‌ای که در میان سلول‌های تمایز یافته پیدا می‌شوند.

در حالت عادی این سلول‌های توانایی تمایز به انواع محدودی از سلول‌ها را دار می‌باشند (در مقایسه با سلول‌های بنیادی جنینی). بنابراین، وظیفه جایگزینی سلول‌های آسیب دیده یا فرسوده شده بافت‌ها را بر عهده دارند.

تحت شرایط خاصی ممکن است این سلول‌ها وادار به تبدیل به انواع دیگری از سلول‌ها، به جز سلول‌های بافت خاص خود شوند. این تبدیل transdifferetiation یا plasticity نام دارد.

بسیاری از بافت‌ها خصوصاً آن‌هایی که دگرگونی سریع دارند ـ مثل غشای داخلی روده، لایه سطحی اپی‌درم و بافت خونی ـ به وسیله سلول‌های بنیادی بزرگسال بازسازی می‌شوند.

■ منابع سلول‌های بنیادی بزرگسال

به طور کلی منابعی که تا به حال شناخته شده و تا حدی مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از:

retina – cornea – blood stream – bone marrow – gastrointestinal tract – skin – liver – dental pulp of teeth – brain

■ انواع سلول‌های بنیادی بزرگسال

الف ـ سلول‌های بنیادی خونی
Hematopoetic stem calls

حدود ۴۰ سال پیش با پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان، امید به درمان بیماری‌ها با این روش به واقعیت پیوست.

Hematopoetic stem calls یـا HSCs سلول‌هایی هستند که می‌توانند انواع سلول‌های خونی را در بدن فرد بیمار به انواع سرطان‌های خون یا مشکلات سیستم ایمنی ایجاد کنند.

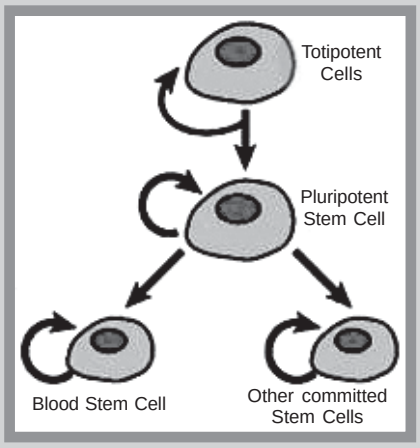
این سلول‌ها به تعداد اندک در مغز استخوان یافت می‌شوند اما تحت شرایطی از طریق خون می‌توانند به سایر بافت‌ها مهاجرت کنند. این سلول‌ها همچنین در طحال و کبد جنینی (fetal liver and spleen)، طناب نافی (blood Umbilical) و خون جفت (placenta blood) یافت می‌شوند. در حال حاضر، مدارکی وجود دارد که HSCs، plastic می‌باشند. در مورد این خصوصیت سلول‌های بنیادی خونی در ادامه توضیحاتی داده خواهد شد.

ب ـ سلول‌های بنیادی اپی‌درم
Epidermal stem cells

سلول‌های بنیادی اپی‌درم در لایه سلولی پایه (basal cell layer) قرار دارند. در میان چند سلول پایه‌ای تنها یک سلول بنیادی یا به عبارتی، یک immortal stem cell حضور دارد.

در روند جایگزینی سلول‌های لایه شاخی کنده شده توسط محیط، سلول‌های بنیادی هستند که در لایه سلولی پایه تقسیم می‌شوند. با تقسیم یک سلول بنیادی اپی‌درم دو نوع سلول غیرمشابه ایجاد می‌شود. یکی از این

شکل ۱



سلول‌ها دقیقاً عین سلول مادر می‌باشد و دیگر سلول دختر توانایی تمایز و تغییرپذیری را با توجه به شرایط محیطی به ارث می‌برد.

Immortal stem cell جدید قابلیت همین تقسیم‌پذیری را دارد و سلول دختر دیگر نیز می‌تواند با تقسیمات پی در پی، بارها مانند خود را ایجاد کند. بدین ترتیب با افزایش سلول در این لایه، تعدادی از سلول‌ها ابتدا به لایه پریکل (prickle layer) و سپس به لایه دانه‌دار یا cell granular مهاجرت می‌کنند و در نهایت، با از دست دادن هسته سیتوپلاسم و تبدیل شدن به سلول‌های شاخی کراتینه شده (Keratinized squames) در معرض محیط قرار می‌گیرند.

تکثیر سلول‌های پایه‌ای اپی‌درم تحت تاثیر ضخامت اپی‌درم می‌باشد.

ج ـ سلول‌های بنیادی عصبی

Neural stem cells

در حالی که سلول‌های اپی‌درم یکی از بهترین بافت‌ها برای ترمیم هستند، CNS (central neural system) یکی از پیچیده‌ترین و مشکل‌ترین بافت‌ها از لحاظ بازسازی و ترمیم می‌باشد. سلول‌های بالغ مغز و نخاع توانایی خیلی کمی برای ترمیم دارند. به علاوه، پیدا کردن سلول‌های بنیادی در مغز بسیار دشوار می‌باشد به‌طوری که تا به حال تصور می‌شد هیچ سلول بنیادی در CNS وجود ندارد.

در آزمایشی که بر روی یکی از انواع جوندگان (rodent) صورت گرفت، سلول‌های بنیادی بزرگسال بافت عصبی (مثلاً هیپوکامپ) استخراج و کشت داده شد و سپس دوباره در مغز حیوان جایگزاری شد (implant) (در این مثال در پیاز بویایی). بعد از مدتی به‌طور غیرمنتظره‌ای سلول‌های پیوندی خود را با مکان جدید تطبیق دادند.

نتیجه این که با وجود تمام پیچیدگی‌های بافت عصبی این امید می‌باشد تا در آینده از سلول‌های بنیادی عصبی استفاده‌های بیشتری نمود.

■ آیا می‌توان از سلول‌های بنیادی بزرگسال یک عضو برای سایر قسمت‌های بدن استفاده کرد؟

طبق تحقیقات انجام شده، هم‌اکنون می‌توان از سلول‌های بنیادی عصبی که از مغز موش بالغ جدا شده استفاده نمود و سلول‌های خونی را تمایز داد. این سلول‌ها همچنین می‌توانند به سلول‌های ماهیچه اسکلتی نیز تبدیل گردند و نیز می‌توان از سلول‌های مغز استخوان، علاوه بر سلول‌های خونی، پنوموسیت (pneumocytoes = نام سلول‌های ریه) و هپاتوسیت (hepatocytes =

نام سلول‌های کبد) را تولید نمود.

■ سلول‌های بنیادی جنینی Embryonic stem cells (ESC)

معرفی: اولین سلول بنیادی جنینی در سال ۱۹۹۸ توسط Thomson جداسازی شد وی نشان داد که این سلول‌ها توانایی تقسیم‌پذیری تا حداقل ۳۰۰ بار را دارند، چرا که این سلول‌ها توانایی تقسیم بدون محدودیت و همچنین توانایی تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها را دارند.

ESCs به‌طور معمول از لایه داخلی توده بلاستوسیت (یکی از مراحل تشکیل جفت می‌باشد که معمولاً ۴ تا ۷ روز بعد از جفت‌گیری ایجاد می‌گردد) استخراج می‌شود و در لابراتوار تحت شرایط مساعد برای زمان نامحدودی تکثیر پیدا می‌کنند.

ESCs تکثیر یافته در این شرایط توانایی تمایز به سه نوع لایه جنینی (اکتودرم، مزودرم، آندودرم) را دارا می‌باشند.

جنینی که ESC از آن استخراج شده در حین این پروسه از بین می‌رود.

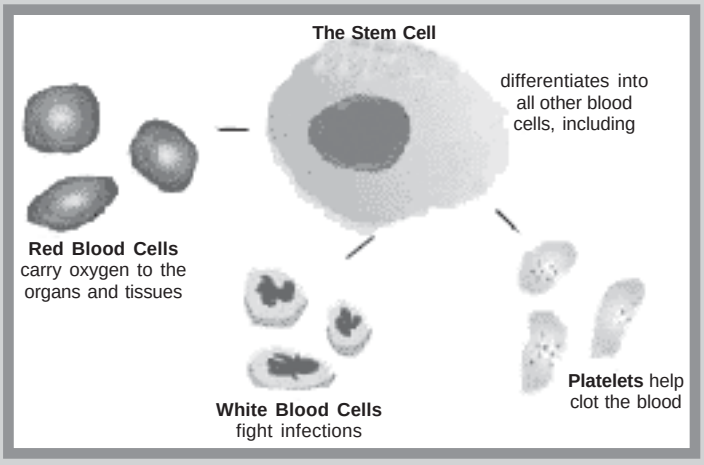
□ مزیت ESCs

- این سلول‌ها می‌توانند تمام بافت‌های بدن به جز جفت (placenta) را تشکیل دهند (Flexible).
- این سلول‌ها توان زندگی طولانی مدت بدون احتمال سرطانی شدن را دارا می‌باشند (immortal).
- در اعمال IVF (in–vitro fertalization) به تعداد زیاد جنین ایجاد می‌شود و بعداًاز بین می‌رود. بنابراین، می‌توان به راحتی ESC را از بین جنین‌ها استخراج کرد و مورد استفاده قرار داد.

□ مضرات استفاده از ESC

- این مضرات به سختی کنترل می‌شوند، زیرا طی فرآیند تبدیل به سلول‌های بافت مورد

شکل ۲



نظر از مراحل حد واسطی عبور می‌کند که کنترل این مراحل تنها به وسیله مواد شیمیایی پیچیده خاصی امکان پذیر می‌باشد.

- مسایل اخلاقی، استفاده از این سلول‌ها را محدود می‌کند.
- پس زده شدن به وسیله سیستم ایمنی دریافت کننده.

■ سلول‌های زایا

Primordial germ cells (PGC)

PGCs سلول‌های ابتدایی تشکیل اسپرم یا تخمک هستند (به عبارتی سلول‌های زایا می‌باشند).

قبل از مرحله گاسترولاسیون (شاخص‌ترین پدیده‌ای که طی هفته سوم تکامل رخ می‌دهد گاسترولاسیون است که طی آن هر سه لایه زایای رویان تشکیل می شوند) در حدود زمان تشکیل لایه مقدماتی (primitive streak = نوار محوری ضخیمی که روی صفحه جنینی به طرف دم ایجاد می‌گردد) این سلول‌های اولیه از ناحیه کناری اپی‌بلاست جدا می‌شوند و به مزودرم خارج جنینی (mesoderm extraembryonic) مهاجرت می‌کنند. اکنون سلول‌های مهاجرت کرده توانایی تبدیل به PGCs را دارند.

جایگیری آن‌ها در این بافت ـ که دور از بدن جنین می‌باشد ـ ممکن است به PGCs اجازه بدهد تا از فرآیند تمایز دور بمانند. یکی از این فرآیندها متیلاسیون DNA می باشد، فرآیندی که genomic imprinting نامیده می‌شود.

ویژگی دیگری که PGCs را از سلول‌های جسمی متمایز می‌کند، بیان دایمی DCT-۴ فاکتور رونویسی که به وسیله سلول‌های در حال تکثیر و غیرتمایز یافته تولید می‌شود، می‌باشد.

بعدها در طول زمان، PGCs دست به مهاجرت دیگری می‌زنند و در نهایت، در لبه ژنیتال مستقر می‌شوند. در بیضه PGCs به stem cell Spermatagonital تبدیل می‌شوند که در طول زندگی فرد در بیضه باقی می‌مانند. آن‌ها دایماً سلول‌های بنیادی مانند خودشان را می‌سازند و در طول پروسه Spermatogenesis به اسپرم بالغ (functional sperm) تمایز می‌یابند.

در حال حاضر، عده‌ای معتقدند که این سلول‌ها pluripotent می‌باشند اما هنوز شواهد معتبری در این باره در دست نیست.

■ سلول درمانی cell therapy

تحقیقات در زمینه تکنیک سلول درمانی و توسعه روش‌های آن به تازگی شروع شده است و امید است که بتواند نقش مهمی را در آینده پزشکی بر عهده گیرد.

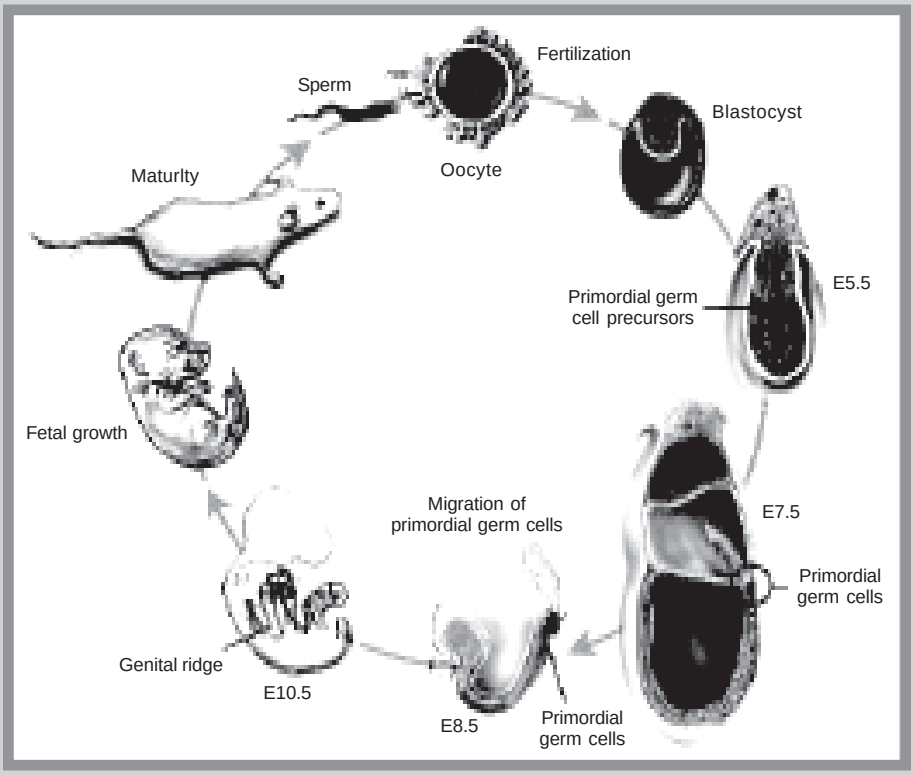
این فرآیند جدید در شاخه پزشکی به روش‌ها و ابزارهای زیادی از جداسازی سلول‌ها گرفته تا تزریق و جای‌گذاری آن‌ها دریافت نیاز دارد.

به طور کلی تکنیک‌های سلول درمانی با gene therapy، cancer vaccines، delivering drug، tissue engineering و medicine regenerative هم‌پوشانی دارد.

■ کاربرد سلول درمانی

این روش در درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد دارد، از جمله: بیماری‌های سیستم

شکل ۳



عصبی، سرطان ها، بیماری های قلبی (انفارکتوس قلب heart failure)، مشکلات کبدی، دیابت شیرین، بیماری‌های استخوانی، مفصلی، ژنی و همچنین زخم‌های پوستی. برای مثال، اگر در حال حاضر بیماری دچار سرطان کبد باشد، جراح برای جلوگیری از متاستاز (انتشار سرطان) بخش سرطانی کبد را نابود می‌کند که برای این منظور معمولاً طی عمل پی‌وی‌ای (Portal Vein Embolization) خون ناحیه سرطانی کبد را قطع می‌کنند تا بافت سرطانی به تدریج نابود شود. در عین حال چون بخش باقیمانده کبد باید بتواند وظایف کل کبد را بر عهده بگیرد، لازم است تا عمل جراحی PVE به نحوی انجام شود که بخش سالم باقیمانده، فرصت تکثیر را پیدا کند و در نهایت، کبد عملکرد خود را به طور کامل ایفا نماید. برای این منظور حداقل ۶ هفته زمان لازم است اما نتایج تحقیقات نشان داده که با سلول درمانی و پیوند سلول‌های بنیادی بالغ به بخش سالم کبد، این مدت زمان به دو هفته کاهش می‌یابد.

■ مهندسی بافت tissue engineering

بحث مهندسی بافت یکی از رایج ترین مباحث تحقیقاتی حاضر می باشد. با استفاده از این روش می توان به کمک بیوراکتورهای ویژه، لایه های نازکی از بافت های گوناگون را تهیه و برای مقاصد مختلف مورد استفاده قرار داد.

بیشتر تحقیقاتی که در حال حاضر در این شاخه صورت می گیرد، روی پیوند پوست می باشد. یکی از مشکلات این روش، مساله دفع پیوند توسط سیستم ایمنی است، چرا که در سلول های بنیادی که تاکنون در آزمایشات بر روی موش ها مورد استفاده قرار گرفته اند، سلول های بنیادی جنینی بوده اند که از فرد دیگری گرفته شده اند. به همین دلیل، دانشمندان در تلاشند در روشی جدید از سلول های بنیادی خود فرد بیمار استفاده کنند. بدین شکل که مثلاً پس از یک سوختگی شدید (درجه III)، تعدادی از سلول های بنیادی اپی درم را از نواحی غیر آسیب دیده کشت دهند. این امکان وجود دارد که سلول های اپی درم جدید در مقیاس وسیع و همچنین به سرعت تکثیر شوند و برای ناحیه آسیب دیده مورد استفاده قرار گیرند.

■ کاربرد سلول های بنیادی در فرآیند کشف داروها

سلول های بنیادی به علت دارا بودن عوامل زیادی که مربوط به رشد سلولی و تمایز است می توانند به عنوان یک روش جدید برای سیستم جداسازی و غربال گری داروها (screening drug) کاربرد داشته باشند.

■ سلول های بنیادی بند ناف cord blood stem cells

بند ناف یکی از منابع غنی از سلول‌های بنیادی است که می‌تواند مورد استفاده خود فرد و خویشاوندان او قرار بگیرد. عمل جمع‌آوری این سلول‌های باارزش به راحتی در عرض چند دقیقه پس از تولد نوزاد ـ بدون صدمه زدن به نوزاد و مادرش ـ صورت می‌گیرد. در حال حاضر بشر تلاش می‌کند که با جمع‌آوری این سلول‌ها و تولید بانکی از سلول های بنیادی بند ناف بسیاری از بیماری‌ها را درمان کند. بسیاری از پزشکان معتقدند که در آینده برای ترمیم ضایعات مغزی و نخاعی و تولید محدود بافت قلب در بیمارانی که از سکته قلبی رنج می‌برند، از این سلول‌ها استفاده کنند.

■ مدت زمان امکان پذیر برای نگهداری سلول های بنیادی بند ناف

محققان معتقدند که این سلول‌ها می‌توانند

شکل ۴ ـ آینده سلول‌های بنیادی

برای مدت زمان نامعینی حفظ شوند اما در مقالات منتشر شده ذکر گردیده که می‌توان سلول‌های بنیادی را در دمای پایین، حتی تا ۱۵ سال نگهداری کرد.

■ مزیت سلول‌های بنیادی بند ناف نسبت به سایر سلول‌های بنیادی

۱ـ جوان‌تر بودن این سلول‌ها (بسیار اولیه: Primitive) نسبت به سایر سلول‌های بنیادی و داشتن توان تمایز بالا.

۲ـ نداشتن مشکل دفع پیوند، چرا که از خود فرد اخذ می‌گردند. احتمال موفقیت‌آمیز بودن پیوند در این افراد در مقایسه با افراد دریافت کننده سلول از مغز استخوان خویشاوندان که GVHD (versus host Disease graft) در آن‌ها شایع است تقریباً دو برابر است (GVHD یکی از رایج‌ترین و خطرناک‌ترین عوارض جانبی پیوند سلول‌های بنیادی است. GVHD زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های پیوند به‌عنوان یک عامل خارجی توسط بدن دریافت کننده شناخته شود).

۳ـ آماده بودن همیشگی سلول‌های بنیادی خود فرد در صورت نیاز

۴ـ سلول‌های بنیادی ذخیره شده می‌توانند برای سایر اعضای خانواده نیز مورد استفاده قرار گیرند.

۵ـ احتمال دارا بودن عوامل عفونی در این سلول‌ها کاهش می‌یابد (مثلاً ویروس‌ها از قبیل cytomegalovirus که همیشه جان دریافت کنندگان پیوند و سایر افراد دارای نقص ایمنی را تهدید می‌کند).

در حال حاضر برای اشخاصی که نیازمند پیوند قلب هستند ولی قلب مناسب از نظر فرد دهنده وجود ندارد، بهتر است در کنار استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی که به هر حال دیر یا زود به بیمار تجویز خواهند کرد، از روش پیوند سلول‌های بند ناف استفاده کنند تا با این عمل فرد امکان زنده ماندن تا زمان دریافت قلب را داشته باشد.

منابع

۱. بولتن‌نامه زیست فناوران، شماره ۱۹، اسفند ۸۳

۲. صلاحی م. قاسمی ف (مترجمان). جنین‌شناسی پزشکی لانگمن. ویراست نهم. تهران: انتشارات بابازاده؛ ۱۳۸۳: ۵۰.

3. Bulter M. Animal cell culture & technology, second ed. London: Bios scientific publishers; 2004: 18.

4. Newman WA. Dorlan'd illustrated Medical dictionary. 30th ed. New york: WB Saunders; 2003.

5. Alberts B. Johnson A. Lewis J. Principles and teehniques of biochemistry and molecular biology. 4th ed. New york: Garland Science; 2002: 1261, 1310-1311.

6. www.bio.com/cell therapy

7. www.bio.com/stem cell

8. www.cordbloodstorage.com

9. www.Nap.edu

10. www.stemcord

11. whyfiles.org