

سلول‌های بنیادین، پیشرفت‌ها و کاربردها در پزشکی بالینی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۳/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۰۴ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۴/۰۵

علی حسینی برشته^۱،دانش سلطانی^۲، رضا رودبارانی^۳محمد حسین مدرسی^{*۱}

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
 ۲- گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب بیمارستان امام‌خیمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
 ۳- مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

سلول‌های بنیادین رده سلولی تمایز نیافته و پرتوان هستند که از بافت‌های مختلفی منشأ گرفته‌اند و دارای سه ویژگی منحصر به فرد می‌باشند، اولین ویژگی آن‌ها قابلیت تکثیر می‌باشد. دومین ویژگی آن‌ها، ماهیت عدم تمایز یافتگی است و سومین ویژگی قدرت تمایز آن به سلول‌های بافت‌های مختلف می‌باشد. به همین دلیل اهمیت بسیار فوق‌العاده‌ای در پیشگیری و درمان بیماری‌های انسانی دارند. مهمترین نوع سلول‌های بنیادین شامل سلول‌های بنیادین جنینی، سلول‌های بنیادین بالغین، سلول‌های بنیادین القایی و سلول‌های بنیادین بندناف می‌باشند. با فراهم آوردن محیط کشت حاوی فاکتورهای رشد مورد نظر، می‌توان مسیر تمایز سلول‌های بنیادین را جهت‌دهی و سلول‌های دلخواه را از آن‌ها برگرفت. از مهمترین کاربرد سلول‌های بنیادین می‌توان به ترمیم بافت‌های آسیب دیده قلب، ترمیم بافت استخوانی، درمان سرطان، درمان بیماری‌ها و ضایعات عصبی و نخاعی، ترمیم سوختگی و ضایعات بافتی، درمان دیابت، درمان ناباروری و اختلالات اسپرماتوژنز و دیگر موارد اشاره کرد. همچنین یکی دیگر از کاربردهای سلول‌های بنیادین در حیطه ژن درمانی می‌باشد. امروزه کاربرد این روش در علم پزشکی نوین در درمان بسیاری از بیماری‌ها از پیشرفت‌های چشمگیری برخوردار است. در این مطالعه مروری، به معرفی انواع سلول‌های بنیادین و ویژگی آن‌ها، منشأ سلول‌های بنیادین، چگونگی استخراج، نگهداری و تمایز هدفمند آن‌ها به بافت‌های مورد نظر و همچنین کاربردهای بالینی حال حاضر این سلول‌ها و قابلیت‌های درمانی آن‌ها پرداخته می‌شود.

کلمات کلیدی: سلول بنیادین، ژن درمانی، تکنیک‌های انتقال ژن، پزشکی بالینی، پزشکی مولکولی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی.
 تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۸۳۰۰۵
 E-mail: modaresi@razi.tums.ac.ir

مقدمه

بنیادین بندناف این است که بسیار اولیه بوده و توان تمایز بالایی دارند. همچنین سلول‌های بنیادین برگرفته از مغز استخوان نیز از توان تمایز بالایی برخوردار می‌باشند.^۲ دو ویژگی سلول‌های بنیادین شامل نوسازی و پرتوانی می‌باشد: قابلیت نوسازی: سلول‌های بنیادین، سلول‌های نامیرایی هستند که توانایی تکثیر نامحدود خود را دارند و تمایز نیافته باقی می‌مانند و همچنین طی تقسیم میتوز می‌توانند به سلول‌های بنیادین دیگر و یا رده‌های مختلف سلولی تمایز یافته تبدیل گردند.^۳ پرتوانی: سلول‌های بنیادین توانایی ایجاد هر نوع سلولی در بدن را دارند. آن‌ها می‌توانند تحت تأثیر فاکتورهای رشد مختلف در محیط

سلول‌های بنیادین رده سلولی تمایز نیافته و پرتوان هستند، یعنی توانایی تبدیل و تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها و بافت‌ها از جمله بافت عصبی، بافت ماهیچه‌ای، بافت پوششی، بافت استخوانی و غیره را دارند و از آن‌ها می‌توان در تولید سلول‌ها و در نهایت بافت‌های مختلف استفاده کرد، به همین دلیل از اهمیت بسیار بالایی در پیشگیری و درمان انواع مختلف بیماری‌های انسان برخوردارند.^۱ مهمترین ارگان‌های تولیدکننده سلول‌های بنیادین شامل مغز استخوان، بندناف و جفت می‌باشند. از میان این منابع مزیت اصلی سلول‌های

جهت تمایز سلول‌های بنیادین به یک نوع بافت خاص نیاز به محرک‌ها و فاکتورهای رشد مختص همان بافت می‌باشد، پس با فراهم آوردن محیط کشت حاوی فاکتورهای رشد مورد نظر می‌توان مسیر تمایز سلول‌های بنیادین را جهت‌دهی کرد.^۸

جنین سه تا پنج روزه را بلاستوسیست می‌نامند. بلاستوسیست توده‌ای متشکل از حدود هشت تا ۱۶ سلول و یا بیشتر می‌باشد. سلول‌های بنیادین، سلول‌های درونی بلاستوسیست هستند که در نهایت به تمام سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های بدن تبدیل می‌شوند.^۹ رشد سلول‌های بنیادین در محیط آزمایشگاه را "کشت سلول" می‌نامند. در واقع جداکردن سلول‌های بنیادین جنینی از طریق انتقال سطح داخلی بلاستوسیست به یک ظرف کشت آزمایشگاهی پلاستیکی، که شامل یک بستر تغذیه‌ای به نام محیط کشت می‌باشد، انجام می‌گیرد. تقسیم و ازدیاد سلول‌ها بر روی سطح این ظرف انجام می‌گیرد. سطح داخلی این ظرف بیشتر به وسیله سلول‌های پوست جنین موش پوشیده شده است. این سلول‌ها قادر به تقسیم شدن نیستند. دلیل استفاده از این سلول‌ها فراهم آوردن یک سطح طبیعی به منظور چسبیدن سلول‌های بنیادین به آن و عدم جداشدنشان است. در ضمن سلول‌های این لایه مواد مغذی را به داخل محیط کشت رها می‌کنند.^{۱۰}

پس از چند روز سلول‌های کشت داده شده شروع به رشد و تقسیم در این محیط می‌کنند. هنگامی که این عمل انجام گرفت، سلول‌های کشت داده شده که افزایش یافته‌اند را از این محیط برداشته و به محیط‌های تازه کشت منتقل می‌کنند. روند کشت مجدد سلول‌ها به مدت چند ماه تکرار می‌شود. پس از چند ماه، سلول‌های اولیه تبدیل به هزاران میلیون سلول بنیادین جنینی می‌شوند.^{۱۱}

بیماری‌های قلبی- عروقی شایعترین عامل مرگ و میر در انسان محسوب می‌شوند و حدود یک سوم مرگ و میرها در ایران ناشی از این بیماری‌ها می‌باشد. ترمیم بافت‌های آسیب دیده سهم به‌سزایی در کاهش این آمار دارد و به‌کارگیری سلول‌های بنیادین جهت ترمیم و جایگزینی سلول‌های آسیب دیده امید تازه‌ای در این عرصه به وجود آورده است. جهت این امر سلول‌های بنیادین را از خون بندناف جنینی یا از مغز استخوان بیماران استخراج و در آزمایشگاه به سلول‌های قلبی متمایز می‌کنند و در نهایت با تزریق این سلول‌های تمایز یافته به بدن، امکان ترمیم بافت‌های آسیب دیده قلب را فراهم

کشت به سلول‌هایی با عملکردهای اختصاصی مانند سلول‌های ماهیچه‌ای قلب، سلول‌های عصبی، سلول‌های استخوانی، سلول‌های خونی و یا سلول‌های تولیدکننده انسولین در پانکراس تبدیل شوند.^۳ سلول‌های بنیادین دارای انواع مختلفی می‌باشد که سه دسته اصلی آن‌ها عبارتند از سلول‌های بنیادین جنینی، سلول‌های بنیادین بالغین و سلول‌های بنیادین خون بندناف.

سلول‌های بنیادین جنینی: این سلول‌ها از جنین‌های چهار یا پنج روزه که از تخم‌های آزمایشگاهی بارور می‌شوند به دست می‌آیند و در محیط آزمایشگاهی در محیط کشت‌های اختصاصی رشد داده می‌شوند.^۴

سلول‌های بنیادین بالغین: سلول‌های بنیادین بالغین، سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که در لابه‌لای سلول‌های تمایز یافته بافت‌ها و اندام‌های بدن یافت می‌شوند و توانایی نوسازی و تمایز به انواع سلول‌های اختصاصی اصلی بافت‌ها یا اندام‌ها را دارند. نقش‌های اولیه این سلول‌ها در یک جاندار حمایت کردن و تعمیر بافت‌هایی است که از آن مشتق می‌شوند. برای نمونه در صورت آسیب سلول‌های قلبی، سلول‌های بنیادینی که در بافت قلب هستند وظیفه جایگزینی و بازسازی سلول‌های آسیب دیده را دارند.^۵

این سلول‌ها خود به سه دسته تقسیم می‌شوند که عبارتند از سلول‌های بنیادین خون‌ساز (Hematopoietic stem cell) سلول‌های بنیادین مزانشیمی (Mesenchymal stem cell) و سلول‌های بنیادین عصبی (Neural stem cell).^۶

سلول‌های بنیادین خون بندناف: خون بندناف خونی است که پس از تولد در بندناف و جفت باقی می‌ماند و همراه آن دور انداخته می‌شود. این خون علاوه بر سلول‌های خونی منبعی غنی از سلول‌های بنیادین خون‌ساز می‌باشد. سلول‌های بنیادین خون‌ساز می‌توانند با جایگزین شدن در مغز استخوان فرد بیمار، تامین‌کننده سلول‌های خونی جدید باشند. ویژگی مهم سلول‌های خونی بندناف عدم تکامل سلول‌های خونی از جمله لنفوسیت‌های آن است، که در نتیجه احتمال رد پیوندهای انجام‌شده با این سلول‌ها در مقایسه با پیوندهای مغز استخوان بسیار کمتر خواهد بود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادین خون‌ساز توانایی تمایز به سایر رده‌های سلولی را نیز دارند که می‌توانند افق جدیدی را برای درمان بیماری‌ها در آینده‌ای نه چندان دور ترسیم کنند.^۷

شوند. در این بیماری سلول‌های بنیادین پیوندی (مهمان) به بافت‌های بیمار (میزبان) حمله می‌کنند. در بیشتر موارد، سلول‌های بنیادین پیوندی به کبد، پوست یا دستگاه گوارش مهاجم می‌برند. چنین عارضه‌ای ممکن است خطرناک یا حتی کشنده باشد و احتمال دارد در هر زمان، حتی چندین سال پس از پیوند، نیز اتفاق بی‌افتد.^{۱۶، ۱۷}

در حالت طبیعی سلول‌های عصبی تقسیم و ترمیم نمی‌شوند، در نتیجه آسیب‌های سیستم عصبی می‌تواند پیامدهای جبران‌ناپذیری در سلامت داشته باشند. توانایی‌های سلول‌های بنیادین، آینده روشنی را در مداوای ضایعات عصبی مانند قطع نخاع و بیماری‌های عصبی همچون آلزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس و غیره نشان می‌دهد. در این مورد نیز پس از تهیه سلول‌های بنیادین از شخص مورد نظر، آن‌ها را به سلول عصبی تبدیل نموده و برای ترمیم یا مداوا مورد استفاده قرار می‌دهند. البته بخش بزرگی از این تکنولوژی، در مرحله آزمایشگاهی است، اما با پیشرفت‌های خوبی همراه بوده است. به عنوان نمونه، بر اساس گزارشی که به‌تازگی منتشر شده است، پژوهشگران فرانسوی موفق شدند با استفاده از سلول‌های مزانشیمی، موش قطع نخاعی شده را تا حدی بهبود بخشند که توانایی حرکت سبی داشته باشد. این موضوع در صورتی که با موفقیت نهایی همراه شود، انقلاب بزرگی در پزشکی به شمار می‌رود.^{۱۸}

بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (Amyotrophic lateral sclerosis) یک بیماری نورودژنراتیو سیستم عصبی می‌باشد که در آن نورون‌های حرکتی کورتکس حرکتی اولیه، ساقه مغز و طناب نخاعی مورد هدف قرار می‌گیرند. سلول بنیادین خون‌ساز و مزانشیمی در درمان ضایعات نخاعی این بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. همچنین پژوهش‌ها نشان داده‌اند که کاشت سلول‌های زیای عصبی انسان در قسمت شکمی طناب نخاعی، اثرات مفیدی را در این بیماران داشته است.^{۱۹}

آلزایمر یکی از شایعترین بیماری‌های نورودژنراتیو سیستم عصبی است که مشخصه پاتولوژیک آن رسوب پلاک‌های آمیلوئید و کلاف‌های نوروفیبریلاری در بافت مغز و سلول‌های عصبی می‌باشد. در نتیجه سلول‌های کولینرژیک مغزی تحلیل می‌روند و تظاهرات بالینی آشکار می‌گردند. در حال حاضر درمان موثری برای این بیماری وجود ندارد و استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز فقط در بهبود برخی از نشانه‌های این بیماری موثر بوده‌اند.^{۲۰} بنابراین تلاش‌هایی

می‌آورند. گرچه استفاده از این روش در جهان عمر زیادی ندارد، اما اکنون جهت درمان و کاهش وخامت برخی آسیب‌های قلبی در سراسر دنیا استفاده می‌گردد.^{۱۱}

در افرادی که شکستگی وسیع استخوان دارند و یا کسانی که مورد عمل جراحی مغزی قرار گرفته و کاسه سر آن‌ها برداشته شده و همچنین اشخاصی که استخوان‌های آن‌ها به کندی جوش می‌خورد، از سلول‌های بنیادین برای جوش خوردگی سریع و جلوگیری از عفونت‌های بعدی استفاده می‌شوند. در این تکنیک، سلول‌های بنیادین مزانشیمی از فرد گرفته شده و در محیط آزمایشگاه به سلول‌های استخوانی تبدیل می‌شوند، سپس این سلول‌ها در کنار بافت‌های آسیب‌دیده استقرار می‌یابند تا باعث جوش خوردگی سریع این بافت‌ها گردند. در این مورد، سلول‌ها از خود شخص جدا می‌شوند، بنابراین مشکل پس‌زدگی و عوارض جانبی را در بر ندارد.^{۱۳}

استئوآرتریت شایعترین بیماری مفصلی می‌باشد. درمان با سلول‌های بنیادین مزانشیمی آلورژنیک (Allogenic MSCs) روشی ساده و بدون نیاز به جراحی است که سبب کاهش درد و بهبود کیفیت مفصل در این بیماران می‌شود.^{۱۴}

در طی چند دهه گذشته، شیوع سرطان افزایش قابل توجهی را نشان داده است. همچنین میزان بروز سرطان با افزایش سن رابطه مستقیمی دارد و میزان قابل ملاحظه‌ای از مرگ و میر حاصل از بیماری را به خود اختصاص می‌دهد.^{۱۵}

پیوند سلول‌های بنیادین خون‌ساز، بیماران سرطانی را قادر می‌سازد شیمی‌درمانی و پرتودرمانی با میزان بالای دارو یا پرتو، یا درمان ترکیبی هر دوی آن‌ها را به نحو مناسب‌تری تحمل کنند. میزان بالای دارو یا پرتودرمانی، همزمان سلول‌های سرطانی و سلول‌های سالم را در مغز استخوان از بین می‌برد. پس از درمان، به وسیله یک لوله پلاستیکی انعطاف‌پذیر که درون یک ورید اصلی قرار می‌گیرد، سلول‌های بنیادین و سالم خون‌ساز به بیمار تزریق می‌شود. این سلول‌های بنیادین پیوندی، سلول‌های خون‌ساز جدیدی تولید می‌کنند و می‌توان آن‌ها را از فردی دیگر یا خود بیمار (پیش از شروع درمان) گرفت. عفونت و خونریزی از عوارض جانبی درمان با میزان بالای دارو/پرتو و پیوند سلول‌های بنیادین است. افزون بر این، بیمارانی که سلول‌های بنیادین را از یک اهداکننده دریافت می‌کنند، ممکن است به عارضه بیماری پیوند علیه میزبان (Graft versus host disease) دچار

آزمایشگاهی (in vitro) به سلول‌های زایشی پرموردیال و سلول‌های شبه اسپرم تمایز یابند. سلول‌های بنیادین جنینی موش از توده سلولی داخلی بلاستوسیت استخراج می‌گردند و دارای قدرت خود نوسازی و پرتوانی هستند. قابلیت تولید سلول‌های زایشی از سلول‌های بنیادین جنینی موش، یک مدل آزمایشگاهی بسیار مناسب است که روش‌های درمانی ناباروری در مردان را نوید می‌دهد.^{۳۰}

ژن درمانی یک روش درمانی در علم پزشکی نوین می‌باشد. در این روش با اعمال تغییراتی مانند حذف ژن‌های معیوب یا اضافه کردن ژن‌های مورد نیاز برای اصلاح بیماری، گامی بلند در جهت اصلاح این بیماری‌ها برداشته می‌شود. ژن درمانی از دو راه مختلف می‌تواند انجام شود، انتقال مستقیم ژن به داخل بدن بیمار و یا استفاده از سلول‌های زنده به‌عنوان ابزاری برای انتقال ژن‌های مورد نظر. روش اول روشی به‌نسبت ساده می‌باشد که در آن ژن‌های مورد نظر در داخل لیپوزوم قرار داده می‌شوند و مستقیماً به داخل بافت‌های بدن یا گردش خون محیطی تزریق می‌شوند.

روش دوم روش پیچیده‌تری نسبت به روش انتقال مستقیم می‌باشد و شامل سه مرحله است، در مرحله اول سلول‌ها را از بدن بیمار یا منبعی دیگر گرفته و در آزمایشگاه نگاه‌داری می‌کنند. سپس ژن‌های درمانی مورد نظر به داخل سلول‌های گرفته شده انتقال داده می‌شوند.

در نهایت سلول تغییر یافته از نظر ژنتیکی به داخل بدن بیمار بازگردانده می‌شود. از مزیت‌های این روش بر روش دوم این است که دستکاری سلول‌ها در محیط آزمایشگاه و جهت‌دهی آن‌ها به سمت سلول‌های تمایز یافته مورد نظر آسان‌تر می‌باشد. سلول‌های بنیادین خون‌ساز که از مغز استخوان یا خون محیطی گرفته می‌شوند، از جمله سلول‌های مورد استفاده در ژن درمانی می‌باشند که پس از دستکاری‌های ژنتیکی به داخل جریان خون تزریق می‌شوند و راه خود را به سمت مغز استخوان در پیش می‌گیرند. سلول‌های بنیادین جنینی نیز می‌توانند به‌عنوان ابزاری برای انتقال ژن مورد استفاده قرار گیرند. دسترسی آسان به این سلول‌ها برای اعمال تغییرات ژنتیکی در کنار توانایی آن‌ها برای تکثیر و تمایز به انواع مختلف سلول‌ها، از جمله نکاتی می‌باشد که سبب جذابیت این سلول‌ها برای استفاده از آن‌ها در ژن درمانی شده است.^{۳۱}

گرچه استفاده از تکنولوژی سلول‌های بنیادین در دنیا قدمت

برای گسترش درمان با سلول‌های بنیادین صورت گرفته است. بررسی‌های صورت گرفته نشان می‌دهد، چندین نوع سلول مانند سلول‌های بنیادین عصبی بالغین، سلول‌های بنیادین مزانشیمی و آستروسیت‌ها در مدل‌های حیوانی مبتلا به آلزایمر در بهبود عملکردهای شناختی موثر واقع شده‌اند.^{۳۲-۳۳} استفاده از سلول‌های عصبی کولینرژیک برگرفته از سلول‌های بنیادین نیز می‌تواند سبب بهبود این بیماران شوند، اما نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.^{۳۴}

پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده است که مشخصه آن تحلیل نورون‌های دوپامینرژیک می‌باشد. استفاده از سلول‌های عصبی دوپامینرژیک حاصل از سلول‌های بنیادین جنینی در مدل‌های حیوانی، بسیاری از تظاهرات حرکتی را بهبود بخشیده است.^{۳۵} بر اساس بررسی‌های صورت گرفته، کاشت سلول‌های جسم سیاه جنینی و تزریق فاکتورهای نوروتروفیک برگرفته از سلول‌های گلیال در بهبود این بیماران مفید واقع شده است.^{۳۶}

مالتیپل اسکلروزیس (MS) نیز از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو و خودایمنی می‌باشد. پژوهش‌های صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی مبتلا به MS نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادین مزانشیمی (MSCs) و سلول‌های بنیادین چندظرفیتی القایی (Induced pluripotent stem cells) سبب تعدیل پاسخ‌های ایمنی در سیستم عصبی و بهبود روند بازسازی غلاف میلین شده‌اند.^{۳۷ و ۳۸}

در روش معمول برای ترمیم قسمت‌های صدمه‌دیده، از پوست بخش‌های سالم بدن استفاده می‌شود که مشکلاتی را برای بیمار به‌وجود می‌آورد. با استفاده از سلول‌های بنیادین می‌توان سلول‌های پوستی را در محیط آزمایشگاه تولید نمود و در ترمیم بافت‌های صدمه‌دیده از آن‌ها استفاده کرد.^{۳۹}

تبدیل و تمایز سلول‌های بنیادین جنین انسان به سلول‌های تولیدکننده انسولین، دیابت در موش‌ها را درمان می‌کند. تحقیقات نشان می‌دهد می‌توان در افرادی که دارای سلول‌های تولیدکننده انسولین معیوب هستند از این روش استفاده کرد.^{۴۰}

حدود ۱۰ تا ۱۵٪ زوجین در سرتاسر دنیا از مشکلات باروری رنج می‌برند که در ۵۰٪ موارد، ناباروری مردان علت آن است. دلایل متفاوتی برای ناباروری مردان مطرح می‌باشد که با آژواسپرمی و فقدان سلول‌های زایا در بیوپسی بیضه همراه هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد سلول‌های بنیادین جنینی موش می‌تواند در شرایط

و اختلالات اسپرماتوژنز با پیشرفت همراه بوده است. گفتنی است با ارتقا شناخت دانش مولکولی این بیماری‌ها، استفاده از درمان‌های وابسته به سلول‌های بنیادین گسترش خواهد یافت. در نتیجه انتظار می‌رود در آینده نزدیک نقش این روش درمانی در پزشکی بالینی پررنگ‌تر گردد. یکی دیگر از کاربردهای نوین سلول‌های بنیادین، استفاده از آن‌ها به‌عنوان ابزاری برای انتقال ژن در حیثه ژن درمانی می‌باشد.

زیادی ندارد و جزء علوم نوین محسوب می‌شود، اما پژوهشگران با به کارگیری آن در درمان بیماری‌های انسانی دستاوردهای مناسبی داشته‌اند و با سرعت مطلوب به سمت ارتقاء کیفیت خدمات درمانی آن به پیش می‌روند. کاربرد این روش درمانی در درمان بیماری‌های قلبی، ضایعات استخوانی، بیماران سرطانی، ضایعات عصبی مانند قطع نخاع و بیماری‌های نورودژنراتیو مانند MS، پارکینسون و آلزایمر، سوختگی، ضایعات پوستی، دیابت و همچنین در ناباروری مردان

References

- de Lázaro I, Yilmazer A, Kostarelos K. Induced pluripotent stem (iPS) cells: a new source for cell-based therapeutics? *J Control Release* 2014;185:37-44.
- Markoulaki S, Meissner A, Jaenisch R. Somatic cell nuclear transfer and derivation of embryonic stem cells in the mouse. *Methods* 2008;45(2):101-14.
- Altaner C, Altanero V, Cihova M, Hunakova L, Kaiserova K, Klepanec A, et al. Characterization of mesenchymal stem cells of "no-options" patients with critical limb ischemia treated by autologous bone marrow mononuclear cells. *PLoS One* 2013;8(9):e73722.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Ma H, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* 2013;153(6):1228-38.
- Gonzalez MA, Bernad A. Characteristics of adult stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2012;741:103-20.
- Mirmosayeb O, Meamar R, Tanhaie AP, Eskandari N, Shaygannejad V. P031-Mesenchymal stem cell therapy in multiple sclerosis: An updated review of the current clinical trials. *Multiple Sclerosis Related Dis* 2014;3(6):750.
- Liu SS, Zhang C, Zhang X, Chen XH. Human umbilical cord blood-derived stromal cells: A new source of stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90(2):93-8.
- Miura Y, Yoshioka S, Yao H, Takaori-Kondo A, Maekawa T, Ichinohe T. Chimerism of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells in allogeneic hematopoietic cell transplantation: is it clinically relevant? *Chimerism* 2013;4(3):78-83.
- Lee HC, An SG, Lee HW, Park JS, Cha KS, Hong TJ, et al. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia: a pilot study. *Circ J* 2012;76(7):1750-60.
- Schoorlemmer J, Pérez-Palacios R2, Climent M3, Guallar D2, Muniesa P3. Regulation of mouse retroelement MuERV-L/MERV1 expression by REX1 and epigenetic control of stem cell potency. *Front Oncol* 2014;4:14.
- Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, Aramaki S, Saitou M. Reconstruction of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell* 2011;146(4):519-32.
- Iglesias-García O, Pelacho B, Prósper F. Induced pluripotent stem cells as a new strategy for cardiac regeneration and disease modeling. *J Mol Cell Cardiol* 2013;62:43-50.
- Pontikoglou C, Deschaseaux F, Sensebé L, Papadaki HA. Bone marrow mesenchymal stem cells: biological properties and their role in hematopoiesis and hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cell Rev* 2011;7(3):569-89.
- Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2015;99(8):1681-90.
- Ahmad AS, Ormiston-Smith N, Sasieni PD. Trends in the lifetime risk of developing cancer in Great Britain: comparison of risk for those born from 1930 to 1960. *Br J Cancer* 2015;112(5):943-7.
- Nakshatri H, Srour EF, Badve S. Breast cancer stem cells and intrinsic subtypes: controversies rage on. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009;4(1):50-60.
- Mirzaei A, Tavosoidana G, Modarressi MH, Rad AA, Fazeli MS, Shirkoohi R, et al. Upregulation of circulating cancer stem cell marker, DCLK1 but not Lgr5, in chemoradiotherapy-treated colorectal cancer patients. *Tumour Biol* 2015;36(6):4801-10.
- Song F, Tian M, Zhang H. Molecular imaging in stem cell therapy for spinal cord injury. *Biomed Res Int* 2014;2014:759514.
- Mazzini L, Gelati M, Profico DC, Sgaravizzi G, Progetti Pensi M, Muzi G, et al. Human neural stem cell transplantation in ALS: initial results from a phase I trial. *J Transl Med* 2015;13:17.
- Yue C, Jing N. The promise of stem cells in the therapy of Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener* 2015;4:8.
- Blurton-Jones M1, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(32):13594-9.
- Lee JK, Jin HK, Endo S, Schuchman EH, Carter JE, Bae JS. Intracerebral transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces amyloid-beta deposition and rescues memory deficits in Alzheimer's disease mice by modulation of immune responses. *Stem Cells* 2010;28(2):329-43.
- Pihlaja R, Koistinaho J, Malm T, Sikkilä H, Vainio S, Koistinaho M. Transplanted astrocytes internalize deposited beta-amyloid peptides in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Glia* 2008;56(2):154-63.
- Acquarone M, de Melo TM, Meireles F, Brito-Moreira J, Oliveira G, Ferreira ST, et al. Mitomycin-treated undifferentiated embryonic stem cells as a safe and effective therapeutic strategy in a mouse model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci* 2015;9:97.
- Yasuhara T, Kameda M, Agari T, Date I. Regenerative medicine for Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55(2):113-23.
- Xiao J, Yang R, Biswas S, Qin X, Zhang M, Deng W. Mesenchymal stem cells and induced pluripotent stem cells as therapies for multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2015;16(5):9283-302.
- Dulamea A. Mesenchymal stem cells in multiple sclerosis - translation to clinical trials. *J Med Life* 2015;8(1):24-7.

28. Hu MS, Rennert RC, McArdle A, Chung MT, Walmsley GG, Longaker MT, et al. The Role of Stem Cells During Scarless Skin Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3(4):304-14.
29. Ngamjarriyawat A, Turpaev K, Vasylovska S, Kozlova EN, Welsh N. Co-culture of neural crest stem cells (NCSC) and insulin producing beta-TC6 cells results in cadherin junctions and protection against cytokine-induced beta-cell death. *PLoS One* 2013;8(4):e61828.
30. Miryounesi M, Nayernia K, Dianatpour M, Mansouri F, Modarressi MH. Co-culture of Mouse Embryonic Stem Cells with Sertoli Cells Promote in vitro Generation of Germ Cells. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16(6):779-83.
31. Rideout WM 3rd, Hochedlinger K, Kyba M, Daley GQ, Jaenisch R. Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* 2002;109(1):17-27.

Stem cells: progressions and applications in clinical medicine

Abstract

Received: 04 Jun. 2015 Revised: 05 Jun. 2016 Accepted: 24 Jun. 2016 Available online: 25 Jun. 2016

Ali Hosseini Bereshneh M.Sc.^{1,3}
Danesh Soltani M.D.^{2,3}
Reza Roodbarani M.D.³
Mohammad Hossein Modarressi M.D., Ph.D.^{1*}

1- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Neurology, Iranian Center of Neurological Research, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Students' Scientific Research Center (SSRC), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Poorsina St., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88983005
E-mail: modaresi@razi.tums.ac.ir

Stem cells are undifferentiated and multi pluripotent cells which can differentiate into a variety of mature cells and tissues such as nervous tissue, muscle tissue, epithelial tissue, skeletal tissue and etc. Stem cells from all different source have three unique features: 1) Proliferative capability: Stem cells are capable of self dividing and self renewing for long periods or more than six months at least that called immortalization. 2) Undifferentiated nature: It's considered as one of the essential characteristics of stem cell, so it doesn't have any tissue-specific construction. 3) Differentiation to the different cells from all organs: This ability can Induced by tissue specific transcription factors. Because of that, they are so important in prevention and treatment of human disease. Depending on the sources from which they derive, they have different types which can be used to produce special cells and tissues. The most significant types of stem cells are; embryonic stem cells (ESCs) which are derived from embryos, adult stem cells (ASCs) which are derived from differentiated cells in a specific tissue, induced pluripotent stem cells (iPSs) which are produced from adult differentiated cells that have been genetically reprogrammed to act resemble to an embryonic stem cell and cord blood stem cells which contains haematopoietic stem cells and derived from the umbilical cord after gestation. By providing a medium containing of special growth factor, it is possible to orientated stem cell differentiation pathway and gained certain cells from them. The important uses of stem cells includes damaged heart tissue cells improvements and bone tissue repairing, cancer treatment, damaged neurological and spinal tissue repairing, improving burns and injuries and the treatment of diabetes, infertility and spermatogenesis dysfunction. Furthermore, the application of them in gene therapy is an important issue in the modern medicine science due to the role of them in transferring gene into different cells. Today, this method have had considerable progress in the treatment of many disease. In this review study, some aspect of stem cells like types and characteristic, origin, derivation techniques, storage conditions and differentiation to target tissues, current clinical usage and their therapeutic capabilities will be discussed.

Keywords: clinical applications, clinical medicine, gene transfer techniques, genetic therapy, molecular medicine, stem cells.