

Review on the mesenchymal stem cells and their potential application in regenerative medicine

M. Nassiri Asl^{1,2}, E. Aali²

¹ Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

² Department of Pharmacology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Corresponding Address: Ehsan Aali, Department of Pharmacology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Tel: +98-28-33336001, Email: E.aali@qums.ac.ir

Received: 23 Sep 2017; Accepted: 16 Oct 2017

*Abstract

Stem cells are unspecialized cells that are capable of self-renewal and differentiate into a variety of cell types. Indeed, stem cells are able to differentiate into functional specialized cells e.g. myocardiocyte, neurocyte, osteoblast, adipocyte, chondrocyte, etc. Among stem cells, mesenchymal stem cells (MSCs) have been considered by researchers on account of having differentiation ability into variety of cells with no risk of tumorigenicity and immune system stimulation. The aim of this article is reviewing of stem cell types, their sources, MSCs, their features and characteristics, their potential in regenerative medicine and their clinical application in medicine. Information have been gathered in the present review study in 2017, by referring to the following databases; PubMed, Science Direct, Ovid Databases, Scopus, Wiley and Springer. MSCs have an ability to differentiate into various cells e.g. osteoblast, adipocyte, myocardiocyte, chondrocyte, myoblast, neurocyte, neuroglia cells, myocyte, endothelial cells, isle cells, etc. Also, it seems that MSCs have been preferred in regenerative medicine because of having immunomodulatory properties and ability of secretion of various cytokines and growth factors. Development of human knowledge in the field of producing, proliferation and differentiation of stem cells, bring the hope of using these cells in treatment of neural lesion e.g. spinal cord injury, multiple sclerosis, Alzheimer, parkinsonism, etc.

Keywords: Stem cell, Mesenchymal stem cell, Regenerative medicine

Citation: Nassiri Asl M, Aali E. Review on the mesenchymal stem cells and their potential application in regenerative medicine. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 21 (6): 74-89.

مروری بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی و کاربرد بالقوه آن‌ها در طب بازساختی

دکتر مرجان نصیری اصل^۱، دکتر احسان عالی^۲

^۱ مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، ایران

^۲ بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤل: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، بخش فارماکولوژی، تلفن ۰۲۸-۳۳۳۳۶۰۰۱
تاریخ دریافت: ۹۶/۷/۱؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۷/۲۴

*چکیده

سلول‌های بنیادی سلول‌های غیراختصاصی هستند که علاوه بر دارا بودن خاصیت خود نوسازی، توانایی تمایز به انواع سلول‌های دیگر را دارند. در واقع سلول‌های بنیادی تحت تأثیر شرایط فیزیولوژیک یا آزمایشگاهی خاص قادر هستند به سلول‌هایی با عملکردهای اختصاصی مانند سلول‌های عضلانی قلب، سلول‌های عصبی، استئوبلاست، آدیپوسیت، کندروسیت و ... تبدیل شوند. در بین سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به علت داشتن توانایی تمایز به اکثر سلول‌های بدن و عدم دارا بودن خاصیت تومورزایی و تحریک سیستم ایمنی، مورد توجه ویژه محققان واقع شدند. این مطالعه با هدف مروری بر انواع سلول‌های بنیادی، منابع آن‌ها، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، مشخصات و ویژگی آن‌ها، پتانسیل بالقوه آن‌ها در طب بازساختی و کاربرد آن‌ها در علم پزشکی انجام شد. اطلاعات لازم جهت انجام مطالعه مروری حاضر با بررسی بیش از ۸۰ مقاله و با مراجعه به پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Ovid Databases، Scopus، Wiley، Springer گردآوری گردید. سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی تبدیل و تمایز به بسیاری از سلول‌ها از جمله استئوبلاست، آدیپوسیت، کندروسیت و میوبلاست، سلول‌های عصبی، سلول‌های گلیا، سلول‌های عضله اسکلتی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های جزیره‌ای و غیره را دارند. همچنین به نظر می‌رسد سلول‌های مزانشیمی به دلیل داشتن خاصیت ایمونو مادولاتوری و ترشح سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد متعدد در طب بازساختی نسبت به سایر سلول‌های بنیادی ارجحیت داشته باشند. پیشرفت‌های بشر در زمینه تولید، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی، این امید را به ارمغان آورده است که بتوان از این سلول‌ها در درمان ضایعات عصبی مانند قطع نخاع و بیماری‌های عصبی مانند: آلزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس و غیره نیز بهره برد.

کلیدواژه‌ها: سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، طب بازساختی

*مقدمه:

صورت گرفته است. لغت Stem از اصطلاحات گیاه‌شناسی مریستم (Meristem) منشأ گرفته، جایی که مسؤل تشکیل یا بازسازی کل گیاه می‌باشد. سلول‌های مریستمی دارای دیواره نازک سلولزی، هسته بزرگ، سیتوپلاسم متراکم و چند واکوئل کوچک می‌باشند. ویژگی بارز این سلول‌ها قدرت تمایز و تکثیر بالای آن‌هاست.^(۳)

سلول‌های بنیادی، سلول‌های غیرتخصصی در بدن انسان هستند که توانایی تبدیل شدن به سلول‌های تخصصی با کارکرد ویژه را دارند. تمایز فرایندی است که در آن سلول‌های غیرتخصصی با به دست آوردن صفات خاص سلولی به سلول‌های تخصصی تبدیل می‌شوند. این

سلول‌های بنیادی به آن دسته از سلول‌های بدن اطلاق می‌شوند که توانایی تبدیل و تمایز به انواع سلول‌های دیگر را دارند و از آن‌ها می‌توان در تولید سلول‌ها و در نهایت بافت‌های مختلف دیگر استفاده کرد. در واقع سلول بنیادی خواستگاه و منشأ انواع سلول‌ها در بدن می‌باشند. این سلول‌ها دارای خاصیت خود نوسازی (Self-renewal) بوده و قابلیت تمایز (Differentiation) و تبدیل شدن به انواع دیگر سلول‌های بدن را دارند.^(۴) این مشخصه سلول‌های بنیادی نظر متخصصین مختلف را به خود معطوف داشته است، به طوری که تحقیقات گسترده‌ای در این خصوص

Potnt=توانا) عملکرد مهمی در نگه‌داری بافت‌ها در طول حیات یک موجود زنده دارند. در طی روند طبیعی عمر موجود زنده، سلول‌های پیرتر به تدریج می‌میرند، اما عملکرد این بافت همچنان پا برجا باقی می‌ماند زیرا سلول‌های بنیادی مقیم بافت سلول‌های مرده را با موج جدیدی از سلول‌های تخصصی شده جایگزین می‌نمایند. سلول‌های بنیادی ساکن بافت اغلب به صورت خاموش هستند و به طور فعالانه تقسیم نمی‌شوند. اما در شرایطی که بازسازی یا اصلاح بافت لازم است، فعال شده و با تکثیر و تمایز به سلول‌های تخصصی عملکرد بافت مورد نظر را تأمین می‌کنند.^(۷)

* مواد و روش‌ها:

در مطالعه مروری حاضر با استفاده از کلیدواژه‌های Stem Cell، Mesenchymal Stem Cell، Regenerative Medicine و Tissue Regeneration و پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Ovid Databases، Scopus، Wiley و Springer اطلاعات لازم گردآوری و از بین ۱۵۰ مقاله، ۸۲ مقاله مرتبط با موضوع انتخاب شدند.

- سلول‌های بنیادی

۱- دسته‌بندی سلول‌های بنیادی براساس قدرت تمایز قدرت تمایز (Potency) به پتانسیل و توانایی تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های مختلف اطلاق می‌گردد. به طور کلی سلول‌های بنیادی دارای دو خصوصیت عمده هستند: ۱) توانایی خود نوسازی (Self-renewal) ۲) خصوصیت پرتوانی (Unlimited potency). به عبارت دیگر، این سلول‌ها قادرند در محیط آزمایشگاهی سلول‌های مشابه سلول اولیه و همچنین در شرایط خاص انواع مختلفی از سلول‌ها را به وجود آورند. تعداد مختلف سلول‌های تخصصی که یک سلول بنیادی می‌تواند به وجود آورد تعریفی از پتانسیل سلول‌های بنیادی ارائه می‌دهد. در این راستا، سلول‌های بنیادی را می‌توان به طور گسترده به چند دسته Pluripoten، Totipotent،

فرایند یک ویژگی کلیدی سلول‌های بنیادی است. برای مثال، سلول‌های بنیادی خون به این دلیل بنیادی محسوب می‌شوند که توانایی تمایز به همه انواع سلول‌های تخصصی خون از جمله؛ گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت را دارند. به هر حال تمام سلول‌های تخصصی سیستم خون از جمعیت سلول‌های بنیادی خون به وجود می‌آیند. امروزه سلول‌های بنیادی امید اول ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده به‌شمار می‌روند و شاید در آینده امکان شبیه‌سازی و ساخت اندام‌های مختلف را نیز محیا سازند.^(۴۱)

تلاش برای استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی از حدود ۲۰ سال پیش با کار بر روی حیوانات به‌ویژه موش‌های آزمایشگاهی شروع شد. در طی این سال‌ها، آزمایش‌های زیادی در جهت تبدیل سلول‌های بنیادی جنینی موش به انواع سلول‌ها و پیوند زدن آن‌ها صورت گرفت که به موفقیت‌های قابل توجهی انجامید. به موازات تحقیقات حیوانی، سلول‌های بنیادی انسان نیز مورد توجه قرار گرفت تا این که بالاخره در سال ۱۹۹۸ اولین گزارش موفقیت‌آمیز از تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی جنینی انسان در آمریکا منتشر شد. اما با توجه به بروز برخی محدودیت‌ها در تولید و استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی (که تلاش برای رفع آن‌ها ادامه دارد) در چند سال اخیر، موج جدیدی از تحقیقات بر روی سلول‌های بنیادی بالغ شروع شد که به‌طور گسترده در حال انجام می‌باشد.^(۳)

در سال ۱۹۹۸ دانشمندان برای اولین بار توانستند دسته‌هایی از سلول‌های پرتوان (Pluripotent) را از جنین انسان استخراج و آن‌ها را در محیط کشت رشد دهند. مدت کمی بعد از این کشف مشخص گردید که این سلول‌ها، سلول‌های بنیادی می‌باشند و استعداد تبدیل به انواع مختلفی از سلول‌های بدن را دارا می‌باشند. بنابراین این سلول‌ها دارای پتانسیل ترمیم طیف گسترده‌ای از بافت‌های بدن شامل قلب، عضله و... می‌باشند.^(۴۵)

سلول‌های بنیادی (Multi) Multipotent=چند،

پوست و عضله حضور دارند. این جمعیت سلول‌های بنیادی در بافت‌های میزبان برای حیات یک موجود زنده حضور دارند و به‌عنوان سلول‌های بنیادی مقیم در بافت یا سلول‌های بنیادی بالغ مطرح هستند. سلول‌های بنیادی مقیم در بافت Multipotent می‌توانند به چند سلول تخصصی از یک خانواده در یک موجود زنده تمایز پیدا کنند. سلول‌های بنیادی بالغ (Hematopoietic Stem Cell) از این نوع سلول‌ها می‌باشند. (۱۴ و ۱۳، ۹)

سلول‌های بنیادی Unipotent سلول‌هایی هستند که قدرت تمایز آن‌ها محدود به یک رده سلولی است. این سلول‌ها خاصیت خود نوسازی را حفظ کرده و بنابراین از سلول‌های غیربنیادی متمایز هستند. در علم بیولوژی به این نوع، سلول‌های پیش‌ساز هم گفته می‌شود. برای مثال ویژگی خود بازسازی بافت‌های اپی‌تللیال در بدن به‌علت وجود سلول‌های بنیادی Unipotent می‌باشد. (۱۶ و ۱۵)

۲- دسته‌بندی سلول‌های بنیادی براساس منبع آن‌ها

تاکنون انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی از جنین ۶ روزه انسان تا بافت‌های بالغین کشف شده است. سلول‌های بنیادی با توجه به منشأ آن‌ها به سه دسته کلی تقسیم‌بندی می‌گردند؛ سلول‌های بنیادی رویانی (Embryonic Stem Cells)، سلول‌های بنیادی جنینی (Fetal Stem Cells)، سلول‌های بنیادی بالغ (Adult Stem Cells). (۱۷ و ۹)

سلول‌های بنیادی رویانی در واقع سلول‌های Pluripotent هستند که قدرت تکثیر نامحدود دارند. منبع این سلول‌ها از رویان در حال رشد می‌باشد. در واقع توده سلولی داخلی (Inner Mass Cell) بلاستوسیت‌های ۵ تا ۶ روزه انسانی منبع سلول‌های بنیادی رویانی می‌باشند. در طول تکامل رویان، توده سلولی داخلی به دو لایه مجزا به نام اپی‌بلاست و هیپوبلاست تکامل می‌یابد. هیپوبلاست به کیسه زرده تمایز یافته، در حالی که اپی‌بلاست به سه لایه زایای رویانی اکتودرم، مزودرم و آندودرم تمایز می‌یابد. (۱۹ و ۱۸)

سلول‌های بنیادی بالغ یک سری سلول‌های غیرتمایز

Multipotent و Unipotent طبقه‌بندی کرد. (۲۰ و ۱۹) در واقع سلول‌های بنیادی Totipotent، زیگوت و سلول‌های اولیه که از تقسیم زیگوت حاصل می‌شوند را شامل می‌شوند. معمولاً سلول‌های حاصل از زیگوت تا مرحله مورولا واجد این قدرت تمایزی بالا هستند. سلول‌های بنیادی Totipotent قادرند به همه انواع سلول‌های یک ارگانیسم، از جمله سلول‌های رویانی و سلول‌های خارج رویانی (شامل بافت‌های حمایتی جنین، مانند جفت و کیسه زرده) تبدیل شوند. (۹-۱۱)

سلول‌های بنیادی Pluripotent قدرت تمایز به تقریباً همه سلول‌های جنین را دارند، به‌جز سلول‌های بافت پشتیبان خارج رویانی (جفت و کیسه زرده). بنابراین سلول‌های بنیادی Pluripotent قدرت تمایز کم‌تری نسبت به سلول‌های بنیادی Totipotent دارند و قادر نیستند به یک موجود زنده کامل تکامل یابند. هنگامی که سلول‌های توده‌ی داخلی از بلاستوسیت خارج و در ظرفی کشت داده می‌شوند، این سلول‌ها می‌توانند به طور مداوم تقسیم شوند و همچنان قدرت تمایز به همه انواع سلول‌های بدن را دارند. این سلول‌ها به‌عنوان سلول‌های بنیادی رویانی (Embryonic Stem Cells) شناخته می‌شوند. در رویان، سلول‌های توده داخلی به سه لایه زایا تمایز می‌یابند: مزودرم، اکتودرم و اندودرم. این لایه‌های زایا فرایند تکامل به همه انواع سلول‌های رویان و سرانجام موجود زنده بالغ را ادامه می‌دهند. سلول‌های بنیادی Pluripotent به‌طور قابل ملاحظه‌ای می‌توانند در ظرفی کشت داده شوند و تحت شرایط مناسب به انواع مختلف سلول‌های تخصصی یک موجود زنده تمایز یابند. به‌همین دلیل، دانشمندان از سلول‌های بنیادی Pluripotent به‌عنوان وسیله‌ای برای فهم روند تمایز سلولی استفاده می‌کنند و به استفاده از این سلول‌ها به‌عنوان یک منبع تجدیدپذیر سلول‌های تخصصی شده برای سلول درمانی امیدوارند. (۲۰ و ۱۰)

سلول‌های بنیادی Multipotent یا سلول‌های مقیم بافت در بافت‌های مختلف بدن مانند مغز استخوان، مغز،

بافت‌های جنین یافت می‌شوند. این سلول‌ها را می‌توان از خون، مغز استخوان، کبد و کلیه جداسازی نمود.^(۳۲) اغلب بافت‌های جنین در حال رشد دارای سلول‌های بنیادی جنینی می‌باشند. سلول‌های Pluripotent مسئول رشد و تکامل سریع بافت‌های جنین می‌باشند. خون جنین حاوی سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک (HSCs) و سلول‌های غیرهماتوپوئیتیک مانند سلول‌های بنیادی استرومایی (MSCs)، سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) و ... می‌باشد که قابلیت تکثیر و تمایز به انواع سلول‌های مورد نیاز جنین را دارا می‌باشند. به نظر می‌رسد این سلول‌ها دارای قابلیت تمایز و لانه‌گزینی (Homing) بیش‌تر و قابلیت ایمنی‌زایی کم‌تر نسبت به سلول‌های بنیادی بالغ مشابه می‌باشند. این سلول‌ها مانند سلول‌های بنیادی بالغ وابسته به بافت بوده و معمولاً به سلول‌های بافت مورد نظر تمایز می‌یابند. امروزه بسیاری از منابع سلول‌های بنیادی جنینی را در گروه سلول‌های بنیادی بالغ طبقه‌بندی می‌کنند.^(۳۳،۳۴،۳۵) انواع سلول‌های بنیادی براساس منبع آن‌ها و همچنین مزایا و محدودیت‌های هر کدام در جدول ۱ خلاصه شده است.

یافته می‌باشند که در داخل بافت‌ها و اندام‌های مختلف یافت می‌شوند. این سلول‌ها توانایی تبدیل شدن به سلول‌های بالغ و تمایز یافته در بافت یا اندام مورد نظر را دارند. مهم‌ترین اندام‌هایی که این سلول‌ها در آن‌ها یافت می‌شوند عبارتند از: کبد، مغز، مغز استخوان، خون محیطی، عروق خونی و عضلات اسکلتی. به نظر می‌رسد این سلول‌ها از نوع سلول‌های بنیادی Multipotent بوده و توانایی تبدیل به سلول‌های اختصاصی آن بافت را داشته باشند. نقش اصلی این سلول‌ها احتمالاً ترمیم و نگه‌داری بافت مورد نظر می‌باشد. مثال‌های معروف این سلول‌ها سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک (Bone Marrow Hematopoietic Stem)، سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان (Bone Marrow Stromal Stem Cells)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت‌های مختلف (Mesenchymal Stem Cells)، سلول‌های بنیادی بافت چربی (Adipose Derived Adult Stem Cells) و سلول‌های بنیادی عصبی (Neural Stem Cells) می‌باشند.^(۲۰،۲۱)

سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌هایی هستند که در

جدول ۱- انواع سلول‌های بنیادی براساس منبع آن‌ها، مزایا و محدودیت‌های آن‌ها

منابع	محدودیت‌ها	مزایا	نوع سلول بنیادی	
(۲۵-۲۸ و ۱۹)	عدم جداسازی آسان (ملاحظات اخلاقی) برانگیختن سیستم ایمنی داشتن قابلیت تومورزایی	قدرت تکثیر بالا قدرت تمایز بالا (Pluripotent)	رویانی	۱
(۲۲-۲۴ و ۱۶)	قدرت تمایز محدود	قدرت تکثیر بالا قدرت لانه‌گزینی بالا	جنینی	۲
(۳۹ و ۲۸، ۲۱، ۱۹)	قدرت تمایز محدود تعداد محدود در بافت‌ها	حداقل تحریک سیستم ایمنی عدم خاصیت تومورزایی حداقل ملاحظات اخلاقی	بالغ	۳

۳- ویژگی‌های سلول‌های بنیادی

یکی از مهم‌ترین خصوصیات سلول‌های بنیادی جنینی این است که آن‌ها نامیرا هستند؛ یعنی برخلاف سلول‌های بنیادی بالغ که میرا بوده و پس از چند مرحله کشت و تکثیر، دچار فرایند پیری می‌شوند، سلول‌های بنیادی جنینی دارای بقای زیادی بوده و پیر نمی‌شوند. سلول‌های بنیادی بالغ، علی‌رغم این که قابلیت تکثیر و تمایز در محیط آزمایشگاه را دارند، اما نکته جالب آن است که تعداد تکثیرشان در شرایط آزمایشگاهی محدود است، یعنی در شرایط مذکور تنها می‌توان آن‌ها را ۳۰ و یا حداکثر ۵۰ بار وادار به تقسیم کرد. پس از آن، این سلول‌ها دچار فرایند پیری شده و امکان تکثیر را از دست می‌دهند.^(۳۰) سلول‌های بنیادی دارای قدرت تکثیر و تمایز بالایی هستند، به گونه‌ای که بعضاً بدون اعمال تیمار خاصی، خود به خود به سلول‌های دیگر تبدیل می‌شوند. بنابراین باید جلوی تمایز ناخواسته و تصادفی آن‌ها گرفته شود تا تبدیل به بافت‌های دیگر نشوند. سلول‌های بنیادی بالغ نیز در محیط کشت، تمایل به تکثیر شدن داشته و با اعمال تیمارهای خاص در مسیر تمایز هدفمند قرار می‌گیرند. در صورتی که مسیر تکثیر و تمایز این سلول‌ها شناسایی شود، می‌توان به چگونگی پیدایش سلول‌های مختلف پستانداران در دوران جنینی پی برد و همچنین از این طریق می‌توان ژن‌های دخیل در تکوین سلول‌های مختلف (نظیر قلب، اعصاب و غیره) را شناسایی نمود. سلول‌های بنیادی هم به صورت برون تنی (in vitro) و هم به صورت درون تنی (in vivo) قابلیت تمایز و تبدیل به همه سلول‌های بدن را دارند. محققان در تلاش هستند با شناسایی مسیرهای اصلی تمایز این سلول‌ها، بافت‌ها و سلول‌های مختلف را ترمیم نمایند.^(۳۰ و ۱۷)

با توجه به این که از سلول‌های بنیادی بالغ هر بیمار می‌توان جهت مداوای خودش استفاده کرد، بنابراین پس از تزریق آن‌ها به بدن بیمار، سیستم ایمنی بدن آن فرد سلول‌های مذکور را به عنوان یک سلول یا بافت بیگانه تلقی نکرده و مشکل پس‌زدگی یا رد پیوند به وجود

نمی‌آید. شایان ذکر است، پس‌زدگی، یکی از محدودیت‌های عمده پیش روی محققان در بهره‌گیری از سلول‌های بنیادی جنینی است، زیرا آنتی‌ژن‌های این سلول‌ها با شخص گیرنده سازگار نبوده و احتمال پس‌زدگی آن‌ها بالا می‌رود. در مورد یک تعدادی از سلول‌های بنیادی از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی چنین محدودیتی وجود ندارد.^(۳۱ و ۲۶)

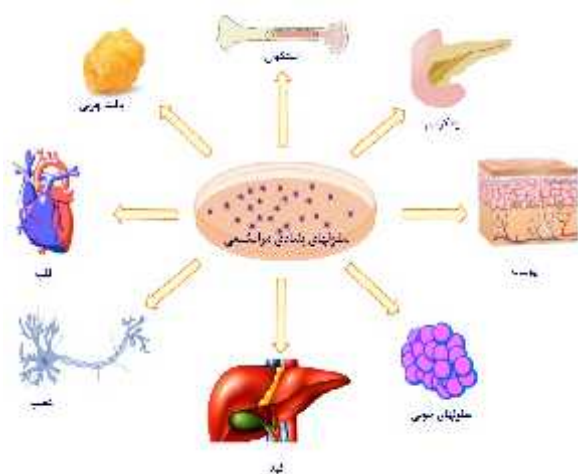
۴- کاربردهای سلول‌های بنیادی

در حال حاضر، کاربرد بالقوه سلول‌های بنیادی، ترمیم سلول‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده می‌باشد. به عبارت دیگر، مهم‌ترین کاربرد فعلی سلول‌های بنیادی در سلول درمانی (Cell Therapy) می‌باشد و امید است که در آینده نزدیک بتوان از سلول‌های بنیادی برای تولید اندام‌هایی مثل قلب، کبد، کلیه و غیره استفاده کرد، اگرچه تولید اندام‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی نیاز به تکنولوژی خاص و مهیا نمودن شرایط بسیار پیچیده‌ای دارد.^(۳۲)

هر چند استفاده از سلول‌های بنیادی در مراحل اولیه خود به سر می‌برد، اما متخصصان معتقدند در آینده‌ای نه چندان دور این سلول‌ها کاربردهای وسیعی در علم پزشکی خواهند داشت^(۳۳) (جدول شماره ۲). با این رویکرد تحقیقات وسیعی در نقاط مختلف جهان در خصوص استفاده از سلول‌های بنیادی برای بهبود سلامت انسان انجام شده است. کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته تا آوریل ۲۰۱۷ در جدول زیر نشان داده شده است.^(۳۴)

جدول ۲- کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته در سراسر دنیا به تفکیک هر منطقه

نام منطقه	تعداد کارآزمایی بالینی انجام شده
آفریقا	۴۰
آمریکای مرکزی	۴۷
کانادا	۲۷۵
آمریکای جنوبی	۸۹
ایالت متحده	۳۲۰۳
مکزیک	۳۴
اروپا	۱۳۸۳
ژاپن	۴۲
آسیای شمالی	۸۱
آسیای جنوبی	۹۰
خاورمیانه	۲۵۷
آسیای شرقی	۶۴۶
آسیای جنوب شرقی	۷۲
استرالیا	۱۳۱
کل دنیا	۵۹۹۸



شکل ۱- پتانسیل تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به انواع سلول‌ها و بافت‌های بدن

سلول‌های بنیادی مزانشیمی تنها درصد کمی از جمعیت سلول‌های مغز استخوان هستند. بیش‌ترین میزان این سلول‌ها در دوران جنینی وجود داشته که با افزایش سن جنین در طول بارداری، میزان این سلول‌ها به‌تدریج کاهش می‌یابد.^(۳۸) سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنین ظرفیت و توان تکثیری بالا و توان خود نوسازی بالایی دارند به طوری که می‌توانند بدون این که تمایز یابند ۴۰ نسل پی در پی تکثیر یابند.^(۳۹)

۱- ریخت‌شناسی و مارکرهای سطحی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در محیط کشت به صورت سلول‌های تقریباً هموزن، دوکی شکل، منعکس‌کننده نور و شبیه فیبروبلاست می‌باشند (شکل شماره ۲). این سلول‌ها با اسامی گوناگونی از جمله سلول‌های بنیادی شبه فیبروبلاست و سلول‌های بنیادی استرومایی نیز نامیده می‌شوند. این سلول‌ها در انسان به طور رایج از آسیب‌ر مغز استخوان در ناحیه لگن و در رت از آسیب‌ر استخوان ران و درشت نی به دست می‌آیند.^(۴۰ و ۴۱) سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان را می‌توان از بافت چربی، کبد جنین، خون بند ناف، مغز استخوان و دیگر بافت‌ها جداسازی نمود.^(۴۲ و ۴۳) به‌طور رایج این سلول‌ها به همراه سایر سلول‌های تک هسته‌ای مغز

در تحقیقات مختلف سلول‌های بنیادی را از مغز استخوان افراد بیمار استخراج و آن‌ها را در محیط آزمایشگاه به سلول‌های قلبی، استخوانی، عصبی، پوست و غیره تبدیل نموده و سپس با پیوند این سلول‌های تمایز یافته به بدن، درصد ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده بیماران هستند.^(۳۵) پیشرفت‌های بشر در زمینه تولید، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی، این امید را به وجود آورده که بتوان از این سلول‌ها در مداوای ضایعات خاص مانند قطع نخاع و بیماری‌های عصبی همچون؛ آلزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس و غیره نیز بهره برد.^(۳۶)

– سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)

سلول‌های بنیادی مزانشیمی اولین بار حدود ۴۰ سال پیش توسط فریدن اشتاین و همکارانش به صورت یک جمعیت سلولی غیرفاگوسیتیک، چسبنده و شبیه فیبروبلاست که توانایی تمایز به رده‌های سلولی استخوان، غضروف، چربی و استرومایی را در محیط کشت دارد، شناسایی شدند.^(۳۷) آن‌ها تمام مغز استخوان را در ظرف‌های کشت پلاستیکی ریختند و پس از ۲۴ ساعت سلول‌هایی که به کف ظرف‌های پلاستیکی نچسبیده بودند دور ریخته شدند. بنابراین بیش‌تر سلول‌های هماتوپوئیتیک حذف شدند. آن‌ها گزارش کردند که سلول‌های چسبنده در ظاهر ناهمگون ولی بیش‌تر آن‌ها دوکی شکل می‌باشند که به مدت ۲ تا ۴ روز غیرفعال باقی‌مانده و پس از آن به سرعت شروع به تکثیر می‌نمایند. این سلول‌ها امروزه به عنوان سلول‌های بنیادی مزانشیمی نام برده می‌شوند که این نام‌گذاری به خاطر توانایی این سلول‌ها در تمایز به سلول‌های رده مزانشیمی می‌باشد،^(۳۷ و ۳۸) امروزه پژوهش‌ها نشان داده‌اند که این سلول‌ها توانایی تمایز به دیگر رده‌های سلولی که از لایه جنینی مزودرم، مشتق نشده‌اند را نیز دارند که به عنوان تمایز بینابینی شناخته می‌شود (شکل شماره ۱).

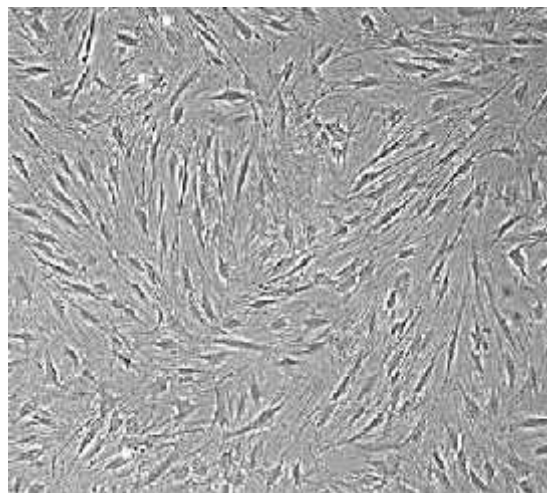
سطحی مانند CD44، CD90، CD73 و CD105 را بیان می‌کنند در حالی که فاقد مارکرهای CD45، CD31، CD34 می‌باشند. (۴۴ و ۴۵)

سلول‌های بنیادی مزانشیمی قدرت تمایز به سمت سلول‌های استئوبلاست، میوبلاست، کندروسیت، آدیپوسیت، سلول‌های عصبی و سلول‌های شبه میوکارد، سلول‌های شبه کبدی و شبه بتای لانگرهانس و ... را در صورت وجود شرایط مناسب و حضور فاکتورهای مختلف رشد دارا می‌باشند. (۳۰ و ۴۶ و ۴۷)

۲- ویژگی مهاجرتی و لانه‌گزینی (Homing)

سلول‌های بنیادی مزانشیمی این پتانسیل را دارند تا از محل‌های مختلف جدا شده و در گردش خون حضور یابند و خود را به محل‌های آسیب‌دیده رسانده و باعث ترمیم بافت‌ها گردند. (۴۸) سلول‌های بنیادی که در گردش خون وجود دارند و سلول‌های بنیادی مزانشیمی که به بیمار تزریق می‌شوند با خاصیت کموتاکتیک ایجاد شده به محل ضایعه مهاجرت می‌کنند. در واقع پدیده لانه‌گزینی پدیده‌ای است که سلول‌های ایمنی در هنگام التهاب به محل ضایعه مهاجرت می‌نمایند. این پدیده برای سلول‌های بنیادی نیز صدق می‌نماید. این پدیده کاملاً به وجود رسپتورهای موجود در سطح سلول‌های بنیادی وابسته می‌باشد. (۵۱-۴۹) یکی از رسپتورهای مهمی که در این پدیده نقش ایفا می‌کند رسپتور CXCR4 می‌باشد. هر سلول بنیادی که این رسپتور را داشته باشد می‌تواند به محل ضایعه مهاجرت کند. سلول‌های مزانشیمی با دارا بودن این رسپتور توانایی مهاجرت و لانه‌گزینی در محل ضایعه بافتی را دارند. عامل مهمی که به‌عنوان لیگاند این رسپتور مطرح می‌باشد فاکتور (SDF-1) یا (Stromal Derived Factor-1) می‌باشد. این فاکتور در محل ضایعه بافتی تشکیل شده و سلول‌های بنیادی را به طرف خود می‌کشاند. در زمان آسیب‌های بافتی سلول‌های بنیادی از مغز استخوان به سمت گردش خون محیطی و سپس به محل ضایعه، توسط فرایند کموتاکسی ایجاد شده، مهاجرت می‌نمایند. (۵۲ و ۵۳)

استخوان از اسپیراسیون مغز استخوان جداسازی می‌گردد. سپس سلول‌های تک هسته‌ای را در فلاسک‌های پلاستیکی حاوی محیط کشت‌های اختصاصی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، همانند محیط‌های DMEM (Dulbeccos Modified Eagles Medium) یا Alpha MEM (Minimum Essential Medium) Eagle-Alpha Modification غنی شده با سرم جنین گاوی (Fetal Bovine Serum: FBS) کشت می‌دهند. پس از انتقال سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان به درون فلاسک‌های کشت سلولی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به کف فلاسک‌ها می‌چسبند و سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های هماتوپویتیک، شناور باقی می‌مانند که در هنگام تعویض محیط کشت و پاساژ سلولی دور ریخته می‌شوند. تکثیر پی در پی سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمام سطح فلاسک کشت سلولی را می‌پوشاند که در این حالت می‌توان سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به‌وسیله تریپسین از کف فلاسک‌های کشت سلولی جدا نموده و در فلاسک‌های جداگانه پاساژ داد. (۴۳)



شکل ۲- سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های دوکی شکل، یکنواخت و شبه فیبروبلاست که به کف فلاسک چسبیده‌اند

مارکرهای مختلفی برای شناسایی سلول‌های مزانشیمی وجود دارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی یک‌سری آنتی‌ژن

درمانی تبدیل می‌کند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند فعالیت سیستم ایمنی سلولی را تعدیل نمایند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی فعالیت‌های لنفوسیت‌های B و T و نیز سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را کاهش می‌دهند. مهم‌ترین تأثیر آن‌ها اثر مهارى بر پروليفراسيون لنفوسیت‌های T و تمایز سلول‌های دندریتیک می‌باشد که از عوامل کلیدی برای فعال شدن سیستم ایمنی و اختلالات اتوایمیون می‌باشند.^(۵۸،۵۷) با توجه به اثرات تعدیل ایمنی سلول بنیادی مزانشیمی از این سلول‌ها در کارآزمایی‌های بالینی در درمان بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک (HSC) و نیز بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌گردد. در دهه گذشته نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری پیوند علیه میزبان در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج نشان‌دهنده این است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است درمان امیدبخشی برای بیماری پیوند علیه میزبان محسوب شوند. اگرچه پتانسیل تمایز بالای سلول‌های بنیادی رویانی (ESCs) به وضوح فراتر از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد، ولیکن به دلیل عدم داشتن خاصیت تومورزایی و تحریک سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مورد توجه ویژه متخصصان پیوند واقع شده‌اند.^(۵۹،۶۰)

۴- ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده

از آنجایی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به آسانی از مغز استخوان جدا می‌شوند و همچنین توانایی تمایز به بسیاری از بافت‌های بدن را دارا می‌باشند، به‌عنوان مهم‌ترین رده سلول‌های بنیادی در طب بازساختی (Regenerative medicine) و مهندسی بافت (Tissue engineering) مطرح می‌باشند.^(۶۱،۶۰) ویژگی منحصر به فرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی این است که پس از تجویز این سلول‌ها به‌صورت انتخابی به بافت‌های آسیب‌دیده مهاجرت و در آنجا لانه‌گزینی می‌نمایند.^(۶۲) پس از مهاجرت و لانه‌گزینی در بافت موردنظر،

به‌طور کلی یکی از دلایل منطقی استفاده از سلول‌های بنیادی در ترمیم بافت‌های بدن این موضوع است که احتمالاً در شرایط پاتولوژیک آزاد شدن سلول‌های بنیادی از مغز استخوان به داخل خون جهت ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده مناسب نمی‌باشد. چندین روش آگزوژن از جمله تجویز داروی فیلگراستیم یا فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) باعث افزایش مهاجرت سلول‌های بنیادی اندوژن در گردش خون می‌شود، فرایندی که تحت عنوان متحرک‌سازی (Mobilization) سلول‌های بنیادی نامیده می‌شود.^(۵۴،۵۳) همچنین از روش‌های مختلف برون‌تنی جهت افزایش لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به بافت‌های مختلف استفاده شده است. برای مثال در یک مطالعه مهاجرت و لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به بافت آسیب‌دیده پانکراس موش‌های دیابتی با استفاده از ۱۷ بتا استرادیول (E2) افزایش پیدا نمود. در واقع در این مطالعه مواجهه سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ۱۷ بتا استرادیول موجب افزایش بیان رسپتورهای دخیل در فرایند لانه‌گزینی از جمله CXRC4 در سطح سلول‌ها گردید که پس از تزریق وریدی سلول‌ها افزایش لانه‌گزینی در بافت پانکراس موش‌های دیابتی مشاهده گردید. بنابراین پیوند سلول‌های بنیادی آگزوژن یا استفاده از محرک‌های خارجی برای متحرک‌سازی سلول‌های بنیادی مغز استخوان کمک شایانی به ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده خواهد کرد. در هر صورت با توجه به قدرت تمایز بالا و لانه‌گزینی مناسب سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بافت‌های مختلف، این سلول‌ها کاندیدای مناسبی جهت سلول درمانی در بیماری‌های مختلف می‌باشند.^(۵۶،۵۵)

۳- نقش تعدیل‌کنندگی ایمنی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنین برای مقاصد پیوند ترجیح داده می‌شوند چون از لحاظ ایمنی "بی‌اثر" در نظر گرفته می‌شوند و حتی خاصیت سرکوب‌گر ایمنی نیز دارند که آن‌ها را به کاندیداهای ایده‌آلی جهت مصارف

بافت آسیب‌دیده می‌شوند. این سلول‌ها دارای عملکرد تروفیک (Trophic) و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی می‌باشند. (۶۹،۶۵)

مکانیسم مولکولی و شرایط محیطی که تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی را کنترل می‌کند به‌طور دقیق شناخته نشده است. بسیاری از محققان پتانسیل بالای تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به رده‌های مختلف سلولی تحت شرایط خاص را علت موفقیت این سلول‌ها در سلول درمانی می‌دانند، در حالی‌که اخیراً بسیاری از محققان بر این باورند که خاصیت پاراکراین (تروفیک) این سلول‌ها علت اصلی برتری این سلول‌ها نسبت به سایر سلول‌های بنیادی می‌باشد. مطالعات متعدد نشان دادند که پس از تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی فقط درصد کوچکی از این سلول‌های تزریق شده به بافت هدف می‌رسند و بیش‌تر سلول‌های تزریق شده در ریه و یا مغز استخوان لانه‌گزینی می‌نمایند. این قابلیت دارا بودن ویژگی‌های تروفیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی منجر به استفاده از تجویز سیستمیک این سلول‌ها به جای تحویل موضعی آن‌ها در بافت گردیده است. (۷۱،۷۰) از این‌رو در سال‌های اخیر مسیر تحقیقات صورت گرفته بر روی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت مکانیسم پاراکراین تغییر یافت. (۷۱-۷۳،۳۳)

این سلول‌ها پس از انگرفت در بافت مورد نظر، تعداد زیادی مولکول‌های تروفیک از جمله فاکتورهای رشد، سایتوکین‌ها و فاکتورهای تنظیم‌کننده سیستم ایمنی و ... آزاد می‌کنند که نه تنها موجب افزایش لانه‌گزینی بیش‌تر سلول‌های بنیادی می‌شوند بلکه موجبات ترمیم بافتی بهینه را نیز فراهم می‌سازند. برخی از مهم‌ترین سلول‌های تروفیک شامل سایتوکین‌ها (β -TGF، IL1، IL6، IL10، IL8 و ...)، فاکتورهای ضدآپوپتوز، فاکتورهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و فاکتورهای رشد از جمله فاکتور رشد اندوتلیوم عروق (VEGF)، فاکتور رشد شبه انسولین، فاکتور رشد هیپاتوسیت، فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)، فاکتور رشد کراتینوسیت (KGF)، فاکتور نوروتروفیک

سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات موضعی خود را در آن بافت اعمال می‌نمایند. برای مثال نشان داده شده است که به‌دنبال آسیب بافت ریه ناشی از داروی بلئومایسین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از تجویز به بافت ریه مهاجرت نموده و در آنجا ظاهری شبیه سلول‌های اپی‌تلیوم به خود گرفته و موجب کاهش التهاب بافت ریه می‌شوند. (۶۴-۶۲) مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی به بافت آسیب‌دیده به پیام‌های دریافتی از بافت آسیب‌دیده و دچار التهاب وابسته است. این پیام‌ها گستره‌ای از فاکتورهای رشد تا سایتوکین‌های مختلف می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که مهاجرت این سلول‌ها تحت تأثیر فاکتورهای رشد متعدد از جمله فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده بتا (β -TGF) و کموکاین‌های مختلف از جمله CCR2، CCR3، CCR4، CCR5 و (CC Chemokine Receptor) می‌باشند. (۶۵،۵۸،۶۶)

براساس مطالعات صورت گرفته و دانش امروز مشخص شده هنگامی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی تحت تأثیر پیام‌های مختلف و شرایط محیطی متفاوت قرار می‌گیرند قادر هستند به سه نوع سلول تبدیل گردند:

۱- سلول‌های اختصاصی بافت (Tissue-specific cells) که جهت ترمیم بافت مورد نظر نیاز می‌باشد. به عنوان مثال سلول‌های بنیادی مزانشیمی انگرفت شده در بافت قلب به سلول‌های کاردیومیوسیت، سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیوم عروق تمایز می‌یابند. (۶۷،۶۶)

۲- سلول‌های عملکردی بافت (Function-relative cells) که برای رشد و تکثیر بهینه بافت آسیب‌دیده حائز اهمیت هستند. این سلول‌های تمایز یافته یکی از اجزای اصلی ریز محیط (Microenvironment) می‌باشند که جهت افزایش لانه‌گزینی و فرایند بازساخت بافت مورد نیاز هستند. (۶۸)

۳- سلول‌های تنظیمی بافت (Regulatory cells) که از طریق ترشح سایتوکین‌های مختلف موجب ترمیم و احیای



شکل ۳- برخی از مهم‌ترین کاربردهای بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

* بحث و نتیجه‌گیری:

سلول‌های بنیادی، سلول‌های غیر تخصصی در بدن انسان هستند که توانایی تبدیل و تمایز به سلول‌های تخصصی با کارکرد ویژه را دارند. از آنجایی که جداسازی، تکثیر و نگهداری سلول‌های بنیادی مزانشیمی به مراتب راحت‌تر از سایر سلول‌های بنیادی می‌باشد و نیز از آنجایی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بسیاری از بافت‌های بدن از جمله؛ مغز استخوان، بافت چربی، ماهیچه، غضروف، خون محیطی، خون بند ناف و ... یافت می‌شوند، پتانسیل بالایی جهت استفاده در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده دارند. به‌علاوه، مزیت دیگر سلول‌های بنیادی مزانشیمی نسبت به سایر سلول‌های بنیادی، توانایی آن‌ها در سرکوب سیستم ایمنی و نیز نداشتن خطر تومورزایی است. با توجه به خصوصیات بیولوژیکی این سلول‌ها و کارآزمایی‌های بالینی متعدد صورت گرفته بر روی آن‌ها در مناطق مختلف دنیا، امید می‌رود که این سلول‌ها بتوانند در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده مؤثر واقع شوند. تجربه چندین سال استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثبات نموده است که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای انسان بی‌خطر بوده و به‌عنوان یک رویکرد نوید بخش برای درمان بیماری‌های تحلیل برنده (Degenerative) و مزمن محسوب می‌گردد.

مشتق از مغز (BDNF) و ... می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که فاکتورهای تروفیک علاوه بر کاهش التهاب، آپوپتوز و فیبروز در بافت‌های آسیب‌دیده موجب افزایش فرایند ترمیم و بازساخت بافت مورد نظر می‌شوند. (۷۵ و ۷۴)

۵- کاربرد بالینی

با توجه به قابلیت تکثیر و تمایز بالای سلول‌های بنیادی مزانشیمی و نیز دارا بودن خاصیت تروفیک، این سلول‌ها پرمصرف‌ترین سلول‌های مورد استفاده در کارآزمایی‌های بالینی به‌شمار می‌آیند. اولین کارآزمایی بالینی در سال ۱۹۹۵ بر روی ۱۵ بیمار صورت گرفت. (۷۶) بعد از آن تعداد زیادی کارآزمایی بالینی جهت بررسی اثربخشی و ایمنی این سلول‌ها انجام گرفت.

به‌طور کلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌علت دارا بودن خصوصیات منحصر به فرد خود در شرایط مختلف محیطی قادرند به سلول‌های متعدد تمایز یافته و بافت‌های آسیب‌دیده را ترمیم نمایند. کارآزمایی بالینی متعددی بر روی سلول‌های بنیادی مزانشیمی صورت گرفته است. بخشی از این مطالعه‌ها در فاز اول، دوم و سوم بالینی و بخش دیگر با موفقیت به اتمام رسیدند. (۷۸ و ۷۷) مطالعات متعدد صورت گرفته بر روی این سلول‌ها نشان دادند که این سلول‌ها برای دریافت‌کنندگان پیوند قابل تحمل بوده و حداقل عوارض جانبی و حداکثر پذیرش را نسبت به سایر سلول‌های بنیادی دارا می‌باشند. (۸۰ و ۷۷، ۷۹) اغلب کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته به منظور تعیین اثربخشی این سلول‌ها در درمان بیماری‌های هماتولوژیک، بیماری‌های عصبی، بیماری‌های خودایمن، دیابت، بیماری‌های کبد، کلیه، قلب، ریه، استخوان و غضروف بوده است. (۸۰-۷۷) مهم‌ترین کاربردهای این سلول‌ها در درمان بیماری‌های مختلف در شکل ۳ خلاصه شده است. (۸۲ و ۸۱، ۷۷، ۷۶، ۷۴)

*مراجع:

1. Kelly B. Stem cells. Greenwood Publishing Group. 2007: 3-4.
2. Bongso A, Lee EH. Stem cells from bench to bedside: World Scientific Publishing; 2005. 1-13.
3. Parson A. The proteus effect: stem cells and their promise for medicine: Joseph Henry Press; 2004. doi: 10.1172/JCI25763.
4. Potten C. Stem Cells. 1st ed. Academic Press; 1996; 2-11.
5. Lee YK, Cowan CA. Differentiation of white and brown adipocytes from human pluripotent stem cells. *Methods Enzymol* 2014; 538: 35-47. doi: 10.1016/B978-0-12-800280-3.00003-7.
6. Kusuma S, Peijnenburg E, Patel P, Gerecht S. Low Oxygen Tension Enhances Endothelial Fate of Human Pluripotent Stem Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(4): 913-20. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303274.
7. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat Med* 2004; 10:S42-50. doi: 10.1038/nm1064.
8. Bongso A, Mark R. History and perspective of stem cell research. *Best Prac & Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18(6): 827-42. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.09.002.
9. Kalra K, Tomar PC. Stem cell: basics, classification and applications. *Am J Phyt Clin Ther* 2014; 2(7): 919-30.
10. Ratajczak M, Zuba-Surma E, Wysoczynski M, Wan W, Ratajczak J, Wojakowski W. Hunt for pluripotent stem cell—regenerative medicine search for almighty cell. *J autoimmun* 2008; 30(3): 151-62. doi: 10.1016/j.jaut.2007.12.003.
11. Murrell W, Feron F, Wetzig A. Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa. *Dev Dyn* 2005; 233(2): 496-515. doi: 10.1002/dvdy.20360
12. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282(5391): 1145-47. doi: 10.1126/science.282.5391.1145.
13. Dua H, Joseph A, Shanmuganathan V, Jones R. Stem cell differentiation and the effects of deficiency. *Eye* 2003; 17(8): 877-85. doi: 10.1038/sj.eye.6700573.
14. Strauer B, Kornowski R. Stem cell therapy in perspective. *Circulation* 2003; 107(7): 929-34. doi: 10.1161/01.CIR.0000057525.13182.24.
15. Blanpain C, Horsley V, Fuchs E. Epithelial stem cells: Turning over new leaves. *Cell* 2007; 128(3): 445-58. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.014.
16. Bindu H, Srilatha B. Potency of various types of stem cells and their transplantation. *J Stem Cell Res Ther* 2011; 1(3): 1-6. doi: 10.4172/2157-7633.1000115.
17. Priya B. The power of stem cells. *Res Rev J Microb Biotech* 2015; 4(1): 1-11.
18. Nichols J, Smith A. The origin and identity of embryonic stem cells. *Development* 2011; 138: 3-8. doi: 10.1242/dev.050831.
19. Cavaleri F, Schöler HR. Nanog: a new recruit to embryonic stem cell orchestra. *Cell* 2003 113: 551-2. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00394-5.
20. Kørbling M, Estrove Z. Adult stem cells for tissue repair—a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003 349(6): 570-82. doi: 10.1056/NEJMra022361.

21. Zuk P, Zhu M, Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* Dec 2002 13(12): 4279-95. doi: 10.1091/mbc.E02-02-0105.
22. Fauza DO, Bani M. Fetal stem cells in regenerative medicine: Principles and translational strategies. Springer-Verlag New York, 2016: 9-18.
23. Guillot P, O'Donoghue K, Kurata H, Fisk N. Fetal stem cells: betwixt and between. *Semin Reprod* 2006; 24: 340-7. doi: 10.1055/s-2006-952149.
24. O'Donoghue K, Fisk NM. Fetal stem cells. *Best Pract Res Clin Obs Gyn* 2004; 18(6): 853-75. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.06.010.
25. Qisi S, Zhong Z, Zhongjie S. The potential and challenges of using stem cells for cardiovascular repair and regeneration. *Genes Dis* 2014; 1(1): 113-9. doi: 10.1016/j.gendis.2014.07.003.
26. Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond)* 2005; 2(8): 1-11. doi: 10.1186/1476-9255-2-8.
27. Deb KD, Sarda K. Human embryonic stem cells: preclinical perspectives. *J Transl Med* 2008; 6(1): 7. doi: 10.1186/1479-5876-6-7.
28. Dubie T, Admassu B, Sisay T, Shiferaw H. Basic biology and therapeutic application of stem cells in various human and animal diseases. *J Cell Biol Genet* 2014; 4: 40-52. doi: 10.5897/JCBG2014.0039.
29. Ray P, De A, Yaghoubi S, Khanna A. Application of adult stem cells in medicine. *Stem Cells Int* 2015: 258313. doi: 10.1155/2015/258313.
30. Posfai E, Tam O, Rossant J. Mechanisms of pluripotency in vivo and in vitro. *Curr Top Dev Biol* 2014; 107: 1-37. doi: 10.1016/B978-0-12-416022-4.00001-9.
31. Rong Z, Wang M, Hu Z, Stradner M, Zhu S, Kong H. An effective approach to prevent immune rejection of human ESC-derived allografts. *Cell Stem Cell* 2014; 14(1): 121-30. doi: 10.1016/j.stem.2013.11.014.
32. Howard D, Buttery LD, Shakesheff KM, Roberts SJ. Tissue engineering: strategies, stem cells and scaffolds. *J Anat* 2008; 213(1): 66-72. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00878.x.
33. Garcia-Gareta E, Hua J, Rayan F, Blunn G. Stem cell engineered bone with calcium-phosphate coated porous titanium scaffold or silicon hydroxyapatite granules for revision total joint arthroplasty. *J Mater Sci Mater Med* 2014 25(6): 1553-62. doi: 10.1007/s10856-014-5170-z.
34. Retrived from: <https://clinicaltrials.gov>, Accessed April, 2017.
35. Paschos N, Brown W, Eswaramoorthy R, Hu J, Athanasiou K. Advances in tissue engineering through stem cell-based co-culture. *J Tissue Eng Regen Med* 2015; 9(5): 488-503. doi: 10.1002/term.1870.
36. Hassan AU, Ghulam H, Zahida R. Role of stem cells in treatment of neurological disorder. *Int J Health Sci* 2009; 3(2): 227-33.
37. Friedenstein A, Chailakhyan R, Gerasimov U. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet* 1987 20(3): 263-72. doi: 10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x.
38. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9(5): 641-50. doi: 10.1002/jor.1100090504.
39. Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts. *Hum Gen Ther* 2010; 21(9): 1045-56. doi: 10.1089/hum.2010.115.

40. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: Revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell* 2008; 2(4): 313-19. doi: 10.1016/j.stem.2008.03.002.
41. Owen M, Friedenstein A. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp* 1988; 136: 42-60.
42. Minguell J, Conget P, Erices A. Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(8): 881-7. doi: 10.1590/S0100879X2000000800003.
43. Sekiya I, Larson B, Smith J, Pochampally R, Cui J, Prockop D. Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality. *Stem cells* 2002; 20(6): 530-41. doi: 10.1634/stemcells.20-6-530.
44. Radtke C, Nino-Fong R, Esparza GB, Stryhn H, McDuffee L. Characterization and osteogenic potential of equine muscle tissue- and periosteal tissue-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Am J Vet Res* 2013; 74(5): 790-800. doi: 10.2460/ajvr.74.5.790.
45. Aali E, Mirzamohammadi S, Ghaznavi H, Madjd Z, Larijani B, Rayegan S, et al. A comparative study of mesenchymal stem cell transplantation with its paracrine effect on control of hyperglycemia in type 1 diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13(1): 76. doi: 10.1186/2251-6581-13-76. eCollection 2014.
46. Tang M, Chen W, Liu J, Weir MD, Cheng L, Xu HH. Human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cell seeding on calcium phosphate scaffold for bone regeneration. *Tissue Eng Part A* 2014; 20(7-8): 1295-305. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0211. Epub 2014 Jan 7.
47. Zakikhan K, Pournasr B, Vosough M, Nassiri-Asl M. In vitro generated hepatocyte-like cells: A novel tool in regenerative medicine and drug discovery. *Cell J (Yakhteh)* 2017; 19(2): 204-17. doi: 10.22074/cellj.2016.4362.
48. Estrada J, Torres Y, Benguría A, Dopazo A, Roche E, Carrera-Quintanar L, et al. Human mesenchymal stem cell-replicative senescence and oxidative stress are closely linked to aneuploidy. *Cell Death Dis* 2013; 4(6): e691. doi: 10.1038/cddis.2013.211.
49. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272: 60-6. doi: 10.1126/science.272.5258.60.
50. Kyriakou C, Rabin N, Pizzey A, Nathwani A, Yong K. Factors that influence short-term homing of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a xenogeneic animal model. *Haematologica* 2008; 93: 1457-65. doi: 10.3324/haematol.12553. Epub 2008 Aug 25.
51. Sohni A, Verfaillie CM. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking. *Stem Cells Int* 2013: 1-8. doi.org/10.1155/2013/130763.
52. Mouiseddine M FS, Semont A, Sache A, Allenet B, Mathieu N. Human mesenchymal stem cells home specifically to radiation-injured tissues in a non-obese diabetes/ severe combined immunodeficiency mouse model. *Br J Radiol* 2007; 1: 49-55. doi: 10.1259/bjr/25927054.
53. Becker AD, Riet IV. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells* 2016; 8(3): 73-7. doi: 10.4252/wjsc.v8.i3.73.
54. Deng J, Zou Z-m, Zhou T-l, Su Y-p, Ai

- G-p, Wang J-p, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells can be mobilized into peripheral blood by G-CSF in vivo and integrate into traumatically injured cerebral tissue. *Neurol Sci* 2011; 32(4): 641-51. doi: 10.1007/s10072-011-0608-2.
55. Toma C, Pittenger M, Cahill K, Byrne B, Kessler P. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105(1): 93-8. doi: 10.1161/hc0102.101442
56. Uemura R, Xu M, Ahmad N, Ashraf M. Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circ Res* 2006; 98: 1414-21. doi: 10.1161/01.RES.0000225952.61196.39.
57. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T lymphocyte proliferation induced by cellular or non-specific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99(10): 3838-43. doi: 10.1182/blood.V99.10.3838.
58. Kang J, Koo H, Hwang S, Kang S, Ra J, Lee M. Immunomodulatory effects of human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells. *J Vet Sci* 2012; 13(1): 23-31. doi: 10.4142/jvs.2012.13.1.23.
59. Pittenger M, Mackay A, Beck S, Jaiswal R, Douglas R, Mosca J. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411): 143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
60. Wagner J, Kean T, Young R, Dennis J, Caplan A. Optimizing mesenchymal stem cell-based therapeutics. *Curr Opin Biotechnol* 2009 20(5): 531-6. doi: 10.1016/j.copbio.2009.08.009.
61. Li G, Zhang Xa, Wang H, Wang X, Meng Cl, Chan Cy, et al. Comparative proteomic analysis of mesenchymal stem cells derived from human bone marrow, umbilical cord, and placenta: implication in the migration. *Proteomics* 2009; 9: 20-30. doi: 10.1002/pmic.200701195.
62. Devine SM, Cobbs C, Jennings M, Bartholomew A, Hoffman R. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* 2003; 101: 2999-01. doi: 10.1182/blood-2002-06-1830.
63. Phinney D, Prockop D. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cells* 2007; 25: 2896-902. doi: 10.1634/stemcells.2007-0637.
64. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8407-11. doi: 10.1073/pnas.1432929100.
65. Karimineko S, Movassaghpour A, Rahimzadeh A, Talebi M, Shamsasenan K, Akbarzadeh A. Implications of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Artif Cell Nanomed Biotechnol* 2016; 44(3): 749-57. doi: 10.3109/21691401.2015.1129620.
66. Yagi H S-GA, Parekkadan B. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant* 2010; 19(6): 667-79. doi: 10.3727/096368910X508762.
67. Spaeth E, Klopp A, Dembinski J. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. *Gene Ther* 2008; 15: 730-8. doi: 10.1038/gt.2008.39.
68. Petrie AC, Tuan R. Therapeutic potential

- of the immunomodulatory activities of adult mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2010; 90: 67-74. doi: 10.1002/bdrc.20174.
69. Ankrum J, Karp JM. Mesenchymal stem cell therapy: two steps forward, one step back. *Trends Mol Med* 2010; 16: 203-9. doi: 10.1016/j.molmed.2010.02.005.
70. Linero I, Chaparro O. Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration. *PLOS ONE* 2014; 9(9): e107001. doi: 10.1371/journal.pone.0107001.
71. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse H, QL. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant* 2014; 23(9): 1045-59. doi: 10.3727/096368913X667709.
72. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation* 2004; 109(12): 1543-49. doi: 10.1161/01.CIR.0000124062.31102.57.
73. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7(125). doi: 10.1186/s13287-016-0363-7.
74. Rastegar F SD, Huang J, Zhang W, Zhang BQ, He BC. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells* 2010; 2(4): 67-80. doi: 10.4252/wjsc.v2.i4.67.
75. Krampera MG, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen specific T cells to their cognate peptide. *Blood* 2003; 101(9): 3722-9. doi: 10.1182/blood-2002-07-2104.
76. Lazarus H, Haynesworth S, Gerson S, Rosenthal N, Caplan A. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(4): 557-64.
77. Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol* 2012; 5(1): 19. doi: 10.1186/1756-8722-5-19.
78. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. *Cell Transl* 2016; 25(829): 829-48. doi: 10.3727/096368915X689622.
79. Yim H, Jeong H, Cho Y, Jeong S, Oh I. Safety of mesenchymal stem cell therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cytotherapy* 2016; 18(6): S132. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.03.258.
80. Yubo M, Yanyan L, Li L, Tao S, Bo L, Lin C. Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for osteoarthritis treatment: A meta-analysis. *PLOS ONE* 2017; 12(4): e0175449. doi: 10.1371/journal.pone.0175449.
81. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(4): 568-84. doi: 10.1016/j.biocel.2003.11.001.
82. Abdallah BM, Kassem M. Human mesenchymal stem cells: from basic biology to clinical application. *Gene Ther* 2008; 15(2): 109-6. doi: 10.1038/sj.gt.3303067.