مقاله مروری

بررسی کاربردی خصوصیات و نتایج درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان

زهرا برزکار[۱]، محمد حسین کریمی[۲]، زهره مأکولاتی[۳]، غلامرضا کاکا[۴]، مجید نقدی[۳*]

۱- مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
۲- مرکز تحقیقات پیوند، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۳- گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۱/۲۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۶/۰۳

چکیده

تمایل محققین در پانزده سال گذشته برای مطالعه‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) افزایش یافته است. MSCs، خود نوزا، هتروژن و چند توان هستند و پتانسیل تمایز به انواع سلول‌ها با منشأ مزودرمی و هم چنین سایر رده‌های سلولی را دارا هستند. این سلول‌ها به محل التهاب مهاجرت کرده و تأثیر ایمنومدولاتوری خود را القا می‌کنند. استفاده از این سلول‌ها به عنوان ابزار تشخیص ضایعات، قابلیت ترشح برخی فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها، بیان برخی ژن‌ها پس از مهندسی ژنتیک، در کنار استحصال و تزاید نسبتاً آسان این سلول‌ها بر جذابیت MSCs افزوده است. دانشمندان بر این عقیده‌اند که پیوند MSCsدستاوردی جدید برای درمان بیماری‌هایی است که با روش‌های درمانی کنونی قابل درمان نیستند. این مشکلات عمدتاً شامل برخی جراحت‌های استخوان، بیماری‌های قلبی، پوستی، کبدی و دیابت هستند. اگرچه هنوز درمان قطعی از روش سلول درمانی در مورد هیچ یک از انواع سلول‌های بنیادی در برخی بیماری‌ها به روشنی حاصل نشده است، آمار به دست آمده نشان می‌دهد که تحقیق در زمینه ی MSCs با حجم گسترده‌ای هم چنان در حال جریان و افزایش است. معجزه گر معرفی نمودن سلول درمانی درگذشته موجب ایجاد نگرانی از نتایج واقعی این روش نمود که امروزه با شناخت بیشتر و واقع بینانه به سلول درمانی، حقیقت این سلول‌ها روشن تر و از طرفی نتایج موثر آن در مورد برخی بافت‌ها، کارایی واقعی این سلول ها را نسبت به گذشته مشخص تر و میزان توقع از سلول‌های بنیادی را منطقی تر نموده است.

کلمات کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی، مطالعات، واقعیات، قابلیت درمانی

مقدمه

اگر چه بررسی متون نوشته شده از گذشته نشان می‌دهد که دانشمندان به وجود سلول‌هایی در بین سلول‌های مغز استخوان با ماهیت چسبنده به ظروف کشت پی برده و برخی خصوصیات این سلول‌ها در مطالعات متعددی قبل از ۱۵ سال گذشته انجام شده است، ولی بررسی دقیق تر خصوصیات و ابعاد مختلف این سلول‌ها در یک و نیم دهه گذشته طی مقالات فراوانی واکاوی گردیده است. از طرفی اگرچه تا به ثمر رسیدن استفاده‌های بالینی کامل این سلول‌ها راه زیادی در پیش است ولی شاید بتوان این زمان را شکوفایی مجدد شناخت، خصوصیات و توانایی‌های سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان نامید.

سلول‌های بنیادی (Stem Cells) (SCs) سلول‌هایی هستند که توانایی تقسیم خود را برای مدت زمان زیادی حفظ و تحت شرایط و سیگنال‌های مناسب به انواع متفاوتی از سلول‌های تخصص یافته تمایز می‌یابند (۱). ویژگی‌های مهم سلول‌های بنیادی، خاصیت تجدید کنندگی (Self-renewal) و تمایز آن‌ها به سلول‌های بالغ است (۲). این توانایی در انواع سلول‌های بنیادی متفاوت و شامل سلول‌های بنیادی با ظرفیت کامل (همه توان)، پر ظرفیتی (پر توان) و چند ظرفیتی (چند توان) می‌باشد (۳). مطابق یک روش رایج، به صورت کلی سلول‌های بنیادی را به دو دسته رویانی و غیر رویانی تقسیم می‌کنند. سلول‌های بنیادی رویانی (Embryonic Stem Cells) (ESCs) با ظرفیت کامل هستند که قادرند به همه‌ی انواع سلول‌های بدن تمایز یابند. از نظر تعاریف جنین شناسی به هشت هفته اول دوران جنینی،

* **نویسنده مسئول: مجید نقدی**، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
Email: majidnaghdi@yahoo.com

دوره‌ی رویانی گفته می‌شود. روش معمول استخراج این سلول‌ها از توده‌ی سلولی داخلی(ICM) (Inner Cell Mass) در مرحله‌ی بلاستوسیست قبل از لانه گزینی است (۴). سلول‌های بنیادی رویانی به جز چند سلول اولیه حاصل از سلول تخم که همه توان هستند، چندتوان‌اند (۵). سلول‌های بنیادی غیر رویانی شامل سه دسته‌ی سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی بالغ و سلول‌های بنیادی زایا می‌باشند. برای به دست آوردن سلول بنیادی جنینی (Fetal Stem Cells)(FSCs) و یا جنینی انسانی (Human Fetal Stem Cells) (hFSCs) از سلول‌های بنیادی بافت‌های جنین حیوانات یا جنین‌های انسانی سقط شده استفاده می‌شود. این سلول‌های بنیادی چندتوان بوده و می‌توانند به برخی از سلول‌های بدن تمایز یابند (۶). به دلیل احتمال تومور زایی، اختلاف نظر در مسائل اخلاقی و مشکلات قانونی استفاده این دو نوع سلول در مصارف درمانی پیشنهاد نمی‌گردد.

یک دسته سلول‌های بنیادی دیگر وجود دارد که از پرده‌های خارج رویانی استخراج می‌شود، این سلول‌ها اغلب از سلول‌های بنیادی بالغ تشخیص داده نمی‌شوند و با نام Extra embryonic fetal stem cells نام گذاری شده‌اند. این سلول‌ها پرتوان‌اند، نامیرا نیستند ولی توانایی بالایی برای تقسیم سلولی دارند (۷).

سلول‌های بنیادی بالغ (Adult Stem Cells) (ASCs) شامل سلول‌های تمایز نیافته درون بافت‌های تمایز یافته است. این سلول‌ها در بافت‌ها و اندام‌های مختلف از جمله مغز و نخاع، بافت عضلانی، مغز استخوان، خون محیطی، پالپ دندان، پانکراس، کبد، اپی تلیوم پوست، قرنیه و بیضه و تخمدان وجود دارند (۸) .سلول‌های بنیادی بالغ از سلول‌های بنیادی جنینی تمایز یافته ترند، ولی همچنان توان تمایز به دودمان‌های تخصص یافته را دارند. بروز اولیه پتانسیل این سلول‌ها به اندازه سلول‌های بنیادی جنینی پر توان نیست و تعدادشان نیز در بافت‌ها کمتر از یک عدد در هر ده هزار سلول است. سلول‌های بنیادی بالغ مانند تمام انواع سلول‌های بنیادی در دو صفت توانایی تقسیمات مکرر و ساخت سلول‌هایی شبیه به خود برای مدت طولانی اشتراک دارند (۹). سلول‌های بنیادی زایا (Germ Stem Cells) (GSCs) دسته‌ای از این سلول‌ها هستند که به سلول‌های زایای زن و مرد (تخمک و اسپرم) تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها فعالیت آلکالین فسفاتازی بالایی دارند و در ریز محیط خود در دسته سلول‌های بنیادی تک ظرفیتی بوده توانایی تمایز به سلول‌های گامت را دارند. این سلول‌ها را می‌توان از گنادهای جنسی جنین استخراج کرد (۱۰). در مجموع همان گونه که اشاره شد امروزه در مطالعات با رویکرد درمانی استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ نسبت به انواع جنینی مقبولیت بیشتری دارد.

سلول‌های بنیادی بالغ، انواع مختلفی دارند و هر بافتی دارای تعدادی سلول‌های بنیادی بالغ نظیر سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان (Bone Marrow Stromal Cells) (BMSCs)، سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی اپیتلیال، سلول‌های بنیادی پوست و غیره می‌باشد.

در مورد منشاء سلول‌های بنیادی بالغ دو نظریه وجود دارد، اول آن که این سلول‌ها باقیمانده‌ی بافت‌های جنینی هستند و در ارگان‌ها به صورت ذخیره باقی می‌مانند و در صورت لزوم ترمیم بافتی انجام می‌دهند. نظریه دیگر دلالت بر آن دارد که مغز استخوان، احتمالا حاوی یک جمعیت سلولی با خاصیت چند ظرفیتی و خود تکثیری است که سلول‌های بنیادی ساخته شده را مرتباً به داخل گردش خون رها کرده و برای ترمیم به ارگان‌های مختلف می‌فرستد (۱۱). بافت مغز استخوان شامل دو نوع سلول بنیادی خون ساز (Hematopoietic Stem Cells) (HSCs) که خود به صورت دو رده‌ی کلی اریتروئید و میلوئید وجود داشته و در نهایت به ترتیب به گلبول قرمز و گلبول سفید تبدیل می‌شوند (۱۲) و سلول‌های بنیادی استرومایی یا مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells) (MSCs) است (۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

نام گذاری، تاریخچه و خصوصیات اولیه

مزانشیم یک بافت همبند رویانی مشتق از لایه مزودرم است که قابلیت تمایز به بافت‌های خون ساز و همبند را دارد و این در حالی است که سلول بنیادی مزانشیمی قابلیت تبدیل به سلول‌های خونی را ندارد؛ لذا علی رغم این نام، این سلول خصوصیت کامل بافت مزانشیمی را نداشته و عمدتا بر اساس منبع جداسازی مزودرمی، توانایی تزاید، تمایز و مورفولوژی به این نام شناخته می‌شود (۱۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی شاید نماینده‌ی جمعیت فوق العاده کوچک از سلول‌های بنیادی پر توانی باشند که در زندگی

بالغ دوام آورده‌اند و یا شاید سلول‌های چند توان ویژه‌ی اندام باشند که این خصوصیت خود را تحت شرایط ویژه‌ی محیط کشت دوباره به دست آورده‌اند (۳). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در محیط اصلی خود (مغز استخوان) مسئول ایجاد ریز محیطی هستند که درآن سلول‌های خونی پرورش می‌یابند (۱۴).

در بررسی تاریخچه این سلول‌ها به مطالعات دانشمندان متعددی در گذشته بر می‌خوریم، جائی که برای اولین بار در سال ۱۸۶۷، توسط Cohnheim در مغز استخوان (Bone Marrow) (BM) تحت عنوان سلول‌های بنیادی غیر خون ساز شناسایی شدند (۱۵). سپس Maximow در سال ۱۹۲۴ دسته‌ای از سلول‌های پیش ساز خونی را در بین سلول‌های مزانشیمی معرفی کرد (۱۶). در سال ۱۹۶۰، McCulloch و Till در دو تحقیق جداگانه خصوصیات کلنی زایی این سلول‌ها را بررسی کردند (۱۷، ۱۸).

در (۱۹۶۶-۱۹۷۶)، Freidenstein و Pterakova از مغزاستخوان رت سلول‌های اجدادی تشکیل دهنده‌ی استخوان را استخراج کردند و خصوصیات آن‌ها را بصورت <<سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان با خاصیت تشکیل کلنی و سلول‌های شبه فیبروبلاستی چسبنده‌ای با قابلیت تمایز به استئوبلاست، آدیپوسیت و کندروسیت>> شرح دادند. در سیستم آن‌ها سلول‌های مزانشیمی به عنوان Colony Forming Unit-Fibroblast) (CFU-F معرفی گردیده و به آن‌ها اصطلاح سلول‌های بنیادی مغز استخوان <<Marrow Stem Cell>> نسبت داده شد (۱۹، ۲۰).

در سال ۱۹۸۵، سیستم سلولی استرومایی مغز استخوان برای اولین بار توسط Maureen Owen توضیح داده شد که در تحقیقات ایشان که در زمینه‌ی مهندسی بافت هم بند، پیوند سلولی، پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز و ژن درمانی بود، بررسی گردید. نتایج تحقیق Owen و همکاران به صورت گسترده پتانسیل استخوان زایی را در سلول‌های کشت داده شده از مغز استخوان مطرح کرد (۲۱).

در سال ۱۹۹۱، Caplan در مطالعات انسانی، اصطلاح <<سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی>> را در مورد انسان برای این سلول‌های همگن به کار برد تا بتواند به خوبی خصوصیات این سلول‌ها را تشریح کند (۲۲). همچنین به عقیده Uccelli، استروما به معنی داربست و سلول‌های استرومایی، سلول‌هایی از یک منبع غیر لنفاوی هستند که چار چوب هر ارگانی را تشکیل می‌دهند و به این ترتیب سلول‌های استرومایی مغز استخوان نیز جمعیتی کم یاب و هتروژن از سلول‌ها و حاوی ترکیبی از اجداد سلولی در رده‌های مختلف متعهد به دودمان مزودرمی است که به وسیله‌ی بیان مولکول‌های مختلف، توان چسبندگی، ازدیاد و بقاء، اجزای سلولی مشخص را حمایت می‌کنند (۲۳). سیستم استرومایی مغز استخوان به عنوان جزیی از بافت هم بند که حمایت ساختاری و عملکردی برای خون سازی را فراهم می‌کند، در نظر گرفته شده و شامل انواع مختلف سلولی شامل فیبروبلاست، سلول‌های رتیکولار مغز استخوان، آدیپوسیت، استئو بلاست، ماکروفاژ و سلول‌های اندو تلیال می‌باشد (۲۴). امروزه پذیرفته‌ایم که بیشتر سلول‌های استرومایی اجدادی مشتق از مغز استخوان را بعد از ازدیاد در in vitro می‌توانیم به عنوان سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells) در نظر بگیریم. ولی برخی دانشمندان به دلیل نبود مارکرهای اختصاصی برای این سلول‌ها، هتروژن بودن جمعیت و ساختاری بودن آن‌ها، نام سلول‌های استرومایی مغز استخوان (Bone Marrow Stromal Cells) (BMSCs) را مناسب تر می‌دانند، هر چند این نام خصوصیات جدید ترمیمی این سلول‌ها را بخوبی پوشش نمی‌دهد (۲۵). اخیرا نیز جهت جلوگیری از تعدد نام در مطالعات مختلف، این سلول‌ها را به عنوان سلول‌های بنیادی مزانشیمی چند توان (Multipotent Mesenchymal Stem Cells) نیز معرفی کرده‌اند (۲۶) مسلماً نام‌های قبلی و به خصوص نام سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان هنوز در مطالعات، کاربرد زیادی داشته و در این مطالعه نیز به همین عنوان نامیده شده است و جهت سهولت در نگارش به صورت (MSC) (Mesenchymal Stem Cell) آورده می‌شوند. این نام‌ها هر چه باشد منظور از همه آن‌ها جمعیتی هتروژن از سلول‌های بنیادی استرومایی است که در in vitro ازدیاد می‌یابند، خاصیت چسبندگی به ظروف پلاستیک و مورفولوژی شبه فیبروبلاستی دارند، کلنی تشکیل داده و به سلول‌های استخوان، غضروف و چربی قابل تمایزند (۲۷).

از خصوصیات MSCها، جمعیت این سلول‌ها است که حدود (۰/۰۰۱-۰/۰۱) درصد از جمعیت کل سلول‌های هسته دار مغز

استخوان را تشکیل می‌دهند (۲۸). MSCها در سایر بافت‌ها مثل خون، طحال، مایع آمنیون، غضروف، تاندون‌های ماهیچه‌ای، جفت، بافت‌های چربی، بافت‌های جنینی، پریوستئوم (پرده ضریع)، تیموس، درم، پالپ دندان و خون بند ناف نیز وجود دارند ولی مغز استخوان و چربی رایج ترین منبع برای جداسازی این سلول‌ها می باشد (۲۹). بافت چربی یکی از غنی ترین منابع حضور سلول‌های بنیادی مزانشیمی است به طوری که در مقدار مشابهی از چربی، ۵۰۰ برابر بیشتر از معادل بافتی آن در مغز استخوان سلول بنیادی مزانشیمی وجود دارد (۳۰).

مورفولوژی، مارکرهای سطحی و اسکلتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

این سلول‌ها دارای جسم سلولی دوکی و باریک با چند زائده باریک هستند. هسته گرد بزرگ و یک یا چند هستک واضح و قطعات کروماتینی پراکنده از دیگر خصوصیات آن‌هاست. همچنین همانند دیگر سلول‌های مزودرمال دارای دستگاه گلژی، شبکه اندوپلاسمیک خشن، میتوکندری و پلی ریبوزوم هستند. به عقیده Netter و Brighton این سلول‌ها دارای فیبرهای رتیکولار و بر خلاف سلول‌های فیبروبلاست فاقد رشته‌های فیبریلی کلاژن هستند (۳۱).

اگرچه تا به امروز، مارکر سطحی کاملا خاص یا محصول ژنی ویژه‌ای برای MSCها ی مغز استخوان نسبت به سایر سلول‌های مزانشیمی تشخیص داده نشده است، این خصوصیات کاربردی MSCها است که آن‌ها را منحصر به فرد می‌کند، ولی شناسایی پروتئین‌های سطح سلولی ویژه‌ی MSC برای تعریف نوع ارتباطات بین سلولی الزامی و به طور نسبی نیز تعریف شده است (۳۲).

MSCهای انسانی از میان مارکرهای سلول‌های خون ساز، CD34، CD45 وCD14 را بیان نمی‌کنند و برای CD44، CD71، CD73، CD90 و CD105 مثبتند. MSCهای جوندگان نیز در مورد CD34 و CD45 منفی بوده و CD11b را از مارکرهای سلول‌های خون ساز بیان نمی‌کنند و برای مارکرهای سطحی CD90، Sca-1 و CD44 مثبتند. MSCها گیرنده‌های ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix receptors) دارند. این گیرنده‌ها شامل آنتی ژن‌های مرتبط با چسبندگی (αvβ3,αvβ5) و مولکول‌های چسبنده‌ی بین سلولی (Intercellular adhesion molecule) (ICAM-1، ICAM-2، VCAM-1، ALCAM) می‌باشند. این گیرنده‌ها ارتباط MSCها را با مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی میسر می‌سازند (۳۳). از عناصر مهم ماتریکس خارج سلولی اسکلتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی پروتئین رشته‌ای فیبرونکتین است که به عنوان یک مارکر سلولی شناخته می‌شود. این پروتئین دارای دو منومر است که با یک جفت پیوند دی سولفیدی متصل و دایمر مورد نظر را ایجاد می‌کنند. فیبرونکتین یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی بالاست که با پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی نظیر اینتگرین، کلاژن، فیبرین و هپارین قابلیت اتصال دارد. در مهره داران دو نوع اصلی محلول در آب که در پلاسما وجود داشته و نوع غیر محلول آن که از اجزای ماتریکس خارج سلولی است وجود دارد. نقش فیبرونکتین به عنوان یک پروتئین مهم دیواره سلولی در اتصال، مهاجرت، ترمیم و تمایز بافت‌ها مشخص گردیده است (۳۴).

MSCها سایتوکاین،کموکاین و فاکتورهای رشدی مثل IL-6، IL-7، IL-8، IL-11، IL-12، IL-14، IL-15 و LIF، G-CSF، GM-CSF، SCF، M-CSF و flk-3L را ترشح و هم چنین گیرنده‌های سایتوکاین‌ها مثل IL-1R، IL-3R، IL-4R، IL-6R و IL-7R را بیان کرده، به طوری که این مزیت، دانشمندان را تشویق به استفاده از آن‌ها در درمان برخی بیماری‌ها می‌کند (۳۵).

علاوه بر خصوصیات گفته شده بر اساس تعریف انجمن بین المللی سلول درمانی (International Society for Cellular Therapy) (ISCT) سلول‌های بنیادی مزانشیمی باید قابلیت اتصال به ظروف پلاستیکی در کشت معمولی، ظاهر شبه فیبروبلاستی و قابلیت تمایز به استخوان، غضروف و چربی را در محیط Ex-vivo داشته باشند که انجام این ۳ نوع تمایز برای اثبات ماهیت سلول در تحقیقات الزامی است (۳۶).

تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به رده‌های مزودرمی

MSCها می‌توانند به سلول‌هایی از رده‌ی مزانشیمی مثل چربی، غضروف و استخوان تمایز یابند، ولی پتانسیل تمایزی نوروکتودرمی یا آندودرمی را نیز دارا می‌باشند. چنانچه گفته شد از خصوصیت تمایز این سلول‌ها به رده‌های مزودرمی برای اثبات مزانشیمی بودن سلول‌های بنیادی استفاده می‌شود. این توانایی می‌تواند به وسیله‌ی منشاء تکاملی بافت‌های مزانشیمی توضیح داده شود که شامل مزودرم و به میزان کمتری تاج عصبی کرانیال می‌باشد. اگر چه MSCهای بالغ به طور معمول با منشاء مزودرمی

در نظر گرفته شده‌اند، ولی اخیراً برخی محققین احتمال منشأ گرفتن MSCهای جنینی را از نورواپی تلیوم و تاج عصبی مطرح نموده‌اند (۳۷).

از آنجا که بر اساس نظر انجمن بین المللی سلول درمانی تمایز به سه رده استخوان، غضروف و چربی از شرایط اثبات وجود سلول‌های بنیادی مزانشیمی است؛ لذا این سه روش به طور مختصری بیان می‌گردند (۳۶).

تمایز به غضروف یکی از خصوصیات ابتدایی تعریف شده برای MSCهای مشتق شده از مغز استخوان است. مطالعات اولیه تمایز کندروسیت‌ها به وسیله‌ی مورفولوژی و شناسایی گلیکوزآمینو گلایکان را به وسیله‌ی رنگ آمیزی متیلن بلو مشخص می‌کرد. در این مطالعات القاء و تمایز غضروف زایی به وسیله‌ی محیط حاوی گلوکز بالای غنی شده با انسولین، ترانسفرین و سلنیوم، آسکوربیک اسید فسفات، TGF، BMPs و سایر فاکتورها در حضور دگزامتازون انجام می‌شود (۳۸). تمایز به استخوان درMSCها به وسیله‌ی مشاهده‌ی فعالیت آلکالین فسفاتاز (Alk-P)، از بین رفتن کلسیم و تعداد سلول‌ها بررسی می‌شود. مشاهده شده است که در مجاورت MSCها یا استئوسیت‌ها در مقابل استئو بلاست‌ها، میزان Alk-P زودتر به اوج خود می‌رسد و از بین رفتن کلسیم بیشتر می‌باشد. این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که استئوسیت‌ها در مقابل استئو بلاست‌ها در تحریک استخوان زایی MSCها مؤثرترند. برای القاء تمایز به استخوان در MSC، سلول‌های اشباع

جدول۱. روش‌های رایج تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به استخوان، چربی و غضروف

تمایز	محیط	رنگ آمیزی
تمایز به استخوان (۴۱)	محیط DMEM با ۱۰٪ FBS، غنی شده با ۱۰ mmol/L بتا گلیسرول فسفات ۱۰ nmol/L دگزامتازون، ۵۰ µg/ml آسکوربیک اسید۲-فسفات ۱۰nmol/L دی هیدروکسی ویتامین D_3	رنگ آمیزی Alkaline phosphatase و alizarin red
تمایز به استخوان (۴۲)	محیط DMEM غنی شده با ۵۰mg/ml آسکوربیک اسید۲-فسفات، ۱۰nM/ml دگزامتازون و ۱۰mMبتا گلیسرول فسفات به مدت ۳ هفته	رنگ آمیزی alizarine red
تمایز به چربی (۴۱)	محیط DMEM با ۱۰٪ FBS غنی شده با mmol/L. ۵/ ۳-ایزوبوتیل۱-متیل گزانتین(IBMX)، ۱µg/ml انسولین و ۱µmol/L دگزامتازون	رنگ امیزی Oil O Red
تمایز به چربی (۴۲)	محیط DMEMحاوی ۱۰۰nM دگزامتازون و ۵۰mg/ml ایندومتاسین	رنگ آمیزی Oil Red
تمایز به غضروف (۴۱)	محیط DMEM با گلوگز زیاد غنی شده با ۱۰۰nmol/L دگزامتازون، ۵۰µg/ml آسکوربیک اسید۲-فسفات،۱۰۰µg/ml سدیم پیروات، ۴۰µg/ml L-پرولین، TGF-β310ng/ml .	رنگ آمیزی Alcian blue and picrosirius red
تمایز به غضروف (۴۲)	محیط DMEM غنی شده با ۱۰ ng/m BMP6، TGF- ß310ng/ml insulin transferrin۵۰mg/ml ۱/۲۵،selenium mg آلبومین سرم گاوی و ۱٪ FBS	رنگ آمیزی toluidine blue

شده‌ی پاساژ ۳ را در محیط DMEMای که با آسکوربیک ۲-فسفات، دگزامتازون و گلیسرول فسفات غنی شده است را به مدت سه هفته کشت داده و بعد از این مدت زمان مینرالیه شدن ماتریکس با رنگ آمیزی آلیزارین قرمز مشاهده می‌شود (۳۹).

برای تمایز به چربی، تک لایه‌ای از MSCs در حضور ایزو بوتیل متیل گزانتین با تولید واکوئل‌های بزرگ مملو از چربی، آدیپوسیت تولید می‌کنند. در القاء تمایز آدیپوژنیک، MSCها با محیط آدیپوژنیک به مدت ۳ هفته تیمار می‌شوند. محیط آدیپوژنیک شامل DMEM غنی شده با ایزوبوتیل متیل گزانتین، هیدروکورتیزون، ایندومتاسین و سرم می‌باشد. آدیپوژنز به وسیله‌ی رنگ آمیزی Oil Red O بررسی می‌شود (۴۰).

چنانچه گفته شد یکی از دلایل اثبات وجود سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقالات، قابلیت تمایز این سلول‌ها به چربی، استخوان و غضروف است. در جدول ۱ مقایسه‌ای در زمینه‌ی شایع ترین روش‌های تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های مذکور صورت گرفته است.

نگهداری و فریز کردن سلول‌های بنیادی مزانشیمی

جهت استفاده‌های تجربی در آزمایشگاه و یا نگهداری سلول جهت مصارف درمانی یا حمل و نقل نیاز است که MSCها در شرایط بهینه‌ای نگهداری شده و برای مؤسسات در دسترس باشند، بنابراین انجماد سلول‌ها از نیازهای اجتناب ناپذیر است (۴۳). با این همه تاکنون روش یکسانی در بین محققین برای انجماد یا ذوب اختصاصی MSCها پیشنهاد نشده و محققین بر اساس تجربیات شخصی یا روش‌های مرسوم دیگر سلول‌ها به انجماد و ذوب این سلول‌ها مبادرت می‌نمایند؛ اگرچه مطالعات بیشتری در زمینه‌ی مشخص کردن ترکیبات محلول مخصوص انجماد، درجه‌ی خنک سازی، زمان‌های مناسب انجماد و ذوب برای MSCها مورد نیاز است ولی شاید پاسخ نسبتا مناسب این سلول ها پس از ذوب به روش های مرسوم، محققین را از تحقیقات بیشتر منصرف می سازد. البته شایان ذکر است در مطالعات اندکی نیز به افت کارایی درمانی سلول‌ها پس از ذوب نسبت به استفاده از سلول تازه اشاره گردیده است (۴۴). همچنین کاهش نسبی در میزان زنده ماندن سلول‌ها در مدت زمان پس از ذوب کردن نشان داده است که پس از ذوب کردن MSCها، درجاتی از آپوپتوز اتفاق می‌افتد که این یکی از واقعیت های موجود در زمینه‌ی نگهداری این سلول‌ها می‌باشد (۴۵).

در مطالعه‌ای برای فریز کردن سلول‌های بنیادی مزانشیمی موش صحرایی از نوع خاصی از فریزر برنامه ریزی شده با زمینه‌ی مغناطیسی به نام فریزر CAS (Cells Alive System) استفاده شده است. نتیجه‌ی حاصل نشان داده است که میزان بقا و ازدیاد سلول‌های بنیادی مزانشیمی در فریزر CAS نسبت به فریزرهای غیر مغناطیسی به صورت معناداری بالا تر بوده است (۴۶).

آلودگی‌های شایع محیط کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی

یکی از زمان‌های اصلی آلوده شدن محیط کشت حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، زمان پاساژ دادن و تریپسینه کردن سلول‌هاست و از شایع ترین آلوده کننده‌های محیط کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی خون سازند (۴۷). در مطالعه‌ای، ۶۲۶۴ نمونه سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای ۲۶۱ نوع آلوده کننده‌ی مختلف محیط کشت مطالعه شدند. این مطالعه یک سال به طول انجامید. نتیجه‌ی حاصل از این مطالعه مشخص نمود که در ۲۳۱ نمونه، آلودگی در محیط کشت وجود داشت که از بین این نمونه‌ها ۷۶/۶٪ آلودگی باکتریایی و ۲۳/۴٪ آلودگی قارچی نشان دادند. جنس های استافیلوکوکوس، میکروکوکوس، کوکوریا و باسیلوس به ترتیب بیشترین آلودگی را در محیط کشت نشان دادند و از بین گونه‌های آلوده کننده‌ی قارچی سویه‌های آسپرژیلوس، پنی سیلیوم و کلادوسپوریوم به ترتیب مسبب بیشترین آلودگی‌ها بودند (۴۸). در بین باکتری‌ها، جنس مایکوپلاسما یکی از آلوده کنندگانی است که مشکلات عمده‌ای برای محیط کشت به وجود می‌آورد. این ارگانیسم‌های بدون دیواره سلولی، به آنتی بیوتیک‌های رایج استفاده شده در محیط کشت مقاوم هستند(۴۹).

تمایزسلول‌های بنیادی مزانشیمی به رده‌های غیر مزودرمی

سلول‌های بنیادی بالغ به وسیله‌ی یک برنامه‌ی تکاملی متعهد شده‌اند و به وسیله‌ی برنامه ریزی مجدد ژنتیکی می‌توانند به یک نوع سلول از رده‌ای متفاوت تبدیل شوند. این پلاستیسیته‌ی سلول‌های بنیادی به وسیله‌ی توانایی MSCها برای تمایز به

سلول‌هایی که از مشتقات مزانشیمی نیستند نشان داده می‌شود. این پدیده ترانس دیفرانساسیون (trans differentiation) نام دارد (۳۷).

مطالعات نشان داده است که MSC در in vitro توانایی تمایز به سایر رده‌های سلولی مانند سلول‌های عصبی و سلول‌های هپاتوسیت را دارا می‌باشد (۵۰). تمایز به رده‌های اندودرمی مثل هپاتوسیت در MSCهای انسانی، پروسه‌ای دو مرحله‌ای را شامل می‌شود. مرحله‌ی اول، محیط تمایزی که شامل IMDM غنی شده با HGF، bFGF و nicotinamide است و برای هفت روز با MSC مجاور می‌شود. مرحله دوم، محیط لازم برای تمایز سلول‌ها شامل IMDM غنی شده با oncostatin M، dexamethasone و پری میکس +ITS می‌باشد. این محیط در هفته دو بار تعویض می‌شود (۵۱، ۵۲).

MSCهای مشتق شده از مغز استخوان در طی فرایند ترانس دیفرانساسیون به رده‌های اکتودرمی نیز تبدیل می‌شوند. از رده‌های اکتودرمی می توان انواع سلول‌های پوست اعم از ملانوسیت (تاج عصبی)، کراتینوسیت، ، و نورون‌ها را نام برد.

به عنوان مثال برای القاء MSC به کراتینوسیت از محیط پایه‌ی کراتینوسیت شامل ۰/۵nM BMP-4، ۰/۳nM آسکوربیک اسید، ۰/۵µg/ml هیدروکورتیزون یا ۳ng/ml فاکتور رشد اپی تلیوم انسانی استفاده می‌شود و MSCها در in vitro کم کم شروع به بیان کراتین ۱۴که مارکر کراتینوسیت است می‌کنند (۳۷).

از بین رده‌های اکتودرمی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به نورون‌ها نیز امروزه بسیار شایان توجه است. غیر از تلاش جهت تمایز این سلول ها به فنوتیپ عمومی نورون، برخی از محققین نیز بدنبال تمایز این سلول ها به نورون های اختصاصی ترند. به عنوان نمونه در مطالعه‌ای تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به سلول‌هایی با فنوتیپ نورون‌های کولینرژیک بررسی، و پیشنهاد شده است که این سلول‌ها می‌توانند منبعی برای سلول درمانی ضایعات نخاعی باشند.

برای تمایز سلول‌های استرومایی مغز استخوان به نورون‌های کولینرژیک یک پروسه‌ی القایی دو مرحله‌ای انجام می‌شود که مرحله‌ی پیش القای یک روزه، BME ۱mM به محیط کشت فاقد سرم افزوده می‌شود. سپس سلول‌های بنیادی با ۱۰۰ng/ml NGF به عنوان القا کننده‌ی نورون‌های کولینرژیک به مدت ۶ روز مجاور می‌شود. بیان برخی نوروفیلامنت‌ها از جمله NF-68، NF-160 و NF-200 کیلو دالتون اندازه گیری شد تا تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به نورون و جهت بررسی خصوصیت کولینرژیک از مارکر اختصاصی آن یا CholineAcetyl Transfrase (ChAT) استفاده گردید (۵۳، ۵۴).

تمایز خود به خودی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در محیط کشت

MSCهای اولیه به دست آمده از رت‌های بالغ در کشت طولانی مدت می‌تواند به صورت خود به خودی (spontaneous differentiation) به سلول‌های اجدادی عصبی تمایز یابند.

در طول کشت in vitro، کمتر از ۱٪ سلول‌های MSCهای اولیه رت بالغ Nestin که یک پروتئین معمول سلول‌های اجدادی عصبی است را بیان می‌کنند. بعد از فقدان سرم و غنی کردن سلول‌ها با فاکتور رشد، این سلول‌های Nestin مثبت می‌توانند مورفولوژی شبه نورونی و مارکرهای مخصوص نورونی NF-H، betaIII- tubulin، tau و نوروترانزمیتر GABA را بیان کنند (۵۵).

سلول‌های بنیادی جنینی نیز در محیط کشت به سمت تمایز پیش می‌روند. برای جلوگیری از تمایز سلول‌ها (Leukemia inhibitory factor) (LIF) به محیط کشت اضافه می‌کنند یا با دست کاری ژنتیکی بیان ژن Nanog را افزایش می‌دهند (۵۶).

Jiang et al در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که MSCهای murine برای ازدیاد به LIF نیاز دارند و بعدها آن‌ها گزارش کردند که سلول‌های رت علاوه بر LIF به EGF (Endothelial growth factor) و PDGF-BB (Platelet-derived growth factor) هم برای رشد و ازدیاد نیازمندند (۵۷).

مهاجرت و لانه گزینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند در بافت‌های مختلف لانه گزینی انجام دهد و با توجه به منشأ بافتی سلول‌ها مارکرهای متفاوتی بیان می‌کنند. سلول‌های بنیادی به طور ذاتی به محل تومورها و ضایعات مهاجرت می‌کنند. مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی به محل تومورها تحت تأثیر فاکتورهای مختلف مثل گیرنده‌های اختصاصی سلول‌های توموری و فاکتورهای محلول سلول‌های تومور قرار دارد (۵۸).

مهاجرت به محل آسیب دیده یکی از رفتارهای مهم و ضروری سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. MSCها، انواع گوناگونی از فاکتورهای رشد، سایتوکاین و کموکاین و پروتئاز را تولید می‌کنند که احتمالا در فعالیت مهاجرت و ایمنی این سلول‌ها نقش دارند (۵۹).

در مطالعه ای توانایی مهاجرت MSCهای مشتق شده از مغز استخوان در پاسخ به ۱۶ کموکاین و فاکتورهای رشد بررسی شده است. طیف گسترده‌ای از فاکتورهای محلول فعالیت کموتاکسیک مشخص برروی MSCها دارند و برخی از فاکتورهای رشد نسبت به کموکاین‌ها عوامل کموتاکسیک تری هستند. سایتوکاین‌های التهابی مثل TNF-α، قادرند که حساسیت MSCها را به کموکاین افزایش دهند. MSCها تعداد محدودی گیرنده‌ی کموکاین شامل CXCR4 را بیان می‌کنند که به آن‌ها اجازه‌ی مهاجرت به بافت‌ها، از طریق فعالیت‌های کموتاکسیک ویژه داده می‌شود (۶۰). البته نشان داده شده است که در چسبندگی سلولی، مهاجرت و کموتاکسی اینتگرین‌ها نیز نقشی کلیدی دارند (۶۱).

در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که متالو پروتئاز ماتریکس (Matrix metaloprotease) (MMPs)، که در مهاجرت سلولی اهمیت دارند، نقش بسزایی در مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی ایفا می‌کنند. سایتوکاین‌های التهابی مثل TGF-β1، IL-1β و TNF-α با بالا بردن میزان MMPs، مهاجرت و به دنبال آن لانه گزینی سلول‌های بنیادی مزانشمی را افزایش می‌دهد (۶۲).

در مطالعه‌ای دیگر هم این نتیجه حاصل شده است که تعدادی تنظیم کننده از جمله خانواده‌ی Rho از GTPaseها در مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی نقشی کلیدی دارند (۶۳). مطالعات زیادی در شرایط گوناگون پاتولوژیک نشان داده است که MSC به صورت انتخابی به محل‌های جراحت در بافت‌ها مهاجرت می‌کنند و در بهبود زخم و ترمیم بافت نقش مؤثری را ایفا می‌کنند (۶۴).

به پروسه‌ی مهاجرت MSC و پیوند در بافت که منجر به اثرات عملکردی و محلی می‌شود لانه گزینی (Homing) گفته می‌شود. البته مکانیسم لانه گزینی سلول‌های اجدادی در محل‌های ایسکمی و جراحت کاملا درک نشده است.

تعدیل کنندگی ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

MSCها فعالیت‌های سلول‌های T، B و NK را کاهش می‌دهند و هم چنین فعالیت سلول‌های دندریتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۶۵).

بیان مولکول‌های HLA (MHC) بر روی سلول‌ها، به سیستم ایمنی بدن این امکان را می‌دهد که سلول‌های خودی را از غیر خودی تشخیص دهد. از آن جایی که MSCها، میزان کمی از مولکول‌های HLA کلاس I را بیان می‌کنند و HLA کلاس II، CD40، CD80 و CD86 را بیان نمی‌کنند خاصیت ایمنی زایی محدود از خودشان بروز داده و به صورت ضعیف توسط HLAهای ناسازگار میزبان شناسایی می‌شوند (۶۶).

با توجه به این خصوصیت منحصر به فرد، استفاده‌ی درمانی برای بیماری‌های با واسطه‌ی ایمنی در حال بررسی است. بنابر این محتمل است که MSC که بر روی سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارد نه تنها به صورت عمیق تحت تأثیر تعاملات سلول به سلول است بلکه از طریق تأثیر فاکتورهای محیطی نیز عمل می‌کند (۶۷).

علیرغم مطالعاتی که در سال‌های اخیر انجام شده است مکانیسم مولکولی و سلولی درگیر در فعالیت تنظیم کنندگی ایمنی MSC همچنان بحث برانگیز باقی مانده است. شواهدی وجود دارد که توانایی تعدیل پاسخ‌های ایمنی به مکانیسم‌های وابسته به تماس سلولی و فاکتورهای محلول مترشحه به وسیله‌ی MSCها در پاسخ به سایتوکاین‌های آزاد شده توسط سلول‌های ایمنی فعال شده، بستگی دارد. MSCها ممکن است از ازدیاد لنفوسیت‌ها به وسیله‌ی مکانیسمی که حداقل نیازمند آزادسازی فاکتورهای محلولی مثل HGF، PGE2 و IDO می‌باشد، جلوگیری می‌کند بر پایه‌ی همین خصوصیات، MSC توسط محققین برای درمان بیماری‌هایی با واسطه‌ی ایمنی و جلوگیری از رد پیوند اتولوگ در حال بررسی است (۶۸).

در مطالعات نشان داده شده است که MSC بلوغ سلول‌های دندریتیک میلوئید مشتق شده از منوسیت را به وسیله‌ی کاهش بیان CD11c، CD83، MHC II و مولکول‌های کمک تحریکی و تولید IL-12 بعد از فعال شدن سلول‌های دندریتیک وابسته به TLR، تحت تأثیر قرار می‌دهد، به نظر می‌رسد مکانیسم مهار عملکرد و تمایز سلول‌های دندریتیک توسط سلول‌های بنیادی

مزانشیمی به واسطه‌ی مولکول‌های محلول مثل PGE-2 رها شده پس از تماس سلول‌ها انجام می‌شود. بنابراین از فعالیت عرضه کنندگی آنتی ژن به سلول‌های T توسط سلول‌های دندریتیک ممانعت به عمل می‌آید. این خصوصیت از کاربردهای سلول‌های بنیادی مزانشیمی در پیوندهای اتولوگ می‌باشد (۶۶).

در مطالعه‌ای مکانیسم عرضه کنندگی آنتی ژن و تعدیل کنندگی ایمنی به این صورت شرح داده شده است که در مقادیر پایین IFN-γ، MSCها به عنوان سلول عرضه کننده‌ی آنتی ژن MHC-II را بیان می‌کنند و در مقادیر بالای IFN-γ میزان بیان MHC-II کاهش می‌یابد و B7-H1 افزایش بیان پیدا می‌کند. IFN-γو TNF-α هر کدام به تنهایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را تحریک به افزایش بیان PGE2، COX-2 و IDO می‌کند و این واسطه‌ها می‌توانند فعالیت سلول‌های T، NK و سلول‌های دندریتیک را مهار کنند (۶۹).

استفاده‌های درمانی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

این سلول‌ها با توجه به خصوصیات تمایز، خود نوزایی، ترشح طیف گسترده‌ای از سایتوکاین‌ها، توانایی منحصر به فرد در اتصال به سلول‌های آسیب دیده و مهاجرت به محل جراحت کاندید مناسبی برای سلول درمانی و ژن درمانی محسوب می‌شوند (۶۳). در کنار این خصوصیات ذکر شده، ویژگی تعدیل کنندگی ایمنی، این سلول‌ها را به ابزار خوبی برای کاربردهای درمانی از قبیل مهندسی بافت بر پایه‌ی سلول و درمان بیماری‌هایی با واسطه‌ی ایمنی تبدیل کرده است (۷۰).

در یک مطالعه، از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان و بهبود زخم‌های مزمن استفاده شده است. با وجود پیشرفت‌های اخیر پزشکی، زخم‌های بهبود نیافته و مزمن همچنان مشکلات جدی پزشکی را به وجود می‌آورند و جایگزین‌های درمی و درمان با فاکتور رشد برای برخی بیماران اثر بخش نمی‌باشد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به نظر می‌آید که برای این دسته از بیماران امید درمان مناسبی باشند. چندین آزمایش‌های کلینیکی و پیش کلینیکی، امکان استفاده از این سلول‌ها را در بازسازی مجدد بافتی، زخم‌های مزمن و حاد و ترمیم جای زخم تأیید کرده است (۷۱).

در پاره‌ای مطالعات از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان ضایعات غضروفی استفاده و مشاهده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان در ترمیم غضروف قابلیت بالاتری نسبت به بقیه بافت‌ها دارند (۷۲).

در مطالعه ای ۴۰۰ آزمایش کلینیکال انجام شده بر روی خصوصیت درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها به خصوص دردهای ارتوپدی، اختلال‌های خود ایمن و ایسکمی بررسی گردید(۷۳). از MSCها، به عنوان یک ابزار درمانی برای بیماری‌هایی با واسطه‌ی سلول T مثل GVHD و برای جلوگیری از رد پیوند اعضا استفاده می‌شود. هم چنین مزایای درمانی پیوند MSC در جراحات‌های حاد بافتی ریه، قلب، کلیه و کبد مشاهده شده است. MSCها پس از تزریق سیستمیک به محل‌های آسیب دیده مهاجرت می‌کنند (۲۸).

برای درمان سکته و نارسایی‌های قلبی مزمن و حاد نیز از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان استفاده گردیده است، در مطالعه‌ای مروری ۷۳ مورد پیش کلینیکی و ۱۱ مورد کلینیکی بررسی شده که در آن ضمن بیان برخی موفقیت‌ها، موضوعات قابل بررسی برای بالا بردن میزان موفقیت پیوند سلولی و بازده روش درمانی مشخص شده است (۷۴).

مهندسی بافت در سلول‌های بنیادی مزانشیمی

یکی دیگر از کاربردهای درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مهندسی بافت است. بافت‌هایی که امروزه با استفاده از سلول‌های بنیادی مهندسی می‌شوند شامل طیف گسترده‌ای از سطوح اپی تلیال (پوست، قرنیه و غشاهای موکوزی) تا بافت‌های اسکلتی می‌باشد. دو فاکتور مهم تعیین کننده برای بازسازی بافت‌ها با استفاده از سلول‌های بنیادی سرعت خودنوزایی و ساختار فیزیکی سلول‌هاست (۷۵).

به عنوان یک اصل کلی در مهندسی بافت، ترکیبی از فاکتورهای بیوشیمی و بیو فیزیکی باید در بین سلول بنیادی در فضای سه بعدی و ترجیحا نزدیک به شرایط فیزیولوژیک بدن عرضه شود، به گونه‌ای که تعاملات سلولی با سلول‌های اطراف و ماتریکس خارج سلولی اتفاق بیفتد (۷۶). در مهندسی بافت برای ترمیم یا ایجاد بافت به سلول‌های کاشته شده به داربست‌هایی، (scaffold) با ترکیبات بیولوژیک، و مولکول‌های فعال بیولوژیکی نیاز است (۷۷). اسکافولد مناسب برای مهندسی بافت باید به درستی خصوصیات ECM (Extracellular Matrix) بافت مربوطه را شبیه سازی کند (۷۸).

ویژگی‌های درمان بخش

بدون شک از مهمترین و در عین حال صعب الوصول ترین مزیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی استفاده از پتانسیل‌های درمانی این سلول‌هاست. از میان صدها پژوهش انجام شده در خصوص این سلول‌ها شاید بتوان به طور اجمالی گفت که به دلایل زیر در زمینه‌های درمانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی اهمیت ویژه‌ای دارند (۸۰).

۱- توانایی قرارگرفتن در محل التهاب در زمان جراحات بافتی پس از تزریق را دارند.

۲- به انواع رده‌های مختلف سلولی قابل تمایزند.

۳- مولکول‌های چند گانه‌ی فعال زیستی که توانایی القاء بهبودی در سلول‌های آسیب دیده را دارند ترشح می‌کنند و از التهاب جلوگیری می‌کنند.

۴- فعالیت‌های تعدیل کنندگی ایمنی دارند (۸۰).

آنچه مسلم است با بهره گیری از خصوصیات فوق طراحی‌های مختلف درمانی با نتایج مختلف و البته امیدوار کننده‌ای در بسیاری از تحقیقات انجام گرفته که در بین درمان‌های امتحان شده، پیوندها از تعدد و اهمیت بالایی برخوردارند. نقش MSCs در درمان GVHD در دهه‌ی گذشته، در مطالعاتی با تعداد متفاوتی از بیماران و درجات مختلفی از تاثیر GVHD پس از پیوند کبد، روده و پوست بررسی شده است و نتایج نشان دهنده‌ی این است که MSCs ممکن است درمان جدیدی برای GVHD محسوب شوند (۸۱، ۸۲).

از موضوعات جذاب و نسبتاً امیدوار کننده استفاده این سلول‌ها در بیماران قلبی است که در برخی مطالعات اثرات درمانی MSCs برای بیماری‌های قلبی عروقی مشاهده شده است. هر چند که مکانیسم درگیر ناشناخته می‌باشد و اثرات درمانی نه تنها از طریق تمایز MSCs به کاردیومیوسیت‌ها بلکه از طریق ترشح مقدار زیادی از مولکول‌های فعال زیستی نشان داده شده است. هر چند عدم تاثیر معنی دار یا عوارضی همچون پارگی میوکارد نیز پس از پیوند این سلول‌ها گزارش گردیده است (۸۳).

شاید امیدوار کننده و کم عارضه ترین مورد مصرف درمانی این سلول‌ها در زمینه بیماری‌های غضروف و استخوان در نظر گرفته شود. در درمان آرتروز مطالعاتی صورت گرفته و برای مثال در مطالعات متعددی این نتیجه حاصل شد که تزریق اینترا آرتیکولار سلول‌های بنیادی مزانشیمی در آرتروز زانو علایم این ضایعه را کاهش و میزان رضایت مندی بیماران را افزایش داده است (۸۴).

به علاوه در مطالعاتی گزارش شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی جلوی رشد تومورها و متاستاز را می‌گیرد (۸۰).

درمان‌هایی با واسطه‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مورد ضایعات عصبی، پانکراس، چشم و گنادها هم چنان در حال پیشرفت بوده و در بین محققین از محبوبیت زیادی برخوردار شده هر چند پیچیدگی‌های درمانی در مورد نتایج آن همچنان بر جای مانده است.

تحقیقات مورد نیاز در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

همان گونه که پیش تر اشاره شد سلول‌های بنیادی مزانشیمی از ابعاد و جنبه‌های مختلف در سال‌های اخیر مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند، ولی موضوعاتی در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی وجود دارد که به میزان کمتری به آن‌ها پرداخته شده است. از جمله معایب استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی باقی نماندن سلول در محل پیوند به دلیل خصوصیت مهاجرت یا آپوپتوز است. همچنین پر هزینه بودن مراحل کشت، نیاز به مراقبت مداوم و محدود و مخدوش شدن کشت به دلیل آلودگی، عدم وجود مواد کامل اولیه کشت به صورت ارزان، نیمه عمر پائین مواد بیومتریال و حمل و نقل مشکل از دیگر معایب آن می‌باشد و در این زمینه تحقیقات بیشتری مورد نیاز است. برخی محققین که در زمینه‌ی استخراج MSCها فعالیت دارند در خصوص تفاوت رشد و تکثیر سلول‌ها در فصول مختلف سال نشانه‌هایی را مشاهده کرده‌اند که این موضوع نیز نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. در کلینیک نیز دسترسی به تعداد زیاد سلول جهت تزریق و نیاز به انجام پاساژهای متعدد، منجر به کاهش طول تلومر، پیری و غیر فعال شدن سلول می‌گردد.

در مقابل یکی از مهم ترین خصوصیات سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی (hMSCs)، توانایی بقا در چگالی پایین در محیط کشت فاقد سرم است. در خصوص این مسئله هم اطلاعات به دست آمده بسیار محدود است. این سلول‌ها در شرایط فاقد سرم مارکرهای سطحی خود را بیان کرده و توانایی تمایز به رده‌های مزودرمی و ازدیاد در شرایط اضافه کردن مجدد سرم به

محیط کشت را دارا هستند. از این خصوصیت کمیاب سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی برای گسترش و تمایز این سلول‌ها در محیط کشت فاقد سرم و غنی شده با فاکتورهای رشد استفاده می‌شود (۷۹).

نتیجه‌گیری

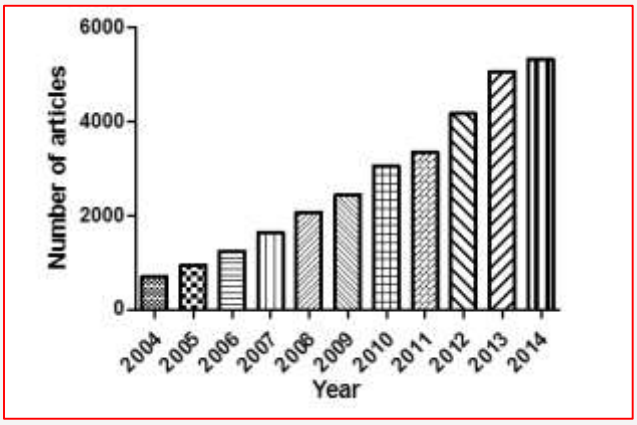
با توجه به خصوصیات گفته شده در زمینه‌ی سلول‌های MSC، به نظر می‌رسد که امیدهای واقعی در مورد مزایای این سلول‌ها نسبت به معایب آن‌ها همچنان وجود داشته و در تأیید مطالب پیشین توجه به خصوصیت تمایزی این سلول‌ها درin vitro، گزینه‌ی مناسبی برای انجام ترمیم بافتی به حساب می‌آید. همچنین تمایز و پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی در in vivo و بررسی مکانیسم تعاملات پاراکراین این سلول‌ها هنوز قابل بررسی است (۸۵). در زمینه‌ی تعدیل کنندگی ایمنی MSCs مطالعات گسترده‌ای انجام شده و مشاهدات به دست آمده این سلول‌ها را تنظیم کننده‌ی مهمی در تعدیل ایمنی به شمار می‌برد. استفاده‌های درمانی از این خصوصیت برای درمان بیماری‌هایی همچون پیشگیری از رد پیوند، بیماری‌های خود ایمنی، دیابت نوع ۱ و سرطان‌ها قابل بررسی می‌باشد (۸۶). در مورد اخیر برخی مطالعات پیشنهاد می‌کند که MSCs توانایی مهاجرت به محل التهاب و ریز محیط‌های توموری را دارد. اگرچه مکانیسم دقیق مربوط به مهاجرت به طور دقیق مطالعه نشده است (۸۷).

مهندسی بافت با سلول‌های زنده و از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان جایگزینی برای پیوند بافت و ارگان استفاده می‌شود. امروزه در زمینه‌ی مهندسی بافت تحقیقات جدید در حال انجام است. در این زمینه استفاده از ریز محیط بیو سنتزی و شبیه سازی بافت با استفاده از داربست‌ها و تکنولوژی برتر یک هدف اصلی به شمار می‌رود. به عنوان نمونه در مطالعه‌ای از کلاژن موجود در کندوی عسل به عنوان داربست برای اتصال، تمایز و ازدیاد سلول‌های بنیادی مزانشیمی از مغز استخوان برای تمایز به استخوان استفاده شده است (۸۸). استفاده از مواد طبیعی و سنتزی زیست تخریب پذیر به عنوان یک اصل مهم در مدل‌های بافتی همواره مدنظر محققین است. به جهت استفاده از بافت‌های سنتز شده مطالعات کلینیکی زیادی در حال انجام و بررسی است تا راه علاجی برای بیماری‌های نیازمند داربست همچون Crohn، ضایعات نخاعی، سکته و بسیاری مشکلات دیگر در انسان باشد (۸۹).

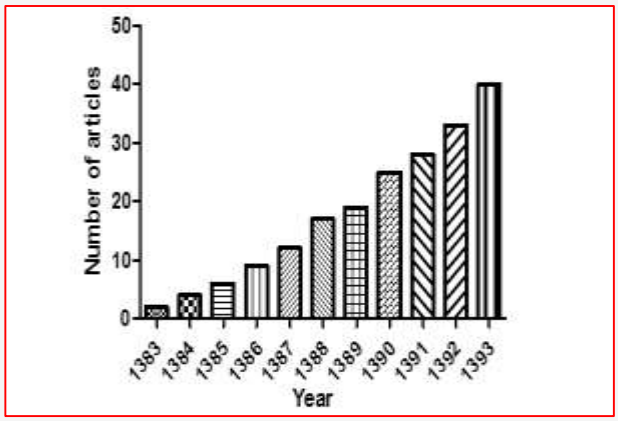
استفاده این سلول‌ها به عنوان نشانگر در تشخیص بیماری‌ها (۹۰)، قابلیت تحویل یک فرآورده در محلی دورتر از نقطه پیوند (۹۱، ۹۲) و توانایی تولید برخی از پروتئین‌ها با دست کاری ژنتیکی همچنان از جذابیت‌های امیدوار کننده این سلول‌ها به شمار می‌رود (۹۳، ۹۴).

روی آوردن فراوان محققین به کار بر روی این سلول‌ها در دهه‌ی اخیر بسیار شایان توجه است. این مطلب در تعداد مطالعات انجام شده و ثبت شده در مآخذ مهم تحقیقات پزشکی مشخص گردیده و در این پژوهش برای درک بهتر بر روی نمودارهای شماره‌ی ۱ و ۲ قابل مشاهده است. هر چند تعدد قابل ملاحظه این پژوهش‌ها و رویکرد درمانی در بسیاری از آن‌ها وجود دارد، صعب الوصول بودن جنبه‌های درمانی همچنان پر رنگ به نظر می‌رسد. به بیان دیگر، علی رغم نتایج موفق بیان شده در زمینه‌ی مطالعات سلول‌های بنیادی مزانشیمی، گزارشاتی مبنی بر عدم کارآیی این سلول‌ها نیز وجود دارد.

در مطالعه‌ای گزارش شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تومورزایی دخالت دارند و در بافت‌های سرطانی دستگاه گوارش، دیده شده و استخراج گردیده‌اند (۹۵). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که MSCها یک ریز محیط (Niche) سلول‌های بنیادی سرطانی را ایجاد می‌کنند که از طریق آزاد سازی PGE-2 و سایتوکاین‌ها پیشرفت تومور را سبب می‌شوند (۹۶).



نمودار۱. مقاله‌های ثبت شده در pubmed با موضوع سلول‌های بنیادی مزانشیمی طی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۴ میلادی



نمودار ۲ .مقاله‌های ثبت شده در SID و magiran با موضوع سلول‌های بنیادی مزانشیمی طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۳ شمسی

معجزه گر نشان دادن استفاده درمانی از انواع سلول‌های بنیادی و از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی به طور خاص موجب ایجاد توقع نابجای درمانی در سال‌های اخیر از این سلول‌ها گردیده و از طرف دیگر عدم حصول نتیجه مطلوب نگرانی‌هایی را در خصوص توان درمانی این سلول‌ها ایجاد کرده است. البته گذشت زمان و ارائه واقعیات و پتانسیل‌های حقیقی درمانی به درک بهتر محققین از توان این سلول‌ها کمک کرده، هرچند این واقعیت هنوز در بین جامعه بیماران و دریافت کنندگان خدمات درمانی به روشنی تبیین نگردیده است؛ لذا چنین به نظر می‌رسد که معایب و مزایای استفاده از این سلول‌ها در موارد محدودی که به کلینیک راه یافته‌اند باید به روشنی مثل هر درمان دیگر برای بیماران روشن گردد. همچنین علی رغم گشوده شدن پنجره‌های متعددی از قابلیت‌های این سلول‌ها، جهت کسب اطلاعات نوین لازم است در زمینه‌هایی که اطلاعات کمتری در دسترس است مطالعات بیشتری صورت گیرد تا به تمامی جنبه‌های این سلول‌ها پرداخته شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از تمامی افرادی که ما را نگاشتن این مقاله یاری کردند تشکر و قدردانی می کنند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Costello LC, Franklin RB. A review of the important central role of altered citrate metabolism during the process of stem cell differentiation. J Regen Med Tissue Eng. 2013; 2: 1.
2. Schugar RC, Robbins PD, Deasy BM. Small molecules in stem cell self-renewal and differentiation. Gene therapy. 2008;15(2):126-35.
3. De Almeida M, De Almeida CV, Mendes Graner E, Ebling Brondani G, Fiori de Abreu-Tarazi M. Pre-procambial cells are niches for pluripotent and totipotent stem-like cells for organogenesis and somatic embryogenesis in the peach palm: a histological study. Plant cell reports. 2012;31(8):1495-515.
4. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nature biotechnology. 2000;18(4):399-404.
5. Brafman DA, Phung C, Kumar N, Willert K. Regulation of endodermal differentiation of human embryonic stem cells through integrin-ECM interactions. Cell death and differentiation. 2013;20(3):369-81.
6. Pappa KI, Anagnou NP. Novel sources of fetal stem cells: where do they fit on the developmental continuum? Regenerative medicine. 2009;4(3):423-33.
7. Marcus AJ, Woodbury D. Fetal stem cells from extra-embryonic tissues: do not discard. Journal of cellular and molecular medicine. 2008;12(3):730-42.
8. Gonzalez MA, Bernad A. Characteristics of adult stem cells. Advances in experimental medicine and biology. 2012;741:103-20.

9. Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. The Journal of pathology. 2009;217(2):144-60.
10. Hofmann MC, Braydich-Stolle L, Dettin L, Johnson E, Dym M. Immortalization of mouse germ line stem cells. Stem cells (Dayton, Ohio). 2005;23(2):200-10.
11. Chong JJ, Chandrakanthan V, Xaymardan M, Asli NS, Li J, Ahmed I, et al. Adult cardiac-resident MSC-like stem cells with a proepicardial origin. Cell stem cell. 2011;9(6):527-40.
12. North TE, Stacy T, Matheny CJ, Speck NA, de Bruijn MF. Runx1 is expressed in adult mouse hematopoietic stem cells and differentiating myeloid and lymphoid cells, but not in maturing erythroid cells. Stem cells) Dayton, Ohio). 2004;22(2):158-68.
13. Porcellini A. Regenerative medicine: a review. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009; 31(Supl2).
14.Schraufstatter IU, Discipio RG, Khaldoyanidi S. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. Frontiers in bioscience (Landmark edition). 2011;16:2271-88.
15. Redzic A, Smajilagic A, Aljicevic M, Berberovic L. In vivo osteoinductive effect and in vitro isolation and cultivation bone marrow mesenchymal stem cells. Collegium antropologicum. 2010;34(4):9-14.
16. Sell S. Stem Cells Handbook. 2nd ed. ed: A product of Humana Press; 2013.
17. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. Journal of cellular physiology. 1963;62:327-36
18. Becker AJ, Mc CE, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature. 1963;197:452-4.
19. Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions. Cell stem cell. 2012;10(6):709-16.
20. Friedenstein AJ, Piatetzky S, II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. Journal of embryology and experimental morphology. 1966;16(3):381-90.
21. Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. Ciba Foundation symposium. 1988;136:42-60.
22. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 1991;9(5):641-50.
23. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells. European journal of immunology. 2006;36(10):2566-73.
24. Rafii S, Shapiro F, Pettengell R, Ferris B, Nachman RL, Moore MA, et al. Human bone marrow microvascular endothelial cells support long-term proliferation and differentiation of myeloid and megakaryocytic progenitors. Blood. 1995;86(9):3353-63.
25. Valero MC, Huntsman HD, Liu J, Zou K, Boppart MD. Eccentric exercise facilitates mesenchymal stem cell appearance in skeletal muscle. PloS one. 2012;7(1):e29760.
26. Qian H, Badaloni A, Chiara F, Stjernberg J, Polisetti N, Nihlberg K, et al. Molecular characterization of prospectively isolated multipotent mesenchymal progenitors provides new insight into the cellular identity of mesenchymal stem cells in mouse bone marrow. Molecular and cellular biology. 2013;33(4):661-77.
27. Phinney DG. Isolation of mesenchymal stem cells from murine bone marrow by immunodepletion. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2008;449:171-86.
28. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet. 2008;371(9624):1579-86.
29. Young HE, Mancini ML, Wright RP, Smith JC, Black AC, Jr., Reagan CR, et al. Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists. 1995;202(2):137-44.
30. Chong PP, Selvaratnam L, Abbas AA, Kamarul T. Human peripheral blood derived mesenchymal stem cells demonstrate similar characteristics and chondrogenic differentiation potential to bone marrow derived mesenchymal stem cells. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2012;30(4):634-42.
31. Brighton CT, Hunt RM. Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1991;73(6):832-47.
32. Hwang NS, Zhang C, Hwang YS, Varghese S. Mesenchymal stem cell differentiation and roles in regenerative medicine. Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine. 2009;1(1):97-106.
33. Conget PA, Minguell JJ. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. Journal of cellular physiology. 1999;181(1):67-73.
34. Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. Journal of cell science. 2002;115(Pt 20):3861-3.
35. Liu R, Yang Y, Yan X, Zhang K. Abnormalities in cytokine secretion from mesenchymal stem cells in psoriatic skin lesions. European journal of dermatology : EJD. 2013;23(5):600-7.
36. Hematti P. Mesenchymal stromal cells and fibroblasts: a case of mistaken identity? Cytotherapy. 2012;14(5):516-21.
37. Song L, Tuan RS. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow. FASEB journal : official publication of the

Federation of American Societies for Experimental Biology. 2004;18(9):980-2.
38. Kurth T, Hedbom E, Shintani N, Sugimoto M, Chen FH, Haspl M, et al. Chondrogenic potential of human synovial mesenchymal stem cells in alginate. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society. 2007;15(10):117-89.
39. Jaiswal N, Haynesworth SE, Caplan AI, Bruder SP. Osteogenic differentiation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells in vitro. Journal of cellular biochemistry. 1997;64(2):295-312.
40. Fink T, Abildtrup L, Fogd K, Abdallah BM, Kassem M, Ebbesen P, et al. Induction of adipocyte-like phenotype in human mesenchymal stem cells by hypoxia. Stem cells (Dayton, Ohio). 2004;22(7):1346-55.
41. Djouad F, Jackson WM, Bobick BE, Janjanin S, Song Y, Huang GT, et al. Activin A expression regulates multipotency of mesenchymal progenitor cells. Stem cell research & therapy. 2010;1(2):11.
42. Baghban Eslaminejad M, Nazarian H. Ex vivo Expansion and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells from Goat Bone Marrow. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2009;12(2):70-9.
43. Pal R, Hanwate M, Totey SM. Effect of holding time, temperature and different parenteral solutions on viability and functionality of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells before transplantation. Journal of tissue engineering and regenerative medicine. 2008;2(7):436-44.
44. Francois M, Copland IB, Yuan S, Romieu-Mourez R, Waller EK, Galipeau J. Cryopreserved mesenchymal stromal cells display impaired immunosuppressive properties as a result of heat-shock response and impaired interferon-gamma licensing. Cytotherapy. 2012;14(2):147-52.
45. Hanna J, Hubel A. Preservation of stem cells. Organogenesis. 2009;5(3):134-7.
46. Kojima S, Kaku M, Kawata T, Sumi H, Shikata H, Abonti TR, et al. Cryopreservation of rat MSCs by use of a programmed freezer with magnetic field. Cryobiology. 2013;67(3):258-63.
47. Soleimani M, Nadri S. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse bone marrow. Nature protocols. 2009;4(1):102-6.
48. Martin PG, Gonzalez MB, Martinez AR, Lara VG, Naveros BC. Isolation and characterization of the environmental bacterial and fungi contamination in a pharmaceutical unit of mesenchymal stem cell for clinical use. Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization. 2012;40(5):330-7.
49. Drexler HG, Uphoff CC. Mycoplasma contamination of cell cultures: Incidence, sources, effects, detection, elimination, prevention. Cytotechnology. 2002;39(2):75-90.
50. Krabbe C, Zimmer J, Meyer M. Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells--a critical review. APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 2005;113(11-12):831-44.
51. Li Z, Gu TX, Zhang YH. Hepatocyte growth factor combined with insulin like growth factor-1 improves expression of GATA-4 in mesenchymal stem cells cocultured with cardiomyocytes. Chinese medical journal. 2008;121(4):336-40.
52. Ling L, Ni Y, Wang Q, Wang H, Hao S, Hu Y, et al. Transdifferentiation of mesenchymal stem cells derived from human fetal lung to hepatocyte-like cells .Cell biology international. 2008;32(9):1091-8.
53. Naghdi M, Tiraihi T, Namin SA, Arabkheradmand J. Transdifferentiation of bone marrow stromal cells into cholinergic neuronal phenotype: a potential source for cell therapy in spinal cord injury. Cytotherapy. 2009;11(2):137-52.
54. Naghdi M, Tiraihi T, Mesbah-Namin SA, Arabkheradmand J. Induction of bone marrow stromal cells into cholinergic-like cells by nerve growth factor. Iranian biomedical journal. 2009;13(2):117-23.
55. Reagan MR, Kaplan DL. Concise review: Mesenchymal stem cell tumor-homing: detection methods in disease model systems. Stem cells (Dayton, Ohio). 2011;29(6):920-7.
56. Ji JF, He BP, Dheen ST, Tay SS. Interactions of chemokines and chemokine receptors mediate the migration of mesenchymal stem cells to the impaired site in the brain after hypoglossal nerve injury. Stem cells (Dayton, Ohio). 2004;22(3):415-27.
57. Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langonne A, Delorme B, Herault O, et al .The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. Stem cells (Dayton, Ohio). 2007;25(7):1737-45.
58. Frith JE, Mills RJ, Hudson JE, Cooper-White JJ. Tailored integrin-extracellular matrix interactions to direct human mesenchymal stem cell differentiation. Stem cells and development. 2012;21(13):2442-56.
59. Sohni A, Verfaillie CM. Mesenchymal Stem Cells Migration Homing and Tracking. Stem cells international. 2013;2013:130763.
60. Vertelov G, Kharazi L, Muralidhar MG, Sanati G, Tankovich T, Kharazi A. High targeted migration of human mesenchymal stem cells grown in hypoxia is associated with enhanced activation of RhoA. Stem cell research & therapy. 2013;4(1):5.
61. Sordi V. Mesenchymal stem cell homing capacity. Transplantation. 2009;87(Supl 9): 42-5.
62. Hoogduijn MJ, Popp F, Verbeek R, Masoodi M, Nicolaou A, Baan C, et al. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their use for

immunotherapy. International immunopharmacology. 2010;10(12):1496-500.
63. Zhang W, Ge W, Li C, You S, Liao L, Han Q, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. Stem cells and development. 2004;13(3):263-71.
64. Bassi EJ, de Almeida DC, Moraes-Vieira PM, Camara NO. Exploring the role of soluble factors associated with immune regulatory properties of mesenchymal stem cells. Stem cell reviews. 2012;8(2):329-42.
65. Kang JW, Koo HC, Hwang SY, Kang SK, Ra JC, Lee MH, et al. Immunomodulatory effects of human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells. Journal of veterinary science. 2012;13(1):23-31.
66. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. Cell transplantation. 2010;19(6):667-79.
67. Bochev I, Elmadjian G, Kyurkchiev D, Tzvetanov L, Altankova I, Tivchev P, et al. Mesenchymal stem cells from human bone marrow or adipose tissue differently modulate mitogen-stimulated B-cell immunoglobulin production in vitro. Cell biology international. 2008;32(4):384-93.
68. Zahorec P, Koller J, Danisovic L, Bohac M. Mesenchymal stem cells for chronic wounds therapy. Cell and tissue banking. 2014;16(1):19-26.
69. Gopal K, Amirhamed HA, Kamarul T. Advances of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of cartilage defects: A systematic review. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ). 2014;239(6):663-9.
70. Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Enhancing the Migration Ability of Mesenchymal Stromal Cells by Targeting the SDF-1/CXCR4 Axis. BioMed research international. 2013;2013:561098.
71. Mishra PK. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of heart failure: is it all paracrine actions and immunomodulation? Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md). 2008;9(2):122-8.
72. Wislet-Gendebien S, Hans G, Leprince P, Rigo JM, Moonen G, Rogister B. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype. Stem cells (Dayton, Ohio). 2005;23(3):392-402.
73. Suzuki A, Raya A, Kawakami Y, Morita M, Matsui T, Nakashima K, et al. Maintenance of embryonic stem cell pluripotency by Nanog-mediated reversal of mesoderm specification. Nature clinical practice Cardiovascular medicine. 2006;3 (Supl 1): 114-22.
74. Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. Experimental hematology. 2002;30(8):896-904.
75. Marion NW, Mao JJ. Mesenchymal stem cells and tissue engineering. Methods in enzymology. 2006;420:339-61.
76. Frohlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobnic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance. Current stem cell research & therapy. 2008;3(4):254-64.
77. Franklin T. Moutos LEF, Farshid Guilak. A biomimetic three-dimensional woven composite scaffold for functional tissue engineering of cartilage. nature materials. 2007;6:162-7.
78. Moutos FT, Guilak F. Composite scaffolds for cartilage tissue engineering. Biorheology. 2008;45 (4-3):501-12.
79. Solmesky L, Lefler S, Jacob-Hirsch J, Bulvik S, Rechavi G, Weil M. Serum free cultured bone marrow mesenchymal stem cells as a platform to characterize the effects of specific molecules. PloS one. 2010;5(9).
80. Wang S QX, Zhao R. Clinical applications of mesenchymal stem cells. Hematology & Oncology. 2012;5:19.
81. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet. 2004;363(9419):1439-41.
82. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lonnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation. 2006;81(10):1390-7.
83. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. The American journal of cardiology. 2004;94(1):92-5.
84. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, Fazeli R, Moghadasali R, Jahangir S, et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. Archives of Iranian medicine. 2012;15(7):422-8.
85. Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, Leeper DB, Sokolov BP, Pollard MD, et al. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1995;92(11):4857-61.
86. Abdi R, Fiorina P, Adra CN, Atkinson M, Sayegh MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes. Diabetes. 2008;57(7):1759-67.

87. Nakamizo A, Marini F, Amano T, Khan A, Studeny M, Gumin J, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. Cancer research. 2005;65(8):3307-18.
88. George J, Kuboki Y, Miyata T. Differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts on honeycomb collagen scaffolds. Biotechnology and bioengineering. 2006;95(3):404-11.
89. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. Journal of cellular physiology. 2007;213(2):341-7.
90. Seyfried DM, Han Y, Yang D, Ding J, Savant-Bhonsale S, Shukairy MS, et al. Mannitol enhances delivery of marrow stromal cells to the brain after experimental intracerebral hemorrhage. Brain research. 2008;1224:12-9.
91. Robin AM, Zhang ZG, Wang L, Zhang RL, Katakowski M, Zhang L, et al. Stromal cell-derived factor 1alpha mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2006;26(1):125-34.
92. Wang L, Li Y, Chen X, Chen J, Gautam SC, Xu Y, et al. MCP-1, MIP-1, IL-8 and ischemic cerebral tissue enhance human bone marrow stromal cell migration in interface culture. Hematology (Amsterdam, Netherlands). 2002;7(2):113-7.
93. Zhang TY, Huang B, Wu HB, Wu JH, Li LM, Li YX, et al. Synergistic effects of co-administration of suicide gene expressing mesenchymal stem cells and prodrug-encapsulated liposome on aggressive lung melanoma metastases in mice. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society. 2015;209:260-71.
94. Li LM, Ruan GX, HuangFu MY, Chen ZL, Liu HN, Li LX, et al. ScreenFect A: an efficient and low toxic liposome for gene delivery to mesenchymal stem cells. International journal of pharmaceutics. 2015;488(1-2):1-11.
95. Cao H, Xu W, Qian H, Zhu W, Yan Y, Zhou H, et al. Mesenchymal stem cell-like cells derived from human gastric cancer tissues. Cancer letters. 2009;274(1):61-71.
96. Li HJ, Reinhardt F, Herschman HR, Weinberg RA. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling. Cancer discovery. 2012;2(9):840-55.

Review Article

An Applied Research in Properties and Clinical Application of Bone Marrow of Mesenchymal Stem Cells

Barzkar Z[1], Karimi MH[2], Makoolati Z[3], kaka GH[4], Naghdi M[3]*

1- Noncommunicable diseases research center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
2- Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3- Department of Anatomical sciences, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
4- Neuroscience research centre, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 18 Apr 2015 Accepted: 25 Aug 2015

Abstract

In the last 15 years, there has been a significant increase in the number of researchers interested in studying Mesenchymal Stem Cells (MSCs). MSCs are self-renewing, heterogenic, and multipotent cells that have multi-lineage potential to differentiate not only in to cell types of mesodermal origin but also other various cell lineage MSCs migrate to inflammatory tissues and apply immunosuppressive effects. The usages of these cells as diagnostic tool, secretor of some growth factors and cytokines, gene expresser of engineered cells, and other characteristics such as relatively easy preparation and proliferation, add to the attraction of these cells. Scientists suggest that the transplantation of these cells is a proper alternative for treatment of some incurable illnesses of bone, heart, skin, and liver such as diabetes. However, these kinds of treatment, not clearly associated with the definitive remedial results, are going on in an additive manner. Introducing stem cells with their miracle properties as a predictive precipitance and their curative potential in the recent years, led to many questions, concerns, and expectations regarding this newly proposed therapeutic method. Nowadays, knowing the true extent of the curative effect of these cells, especially in some tissues more clearly reduces concerns and makes expectations more rational like other treatments.

Keywords: **Mesenchymal stem cells, Studies, Facts, Therapeutic ability**

***Corresponding author: Majid Naghdi,** Department of Anatomical sciences, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

Email: majidnaghdi@yahoo.com