

## فهرست مطالب

بخش اول: سلول‌های بنیادی: زیست‌شناسی پایه ..... ۹

فصل ۱. مقدمه ..... ۱۱

۱-۱ معرفی مفهوم سلول‌های بنیادی ..... ۱۱

فصل ۲. آناتومی و هیستولوژی ..... ۱۵

۲-۱ خون‌رسانی ..... ۱۶

۲-۲ niche ..... ۱۸

۲-۳ niche سلول‌های بنیادی خون ساز ..... ۱۹

۲-۴ تفاوت‌های بین niche‌های استئوبلاستیک و عروقی ..... ۲۰

۲-۵ اجزای niche سلول بنیادی خون ساز ..... ۲۱

۲-۶ niche سلول بنیادی مزانشیمی ..... ۲۲

۲-۷ niche سلول بنیادی مزانشیمی در بافت چربی ..... ۲۴

۲-۸ وظایف niche ..... ۲۶

۲-۹ تنظیم عملکرد niche ..... ۲۶

فصل ۳. سلول‌های بنیادی: تعریف، انواع، طبقه‌بندی‌ها، و خصوصیات ..... ۲۹

۳-۱ تعریف ..... ۲۹

۳-۲ طبقه‌بندی ..... ۲۹

۳-۳ خصوصیات ..... ۳۰

۳-۴ تمایز ..... ۳۸

۳-۵ لانه‌گزینی و پیوند ..... ۳۸

بخش دوم: اصول و کاربردهای ترمیم تحریک شده با سلول‌های بنیادی ..... ۴۳

فصل ۴. فرایندهای ترمیم مربوط به سلول‌های بنیادی ..... ۴۵

۴-۱ تنظیم ترمیم بافت ..... ۴۵

۴-۲ مرور فرایند ترمیم ..... ۴۵

۴-۳ مسیرهای پیام‌رسانی درگیر در دگرتمایزی سلول‌های بنیادی ..... ۵۰

- ۴-۴ فعالسازی سیستم ترمیم اندوژن ..... ۵۱
- ۴-۵ القای رگ‌زایی ..... ۵۲
- ۴-۶ عملکرد ترشحی ..... ۵۵
- ۴-۷ انتقال میتوکندریایی ..... ۵۸
- ۴-۸ تغییرات ریزمحیط ..... ۵۹
- ۴-۹ نتیجه‌گیری ..... ۶۱

### مضمون ۱۰. منابع سلول‌های بنیادی برای اهداف ترمیمی ..... ۶۳

- ۱-۵ خصوصیات منبع ایده آل سلول‌های بنیادی ..... ۶۳
- ۵-۲ منابع سلول‌های بنیادی مزانشیمی ..... ۶۳
- ۵-۳ سلول‌های بنیادی مزانشیمی پوست ..... ۶۷
- ۵-۴ سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال ..... ۶۷
- ۵-۵ خون بند ناف ..... ۶۸
- ۵-۶ سلول‌های بنیادی مختص به بافت ..... ۷۰

### مضمون ۱۱. مفاهیم پایه در درمان با سلول‌های بنیادی: توسعه استراتژی درمان با سلول‌های بنیادی ..... ۷۳

- ۶-۱ مقدمه ..... ۷۳
- ۶-۲ نقص پایه چیست؟ ..... ۷۳
- ۶-۳ کدام رده سلولی، بهترین رده برای ترمیم است؟ انتخاب رده سلولی بهینه ..... ۷۴
- ۶-۴ بهترین منبع برای سلول، کدام است؟ انتخاب منبع سلول بهینه ..... ۷۷
- ۶-۵ پروتکل آزمایشگاهی بهینه کدام است؟ ..... ۷۸
- ۶-۶ انتخاب مسیر بهینه تزریق ..... ۸۰
- ۶-۷ عوامل موثر بر لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی ..... ۸۱
- ۶-۸ زمان‌بندی مناسب برای درمان سلولی ..... ۸۳
- ۶-۹ تعداد مناسب سلول‌ها برای تزریق ..... ۸۴
- ۶-۱۰ انتخاب روش ارزیابی ..... ۸۵

### بخش سوم: توصیه‌هایی برای درمان با سلول‌های بنیادی ..... ۸۷

#### مضمون ۱۲. درمان با سلول‌های بنیادی: دستورالعمل‌های آزمایشگاهی ..... ۸۹

- ۷-۱ مقدمه ..... ۸۹
- ۷-۲ دستورالعمل‌های آزمایشگاهی ..... ۹۱
- ۷-۳ تیم کنترل کیفیت ..... ۹۹

۱۰۱	فصل ۸. دستورالعمل‌های اجرایی برای تصمیمات بالینی درباره درمان با سلول‌های بنیادی
۱۰۱	۸-۱ مقدمه
۱۰۵	فصل ۹. دستورالعمل‌های اجرایی: تصمیمات آزمایشگاهی درباره درمان با سلول‌های بنیادی
۱۰۵	۹-۱ مقدمه
۱۰۶	۹-۲ انتخاب سطح خالص‌سازی سلول
۱۰۷	۹-۳ انتخاب استراتژی خالص‌سازی
۱۰۷	۹-۴ انتخاب وضعیت تمایز سلول‌های بنیادی
۱۰۸	۹-۵ انتخاب دوز سلول
۱۰۹	۹-۶ انتخاب روش ردیابی
۱۱۱	فصل ۱۰. فازهای تحقیقات کاربردی‌سازی سلول‌های بنیادی
۱۱۱	۱۰-۱ مقدمه
۱۱۱	۱۰-۲ مطالعات آزمایشگاهی
۱۱۲	۱۰-۳ مطالعات پیش‌کلینیکی
۱۱۷	۱۰-۴ مطالعات کلینیکی
۱۱۹	فصل ۱۱. دستورالعمل‌های اخلاقی برای درمان با سلول‌های بنیادی
۱۱۹	۱۱-۱ مقدمه
۱۲۵	فصل ۱۲. مثال‌های عملی از درمان با سلول‌های بنیادی
۱۲۵	۱۲-۱ ترمیم عصبی
۱۲۸	۱۲-۲ مطالعه آزمایشی حیوانات
۱۲۹	۱۲-۳ نتایج
۱۳۱	۱۲-۴ نتایج مطالعه کاربردی‌سازی کلینیکی
۱۳۳	۱۲-۵ جایگزینی پروتئین معیوب
۱۳۳	۱۲-۶ نتایج
۱۳۴	۱۲-۷ نقایص چندعاملی
۱۳۶	۱۲-۸ نتیجه‌گیری
۱۳۷	ضمیمه A

---

## مقدمه مترجمین

حمد و سپاس خدای را که از بیکران علم خود قطره‌های کوچکی از دانش را در وجود ما قرار داده تا بتوانیم به وسیله‌ی آن سرچشمه‌ی نور هدایت را بازیابیم و مشتاقانه به سمت آن گام برداریم. ایران اسلامی از دیرباز تاکنون با داشتن تمدن چند هزارساله و مراکز متعدد علمی، فرهنگی، کتابخانه‌های معتبر علمی و دانشمندان بزرگ با آثار علمی و تاریخی خویش سرآمد ملت‌ها و دولت‌های دیگر بوده است.

کتاب دروازه‌ای به سوی گستره‌ی دانش است و کتاب‌ها بهترین ابزارهای کمال بشر هستند. هدف از ترجمه‌ی این کتاب، تسهیل مطالعه و رفع نیاز دانشجویان و علاقه‌مندان به حوزه‌ی سلول درمانی به عنوان یکی از روش‌های نوین درمانی در بسیاری از بیماری‌ها است. در ترجمه‌ی این کتاب سعی شده است در عین حفظ اصالت متن و مفاهیم علمی، کتاب‌عاری از اشتباه و دارای متنی روان باشد. پیشاپیش از تمامی عزیزانی که با نظرات و پیشنهادات خود در جهت بهبود کیفیت این کتاب به ما کمک می‌کنند قدردانی می‌کنیم.

## بخش ۱

---

سلول‌های بنیادی: زیست‌شناسی پایه

#### ۱-۱ معرفی مفهوم سلول‌های بنیادی

مفهوم سلول‌های بنیادی برای توضیح دادن پدیده جایگزینی مستمر سلول‌های بالغ با عمر پایین، بعنوان مثال سلول‌های پوست، سلول‌های خون، و اپی تلیوم روده انجام می‌شود. اولین بار یک زیست‌شناس آلمانی با نام ارنست هکل<sup>۱</sup> در سال ۱۸۶۸ از این اصطلاح برای توصیف دو مفهوم رو به رو استفاده کرد: تکامل ارگانسیم‌های چندسلولی از یک ارگانسیم تک سلولی و متمایزسازی بافت‌های مختلف بدن از یک سلول (تخمک بارور شده).

تا دهه ۱۹۸۰ اغلب تحقیقات مربوط به سلول‌های بنیادی از سیستم خون‌سازی به عنوان یک نمونه اولیه استفاده کردند. در حقیقت سیستم خون‌سازی، یک مثال عالی از سیستم تکثیر و تمایز سلول است که به یک شیوه متنوع، چندکاره و سلسله‌مراتبی انجام می‌شود. در سال ۱۹۰۸ یک متخصص بافت‌شناسی روسی با نام الکساندر ماکسیموف<sup>۲</sup> در مدل خود از خون‌سازی از اصطلاح «سلول بنیادی» استفاده کرد.

اصطلاح سلول بنیادی به تدریج رایج شد؛ در سال ۱۹۳۰ سابین<sup>۳</sup> و همکارانش مقاله‌ای را منتشر کردند که سلول‌های بنیادی مغز استخوان را شناسایی می‌کرد و اثبات می‌کرد که تابش پرتوها به کروماتین سلول‌های بنیادی آسیب می‌رسانند، که این نیز به نوبه خود سبب کم‌خونی ناشی از تابش می‌گشت.

در سال ۱۹۵۷ توماس<sup>۴</sup> و تیمش از طریق مطالعات خود بر روی سگ‌ها پی بردند که مغز استخوان

---

1. Ernest Haeckel  
2. Alexander Maksimov  
3. Sabin  
4. Thomas

حاوی نوعی سلول است که بعد از تابش دهی سبب فعالسازی مجدد خونسازی می‌شود. اگرچه آن‌ها از اصطلاح سلول بنیادی استفاده نکردند اما ویژگی عملکردی آن را اثبات نمودند.

سلول‌های بنیادی قبلاً یک مفهوم با یک معنای انتزاعی بودند. در سال ۱۹۶۳ تیل<sup>۱</sup> و مک کالوچ<sup>۲</sup> در مطالعات اولیه خود سلول‌های بنیادی را به عنوان یک واقعیت معرفی کردند و گفتند که این چیزی است که قابل دیدن، شمارش و مطالعه است. آن‌ها در آزمایش خود، موش‌هایی که تحت تابش شدید قرار گرفته بودند را نجات دادند که این کار از طریق افزایش دوز سلول‌های مغز استخوان انجام می‌شد. موش‌ها کلونی‌های طحالی ماکروسکوپیک را نشان می‌دادند که رابطه خطی با تعداد سلول‌های تزریق شده (وارد شده) داشتند. این کلونی‌ها (با نام CFU-S واحد-طحال تشکیل دهنده کلونی) تمام رده‌های سلول‌های خون ساز را تشکیل می‌داد.

توصیف این سلول‌ها از طریق انجام مطالعات بیشتر، تأیید کننده کلونالیتی بود بدین معنی که تمام سلول‌ها در یک کلونی از یک سلول می‌آیند. پیوند سریالی این سلول‌ها، خود تجدیدی آن‌ها را اثبات می‌کرد.

**الف)** آغاز پیوند مغز استخوان:

در سال ۱۹۶۸ رابرت گود<sup>۳</sup> پیوند مغز استخوان (BMT)<sup>۴</sup> را به عنوان کاربردی برای تمام تحقیقات انجام شده در زمینه سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC)<sup>۵</sup> آغاز نمود. این تکنیک اولین بار برای اختلالات نقص ایمنی مادرزادی اجرا شد و شک و تردید زیادی در مورد آن وجود داشت. تبدیل این ایده از مدل‌های حیوانی به کارآزمایی‌های انسانی با مشکلات، موانع و شکست‌هایی مواجه بود. BMT پس از پنج دهه تحقیقات کامل، اکنون به یک درمان استاندارد برای بسیاری از اختلالات خون‌سازی بدخیم و خوش خیم تبدیل شده است و هر ساله در اختیار ۵۰ هزار بیمار قرار داده می‌شود.

**ب)** اثرات غیرخون‌سازی BMT

پیوند مغز استخوان، افق‌های جدیدی را به روی تحقیقات «پیگیری بیمارانی که پیوند عضو انجام داده‌اند» باز کرد و HSC‌ها را از ترمیم سلول‌های خون‌سازی به یک ماشین ترمیم سراسری تبدیل کرد.

- 
1. Till
  2. McCulloch
  3. Robert Good
  4. bone marrow transplantation (BMT)
  5. hemopoietic stem cells (HSCs)

### پیگیری بیماران بعد از BMT.

پیگیری بیماران بعد از BMT، ترمیم بافت‌های آسیب دیده در خارج از مغز استخوان را آشکار ساخت. بیمارانی که از کارافتادگی کلیه یا سیروز کبدی را تجربه می‌کردند بعد از تزریق HSC، بهبودهایی را در عارضه‌های خود نشان می‌دادند. این یافته حاکی از ظرفیت ترمیمی فراتر از خون‌سازی HSC‌ها است.

*کالبدشکافی بیمارانی که BMT با جنسیت متفاوت را تجربه می‌کردند:*

بیمارانی که تزریق HSC با جنسیت متفاوت روی آن‌ها انجام می‌شد و پیوند با موفقیت همراه بود اما به دلایل دیگری فوت می‌کردند با استفاده از مطالعات FISH X/Y از لحاظ ردیابی سلول مورد مطالعه قرار گرفتند. سلول‌های بالغ بدست آمده از اهدا کننده در تمام اندام‌های بدن یافت می‌شد و این حاکی از آن بود که لانه‌گزینی، پیوند و بالغ شدن HSC‌های تزریق شده در این اندام‌ها انجام می‌شد. درصد سلول‌های بدست آمده از اهدا کننده طبق وضعیت فیزیولوژیکی هر اندام، متغیر بود و این درصد در اندام‌های آسیب‌دیده بالاتر بود.

این یافته‌ها نشان می‌داد که HSC‌های تزریق شده مانند یک سلول ترمیم سراسری عمل می‌کردند و غلظت یا لانه‌گزینی آن‌ها برای مغز استخوان به این دلیل بود که آسیبی که در مغز استخوان رخ می‌داد از آسیبی که در اندام‌های دیگر رخ می‌داد، عمیق‌تر بود.