



اصلاحیه مربوط به روی جلد

شناسه های اصلاح شده نویسندگان:

دکتر فرخنده پوراسماعیلی

(سرپرست مولفین و ویراستار)

متخصص ژنتیک مولکولی پزشکی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سعیده علی دوست

کارشناس ارشد ژنتیک

دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات

روزبه الماسی قلعه

دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی

پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری

مارال مردانی مقانکی

کارشناس ارشد ژنتیک

دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات

مهرگان بابا محمدی

دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک

دانشگاه آزاد واحد علوم پزشکی تهران



شهرت علمی و پژوهشی

عنوان و نام پدیدآور	: سلول‌های بنیادی و کاربردهای درمانی / گردآوری و تألیف فرخنده پوراسماعیلی... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	: ۳۰۵ص.
شابک	: 978-964-93081-0-4
وضعیت فهرست نویسی	: فیا
یادداشت	: گردآوری و تألیف فرخنده پوراسماعیلی، سعیده علی‌دوست، مارال مردانی‌مقانی، روزبه الماسی‌قلعه، مهرگان بابامحمدی.
موضوع	: یاخته‌های بنیادی
موضوع	: Stem cells
شناسه افزوده	: پوراسماعیلی، فرخنده، ۱۳۳۷ -، گردآورنده
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
شناسه افزوده	: Shahid Beheshti University of Medical sciences & Health Services
رده بندی کنگره	: ۵۸۸QH
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۲۷۷۴
شماره کتابشناسی ملی	: ۶۱۱۱۸۴۴



عنوان	: سلول‌های بنیادی و کاربردهای درمانی
نویسندگان	: دکتر فرخنده پوراسماعیلی - سعیده علی‌دوست - روزبه الماسی قلعه
	: مارال مردانی‌مقانی - مهرگان بابامحمدی
نوبت چاپ	: اول / ۱۳۹۹
انتشارات	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
شمارگان	: ۵۰۰ جلد
چاپ و تکثیر	: روشنی
شماره شابک	: ۹۷۸-۹۶۴-۹۳۰۸۱-۰-۴
صحافی	: عنبرستانی
قیمت	: ۷۹۰/۰۰۰ ریال

پیشگفتار:

سلول های بنیادی چندتوان انسان (PSCs) در وضعیت جنینی (hESCs) یا القا شده (iPSCs) سلولهایی هستند که در محیط آزمایشی میتوانند توان تمایز به سه لایه اصلی زاینده، مزودرم، اندودرم، و اکتودرم را حفظ کنند. تا کنون روشهای متعددی در تمایز این سلولها به انواع سلولی ابداع شده است که در استفاده از این سلول ها جهت مطالعه فیزیوپاتولوژی بیماری ها از طریق بررسی فنوتیپ سلولهای مشتق شده از انواع بنیادی خود کمک کننده بوده است.

پزشکی بازساختی، از شاخه های جدید علوم پزشکی است که در بهبود بافت ها یا ارگانهایی که بشدت آسیب دیده اند یا اختلال پیدا کرده اند کاربرد دارد. پیشرفت باورنکردنی تحقیقات مربوط به سلولهای بنیادی به درمان های مبتنی بر سلول بیماری هایی انجامیده است که با روشهای معمول قابل درمان نیستند. خود تکثیری و توان تمایز به انواع دیگر سلولی، استم سل ها را در خط مقدم پزشکی بازساختی قرار داده است. توان تمایزی این سلول ها به منشا آنها بستگی دارد و در نتیجه کاربردهای آنها متفاوت است.

پیشرفت های اصلاح ژنی و تکنولوژی مهندسی بافت در شکل یابی و رشد سلولهای بنیادی به ارگانوئید های سه بعدی و ساختارهای بافتی جهت استفاده شخصی کمک شایانی نموده است.

یکی از شناخته شده ترین و شایعترین درمانهای با استفاده از سلول های بنیادی پیوند استم سل های خون بمنظور درمان بیماریهای خونی و سیستم ایمنی یا حفظ سیستم خونی پس از درمان سرطانهای خاص میباشد. اما، با وجود پیشرفت های بسیار در این زمینه، تنها برخی از تحقیقات بشمر رسیده و مجوز استفاده بالینی یافته اند و تحقیقات برای سایر بیماریها تا رسیدن به مرحله کاربرد بالینی هنوز ادامه دارد.

با تشکر از : خانم سحر ساکی دانشجوی کارشناس ارشد ژنتیک که در تهیه ی فصل دهم مساعدت نمودند.

والسلام

دکتر فرخنده پوراسماعیلی

فروردین ماه ۱۳۹۹

فصل اول : تاریخچه ی کشف سلول های بنیادی : تجارب آزمایشگاهی (In vitro).

تجارب در حیوانات (In vivo, Ex vivo)

۲۹۱

۲	۱-۱- مقدمه
۲	۲-۱- منابع سلول های بنیادی
۲	۱-۲-۱- سلول های بنیادی جنینی (ESCs)
۳	۲-۲-۱- سلول های بنیادی بالغ (ASC)
۳	۳-۲-۱- سلول های بنیادی پرتوان القائی (IPS)
۳	۳-۱- پژوهش در مورد سلول بنیادی
۳	۱-۳-۱- اکتشافات قرن ۲۰
۶	۲-۲-۱- قرن ۲۱ حال حاضر
۷	۴-۱- برنامه ریزی مجدد سلول های بنیادی جنینی / in vivo ایجاد شده در موش زنده
۸	۵-۱- تجارب در حیوانات (In vivo و Ex vivo)
	۱-۵-۱- بازسازی Ex Vivo اندوتلیوم سرخرگی توسط سلول های پیشگام اندوتلیال مشتق از
۸	سلول های بنیادی جنینی در میمون های هم کوتاه
۹	۲-۵-۱- ساخت بیوراکتور ex vivo
۱۰	۳-۵-۱- نتایج
۱۰	۴-۵-۱- خصوصیات ESC های پرتوان میمون دم کوتاه
۱۱	۵-۵-۱- تمایز آنژیوبلاست ها از ESC ها توسط کشت EB
۱۱	۶-۵-۱- ساخت مجدد آنژیوبلاست های به دست آمده از ESC ها تحت کشت ex vivo
۱۴	۷-۵-۱- جمع بندی
۱۸	۶-۱- انتقال سلول بنیادی خون ساز در محیط in vivo
	۱-۶-۱- نمونه های از ژن درمانی HSC در محیط in vivo، انتقال HSC با استفاده از حامل های
۱۹	ویروسی مرتبط با آدنو (شکل ۵-۱)
۲۰	۲-۶-۱- جمع بندی
۲۴	منابع

فصل دوم : تغییرات ژنتیکی موثر در سلول های بنیادی بمنظور درمان بیماری های

خونی مانند بتا تالاسمی

۲۶	۱-۲- مقدمه
۲۶	۲-۲- تنظیم ژن گلوبین در طول رشد
۳۰	۳-۲- β -هموگلوبینوپاتی: علائم بالینی و روش های درمان

۳۳	۴-۲-۳	دستاوردهای جدید درمانی برای β -هموگلوبینوپاتی
۳۶	۵-۲	استراتژی های مبتنی بر حامل های لنتی ویروسی
۳۶	۱-۵-۲	استراتژی های افزودن ژن
۳۶	۱-۱-۵-۲	HPV569 (LG001)
۳۸	۲-۱-۵-۲	BB305 (HGB-204, HGB-205 و HGB-205)
۳۸	۳-۱-۵-۲	TNS9.3.55 (NCT01639690)
۳۹	۴-۱-۵-۲	GLOBE (NC702453477)
۳۹	۵-۱-۵-۲	Lenti- β AS3-FB (NCT02247843) و sGbG (NCT02186418)
۴۲	۲-۵-۲	باز فعال سازی بیان ژن γ -گلوبین جنینی از طریق کاهش بیان BCL11A توسط shRNA
۴۰	۳-۵-۲	باز فعال سازی بیان ژن γ -گلوبین جنینی از طریق دستکاری ساختار کروماتین مربوط به جایگاه
۴۳		β -گلوبین
۴۴	۴-۵-۲	تنظیم کاهش بیان β^S -گلوبین
۴۴	۶-۲	استراتژی های مبتنی بر ویرایش ژنوم
۴۵	۱-۶-۲	استراتژی های اصلاح ژن
۴۶	۲-۶-۲	باز فعال سازی بیان ژن γ -گلوبین جنینی توسط کاهش بیان BCL11A از طریق ویرایش ژنوم
۴۷	۳-۶-۲	باز فعال سازی بیان ژن γ -گلوبین جنینی توسط تولید مجدد کاهش های HPFH

۴۵ منابع

فصل سوم : سلول های بنیادی و کنترل ژنتیکی آن ها در درمان ناباروری

۵۲	۱-۳	مقدمه
۵۳	۲-۳	سلول های بنیادی امیدی برای درمان ناباروری
۵۴	۳-۳	انواع سلول های بنیادی براساس قدرت تکثیر و تمایز
۵۶	۴-۳	انواع مختلف سلول های بنیادی مورد استفاده در درمان ناباروری
۵۶	۱-۴-۳	سلول های بنیادی جنینی یا ESC ها
۵۷	۲-۴-۳	سلول های بنیادی مزانشیمی یا MSC ها
۵۷	۳-۴-۳	سلول های بنیادی حاصل از بافت های خارج جنینی
۵۷	۴-۴-۳	سلول های بنیادی پرتوان القایی یا iPSC ها
۵۸	۵-۴-۳	سلول های بنیادی اسپرماتوگونیال یا SSC ها
۶۱	۵-۳	سلول های زیای اولیه (PGC)
۶۱	۱-۵-۳	مسیرهای سیگنالینگ مسئول القا و ابقای PGCs
۶۴	۲-۵-۳	استخراج PGC از سلول های پرتوان و تولید گامت

۶۶	۶-۳- نارسایی زودرس تخمدان و ناباروری
۷۰	۷-۳- سندرم کلاین فلتز و ناباروری
۷۴	منابع

فصل چهارم : پروفایل بیان ژنی سلول های بنیادی سرطانی برای پیش بینی درمان

۷۶	۱-۴- مقدمه
۷۷	۲-۴- مسیرهای سیگنالینگ مشترک بین سلول های بنیادی (SCs) و سلول های بنیادی سرطانی (CSCs)
۸۰	۳-۴- سلول های استروما
۸۰	۱-۳-۴- فیبروبلاست های مرتبط با سرطان
۸۲	۲-۳-۴- آدیپوسیت ها
۸۳	۳-۳-۴- سلول های Perivascular
۸۳	۴-۳-۴- CSCs و فرار از پاسخ ایمنی
۸۴	۵-۳-۴- ماکروفاژهای مرتبط با تومور
۸۴	۶-۳-۴- سلول های سرکوبگر حاصل از میلوئید
۸۵	۷-۳-۴- سلول های T تنظیمی
۸۵	۸-۳-۴- سلول های کشنده طبیعی
۸۵	۹-۳-۴- سایر سلول های استروما
۸۶	۴-۴- هیپوکسی
۸۶	۵-۴- ماتریکس خارج سلولی
۸۹	۶-۴- مثالی از استراتژی های درمانی سرطان
۷۵	۷-۴- بیان ژن مرتبط با سلول بنیادی سرطانی به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای پاسخ به ایمنی پریدن ONC201
۹۱	رده ی اولی در تومورهای جامد
۹۲	۱-۷-۴- مقدمه
۹۲	۲-۷-۴- مواد و روش ها
۹۲	۱-۲-۷-۴- کشت سلولی و معرف ها
۹۳	۲-۲-۷-۴- کشت توموروسفر
۹۳	۳-۲-۷-۴- سلول های گلیوبلاستومای گرفته شده از بیماران
۹۳	۴-۲-۷-۴- پروفایل بیان ژن و آنالیز شبکه
۹۳	۵-۲-۷-۴- RT-PCR کمی (qRT-PCR)
۹۴	۶-۲-۷-۴- وسترن بلات

۷-۲-۷-۴- داده های آنالیز بیان ژن به دست آمده از ژنومیک حساسیت دارو در تست رده سلولی (GDSC)

۹۴- سرطانی

۹۵- ۸-۲-۷-۴- سایر آنالیزهای آماری

۹۵- ۳-۷-۴- نتایج

۹۵- ۱-۳-۷-۴- ONC201 بیان ژن مرتبط با سلول های بنیادی را تنظیم می کند

۹۸- ۲-۳-۷-۴- CSC, ONC201 را در تومورهای گلیوبلاستوما و پروستات هدف می گیرد

۱۰۰- ۳-۳-۷-۴- مهار CSC ها در سلول های توموری دارای مقاومت اکتسابی به ONC201 رخ نمی دهد

۱۰۱- ۴-۳-۷-۴- بیان CSC در تومورهای جامد به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای پاسخ به ONC201

۱۰۴- ۴-۷-۴- بحث

۱۰۶- منابع

فصل پنجم : کاربرد سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان تومورهای مغزی مانند سرطان گلیوبلاستوما و پروفایل ژنی موثر در تمایز یابی آن ها

۱۰۸- ۱-۵- گلیوبلاستوما و چالش های درمان آن

۱۰۹- ۲-۵- ویژگی های بیولوژیکی سلول های بنیادی مزانشیمی

۱۱۱- ۳-۵- سلول های بنیادی گلیوما و نشانگرهای سلولی آن ها

۱۱۱- ۱-۳-۵- روش های شناسایی و جداسازی

۱۱۴- ۴-۵- سلول های بنیادی مزانشیمی مرتبط با گلیوما

۱۱۵- ۵-۵- گرایش اختصاصی MSC ها به تومورها

۱۱۵- ۶-۵- درمان های گلیوما بر اساس MSC

۱۱۶- ۱-۶-۵- ایمونوتراپی

۱۱۶- ۲-۶-۵- درمان به وسیله پروتئین های خودکشی سلولی

۱۱۹- ۳-۶-۵- درمان های بر پایه ویروس ها

۱۲۰- ۴-۶-۵- درمان بر پایه فاکتورهای سایتوتوکسیک

۱۲۱- ۵-۶-۵- درمان های ضد رگ زایی

۱۲۱- ۶-۶-۵- انتقال میکروRNA ها به وسیله MSC ها

۱۲۳- ۷-۵- چالش های بالقوه درمان گلیوما با استفاده از MSC ها

۱۲۳- ۱-۷-۵- بدخیم شدن سلول های بنیادی مزانشیمی

۱۲۴- ۲-۷-۵- سرکوب ایمنی به واسطه MSC

۱۲۵- منابع

فصل هشتم : استراتژی های تمایز سلول های بنیادی پالپ دندان به سلول های عصبی و ژن های تاثیرگذار در این مسیر

- ۱۲۸- ماهیت و جایگاه پالپ دندان ۱۲۸
- ۱۳۰- نشانگرهای مولکولی سلول های بنیادی پالپ دندان ۱۳۰
- ۱۳۲- جداسازی، کشت و سرما نگهداری سلول های بنیادی پالپ دندان ۱۳۲
- ۱۳۵- استراتژی های مورد استفاده برای تمایز عصبی سلول های بنیادی پالپ دندان ۱۳۵
- ۱۴۰- مطالعات In Vivo ۱۴۰
- ۱۴۰- استفاده از سلول های بنیادی پالپ دندان در درمان آسیب های مغزی ۱۴۰
- ۱۴۲- استفاده از سلول های بنیادی پالپ دندان در درمان آسیب های نخاعی ۱۴۲
- ۱۴۳- استفاده از سلول های بنیادی پالپ دندان در ترمیم شبکه و درمان آسیب های چشمی ۱۴۳
- ۱۴۸- منابع ۱۴۸

فصل هفتم : تازه های استفاده از سلول های بنیادی در درمان بیماری های پوستی و ارائه ی پروفایل ژنی گزارش شده

- ۱۵۰- پوست ۱۵۰
- ۱۵۰- ۱-۱-۷- پیری پوست ۱۵۰
- ۱۵۲- ۲-۱-۷- بازسازی پوست ۱۵۲
- ۱۵۳- ۲-۲-۷- نقش سلول های بنیادی در بهبود زخم و آسیب های پوستی ۱۵۳
- ۱۵۴- ۳-۲-۷- نقش بافت چربی در ساختار پوست ۱۵۴
- ۱۵۵- ۱-۳-۷- پردازش نمونه های لیپو اسپیرات برای جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی مطلوب ۱۵۵
- ۱۵۵- ۲-۳-۷- جداسازی سلول های بنیادی از بافت چربی ۱۵۵
- ۱۵۸- ۳-۳-۷- از Lipoaspirate تا سلول های بنیادی Adipose-Derived ۱۵۸
- ۱۵۹- ۴- ۳-۷- برنامه های کاربردی در درمان بیماری های پوستی توسط سلول های بنیادی بافت چربی ۱۵۹
- ۱۶۰- ۴-۷- روش تفکیک سلول های بنیادی از سایر سلول ها ۱۶۰
- ۱۶۱- ۵-۷- خواص و نقش سلول های بنیادی مزانشیمال در مدیریت بیماری های پوستی ۱۶۱
- ۱۶۱- ۱-۵-۷- MSC ها و منابع آن ها ۱۶۱
- ۱۶۴- ۲-۵-۷- ویژگی های ایمنی MSC ها ۱۶۴
- ۱۶۴- ۳-۵-۷- عملکرد پاراکرین MSC ها ۱۶۴
- ۱۶۴- ۴-۵-۷- استفاده های بالینی MSC ها در پوست ۱۶۴
- ۱۶۸- ۶-۷- دستاورد های سلول های بنیادی در درمان برخی از بیماری های پوستی ۱۶۸
- ۱۶۸- ۱-۶-۷- اپیدرمولیز بلوزا ۱۶۸