reached the practical stage. Microbial hormones have been shown to increase the production of beneficial secondary metabolites such as antibiotics as well as to inhibit the production of harmful secondary metabolites by human, animal, and plant pathogenic microbes. According to the importance and role of microbial hormones and very little research in this field, extensive and fundamental research on microbial hormones can be done. The results of this research can be used in medical microbiology to prevent microbial pathogenicity and in microbial biotechnology to produce commercially valuable metabolites.

Key words: Hormone, Metabolite, Medical Microbiology, Microbial Biotechnology.

پتانسیل درمانی سلولهای بنیادی

The therapeutic potential of stem cells

فیونا ام. وات و رایان آر. دریسکل

انگلستان، کمبریج، دانشگاه کمبریج، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی ولکام تراست (Welcome Trust)

علیرضا طالب‌زاده*

ارومیه، آموزش و پرورش استان آذربایجان غربی

چکیده

در سالهای اخیر سلول های بنیادی نه فقط در بین محافل علمی و پزشکی بلکه در میان سیاستمداران، گروه های مذهبی و دانشمندان علم اخلاق نیز مورد توجه و علاقه شدید قرار گرفته است. در اینجا ما انواع مختلف سلولهای بنیادی را که توصیف شده اند و همچنین منشا آنها را در بافت های بالغ و جنینی و قدرت تمایز آنها در بدن موجود زنده و محیط کشت به اختصار بیان می کنیم. در اینجا تعدادی از کاربردهای درمانی اخیر سلولهای بنیادی را با شناسایی مشکلات و مسایل رویارو به هنگام انتقال از اصول مستند و اثبات شده در آزمایشگاه به کاربردهای عملی درمانی گسترده، بررسی می کنیم. علی رغم اینکه تعدادی از عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی تعیین کنندۀ خواص سلول های بنیادی شناسایی شده اند، با این وجود مطالب زیادی برای دانستن اینکه این عوامل چگونه با یکدیگر تعامل و واکنش دارند وجود دارد. آگاهی فزاینده ای نسبت به اهمیت عوامل محیطی در کنترل و تنظیم رفتار سلول های بنیادی به وجود آمده است و اینها از طریق ترسیم سلول های بنیادی در بدن موجود زنده و خلق دوباره آنها در محیط زندگی مصنوعی در آزمایشگاه در حال کشف شدن هستند. درمان های جدید که بر اساس پیوند سلول های بنیادی یا سلول های بنیادی درونی (درونزاد) انجام می گیرد در مراحل اولیه اند که زمینه های نوظهوری هستند. همچنین اکتشاف داروهای جدید بر اساس سلول های پرتوان خاص یک بیمار و سلول های بنیادی سرطان صورت می گیرد. چیزی که مطالعه سلول های بنیادی را اینقدر هیجان انگیز می کند قدرت فوق العاده بالقوه آنها برای سلامتی انسان و ایجاد فرصت هایی برای مطالعه و تحقیقات بینابینی است.

واژه های کلیدی: سلول های بنیادی بالغ (بزرگسال)، سلول های ES، سلول های iPS، درمانهای سلول محور، کشف دارو

* مترجم مسئول: **پست الکترونیکی**: talebov@yahoo.com

مقدمه: سلول های بنیادی چیست؟

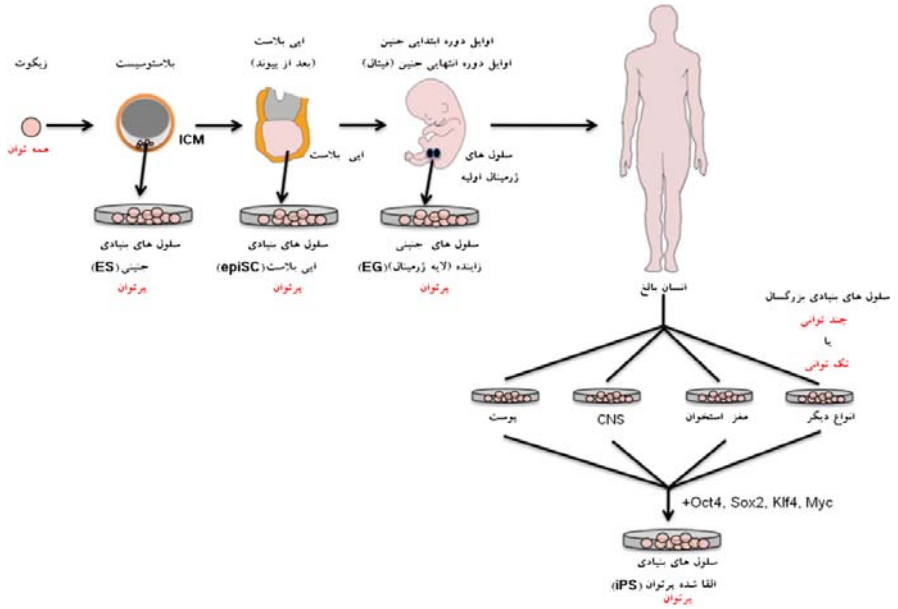
بدن انسان بیش از ۲۰۰ نوع مختلف سلول دارد که به صورت بافت ها و اندام ها سازمان یافته تا تمام کارکردها و وظایف مورد نیاز را برای تولید مثل و حیات فراهم کند. از نظر تاریخی زیست شناسان عمدتا به اتفاقاتی که قبل از تولد رخ می دهد علاقمند بوده اند. نیمه دوم سدۀ بیستم دوران طلایی برای زیست شناسی رشد به حساب می آید چرا که کنترل مسیرهای تنظیم کننده ی کلیدی ویژگیها و مورفوژنز (ریخت زایی) بافت ها در سطح مولکول تعریف می شوند. (آریاس[1] ۲۰۰۸). منشأ علاقه به مطالعه ی سلول سلول های بنیادی بیشتر ریشه در فهم این مسأله داشت که

[1] Arias

بافت ها چگونه در دوران بلوغ خود به حیات ادامه می دهند تا فهم اینکه انواع سلولها چگونه در جنین به وجود می آیند. از نظر تاریخی علاقه به بافت های بالغ در حیطه تخصص آسیب شناسان کمتر شد و گرایش به سمتی پیدا کرد که در حیطه بیماریها مخصوصاً سرطان قرار می گیرد.

از مدت ها پیش این نکته روشن شده بود که در داخل یک بافت یکنواختی سلولی وجود ندارد، به عبارتی سلول ها ناهمسان و ناهمگن هستند: در تعدادی از بافت ها مانند خون، پوست بیرونی و بافت پوششی (اپیتلیوم) روده ها، سلول های تمایز یافته دوره ی زندگی کوتاهی دارند و قادر به نوسازی خود نیستند. این مشاهده منجر به پیدایش این مفهوم شد که چنین بافت هایی از طریق سلول های بنیادی به حیات ادامه می دهند و به عنوان سلول هایی تعریف می شوند که از قدرت نوسازی گسترده ای برخوردارند و توانایی تولید سلول های دختری تمایز یافته را دارند (لاجتا ۱۹۷۹). چنین سلول هایی فقط دودمان های تمایز یافته ای تولید می کنند که برای بافت مسکون آن مناسب می باشد و بنابراین تحت عنوان چندتوانی یا تک توانی به آنها اشاره می شود (شکل ۱).

در اوایل مطالعه روی سلول های بنیادی، پژوهشگران بین سه نوع از بافت ها تمایز قایل شدند: گروهی مانند پوست بیرونی با سرعت بالای تغییر سلول های تمایز یافته، گروهی مانند مغز که قادر به نوسازی خود نیست؛ و گروهی مانند کبد که در آن سلولها تقسیم شده و دو گروه سلولهای دختری مشابه از نظر نقش را به وجود می آورند (لبلاند ۱۹۶۴ (Leblond)؛ هال (Hall) و وات ۱۹۸۹ (Watt)). در حالی که این حقیقت همچنان پابرجاست که بافت های بالغ مختلف بر اساس نسبت سلولهای تکثیر شونده و ماهیت بخش تمایز یافته متفاوت اند، در سال های اخیر معلوم شده است که تعدادی از بافت های فاقد قدرت خودنوسازی سلولهای بنیادی دارند (ژائو (Zhao) و همکاران ۲۰۰۸) و دیگر بافت ها نیز ناهمگنی سلولی دارند که قبلاً ناشناخته بود (زارت (Zaret) و گرومپ ۲۰۰۸ (Grompe)).



شکل ۱- منشأ سلول های بنیادی. سلول هایی تحت عنوان پرتوان توصیف می شوند که بتوانند تمام انواع سلول های موجود زنده بالغ را به وجود آورند. بعلاوه اگر این سلولها بافت های خارج جنینی دیگری را تشکیل دهند به عنوان همه توان توصیف می شوند. سلول های بنیادی چندتوانی این قابلیت را دارند که تمام انواع سلول های تمایز یافته یک بافت نمونه را تشکیل دهند. در مواردی یک بافت شامل تنها یک دودمان تمایز یافته دارد و سلول های بنیادی که یک سلسله را حفظ می کنند به عنوان تک توان توصیف می شوند. مانند سلول های بنیادی اسپرماتوگونی که قبل از تولد در بدن موجود زنده تک توان بوده، اما در محیط کشت پرتوان هستند (یانیش[1] و یانگ[2] ۲۰۰۸). CNS، سیستم اعصاب مرکزی؛ ICM، توده سلولی درونی.

[1] Jaenisch
[2] Young

این به این معنی نیست که تمام بافت ها به وسیله سلول های بنیادی به حیات ادامه می دهند؛ برای مثال در لوزالمعده شواهد نشان دهنده وجود یک بخش سلولهای بنیادی متمایز را می توان یافت (دور (Dor) و همکاران ۲۰۰۴).

علت تأخیر شدن زمانی طرح سلولهای بنیادی به عنوان یک رشته تحقیقاتی این است که در سالهای اولیه وقت و انرژی زیادی برای تلاش جهت تعریف سلولهای بنیادی و بحث بر سر اینکه آیا یک سلول خاص واقعاً یک سلول بنیادی است صرف شد (وات ۱۹۹۹).

مضافاً سایر ویژگیهای سلول های بنیادی که اکثریت بر آن اتفاق نظر دارند از جمله کم ونادر بودن، توانایی تقسیم غیرمتقارن یا گرایش به تقسیم به صورت غیرمتناوب در تعریف دخیل شده بود، به طوری که اگر یک سلول بنیادی این ویژگیهای اضافی را از خود نشان نمی داد از لیست سلول های بنیادی کنار گذاشته می شد. بعضی پژوهشگران هنوز در باره این تعاریف مطمئن نیستند و سعی می کنند شانس خود را از طریق توصیف یک سلول به عنوان یک سلول بنیادی مبدأ افزایش دهند. امّا این تلاش فایده چندانی ندارد. کاربرد اصطلاح سلول پیش ساز و یا سلول تقویت کننده انتقال باید برای سلولی نگه داشته شود که مخزن سلول بنیادی را ترک کرده امّا هنوز توانایی تقسیم سلولی و تمایز را دارا باشد (پاتن (Potten) و لافلر ۲۰۰۸ (Loeffler)).

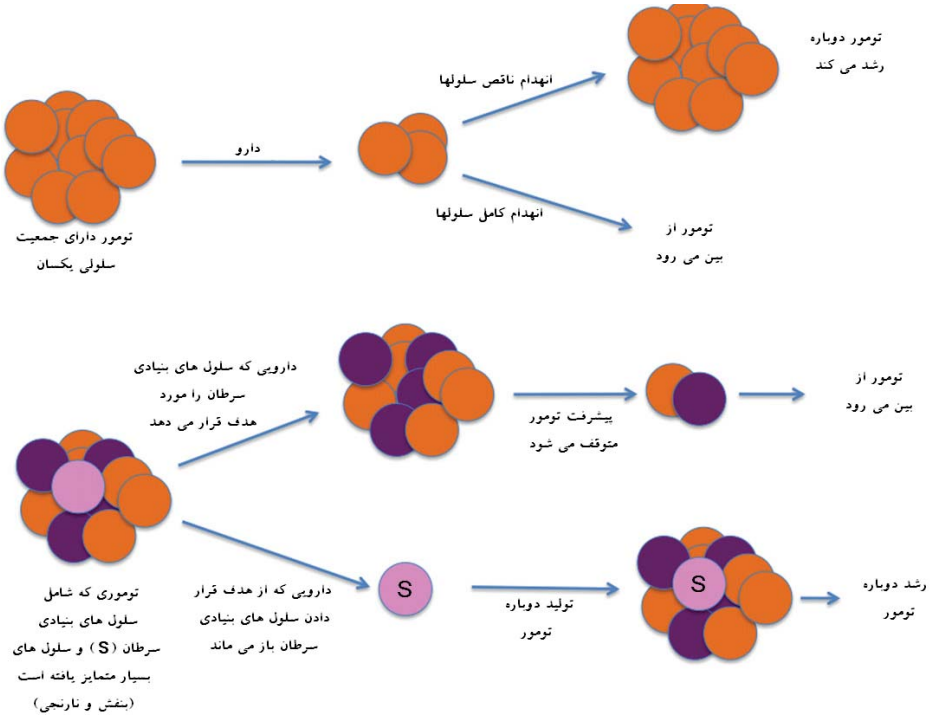
با نگاه به تعدادی از مجموعه مقالات و بررسی های گذشته که تحت عنوان چکیده های کنفرانس های سلول های بنیادی نگارش یافته اند هرکس به طور مرتب مقالاتی را درباره موضوع سلول های بنیادی سرطان می یابد (مک کولاچ (McCulloch) و همکاران ۱۹۸۸). امّا فقط در سالهای اخیر است که این سلولها توجه زیادی را به خود جلب کرده اند (ریا (Reya) و همکاران ۲۰۰۱؛ کلارک (Clarke) و همکاران ۲۰۰۶؛ دیک ۲۰۰۸ (Dick)). این تعریف به مفهوم سلول های بنیادی بافت طبیعی بسیار شبیه است یعنی اینکه سلولها در تومور ها ناهمگن هستند، تنها تعدادی شامل سلول های بنیادی سرطان یا سلول های به وجودآورنده تومور، توانایی حفظ و رشد دوباره را بعد از شیمی درمانی حفظ می کنند. مفهوم سلول بنیادی سرطان مفهومی مهم است چرا که رویکردهای جدیدی را برای درمانهای ضدّ سرطان ارائه می‌دهد (شکل ۲).

در مورد سلول های بنیادی بافت، نکته مهم این است که تحقیقات سلول های بنیادی سرطان با بحث و جدل درباره تعاریف متوقف نمی شود. اینکه در بعضی تومورها تمام سلولها از نظر نقش و کارکرد برابرند تا حدود زیادی محتمل است، و هیچ شکی وجود ندارد که سلول های توموری، مانند سلول های بنیادی طبیعی تحت شرایط آزمایش رفتارهای متفاوتی نشان می دهند (کوینتانا (Quintana) و همکاران ۲۰۰۸)

اصول به وجود آمدن تومور (هان[1] و واینبرگ[2] ۲۰۰۲)؛ تومورها از طریق تجمیع جهش های تومورزا ایجاد می شود به حد کافی ناهمگنی سلولی را توجیه نمی کند، و نشانگرهای سلو لهای بنیادی در سرطان های خاص قبلاً توصیف شده اند (سینگ[3] و همکاران ۲۰۰۴، بارابی[4] و همکاران ۲۰۰۷؛ اوبراین[5] و همکاران ۲۰۰۷). در حالی که اخیراً زمینه و حیطه ی سلول های بنیادی سرطان (دوباره کشف شده) در مراحل ابتدایی است، از قبل روشن است که یک سلول بنیادی سرطانی لزوما یک سلول بنیادی طبیعی که جهش های توموری کسب کرده نیست. در حقیقت مدارک تجربی وجود دارد که سلول های به وجود آورندهٔ سرطان از نظر ژنتیکی می توانند سلولهای پیش ساز تغییر یافته باشند (کلارک و همکاران ۲۰۰۶).

علاوه بر سلول های بنیادی بافت بالغ، سلول های بنیادی می توانند از موش و جنین پیش پیوندی استخراج شده و به عنوان سلول های تمایز نیافته در محیط کشت پرورش داده شوند (شکل ۱). چنین سلول های بنیادی جنینی (ES) توانایی تولید تمام سلول های تمایز یافته بزرگسالان را دارد و بنابراین به عنوان پرتوان توصیف می شوند (شکل ۱). سلول های بنیادی جنینی از توده سلول های درونی بلاستوسیست مشتق می شوند و به دنبال کشف آنها در سال ۱۹۸۱ (ایوانز[6] و کوفمن[7] ۱۹۸۱؛ مارتین[8] ۱۹۸۱) برای برای اهداف مربوط به ژن ها به کار برده شده اند به طوری که انقلابی در زمینه ژنتیک موشها به وجود آورده اند.

[1] Hahn
[2] Weinberg
[3] Singh
[4] Barabe
[5] O'Brien
[6] Evans
[7] Kaufman
[8] Martin



شکل ۲- فرضیه سلول های بنیادی سرطان. تومورهای بالایی به صورتی نشان داده می شود که شامل توده یکنواخت سلول ها بوده در حالی که تومورهای پایینی شامل هم سلول های بنیادی سرطان و هم سلول های بیشتر متمایز یافته است. شیمی درمانی موفق یا ناموفق بر اساس رفتار سلول ها در داخل تومورها تفسیر می شود.

در سال ۱۹۹۸، گزارش شد که سلول های بنیادی می تواند از بلاستوسیست های انسان مشتق شوند (تامسن[1] و همکاران ۱۹۹۸)، که این منجر به آغاز فرصت های بزرگی شد که برای درمانهای مبتنی بر پایه سلول های بنیادی، اما همچنین باعث بروز بحث و جدل شد چرا که سلول هایی که از جنین های لقاح یافته در محیط آزمایشگاه استحصال می شوند می توانند پتانسیل تولید یک انسان را دارا باشند. جالب اینکه درست همان طور که تحقیق روی سلول های بنیادی بافت بالغ ارتباط نزدیکی با پژوهش روی حالت های بیماری، بویژه سرطان دارد این مسأله برای سلول های بنیادی جنینی نیزمصداق دارد. سالها قبل، تولید سلول های بنیادی جنینی یعنی تمایز سلول های مشتق شده از سرطان های عظیم در محیط ازمایشگاهی که به عنوان سلول های جنینی سرطان شناخته می شوند مدل مهمی برای مطالعه انتخاب دودمان را فراهم کرد (آندروز[2] و همکاران ۲۰۰۵).

بلاستوسیست ها تنها منبع سلول های بنیادی جنینی پرتوان نیستند (شکل ۱). سلول های بنیادی اپی بلاست پرتوان که به طور خلاصه epiSC نامیده می شوند می توانند از اپی بلاست پس پیوندی جنین موش مشتق شوند (برونز[3] و همکاران ۲۰۰۷؛ تزار[4] و همکاران ۲۰۰۷). مطالعات اخیر درباره شکل و وضعیت ژنها نشان می دهد که سلول های بنیادی جنینی انسان بیشتر به epiSC شبیه ترند تا به سلول های بنیادی جنینی موش (تزار و همکاران ۲۰۰۷). سلول های بنیادی پرتوان می توانند از سلول های جنسی اولیه (سلول های EG) یعنی پیش سازهای گامت های بزرگسال مشتق شوند که از خانواده ی سلول های پیکری در رشد اواخر دوره جنینی تا اوایل رشد جنین هستند (کر[5] و همکاران ۲۰۰۶).

اگرچه در گذشته گرایش غالب این بوده است که سلول های بنیادی جنینی به عنوان پرتوان و سلول های بنیادی بالغ به عنوان سلول هایی توصیف شوند که دامنه ی محدودتری از گزینه های تمایز دارا هستند امّا سلول های بالغ در پاره ای شرایط می توانند سلول های نابالغی تولید کنند که میان سه لایه سلولی زاینده اولیه (اکتودرم، مزودرم

[1] Thomson
[2] Andrews
[3] Brons
[4] Tesar
[5] Kerr

و اندودرم) تمایز ایجاد کنند. سلول های بالغ می توانند برای یک وضعیت پرتوان از طریق انتقال هسته به سیتوپلاسم یک اووسیت (گوردن[1] و همکاران ۱۹۵۸؛ گوردن و ملتون[2] ۲۰۰۸) و یا ترکیب با یک سلول پرتوان دوباره برنامه ریزی شوند (میلر[3] و رادل[4] ۱۹۷۶). معروفترین مثال از شبیه سازی به وسیله انتقال یک هسته سلول پیکری به یک اووسیت، خلق گوسفند دالی است (ویلموت[5] و همکاران ۱۹۹۷). در حالی که این فرآیند همچنان ناکارآمد است، اما تعدادی کاربردهای غیرمنتظره مانند شبیه سازی گونه های در معرض انقراض و حیوانات خانگی با این روش انجام شده است.

حجم زیاد گزارش های تقریباً ۱۰ سال گذشته نشان داد که سلول های بالغ تعداد زیادی از بافت ها اگر در یک محیط جدید بافتی قرار گیرند می توانند به انواع سلولها تمایز یابند. چنین مطالعاتی در زمان حاضر تا حد زیادی بی اعتبار شده است اگرچه هنوز مثال های واقعی از تمایز سلولهای بالغ از قبیل آنچه هنگام تلفیق سلول های خونی با هپاتوسیت ها در خلال ترمیم کبد آسیب دیده اتفاق می افتد وجود دارد (آندرسون[6] و همکاران ۲۰۰۱؛ یانیش[7] و یانگ ۲۰۰۸). علاوه بر این سالهای زیادی است که معلوم شده دوزیست های دُم دار بالغ می توانند دست و پا یا لنز چشم خود را بعد از جراحت بازسازی کنند؛ این مستلزم تمایززدایی و طی مراحل تمایزیابی مجدد درونی به صورت متوالی است (بروکس[8] و کومار[9] ۲۰۰۵).

مطالعات اولیه درباره انتقال هسته های پیکری نشان داد که سلول های بالغ می توانند برای پرتوانی دوباره برنامه ریزی شوند. با این وجود با ظهور یک زمینه تحقیقاتی جدید به نام سلول های بنیادی تحریک شده (iPS)، کاربردهای عملی و مکانیکی تحریک پرتوانی در سلول های بالغ تنها در ۲ یا ۳ سال اخیر آشکار شده است. گزارشی جدید نشان داد که انتقال ماده ژنتیکی از یک سلول به سلول دیگر از طریق یک ویروس میانجی فیبروبلاست های موش دارای عامل های رونویسی (Oct-3/4, Sox2, KLF4 و-c MycYشکل ۱) خاص سلول های بنیادی جنینی، می توانند فیبروبلاست ها را برای پرتوان شدن تحریک کنند (تاکاهاشی[10] و یاماناکا[11]ا ۲۰۰۶). از آن زمان پیشرفت سریعی حاصل شده است: سلول های iPS می توانند از سلول های انسان بالغ تولید شوند (تاکاهاشی و همکاران ۲۰۰۷؛ یو[12] و همکاران ۲۰۰۷؛ پارک[13] وهمکاران ۲۰۰۸ الف)؛ سلول هایی از رشته ای از بافت ها می توانند دوباره برنامه ریزی شوند (آسن[14] و همکاران ۲۰۰۸؛ آوی[15] و همکاران ۲۰۰۸)؛ و سلول های iPS می توانند از بیمارانی با امراض خاص تولید شوند (دیموس[16] و همکاران ۲۰۰۸؛ پارک و همکاران ۲۰۰۸ب). تعداد عامل های رونویسی که برای تولید سلول های iPS لازم است کاهش یافته (کیم[17] و همکاران ۲۰۰۸)؛ و کارآیی نسل سلول های iPS افزایش یافته است (ورنیگ[18] و همکاران ۲۰۰۷)؛ و روشهای ابداع شده نیازمند به حامل های رتروویروسی را غیر ضروری می کند (اوکیتا[19] و همکاران؛ استاتفیلد[20] و همکاران ۲۰۰۸). این پیشرفت های جدید برای آینده ی کاربردهای درمانی خیلی مهم هستند چرا که موش های اولیه تولید شده از سلول های iPS تومورهایی با فراوانی بالا تولید کردند (تاکاهاشی و یاماناکا ۲۰۰۶؛ یاماناکا ۲۰۰۷). بی شک این هیجان انگیزترین و پرسرعت ترین زمینهٔ پژوهش روی سلول های بنیادی سال های اخیر است.

کاربردهای جدید درمانی سلول های بنیادی

پیوند سلول های بنیادی خون ساز (هماتوپوئیتیک) قدیمی ترین درمان به وسیله سلول های بنیادی، که از نظر درمانی کاربرد گسترده دارد، محسوب می شود (پری[21] و لینچ[22] ۱۹۹۶؛ اوستین[23] و همکاران ۲۰۰۸). سلول های بنیادی از مغز استخوان، خون محیطی یا بند ناف به دست می آید. برای بعضی کاربردها سلول های خود فرد بیمار پیوند زده می شود. با این وجود پیوند سلول بنیادی غیرمشابه در حال حاضر فرآیندی معمول برای درمان نارسایی مغز استخوان و تومورهای خونی از قبیل لوسمی است. سلول

[1] Gurdon
[2] Melton
[3] Miller
[4] Ruddle
[5] Wilmut
[6] Anderson
[7] Jaenisch
[8] Brockes
[9] Kumar

[10] Takahashi
[11] Yamanaka
[12] Yu
[13] Park
[14] Aasen
[15] Aoi
[16] Dimos
[17] Kim
[18] Wernig
[19] Okita
[20] Stadtfeld
[21] Perry
[22] Linch
[23] Austin

های بنیادی اهدایی برای تشکیل کارکرد ایمنی در چنین بیمارانی به دنبال قرار گرفتن در معرض اشعه یا شیمی درمانی استفاده می شود. در بریتانیا چارچوب قوانین برای پیوند مغز استخوان که در محل قرار داده می شود اینک محدوده ی گسترده ای دارد و سایر بافت ها و اندامها را هم در بر می گیرد (اوستین و همکاران، ۲۰۰۸).

دو مزیت درمان با سلول های بنیادی خون ساز عبارت اند از عدم نیاز به ازدیاد سلولها در محیط کشت یا بازسازی ساختار یک بافت چند سلولی قبل از پیوند این موانع برای تولید اپیدرمیس شده برای تهیه خودپیوندها جهت بیمارانی با زخم های عمیق مانند سوختگی های درجه ۳ برطرف شده است. مدارک معتبر در اواسط دهه ۱۹۷۰ به دست آمد که به دنبالش کاربردهای درمانی و تجاری به سرعت رشد کرد (گرین[1] ۲۰۰۸). با استفاده از یک رویکرد مشابه، سلولهای بنیادی با موفقیت برای بازسازی بینایی در بیمارانی که از تخریب شیمیایی قرنیه رنج می برند به کار برده شده اند (دلوکا[2] و همکاران ۲۰۰۶).

ازدیاد سلولهای بنیادی قرنیه و اپیدرمی انسان در خارج از بدن موجود زنده به طور متناوب شامل کشت در یک لایه مغذی سلولهای فیبروبلاستی موش در محیط کشت سرم گاوی است. در حالی که آشکارا استفاده از محصولات جانوری ترجیحاً اجتناب می شود مدارکی دال بر اینکه استفاده از آنها در ۳۰ سال اخیر روی بیماران دریافت کننده پیوند اثرات معکوس داشته یافت نشده است. مشکلات پیش رو که به وسیله درمان با سلول های بافت پوششی ایجاد می گردد شامل کارکرد بهبودیافته پیوند (برای مثال از طریق تولید حفره های اپیدرمی محل رشد مو) و سطوح بهبودیافته که روی آنها سلولها کشت شده و برای بیماران مورداستفاده قرار می گیرد. نیاز برای بهبودبخشی استخراج سلول های بنیادی منجر به تعامل تنگاتنگ بین جامعه سلول های بنیادی و مهندسان زیست شناسی شده است. در یک مورد اخیر نای یک بیمار از طریق پیوند یک بافت ساخته شده در محیط کشت از یک نای اهدایی سلول زدایی همراه که با سلول های مغز استخوان خود بیمار در یک جا کاشته شد و به شکل سلول های غضروفی تمایز یافته بود ترمیم شد (مکچیارانی[3] ۲۰۰۸).

مطالعات بالینی طی ۱۰ سال گذشته نشان می دهد که پیوند سلول های بنیادی پتانسیل درمان بیماریهای تخریب نورونی (عصبی) را دارد. آزمایشان کلینیکی شامل پیوند بافت مغز حاصل از جنین های سقط شده به بیماران دچار پارکینسون و بیماری هانتینگتون است (دانت[4] و همکاران؛ رایت[5] و بارکر[6] ۲۰۰۷). در حالی که تعدادی از موفقیت ها ها مورد توجه واقع شده اند با این وجود نتایج یکسان نبوده، آزمایشات بالینی بیشتر مستلزم انتخاب گزینشی بیماران است تا پیش بینی کنند که برای چه کسی مفید و برای چه کسی مثمر ثمر نخواهد بود. به طور آشکار گذشته از مخالفت برای استفاده از ماده جنینی در بیشتر جاها، چالش هایی عملی در رابطه با دسترسی و همگنی سلولهای پیوندزده شده وجود دارد و بنابراین درمانها با توده خالص سلول های بنیادی هدفی مهم و قابل وصول است (کونتی[7] و همکاران ۲۰۰۵؛ لوول[8] و همکاران ۲۰۰۶).

بدون رجوع به ژن درمانی هیچ ایده ای از درمان در دسترس سلول های بنیادی کامل نیست. در اینجا برخی از پیشرفت های عمده شامل درمان موفقیت آمیز کودکان با نقص اکتسابی تلفیقی شدید پیوسته به X است. امّا زمینه های درمان با ژن کامل در نتیجه تلفیق حامل های رترو ویروس در میان ژن های عامل سرطان LMO2 مبتلا به لوسمی میسر شد (گاسپر[9] و تراشر[10] ۲۰۰۵؛ پایک–اورزت[11] و همکاران ۲۰۰۷). آزمایشات بالینی از آن زمان دوباره شروع شده اند، و در یک مثال جالب از درمان با سلول های بنیادی یا ژنی ترکیبی، یک بیمار با ناهنجاری شدید اپیدرمی پیوند اپیدرم کشت شده ای دریافت کرد که در آن ژن نارسا بیرون از بدن ترمیم شده بود (ماویلیو[12] و همکاران ۲۰۰۶).

می بینید که چگونه حیطه پیوند سلول های بنیادی با ژن درمانی و مهندسی زیست شناختی گره خورده است. بی شک سلول های بنیادی پنانسیل هایی گسترده ای برای درمان بسیاری از بیماریهای انسان و تعمیر بافت های صدمه دیده از جراحت یا ناشی از کهولت فراهم می سازد.

[1] Green
[2] De Luca
[3] Macchiarini

[4] Dunnett
[5] Wright
[6] Barker
[7] Conti
[8] Lowell
[9] Gaspar
[10] Thrasher
[11] Pike-Overzet
[12] Mavilio

البته به طور بالقوه تلفیقی از خطرات، از بیماران درمانده گرفته تا دانشمندان مشتاق، پزشکان جاه طلب و فشارهای ناشی از سود و تجارت همچنان وجود دارد (لائو[1] ۲۰۰۸). بین کشورها توافق شده و قوانین اجباری وضع شده که الزامی بوده تا بیماران را از خطرات ناشی از توریسم سلول های بنیادی در دسترس از سایر کشورها در کشوری که تأیید نشده حفظ کند (هیون[2] و همکاران ۲۰۰۸).

سؤال های مهم در این حیطه چیست؟

در حال حاضر سه سؤال در تحقیقات روی سلول های بنیادی به طور گسترده ای مطرح می شود. تنظیم کننده های ژنتیکی و اپیژنتیکی محوری سلول های بنیادی چیست؟ چه عوامل محیطی و بیرونی هستند که بر نوسازی و تمایز سلول های بنیادی تاثیر می گذارد؟ و چگونه پاسخ به این دو سؤال می تواند برای فواید درمانی مورد استفاده قرار گیرد؟

کنترل کننده های کلیدی اپی ژنتیکی و ژنتیکی

از مدت ها قبل پیشرفت چشمگیری در تعریف جریان رونویسی و تغییرات اپی ژنتیکی مرتبط با پرتوانی حاصل شده است (یانیش و یانگ ۲۰۰۸). این زمینه تحقیقاتی در نتیجه پیشرفت های وسیع در آرایش تکنولوژی DNA، بیوانفورماتیک و زیست شناسی محاسباتی به سرعت در حال رشد است. جداسازی کروماتین به کمک هیبریداسیون DNA (ماتور[3] و همکاران ۲۰۰۸) برای شناسایی محل های مرتبط از عوامل رونویسی استفاده می شود و روش های بیوانفورماتیک برای تلفیق داده های حاصل از رویکرد های متفاوت توسعه یافته اند. همچنین واضح است که پرتوانی در پدیده های اپی ژنتیکی نهفته است و ظرفیت بالا برای توصیف فرآیندهای اپی ژنتیکی سلول های بنیادی جنینی و انواع دیگر سلولها رشد و گسترش داشته است (میسنر[4] ۲۰۰۸).

عوامل رونویسیOct4 ، نانوگ و Sox2 کلیدی هستند و حفظ پرتوانی سلول های جنینی بنیادی را بر عهده دارند.این عوامل متصل به ارتقادهنده های بیان خودشان هستند و یک چرخه خودتنظیمی را تشکیل داده و در بیان ژنهایی که گزینش دودمان را کنترل می کنند نقش دارند (یانیش و یانگ ۲۰۰۸؛ ماتور و همکاران ۲۰۰۸؛ سیلوا[5] و اسمیت[6] ۲۰۰۸). عوامل کلیدی رونویسی پرتوانی نیز به طور منفی یا مثبت میکرو RNAهای دخیل در تنظیم خودنوسازی و تمایز سلول های جنینی کنترل می کنند (مارسن[7] و همکاران ۲۰۰۸).

همزمان با کشف سازوکارهای اصلی که وضعیت پرتوانی سلول های بنیادی جنینی توجیه می کنند علاقه ی چشمگیری به فهم برقراری قدرت پرتوانی در سلول های بنیادی بالغ وجود دارد. به نظر می رسد تعدادی از سلولها آسانتر و سریعتر از دیگر سلولها به شکل iPS (سلول های بنیادی پرتوان القا شده/القایی) برنامه ریزی می شوند (آسن و همکاران ۲۰۰۸؛ آوی و همکاران ۲۰۰۸) و می توان حدس زد که این تفاوت بازتابی از توصیف داخلی ژنهای که ضروری برای برنامه ریزی دوباره است (هاچدلینگر[8] و همکاران ۲۰۰۵؛ مارکولکی[9] و همکاران ۲۰۰۹). دیگر زمینه زمینه نوظهور تحقیقاتی رابطه بین اپی ژنوم سلول های بنیادی پرتوان و سلول های سرطان است (میسنر ۲۰۰۸). تلاش های اولیه در توصیف "بنیادی" بودن از طریق مقایسه یافته های رونویسی سلول های بنیادی جنینی زمینه را برای مقایسه های بیشتر و پالایش شده هموار کرده اند (ایوانوا[10] ۲۰۰۲؛ رامالهو–سانتوز[11] ۲۰۰۲). توصیف جزئیات آن بسیار پیچیده است، این سؤال که "یک سلول بنیادی چیست؟" می تواند به صورت های تازه ای مطرح شود. چند پروژه تحقیقاتی از ریزآرایه ها در توصیف سلول واحد برای شناسایی نشانگرهای بنیادی سود برده اند (ینسن[12] و وات ۲۰۰۶).

یکی از گرایشات غالب در پژوهش های سلول های بنیادی استفاده از آنها در مدلسازی ریاضی است. این مساله در مفهوم صدای رونویسی به تصویر کشیده شده است: این فرضیه که تغییرات بین سلولی به جای تغییرات اجزاء ثابت جلوه ای از صدا در سطوح توصیفی ژن محسوب می شود (چانگ[13] و همکاران ۲۰۰۸). مطالعه با توده های شبیه سازی شده ی سلولهای نیایی خونساز نشان داده است که

[1] Lau
[2] Hyun
[3] Mathur
[4] Meissner

[5] Silva
[6] Smith
[7] Marson
[8] Hochedlinger
[9] Markoulaki
[10] Ivanova
[11] Ramalho-Santos
[12] Jensen
[13] Chang

نوسانات آهسته در سطوح پروتئین می تواند ناهمگونی سلولی ایجاد کند که برای تحت تاثیر قرار دادن اینکه یک سلول فرضی در راه مغز استخوان تمایز حاصل یابد یا در اریتروسیست، کفایت می کند (چانگ و همکاران ۲۰۰۸). همچنین از رویکرد ریاضیات در الگوسازی و مدلسازی تفاوت های مشاهده شده در رفتار سلول های زنده به طور فزآینده ای استفاده می شود. در مطالعه روی اپیدرم های بین فولیکولی موش های بالغ، مشاهده شد که سلول ها می تواند تقسیم شده و دو سلول تمایز نیافته، دو سلول تمایز یافته یا یکی از هر کدام را تولید کنند. به وضوح آشکار شد که این می تواند بر اساس رفتار تصادفی توده ای واحد از سلول ها بجای تایید انواع جداگانه از سلول بنیادی و پیش ساز توضیح داده شود (کلایتون[1] و همکاران ۲۰۰۷).

کنترل کننده های بیرونی

شواهدی قوی وجود دارد که نشان می دهد رفتار سلولهای بنیادی شدیداً تحت تأثیر محیط یا فضای اطراف آنهاست (شکل ۳).

بعضی جنبه های محیطی سلول های بنیادی شناخته شده روی فرجام و خودنوسازی سلولهای بنیادی تأثیر می‌گذارند که مرتبط به پروتئین های ماتریکس خارجی سلولی، در تماس مستقیم با سلول های مجاور و نیز در معرض عوامل پنهان و فیزیکی مانند اکسیژن، کشش و فشار محض هستند (وات و هوگان[2] ۲۰۰۰؛ موریسون[3] و اسپاردلینگ[4] ۲۰۰۸). شناسایی علایم محیطی کنترل کننده ازدیاد و تمایز سلول بنیادی اهمیت زیادی دارد، چرا که آن علایم می توانند برای بهبود تولید سلولهای بنیادی برای درمان تحت کنترل قرار گیرند.

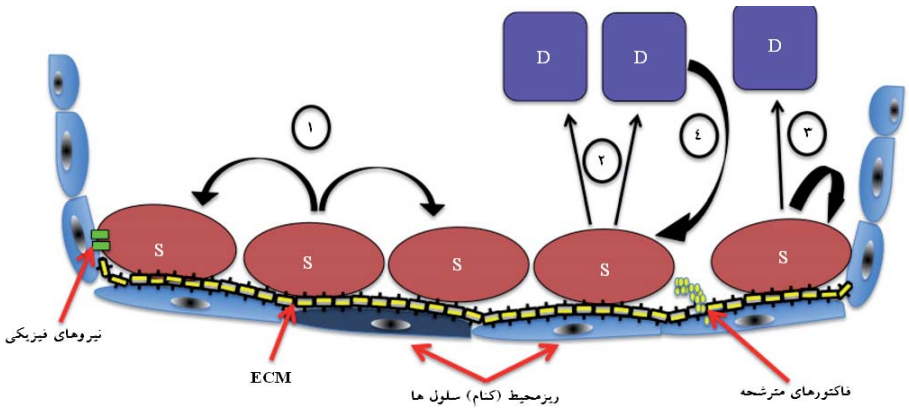
پیشرفت چشمگیری در هدایت سلول های بنیادی جنینی برای تمایز در طول رده ای خاص در محیط آزمایشگاهی حاصل شده است (کونتی و همکاران ۲۰۰۵؛ لوول و همکاران ۲۰۰۶؛ ایزومی[5] ۲۰۰۷). در محیط آزمایشگاهی و در جوندگان تعداد زیادی از مدل های گزینش دودمان از طریق سلول های بنیادی بافت بالغ وجود دارد (برای مثال وات و کالینز[6] ۲۰۰۸). روشن است که در بیشتر بافت ها مسیر های Erk و Akt تنظیم کننده های کلیدی برای تولید و حیات سلول ها هستند، در حالی که مسیرهایی مانند Wnt، Notch و Shh که از بتدا به وسیله تاثیرشان در رشد جنینی تعریف می شوند دوباره در بافت های بالغ برای تاثیر روی بازسازی و گزینش دودمان سلول های بنیادی به کار برده می شود. همچنین این مسیرهای کلیدی به طور متناوب در سرطان بازتنظیم می شوند (ریا و همکاران ۲۰۰۱؛ وات و کالینز ۲۰۰۸). در بررسی چگونگی کنترل تمایز نه تنها خود مسیرهای نشانگر مدنظر قرار می گیرد بلکه زمان، سطح و مدت یک سیگنال خاص هم باید در نظر گرفته شوند چرا که این متغیرها به شدت بر پاسخ های سلولی تاثیر می گذارند (سیلوا–وارگاس[7] و همکاران ۲۰۰۵). موضوع دیگر این است که تا چه حدی تمایز سلولهای بنیادی جنینی هدایت شده در محیط آزمایشگاهی اتفاقاتی را که در خلال تشکیل معمول جنین اتفاق می افتاد تکرار می کنند و اینکه آیا این عمل روی عملکرد سلولهای تمایز تاثیر دارد یا خیر (ایزومی و همکاران ۲۰۰۷).

برای ارائه یک تعریف کاملتر از قرارگاه سلول های بنیادی، پژوهشگران دو رویکرد متضاد و مکمل یکدیگر اتخاذ کرده اند: خلق دوباره کُنام در محیط آزمایشگاهی در سطح واحد سلول و مشاهده و بررسی سلول ها در بدن موجود زنده. شناسایی سلول ها در بدن موجود زنده به علت پیشرفت در استفاده از میکروسکوپ های هم کانون (confocal) با رزولوشن بالا و تصویربرداری دوفوتونی امکان پذیر است که حساسیت یافتن سلول ها و عمق بافت قابل مشاهده بسیار افزایش می یابد.

کاربردهای درمانی آتی تحقیقات سلول های بنیادی

شکی نیست که سلول های بنیادی پتانسیل درمان بسیاری از بیماریها، دردها و نارسایی های انسانی مانند کهولت، سرطان، دیابت، نابینایی و تخریب های عصبی را دارد. امّا باید در مورد زمان و مراحل ضروری انتقال درمانهای جدید در درمان واقعگرا بود: اینکه بتوان با القای سلول های بنیادی جنینی تمایز ماهیچه های قلب را فراهم کرد. اما این تنها یک قدم ناچیز در ترمیم قلب است؟ مشکلات و نگرانی های اساسی (کارایی، سلامتی و هزینه) برای هر درمان جدید یکسان است.

[1] Clayton
[2] Hogan
[3] Morrison
[4] Spradling
[5] Izumi
[6] Collins
[7] Silva-Vargas



شکل ۳- کُنام (محیط طبیعی) سلول بنیادی. سلول های بنیادی (S) در حالی نشان داده می شوند که به صورت متقارن در حال تقسیم ۲ سلول بنیادی هستند (۱) یا ۲ سلول بنیادی تمایز یافته (D) (۲) یا با تقسیم نامتقارن یک سلول بنیادی و یک سلول تمایز یافته تولید می کنند (۳). تحت پاره ای شرایط یک سلول تمایز یافته می تواند دوباره وارد کنام خود شده و یک سلول بنیادی باشد (۴). ترکیبات متفاوت قرارگاه سلول بنیادی نشان داده است: ماتریکس خارجی سلول (۴)، سلول های کاملاً نزدیک به سلول های بنیادی (سلول های کنامی)، عوامل پنهان (مانند عوامل رشد) و عوامل فیزیکی (مانند فشار اکسیژن، سختی و کشش).

در ژانویه ۲۰۰۹ سازمان غذا و داروی ایالات متحده اولین آزمایش بالینی سلول های بنیادی جنینی انسان را تنها ۱۰ سال پس از جدا کردن آنها تأیید کرد. در این آزمایش بی خطر بودن سلول های بنیادی جنینی اولیگودندریست ها در ترمیم جراحت نخاع مورد ارزیابی بود (http://www.geron.com). رده های سلول های بنیادی جنینی زیادی وجود دارد و ذخیره کردن (بانک سلو لهای بنیادی) سلولهای با ارزش درمانی در جریان است.

امّا یکی از شگفتی های پیوند سلول های iPS این است که در آن از سلول های خود بیمار می توان استفاده کرد که خود مشکل دفع پیوند را رفع می کند. کشف اینکه چگونه حالت پرتوانی می تواند به صورت پایدار و مؤثر به وسیله سلولهای درمانی با ترکیبات دارویی فعّال به جای دستکاری ژنتیکی القاء و حفظ شود هدفی مهم به شماره آید (سیلوا و همکاران ۲۰۰۸).

استراتژی جایگزین برای پیوند سلول های بنیادی تحریک سلول های بنیادی درون زای بیمار برای تقسیم یا تمایز است، مثل رویداد طبیعی خوب شدن زخم پوست. سلول های تفکیک شده لوزالمعده در موش های بالغ برای موثر واقع شدن به شکل سلول های بتای تولید کننده انسولین با تعیین عوامل رونویسی کنترل کننده رشد پانکراس می‌توانند دوباره برنامه ریزی شوند (ژو[1] و همکاران ۲۰۰۸).

برخی از مواد زیستی در کاربردهای بالینی قبلی ترمیم بافت، مخصوصاً ترمیم نارسایی در غضروف و استخوان، مورد استفاده برده اند (کامیتاکاهارا[2] و همکاران ۲۰۰۸). اینها می توانند کاربردهای عملی از دانش ما درباره محیط سلول های بنیادی باشند. پیشرفت های مهندسی بافت و علم مواد فرصت های جدیدی در دستکاری کنام سلول بنیادی و تسهیل ازدیاد یا تمایز سلول های بنیادی درون زا یا تولید سلول های برون زا فراهم می کنند. از داربست های قابل جاگذاری می توان برای ترشح و تولید مولکولهای کوچک، عامل های رشد و پپتیدها سود برد.

نتیجه گیری

در میان تمام تبلیغات های رادیو تلویزیون و روزنامه ها در مورد سلول های بنیادی، زمینه های قوی برای باور کردن این مسأله وجود دارد که در طی ۵۰ سال آینده فهم و دانش ما از سلول های بنیادی انقلابی در قلمرو دارویی ایجاد خواهد کرد. یکی از هیجان انگیزترین جنبه ها کار در

[1] Zhou
[2] Kamitakahara

زمینه سلول های بنیادی آن است که در واقع این قلمرو چند رشته ای و ترجمه ای به حساب می آید. این قلمرو زیست شناسان، پزشکان و پژوهشگران ریاضیات و علوم فیزیکی را گرد هم می آورد و همکاری بین دانشگاهیان، زیست فناوری و صنایع دارویی را بهبود می بخشد. بر خلاف دوران طلایی پیشرفت زیست شناسی، یکی از ویژگیهای توصیف کننده تحقیق روی سلول های بنیادی انگیزه و هدف برای بهبود سلامتی بشر است.

منابع

Aasen, T. et al. 2008 Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. Nat. Biotechnol. 26, 1276–1284. (doi:10.1038/nbt.1503)

Anderson, D. J., Gage, F. H. & Weissman, I. L. 2001 Can stem cells cross lineage boundaries? Nat. Med. 7, 393–395. (doi:10.1038/86439)

Andrews, P., Matin, M., Bahrami, A., Damjanov, I., Gokhale, P. & Draper, J. 2005 Embryonic stem (ES) cells and embryonal carcinoma (EC) cells: opposite sides of the same coin. Biochem. Soc. Trans. 33, 1526–1530. (doi:10.1042/BST20051526)

Aoi, T., Yae, K., Nakagawa, M., Ichisaka, T., Okita, K., Takahashi, K., Chiba, T. & Yamanaka, S. 2008 Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. Science 321, 699–702. (doi:10.1126/science.1154884)

Arias, A. M. 2008 Drosophila melanogaster and the development of biology in the 20th century. Methods Mol. Biol. 420, 1–25. (doi:10.1007/978-1-59745-583-1_1)

Austin, E. B., Guttridge, M., Pamphilon, D. & Watt, S. M. 2008 The role of blood services and regulatory bodies in stem cell transplantation. Vox Sang. 94, 6–17.

Barabe´, F., Kennedy, J. A., Hope, K. J. & Dick, J. E. 2007 Modeling the initiation and progression of human acute leukemia in mice. Science 316, 600–604. (doi:10.1126/science.1139851)

Brockes, J. P. & Kumar, A. 2005 Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. Science 310, 1919–1922. (doi:10.1126/science.1115200)

Brons, I. G. et al. 2007 Derivation of pluripotent epiblast stem cells from mammalian embryos. Nature 448, 191–195. (doi:10.1038/nature05950)

Chambers, I. et al. 2007 Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. Nature 450, 1230–1234. (doi:10.1038/nature06403)

Chang, H. H., Hemberg, M., Barahona, M., Ingber, D. E. & Huang, S. 2008 Transcriptome-wide noise controls lineage choice in mammalian progenitor cells. Nature 453, 544–457. (doi:10.1038/nature06965)

Chen, C. S. 2008 Mechanotransduction—a field pulling together? J. Cell Sci. 121, 3285–3292. (doi:10.1242/jcs. 023507)

Clarke, M. F., Dick, J. E., Dirks, P. B., Eaves, C. J., Jamieson, C. H., Jones, D. L., Visvader, J., Weissman, I. L. & Wahl, G. M. 2006 Cancer stem cells–perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. Cancer Res. 66, 9339–9344. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-3126)

Clayton, E., Doupe´, D. P., Klein, A. M., Winton, D. J., Simons, B. D. & Jones, P. H. 2007 A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. Nature 446, 185–189. (doi:10.1038/nature05574)

Conti, L. et al. 2005 Niche-independent symmetrical selfrenewal of a mammalian tissue stem cell. PLoS Biol. 3, e283. (doi:10.1371/journal.pbio.0030283)

De Luca, M., Pellegrini, G. & Green, H. 2006 Regeneration of squamous epithelia from stem cells of cultured grafts. Review. Regen. Med. 1, 45–57. (doi:10.2217/17460751.1.1.45)

Dick, J. E. 2008 Stem cell concepts renew cancer research. Blood 112, 4793–4807. (doi:10.1182/blood-2008-08-077941)

Dimos, J. T. et al. 2008 Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Science 321, 1218–1221. (doi:10.1126/science.1158799)

Dor, Y., Brown, J., Martinez, O. I. & Melton, D. A. 2004 Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. Nature 429, 41–46. (doi:10.1038/nature02520)

Dunnett, S. B., Bjo¨rklund, A. & Lindvall, O. 2001 Cell therapy in Parkinson's disease—stop or go? Review. Nat. Rev. Neurosci. 2, 365–369. (doi:10.1038/35072572)

Evans, M. & Kaufman, M. 1981 Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 292, 154–156. (doi:10.1038/292154a0)

Gaspar, H. B. & Thrasher, A. J. 2005 Gene therapy for severe combined immunodeficiencies. Expert Opin. Biol. Ther. 5, 1175–1182. (doi:10.1517/14712598.5.9.1175)

Green, H. 2008 The birth of therapy with cultured cells. Bioessays 30, 897–903. (doi:10.1002/bies.20797)

Gurdon, J. B. & Melton, D. A. 2008 Nuclear reprogramming in cells. Review. Science 322, 1811–1815. (doi:10.1126/science.1160810)

Gurdon, J. B., Elsdale, T. R. & Fischberg, M. 1958 Sexually mature individuals of Xenopus laevis from the transplantation of single somatic nuclei. Nature 182, 64–65. (doi:10.1038/182064a0)

Hahn, W. C. &Weinberg, R. A. 2002 Modelling the molecular circuitry of cancer. Nat. Rev. Cancer 2, 331–341. (doi:10.1038/nrc795)

Hall, P. A. &Watt, F. M. 1989 Stem cells: the generation and maintenance of cellular diversity. Development 106, 619–633.

Hochedlinger, K., Yamada, Y., Beard, C. & Jaenisch, R. 2005 Ectopic expression of Oct-4 blocks progenitor-cell differentiation and causes dysplasia in epithelial

tissues. Cell 121, 465–477. (doi:10.1016/j.cell.2005.02.018)

Hyun, I. et al. 2008 New ISSCR guidelines underscore major principles for responsible translational stem cell research. Cell Stem Cell 3, 607–609. (doi:10.1016/j.stem.2008.11.009)

Ivanova, N. B., Dimos, J. T., Schaniel, C., Hackney, J. A., Moore, K. A. & Lemischka, I. R. 2002 A stem cell molecular signature. Science 298, 601–604. (doi:10. 1126/science.1073823) ccc

Izumi, N., Era, T., Akimaru, H., Yasunaga, M. & Nishikawa, S. 2007 Dissecting the molecular hierarchy for mesendoderm differentiation through a combination of embryonic stem cell culture and RNA interference. Stem Cells 25, 1664–1674. (doi:10.1634/stemcells.2006-0681)

Jaenisch, R. & Young, R. 2008 Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. Cell 132, 567–582. (doi:10.1016/j.cell.2008.01.015)

Jensen, K. B. & Watt, F. M. 2006 Single-cell expression profiling of human epidermal stem and transit-amplifying cells: Lrig1 is a regulator of stem cell quiescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 11958–11963. (doi:10.1073/ pnas.0601886103)

Kamitakahara, M., Ohtsuki, C. & Miyazaki, T. 2008 Review paper: behavior of ceramic biomaterials derived from tricalcium phosphate in physiological condition. J. Biomater. Appl. 23, 197–212. (doi:10.1177/ 0885328208096798)

Kerr, C. L., Gearhart, J. D., Elliott, A. M. & Donovan, P. J. 2006 Embryonic germ cells: when germ cells become stem cells. Semin. Reprod. Med. 24, 304–313. (doi:10.1055/s-2006-952152)

Kim, J. B. et al. 2008 Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. Nature 454, 646–650. (doi:10.1038/nature07061)

Lajtha, L. G. 1979 Stem cell concepts. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 21, 59–65. Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D. & Caulfield, T. 2008 Stem cell clinics online: the direct-toconsumer portrayal of stem cell medicine. Cell Stem Cell 3, 591–594. (doi:10.1016/j.stem.2008.11.001)

Leblond, C. P. 1964 Classification of cell populations on the basis of their proliferative behavior. Natl. Cancer Inst. Monogr. 14, 119–150.

Lo Celso, C. et al. 2009 Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche. Nature 457, 92–96. (doi:10.1038/nature07434)

Lowell, S., Benchoua, A., Heavey, B. & Smith, A. G. 2006 Notch promotes neural lineage entry by pluripotent embryonic stem cells. PLoS Biol. 4, e121. (doi:10.1371/journal.pbio.0040121)

Macchiarini, P. et al. 2008 Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Lancet 372, 2023–2030. (doi:10.1016/S0140-6736(08)61598-6)

Markoulaki, S. et al. 2009 Transgenic mice with defined combinations of drug-inducible reprogramming factors. Nat. Biotechnol. 27, 169–171. (doi:10.1038/nbt.1520)

Marson, A. et al. 2008 Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells. Cell 134, 521–533. (doi:10.1016/j.cell.2008.07.020)

Martin, G. 1981 Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 7634–7638. (doi:10.1073/pnas.78.12.7634)

Mathur, D., Danford, T. W., Boyer, L. A., Young, R. A., Gifford, D. K. & Jaenisch, R. 2008 Analysis of the mouse embryonic stem cell regulatory networks obtained by ChIP-chip and ChIP-PET. Genome Biol. 9, R126. (doi:10.1186/gb-2008-9-8-r126)

Mavilio, F. et al. 2006 Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. Nat. Med. 12, 1397–1402. (doi:10.1038/nm1504)

McCulloch, E. A., Minden, M. D., Miyauchi, J., Kelleher, C. A. & Wang, C. 1988 Stem cell renewal and differentiation in acute myeloblastic leukaemia. Review. J. Cell Sci. Suppl. 10, 267–281.

Meissner, A. et al. 2008 Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. Nature 454, 766–770.

Miller, R. A. & Ruddle, F. H. 1976 Pluripotent teratocarcinoma-thymus somatic cell hybrids. Cell 9, 45–55. (doi:10.1016/0092-8674(76)90051-9)

Morrison, S. J. & Spradling, A. C. 2008 Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. Cell 132, 598–611. (doi:10.1016/j.cell. 2008.01.038)

O'Brien, C. A., Pollett, A., Gallinger, S. & Dick, J. E. 2007 A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. Nature 445, 106–110. (doi:10.1038/nature05372)

Okita, K., Nakagawa, M., Hyenjong, H., Ichisaka, T. & Yamanaka, S. 2008 Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. Science 322, 949–953. (doi:10.1126/science.1164270)

Park, I. H., Zhao, R., West, J. A., Yabuuchi, A., Huo, H., Ince, T. A., Lerou, P. H., Lensch, M. W. & Daley, G. Q. 2008a Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. Nature 451, 141–146. (doi:10.1038/nature06534)

Park, I. H. et al. 2008b Disease-specific induced pluripotent stem cells. Cell 134, 877–886. (doi:10.1016/j.cell.2008.07.041)

Perry, A. R. & Linch, D. C. 1996 The history of bonemarrow transplantation. Blood Rev. 10, 215–219. (doi:10.1016/S0268-960X(96)90004-1)

Pike-Overzet, K., van der Burg, M., Wagemaker, G., van Dongen, J. J. & Staal, F. J. 2007 New insights and unresolved issues regarding insertional mutagenesis in X-linked SCID gene therapy. Mol. Ther. 15, 1910–1916. (doi:10.1038/sj.mt.6300297)

Potten, C. S. & Loeffler, M. 2008 Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. Development 110, 1001–1020.

Quintana, E., Shackleton, M., Sabel, M. S., Fullen, D. R., Johnson, T. M. & Morrison, S. J. 2008 Efficient tumour formation by single human melanoma cells. Nature 456, 593–598. (doi:10.1038/nature07567)

Ramalho-Santos, M., Yoon, S., Matsuzaki, Y., Mulligan, R. C. & Melton, D. A. 2002 'Stemness':

transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells. Science 298, 597–600. (doi:10.1126/science.1072530)

Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F. & Weissman, I. L. 2001 Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 414, 105–111. (doi:10.1038/35102167)

Sacco, A., Doyonnas, R., Kraft, P., Vitorovic, S. & Blau, H. M. 2008 Self-renewal and expansion of single transplanted muscle stem cells. Nature 456, 502–506. (doi:10.1038/nature07384)

Silva, J. & Smith, A. 2008 Capturing pluripotency. Cell 132, 532–536. (doi:10.1016/j.cell.2008.02.006)

Silva, J., Barrandon, O., Nichols, J., Kawaguchi, J., Theunissen, T. W. & Smith, A. 2008 Promotion of reprogramming to ground state pluripotency by signal inhibition. PLoS Biol. 6, e253. (doi:10.1371/journal. pbio.0060253)

Silva-Vargas, V., Lo Celso, C., Giangreco, A., Ofstad, T., Prowse, D. M., Braun, K. M. & Watt, F. M. 2005 b-Catenin and Hedgehog signal strength can specify number and location of hair follicles in adult epidermis without recruitment of bulge stem cells. Dev. Cell 9, 121–131. (doi:10.1016/j.devcel.2005.04.013)

Singh, S. K., Clarke, I. D., Hide, T. & Dirks, P. B. 2004 Cancer stem cells in nervous system tumors. Oncogene 23, 7267–7273. (doi:10.1038/sj.onc.1207946)

Stadtfeld, M., Nagaya, M., Utikal, J., Weir, G. & Hochedlinger, K. 2008 Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. Science 322, 945–949. (doi:10.1126/science.1162494)

Takahashi, K. & Yamanaka, S. 2006 Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126, 663–676. (doi:10.1016/j.cell.2006.07.024)

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. & Yamanaka, S. 2007 Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 131, 861–872. (doi:10.1016/j.cell.2007.11.019)

Tesar, P. J., Chenoweth, J. G., Brook, F. A., Davies, T. J., Evans, E. P., Mack, D. L., Gardner, R. L. & Mckay, R. D. 2007 New cell lines from mouse epiblast share defining features with human embryonic stem cells. Nature 448, 196–199. (doi:10.1038/nature05972)

The´ry, M., Racine, V., Pe´pin, A., Piel, M., Chen, Y., Sibarita, J. B. & Bornens, M. 2005 The extracellular matrix guides the orientation of the cell division axis. Nat. Cell Biol. 7, 947–953. (doi:10.1038/ncb1307)

Thomson, J., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S., Waknitz, M., Swiergiel, J., Marshall, V. & Jones, J. 1998 Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282, 1145–1147. (doi:10.1126/science.282.5391.1145)

Torres, J. & Watt, F. M. 2008 Nanog maintains pluripotency of mouse embryonic stem cells by inhibiting NFkappaB and cooperating with Stat3. Nat. Cell Biol. 10, 194–201. (doi:10.1038/ncb1680)

Watt, F. M. 1999 Stem cell manifesto. Book review. Cell 96, 470–473. (doi:10.1016/S0092-8674(00)80643-1)

Watt, F. M. & Collins, C. A. 2008 Role of b-catenin in epidermal stem cell expansion, lineage selection, and cancer. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 73, 503–512. (doi:10.1101/sqb.2008.73.011)

Watt, F. M. & Hogan, B. L. 2000 Out of Eden: stem cells and their niches. Science 287, 1427–1430. (doi:10.1126/science.287.5457.1427)

Watt, F. M., Jordan, P. W. & O'Neill, C. H. 1988 Cellshape controls terminal differentiation of human epidermal keratinocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 5576–5580. (doi:10.1073/pnas.85.15.5576)

Wernig, M., Meissner, A., Foreman, R., Brambrink, T., Ku, M., Hochedlinger, K., Bernstein, B. E. & Jaenisch, R. 2007 In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. Nature 448, 318–324. (doi:10. 1038/nature05944)

Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J. & Campbell, K. H. 1997 Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 385, 810–813. [Erratum in Nature 1997 386, 200.] (doi:10.1038/385810a0).

Wright, B. L. & Barker, R. A. 2007 Established and emerging therapies for Huntington's disease. Curr. Mol. Med.7, 579–587. (doi:10.2174/156652407781695738)

Xie, Y. et al. 2009 Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. Nature 457, 97–101. (doi:10.1038/nature07639)

Yamanaka, S. 2007 Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 1, 39–49. (doi:10.1016/j.stem.2007.05.012)

Yu, J. et al. 2007 Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 318, 1917–1920. (doi:10.1126/science.1151526)

Zaret, K. S. & Grompe, M. 2008 Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. Science 322, 1490–1494. (doi:10.1126/science.1161431)

Zhao, C., Deng, W. & Gage, F. H. 2008 Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell 132, 645–660. (doi:10.1016/j.cell.2008.01.033)

Zhou, Q., Brown, J., Kanarek, A., Rajagopal, J. & Melton, D. A. 2008 In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. Nature 455, 627–632. (doi:10.1038/nature07314)