

الهام سادات مرتضوی واقعی^۱، فرزانه خادم ثامن^۲
 ۱- گروه مامایی و مرکز تحقیقات علوم بالینی سلامت، دانشگاه آزاد اسلامی زاهدان
 ۲- گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی زاهدان

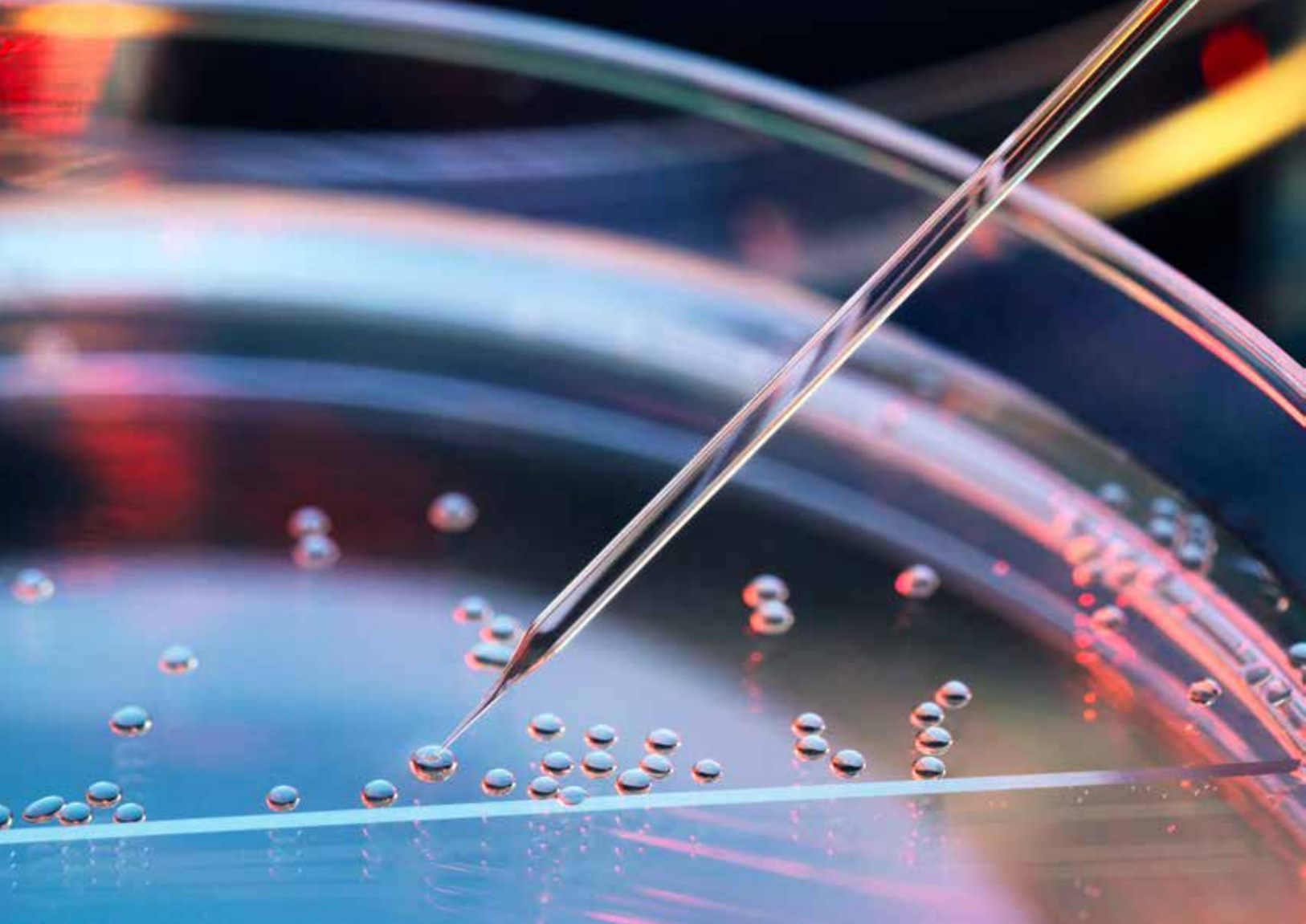
بهره گیری از سلول های بنیادی به عنوان رویکردی جدید در درمان ناباروری

ناباروری به عدم توانایی در بارداری پس از گذشت یک سال از برقراری مقاربت منظم و بدون استفاده از روش های پیشگیری از بارداری تعریف می شود (۱). علل ناباروری به چهار دسته عوامل مردانه، زنانه، ترکیبی و ایدیوپاتیک تقسیم می شود (۲). عوامل مردانه یک سوم موارد ناباروری را شامل می شود که بیشتر به دلیل مورفولوژی اسپرم، ناهنجاری در کارکرد اسپرم، بلوغ زودرس، بیماری های ارثی، مشکلات ساختاری مانند انسداد و یا آسیب به دستگاه تناسلی، عوامل شناختی و عوامل محیطی می باشد (۳). از جمله علل زنانه ناباروری می توان اختلال در تخمک گذاری، غیرطبیعی بودن رحم، یا لوله های فالوپ آندومتریت، آندومتریوز، نارسایی اولیه تخمدان، تخمدان پلی کیستیک، سندروم آشرمن و چسبندگی بافت های لگن را نام برد (۴). آمار جهانی نشان می دهد که میانگین ناباروری در جهان ۱۵ درصد است. که کمترین فراوانی آن مربوط به استرالیا و بیشترین فراوانی مربوط به آفریقا می شود (۵) به گزارش WHO حدود ۶۰ الی ۸۰ میلیون زوج در جهان از ناباروری رنج می برند و از این آمار حدود ۴۰ درصد موارد مربوط به مردان، ۴۰ درصد موارد مربوط به زنان و ۲۰ درصد مربوط به هر دو جنس است (۶). در یک نظرسنجی از سال ۲۰۰۶ تا سال ۲۰۱۰، ۶ درصد از زنان متاهل سنین باروری (۱۵-۴۴ سال) مشکل ناباروری را گزارش کردند (۷). میانگین ناباروری در ایران طبق مطالعات انجام شده ۱۳/۲ درصد است که به آمار جهانی نزدیک می باشد (۸).

ناباروری در زوجین می تواند منجر به ایجاد عوارض روانی در مرد و زن شود و همچنین به دنبال آن مشکلات خانوادگی مثل کاهش کیفیت روابط زناشویی، کاهش اعتماد

زمینه و هدف؛ ناباروری یک مشکل شایع در گستره جهانی است که نزدیک به ۱۵ درصد از زوجین را درگیر می کند، با وجود پیشرفت های فراوان در درمان ناباروری همچنان زوجینی هستند که با این روش ها نتیجه نمی گیرند. مطالعات اخیر حضور سلولهای بنیادی در سیستم تولیدمثلی مردان و زنان را نشان می دهد، که قابلیت تمایز و تکثیر و نوسازی و بازسازی بافتی از ویژگی های این سلولها می باشد، مطالعه مروری حاضر با هدف بهره بردن از سلول های بنیادی در درمان ناباروری انجام شد. روش کار؛ اطلاعات مربوط به این مطالعه مروری، بهره گیری از سلولهای بنیادی به عنوان رویکردی جدید در درمان ناباروری از پایگاه اطلاعاتی نظیر Google، PubMed، Magiran، SID، Scopus Iranmedex، Scholar جستجو شد. تجزیه و تحلیل داده ها به صورت کیفی انجام شد.

یافته ها؛ نقش سلول های بنیادی به عنوان ذخیره زایای بدن و نقش سلول های پیش ساز، به عنوان تولید کننده رده های سلولی تعریف می شود و در واقع، سلول های پیش ساز، مسئول اصلی تمایز نهایی هستند. سلول های بنیادی زرم در تخمدان پستانداران بالغ (GSCS) جمعیتی از سلول های زرم با توانایی خود نوسازی هستند که به عنوان منبع گامتوژنز محسوب می شوند. سلول های بنیادی اسپرماتوگونی برای شروع و تداوم اسپرم زایی لازم و ضروری هستند. سلول های بنیادی اسپرماتوگونی با توان خود نوزایی و تمایز به سلول های دخترتری در تولید نسل و انتقال مواد ژنتیکی به آن نقش موثری دارند. نتیجه گیری؛ در حال حاضر اطمینان از امنیت این روش به منظور پایداری به مسائل اخلاقی، هم چنین تامین سلامت زیستی در نمونه های انسانی وجود ندارد. در صورت موفقیت آمیز بودن این روش تحول عظیم در درمان ناباروری به وجود می آید، مطالعات بیشتری در این زمینه باید طراحی و اجرا شود.



به نفس در زوجین، انزوای اجتماعی، تجربه احساس گناه، اضطراب، افسردگی و طرد شدگی در زوج نابارور و نهایتاً جدایی و طلاق شود(۹). امروزه روش های زیادی برای درمان ناباروری وجود دارد از جمله درمان دارویی مانند تجویز مکمل ها یا آنتی اکسیدان ها مانند روی، ویتامی E، و ال کارنیتین و روش های ART از جمله *in vitro* لقاح - انتقال جنین (IVF)، تلقیح داخل رحمی (IUI) و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)(۱۰). برای تشخیص ناباروری در مردان معاینه اولیه، آزمایشات مربوط به تجزیه و تحلیل اسپرم، آزمایشات هورمونی و ژنتیکی و بیوپسی بیضه باید انجام شود. تشخیص ناباروری در زنان از طریق معاینات اولیه، آزمایشات هورمونی و بررسی تخمک گذاری صورت می گیرد (۱۱).

روش های ART علاوه بر گران بودن یک روش تهاجمی است و ممکن است همواره موفقیت آمیز نباشد و همچنین در بعضی بیماران با عوارضی همراه است. با وجود پیشرفت های چشمگیر در روش های فوق، هم چنان کمبودهایی در این

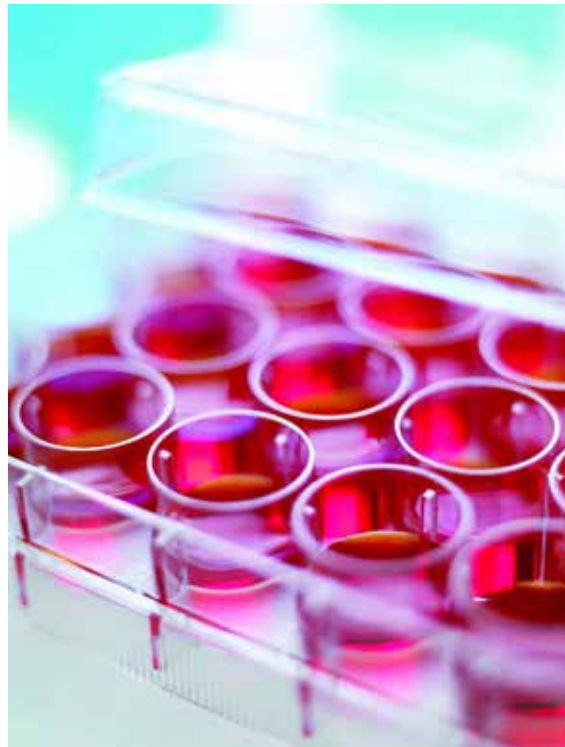
زمینه وجود دارد و زوجینی هستند که با وجود درمان با این روش ها همچنان از ناباروری رنج می برند(۱۲). در سال های اخیر استفاده از سلول های بنیادی در درمان ناباروری توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است(۱۳). در همین راستا با استفاده از مدل های تجربی مطالعاتی طراحی شده است که قدرت سلول های بنیادی در درمان ناباروری را تایید می کند(۱۴،۱۵). در سال ۲۰۰۶، محقق ژاپنی شینیا یاماناکا نشان داد که سلول های پستی موش می توانند از طریق فرآیندی موسوم به «برنامه ریزی مجدد» به سلول های بنیادی پرتوان تبدیل شوند. این سلول ها به سلول های بنیادی جنینی شباهت زیادی داشتند و سلول های بنیادی پرتوان ناشی از بزرگسالان (iPSC) لقب گرفتند. این سلول ها مانند سلول های بنیادی جنینی توانایی تشکیل انواع سلول های بدن از جمله تخمک و اسپرم را دارند. تولید سلول های بنیادی پرتوان القایی انقلابی در زمینه سلول های بنیادی و در کل پزشکی بود و تنها ۵ سال پس از موفقیت در ساخت

پرتوان قادرند به هر سه رده سلول بنیادی جنینی شامل: اکتودرم، آندودرم و مزودرم - که همه بافتها و اندامها از آنها رشد می کنند، متمایز شوند(۲۱). این سلول ها تحت تأثیر فاکتورهای رشد مختلف در محیط کشت قادر هستند به سلول هایی با عملکردهای اختصاصی مانند سلول های ماهیچه ای قلب، سلول های عصبی، سلول های استخوانی، سلول های خونی و یا سلول های تولیدکننده انسولین در پانکراس تبدیل شوند(۲۲).

در پستانداران به طور عمده سه دسته اصلی سلول بنیادی وجود دارد. سلول های بنیادی جنینی که از توده ی (Inner Cell Mass) سلولی داخلی بلاستوسیت (جنین های ۴ یا ۵ روزه) جدا می شوند، سلول های بنیادی بالغ که در میان بافت های بالغ وجود دارند و در واقع به عنوان سیستم ترمیمی بدن به شمار می آیند، در واقع نقش اولیه این سلول ها در یک جاندار حمایت کردن و ترمیم بافت هایی است که از آن مشتق می شوند. برای نمونه در صورت آسیب دیدن سلول های قلبی، سلول های بنیادینی که در بافت قلب هستند وظیفه جایگزینی و بازسازی سلول های آسیب دیده را بر عهده دارند(۲۳،۲۴،۲۵).

امروزه در قسمت های مختلف سیستم تولید مثل مردان و زنان سلول های بنیادی شناسایی شده اند که جزء سلول های بنیادی بالغین هستند که بسیاری از این سلول ها توانایی تمایز و بازسازی یا نوسازی بافتی که را دارا می باشند(۲۶). مغز استخوان، بندناف و جفت مهم ترین ارگان های تولیدکننده سلول های بنیادین است. از میان این منابع مزیت اصلی سلول های بنیادین بندناف این است که بسیار اولیه بوده و توان تمایز بالایی دارند. سلول های بنیادین برگرفته از مغز استخوان نیز از توان تمایز بالایی برخوردار می باشند(۲۷).

در سال های اخیر، پیشرفت های زیادی در درمان ناباروری حاصل شده است و اکنون بیش از ۹۰٪ زوجینی که دچار مشکلات ناباروری هستند می توانند به بارداری دست یابند. در این میان مواردی وجود دارد که زوجین با شکست درمان مواجه می شوند(۲۸)، نظر به این که سلول های بنیادی پتانسیل تمایز و تبدیل به سایر سلول ها را دارا هستند(۲۹). این مطالعه، با هدف بررسی نقش سلول های بنیادی در درمان ناباروری انجام شد.



سلول های انسانی، در سال ۲۰۱۲ موفق به دریافت جایزه نوبل شد. امروزه سلول های بنیادی پرتوان القایی، علاوه بر پوست از انواع مختلف سلول ها نیز ایجاد می شود از جمله خون، فولیکول های مو و سلول های ادرارکاتسوهیکو هایاشی و میتینوری سایتو دو محقق پیشگام این فناوری در سال ۲۰۱۱، اولین کسانی بودند که نشان دادند اسپرم ساخته شده از PSC نر باعث می شود موش های نابارور تولد های سالم و باروری داشته باشند. آن ها تحقیقات خود را ادامه دادند و در سال بعد نشان دادند که PSC ماده می تواند به تخم هایی تبدیل شود که می توانند به تولد های سالم و بارور تبدیل شوند (۱۶).

سلول های بنیادین سلول هایی تمایز نیافته و پرتوان هستند که از بافت های مختلفی منشاء می گیرند و دارای سه ویژگی منحصر به فرد قابلیت تکثیر، عدم تمایز یافتگی و توانایی تمایز به سلول های مختلف می باشند، این ویژگی ها باعث شده که به عنوان عاملی بالقوه در پیشگیری و درمان بیماری های انسان در نظر گرفته شوند(۱۷،۱۸). قابلیت خود تجدیدی به این معنی است که قادر به انجام تقسیمات میتوز به منظور حفظ جمعیت خود می باشند و هم چنین می توانند به سلول های مختلف تمایز پیدا کنند(۱۹) سازنده بافت و اندام های بدن هستند(۲۰). سلول های بنیادی

روش کار

اطلاعات مربوط به این مطالعه مروری، بهره گیری از سلولهای بنیادی به عنوان رویکردی جدید در درمان ناباروری از پایگاه اطلاعاتی نظیر PubMed، Magiran، SID، Google Scholar، Iranmedx Scopus جستجو شد. تجزیه و تحلیل داده ها به صورت کیفی انجام شد.

یافته ها

براساس مطالعات جدید محققان موفق شده اند در شرایط آزمایشگاهی با استفاده سلول های بنیادی تخمک و اسپرم تهیه کنند. این توانایی که بتوان سلولی مانند اسپرم و تخمک تولید نمود که توانایی تقسیم میوز دارند و زایا باشند از ارزش بسیار بالایی برخوردار است و می تواند تحول بزرگی در درمان ناباروری ایجاد کند. براساس مطالعات انجام شده ۹۰ درصد زوجین نابارور با استفاده از یکی از روش های درمانی موجود صاحب فرزند می شوند، بهره جستن از سلول های بنیادی در درمان ناباروری می تواند مشکل ۱۰ درصد باقی مانده را مرتفع سازد (۲۸). روش های حفظ باروری را می توان با توجه به طیف سنی بیماران به دو دسته تقسیم کرد: برخی از روش های حفظ باروری در مردان بالغ انجام می گیرد، که این روش ها، به علت دسترسی به بافت فعال بیضه و نیز اسپرماتوزوای مؤثر، روش هایی به نسبت در دسترس هستند و در حال حاضر امکان حفظ باروری را فراهم می آورند (۳۰).

روش های حفظ باروری در مردان بالغ

۱- سرکوب تقسیم سلول های زایای بیضه در مردان بالغ به وسیله تزریق آنالوگ های هورمون های آزادکننده گنادوتروپین ها GnRH قبل از انجام پرتو یا شیمی درمانی، به حساسیت کمترین سلولها نسبت به درمان های سیتوتوکسیک منجر می شود (۳۰). ۲- اخذ و انجماد نمونه های اسپرم قبل از انجام شیمی درمانی و پرتودرمانی و استفاده از آن برای تزریق داخلی سیتوپلاسمی اسپرم IVF یا ICSI) شانس باروری مردان رهایی یافته از سرطان را، تا ۵۰ درصد افزایش داده است (۳۱).

کاربرد سلول های بنیادی در جفت و بند ناف

به نظر می رسد سلول های بنیادی خون و ماتریکس بند ناف، حد واسط سلول های بنیادی جنینی و بالغ هستند. در

سال ۱۹۹۱ از ژله وارتون بند ناف نوزاد انسان، سلول های شبیه به فیبروبلاست به دست آمد که قابلیت تکثیر زیادی داشتند. ۱۲ سال بعد، در سال ۲۰۰۳ از ماتریکس بند ناف، جمعیت سلولی به نام سلول های مزانشیمی بند ناف (UCM) جدا شد که توانایی تکثیر نامحدود و تمایز به بافت های عصبی و گلیال را داشتند. مطالعات خط نشان داده اند که سلول های مزانشیمی بند ناف قادرند در محیط کشت به سلول های عصبی، عضلانی، قلبی، غضروفی و استخوانی تمایز یابند. هم چنین تزریق این سلول ها به مغز موش صحرایی باعث بهبود علائم پارکینسون موش ها و تمایز این سلول ها به سلول های عصبی شده است؛ بر این اساس، می توان این سلول ها را در زمره سلول های پرتوان به شمار آورد (۳۲،۳۳).

کاربرد سلول های بنیادی در باروری زنان

سلول های بنیادی در ژرم تخمدان پستانداران بالغ



(GSCs) جمعیتی از سلول های ژرم با توانایی خود نوسازی هستند که به عنوان منبع گامتورژن محسوب می شوند. این سلول ها در شکل های گوناگون در تعدادی از ارگانسیم ها اعم از مگس سرکه ملانوگاستر تا پستانداران وجود دارد. سلول های بنیادی ژرم در مگس های سرکه مونس مونث، تولید اووسیت در تخمدان بالغ را ابقاء می کنند. پستانداران مونث با تعداد مشخصی از فولیکول های بدوی اولیه اولیه بدون رشد متولد شده و در طول عمر تعداد اووسیت ها کاهش یافته و در نهایت سلول های ژرم تخمدان کاهش می یابد (۳۴،۳۵).

کاربرد سلول های بنیادی در تولید اسپرم

سلول های بنیادی اسپرماتوگونیال در همه گونه ها وجود دارد که سبب حفظ اسپرماتوزنز در تمام طول عمر یک مرد می شوند. سلول های بنیادی جنسی که سلول های اسپرماتوگونیال بنیادی خوانده می شوند، مدام در داخل بیضه در حال تولید اند؛ به گونه ای که روزانه بیش از صد میلیون از این سلول ها تولید شده و در واقع مبنای تولید اسپرم هستند. اسپرم زایی فرآیندی پیچیده و بسیار سازمان یافته از تکثیر و تمایز سلول های بنیادی اسپرماتوگونی است که طی تقسیمات متوالی میتوز و میوز در نهایت به تعداد بی شماری اسپرماتوزوآ تمایز می یابند. به عبارت دیگر سلول های بنیادی اسپرماتوگونی برای شروع و تداوم اسپرم زایی لازم و ضروری هستند. سلول های بنیادی اسپرماتوگونی با توان خود نوزائی و تمایز به سلول های دختری، در تولید نسل بعد و انتقال مواد ژنتیکی به آن نقش موثری دارند، از این رو در بین سلول های بنیادی مختلف در بدن منحصر به فرد هستند خود نوزایی و تمایز سلول های بنیادی اسپرماتوگونی به یک ریز محیط بی نظیر و اختصاصی به نام آشیانه نیاز دارد. سلول های سرتولی به عنوان تنها سلول های سوماتیک موجود در لوله های اسپرم ساز در واکنش مستقیم با سلول های بنیادی اسپرماتوگونی از طریق ترشح فاکتورهای رشد مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از گلیال، فاکتور رشد فیبروبلاست، پروتئین ریخت شناسی استخوان، فاکتور سلول بنیادی و فاکتور رشد اپیدرمی سیگنال های پاراکرین در تشکیل آشیانه و تعادل بین تکثیر و تمایز سلول های بنیادی اسپرماتوگونی نقش مرکزی دارند. به تعادل بین دو فرایند خود نوزایی و تمایز، منجر به حفظ باروری طبیعی در طول دوران تولید مثل فرد می شود و عدم تعادل از مهم ترین علل ناباروری مردان به شمار می رود (۳۶،۳۷).

نتیجه گیری

مطالعات صورت گرفته بر روی حیوانات درخصوص کشت و تکثیر سلول های بنیادی نشان دهنده قابلیت بالقوه این سلول ها در درمان ناباروری می باشد، اما درخصوص به کار گیری این روش ها در نمونه های انسانی بین محققان اختلاف نظر وجود دارد و در حال حاضر اطمینان از امنیت این روش به منظور پایبندی به مسائل اخلاقی، هم چنین سلامت زیستی آن وجود ندارد. در صورت موفقیت آمیز بودن این روش در نمونه های انسانی تحول عظیم در درمان ناباروری

به وجود می آید، در نتیجه استفاده از روش های لقاح مصنوعی در آزمایشگاه، پرداخت هزینه های هنگفت و همچنین تحمل عوارض سایر روش های کمک باروری کاهش می یابد و زنان و مردان به روند عادی تولیدمثل باز می گردند.

منابع:

- 1-Jul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy- based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. Hum Reprod 1999;14: 1250-4.
- 2- J. Boivin, L. Bunting, J. A. Collins, and K. G. Nygren, "International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care," *uman Reproduction*, vol. 22, no. 6, pp. 1506-1512.
- 3- Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility - The other side of the equation. Aust Fam Physician 2017; 46(9): 641-6. [PMID: 28892594].
- 4- Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M, Żbikowska HM. The role of oxidative stress in emale infertility and in vitro fertilization. . Postepy Hig Med Dosw 2017; 71(0): 359-66. PMID:[28513460].
- 5- Direkvand Moghaddam A, Delpishah A, Sayehmiri K. An Investigation of the Worldwide Prevalence of Infertility As a Systematic Review. Qom Univ Med Sci J. 2016;10(1):76-87.
- 6- Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. Journal of human reproductive sciences. 2015;8(4):191.
- 7- Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. Natl Health Stat Rep. 2013;(67):1-18.
- 8- Yazdi HZG, Sharbaf HA, Kareshki H, Amirian M. Infertility and Psychological and Social Health of Iranian Infertile Women: A Systematic Review. Iranian Journal of Psychiatry. 2020.
- 9- Guz H, Ozkan A, Sarisoy G, Yanik F, Yanik A. Psychiatric symptoms in Turkish infertile women. J Psychosom Obstet Gynaecol 2003;24(4):267-71.
- 10- Wang, Jing; Liu, Chi; Fujino, Masayuki; Tong, Guoqing; Zhang, Qinxu; Li, Xiao-Kang; Yan, Hua. Stem Cells as a Resource for Treatment of Infertility-related Diseases. Current Molecular Medicine, Volume 19, Number 8, 2019, pp. 539-546.
- 11- Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: A systematic review. Fertil Steril 2016; 105(6): 1566-74.
- 12- Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update 2015. 411-26.(4)21. [PMID: 25801630].
- 13- Mouka A, Tachdjian G, Dupont J, Drévilion L, Tosca L. In vitro gamete differentiation from pluripotent stem cells as a promising therapy for infertility. Stem Cells Dev 2016; 25(7): 509-21. [http://dx.doi.org/10.1089/scd.2015.0230] [PMID: 26873432].
- 14- Vanni VS, Viganò P, Papaleo E, Mangili G, Candiani M, Giorgione V. Advances in improving fertility in women through stem cell-based clinical platforms. Expert Opin Biol. Ther 2017; 17(5): 585-93. [http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1305352] [PMID: 28351161].
- 15- Brunauer R, Alavez S, Kennedy BK. Stem cell models: A guide to understand and mitigate aging? Gerontology 2017; 63(1): 84-90.
- 16- Brunauer R, Alavez S, Kennedy BK. Stem cell models: A guide to understand and mitigate aging? Gerontology 2017; 63(1): 84-90.
- 17- Mirzaei A, Tavosoidana G, Modarressi MH, Rad AA, Fazeli MS, Shirkoochi R, et al. Upregulation of circulating cancer stem cell marker, DCLK1 but not Lgr5, in chemoradiotherapy-treated colorectal cancer patients. Tumour Biol. 2015;36(6):4801-10.