Studying the Differentiation Effect of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) into Germ Cells

ARTICLE INFO
DOI: 1052547/sjrm.11.1.1

Article Type

Editorial letter

Authors

AboTaleb Saremi[1,2 *]

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.
2- Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

Corresponding Authors:
AboTaleb Saremi; Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.
Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal code: 1396956111, Phone: +98 (21) 44670888, Fax: +98 (21) 44670432.

Received: 04 February 2026
Accepted: 16 March 2026
e Published: 19 May 2026

Article History

ABSTRACT

Abstract: In recent years, significant advances in the field of stem cell biology, especially the development of induced pluripotent stem cell (iPSC) technology, have provided new avenues for studying germ cell development and their clinical applications. These cells, which are obtained from somatic cell reprogramming, have similar properties to embryonic stem cells, including the ability to self-renew and differentiate into all three germ layers. These properties have made them an attractive option for disease modeling, regenerative medicine, and especially infertility treatment [1]. The process of differentiating iPSCs into germ cells is a complex and multi-step process that is attempted to be recreated in vitro, similar to the natural pathway of gametogenesis. This process usually involves two major steps: first, differentiation into primary germ-like cells (PGC-LCs) and then entry of these cells into meiosis and formation of mature germ cells. Although the generation of PGC-LCs has been relatively successful in various studies, the full induction of meiosis and the production of functional gametes still face major challenges [2, 3].

Keywords: Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs); Germ Cells; Differentiation; Infertility

Copyright© 2025, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

بررسی اثر تمایزی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) به سمت سلول‌های زایا

ابوطالب صارمی [۱،۲*]
[۱] مرکز تحقیقات زنان زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲] مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم تهران، ایران

چکیده

مقدمه: در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی، به‌ویژه توسعه فناوری سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)، مسیرهای نوینی را برای مطالعه تکوین سلول‌های زایا و کاربردهای بالینی آن‌ها فراهم کرده است. این سلول ها که از بازبرنامه‌ریزی سلول‌های سوماتیک به‌دست می‌آیند، دارای ویژگی‌های مشابه سلول‌های بنیادی جنینی از جمله توانایی خودنوزایی و تمایز به هر سه لایه زاینده هستند. این ویژگی‌ها، آن‌ها را به گزینه‌ای جذاب برای مدل‌سازی بیماری‌ها، پزشکی بازساختی و به‌ویژه درمان ناباروری تبدیل کرده است [۱]. فرآیند تمایز iPSCs به سلول‌های زایا، فرآیندی پیچیده و چندمرحله‌ای است که در شرایط *In Vitro* تلاش می‌شود تا مشابه مسیر طبیعی گامتوژنز بازسازی گردد. این فرآیند معمولاً شامل دو مرحله اساسی است: نخست، تمایز به سلول‌های شبه زایا اولیه (PGC-LCs)[۱] و سپس ورود این سلول‌ها به فرآیند میوز و تشکیل سلول‌های زایا بالغ. اگرچه تولید PGC-LCs در مطالعات مختلف با موفقیت نسبی همراه بوده است، اما القای کامل میوز و تولید گامت‌های عملکردی همچنان با چالش‌های اساسی مواجه است [۲، ۳].

کلیدواژه‌ها: سلول‌های بنیادی پرتوان القایی؛ سلول‌های زایا؛ تمایز؛ ناباروری.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۲۵

*نویسنده مسئول: ابوطالب صارمی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
آدرس: تهران، شهرک اکباتان، فاز ۳، میدان بسیج، بیمارستان فوق تخصصی صارم.
کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲.

سر مقاله

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی، به‌ویژه توسعه فناوری سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)، مسیرهای نوینی را برای مطالعه تکوین سلول‌های زایا و کاربردهای بالینی آن‌ها فراهم کرده است. این سلول ها که از بازبرنامه‌ریزی سلول‌های سوماتیک به‌دست می‌آیند، دارای ویژگی‌های مشابه سلول‌های بنیادی جنینی از جمله توانایی خودنوزایی و تمایز به هر سه لایه زاینده هستند. این ویژگی‌ها، آن‌ها را به گزینه‌ای جذاب برای مدل‌سازی بیماری‌ها، پزشکی بازساختی و به‌ویژه درمان ناباروری تبدیل کرده است [۱]. فرآیند تمایز iPSCs به سلول‌های زایا، فرآیندی پیچیده و چندمرحله‌ای است که در شرایط *In Vitro* تلاش می‌شود تا مشابه مسیر طبیعی گامتوژنز بازسازی گردد. این فرآیند معمولاً شامل دو مرحله اساسی است: نخست، تمایز به سلول‌های شبه زایا اولیه (PGC-LCs)[۲] و سپس ورود این سلول‌ها به فرآیند میوز و تشکیل سلول‌های زایا بالغ. اگرچه تولید PGC-LCs در مطالعات مختلف با موفقیت نسبی همراه بوده است، اما القای کامل میوز و تولید گامت‌های عملکردی همچنان با چالش‌های اساسی مواجه است [۲، ۳].

در این میان، نقش عوامل القایی در هدایت تمایز سلول‌های بنیادی به سمت رده زایا بسیار حائز اهمیت است. یکی از مهم‌ترین این عوامل، رتینوئیک اسید (RA)[۳] است که به‌عنوان یک مولکول سیگنال‌دهنده کلیدی در آغاز میوز شناخته می‌شود. RA از طریق فعال‌سازی ژن‌هایی نظیر *STRA8*، مسیر ورود به میوز را تنظیم کرده و در تنظیم زمان‌بندی تمایز سلول‌های زایا نقش اساسی ایفا می‌کند. علاوه بر این، RA می‌تواند تکثیر سلول‌های زایا اولیه را افزایش داده و از آپوپتوز آن‌ها جلوگیری کند، که این امر در بهبود کارایی تمایز بسیار مؤثر است. شواهد تجربی نشان می‌دهد که استفاده ترکیبی از RA با هورمون‌هایی مانند ۱۷-βاسترادیول می‌تواند به‌طور قابل توجهی تمایز سلول‌های زایا را بهبود بخشد. به‌طور خاص، افزایش بیان ژن‌های کلیدی مرتبط با میوز و اسپرماتوژنز مانند *SYCP3* و *AKAP3* در حضور این ترکیبات گزارش شده است [۴]. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که این ترکیبات می‌توانند منجر به تشکیل جمعیتی از سلول‌های هاپلوئید شوند که بیانگر پیشرفت نسبی در بازسازی فرآیند گامتوژنز در شرایط آزمایشگاهی است. علاوه بر RA،

[۱] Primordial Germ Cell-like Cells
[۲] Primordial Germ Cell-like Cells
[۳] Retinoic Acid

فاکتورهای رشد و سیتوکین‌هایی مانند *BMP4*، *GDNF*، *SCF* و *EGF* نیز نقش مهمی در تمایز سلول‌های زایا ایفا می‌کنند. این مولکول‌ها با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ خاص، مانند مسیر Smad، در القای تمایز و تکثیر سلول‌های زایا نقش دارند. به‌عنوان مثال، *BMP4* با القای بیان فاکتورهای رونویسی کلیدی مانند *Blimp1* و *Prdm14*، فرآیند تعیین سرنوشت سلول‌های زایا را آغاز می‌کند. این عوامل، در کنار یکدیگر، سعی در بازسازی ریزمحیط[۴] گناد دارند که برای پیشرفت صحیح گامتوژنز ضروری می‌باشد [۵].

با وجود این پیشرفت‌ها، یکی از چالش‌های اساسی در این حوزه، بازسازی دقیق niche یا ریزمحیط طبیعی بیضه در شرایط *In Vitro* است. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از سیستم‌های کشت سه‌بعدی، کوکالچر[۵] (کشت همزمان) با سلول‌های سوماتیک[۶] گنادی و محیط‌های شرطی‌شده می‌تواند به بهبود تمایز سلول‌های زایا کمک کند. این رویکردها با فراهم کردن تعاملات سلول به سلول و سیگنال‌های پاراکرین[۷]، شرایطی نزدیک‌تر به محیط *In Vivo* ایجاد می‌کنند که برای پیشرفت مراحل میوز و بلوغ سلول‌های زایا ضروری است. از منظر کاربردهای بالینی، تمایز iPSCs به سلول‌های زایا می‌تواند تحول بزرگی در درمان ناباروری ایجاد کند. به‌ویژه در بیماران مبتلا به آزواسپرمی غیرانسدادی که فاقد اسپرم قابل استفاده هستند، این فناوری می‌تواند امکان تولید اسپرم‌های عملکردی از سلول‌های خود بیمار را فراهم سازد. این امر نه‌تنها نیاز به استفاده از گامت‌های اهدایی را کاهش می‌دهد، بلکه مسایل اخلاقی و روانی مرتبط با آن را نیز برطرف می‌سازد [۶].

با این حال، مسیر انتقال این فناوری به کاربردهای بالینی با موانع متعددی مواجه است. از جمله این موانع می‌توان به خطر تومورزایی ناشی از باقی‌ماندن سلول‌های تمایزنیافته، ناپایداری ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی و عدم تکامل کامل فرآیند میوز اشاره کرد. همچنین، استفاده از روش‌های بازبرنامه‌ریزی مبتنی بر ژن‌های انکوژن مانند c-Myc می‌تواند خطرات بالقوه‌ای برای ایمنی بیماران ایجاد کند که نیازمند توسعه روش‌های ایمن‌تر است. در نهایت، اگرچه پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه تمایز iPSCs به سلول‌های زایا حاصل شده است، اما هنوز فاصله قابل توجهی تا کاربرد بالینی گسترده این فناوری وجود دارد. تمرکز پژوهش‌های آینده باید بر بهینه‌سازی شرایط کشت، درک عمیق‌تر از مکانیسم‌های مولکولی و اپی‌ژنتیکی و توسعه روش‌های ایمن و قابل اعتماد برای تولید گامت‌های عملکردی باشد. با توجه به اهمیت روزافزون این حوزه در پزشکی بازساختی و درمان ناباروری، انتظار می‌رود که تحقیقات بیشتر در این زمینه، زمینه‌ساز تحولات اساسی در فناوری‌های کمک‌باروری و ارایه راهکارهای نوین درمانی برای بیماران نابارور باشد.

منابع

1. Mahabadi JA, Sabzalipoor H, Kehtari M, Enderami SE, Soleimani M, Nikzad H. Derivation of male germ cells from induced pluripotent stem cells by inducers: A review. Cytotherapy. 2018 Mar 1;20(3):279-90.

2. Mahabadi JA, Sabzalipour H, Bafrani HH, Gheibi Hayat SM, Nikzad H. Application of induced pluripotent stem cell and embryonic stem cell technology to the study of male infertility. Journal of cellular physiology. 2018 Nov;233(11):8441-9.

3. Mahabadi JA, Sabzalipoor H, Nikzad H, Seyedhosseini E, Enderami SE, Gheibi Hayat SM, Sahebkar A. The role of microRNAs in embryonic stem cell and induced pluripotent stem cell differentiation in male germ cells. Journal of cellular physiology. 2019 Aug;234(8):12278-89.

4. Amini Mahabadi J, Karimian M, Aghighi F, Enderami SE, Seyyed Hosseini E, Talaei SA, Gheibi Hayat SM, Nikzad H. Retinoic acid and 17β-estradiol improve male germ cell differentiation from mouse-induced pluripotent stem cells. Andrologia. 2020 Mar;52(2):e13466.

5. Mahabadi JA, Tameh AA, Talaei SA, Karimian M, Rahiminia T, Enderami SE, Gheibi Hayat SM, Nikzad H. Retinoic acid and/or progesterone differentiate mouse induced pluripotent stem cells into male germ cells in vitro. Journal of cellular biochemistry. 2020 Mar;121(3):2159-69.

6. Eskandari N, Moghaddam MH, Atlasi MA, Mahabadi JA, Taherian A, Nikzad H. The combination of retinoic acid and estrogen can increase germ cells genes expression in mouse embryonic stem cells derived primordial germ cells. Biologicals. 2018 Nov 1;56:39-44.

[۴] Microenvironment
[۵] Co-Culture
[۶] Somatic Cells
[۷] Paracrine Signaling