Current status of induced Pluripotent Stem Cells Differentiation into Sperm and Oocyte as a Therapy Method for Infertility:

ARTICLE INFO

Article Type

Review Article

Authors

Alireza Amini Mahabadi[1], Mayam Saye naderi[2], Mohammadreza Nateghi[2*]

1 Responsible for administrative affairs, Payame Noor University, Ardestan, Isfahan, Iran.
2 Sarem gynecology, Obstetrics and Infertilty Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran & Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

****Corresponding Author:***
Mohammadreza Nateghi; Sarem gynecology, Obstetrics and Infertilty Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran & Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, 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: 01 July, 2022
Accepted: 21 July, 2022
e Published: 07 March, 2023

Article History

ABSTRACT

Introduction: Infertility is a major public health concern that affects 10-15% of reproductive age couples in the world. Male factors are mainly due to sperm morphological and functional disorders, including premature puberty, hereditary diseases and structural problems such as testicular obstruction, damage to the reproductive system leading to sperm dysfunction, and environmental and psychological factors. While, factors related to women are ovulation disorder, abnormal uterus or fallopian tubes, endometritis, primary ovarian failure and pelvic adhesions. According to this research, stem cells under certain conditions can differentiate into germ cells, which can be a way to treat infertility.

Conclusion: Researchers worldwide are doing their best to standardize differentiation protocols to achieve safer and more favorable results. However, before we can look forward to their use in humans, much effort will still be required to successfully create fully functional, viable offspring from in vitro differentiated *in vitro* cells.

Keywords: Infertility; Induced pluripotent stem cells; Sperm; Oocyte; Treatment.

Copyright© 2021, 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.

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]

وضعیت فعلی تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان القایی به اسپرم و تخمک به عنوان یک روش درمانی برای ناباروری: مزایا و معایب

علیرضا امینی مهابادی[۱]، مریم صنایع نادری[۲]، محمدرضا ناطقی[۲*]

[۱] مسئول امور اداری، دانشگاه پیام نور اردستان، اصفهان، ایران.

[۲] مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.و پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه: ناباروری یک نگرانی عمده برای سلامت عمومی است که ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوج‌های سن باروری در جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. فاکتورهای مردانه عمدتاً به دلیل اختلالات مورفولوژیکی و عملکردی اسپرم از جمله بلوغ زودرس، بیماری‌های ارثی و مشکلات ساختاری مانند انسداد بیضه، آسیب به دستگاه تناسلی منجر به اختلال عملکرد اسپرم و عوامل محیطی و روانی می‌باشند. در حالیکه، فاکتورهای مربوط به زنان اختلال تخمک گذاری، رحم یا لوله فالوپ غیرطبیعی، اندومتریت، نارسایی اولیه تخمدان و چسبندگی لگن هستند. بر اساس این تحقیقات، سلول‌های بنیادی تحت شرایط خاصی می‌توانند به سلول‌های زایا تمایز پیدا کنند که این روش می‌توانند راه‌گشا برای درمان ناباروری باشند.

نتیجه گیری: محققان در سراسر جهان بهترین تلاش خود را برای استانداردسازی پروتکل‌های تمایز به کار می‌گیرند تا به نتایج ایمن‌تر و مطلوب‌تر دست یابند. با این حال، قبل از اینکه منتظر استفاده از آن‌ها در انسان باشیم، هنوز تلاش‌های زیادی برای موفقیت در ایجاد فرزندان کاملاً کاربردی و زنده از این سلول‌های تمایز یافته درون آزمایشگاهی لازم خواهد بود.

کلید واژه‌ها: ناباروری؛ سلول‌های بنیادی پرتوان القایی؛ اسپرم؛ تخمک؛ درمان.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۱

*نویسنده مسئول: محمدرضا ناطقی؛ 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.

مقدمه

ناباروری یک نگرانی عمده برای سلامت عمومی است که ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوج‌های سن باروری در جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد[۱]. این بیماری یکی از دلایل اصلی کاهش تعداد کودکان در سطح جهان است و می‌تواند به ناباروری اولیه و ثانویه طبقه بندی شود. ناباروری یک بیماری پیچیده است و درمان آن به سن، اتیولوژی و فاکتورهای دیگر بستگی دارد. درمان نیاز به مقاومت در برابر استرس فیزیکی، روانی و اقتصادی دارد[۲].

فاکتورهای مردانه علت یک سوم موارد ناباروری را شامل می‌شود که عمدتاً به دلیل اختلالات مورفولوژیکی و عملکردی اسپرم از جمله بلوغ زودرس، بیماری‌های ارثی و مشکلات ساختاری مانند انسداد بیضه، آسیب به دستگاه تناسلی منجر به اختلال عملکرد اسپرم و عوامل محیطی و روانی می‌باشند[۳]. فاکتورهای مربوط به زنان عبارتند از اختلال تخمک گذاری، رحم یا لوله فالوپ غیرطبیعی، اندومتریت، نارسایی اولیه تخمدان و چسبندگی لگن هستند[۴]. همچنین، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)[۱]، سرطان تخمدان، نارسایی زودرس تخمدان و سایر بیماری‌های تخمدان در زنان و نیز آزواسپرمی غیر انسدادی (NOA)[۲] و کموراديوتراپی سرطان در مردان از جمله علل شایع کمبود تخمک و اسپرم می‌باشند[۵].

زوج‌هایی که از مشکلات باروری رنج می‌برند اغلب از تکنیک‌های کمک باروری (ART)[۳] مانند لقاح داخل رحمی (IUI)[۴]، لقاح آزمایشگاهی (IVF)[۵] و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)[۶] استفاده می‌کنند[۶]. با این حال، فن‌آوری‌های اخیر نمی‌توانند برای بیمارانی که با عدم داشتن گامت‌های سالم، مشتاق فرزندانی باشند که از نظر ژنتیکی مشکل دارند[۷]. راهبردهای زیادی می‌تواند برای این بیماران انتخاب شود، اما این روش‌ها برای بیماران در زمان‌های مختلف بی‌فایده است. به عنوان مثال، انجماد بافت بیضه به عنوان یک استراتژی حفظ باروری برای بیماران مبتلا به سرطان قبل از بلوغ استفاده شد[۸]. گامت‌ها و جنین‌های مصنوعی را می‌توان به عنوان گامت‌ها و جنین‌هایی تعریف کرد که با دستکاری سلول‌های پیش‌ساز یا سلول‌های سوماتیک و سلول‌های بنیادی برای تولید گامت‌ها و جنین‌ها به حالت طبیعی خود جمع‌آوری می‌شوند. این گامت ها می‌توانند درمان احتمالی جدیدی را برای ناباروری، به‌ویژه برای افرادی که فاقد سلامتی هستند، ارایه نمایند[۹].

بر اساس این تحقیقات، سلول‌های بنیادی تحت شرایط خاصی می‌توانند به سلول‌های زایا تمایز پیدا کنند که این روش می‌توانند راه گشا برای درمان ناباروری باشند[۱۰]. ظهور سلول‌های بنیادی پرتوان در بیولوژی به عنوان یک پیشرفت در نظر گرفته می‌شود که منجر به ایجاد رشته جدیدی از علم به نام پزشکی احیا کننده[۷] شد[۱۱]. علیرغم توانایی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)[۸] برای تمایز به عنوان سلول‌های

[۱] Polycystic Ovary Syndrome
[۲] Non-Obstructive Azoospermia
[۳] Assisted Reproductive Technologies
[۴] Intrauterine Insemination
[۵] In Vitro Fertilization
[۶] Intra-Cytoplasmic Sperm Injection
[۷] Regenerative Medicine
[۸] induced Pluripotent Stem Cells

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]

اسپرم و تخمک و بیان ژن‌های عملکردی، برخی چالش‌های ایمنی در کاربرد آنها وجود دارد که به نظر می‌رسد برای ایجاد راه حل ایمن و موثر برای ناباروری در مردان و زنان مناسب‌تر باشد[۱۲].

انتظار می‌رود سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسان (hiPSCs) که از سلول‌های سوماتیک بیمار به دست می‌آیند، در مقایسه با سایر سلول‌های بنیادی، منبع مفیدی برای درمان جایگزینی سلولی باشند[۱۳]. در آینده‌ای نه چندان دور، iPSCها نقش مهمی در رشد و نمو پستانداران، بیماری‌ها، ارزیابی فارماکولوژیک و پزشکی بازساختی خواهند داشت[۱۴]. تمایز این سلول‌ها در طی پروسه کشت سلولی باید فرآیندهایی را که در طول جنین‌زایی در داخل بدن[۹] اتفاق می‌افتد، خلاصه کند[۱۵]. بنابراین، محققان در سراسر جهان بهترین تلاش خود را برای استانداردسازی پروتکل‌های تمایز به کار می‌گیرند تا نتایج ایمن‌تر و مطلوب‌تر به دست آورند. با این حال، قبل از اینکه منتظر استفاده از آنها در انسان باشیم، هنوز تلاش‌های زیادی برای موفقیت در ایجاد فرزندان کاملاً کاربردی و زنده از این گامت‌های تمایز یافته آزمایشگاهی لازم است. هدف از این مطالعه بررسی مزایا و معایب تمایز iPSCs به اسپرم و تخمک به عنوان یک روش درمانی برای ناباروری بود.

ناباروری در مردان و زنان و درمان‌های فعلی آن

تعداد زوج‌های نابارور در سال‌های اخیر از ۱۰ به ۱۵ درصد افزایش یافته است. درمان ناباروری بسته به علت و ویژگی های بیمار از درمان دارویی گرفته تا ART متفاوت می‌باشد [۱۶]. برای تشخیص باروری مردان، آنالیز اسپرم، معاینه هورمونی، آزمایش ژنتیکی و بیوپسی بیضه گزینه‌های مهمی برای معاینه اولیه هستند. درمان ناباروری مردان شامل بهبود شیوه زندگی، داروها، جراحی و بازسازی اسپرم است. تشخیص ناباروری زنان از طریق آزمایش هورمونی و آزمایش تخمک گذاری انجام می‌شود و درمان اولیه با دارو یا روش‌های ART از جمله لقاح آزمایشگاهی-انتقال جنین، تلقیح داخل رحمی و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم هستند[۱۷، ۱۸].

نیاز روزافزون به روش‌های ART، سیگنالی برای پیشرفت و درمان در این زمینه می‌باشد . با توسعه پزشکی تولید مثل، استفاده از این تکنیک‌ها روز به روز در حال گسترش است. اکثر پاتولوژی‌های مختلف می‌توانند باعث عدم وجود گامت‌های موجود شوند. PCOS، سرطان تخمدان، نارسایی زودرس تخمدان و سایر بیماری‌های تخمدان در زنان و همچنین NOA و کموراديوتراپی سرطان در مردان به ترتیب از علل شایع کمبود تخمک و اسپرم هستند[۱۹]. سایر گزینه‌های درمانی شامل مکمل‌ها یا آنتی‌اکسیدان ها مانند روی، ویتامین E و ال کارنیتین است که گاهی میزان بارداری بیمار را تا حدودی بهبود می‌بخشند. گامت‌های اهدایی در بیمارانی که ART برای آن ها با شکست مواجهه شده است، بیماران بدون گامت‌های عملکردی و زوج‌های همجنس گرا که مشتاق فرزندان ژنتیکی خود هستند، استفاده می‌شوند. با این حال، این یک راه حل قابل قبول است که در بسیاری از مناطق و کشورها در دسترس نیست. با این حال، فن‌آوری‌های کنونی نمی‌توانند برای بیمارانی که گامت‌های سالمی از خود ندارند، اما مشتاق فرزندانی که از نظر ژنتیکی مرتبط هستند، کمک کند[۲۰].

در حالی که موفقیت‌های زیادی با راهبردهای فوق حاصل شده‌اند، اما همه آنها نقص‌ها و کاستی‌های خاص خود را دارند[۲۱]. در سال‌های اخیر، سلول‌های بنیادی توجه زیادی را در زمینه درمان ناباروری به خود جلب کرده‌اند. سلول‌های بنیادی سلول‌های اولیه چندتوانی هستند که می‌توانند به سلول‌های مختلف دیگر برای ترمیم، نمو و بازسازی تقسیم شوند. مطالعات مدل‌های تجربی نشان داده‌اند که درمان ناباروری با سلول‌های بنیادی در حال پذیرش و گسترش است[۱، ۲۲].

سلول‌های بنیادی و انواع آن

در سال‌های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در تمایز آزمایشگاهی سلول‌های زایای نر از سلول‌های بنیادی پرتوان در شرایط آزمایشگاهی حاصل شده است. برای ناباروری مردان و زنان، می‌توان از سلول‌های بنیادی برای بازسازی گامت‌ها و تولید آنها استفاده نمود[۲۳]. این سلول‌ها معمولاً از دو منبع نشات می‌گیرند: سلول‌های اولیه جنینی و بافت‌های بالغ. سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت در اندام‌های تمایز یافته در مراحل پس از تولد و بزرگسالی یافت می‌شوند و نقش مهمی در ترمیم اندام آسیب دیده ایفا می‌کنند[۲۴].

یک سلول بنیادی به طور کلی به عنوان سلولی با توانایی تقسیم برای یک دوره زمانی نامحدود در طول زندگی یک فرد (خودبازسازی) شناخته می‌شود که می‌تواند تحت سیگنال‌های خاص و شرایط مناسب به دودمان‌های مختلف[۱۰] با عملکردهای تخصصی و خواص متفاوت متمایز شود[۲۵]. سلول‌های بنیادی به دلیل خواص منحصر به فرد خود، هم برای تحقیقات زیست‌پزشکی و هم برای تحقیقات پایه در بیولوژی سلولی واجد شرایط هستند[۲۶]. بر اساس پتانسیل تمایز، پنج طبقه‌بندی سلول‌های بنیادی وجود دارند که شامل یونی‌پوتنت[۱۱]، الیگوپوتنت[۱۲]، مولتی‌پوتنت[۱۳] یا چندتوان، پلوری‌پوتنت[۱۴] یا پرتوان و توتی‌پوتنت[۱۵] می‌شوند[۲۷]. انواع اصلی سلول‌های بنیادی عبارتند از سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال (SSCs) و iPSCs[۲۸]. در آینده، ما پیش‌بینی می‌کنیم که بتوانیم اسپرم یا اووسیت را از PSC برای بیماران بدون تخمک یا بدون اسپرم تولید کنیم. تاکنون، منبع اصلی سلول‌های زایای مصنوعی، PSCها هستند[۲۹].

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)

مطالعه در مورد سلول‌های بنیادی پرتوانی القایی ریشه در بیولوژی سلول‌های بنیادی و کلونینگ پستانداران دارد. این سلول‌ها ممکن است در کشت گسترش یافته و در عین حال پرتوانی یا توانایی ساخت تمام سلول‌های بدن را حفظ نمایند[۳۰]. در سال ۲۰۰۶، مقاله مهمی توسط Takahashi و Yamanaka توضیح داده شد که چگونه

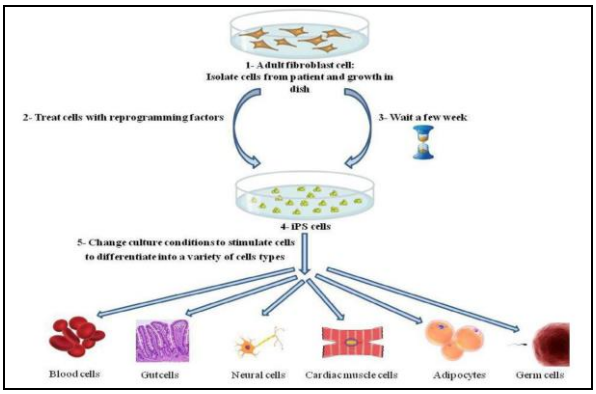
[۹] Embryogenesis In Vivo

[۱۰] Various Lineages
[۱۱] Unipotent Stem Cells
[۱۲] Oligopotent Stem Cells
[۱۳] Multipotent Stem Cells
[۱۴] Pluripotent Stem Cells
[۱۵] Totipotent Stem Cells

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]

فیبروبلاست‌های موش بالغ می‌توانند با بیان بیش از حد چهار ژن بیان شده در سلول‌های بنیادی جنینی از قبیل *Pou5f1*، *Sox2*، *Klf4* و *c-Myc*، دوباره برنامه‌ریزی شوند و به حالت اولیه بازگردند[۳۱، ۳۲]. این سلول‌های برنامه‌ریزی‌شده مجدد، به نام سلول‌های iPS، شبیه به سلول‌های بنیادی مزانشیمی بودند و ظرفیت تولید هر سلولی در بدن را دارا هستند[۳۳]. همانند سلول‌های ES، سلول‌های iPS کلونی‌های متراکمی را تشکیل می‌دهند، ژن‌های پرتوانی و آنتی‌ژن‌های سطح سلولی جنینی را به طور اندوژنوس بیان می‌کنند، فعالیت تلومراز دارند و می‌توانند هر سه نوع بافت جنینی (اکتودرم، مزودرم و اندودرم) را تشکیل دهند[۳۴]. با این حال، سلول‌های iPS یک ویژگی متمایز مهم دارند و آن این است که حافظه اپی‌ژنتیکی را از بافت منبع حفظ می‌کنند[۳۵، ۳۶].

یکی از امیدوارکننده‌ترین درمان‌ها برای بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج، پیوند سلول‌های بنیادی یا مشتقات آنها به بافت‌ها یا اندام‌های مربوطه است. با این حال، به دلیل ویژگی و پیچیدگی سیستم ایمنی انسان، به‌دست آوردن سلول‌هایی با قابلیت ایمنی از هر بیمار خاص مشکل می‌باشد [۲، ۳۷]. در این راستا، iPSCها و فناوری‌های ویرایش ژن[۱۶] راه حل‌های بالقوه‌ای را برای به دست آوردن سلول‌های اتولوگ سالم ارایه می‌دهند. با این حال، باید تاکید کرد که علیرغم پیشرفت‌های تکنولوژیکی در برنامه‌ریزی مجدد، iPSCها هنوز هم برای پیوند به بیماران آماده نیستند، مگر در چند مطالعه بالینی در حال انجام که گزارش‌های موفقیت‌آمیزی از آنها استخراج نشده است[۳۸]. روش‌های فعلی تولید این سلول‌ها در انتخاب منشا سوماتیک، مجموعه عوامل برنامه‌ریزی مجدد و متودولوژی انتقال متفاوت هستند[۳۹]. در دهه اخیر، توانایی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسان (hiPSC) برای تمایز به انواع سلول‌های پایانی مختلف که پس‌زمینه ژنتیکی اهداکننده را به ارث می‌برند، با موفقیت آزمایش و اثبات شده است[۴۰]. این یک فرصت منحصر به فرد برای مدل‌سازی دقیق بیماری‌ها و توسعه درمان‌های جدید با استفاده از این سلول‌ها خواهد بود[۴۱] (شکل ۱).



شکل ۱: ایجاد سلول‌های بنیادی پرتوان القایی با فاکتورهای برنامه‌ریزی مجدد و تمایز آن ها به انواع مختلف سلول[۷۹].

Gene-Editing Technologies[۱۶]

تمایز درون آزمایشگاهی (*In vitro*) سلول‌های شبه اسپرم انسان از iPSCها

رشد سلول‌های زایای نر شامل فرآیندهای تمایز پیچیده‌ای است که در تولید گامت‌های هاپلوئید به نام اسپرم به اوج خود می‌رسد[۴۲، ۴۳]. اختلال در این فرآیند منجر به تولید اسپرم‌های غیرطبیعی یا ناتوانی در فرآیند کامل تولید اسپرم یا اسپرماتوژنزیز می‌شود که منجر به رشد/فیزیولوژی نابجای فرزندان یا ناباروری می‌گردد. رشد سلول‌های زایای نر شامل سه مرحله مجزاست: مرحله اول با مشخص کردن سلول‌های زایای اولیه یا بدوی (PGCs) و تمایز آنها به گنوسیت‌ها[۱۷]با برنامه‌ریزی مجدد اپی‌ژنتیکی آغاز می‌شود. مرحله دوم شامل تعیین جنسیت مرد (یعنی تمایز گنوسیت به پرواسپرماتوگونیوم) و متعاقب آن تمایز سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی/اسپرماتوگونیال (SSCs)[۱۸]با کسب یک اپی‌ژنوم آندروژنتیک است. این مرحله در طول توقف تقسیم میتوزی ادامه می‌یابد. مرحله سوم اسپرماتوژنز از اسپرماتوگونیا/SSCs است که اسپرم هاپلوئید را از طریق میوز و اسپرموژنز ایجاد می‌کند و در طول دوره زندگی ادامه می‌یابد. در موش‌ها، فاز اول از روز جنینی (E) ۶ تا ۱۱٫۵ رخ می‌دهد و با القاء و گسترش سلول‌های شبه PGC موش (mPGCLCs)[۱۹]القا شده از mPSCها بازسازی شده است[۴۴، ۴۵].

بازسازی درون آزمایشگاهی[۲۰]رشد و نمو سلول‌های زایای مردانه توسط سلول‌های بنیادی پرتوان، از جمله ESCs و iPSCs، به‌عنوان یک هدف کلیدی در بیولوژی رشد و یا پزشکی تولیدمثلی دنبال می‌شود که با آن می‌توان مکانیسم رشد سلول‌های زایای مردانه را در یک مکان به آسانی در دسترس و توسعه مداخلات پزشکی جدید بررسی نمود[۴۶]. اخیراً، مطالعات زیادی وجود دارند که امکان‌پذیری به دست آوردن PGCs از سلول‌های iPS را از طریق برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک جنینی و بالغ نشان می‌دهند[۴۷، ۴۸]. سلول‌های iPS جوندگان برای ارزیابی تولید سلول‌های زایای نر مشتق شده از سلول‌های iPS استفاده می‌شوند. اخیراً نشان داده شده است که سلول‌های iPS موش (miPSCs) می‌توانند با رویکرد تشکیل اجسام امبریوئیدی (EBs)[۲۱]و القای رتینوئیک اسید (RA) یا از طریق RA یا القای تستوسترون در تشکیل EB به SSCs و سلول‌های زایای نر در مراحل آخر تمایز یابند.

آزمایش‌هایی برای درک و فهم سیگنال‌دهی بین انواع مختلف سلول‌ها با استفاده از کشت مشترک یا کوکالچر در داربست‌های سه بعدی[۲۲]در حال انجام است[۵۱]. این داربست‌های سه بعدی تقلید کننده زیستی یا Biomimetic، نیچ‌های سلول‌های مختلف را بازتولید می‌کنند و کشت و آنالیز انواع مختلفی از سلول‌ها را امکان‌پذیر می‌سازند که در کشت دوبعدی قابل انجام نیستند[۵۲]. سوبستراهای کشت دوبعدی نه تنها در

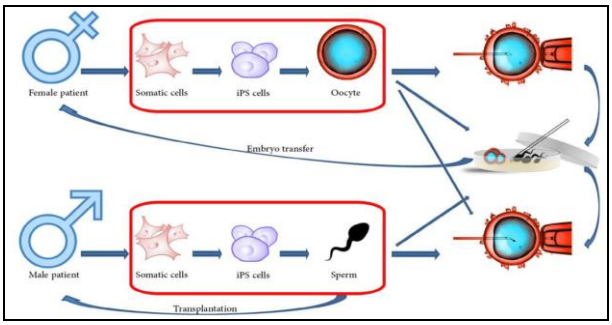
Gonocytes[۱۷]
Spermatogonia/Spermatogonial Stem Cells[۱۸]
Mouse PGC-Like Cells[۱۹]
In Vitro Reconstitution[۲۰]
Embryoid Bodies (EBs)[۲۱]
3D Scaffolds[۲۲]

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]

بازتولید محیط‌های پیچیده و دینامیک بدن قادر نیستند، بلکه احتمالاً یافته‌ها را تا حدودی نادرست نشان می‌دهند زیرا سلول‌ها را مجبور می‌کنند تا با یک سطح صاف و مصنوعی سازگار شوند و بچسبند. به این دلایل، داربست‌های سه بعدی برای غلبه بر محدودیت‌های کشت دوبعدی مانند تشکیل اتصال سلولی، شکل سلولی، متابولیسم، پاسخ به محرک‌ها و رابط سلولی با محیط معرفی شدند[۵۳، ۵۴].

مطالعات بر روی موش‌ها، نگرش قابل توجهی را در مورد رشد سلول‌های زایای مردانه از iPSCها در شرایط درون آزمایشگاهی و درون‌تنی ارایه کرده‌اند[۵۵-۵۷]. Hayashi و همکاران در سال ۲۰۱۱ به این یافته قابل توجه دست یافتند که PGCLCها را می‌توان از mESCها و miPSCها به دست آورد. PGCLCها را می‌توان در داخل بدن به اسپرم تمایز داد که منجر به تولد فرزندان سالم از طریق تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم می‌شود[۴۴]. Zhou و همکاران در سال ۲۰۱۶ تولید گامت‌های نر هاپلوئید از mESCs را گزارش کردند که می‌توانند فرزندان زنده و بارور تولید نمایند[۵۸]. به ویژه PGCLCهای مشتق شده از رده‌های سلولی مختلف iPS موش، کارایی متفاوتی را برای اسپرم‌زایی در داخل بدن نشان دادند و برخی از فرزندان پیش از تولد از بین رفتند[۵۹].

علیرغم پیشرفت در تحقیقات انجام شده بر موش، تمایز hiPSCها به mGCها هنوز یک چالش قابل توجه است. بر خلاف miPSCها، hiPSCهای پرتوانی اولیه پتانسیل کمتری برای سرنوشت سلول زاینده از خود نشان می‌دهند. بنابراین، ممکن است تعجب آور نباشد که میزان موفقیت تمایز سلول‌های زاینده از hiPSCها بسیار کمتر از miPSCها باشد[۶۰، ۶۱]. بر اساس پژوهش‌های شکل گرفته بر روی موش‌ها، القای mGCs از hiPSC ها را با پروتکل‌های مختلفی از جمله تمایز خود به خودی، بیان بیش از حد تنظیم‌کننده‌های سلول‌های زایا، افزودن سایتوکین‌ها، کشت همزمان با سلول‌های غدد جنسی در شرایط آزمایشگاهی و پیوند زنو[۲۳]مشخص کرده‌اند[۶۲]. در مجموع، کشف hiPSCها نه تنها ممکن است به رویکردهای بالینی برای درمان ناباروری ناشی از نقص در گامتوژنز منجر شود، بلکه فرصتی برای بررسی مکانیسم مولکولی رشد سلول‌های زایای زن و مرد در انسان را فراهم می‌کنند[۵۹] (شکل ۲).



شکل ۲: کاربردهای تولید مثلی بالقوه سلول‌های زایای نر و ماده بر اساس سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)[۷۹].

Xeno-Transplantation[۲۳]

تمایز آزمایشگاهی سلول‌های شبه تخمک انسان از iPSCs

در چند دهه اخیر، توسعه و نمو سلول‌های شبه تخمک در شرایط درون آزمایشگاهی (OLCs)[۲۴]با توانایی درمان اختلالات تولیدمثلی زنان توسط نئو-اووژنز و فولیکولوژنز[۲۵]هدف اصلی محققان در زمینه تولید مثل و سلول‌های بنیادی بوده است[۶۳]. پژوهشگران موفق به استخراج سلول‌های شبه زایای اولیه (PGCLC)[۲۶]،سلول‌های شبه فولیکول (FLCs)[۲۷]و OLCs و همچنین در درمان مدل‌های بیماری حیوانی با استفاده از ESCs و iPSCs و منابع سلول‌های بنیادی تخمدان نوزاد و بالغین از گونه‌های مختلف از جمله انسان [۶۴-۶۷]، موش [۶۸-۷۰]، خوک [۷۱-۷۳]، گاو [۷۴] و بز [۷۵] شده‌اند. با کشت این سلول‌ها در محیط‌های خاص یا القای بیان اکتوپیک برخی از عوامل رونویسی و با استفاده از روش‌های تخریب مکانیکی و آنزیمی، OLCهایی که نه تنها به مورفولوژی شبه تخمک دست یافتند، بلکه بیان مارکر اختصاصی سلول زایا را هم در اسید ریبونوکلئیک پیام‌رسان (mRNA) نشان دادند و هم سطوح پروتئین را تولید کردند[۷۳، ۷۶].

iPSCها توانایی بیشتری نسبت به تمایز OLC نشان داده‌اند. ماهیت پرتوان بودن این سلول‌های بنیادی دلیل اصلی چنین نتایج مطلوبی است. تمایز موفقیت‌آمیز OLC در شرایط آزمایشگاهی مستلزم شکل گیری مجموعه‌ای از رویدادهای رشدی تدریجی از جمله خروج از پرتوانی، تغییر مورفولوژیکی (مورفولوژی سلولی گرد شبه تخمک)، بیان مارکر اولیه و نهایی PGC، ورود میوز، بیان نشانگر اختصاصی تخمک، ایجاد لایه محافظتی زونا و لایه پلوسیدا و همچنین لایه‌های سلولی گرانولوزا و تکا مغذی، تشکیل کمپلکس کومولوس-اووسیت و گسترش اندازه سلول در فواصل منظم هستند. در طول تمایز، اکثر انواع سلول‌ها به پروفایل مارکر اولیه می‌رسند، اما به نظر می‌رسد مورفولوژی شبه تخمک، شروع میوز و بیان نشانگرهای تخمک پس از میوز و بالغ موانع اصلی باشند.

در طول انتخاب منبع سلول‌های بنیادی مناسب، گسترش پایدار طولانی مدت، ایمنی‌زایی کم، سن اهداکننده و غربالگری برخی عوامل محرک OLC مانند E-cadherin و وضعیت نشانگر پرتوانی آن باید در اولویت بالاتری در نظر گرفته شود[۷۷]. علی‌رغم این نگرانی‌ها، OLCها از ESC و iPSC ساخته شده‌اند و تلاش‌های مستمری برای حل مسایل مرتبط با ایمنی با استفاده از این سلول‌ها در حال انجام است[۶۷، ۷۸].

آینده گامت‌های مصنوعی

PGCLCهای مشتق شده از PSC به بیضه‌های نوزادان تزریق شد تا اسپرم بالغ از PSC تولید شود. با این حال، PGCLCها سلولی مناسبی برای پیوند به بیضه نیستند زیرا ممکن است محل قرارگیری PGCها بیضه پس از تولد اپی‌بلاست پروگزیمال، روده عقبی و برجستگی تناسلی باشد. پس از تولد، اولین انواع سلول‌های زایای بیضه، اسپرماتوگونیاهایی هستند که در غشای پایه اپیتلیوم منی ساز قرار دارند. این

Oocyte-Like Cells (Olcs)[۲۴]
Neo-Oogenesis and Folliculogenesis[۲۵]
Primordial Germ-Like Cells (PGCLCs)[۲۶]
Follicle-Like Cells (FLCs)[۲۷]

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]

اسپرماتوگونی‌ها سلول‌های بنیادی رده زایای مردانه هستند که به اصطلاح سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال (SSCs) نامیده می‌شوند که با عبور از بین دو سلول سرتولی به طور مداوم خود تجدید و به اسپرماتوسیت‌ها و گامت‌های هاپلوئید تمایز می‌یابند[۳۹]. در حال حاضر، کشت طولانی مدت در شرایط آزمایشگاهی SSCها امکان‌پذیر است، اگرچه PGCها را نمی‌توان در شرایط آزمایشگاهی کشت داد[۶۳،۶۴]. SSCهای تمایز نیافته ایجاد شده در یک سیستم کشت آزمایشگاهی، ژن‌هایی از قبیل *Vasa*، *Pax7*، *Plzf*، *Gfra1*، *Etv5* و *Bcl6b* را بیان کردند[۶۵]. در مقابل، سلول‌های بنیادی جرم‌لاین ماده یا اووگونیا، به‌طور موقت (بین E12.5 و E13.5) وجود دارند و در طول رشد جنینی دچار میوز می‌شوند[۶۶]. تا کنون، کشت در شرایط آزمایشگاهی اووگونیا امکان پذیر نیست.

نتیجه‌گیری

محققان در سراسر جهان بهترین تلاش خود را برای استانداردسازی پروتکل‌های تمایز به کار می‌گیرند تا به نتایج ایمن‌تر و مطلوب‌تر دست یابند. با این حال، قبل از اینکه منتظر استفاده از آنها در انسان باشیم، هنوز تلاش‌های زیادی برای موفقیت در ایجاد فرزندان کاملاً کاربردی و زنده از این سلول‌های تمایز یافته درون آزمایشگاهی لازم خواهد بود.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافعی وجود ندارد.

منابع

1. Mouka A, et al., In vitro gamete differentiation from pluripotent stem cells as a promising therapy for infertility. Stem cells and development, 2016. 25(7): p. 509-521.
2. Wang J, et al., Stem cells as a resource for treatment of infertility-related diseases. Current Molecular Medicine, 2019. 19(8): p. 539-546.
3. Katz DJ, Teloken P, and Shoshany O, Male infertility-the other side of the equation. Australian family physician, 2017. 46(9): p. 641-646.
4. Wojsiat J, et al., The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online), 2017. 71: p. 359-366.
5. Gassei K and Orwig KE, Experimental methods to preserve male fertility and treat male factor infertility. Fertility and sterility, 2016. 105(2): p. 256-266.
6. Lee Y and Kang E, Stem cells and reproduction. BMB reports, 2019. 52(8): p. 482-489.
7. Zhang P-Y, et al., Generation of artificial gamete and embryo from stem cells in reproductive Medicine. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020. 8: p. 781.
8. Picton HM, et al., A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Human reproduction, 2015. 30(11): p. 2463-2475.
9. Sugawa F, et al., Human primordial germ cell commitment in vitro associates with a unique PRDM14 expression profile. The EMBO journal, 2015. 34(8): p. 1009-1024.
10. Mahabadi JA, et al., Retinoic acid and/or progesterone differentiate mouse induced pluripotent stem cells into male germ cells in vitro. Journal of Cellular Biochemistry, 2020. 121(3): p. 2159-2169.
11. Mahabadi JA, et al., The role of microRNAs in embryonic stem cell and induced pluripotent stem cell differentiation in male germ cells. Journal of cellular physiology, 2019. 234(8): p. 12278-12289.
12. Zhang D, et al., Potential spermatogenesis recovery with bone marrow mesenchymal stem cells in an azoospermic rat model. International journal of molecular sciences, 2014. 15(8): p. 13151-13165.
13. Enderami SE, et al., Generation of insulin-producing cells from human-induced pluripotent stem cells using a stepwise differentiation protocol optimized with platelet-rich plasma. Journal of cellular physiology, 2017. 232(10): p. 2878-2886.
14. Mahabadi JA, et al., Derivation of male germ cells from induced pluripotent stem cells by inducers: A review. Cytotherapy, 2018. 20(3): p. 279-290.
15. Hayashi K, et al., Reconstitution of mouse oogenesis in a dish from pluripotent stem cells. Nature protocols, 2017. 12(9): p. 1733-1744.
16. Gunn DD and Bates GW, Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. Fertility and sterility, 2016. 105(6): p. 1566-1574. e1561.
17. Ohannessian A, et al., Unexplained infertility: live-birth's prognostic factors to determine the ART management. Minerva ginecologica, 2017. 69(6): p. 526-532.
18. Cissen M, et al., Assisted reproductive technologies for male subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(2).
19. Goossens E, Van Saen D, and Tournaye H, Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: from research to clinic. Human reproduction, 2013. 28(4).
20. Ray A, et al., Unexplained infertility: an update and review of practice. Reproductive biomedicine online, 2012. 24(6): p. 591-602.
21. Inhorn MC and Patrizio P, Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Human reproduction update, 2015. 21(4): p. 411-426.
22. Somigliana E, et al., Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. Human Reproduction, 2016. 31(7): p. 1390-1396.
23. Smith RP, Lipshultz LI, and Kovac JR, Stem cells, gene therapy, and advanced medical management hold promise in the treatment of male infertility. Asian journal of andrology, 2016. 18(3): p. 364.

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]

24. Chen D, et al., Modeling human infertility with pluripotent stem cells. Stem cell research, 2017. 21: p. 187-192.
25. Jaenisch R and Young R, Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. Cell, 2008. 132(4): p. 567-582.
26. Hu S and Shan G, LncRNAs in stem cells. Stem cells international, 2016. 2016.
27. Zomer HD, et al., Mesenchymal and induced pluripotent stem cells: general insights and clinical perspectives. Stem cells and cloning: advances and applications, 2015. 8: p. 125.
28. Mahabadi JA, et al., Application of induced pluripotent stem cell and embryonic stem cell technology to the study of male infertility. Journal of cellular physiology, 2018. 233(11): p. 8441-8449.
29. Lee Y and Kang E, Stem cells and reproduction. BMB reports, 2019. 52(8): p. 482.
30. Navara CS, et al., Pedigreed primate embryonic stem cells express homogeneous familial gene profiles. Stem cells, 2007. 25(11): p. 2695-2704.
31. Takahashi K, et al., Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. cell, 2007. 131(5): p. 861-872.
32. Takahashi K, et al., Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Obstetrical & Gynecological Survey, 2008. 63(3): p. 153.
33. Magnuson T, et al., Pluripotent embryonic stem cell lines can be derived from tw5/tw5 blastocysts. Nature, 1982. 298(5876): p. 750-753.
34. Kim D-S, et al., Robust enhancement of neural differentiation from human ES and iPS cells regardless of their innate difference in differentiation propensity. Stem Cell Reviews and Reports, 2010. 6(2): p. 270-281.
35. Chin MH, et al., Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. Cell stem cell, 2009. 5(1): p. 111-123.
36. Mattis VB and Svendsen CN, Induced pluripotent stem cells: a new revolution for clinical neurology? The Lancet Neurology, 2011. 10(4): p. 383-394.
37. Volarevic V, et al., Stem cells as new agents for the treatment of infertility: current and future perspectives and challenges. BioMed Research International, 2014. 2014.
38. Kavyasudha C, et al., Clinical applications of induced pluripotent stem cells–stato attuale. Cell Biology and Translational Medicine, Volume 1, 2018: p. 127-149.
39. Li J, et al., Advances in understanding the cell types and approaches used for generating induced pluripotent stem cells. Journal of Hematology & Oncology, 2014. 7(1): p. 1-18.
40. Stadtfeld M and Hochedlinger K, Induced pluripotency: history, mechanisms, and applications. Genes & development, 2010. 24(20): p. 2239-2263.
41. Nie Y-Z, et al., Recapitulation of hepatitis B virus–host interactions in liver organoids from human induced pluripotent stem cells. EBioMedicine, 2018. 35: p. 114-123.
42. Griswold MD, Spermatogenesis: the commitment to meiosis. Physiological reviews, 2016. 96(1): p. 1-17.
43. Miyauchi H, et al., Bone morphogenetic protein and retinoic acid synergistically specify female germ-cell fate in mice. The EMBO journal, 2017. 36(21): p. 3100-3119.
44. Hayashi K, et al., Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. Cell, 2011. 146(4): p. 519-532.
45. Ohta H, et al., In vitro expansion of mouse primordial germ cell-like cells recapitulates an epigenetic blank slate. The EMBO journal, 2017. 36(13): p. 1888-1907.
46. Ishikura Y, et al., In vitro reconstitution of the whole male germ-cell development from mouse pluripotent stem cells. Cell Stem Cell, 2021. 28(12): p. 2167-2179. e2169.
47. Hou J, et al., Generation of male differentiated germ cells from various types of stem cells. Reproduction, 2014. 147(6): p. 179-188.
48. Yang S, et al., Derivation of male germ cells from induced pluripotent stem cells in vitro and in reconstituted seminiferous tubules. Cell Proliferation, 2012. 45(2): p. 91-100.
49. Zhu Y, et al., Generation of male germ cells from induced pluripotent stem cells (iPS cells): an in vitro and in vivo study. Asian J Androl, 2012. 14(4): p. 574-579.
50. Li P, et al., Differentiation of induced pluripotent stem cells into male germ cells in vitro through embryoid body formation and retinoic acid or testosterone induction. BioMed research international, 2013. 2013.
51. Kook Y-M, et al., Design of biomimetic cellular scaffolds for co-culture system and their application. Journal of tissue engineering, 2017. 8: p. 2041731417724640.
52. Van Neerven SG, et al., Human Schwann cells seeded on a novel collagen-based microstructured nerve guide survive, proliferate, and modify neurite outgrowth. BioMed Research International, 2014. 2014.
53. Lee S-W, et al., Self-reprogramming of spermatogonial stem cells into pluripotent stem cells without microenvironment of feeder cells. Molecules and cells, 2018. 41(7): p. 631-638.
54. Lee J, Cuddihy MJ, and Kotov NA, Three-dimensional cell culture matrices: state of the art.

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]

68. Bahmanpour S, et al., Effect of BMP 4 preceded by retinoic acid and co-culturing ovarian somatic cells on differentiation of mouse embryonic stem cells into oocyte-like cells. Development, Growth & Differentiation, 2015. 57(5): p. 378-388.
69. Tan H, et al., Retinoic acid promotes the proliferation of primordial germ cell–like cells differentiated from mouse skin-derived stem cells in vitro. Theriogenology, 2016. 85(3): p. 408-418.
70. Parvari S, et al., Differentiation of mouse ovarian stem cells toward oocyte-like structure by coculture with granulosa cells. Cellular Reprogramming (Formerly" Cloning and Stem Cells"), 2016. 18(6): p. 419-428.
71. Dyce PW, et al., Analysis of oocyte-like cells differentiated from porcine fetal skin-derived stem cells. Stem cells and development, 2011. 20(5): p. 809-819.
72. Song S-H, et al., Characterization of porcine multipotent stem/stromal cells derived from skin, adipose, and ovarian tissues and their differentiation in vitro into putative oocyte-like cells. Stem cells and development, 2011. 20(8): p. 1359-1370.
73. Lee Y-M, et al., Overexpression of Oct4 in porcine ovarian stem/stromal cells enhances differentiation of oocyte-like cells in vitro and ovarian follicular formation in vivo. Journal of Ovarian Research, 2016. 9(1): p. 1-16.
74. do Nascimento Costa JJ, et al., Expression of markers for germ cells and oocytes in cow dermal fibroblast treated with 5-azacytidine and cultured in differentiation medium containing BMP2, BMP4 or follicular fluid. Zygote, 2017. 25(3): p. 341-357.
75. Singhal D, et al., Generation of germ cell-like cells and oocyte-like cells from goat induced pluripotent stem cells. J Stem Cell Res Ther, 2015. 5(279): p. 2.
76. Qiu P, et al., Gender depended potentiality of differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into oocyte-Like cells in vitro. Cell Biochemistry and Function, 2013. 31(5): p. 365-373.
77. Liu T, et al., Induction of E-cadherin+ human amniotic fluid cell differentiation into oocyte-like cells via culture in medium supplemented with follicular fluid. Molecular Medicine Reports, 2014. 10(1): p. 21-28.
78. Yu Z, et al., Dazl promotes germ cell differentiation from embryonic stem cells. Journal of molecular cell biology, 2009. 1(2): p. 93-103.
79. Mahabadi, Javad Amini, et al. "Derivation of male germ cells from induced pluripotent stem cells by inducers: A review." Cytotherapy 20.3 (2018): 279-290.
Tissue Engineering Part B: Reviews, 2008. 14(1): p. 61-86.
55. Cai H, et al., In vitro and in vivo differentiation of induced pluripotent stem cells into male germ cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013. 433(3): p. 286-291.
56. Imamura M, et al., Induction of primordial germ cells from mouse induced pluripotent stem cells derived from adult hepatocytes. Molecular reproduction and development, 2010. 77(9): p. 802-811.
57. Yang Y, et al., Directed Mouse Embryonic Stem Cells into Leydig-Like Cells Rescue Testosterone-Deficient Male Rats In Vivo. Stem cells and development, 2014. 24(4): p. 459-470.
58. Zhou Q, et al., Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. Cell stem cell, 2016. 18(3): p. 330-340.
59. Fang F, et al., Human induced pluripotent stem cells and male infertility: an overview of current progress and perspectives. Human Reproduction, 2018. 33(2): p. 188-195.
60. Hayashi K and Surani MA, Self-renewing epiblast stem cells exhibit continual delineation of germ cells with epigenetic reprogramming in vitro. Development, 2009. 136(21): p. 3549-3556.
61. Nichols J and Smith A, Naive and primed pluripotent states. Cell stem cell, 2009. 4(6): p. 487-492.
62. Park TS, et al., Derivation of primordial germ cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells is significantly improved by coculture with human fetal gonadal cells. Stem cells, 2009. 27(4): p. 783-795.
63. Bharti D, et al., In vitro generation of oocyte like cells and their in vivo efficacy: how far we have been succeeded. Cells, 2020. 9(3): p. 557.
64. Virant-Klun I, et al., Putative stem cells with an embryonic character isolated from the ovarian surface epithelium of women with no naturally present follicles and oocytes. Differentiation, 2008. 76(8): p. 843-856.
65. Fowler PA, et al., Gene expression analysis of human fetal ovarian primordial follicle formation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. 94(4): p. 1427-1435.
66. Liu T, et al., CD44+/CD105+ human amniotic fluid mesenchymal stem cells survive and proliferate in the ovary long-term in a mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. International journal of medical sciences, 2012. 9(7): p. 592-602.
67. Jung D, et al., In vitro differentiation of human embryonic stem cells into ovarian follicle-like cells. Nature communications, 2017. 8(1): p. 1-13.

[Downloaded from saremjrm.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.61186/sjrm.7.2.87]