

The application of mesenchymal stem cells derived from different sources in the treatment of infertility: A review article

ARTICLE INFO

Article Type

Review Article

Authors

Mahdi Hassani Bafrani¹, Alireza Amini Mahabadi², Hassan Hassani Bafrani^{3*}, Behrouz Barandeh⁴, Hossein Nikzad³, Abolfazl Azami Tameh³

¹ Student Research Committee, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

² Responsible for administrative affairs, Payame Noor University, Ardestan, Isfahan, Iran.

³ Associate professor of Anatomical science, Gametogenesis Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

⁴ Department of Biology, Faculty of Science, Razi University, Kermanshah, Iran.

*Corresponding Author

Prof. Hassan Hassani Bafrani; Associate professor of Anatomical Science and Gametogenesis Research Centers, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. Phone: +98 (31) 55621158. Email address: hhassanib@gmail.com.

ABSTRACT

Introduction: Infertility is a common and complex disease that affects 10-15% of couples of reproductive age worldwide. Today, although the Assisted Reproduction Techniques (ARTs) are considered as the most effective method for infertility treatment in humans, the use of these methods are limited. Due to their biological characteristics, stem cells can regulate immunological mechanisms and repair and regenerate the uterus, ovaries and fallopian tube tissues. Recently, treatment with mesenchymal stem cells (MSCs) has been considered as a new option for the treatment of infertility. Therefore, the purpose of this study is to investigate the use of mesenchymal stem cells extracted from different tissues for the treatment of male and female infertility.

Conclusion: MSCs are strong candidates for cell therapy with growth factor-enhancing activity and superior immunomodulatory capacity. The side effects of the treatment of these cells can be controlled to some extent, and there may be a relationship between the treatment and the occurrence of cancer, as well as mortality in treated patients. However, longer follow-ups are needed to study late events, especially in tumor formation and progression.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells; Male Infertility; Female Infertility; Different Tissues.

Received: April 21, 2022

Accepted: May 15, 2022

e Published: January 8, 2023

Article History

مقدمه

ناباروری یک بیماری شایع و پیچیده است که با عدم ایجاد بارداری پس از ۱۲ ماه رابطه‌ی جنسی منظم و محافظت نشده مشخص می‌شود.^[۱] بر اساس آخرین آمار، تخمین زده می‌شود که ناباروری ۹ تا ۱۸ درصد از زوج‌های در سن باروری را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و هر سال بر میزان آن افزوده می‌شود. مجموعه‌ای از داده‌ها و تحقیقات برای تأیید این ایده وجود دارد که ناباروری پیامدهای زیادی را برای این افراد به همراه دارد. این عارضه یک وضعیت پزشکی و اجتماعی است که میلیون‌ها زن را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. در نتیجه بیماران در طول درمان، فشار اقتصادی، روانی و اجتماعی قابل توجهی را احساس می‌کنند که منجر به استرس و کاهش کیفیت زندگی می‌شود. ناباروری پیامدهای منفی برای جوامع مختلف از نظر ابعاد اجتماعی، اقتصادی و سلامت دارد. این بیماری به عنوان یک مشکل بزرگ جهانی، توجه و تحقیقات زیادی را در زمینه پزشکی به خود جلب کرده است.^[۲]

امروزه، اگرچه روش کمک باروری (ART) به عنوان موثرترین روش برای درمان ناباروری در انسان به شمار می‌رود، اما استفاده از این روش با محدودیت‌هایی همراه است. برای مثال، این روش برای بیماران بدون اسپرم قابل استفاده نیست.^[۳] در مردان، آسپرمیا^۲ با فقدان کامل مایع منی مشخص می‌شود به این معنی که مردان مبتلا به آسپرمی اصلاً قادر به انزال نیستند و حجم مایع منی صفر است.^[۴] انزال رتروگرا، انسداد مجرای انزال و کمبود آندروژن شرایط متفاوتی هستند که می‌توانند منجر به این بیماری شوند.^[۵] در زنان، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۳ تقریباً ۵ تا ۲۰ درصد در سنین باروری و همچنین آن‌هایی که در دوره قبل از یائسگی هستند، تحت تأثیر قرار می‌دهد.^[۶] این بیماری به عنوان یکی از علل ناباروری یا زایمان ناموفق در سال‌های اخیر دیده می‌شود.^[۷] همچنین، نارسایی زودرس تخمدان (POF)^۴ نوعی اختلال عملکرد تخمدان است که با اختلال قاعدگی، آتروفی تخمدان، کاهش میل جنسی و کاهش باروری در زنان بین سنین بلوغ تا ۴۰ سالگی مشخص می‌شود که به طور جدی بر سلامت باروری و تعادل غدد درون ریز زنان می‌گذارد.^[۸] تقریباً ۱ درصد از زنان زیر ۴۰ سال از این بیماری رنج می‌برند.^[۹] تحت تأثیر فشار بالا و زندگی سریع، بروز POF در حال افزایش است و در سنین پایین‌تر ظاهر می‌شود و در سال‌های اخیر بیش از ۱۰ درصد از زنان را تحت تأثیر قرار داده است.^[۱۰] درمان POF بسیار دشوار است. اگرچه تکنیک‌های کمک باروری به یک درمان موثر تبدیل شده‌اند، اما ایده آل نیست و کاهش باروری و وضعیت استروژن پایین تهدید بزرگی برای سلامت باروری زنان می‌باشد.^[۱۱]

مطالعات اخیر بر روی تمایز سلول‌های شبه زایا از سلول‌های بنیادی یا ارزیابی انتقال سلول‌های بنیادی در درمان ناباروری متمرکز شده‌اند.^[۱۲-۱۶] سلول‌های بنیادی به دلیل ویژگی‌های بیولوژیکی خود می‌توانند

کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از منابع مختلف در درمان ناباروری: مقاله‌ی مروری

مهدی حسنی بافرانی^۱، علیرضا امینی مهابادی^۲، حسن حسنی بافرانی^۳، بهروز برنده^۴، حسین نیک زاد^۳، ابوالفضل اعظمی طامه^۳

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

^۲ مسئول امور اداری، دانشگاه پیام نور اردستان، اصفهان، ایران.

^۳ استاد تمام؛ مرکز تحقیقات گامتوژنیز دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

^۴ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

چکیده

مقدمه: ناباروری یک بیماری شایع و پیچیده است که ۱۰ الی ۱۵ درصد از زوج‌های در سن باروری را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. امروزه، اگرچه روش کمک باروری (ART) به عنوان موثرترین روش برای درمان ناباروری در انسان به شمار می‌رود، اما استفاده از این روش با محدودیت‌هایی همراه است. سلول‌های بنیادی به دلیل ویژگی‌های بیولوژیکی خود می‌توانند مکانیسم‌های ایمونولوژیک را تنظیم کرده و رحم، تخمدان‌ها و بافت لوله رحمی را ترمیم کنند. اخیراً درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به عنوان گزینه جدیدی برای درمان ناباروری در نظر گرفته شده است. بنابراین، هدف از این مطالعه، بررسی کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از بافت‌های مختلف در درمان ناباروری مردان و زنان می‌باشد.

نتیجه گیری: MSCs کاندیدای قوی برای سلول درمانی با فعالیت افزایش ترشح فاکتور رشد و ظرفیت تعدیل‌کننده ایمنی برتر هستند. عوارض جانبی درمان این سلول‌ها تا حدودی قابل کنترل است و ممکن است ارتباطی بین درمان و بروز سرطان و نیز مرگ و میر در بیماران تحت درمان وجود داشته باشد. با این حال، پیگیری‌های طولانی تری برای مطالعه وقایع دیررس، به ویژه در شکل‌گیری و پیشرفت تومور مورد نیاز می‌باشند.

کلید واژه‌ها: سلول‌های بنیادی مزانشیمی؛ ناباروری مردان؛ ناباروری زنان؛ بافت‌های مختلف.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۵

*نویسنده مسئول: حسن حسنی بافرانی؛ استاد تمام، مرکز تحقیقات گامتوژنیز دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. آدرس ایمیل:

hassanib@gmail.com. تلفن: ۰۳۱۵۵۶۲۱۱۵۸.

^۱ Assisted Reproductive Technologies

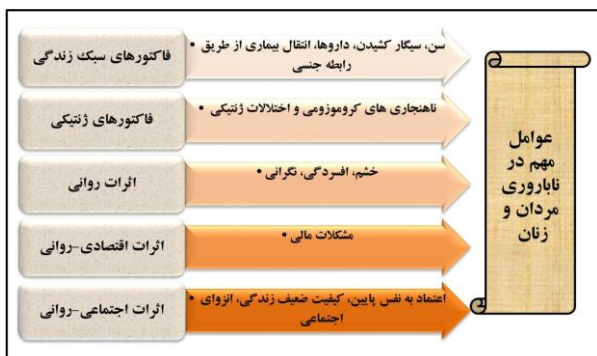
^۲ Aspermia

^۳ Polycystic Ovary Syndrome

^۴ Premature Ovarian Failure

است سبب نقص در تولید گامت، کاهش غلظت اسپرم، شکست لقاح و لانه گزینی شوند. محققان رویکردهای مختلفی را برای غلبه بر این مسائل و بازایی یا افزایش باروری اتخاذ کرده اند. انتخاب رویکرد درمانی به طور کلی به علت و طول مدت ناباروری، سن فرد و اولویت های شخصی بستگی دارد. روش های درمانی موجود عبارتند از درمان هورمونی، دارو برای یک علت خاص، جراحی، حفظ باروری و ART می باشند. هم داروهای هورمونی و هم داروهای غیر هورمونی ممکن است به طور مستقیم یا غیرمستقیم باعث اختلال در عملکرد جنسی شده و تولید و بلوغ گامت را مختل کنند^[۳۸].

بنابراین، در صورتی که استفاده از داروهای رپروتوکسیک ضروری باشد یا اثرات داروها بر گامت ها غیرقابل برگشت باشد، حفظ انجماد گامت ها مطلوب به نظر می رسد. در آینده، این گامت های منجمد شده ممکن است از طریق ART استفاده شوند. درمان هورمونی در موارد خاص ناباروری مانند تخمک گذاری معیوب و تعداد کم اسپرم موثر است. با این حال، ممکن است با سایر مشکلات سلامتی مانند سرطان سینه مرتبط باشد^[۳۹، ۴۰]. داده های اخیر نشان می دهد که ART می تواند تقریباً ۸۰ درصد مسائل ناباروری را حل کند^[۴۱]. با این حال، ART بسیار تهاجمی بوده و باعث اختلالات دیگر از قبیل سندرم تحریک بیش از حد^{۱۴} که در اثر استفاده از هورمون ها ایجاد می شود، گردد^[۴۲، ۴۳]. علاوه بر این، حاملگی های چند قلوی ناخواسته، عدم رعایت اصول اخلاقی و محدودیت های مالی، اثربخشی این تکنیک ها را کاهش می دهند^[۴۴].



شکل ۱: فاکتورهای دخیل در ایجاد ناباروری مردان و زنان.

ناباروری مردان و راهبردهای درمانی

اسپرمتوزنز فرآیندی است که طی آن سلول های اسپرم بالغ از طریق تمایز سلولی در بیضه ها تولید می شوند. این یک فرآیند مداوم است که در تمام طول عمر باروری یک مرد اتفاق می افتد و در هر انزال میلیون ها اسپرم تولید می کند. فرآیندهای مختلف عملکرد تولید مثل توسط هورمون های غدد جنسی و مسیرهای مولکولی پیچیده در طول رشد تنظیم می شوند^[۴۵]. حفظ سلامت باروری کلید موفقیت یک فرد بارور و یک رابطه سالم بین شریک های جنسی می باشد. عوامل متعددی از جمله جهش های ژنتیکی، عفونت ها، تغییرات آناتومیک، عدم تعادل

مکانیسم های ایمنولوژیک را تنظیم کرده و رحم، تخمدان ها و بافت لوله رحمی را ترمیم کنند. تحقیقات متعدد نشان داد که سلول های بنیادی جنینی (ESCs)^۵ توانایی تولید سلول های تمایز یافته ایی را دارند که بسیاری از مارکرهای سلول های زایا را بیان می کنند^[۱۷-۱۹]. با این حال، استفاده از این سلول های بنیادی دارای معایبی از جمله تشکیل تومور و محدودیت های اخلاقی می باشد. علاوه بر این، جداسازی این سلول ها نیاز به تخریب جنین انسان دارد^[۲۰-۲۲]. اخیراً درمان با سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)^۶ به عنوان گزینه جدیدی برای درمان ناباروری در نظر گرفته شده است. این سلول های دوکی شکل می توانند تکثیر شوند و واحد فیبروبلاست های تشکیل دهنده کلنی (CFU-Fs)^۷ را تشکیل دهند. این سلول ها به طور کلی با قابلیت چسبندگی به سطح فلاسک های کشت تکثیر یافته و هویت آن ها با بیان مثبت مارکرهای CD105، CD73 و CD90 و همچنین بیان منفی مارکرهای CD45، CD34، CD14، CD19 و HLA-DR تأیید می گردند^[۱۷]. این سلول ها از مغز استخوان^[۲۳]، بافت چربی^[۲۴-۲۶]، اندومتر^[۲۷، ۲۸]، پالپ دندان^[۲۹]، بند ناف^[۳۰] و خون قاعدگی^[۳۱] جدا می شوند.

اگرچه سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BM-MSCs)^۸ برای اولین بار برای تولید *In Vitro* و *In Vivo* سلول های زایای مرد استفاده شدند^[۱۲]، اما برخی از ویژگی های برتر سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (AT-MSCs)^۹ آن ها را برای سلول درمانی در اولویت قرار می دهد. افزایش پتانسیل تکثیر، اثرات تعدیل کننده ایمنی^{۱۰} قوی تر و همچنین ترشح بیشتر سیتوکین ها و فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد انسولین ۱ (IGF-1)^{۱۱}، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF)^{۱۲} و اینترفرون گاما (IFN-γ)^{۱۳} برترین اولویت های مهم AT-MSC در مقایسه با BM-MSC ها برای سلول درمانی را دارا هستند^[۳۲]. در این مقاله مروری به کاربرد سلول های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از بافت های مختلف در درمان ناباروری پرداخته می شود.

ناباروری و علل آن

ناباروری به عنوان ناتوانی در باردار شدن یا به پایان رسیدن بارداری تعریف می شود. ناباروری یکی از مهمترین مسائلی است که سلامت و زندگی اجتماعی افراد را تحت تأثیر قرار می دهد^[۳۳] و تحت تأثیر فاکتورهای مهمی ایجاد می شود (شکل ۱). زن و مرد هر دو به یک اندازه در علت ناباروری نقش دارند و علل آن شامل سن، نقص های آناتومیک، تخمک گذاری ناقص، عوامل مردانه، عفونت ها، عوامل محیطی، اختلالات ژنتیکی و بیماری های خودایمنی می باشد^[۳۴-۳۸]. این فاکتورها ممکن

^۵ Embryonic Stem Cells

^۶ Mesenchymal Stem Cells

^۷ Colony Forming Unit-Fibroblasts

^۸ Bone Marrow MSCs

^۹ Adipose Tissue-Derived MSCs

^{۱۰} Immunomodulatory

^{۱۱} Insulin Like Growth Factor 1

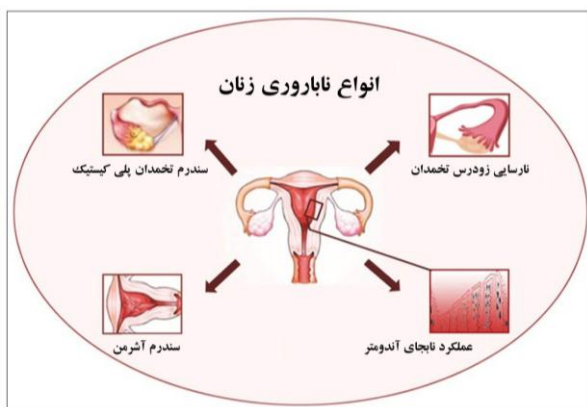
^{۱۲} basic Fibroblast Growth Factor

^{۱۳} Interferon-gamma

^{۱۴} Hyperstimulation Syndrome

مشتق شده از تخمک نیز در گلیکولیز کومولوس برای ارتقای رشد تخمدان نقش دارند^[۵۳، ۵۴]. علل اختلال عملکرد تخمدان همچنان پیچیده و بحث برانگیز است. عدم تعادل هورمونی، مانند آمنوره هیپرگنادوتروپیک اولیه یا ثانویه و نیز غلظت کلسترول از نظر فیزیولوژیکی بر بقای تخمک تأثیر می‌گذارد^[۵۴].

فناوری توالی یابی ژن، ناهنجاری‌های کروموزومی و جهش‌های ژنتیکی را می‌توان به عنوان علت ناباروری در زنان نام برد. همچنین، ناباروری ممکن است ناشی از اختلال عملکرد سیستم ایمنی باشد که در نتیجه پاسخ ایمنی ذاتی/تطبیقی به عفونت و ویروسی ایجاد می‌شود^[۵۵، ۵۶]. عوامل ژنتیکی و محیطی می‌توانند بر میزان از دست دادن فولیکول‌های اولیه تأثیر بگذارند؛ اما قرار گرفتن در معرض محرک‌های مضر مانند پرتو درمانی، شیمی‌درمانی، سیگار کشیدن و غیره می‌تواند این روند را تسریع بخشد^[۵۷]. علاوه بر این، اختلالات روانی، عمدتاً اعتماد به نفس پایین نیز در تحقیقات مقطعی به عنوان یکی از این علل ناباروری شناسایی شده است^[۵۸]. شایع‌ترین علل ناباروری زنان، نارسایی زودرس تخمدان، PCOS و اختلال عملکرد آندومتر از جمله چسبندگی داخل رحمی و آندومتر نازک هستند (شکل ۲). زنان با عملکرد غیرطبیعی تخمدان و اختلال عملکرد آندومتر نه در سنین باروری و نه از طریق لقاح آزمایشگاهی باردار می‌شوند. استراتژی‌های درمانی بالقوه ممکن است شامل هدف قرار دادن مکانیسم‌هایی باشد که محور HPO را کنترل می‌کنند. همچنین، بهبود مورفولوژی بافت رحم و مدیریت بیان و شکست ژن‌های مربوط به تنظیم سیستم‌های عصبی-غدد درون ریز-ایمنی و تعدیل مسیر سیگنالینگ مرتبط با ناباروری مانند جایگزینی هورمون و حمایت روانی، در درمان ناباروری این افراد به کار گرفته شده‌اند. علاوه بر این، درمان IVF ممکن است برای چندین زوج نابارور مفید باشد^[۵۹]. اگرچه این روش خطر پیامدهای نامطلوب درازمدت پایینی دارد و سبب استفاده‌ی کمتر از داروها می‌شود، اما در این روش به تخمک‌های بالغ با کیفیت بالا نیاز است^[۶۰]. تکنیک پیوند مبتنی بر سلول‌های بنیادی ممکن است به طور موثری چنین مشکلاتی را کاهش داده و باروری را بهبود ببخشد.



شکل ۲: شایع‌ترین علل ناباروری زنان.

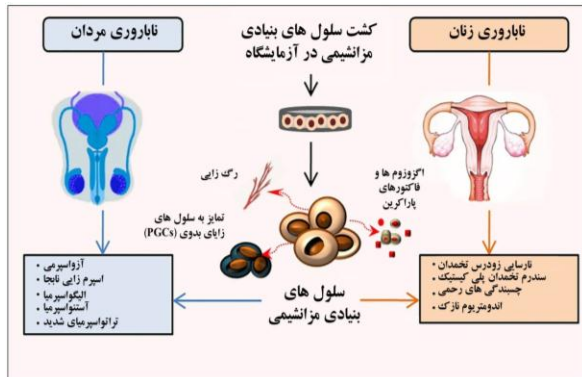
هورمونی و استرس وجود دارند که به طور مستقیم یا غیرمستقیم بر رشد طبیعی و کیفیت اسپرم تأثیر می‌گذارند و مانع از باردار شدن مردان می‌شوند^[۸]. ارزیابی‌های معمول مایع منی، اطلاعاتی در مورد حجم و غلظت مایع منی و همچنین تحرک و مورفولوژی اسپرم ارائه می‌دهد. علل اصلی ناباروری مردان، فقدان اسپرم در انزال (آزواسپرمی)، کاهش کمیت و تحرک اسپرم (الیگواسپرمی) و کیفیت ضعیف اسپرم (عدم وجود اسپرم فعال با مورفولوژی طبیعی)، ناشی از عوامل مختلف است. اینها تا ۹۰ درصد از مشکلات مربوط به ناباروری مردان را تشکیل می‌دهند^[۴۶]. بر اساس تحقیقات پزشکی، بیمارانی که تعداد اسپرم آنها کم است باید تحت ICSI یا آرکیکتومی^{۱۵}، یا درمان غیرجراحی مطابق با دستورالعمل‌های تعیین شده قرار گیرند. برای مثال، آزمایش‌های بالینی نشان داده‌اند که واریکوسلکتومی با میکروسرژیک می‌تواند غلظت و تحرک اسپرم را افزایش دهد. بنابراین، بهبود کیفیت اسپرم از طریق درمان جراحی می‌تواند شانس مردان نابارور را برای داشتن فرزند افزایش دهد و این مردان کمترین خطر ابتلا به هیدروسل یا عود آن را دارند^[۴۷]. با توجه به آخرین پیشرفت‌ها در روش‌های میکروجرراحی و لقاح آزمایشگاهی (IVF/ICSI)، تعداد فزاینده‌ای از بیماران مبتلا به آزواسپرمی، الیگواسپرمی (تعداد کم اسپرم) و کیفیت ضعیف اسپرم نتایج موفقیت‌آمیزی کسب کرده‌اند^[۴۸]. در عمل بالینی، اسپیراسیون اسپرم بیضه (TESA) و اسپیراسیون اسپرم اپیدیدیم از راه پوست (PESA) همراه با فناوری ICSI می‌تواند بسیاری از مشکلات ناباروری را حل کند و استفاده از ART می‌تواند منجر به بارداری موفق شود. با این حال، بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که اگرچه امکان مخدوش‌سازی باقی‌مانده را نمی‌توان رد کرد، خطر مشکلات ناشی از ICSI در فرزندان حتی پس از تعدیل مولتی فاکتور افزایش می‌یابد^[۴۹، ۵۰]. در مطالعات قبلی، سلول‌های بنیادی با ظرفیت خود تجدیدی به عنوان منبعی بالقوه برای تولید اسپرم از طریق تشکیل سلول‌های زایا یا بازسازی بافت بیضه در نظر گرفته شدند. با این حال، مطالعات بیشتری برای درک مسیر سیگنال دقیق مورد نیاز است که احتمالاً مسیر را از حالت تثوری به آزمایش‌های بالینی و درمان هموار می‌کند^[۵۱].

ناباروری زنان و راهبردهای درمانی

رشد فولیکول‌های تخمدان حاوی اووسیت (تخمک بالغ یا سلول‌های تخمک) توسط سیستم‌های غدد درون ریز و پاراکرین تنظیم می‌شود. بلوغ طبیعی تخمک‌ها پیش‌نیاز یک بارداری موفق است. محور هیپوفیز-گناد هیپوتالاموس (HPG) نقش مهمی در تنظیم وقایع تولید مثل ایفا می‌کند. سیگنال‌های پاراکرین و اتوکرین بین تخمک‌ها، کومولوس و گرانولوزا، مسئول تخمک‌گذاری هستند. بسیاری از مولکول‌های سیگنال دهی درگیر در این فرآیند به خانواده فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا ($TGF-\beta$) تعلق دارند. Eppig و همکاران گزارش دادند که به غیر از پروتئین مورفوژنتیک استخوان ۱۵ (BMP15) و فاکتور تمایز رشد ۹ (GDF9) متعلق به $TGF-\beta$ ، فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGFs)

^{۱۵} Orchiectomy

از سوی دیگر، MSCs چنین مشکلاتی را ندارند زیرا این سلول ها گروهی از سلول های بنیادی بالغ (ASCs)^{۱۹} هستند که در اکثر بافت ها وجود دارند این سلول ها پتانسیل تکثیر و تمایز به سلول های دیگر مانند استئوبلاست^{۱۶، ۷۵}، آدیپوسیت^{۷۶}، کندروبلست^{۷۷} و سلول های شبه نورو^{۷۸، ۷۹} را دارند که می توانند کاندید مناسبی برای درمان بیماری ناباروری مردان و زنان باشند. MSCs حاوی جمعیت ناهمگنی از سلول ها و حاوی سلول های بنیادی پرتوان هستند، یعنی سلول های متمایزکننده چندلایه مقاوم به استرس که توانایی تمایز خود به خود به تمامی سلول ها از سه لایه زایا را دارا می باشند^{۸۰، ۸۱}.



شکل ۳: کاربردهای بالقوه سلول های بنیادی در بیماری های مختلف تولید مثلی.

درمان ناباروری مردان با انتقال MSC

چندین مطالعه حیوانی برای بررسی اثر پیوند MSCs بر آزواسپرمی انجام شده است. اثر این سلول های مشتق از مغز استخوان (BM-MSCs) و سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (AD-MSCs) در جوندگان آزواسپرمی القایی مورد بررسی قرار گرفت^{۱۵، ۱۶، ۲۳، ۲۷، ۸۲، ۸۳}. پس از تزریق بوسولفان برای القای آزواسپرمی^{۸۴}، MSCs به بیضه های موش ها تزریق شدند. پس از ۲ ماه، بیضه های تحت درمان با سلول های بنیادی مزانشیمی از نظر مورفولوژیکی طبیعی به نظر رسید. اسپرماتوژنز نه در تمامی بخش های بیضه، بلکه در برخی از لوله های باسپرم ساز تحت درمان با سلول مشاهده شد. تمایز ترانس MSCs به سلول های اسپرماتوژنیک در ریزمحیط^{۲۰} مناسب در برخی مطالعات نشان داده شده است^{۱۵}.

برای نشان دادن بهبودی کامل اسپرماتوژنز، موش هایی که تحت درمان سلولی بودند، جفت گیری شدند و در نتیجه نسل های بعدی به دست آمد. بیان GFP در BM-MSCs و AD-MSCs و همچنین در اسپرم نتایج آن ها شناسایی شد^{۱۵}. بررسی های تحقیقاتی متعددی در داخل بدن برای ارزیابی پتانسیل القای اسپرماتوژنز سلول های بنیادی مزانشیمی در مدل های حیوانی رت و موش انجام گردید. در گروه های مورد مطالعه از BM-MSCs برای القای اسپرماتوژنز استفاده شده است. اما، انتقال آن ها در مدل موش های آزواسپرمی، با اختلافاتی مواجه شد؛ به عنوان مثال،

سلول های بنیادی برای درمان

سلول های بنیادی، سلول های تمایز نیافته با قابلیت خود نوسازی و تمایز به طیف گسترده ای از انواع سلول ها هستند و در سیستم ترمیمی داخل بدن نقش دارند. این سلول ها می توانند اساساً بدون محدودیت تقسیم شوند، به سلول های آسیب دیده کمک کنند^{۶۱، ۶۲} و به سلول های دیگر متمایز یابند. سلول های بنیادی می توانند از یک انسان بالغ، جنین و نیز خون بند ناف گرفته شود^{۶۳}. این سلول های بنیادی پرتوان به سلول های بنیادی پرتوان جنینی و القایی طبقه بندی می شوند که با ادغام عوامل برنامه ریزی مجدد^{۶۴} در سلول های تمایز یافته بالغ تولید می شوند^{۶۴}. علاوه بر این، جمعیت های سلول های بنیادی مزانشیمی تقریباً در تمام بافت ها و اندام های پس از زایمان وجود دارند و مسئول رشد، هموستاز و ترمیم بافت پیر یا آسیب دیده هستند^{۶۵}. با این حال، آنها یک خاصیت چند توانی را نشان می دهند. سلول های بنیادی با ترشح فاکتورهایی از جمله فاکتورهای رشد و سیتوکین ها در بازسازی بافت نقش دارند^{۶۶}.

اخیراً پژوهشگران شروع به بررسی پتانسیل درمانی سلول های بنیادی برای درمان ناباروری با علل مختلف کرده اند. درمان مبتنی بر سلول راهی است که ممکن است برای فرزندآوری از افراد نابارور و عقیم استفاده شود^{۶۷}. علاوه بر این، جداسازی این سلول ها از بیضه و آندومتر به تولید گامت در موارد عقیمی ناشی از درمان کمک کرده است. در یک مدل موشی، پیوند سلول های بنیادی در بازگرداندن باروری موثر بود^{۶۸، ۶۹}. در Hermann rhesus macaques و همکاران (۲۰۱۲) تولید اسپرم عملکردی را بدنبال پیوند سلول های بنیادی پس از عقیمی ناشی از مواد شیمیایی گزارش کردند^{۷۰}. به طور متناقض، نگرانی های اخلاقی در مورد درمان با این سلول ها در برخی از کشورها مطرح شده است. کارایی درمان با سلول های بنیادی پرتوان با مشکلاتی مانند تشکیل تومور، عدم عملکرد، یا رد ایمنی مواجه است^{۷۱}. علاوه بر این، سلول های بنیادی جنینی نیاز به دستکاری گامت ها، زندگی اولیه جنینی یا القای سقط جنین دارند که با برخی از دستورالعمل های مذهبی، سیاسی و اخلاقی تداخل دارد. بنابراین، تحقیقات سلول های بنیادی نیازمند برخی سیاست ها و مقررات اخلاقی برای پاسخگویی به چالش های موجود در کاربرد آن ها برای درمان خواهد بود^{۷۲}.

ESCs، سلول های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)^{۷۳} و سلول های بنیادی اسپرماتوگونیال (SSCs)^{۷۴} از جمله سلول های بنیادی مورد بررسی برای تولید سلول های زایای مردانه و زنانه در شرایط آزمایشگاهی هستند^{۷۳}. کاربرد این نوع سلول ها دارای محدودیت هایی می باشد. ESCs با برخی مشکلات اخلاقی مواجه هستند و منابع آن ها محدود است. iPSCs هم ناپایداری انکولوژیکی و هم ژنتیکی دارند. SSCs در بیضه به مقدار کم یافت می شوند و جداسازی، شناسایی و کشت آن ها در شرایط آزمایشگاهی دشوار است^{۷۴}.

^{۱۹} Reprogramming

^{۷۳} Induced Pluripotent Stem Cells

^{۷۴} Spermatogonial Stem Cells

^{۱۹} Adult Stem Cells

^{۲۰} Microenvironment

درمان ناباروری زنان با انتقال MSC

بافت چربی محل تولید مهم هورمون های جنسی زنانه در خارج از تخمدان ها است^[۹۷]. در زنان قبل از قاعدگی، سلول های چربی سطح بالایی از استرون و آنزیم های متابولیک را برای تبدیل این فرم به استروژن بیان می کنند^[۹۸]. بافت چربی همچنین منبع فراوانی از سلول های بنیادی/استرومایی مزانشیمی است. این سلول های چند توان در بخش عروقی استرومایی بافت چربی قرار دارند و بخشی از نیش عروقی^[۹۹] را با نقش اساسی در تنظیم رگ زایی و همچنین ترمیم بافت پس از آسیب نشان می دهند^[۹۹]. سلول های استرومایی/بنیادی مشتق از چربی (ASCs) به عنوان بازیگران کلیدی در چربی زایی شناخته می شوند^[۱۰۰]. در حال حاضر، سلول های بنیادی مشتق شده از چربی که نوع جدیدی از MSCs است، عمدتاً برای ترمیم بافت ها استفاده می شود^[۱۰۱]. اگرچه این سلول ها دارای ویژگی های بیولوژیکی مشابه سلول های استرومایی مغز استخوان^[۱۰۴] هستند، اما جداسازی آن ها در مقادیر زیاد (با لیپوساکشن کم تهاجمی) آسان تر از سلول های استرومایی مغز استخوان است^[۱۰۵]. بنابراین، در مقایسه با سلول های استرومایی مغز استخوان، سلول های بنیادی مشتق از چربی گزینه عملی تری را نشان می دهند.

Damous و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که درمان با سلول های بنیادی مشتق شده از چربی، کیفیت پیوند تخمدان را با افزایش بیان ژن فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-A) و تعداد عروق خونی در بافت تخمدان بهبود می بخشد تا باعث ازسرگیری زودتر عملکرد در تخمدان های تازه پیوند شده موش های صحرایی ماده بالغ شود^[۱۰۶]. علاوه بر این، سلول های بنیادی مشتق شده از چربی، اختلال عملکرد تخمدان ناشی از شیمی درمانی را در مدل های موش بهبود بخشیدند و قادر به القای رگ زایی و بازایی تعداد فولیکول های تخمدان و جسم زرد در تخمدان های آسیب دیده بودند^[۱۰۸، ۱۰۷]. آزمایش دیگری با استفاده از مدل موش صحرایی دچار نارسایی زودرس تخمدان تأیید کرد که افزودن داربست کلاژن در مقایسه با پیوند این سلول ها به تنهایی، نگهداری کوتاه مدت سلول های بنیادی مشتق از چربی را در تخمدان ها افزایش می دهد^[۱۰۹]. در مدل تجربی دیگری از موش صحرایی، استفاده از استروژن در ترکیب با سلول های بنیادی مشتق از چربی به طور موثری باعث بازسازی آندومتر در درمان سندرم آشرمن شد^[۱۱۰]. نارسایی زودرس تخمدان (POF)^[۲۴] یک بیماری شایع غدد درون ریز است که باعث ناباروری زنان می شود. MSCs به دلیل ویژگی های بازسازی کننده ذاتی شان در پزشکی بازساختی بسیار مهم هستند^[۱۱۱، ۱۱۲]. بسیاری از گزارش ها نشان می دهند که پیوند سلول های بنیادی مزانشیمی انسان

گزارشی انجام شد مبنی بر اینکه BM-MSCs نمی توانند به اسپرم تمایز پیدا کنند^[۸۵]. اما مطالعات دیگر، تولید سلول های زایا را در موش های پیوند شده با این سلول ها تأیید کردند^[۸۶، ۸۷]. گروهی دیگر از AD-MSCs برای القای اسپرماتوژنز استفاده کردند. تزریق داخل لوله ای این سلول ها در مدل موش آژواسپرمی تحت درمان با بوسولفان منجر به بهبود باروری شد^[۸۲]. آخرین گروه از مطالعات با استفاده از پیوند بیگانه^[۲۱] سلول های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسان (UC-MSCs)^[۲۲] در لوله های منی ساز موش دارای نقص ایمنی^[۸۸] برای به دست آوردن سلول های زایا انجام شد^[۸۹]. جالب توجه است که توانایی UC-MSCs برای تمایز به سلول های زایا در مجرای لوله های منی ساز موش های دارای قابلیت ایمنی تعیین گردید^[۹۰]. علاوه بر این، اثرات درمانی BM-MSCs در برابر اثرات سمی سرب (Pb) در غدد جنسی نر موش ها مشخص شد^[۹۱].

پیوند MSC ممکن است باعث بازسازی ریزمحیط لوله ای در همستر آژواسپرمی شود که به سلول های ژرمینال غیرفعال باقی مانده کمک می کند تا در لوله های اسپرم ساز میزبان تکثیر شوند. سلول های سرتولی در همکاری با لوله های منی ساز نقش اصلی را ایفا می کنند و تنظیم چرخه ای و دینامیکی اسپرم زایی را فراهم می کنند. در زمان های اخیر، نشان داده شده است که در سیستم کولچر آزمایشگاهی (کشت همزمان و یا توامان دو لاین سلولی باهم)، سلول های سرتولی به سلول های شبه سلول زایای نر که از UC-MSCs مشتق شده اند، تمایز یافتند^[۹۲]. علاوه بر این، سلول های سرتولی به عنوان سلول های مقاوم به ایمنی^[۹۳] در نظر گرفته می شوند و می توانند باعث محافظت و بقای AD-MSC در برابر واکنش التهابی یا ایمنی شوند^[۹۴]. با این وجود، سلول های بنیادی مزانشیمی پس از پیوند، سرکوب سیستم ایمنی یا نظارت ایمنی را ایجاد می کنند^[۹۵]. جالب است ذکر شود که در رابطه با درمان آژواسپرمی، تزریق BM-MSCs آلونیک IV، تولید آنتی بادی ضد اسپرم تعدیل شده توسط سیستم ایمنی بدن را تشویق می کند^[۹۶]. البته، استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی در درمان ناباروری و مکانیسم های احتمالی بهبود آژواسپرمی توسط این سلول ها هنوز نامشخص است. سه مکانیسم اصلی می تواند مسئول بازایی عملکرد بیضه در طول دوره فرآیند بازسازی بافت توسط سلول های بنیادی مزانشیمی باشد. اولین گزینه تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی به اسپرم از طریق شرایط القای مناسب همان طور که در مدل های موش نشان داده شده است^[۱۵]. مکانیسم دیگری که هنوز تأیید نشده این است که ترشح فاکتورهای رشد توسط سلول های بنیادی مزانشیمی باعث تحریک بازسازی اسپرماتوژنز در سلول های بنیادی اسپرماتوگونیا یا سلول های سرتولی غیرفعال می شود و از طرفی سلول های بنیادی مزانشیمی که با سلول های بنیادی اسپرماتوگونی درون زا ادغام شده اند، اسپرم زایی را بازایی می کنند، که همچنان نیازمند مطالعه عمیق تر و بیشتری خواهد بود^[۲۸] (جدول ۱ در انتهای مقاله).

^{۲۴} Niche: جایگاهی غنی از رگ های خونی را نشان می دهد که در آن سلول های اندوتلیال و سلول های دیواری مانند پری سیته ها و سلول های عضلانی صاف، ریزمحیطی ایجاد می کنند که بر رفتار چندین سلول بنیادی و پیش ساز تأثیر می گذارد.

^{۲۴} Premature Ovarian Failure

^{۲۵} Xenotransplantation

^{۲۶} Human Umbilical Cord MSCs

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران خود در آکادمی علوم صارم کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشته است.

تاییدیه اخلاقی

موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

منابع مالی

توسط پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول های بنیادی صارم تامین شده است.

منابع

1. Liang G, et al., Effects of oil-soluble versus water-soluble contrast media at hysterosalpingography on pregnancy outcomes in women with a low risk of tubal disease: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*, 2020. 10(10): p. e039166.
2. Chang Z, et al., Mesenchymal stem cells in preclinical infertility cytotherapy: a retrospective review. *Stem Cells International*, 2021. 2021.
3. Farquhar C and Marjoribanks J, Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8).
4. Hull M, et al., Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 291(6510): p. 1693-1697.
5. Mehta A and Sigman M, Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fertility and sterility*, 2015. 104(5): p. 1074-1081.
6. Huang X, et al., Differences in the transcriptional profiles of human cumulus cells isolated from MI and MII oocytes of patients with polycystic ovary syndrome. *Reproduction*, 2013. 145(6): p. 597-608.
7. Yildiz BO, et al., Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction*, 2012. 27(10): p. 3067-3073.
8. Sheikhsari G, et al., Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2018. 102: p. 254-262.
9. Huhtaniemi I, et al., Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2018. 29(6): p. 400-419.
10. Thakur M, Feldman G, and Puscheck EE, Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities.

(hMSC) یک درمان امیدوارکننده برای POF است^[۱۱۳]. سلول های بنیادی مزانشیمی سلول های بنیادی چند توانی هستند که به راحتی به دست می آیند و ایمنی زایی ضعیفی دارند. آن ها منبع عالی عوامل رشد و سیتوکین ها هستند^[۱۱۴، ۱۱۵].

یک مزیت بالقوه سلول درمانی در مدیریت بیماری های باروری برای اولین بار برای زنانی گزارش شد که تخمدان های آنها پس از شیمی درمانی آسیب دیده بود و عملکرد تخمدان و باروری شان بهبود یافته بود^[۱۱۶]. اخیراً، درمان MSCs، از جمله ASCs، به عنوان یک کاندید بالقوه برای بازسازی بافت های آسیب دیده و جوان سازی اندام ها مورد پژوهش قرار گرفت. بسیاری از مطالعات، اثربخشی MSCs از منابع مختلف را در درمان بیماری های مربوط به عملکرد تولید مثل و کمبود هورمون نشان داده اند. در یک مدل موش پس از یائسگی، انتقال MSCs مشتق از بند ناف انسان سطوح استرادیول و AMH را بازیابی کرد؛ در حالی که سطوح FSH را در ارتباط با افزایش سطح فاکتور رشد کبدی (HGF)^{۲۵}، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^{۲۶} و IGF-1 کاهش داد که نقش مهمی در عملکرد تخمدان دارند^[۱۱۷]. در یک مطالعه ای، MSCs آمینوتیک انسانی توانستند سطح AMH و استروژن را در تخمدان های موش های پیر یک هفته پس از تزریق این سلول ها بازیابی کنند^[۱۱۸]. همچنین، در یک مدل موش از سندرم آشرمن که با چسبندگی داخل رحمی به دلیل تشکیل بافت اسکار در رحم مشخص شد، تجویز ASCs در ترکیب با استروژن باعث بازسازی آندومتر در حیوانات تحت درمان گردید^[۱۱۹]. از جمله محدودیت های اشاره شده برای استفاده از MSCs در پزشکی بازساختی این است که، اگرچه MSC های سازگار با کشت از نظر کاربوتیپی با گسترش، ثبات اپی ژنتیکی و اثر درمانی پایدار هستند، اما ممکن است در طول پاساژ سلولی به تعداد دفعات بالای مورد نیاز برای استفاده بالینی تحت تأثیر قرار گیرند (جدول ۲ در انتهای مقاله).

نتیجه گیری

MSCs کاندیدی قوی برای سلول درمانی با فعالیت افزایش ترشح فاکتور رشد و ظرفیت تعدیل کننده ایمنی برتر هستند. عوارض جانبی درمان این سلول ها قابل کنترل است و هیچ ارتباطی بین درمان و بروز سرطان و مرگ و میر در بیماران تحت درمان وجود ندارد. با این حال، پیگیری های طولانی تری برای مطالعه وقایع دیررس، به ویژه در شکل گیری و پیشرفت تومور مورد نیاز می باشند. درمان MSCs برای بیماری های باروری مردان و زنان به صورت پیش بالینی و در برخی از آزمایشات بالینی فاز I مورد بررسی قرار گرفته اند که نشان دهنده فعالیت بالقوه ای این سلول ها در اختلال عملکرد جنسی این افراد هستند. نتایج مطالعه ی پیشنهادی، بینش عمیقی در مورد اقدامات MSCs در بیماری های مردان و زنان ارائه می دهد.

^{۲۵} Hepatocyte Growth Factor

^{۲۶} Vascular Endothelial Growth Factor

- seminiferous tubules of busulfan-induced azoospermic rats. *Journal of human reproductive sciences*, 2015. 8(2): p. 103-110.
25. Mehrabani D, et al., The growth kinetic, differentiation properties, karyotyping, and characterization of adipose tissue-derived stem cells in hamster. *Comparative Clinical Pathology*, 2016. 25(5): p. 1017-1022.
 26. Shaterzadeh-Yazdi H, et al., Osteogenic potential of subcutaneous adipose-derived stem cells in a rabbit model. *Online Journal of Veterinary Research*, 2015. 19(7): p. 436-445.
 27. Mehrabani D, et al., Isolation, culture, characterization, and adipogenic differentiation of heifer endometrial mesenchymal stem cells. *Comparative Clinical Pathology*, 2015. 24(5): p. 1159-1164.
 28. Tamadon A, et al., Caprine endometrial mesenchymal stromal stem cell: multilineage potential, characterization, and growth kinetics in breeding and anestrous stages. *Veterinary medicine international*, 2017. 2017.
 29. Mehrabani D, et al., Growth kinetics and characterization of human dental pulp stem cells: Comparison between third molar and first premolar teeth. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 2017. 9(2): p. e172.
 30. Khodabandeh Z, et al., Comparison of the expression of hepatic genes by human Wharton's jelly mesenchymal stem cells cultured in 2D and 3D collagen culture systems. *Iranian journal of medical sciences*, 2016. 41(1): p. 28.
 31. Mehrabani D, et al., Growth kinetics, characterization, and plasticity of human menstrual blood stem cells. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 2016. 41(2): p. 132-139.
 32. Li C-y, et al., Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy. *Stem cell research & therapy*, 2015. 6(1): p. 1-13.
 33. Fazeli Z, et al., Mesenchymal stem cells (MSCs) therapy for recovery of fertility: a systematic review. *Stem Cell Reviews and Reports*, 2018. 14(1): p. 1-12.
 34. Miyamoto T, et al., Male infertility and its causes in human. *Adv Urol*. 2012; 2012: 384520.
 35. Miyamoto T, et al., Male infertility and its genetic causes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2015. 41(10): p. 1501-1505.
 36. Gidoni Y, et al., Fertility preservation in patients with non-oncological conditions. *Reprod Biomed Online*, 2008. 16(6): p. 792-800.
 37. Anwar S and Anwar A, Infertility: A review on causes, treatment and management. *Womens Health Gynecol*, 2016. 5: p. 2-5.
- Journal of assisted reproduction and genetics*, 2018. 35(1): p. 3-16.
11. Laven JS. Primary ovarian insufficiency. in *Seminars in reproductive medicine*. 2016. Thieme Medical Publishers.
 12. Nayernia K, et al., Derivation of male germ cells from bone marrow stem cells. *Laboratory investigation*, 2006. 86(7): p. 654-663.
 13. Ghasemzadeh-Hasankolaei M, Sedighi-Gilani M, and Eslaminejad M, Induction of ram bone marrow mesenchymal stem cells into germ cell lineage using transforming growth factor- β superfamily growth factors. *Reproduction in Domestic Animals*, 2014. 49(4): p. 588-598.
 14. Ghasemzadeh-Hasankolaei M, et al., Comparison of the efficacy of three concentrations of retinoic acid for transdifferentiation induction in sheep marrow-derived mesenchymal stem cells into male germ cells. *Andrologia*, 2014. 46(1): p. 24-35.
 15. Cakici C, et al., Recovery of fertility in azoospermia rats after injection of adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells: the sperm generation. *BioMed research international*, 2013. 2013.
 16. Tamadon A, et al., Induction of spermatogenesis by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in busulfan-induced azoospermia in hamster. *International journal of stem cells*, 2015. 8(2): p. 134-145.
 17. Geijsen N, et al., Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature*, 2004. 427(6970): p. 148-154.
 18. Hua J, et al., Derivation of male germ cell-like lineage from human fetal bone marrow stem cells. *Reproductive biomedicine online*, 2009. 19(1): p. 99-105.
 19. Dyce PW, et al., In vitro and in vivo germ line potential of stem cells derived from newborn mouse skin. *PloS one*, 2011. 6(5): p. e20339.
 20. Young HE and Black Jr AC, Adult stem cells. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 2004. 276(1): p. 75-102.
 21. Sandel MJ, Embryo ethics—the moral logic of stem-cell research. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(3): p. 207-209.
 22. Hyun I, The bioethics of stem cell research and therapy. *The Journal of clinical investigation*, 2010. 120(1): p. 71-75.
 23. Hajihoseini M, et al., Induction of spermatogenesis after stem cell therapy of azoospermic guinea pigs. *Veterinarski arhiv*, 2017. 87(3): p. 333-350.
 24. Mehrabani D, et al., Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells repair germinal cells of

54. Schisterman E, et al., Lipid levels and couple fecundity: the life study. *Fertility and Sterility*, 2013. 100(3): p. S341.
55. Khan KN, et al., Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and toll-like receptor 4 in endometrium and endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2009. 68(1): p. 40-52.
56. Chen S, et al., Expression of the T regulatory cell transcription factor FoxP3 in peri-implantation phase endometrium in infertile women with endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2012. 10(1): p. 1-7.
57. Mark-Kappeler CJ, Hoyer PB, and Devine PJ, Xenobiotic effects on ovarian preantral follicles. *Biology of reproduction*, 2011. 85(5): p. 871-883.
58. Singer D, et al., The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*, 2011. 14(4): p. 428-437.
59. Nargund G and Frydman R, Towards a more physiological approach to IVF. *Reproductive biomedicine online*, 2007. 14(5): p. 550-552.
60. Lim J-H, et al., Selection of patients for natural cycle in vitro fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes. *Fertility and sterility*, 2009. 91(4): p. 1050-1055.
61. Garcia Cruz DM, et al., Differentiation of mesenchymal stem cells in chitosan scaffolds with double micro and macroporosity. *Journal of biomedical materials research Part A*, 2010. 95(4): p. 1182-1193.
62. Ahn JS, et al., Expression profile of spermatogenesis associated genes in male germ cells during postnatal development in mice. *Journal of Animal Reproduction and Biotechnology*, 2020. 35(4): p. 289-296.
63. Watt FM, Hogan, and LM B, Out of Eden: stem cells and their niches. *Science*, 2000. 287(5457): p. 1427-1430.
64. Takahashi K and Yamanaka S, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *cell*, 2006. 126(4): p. 663-676.
65. Du H and Taylor HS, Reviews: stem cells and female reproduction. *Reproductive Sciences*, 2009. 16(2): p. 126-139.
66. Méndez-Ferrer S, et al., Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *nature*, 2010. 466(7308): p. 829-834.
67. Easley IV CA, Simerly CR, and Schatten G, Stem cell therapeutic possibilities: future therapeutic options for male-factor and female-factor infertility? *Reproductive biomedicine online*, 2013. 27(1): p. 75-80.
68. Brinster RL, Male germline stem cells: from mice to men. *Science*, 2007. 316(5823): p. 404-405.
38. Semet M, et al., The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*, 2017. 5(4): p. 640-663.
39. Holmberg L, et al., Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008. 100(7): p. 475-482.
40. Vermeulen R, et al., Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*, 2019. 22(4): p. 352-360.
41. Schlegel P, Evaluation of male infertility. *Minerva ginecologica*, 2009. 61(4): p. 261-283.
42. Gomez R, et al. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. in *Seminars in reproductive medicine*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
43. Prakash A, Karasu T, and Mathur R, Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, prevention and management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 2009. 19(9): p. 247-252.
44. Van Voorhis BJ and Ryan GL. Ethical obligation for restricting the number of embryos transferred to women: combating the multiple-birth epidemic from in vitro fertilization. in *Seminars in reproductive medicine*. 2010. © Thieme Medical Publishers.
45. Wu J-X, et al., Stem Cell Therapies for Human Infertility: Advantages and Challenges. *Cell Transplantation*, 2022. 31: p. 09636897221083252.
46. Leaver RB, Male infertility: an overview of causes and treatment options. *British Journal of Nursing*, 2016. 25(18): p. S35-S40.
47. Lundy SD and Sabanegh Jr ES, Varicocele management for infertility and pain: a systematic review. *Arab journal of urology*, 2018. 16(1): p. 157-170.
48. Wosnitzer MS and Goldstein M, Obstructive azoospermia. *Urologic Clinics*, 2014. 41(1): p. 83-95.
49. Giorgione V, et al., Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018. 51(1): p. 33-42.
50. Davies MJ, et al., Reproductive technologies and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(19): p. 1803-1813.
51. Spiller C, Koopman P, and Bowles J, Sex determination in the mammalian germline. *Annual review of genetics*, 2017. 51: p. 265-285.
52. Sugiura K, et al., Oocyte-derived BMP15 and FGFs cooperate to promote glycolysis in cumulus cells. *Development*, 2007. 134(14): p. 2593-2603.
53. Chang H, Brown CW, and Matzuk MM, Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor- β superfamily. *Endocrine reviews*, 2002. 23(6): p. 787-823.

- stem cells in busulfan-induced azoospermic hamster. Iranian journal of basic medical sciences, 2018. 21(7): p. 660-667.
84. Panahi M, et al. Busulfan induced azoospermia: Stereological evaluation of testes in rat. in Veterinary Research Forum. 2015. Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
 85. Van Saen D, et al., Bone marrow stem cells transplanted to the testis of sterile mice do not differentiate into spermatogonial stem cells and have no protective effect on fertility. Fertility and sterility, 2009. 91(4): p. 1549-1552.
 86. 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.
 87. Lue Y, et al., Fate of bone marrow stem cells transplanted into the testis: potential implication for men with testicular failure. The American journal of pathology, 2007. 170(3): p. 899-908.
 88. Chen H, et al., Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into germ-like cells in mouse seminiferous tubules. Molecular Medicine Reports, 2015. 12(1): p. 819-828.
 89. Zhu Y, et al., Generation of male germ cells from induced pluripotent stem cells (iPS cells): an in vitro and in vivo study. Asian journal of andrology, 2012. 14(4): p. 574-579.
 90. Abd Allah SH, et al., Molecular effect of human umbilical cord blood CD34-positive and CD34-negative stem cells and their conjugate in azoospermic mice. Molecular and cellular biochemistry, 2017. 428(1): p. 179-191.
 91. Hassan AI and Alam SS, Evaluation of mesenchymal stem cells in treatment of infertility in male rats. Stem cell research & therapy, 2014. 5(6): p. 1-15.
 92. Xie L, et al., Sertoli cell-mediated differentiation of male germ cell-like cells from human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in an in vitro co-culture system. European Journal of Medical Research, 2015. 20(1): p. 1-10.
 93. Mital P, Kaur G, and Dufour JM, Immunoprotective sertoli cells: making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. Reproduction, 2010. 139(3): p. 495-504.
 94. Ryan JM, et al., Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. Journal of inflammation, 2005. 2(1): p. 1-11.
 95. Bibber B, et al., A review of stem cell translation and potential confounds by cancer stem cells. Stem cells international, 2013. 2013.
 96. Aghamir SMK, et al., Does bone marrow-derived mesenchymal stem cell transfusion prevent antisperm antibody production after traumatic testis rupture? Urology, 2014. 84(1): p. 82-86.
 69. Oatley JM and Brinster RL, Spermatogonial stem cells. Methods in enzymology, 2006. 419: p. 259-282.
 70. Hermann B, et al., Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. Cell stem cell, 2012. 11(5): p. 715-726.
 71. Yin L, et al., Therapeutic advances of stem cell-derived extracellular vesicles in regenerative medicine. Cells, 2020. 9(3): p. 707.
 72. King NM and Perrin J, Ethical issues in stem cell research and therapy. Stem Cell Research & Therapy, 2014. 5(4): p. 1-6.
 73. 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.
 74. Nagamatsu G and Hayashi K, Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. Reproduction, 2017. 154(6): p. 79-91.
 75. Mehrabani D, Healing effect of conditioned media from bone marrow-derived stem cells in thioacetamide-induced liver fibrosis of rat. Journal of Medical Sciences, 2016. 16(1-2): p. 7-15.
 76. Aliborzi G, et al., Isolation, characterization and growth kinetic comparison of bone marrow and adipose tissue mesenchymal stem cells of Guinea pig. International journal of stem cells, 2016. 9(1): p. 115-123.
 77. Rahmanifar F, et al., Histomorphometric evaluation of treatment of rat azoospermic seminiferous tubules by allotransplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2016. 19(6): p. 653-661.
 78. Razeghian Jahromi I, et al., The effect of fetal rat brain extract on morphology of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Comparative Clinical Pathology, 2016. 25(2): p. 343-349.
 79. Jahromi IR, et al., Emergence of signs of neural cells after exposure of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to fetal brain extract. Iranian journal of basic medical sciences, 2017. 20(3): p. 301-307.
 80. Dezawa M, Muse cells provide the pluripotency of mesenchymal stem cells: direct contribution of muse cells to tissue regeneration. Cell transplantation, 2016. 25(5): p. 849-861.
 81. Kuroda Y, et al., Isolation, culture and evaluation of multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells. Nature protocols, 2013. 8(7): p. 1391-1415.
 82. Mehrabani D, et al., Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells repair germinal cells of seminiferous tubules of busulfan-induced azoospermic rats. Journal of human reproductive sciences, 2015. 8(2): p. 103.
 83. Karimaghahi N, et al., Spermatogenesis after transplantation of adipose tissue-derived mesenchymal

110. Kilic S, et al., Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2014. 31(8): p. 975-982.
111. Mohammadi M, et al., Mesenchymal stem cell: a new horizon in cancer gene therapy. *Cancer gene therapy*, 2016. 23(9): p. 285-286.
112. He Y, et al., The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Stem cell research & therapy*, 2018. 9(1): p. 1-7.
113. Phinney DG and Prockop DJ, Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. *Stem cells*, 2007. 25(11): p. 2896-2902.
114. Wang S, et al., The therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in mice premature ovarian failure. *Biomed research international*, 2013. 2013.
115. Augello A, Kurth TB, and De Bari C, Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater*, 2010. 20(121): p. e33.
116. Sanders JE, et al., Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*, 1996. 87(7): p. 3045-3052.
117. Li B, et al., Hypoxia-induced mesenchymal stromal cells exhibit an enhanced therapeutic effect on radiation-induced lung injury in mice due to an increased proliferation potential and enhanced antioxidant ability. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017. 44(4): p. 1295-1310.
118. Ding L, et al., Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Science China Life Sciences*, 2018. 61(12): p. 1554-1565.
119. Sun H, et al., Partial regeneration of uterine horns in rats through adipose-derived stem cell sheets. *Biology of Reproduction*, 2018. 99(5): p. 1057-1069.
120. 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.
121. Zakhkook S, et al., Mesenchymal stem cells restore fertility in induced azoospermic rats following chemotherapy administration. *J Reprod Infertil*, 2014. 5(2): p. 50-57.
122. Vahdati A, et al., The regenerative effect of bone marrow-derived stem cells in spermatogenesis of infertile hamster. *World journal of plastic surgery*, 2017. 6(1): p. 18.
123. Liu H, et al., Induction of human adipose-derived mesenchymal stem cells into germ lineage
97. Hetemäki N, et al., Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2021. 209: p. 105849.
98. Si Z, et al., Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019. 114: p. 108765.
99. Panina YA, et al., Plasticity of adipose tissue-derived stem cells and regulation of angiogenesis. *Frontiers in physiology*, 2018. 9: p. 1656.
100. Hoang V, et al., Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the management of female sexual dysfunction: Literature reviews and study design of a clinical trial. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2022. 10.
101. Lendeckel S, et al., Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2004. 32(6): p. 370-373.
102. Yang J-A, et al., Potential application of adipose-derived stem cells and their secretory factors to skin: discussion from both clinical and industrial viewpoints. *Expert opinion on biological therapy*, 2010. 10(4): p. 495-503.
103. Ra JC, et al., A prospective, nonrandomized, no placebo-controlled, phase I/II clinical trial assessing the safety and efficacy of intramuscular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in patients with severe Buerger's disease. *Cell Medicine*, 2017. 9(3): p. 87-102.
104. Lee RH, et al., Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cellular physiology and biochemistry*, 2004. 14(4-6): p. 311-324.
105. Choudhery MS, et al., Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation. *Journal of translational medicine*, 2014. 12(1): p. 1-14.
106. Damos LL, et al., Does adipose tissue-derived stem cell therapy improve graft quality in freshly grafted ovaries? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2015. 13(1): p. 1-11.
107. Terraciano P, et al., Cell therapy for chemically induced ovarian failure in mice. *Stem Cells International*, 2014. 2014.
108. Sun M, et al., Adipose-derived stem cells improved mouse ovary function after chemotherapy-induced ovary failure. *Stem cell research & therapy*, 2013. 4(4): p. 1-9.
109. Su J, et al., Transplantation of adipose-derived stem cells combined with collagen scaffolds restores ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*, 2016. 31(5): p. 1075-1086.

130. Saribas GS, et al., Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on Asherman's syndrome. 2020. 122(1): p. 151465.
131. Perrini C, et al., Microvesicles secreted from equine amniotic-derived cells and their potential role in reducing inflammation in endometrial cells in an in-vitro model. 2016. 7(1): p. 1-15.
132. Yang Z, et al., Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles on premature ovarian insufficiency in mice. 2019. 10(1): p. 1-12.
133. Sun L, et al., Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis in vitro. 2017. 7(1): p. 1-13.
134. Zhang J, et al., The protective effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on cisplatin-damaged granulosa cells. 2020. 59(4): p. 527-533.
135. Sun B, et al., miR-644-5p carried by bone mesenchymal stem cell-derived exosomes targets regulation of p53 to inhibit ovarian granulosa cell apoptosis. 2019. 10(1): p. 1-9.
- using retinoic acid. Cellular reprogramming, 2018. 20(2): p. 127-134.
124. Zhao Y, et al., Mesenchymal stem cells derived exosomal miR-323-3p promotes proliferation and inhibits apoptosis of cumulus cells in polycystic ovary syndrome (PCOS). 2019. 47(1): p. 3804-3813.
125. Xiao B, et al., Exosomal transfer of bone marrow mesenchymal stem cell-derived miR-340 attenuates endometrial fibrosis. 2019. 8(5): p. bio039958.
126. Liang L, et al., Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells repair injured endometrial epithelial cells. 2020. 37(2): p. 395-403.
127. Zhao S, et al., Exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells restore functional endometrium in a rat model of intrauterine adhesions. 2020. 27(6): p. 1266-1275.
128. Xin L, et al., A scaffold laden with mesenchymal stem cell-derived exosomes for promoting endometrium regeneration and fertility restoration through macrophage immunomodulation. 2020. 113: p. 252-266.
129. Yao Y, et al., Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium. 2019. 10(1): p. 1-17.

جدول ۱: استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت های مختلف برای درمان ناباروری در جنس نر.

عنوان مقاله	گیرنده	نتیجه	نویسندگان
بازیابی باروری در موش های آژواسپرمی پس از تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی: تولید اسپرم	موش های آژواسپرمی	بازیابی کامل اسپرماتوژنز	Cakici و همکاران (۲۰۱۳) ^[۱۵]
بازیابی اسپرماتوژنز بالقوه با سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در مدل موش آژواسپرمی	موش آژواسپرمی القایی شده	ترمیم باروری با تمایز به سلول های اسپرم زا	Zhang و همکاران (۲۰۱۴) ^[۱۲۰]
سلول های بنیادی مزانشیمی باروری را در موش های آژواسپرمی القایی پس از تجویز شیمی درمانی بازیابی می کنند.	موش های صحرایی آژواسپرمی القایی شده	بهبود لوله های اسپرم ساز، پروفایل هورمونی و تمایز به اسپرم	Zahkook و همکاران (۲۰۱۴) ^[۱۲۱]
سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی، سلول های ژرمینال لوله های اسپرم ساز موش های آژواسپرمی القا شده با بوسولفان را ترمیم می کنند.	موش های صحرایی آژواسپرمی	لوله های منی ساز با مورفولوژی طبیعی	Mehrbani و همکاران (۲۰۱۵) ^[۱۲۴]
القای اسپرماتوژنز پس از درمان با سلول های بنیادی خوکچه هندی آژواسپرمی	خوکچه هندی آژواسپرمی	بازگرداندن اسپرماتوژنز طبیعی	Hajihoseini و همکاران (۲۰۱۷) ^[۱۲۳]
اثر بازسازی سلول های بنیادی مشتق از مغز استخوان در اسپرم زایی همستر نابارور	همسترهای آژواسپرمی	بازگرداندن فرآیند اسپرماتوژنز	Vahdati و همکاران (۲۰۱۷) ^[۱۲۲]
القای سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی انسانی به سلول های زایا با استفاده از رتینوئیک اسید	سلول های MSCs مشتق از چربی انسان	سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی انسان می توانند در شرایط آزمایشگاهی به سلول های شبه زایا تمایز یابند.	Liu و همکاران (۲۰۱۸) ^[۱۲۳]

جدول ۲: استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت های مختلف برای درمان ناباروری در جنس ماده.

دسته بندی ناباروری زنان	اثر	منبع یا مسیر تزریق در شرایط آزمایشگاهی	مکانیسم عمل	نام نویسنده
سندرم تخمدان پلی کیستیک	سلول های کومولوس از بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک (در شرایط آزمایشگاهی)	سلول های بنیادی مزانشیمی آمنیوتیک (AMSCs) ^{۳۷}	miR-323-3p با هدف قرار دادن PDCD4، تکثیر سلولی را تقویت کرد و آپوپتوز را در سلول های کومولوس مهار کرد.	Zhao و همکاران (۲۰۱۹) ^[۱۲۴]
جراحات های اندومتریال	موش ها در معرض آسیب مکانیکی اندومتر قرار گرفتند و به سلول های اپیتلیال اندومتر این حیوانات آسیب رسانده شد (در شرایط آزمایشگاهی)	سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان/ تزریق داخل وریدی و سلول های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسان (HUCMSCs) ^{۳۸}	miR-340، بیان کلاژن α-SMA و TGF-β1 را کاهش داد. مهار IL-1، IL-6، TNFα، RelA و TLR4	Xiao و همکاران (۲۰۱۹) ^[۱۲۵] و Liang و همکاران (۲۰۲۰) ^[۱۲۶]
سندرم آشرمن	مدل موش (In Vivo)	ADMSCs/تزریق داخل رحمی	بیان اینتگرین-β3، LIF و VEGF را افزایش داد	Zhao و همکاران (۲۰۲۰) ^[۱۲۷]
	مدل موش (In Vivo)	HUCMSCs و داربست کلاژن/پیوند اندومتر	miRNA ها پلاریزاسیون ماکروفاژ CD163 ⁺ M2 را تسهیل کردند، التهاب را کاهش دادند و پاسخ های ضد التهابی را افزایش دادند.	Xin و همکاران (۲۰۲۰) ^[۱۲۸]
	مدل خرگوش (In Vivo)	BMSCs/تزریق عضله رحم	سطح CK19 به طور قابل توجهی افزایش یافت در حالی که سطح VIM به طور قابل توجهی کاهش یافت TGF-β1 و β1R mRNA همه به طور قابل توجهی کاهش یافتند.	Yao و همکاران (۲۰۱۹) ^[۱۲۹]
	مدل موش (In Vivo)	MSCs رحم / تزریق داخل رحمی	بیان MMP-2 و MMP-9 افزایش یافت و بیان TIMP-2 کاهش یافت	Saribas و همکاران (۲۰۲۰) ^[۱۳۰]
اندومتریوز	اثرات لیپوپلی ساکاریدها بر سلول های اندومتر (اسب، در شرایط آزمایشگاهی)	AMSCs اسب	کاهش TNF-α، IL-6، IL-1β و متالوپروتینازهای ۱ و ۱۳ (MMP1 and MMP13) و آزادسازی برخی سایتوکین های پیش یا ضد التهابی	Perrini و همکاران (۲۰۱۶) ^[۱۳۱]
نارسایی زودرس تخمدان	نارسایی زودرس تخمدان (در داخل بدن، مدل موش)	HUCMSCs/تزریق داخل وریدی	دخیل در تنظیم p-AKT، AKT و p-VEGF، سیتوکین های رگ زا (از جمله IGF و آنژیوژنین)	Yang و همکاران (۲۰۱۹) ^[۱۳۲]
	سلول گرانولوزای تخمدان تحت درمان با سپس پلاتین (در شرایط آزمایشگاهی، مدل موش)	HUCMSC ها	Bcl-2 و کاسپاز-۳ بیان بالایی داشتند، در حالی که بیان Bax، کاسپاز-۳ و PARP کاهش یافتند.	Sun و همکاران (۲۰۱۷) ^[۱۳۳]
	سلول گرانولوزای تخمدان تحت درمان با سپس پلاتین (در شرایط آزمایشگاهی، مدل موش)	HUCMSC ها	بیان Star، E2 و نسبت Bcl-2/Bax افزایش یافته، در حالی که کاسپاز ۳ کاهش یافت.	Zhang و همکاران (۲۰۲۰) ^[۱۳۴]
	نارسایی زودرس تخمدان (در داخل بدن، مدل موش)	BMSCs/تزریق داخل وریدی	miR-664-5p، بیان p53 و آپوپتوز را هدف قرار داد.	Sun و همکاران (۲۰۱۹) ^[۱۳۵]

^{۳۷} Amniotic Mesenchymal Stem Cells

^{۳۸} Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells