

روندهای حال حاضر سلول درمانی پوست در ایران: چالش‌های و دیدگاه‌ها

خلاصه

سلول درمانی در آسیب‌های پوستی در طول سال‌های گذشته توجه زیادی به خود جلب کرده و با به کارگیری علوم نوین در درمان زخم، سوختگی و حتی بیماری‌های پوستی ژنتیکی کارآمد بوده است. در ایران این پیشرفت‌ها با ورود به عرصه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی و موجب ظهور روش‌های درمانی نوآورانه شده است که در این مقاله مروری به چشم‌انداز کنونی سلول درمانی پوست در ایران و آمیخته شدن این علم با سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت و مهندسی ژنتیک می‌پردازیم. اگر چه که سلول درمانی در طول سال‌های اخیر با ورود به زمینه‌های نوین درمانی؛ پیشرفت‌های فراوانی داشته، اما موارد قانونی و اخلاقی و موانع استفاده موجب بروز چالش‌هایی نیز شده است. با فرا گرفتن این موانع و چالش‌ها؛ ایران توانایی تبدیل شدن به یکی از راهبران اصلی منطقه در حوزه سلول درمانی پوست را خواهد داشت.

کلمات کلیدی: سلول درمانی، پوست، سلول بنیادی، درمان زخم؛ ایران

محدثه رهبری^۱

ناهید نصیری^۲

ناصر اقدمی^۳

سید مهدی طبائی^۲

۱. دانشگاه علم و فرهنگ، دانشکده علوم پایه و فناوری‌های نوین زیستی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی - ژنتیک، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

۲. گروه پژوهشی، لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی، واحد علوم پزشکی تهران، ایران

۳. گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

نویسنده مسئول: محدثه رهبری
پست الکترونیکی: mohadeserahbari@outlook.com

نویسنده مسئول: ناصر اقدمی
پست الکترونیکی: nasserafg@gmail.com

نویسنده مسئول: سید مهدی طبائی
پست الکترونیکی: mtaba@jdtums.ir

مقدمه

زخم‌های مزمن ناشی از دیابت به‌عنوان یکی از چالش‌های عمده نظام سلامت ایران مطرح می‌باشد. با توجه به شیوع روزافزون دیابت در کشور که طبق آخرین آمار به بیش از ۱۱ درصد جمعیت بزرگسال رسیده است، توسعه روش‌های مؤثر برای درمان این عارضه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در حال حاضر، درمان‌های متداول از جمله پانسمان‌های پیشرفته و پیوند پوست اغلب هزینه‌بر بوده و نتایج مطلوبی به همراه ندارند. این موضوع نه تنها بار اقتصادی سنگینی بر سیستم بهداشتی کشور تحمیل می‌کند، بلکه کیفیت زندگی تعداد زیادی از هموطنان را تحت تأثیر قرار داده است.

در سال‌های اخیر، پژوهش‌های متعددی در مراکز علمی ایران بر روی کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی و فیبروبلاست‌ها در ترمیم زخم متمرکز شده‌اند. این مطالعات از یک سو با توجه به زیرساخت‌های موجود در کشور و از سوی دیگر با در نظر گرفتن مزایای بالقوه این روش‌ها از جمله کاهش هزینه‌های بلندمدت درمان و بهبود کیفیت زندگی بیماران انجام شده‌اند. مراکز تحقیقاتی پیشرو در تهران، اصفهان و شیراز موفق به دستیابی به دانش فنی جداسازی و کشت این سلول‌ها شده‌اند که گامی مهم در جهت بومی‌سازی این فناوری محسوب می‌شود.

این مطالعه با هدف بررسی جایگاه سلول‌درمانی پوست در ایران طراحی شده است. یافته‌های این پژوهش می‌تواند مبنای علمی دانش سلول‌درمانی پوست در ایران را به روز رسانی کرده و راه را برای اجرای کارآزمایی‌های بالینی در آینده هموار سازد. با توجه به پتانسیل بالای کشور در زمینه پزشکی بازساختی و وجود نیروهای متخصص، نتایج این تحقیق می‌تواند گامی مؤثر در شناخت محدودیت‌ها و توسعه دانش بومی در این حوزه باشد.

پوست انسان: ترکیبی شگفت‌انگیز از ایمنی و زیبایی

پوست به‌عنوان بزرگترین اندام بدن، نه تنها نقش حیاتی در حفاظت از بدن در برابر عوامل محیطی ایفا می‌کند، بلکه به‌عنوان عاملی کلیدی در زیبایی و اعتماد به نفس افراد نیز مطرح می‌شود. این ساختار از سه لایه اصلی تشکیل شده است: اپیدرم (epidermis)، درم (dermis) و هیپودرم (hypodermis). اپیدرم شامل سلول‌های کراتینوسیت است که پروتئین کراتین تولید کرده و به استحکام پوست کمک می‌کنند. همچنین سلول‌های ملانوسیت که مسئول تولید ملانین و تنظیم رنگ پوست هستند، نقش محافظتی در برابر اشعه فرابنفش دارند. درم به‌عنوان لایه میانی پوست حاوی رگ‌های خونی، اعصاب، فولیکول‌های مو و غدد چربی و عرق است. فیبروبلاست‌ها در این لایه مسئول تولید کلاژن و الاستین هستند که خاصیت ارتجاعی و استحکام پوست را حفظ می‌کنند. ماست‌سل‌ها در پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارند. هیپودرم به‌عنوان لایه زیرین، از بافت چربی تشکیل شده که به‌عنوان عایق حرارتی و ذخیره انرژی بدن عمل می‌کند. سلول‌های چربی موجود در این بخش به تنظیم

دمای بدن و محافظت از اندام‌های داخلی کمک می‌کنند. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیری در حوزه‌ی محصولات مراقبت از پوست حاصل شده است که ترکیبی از فناوری‌های نوین و مواد مؤثره‌ی طبیعی را به کار می‌گیرند. با این حال، چالش اصلی در توسعه‌ی این محصولات، حفظ تعادل میان کارایی و ایمنی است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که نانوحامل‌های هوشمند می‌توانند با هدف‌گیری دقیق لایه‌های مختلف پوست، همزمان کارایی مواد مؤثره را افزایش داده و عوارض جانبی را به حداقل برسانند. این فناوری‌ها به‌ویژه در درمان مشکلاتی مانند هایپرپیگمانتاسیون، چین‌وچروک و آکنه تحولی اساسی ایجاد کرده‌اند (۱). این رویکردهای نوین نه تنها استانداردهای صنعت آرایشی-بهداشتی را ارتقا داده‌اند، بلکه افق‌های تازه‌ای در زمینه‌ی پزشکی ترمیمی پوست گشوده‌اند (۲).

سلول‌درمانی بر پایه سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی یا (Stem cells) به سلول‌هایی اطلاق می‌شود که دو توانایی بسیار مهم دارند؛ تمایز به انواع سلول‌ها (Differentiation) و خودنوزایی (Self-renewal). این سلول‌ها به شکل سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic stem cell)، سلول‌های بنیادی بالغ (Adult stem cell) و سلول‌های بنیادی القایی (Induced stem cells) دسته‌بندی می‌شوند. این سلول‌ها پرتوان بوده و توانایی تکثیر بی‌نهایت دارند که جمعیتی از سلول‌های بنیادی خواهر (Sister stem cells) را ایجاد می‌کنند (۳). این سلول‌ها مسئول تجدید خود و تمایز به سلول‌های مختص بافت هستند. پتانسیل درمانی آنها عمدتاً به‌دلیل توانایی آنها در ترشح سایتوکاین‌های بازسازی‌کننده است، سایتوکاین‌هایی همچون فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)؛ و فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا ($TGF-\beta$). همین خواص و توانایی‌ها سلول‌های بنیادی و مشتقات آنها را به یک گزینه مناسب برای ترمیم آسیب پوستی تبدیل کرده است (۴). استفاده کردن از سلول‌های بنیادی جنینی که بیشترین توانایی برای تمایز را دارند از لحاظ اخلاقی و قانونی مجاز نبوده اما سلول‌های بنیادی بالغ که با تعداد بسیار محدود در میان سلول‌های سوماتیک هستند و سلول‌های بنیادی القایی که هر دو چندتوان بوده و توانایی‌هایی بیولوژیکی و مولکولی یکسانی دارند؛ گزینه‌ای مناسب و قابل‌مطالعه در این زمینه هستند. سلول‌های بنیادی بالغ از منابعی همچون سلول‌های خونی؛ سلول‌های چربی، سلول‌های عصبی و مغز استخوان و ... به‌دست می‌آیند هر یک از این سلول‌ها توانایی تمایز به یک‌سری رده مشخص را دارند. اما سلول‌های بنیادی مزانشیمی تبدیل به یک گزینه محبوب شده‌اند که کاربردهای فراوانی در این زمینه داشته و برای ترمیم پوست و التیام نواح زخم‌های مزمن، جای زخم (Scar) و ... مناسب بوده، روند ترمیم سلول‌های آسیب‌دیده را تسریع می‌بخشند و علاوه بر آن روی میزان تکثیر و مهاجرت سلول‌های فیبروبلاست و

به عنوان مثال کشت کراتینوسایت‌ها به شکل اتولوگ در سه دهه اخیر جهت ایجاد یک پوشش زخم (Wound dressing) برای افرادی که دچار سوختگی وسیع شده و منبع اهداکننده پوست قابل توجهی ندارند؛ گزینه‌ای پربازده بوده و یا استفاده از کراتینوسایت برای افرادی که دچار زخم پای دیابتی هستند در مقایسه با گروه کنترل به شکل میانگین طول مدت التیام پوست را از ۵۹ روز به ۳۵ روز کاهش می‌دهد (۱۰). با ادامه تحقیقات در این زمینه، انتظار می‌رود شاهد تحولات چشمگیری در کاربردهای بالینی این فناوری باشیم.

درمان با سلول‌ها: کاربردهایی فراتر از تصور

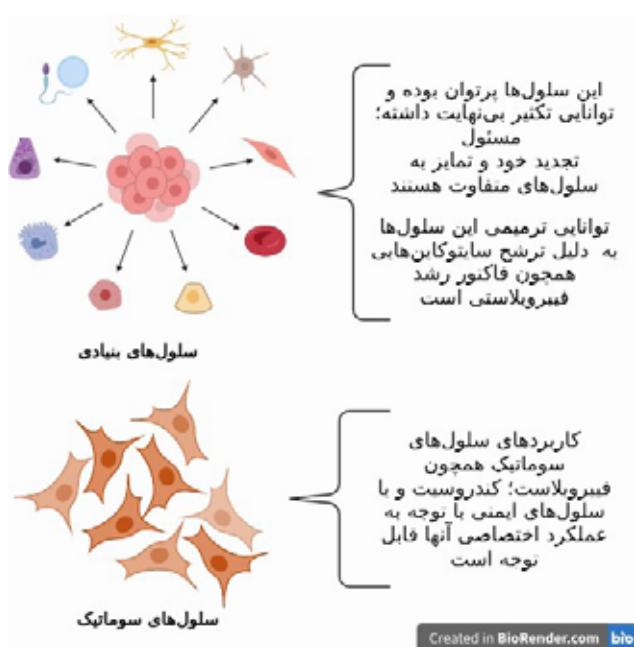
درمان‌های سلولی یک مرز مهم و تغییر اساسی در فناوری‌های زیستی هستند. برخلاف روش‌های درمانی سنتی، درمان‌های سلولی زنده هستند و می‌توانند به صورت پویا به سیگنال‌های زیستی پاسخ دهند تا با تومورها مبارزه کنند، بافت‌ها را بازسازی کنند، عملکردهای زیستی آسیب‌دیده یا از دست رفته را احیا کنند، یا موجب تقویت سیستم ایمنی بدن بشوند. این درمان‌ها پتانسیل فوق‌العاده‌ای دارند، به ویژه به دلیل اینکه سلول‌ها قادر به انجام عملکردهایی هستند که مولکول‌های کوچک یا زیست‌داروهای سنتی همچون واکسن‌ها و پروتئین‌های نو ترکیب نمی‌توانند انجام دهند. از این رو با در نظر گرفتن توانایی‌های منحصر به فرد این سلول‌ها؛ سلول درمانی راه خود را به مهندسی بافت و پزشکی بازساختی پیدا و درمان‌های نوین را بنیان‌گذاری کرده است (۱۱). کاربرد سلول در مهندسی بافت و همچنین اصلاحات ژنتیکی، یکی از پیشرفته‌ترین رویکردها در پزشکی بازساختی محسوب می‌شود. این فناوری با ترکیب سه عنصر اصلی - سلول‌ها، داربست‌های زیستی و فاکتورهای رشد - قادر به بازسازی بافت‌های

کراتینوسیت تاثیر گذاشته و بیان ژن‌های شاخص ترمیم را افزایش می‌دهند (۷-۵). به کارگیری سلول‌های بنیادی بالغ با نتایج مثبت در طول سال‌های اخیر جهت ترمیم پوست با بازده بالا، دارای چشم‌انداز مثبت بوده است؛ کارآزمایی بالینی فاز ۲ در به کارگیری سلول‌های بنیادی مشتق از چربی برای ترمیم زخم دیابتی و فشاری و یا پیوند اتولوگ سلول‌های برگرفته از مغز استخوان برای درمان زخم‌های وریدی پا مثال‌هایی از درمان‌های موفقیت‌آمیز سلول درمانی برپایه سلول‌های بنیادی است (۴).

سلول درمانی برپایه سلول‌های غیربنیادی

سلول درمانی مبتنی بر سلول‌های غیربنیادی به عنوان یک راهکار امیدوارکننده در پزشکی بازساختی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. برخلاف سلول‌های بنیادی که پتانسیل تمایز به چندین رده سلولی را دارند، سلول‌های غیربنیادی مانند فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، کندروسیت‌ها و سلول‌های ایمنی دارای ویژگی‌های تخصصی هستند که آن‌ها را برای کاربردهای هدفمند ایده آل می‌سازد (۸). این سلول‌ها با دارا بودن توانایی ترشح فاکتورهای رشد، سایتوکین‌ها و ماتریکس خارج سلولی، می‌توانند به طور مستقیم در ترمیم بافت آسیب‌دیده نقش ایفا کنند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استفاده از این سلول‌ها نه تنها از چالش‌های اخلاقی و ایمنی مرتبط با سلول‌های بنیادی می‌کاهد، بلکه به دلیل ویژگی‌های اختصاصی‌شان، نتایج قابل پیش‌بینی‌تری در پی دارد. سلول‌های سوماتیک معمولاً برای انجام وظیفه مشخص در بدن برنامه‌ریزی شده‌اند. به همین دلیل، زمانی که در سلول درمانی استفاده می‌شوند، اثرشان به طور مستقیم بر بافت یا عملکرد مورد نظر اعمال می‌شود، بدون نیاز به تمایز بیشتر مانند سلول‌های بنیادی.

در ادامه توسعه روش‌های نوین مانند مهندسی ژنتیک و اصلاح سلول‌های غیربنیادی، افق‌های جدیدی را در این حوزه گشوده است. به عنوان مثال، اصلاح فیبروبلاست‌ها برای بیان فاکتورهای رشد خاص یا افزایش طول عمر آن‌ها می‌تواند کارایی این سلول‌ها را در ترمیم زخم‌های مزمن به طور چشمگیری افزایش دهد. همچنین، استفاده از تکنیک‌های پیشرفته مانند میکروبیوم سلولی و ایجاد محیط‌های کشت سه بعدی، امکان شبیه‌سازی دقیق تر شرایط درون تنی را فراهم آورده است. این پیشرفت‌ها به همراه مزایای ذاتی سلول‌های غیربنیادی از جمله در دسترس بودن، سهولت کشت و هزینه کمتر، این رویکرد را به گزینه‌ای جذاب برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله مشکلات پوستی، مفصلی و حتی برخی بیماری‌های متابولیک تبدیل کرده است. در بین سلول‌های سوماتیک غیربنیادی استفاده از سلول‌های فیبروبلاست؛ کراتینوسایت و سلول‌های استرومایی جهت درمان بیماری ژنتیکی پوستی؛ عارضه‌هایی همچون زخم دیابتی و یا زخم مزمن، فشاری و سوختگی پر کاربرد بوده و در کشورهایی همچون ایالات متحده آمریکا، بریتانیا و ایران و ایتالیا مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۹).



(۱۴-۱۵). سپس در دهه ۷۰ خورشیدی سلول درمانی در ایران به عنوان یک روش نوین در درمان بیماری‌های پوستی توجه زیادی را به خود جلب کرد. این روش با استفاده از سلول‌های بنیادی و غیربنیادی مانند فیبروبلاست‌ها، ملانوسیت‌ها، و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) انجام می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که این روش‌ها در درمان بیماری‌هایی مانند ویتیلیگو (لک و پیس)، زخم‌های دیابتی، اسکار آکنه، سوختگی‌ها، و پیری پوست نتایج امیدوارکننده‌ای داشته‌اند.

سلول درمانی یکی از روش‌های پیشرفته در ترمیم زخم‌های مزمن و مقاوم به درمان‌های رایج است که در ایران نیز مورد توجه قرار گرفته است. این روش برپایه استفاده از سلول‌های بنیادی یا سلول‌های بافتی خاص است که قابلیت تمایز و بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده را دارند. سلول‌های بنیادی می‌توانند به انواع مختلف سلول‌های بدن تبدیل شوند و با ترشح فاکتورهای رشد و سیگنال‌های ترمیمی، فرآیند بازسازی بافت را تسریع کنند. درمورد زخم‌های دیابتی، تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) از مغز استخوان یا بافت چربی بیمار می‌تواند با تحریک رگ‌زایی و کاهش التهاب، بهبود زخم را تسریع بخشد. مطالعات متعددی در ایران بر استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) برای ترمیم زخم‌های دیابتی و سوختگی متمرکز شده‌اند. پژوهش‌های انجام‌شده در درمان بیماری‌ها و ضایعات پوستی از جمله زخم‌های مزمن و سوختگی‌ها متمرکز بوده است.

در راستای درمان سوختگی‌های سنگین، در سال ۲۰۲۰ در مجله *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* یک مطالعه حیوانی منتشرشده که درمورد اثرات ترمیمی سلول‌های مزانشیمی با داربست آمینونی توانایی ترمیم زخم بر روی مدل موش را بررسی کرده و با توجه به ویژگی‌های پیش‌زایشی و پس‌زایشی این سلول‌ها نتایج موفقیت‌آمیزی همچون تسریع روند بهبود در هفته اول پس از ایجاد زخم در قیاس با گروه کنترل گزارش کرده‌اند (۱۶).

مطالعه هاشمی و همکاران در *Journal of Cosmetic Dermatology* در سال ۲۰۱۹ با بررسی اثرات ترمیمی سلول‌های بنیادی ژل وارتون همراه با داربست غشای آمینونی بر روی زخم‌های مزمن دیابتی را با نتایج موفقیت‌آمیزی بر روی کاهش اندازه زخم در ۶ روز ابتدایی ایجاد زخم منتشر کردند (۱۷).

در سال ۲۰۱۸ مقاله‌ای با به کارگیری همزمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پلاسمای غنی از پلاکت منتشر شد که اثرات گسترده این ترکیب برای درمان انواع مختلفی از زخم‌ها را تایید می‌کند (۱۸). به کارگیری سلول‌های بنیادی خونساز یکی از روش‌های نوین ترمیم زخم بوده و حضور پایدار این سلول‌ها در محل زخم تا ۲۸ روز پس از ایجاد زخم موجب تحریک ایجاد بافت گرانوله و عروق زایی و تحریک شکل گیری کلاژن، روند بهبود زخم را تسریع می‌بخشد (۱۹).

آسیب‌دیده با عملکردی مشابه بافت طبیعی است. همچنین مهندسی ژنتیک نقش کلیدی در پیشرفت درمان سلولی دارد، شاخه‌ای تحول‌آفرین از فناوری زیستی که شامل استفاده از سلول‌های زنده برای درمان بیماری‌ها و احیای عملکردهای زیستی است. این رویکرد پیچیده از قدرت اصلاح ژنتیکی برای افزایش قابلیت‌های درمانی سلول‌ها بهره می‌برد و امکان انجام اقدامات هدفمندی را فراهم می‌کند که قبلاً دست‌نیافتنی بودند. با ترکیب تکنیک‌های پیشرفته و درک عمیق‌تر از مکانیزم‌های ژنتیکی، محققان توانسته‌اند امکانات خارق‌العاده‌ای را برای مقابله با چالش‌های پیچیده پزشکی ایجاد کنند (۱۲). پایه و اساس مهندسی ژنتیک در درمان سلولی، دستکاری ماده ژنتیکی سلول‌ها برای بهینه‌سازی عملکرد و اثربخشی درمانی آن‌ها است. در این میان، سلول‌های بنیادی و غیربنیادی که تحت اصلاح ژنتیکی قرار گرفته‌اند، می‌توانند ویژگی‌های منحصر به فردی از جمله ترشح هدفمند فاکتورهای رشد، مقاومت به آپوپتوز و توانایی تمایز کنترل‌شده را کسب کنند. تکنیک‌هایی مانند ویرایش ژن، وارد کردن ژن و خاموش کردن ژن برای تغییر دستورات ژنتیکی درون سلول‌ها توسعه یافته‌اند. از میان این‌ها، ابزار ویرایش ژن (CRISPR/Cas9) به عنوان یک روش انقلابی ظاهر شده است که امکان تغییرات دقیق با دقت بی‌نظیر را فراهم می‌کند. این روش به دانشمندان اجازه می‌دهد تا ژن‌های خاصی را برای اصلاح جهش‌ها، افزایش ویژگی‌های درمانی یا تجهیز سلول‌ها به قابلیت‌های جدید ویرایش کنند (۱۳).

در حال حاضر کاربردهای بالینی این فناوری روزبه‌روز در حال گسترش است. به عنوان مثال، در درمان سوختگی‌های شدید، استفاده از پوست مهندسی‌شده حاوی کراتینوسیت‌های اصلاح ژنتیکی شده که قادر به ترشح مقادیر بالایی از فاکتورهای رشد هستند، نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است. در حوزه بیماری‌های ژنتیکی پوست مانند اپیدرمولیز بولوزا، اصلاح ژنتیکی سلول‌های بنیادی بیمار و پیوند آن‌ها توانسته است بهبودی قابل توجهی در بیماران ایجاد کند. همچنین، توسعه داربست‌های هوشمند حاوی سلول‌های اصلاح‌شده که قادر به پاسخگویی به تغییرات pH یا التهاب هستند، نویدبخش درمان‌های شخصی‌سازی‌شده برای هر بیمار می‌باشد. با وجود چالش‌های موجود در زمینه ایمنی و مقررات‌گذاری، سرعت پیشرفت در این حوزه بسیار بالا بوده و پیش‌بینی می‌شود در دهه آینده شاهد انقلابی در درمان بیماری‌های صعب‌العلاج با استفاده از این فناوری‌ها باشیم. ترکیب مهندسی بافت با اصلاح ژنتیکی نه تنها افق‌های جدیدی در پزشکی بازساختی گشوده، بلکه مسیر را برای دستیابی به درمان‌های قطعی بسیاری از بیماری‌ها هموار کرده است.

روند اخیر سلول درمانی در ایران

سابقه اقدامات مرتبط به درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی در کشور ایران، به سال ۱۳۶۹ باز می‌گردد. در این زمان دکتر قوامزاده اولین بخش پیوند مغز استخوان را در بیمارستان شریعتی تهران راه‌اندازی نمود

بیماری مورد مطالعه دیگر اپیدرمولیز بولوزا (Epidermolysis Bullosa)، که به بیماری پروانه‌ای نیز معروف است، یک بیماری ژنتیکی نادر است که باعث شکنندگی شدید پوست و ایجاد تاول‌های دردناک می‌شود. این بیماری معمولاً از بدو تولد یا دوران کودکی ظاهر می‌شود و شدت آن از خفیف تا بسیار شدید متغیر است. درمان‌های معرفی شده برای این بیماری استفاده از سلول فیبروبلاست به شکل آلوژن و اتولوگ و حتی سلول‌های بنیادی القایی از سلول‌های فیبروبلاست مورد استفاده قرار می‌گیرد. سلول‌های فیبروبلاست آلوژ "به داخل فضای درم تزریق شده و این سلول‌ها پس از گذشت دو هفته در پوست بیمار قابل تشخیص نبوده اما در یک بازه سه ماهه موجب افزایش تولید ۷۷ توسط سلول‌ها در بیمارانی که یک مقدار خیلی پایه‌ای ترشح این پروتئین را داشته‌اند شده (۲۵).

بهبود ساختار پوست با استفاده از سلول درمانی می‌تواند بستری علمی فراهم آورد تا از قابلیت‌های ترمیمی و بازسازی کننده سلول‌ها برای اهداف زیبایی، مانند جوان‌سازی پوست و اصلاح نواقص ظاهری، بهره برد. در جوان‌سازی پوست، از فیبروبلاست‌های اتولوگ برای افزایش تولید کلاژن و بهبود الاستیسیته پوست استفاده می‌شود. در سال ۲۰۲۲ نیلفروش‌زاده و همکاران با استفاده از سلول‌های فیبروبلاست اتولوگ و تزریق این سلول‌ها به پوست افرادی که اسکار آکنه داشتند و بررسی ویژگی‌های بیومتریک پوست این افراد قبل و ۶ ماه بعد از تزریق به نتایجی همچون کاهش سایز منافذ پوست و اسکار رسیدند و بوسیله این سلول‌ها لایه درم و اپی‌درم در این افراد ضخیم‌تر شده بود (۲۶). امیرخانی؛ نیلفروش‌زاده و همکاران روشی دیگر همچون استفاده از سلول‌های چربی فرد تحت‌عنوان Stromal Vascular Fraction یا SVF را به‌دلیل بهره‌مندی از سلول‌های بنیادی و تزریق این سلول‌ها به ناحیه مورد نظر باعث افزایش ضخامت لایه درم پوست و ایجاد عروق کوچک جدید برای بهبود پوست سالخورده و جوان‌سازی پوست می‌شود در سال ۲۰۱۶ معرفی کردند (۲۷).

مطالعات تحقیقاتی که به مرحله کارآزمایی بالینی می‌رسند شامل ۴ مرحله یا فاز هستند؛ فاز ۱ و ۲ جهت بررسی ایمنی و اثربخشی اولیه بوده، فاز ۳ جهت افزایش دانش فنی و مطالعات گسترده‌تر و فاز ۴ پایش پس از بازار است. مطالعات زیر در پژوهشگاه رویان تهران، دانشگاه‌های علوم پزشکی شیراز و اصفهان انجام شده‌اند.

چالش‌ها و محدودیت‌ها

سلول درمانی یکی از پیشرفته‌ترین حوزه‌های علم پزشکی است که با وجود پتانسیل بالای خود در درمان بیماری‌های پیچیده، با چالش‌های متعددی روبروست. یکی از مهم‌ترین مسائل، کنترل رشد سلول‌های پیوندی است. در صورت عدم مدیریت صحیح، این سلول‌ها ممکن است به رشد بی‌رویه و تشکیل تومور منجر شوند. برای رفع این خطر، دانشمندان به‌طور مداوم در حال توسعه روش‌های جدیدی برای اصلاح ژنتیکی و ایمن‌سازی سلول‌های درمانی هستند (۲۸).

نکته قابل توجه در سال‌های اخیر مشتقات و ترشحات سلول‌های بنیادی بوده است. همچون به‌کارگیری خود سلول‌ها؛ به‌کارگیری مشتقات سلولی همانند محیط کشت شرطی‌شده و یا اگزوزوم‌ها نیز در سال‌های اخیر بازدهی بالایی نشان داده‌اند، در سال ۲۰۱۸، اثر محیط کشت شرطی‌شده سلول‌های بنیادی مزانشیمی و لیزر کم‌توان بر روی مدل حیوانی با زخم‌های دیابتی اثربخشی این مشتقات سلولی را تأیید کرد (۲۰) همچنین در سال ۲۰۱۹ ساحلی و همکاران با مطالعه بر روی محیط کشت شرطی‌شده مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان بر روی توانایی ترمیمی سلول‌های فیبروبلاست در شرایط زخم مزمن دریافتند که این مشتقات سلولی با توجه به فاکتورهای رشد و پروتئین‌های موجود در آن موجب افزایش زنده ماندن و تکثیر سلول‌های فیبروبلاست و بیان ژن‌های ترمیمی شد (۲۱).

در میان بیماری‌های پوستی؛ ویتیلیگو، اسکلرودرمی و اپیدمولیز بلوزا جزو اهداف سلول درمانی قرار گرفته‌اند که نتایج مثبتی داشته‌اند. ویتیلیگو یا پیسی یک بیماری پوستی است که باعث از بین رفتن رنگدانه‌های پوست می‌شود. این بیماری به‌صورت لکه‌های سفید یا روشن‌تر از رنگ طبیعی پوست ظاهر می‌شود و می‌تواند هر قسمتی از بدن، از جمله صورت، دست‌ها، پاها و حتی داخل دهان را تحت تأثیر قرار دهد (۲۲). در بیماری ویتیلیگو، از ملانوسیت‌های اتولوگ (سلول‌های رنگدانه‌ساز گرفته‌شده از پوست سالم بیمار) استفاده می‌شود. این سلول‌ها پس از کشت در آزمایشگاه به مناطق فاقد رنگدانه تزریق می‌شوند و در بسیاری از موارد باعث بازگشت رنگدانه به پوست می‌شوند.

در سال ۲۰۰۹ بهاروند، اقدمی و همکاران با پیوند اتولوگ سلول‌های ملانوسیت به این بیماران یک روش نوین سلول درمانی برای ویتیلیگو را معرفی کردند در این مطالعه برای تک سلولی کردن سلول‌های اپیدرمی شامل ملانوسیت‌ها، ابتدا لایه اپیدرم از لایه درم با آنزیم Dispase جدا و سپس لایه اپیدرم با آنزیم Trypsin/EDTA انکوبه شد. سلول‌های جداشده از نمونه پوستی به‌صورت داخل اپیدرمی تا به نسبت ۱ به ۷ اندازه نمونه برداشته شده و تزریق شد. نتایج این مطالعه تولید مجدد رنگدانه طی ۴ هفته بعد از پیوند در همه بیماران مشاهده شد. قابل ذکر است امروزه روش‌های فراوانی در دنیا برای ترمیم پوست بیماران ویتیلیگو معرفی شده است (۲۳).

بیماری‌های نادر پوستی همچون اسکلرودرمی (Scleroderma) که یک بیماری خودایمنی نادر است که باعث سفت و ضخیم شدن پوست و بافت‌های همبند می‌شود. این بیماری می‌تواند به دو شکل موضعی (محدود به پوست) یا سیستمیک (درگیرکننده اندام‌های داخلی مانند ریه‌ها، قلب و کلیه‌ها) ظاهر شود. استفاده از درمان‌های وابسته به سلول در جهت درمان عارضه پوستی این بیماران در سال ۲۰۱۲ توسط اژدری و همکاران در پژوهشگاه رویان بوسیله سلول‌های بنیادی القایی در مدل موشی صورت گرفت که میزان تولید کلاژن را کاهش داد و زخم‌های القایی در مدل پس از گذشت ۴ هفته از پیوند سلول‌ها بهبود پیدا کرد (۲۴).

اختصاصی برای هدف‌مندی با دقت بسیار بالا روندی بسیار مثبت را سلول‌درمانی آغاز کرده و آینده‌ای شگرف را رقم خواهد زد.

این مقاله با هدف بررسی وضعیت فعلی سلول‌درمانی در ایران، دستاوردهای علمی و تحقیقاتی در این زمینه و چالش‌ها و فرصت‌های پیش رو نگاشته شده است. در کنار ارائه تصویری جامع از زیرساخت‌های موجود، نقش محققان، شرکت‌های دانش‌بنیان و حمایت‌های دولتی در توسعه این فناوری موردبحث قرار می‌گیرد.

همچنین، این مقاله بر اهمیت سرمایه‌گذاری در این حوزه، تبادل علمی با مراکز تحقیقاتی بین‌المللی و ایجاد آگاهی عمومی نسبت به مزایای بالقوه سلول‌درمانی تأکید خواهد کرد. هدف نهایی این است که چشم‌اندازی شفاف و قابل‌اجرا برای آینده سلول‌درمانی در ایران ترسیم شود، جایی که می‌توان امیدوار بود این روش درمانی نوآورانه، به‌عنوان ابزاری کلیدی برای بهبود کیفیت زندگی مردم و مقابله با بیماری‌های مزمن و سخت درمان، نقش مهمی ایفا کند.

نتیجه‌گیری

ایران با پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه سلول‌درمانی پوست، به یکی از کشورهای پیشرو در منطقه خاورمیانه تبدیل شده است. مطالعات متعدد بالینی در زمینه درمان زخم‌های دیابتی، ویتیلیگو، سوختگی‌ها و بیماری‌های نادر پوستی نشان‌دهنده ظرفیت بالای تحقیقاتی و توانمندی متخصصان ایرانی در این حوزه است. مراکز تحقیقاتی مانند پژوهشگاه رویان، پژوهشکده ی زخم و ترمیم بافت یارا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، اصفهان و شیراز با توسعه پروتکل‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فیبروبلاست‌های اتولوگ و ملانوسیت‌ها، گام‌های بلندی در جهت بومی‌سازی این فناوری برداشته‌اند.

References:

1. Honari G. Skin structure and function. Sensitive skin syndrome: CRC Press; 2017. p. 16-22.
2. Benson HA. Skin structure, function, and permeation. Topical and transdermal drug delivery: Principles and practice. 2012;1-22.
3. Alison MR, Poulson R, Forbes S, Wright NA. An introduction to stem cells. The journal of pathology: a journal of the pathological society of great britain and ireland. 2002;197(4):419-23.

جدول ۱. کارآزمایی بالینی سلول‌درمانی که در وبسایت Clinicaltrial.gov در ایران ثبت شده‌اند

ردیف	مکان	مداخله	کد
۱	تهران	انتقال اتولوگ ملانوسیت برای بیماری ویتیلیگو	NCT00631865
۲	اصفهان	اگزوزوم‌های سلول‌های مزانشیمی برای جلوگیری پیری	NCT05813379
۳	شیراز	اثر کرومولین سدیم بر ماستوسیت برای درمان خارش اورمیک	NCT00745199

علاوه‌براین، سیستم ایمنی بدن اغلب سلول‌های خارجی را به‌عنوان مهاجم شناسایی کرده و باعث رد پیوند می‌شود. برای مقابله با این مشکل، تحقیقاتی در زمینه استفاده از روش‌هایی مانند کاهش آنتی‌ژن‌های سطح سلول یا استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در حال انجام است. این تحقیقات به‌منظور افزایش میزان موفقیت پیوند و کاهش عوارض جانبی است.

هزینه‌های بالای تحقیق، تولید و اجرای درمان‌های مبتنی بر سلول نیز یکی دیگر از چالش‌های کلیدی به شمار می‌آید. فرایندهایی مانند استخراج، جداسازی، تغییر ژنتیکی، کشت و نگهداری سلول‌ها نیازمند تجهیزات و زیرساخت‌های پیشرفته‌ای هستند که به ندرت در مراکز درمانی عمومی یافت می‌شوند. این مسئله موجب محدودیت در دسترسی بیماران به این روش درمانی شده است (۲۹).

چالش‌های اخلاقی و قانونی نیز از دیگر عوامل محدودکننده هستند. برای مثال، استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی، همچنان موضوعی بحث‌برانگیز است و در برخی از کشورها با محدودیت‌های قانونی مواجه است. از سوی دیگر، ایجاد شفافیت در زنجیره تأمین منابع سلولی و رعایت حقوق اهداکنندگان نیز اهمیت بسیاری دارد (۳۰).

توسعه تکنولوژی‌هایی که به کاهش پیچیدگی فرایندهای تولید و نگهداری سلول‌ها کمک کنند، یکی دیگر از اهداف محققان است. روش‌هایی مانند استفاده از بیوراکتورها برای کشت انبوه سلول‌ها و بهینه‌سازی ذخیره‌سازی در دمای پایین، در حال توسعه هستند تا بتوان این درمان‌ها را به‌صورت گسترده‌تری ارائه داد.

چشم‌انداز

سلول‌درمانی به‌عنوان یکی از پیشرفته‌ترین روش‌های پزشکی، در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای را در سراسر جهان به خود جلب کرده است. در ایران، با توجه به پیشرفت‌های قابل‌توجه در علم زیست‌فناوری و پزشکی، این حوزه به‌سرعت در حال رشد است و چشم‌انداز روشن و امیدوارکننده‌ای را به‌همراه دارد. به‌کارگیری گسترده سلول‌های بنیادی با توانایی‌های ترشحی غنی و مشتقات آن‌ها و بررسی عملکرد این سلول‌ها در ابعاد مولکولی؛ در کنار استفاده از سلول‌های سوماتیک که کاربرد

4. Ojeh N, Paštar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(10):25476-501.
5. Bian D, Wu Y, Song G, Azizi R, Zamani A. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022;13(1):24.
6. Fu X, Li H. Mesenchymal stem cells and skin wound repair and regeneration: possibilities and questions. *Cell and tissue research*. 2009;335(2):317-21.
7. Jo H, Brito S, Kwak BM, Park S, Lee M-G, Bin B-H. Applications of mesenchymal stem cells in skin regeneration and rejuvenation. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(5):2410.
8. El-Kadiry AE, Rafei M, Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Frontiers in medicine*. 2021;8:756029.
9. Rahnama M, Ghasemzadeh N, Ebrahimi Y, Golchin A. A comprehensive evaluation of dermal fibroblast therapy in clinical trials for treating skin disorders and cosmetic applications: a scoping review. *Stem Cell Research & Therapy*. 2024;15(1):318.
10. You H-J, Han S-K. Cell therapy for wound healing. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(3):311.
11. Bordignon C, Carlo-Stella C, Colombo MP, De Vincentiis A, Lanata L, Lemoli RM, et al. Cell therapy: achievements and perspectives. *Haematologica*. 1999;84(12):1110-49.
12. Alessandri G, Emanuelli C, Madeddu P. Genetically engineered stem cell therapy for tissue regeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1015(1):271-84.
13. Nowakowski A, Andrzejewska A, Janowski M, Walczak P, Lukomska B. Genetic engineering of stem cells for enhanced therapy. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2013;73(1):1-18.
14. Shaiegan M. Stem cell therapy and reaserch Status in Iran. *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2010;2:99-100.
15. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari F, Derakhshandeh R, Jalali A, Jahani M. Twenty years of experience on stem cell transplantation in iran. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2013;15(2):93-100.
16. Hashemi SS, Pourfath MR, Derakhshanfar A, Behzad-Behbahani A, Moayed J. The role of labeled cell therapy with and without scaffold in early excision burn wounds in a rat animal model. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2020;23(5):673.
17. Hashemi SS, Mohammadi AA, Kabiri H, Hashempoor MR, Mahmoodi M, Amini M, et al. The healing effect of Wharton's jelly stem cells seeded on biological scaffold in chronic skin ulcers: A randomized clinical trial. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019;18(6):1961-7.
18. Mahmoudian-Sani MR, Rafeei F, Amini R, Saidijam M. The effect of mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma on skin wound healing. *Journal of cosmetic dermatology*. 2018;17(5):650-9.
19. Zafari F, Sadeghi M, Moghanloo E, Bakhtiyari M, Teimourian S. Evaluation of therapeutic potential of bone marrow hematopoietic stem cells in diabetic wound healing. *Daneshvar Medicine*. 2017;25(3):19-26.
20. Kouhkhel R, Fridoni M, Piryaee A, Taheri S, Chirani AS, Anarkooli IJ, et al. The effect of combined pulsed wave low-level laser therapy and mesenchymal stem cell-conditioned medium on the healing of an infected wound with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic rats. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(7):5788-97.
21. Saheli M, Bayat M, Ganji R, Hendudari F, Kheirjou R, Pakzad M, et al. Human mesenchymal stem cells-conditioned medium improves diabetic wound healing mainly through modulating fibroblast behaviors. *Archives of dermatological research*. 2020;312(5):325-36.
22. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-92.
32. حسین-بهاروند، ناصر-اقدمی، سعید-شفیعیان، لاله-خدادادی، آبادی ا.ت. پیوند اتولوگ سلول‌های ملانوسیت برای درمان بیماران مبتلا به ویتیلیگو. 9002.
24. Azhdari M, Baghaban-Eslaminejad M, Baharvand H, Aghdami N. Therapeutic potential of human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells in a bleomycin-induced scleroderma mouse model. *Stem cell research*. 2013;10(3):288-300.
25. Shams F, Rahimpour A, Vahidnezhad H, Hosseinzadeh S, Moravvej H, Kazemi B, et al. The utility of dermal fibroblasts in treatment of skin disorders: A paradigm of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(4):e15028.
26. Nilforoushzadeh MA, Heidari-Kharaji M, Alavi S, Nouri M, Zare S, Mahmoudbeyk M, et al. Acne scar treatment using combination therapy: Subcision and human autologous fibroblast injection. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(10):4677-83.
27. Amirkhani MA, Shoaie-Hassani A, Soleimani M, Hejazi S, Ghalichi L, Nilforoushzadeh MA. Rejuvenation of facial skin and improvement in the dermal architecture by transplantation of autologous stromal vascular fraction: a clinical study. *BioImpacts*. 2016;6(3):149.
28. Wang LLW, Janes ME, Kumbhojkar N, Kapate N, Clegg JR, Prakash S, et al. Cell therapies in the clinic. *Bioengineering & translational medicine*. 2021;6(2):e10214.
29. Balistreri CR, De Falco E, Bordin A, Maslova O, Koliada A, Vaiserman A. Stem cell therapy: old challenges and new solutions. *Molecular biology reports*. 2020;47(4):3117-31.
30. Riva L, Petrini C. A few ethical issues in translational research for gene and cell therapy. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17:1-6.