REVIEW ARTICLE

Novel Cell-Based Therapies in Hepatic Disorders

Mahtab Shahriari Felordi[1],
Shukoofeh Torabi[2],
Bahareh Shokoohian[3],
Zahra Farzaneh[4],
Mehdi Mohamadnejad[5],
Reza Malekzadeh[6],
Hossein Baharvand[7],
Massoud Vosough[8]

[1] MSc Student in Genetic Engineering, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran
[2] PhD Student in Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] PhD Student in Medical Biotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] PhD in Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran
[5] Associate Professor, Cell-Based Therapies Research Center, Digestive Disease Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] Professor, Digestive Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[7] Professor, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran
[8] Associate Professor, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran

(Received January 1, 2019 ; Accepted March 25, 2020)

Abstract

In the recent decade, liver diseases with high mortality rate have became one of the major health problems worldwide. Liver transplantation is the most effective and the standard treatment for decompensated liver disease, but, shortage of available organs and inaccuracy in modeling of the liver diseases are the most limiting issues in treatment.

Regenerative medicine and cell based therapy strategies have provided promising results through cooperating in natural liver regeneration ability or providing liver function support as a bridge before transplantation. Induction of differentiation in different types of stem cells such as embryonic, induced pluripotent stem cells, mesenchymal and hematopoietic stem cells are the most common methods that provide a functional population of hepatocytes to be used in diseases like cirrhosis, cancer and all types of fatty liver diseases, and significantly restore the normal levels of hepatic factors. In addition, mesenchymal and hematopoietic stem cells improve the symptoms of autoimmune diseases by modulatation of immune responces and reduction of inflammation. Other cell treatment strategies are isolating the patient's own hepatocytes in the lab, in vito correction of defected genes and transplanting them back to the patient that can improve the symptoms of genetic disorders. In this study, we first reviewed the basic concepts related to liver diseases, then highlighted the most recent advances in cell-based therapies and regenerative medicine for the treatment of liver disease, along with tissue engineering and bio-artificial liver devices.

Keywords: liver cell therapy, regenerative medicine, tissue engineering, stem cells

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (185): 184-208 (Persian).

*** Corresponding Author: Massoud Vosough -** Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran (E-mail: masvos@Royaninstitute.org)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره 185 خرداد سال 1399 (208-184)

درمان های نوین بر پایه سلول درمانی در بیماری‌های کبدی

مهتاب شهریاری فلوردی[1]
شکوفه ترابی[2]
بهاره شکوهیان[3]
زهرا فرزانه[4]
مهدی محمدنژاد[5]
رضا ملک زاده[6]
حسین بهاروند[7]
مسعود وثوق[8]

چکیده

در دهه اخیر، بیماری‌های کبدی با نرخ بالای مرگ و میر به یکی از مهم‌ترین مشکلات حوزه سلامت در جهان تبدیل شده‌اند. در حال حاضرپیوند عضو به عنوان موثرترین راه درمانی در نارسایی غیر قابل جبران کبدی مورد توجه است. اما کمبود عضو اهدا شده و همچنین ضعف در مدل‌های مورد مطالعه بیماری‌های کبدی از اصلی ترین عوامل محدود کننده می‌باشند. پزشکی بازساختی و روش‌های سلول درمانی توانسته‌اند از طریق بهبود بازسازی طبیعی کبد و فراهم کردن فرصت بیشتر برای بیمار تا رسیدن به شرایط دریافت عضو، نتایج نوید بخشی را ارائه دهند. از جمله این روش‌ها می توان به القای تمایز در انواع سلول‌های بنیادی نظیرسلول‌های بنیادی جنینی، پرتوان القایی، مزانشیمی و پیش ساز خونی به سلول‌های کبدی اشاره کردکه با فراهم آوردن جمعیت عملکردی از هپاتوسیت‌ها دربیماری‌هایی نظیرسیروز، سرطان و انواع کبد چرب به صورت معناداری سطح فاکتورهای کبدی را به حالت طبیعی برمی گردانند. همچنین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های پیش ساز خونی با خاصیت تعدیل سیستم ایمنی، باعث کاهش التهاب و بهبود علائم بیماری‌های خود ایمن می‌شوند. از دیگر روش‌های درمانی نیز برداشت و تغییر سلول‌های کبدی خود فرد بیماردرآزمایشگاه و بازگرداندن مجدد آن‌ها به بیماراست که به بهبود علائم بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی کمک می‌کند. ما در این مطالعه، در ابتدا مروری بر مفاهیم پایه‌ای کبد داشته، سپس به بررسی آخرین پیشرفت‌های صورت گرفته در حوزه سلول درمانی و پزشکی بازساختی در درمان بیماری‌های کبدی پرداخته و در نهایت، تازه‌ترین تحقیقات صورت گرفته در حوزه مهندسی بافت و ابزارهای کمکی عملکرد کبد را بررسی خواهیم کرد.

واژه های کلیدی: سلول درمانی کبد، پزشکی بازساختی، مهندسی بافت، سلول بنیادی

مقدمه

واژه پزشکی بازساختی برای اولین بار در سال 1992 مطرح شد(1). پزشکی بازساختی، شاخه‌ای مشترک بین دو علم مهندسی بافت و زیست‌شناسی مولکولی است که هدف آن جایگزینی و بازسازی سلول‌ها، بافت‌ها و یا ارگان‌های انسانی آسیب دیده است تا بدین وسیله عملکرد طبیعی سلول‌ها و بافت‌ها حفظ شود(2).

مولف مسئول: مسعود وثوق - تهران: پژوهشگاه رویان، دپارتمان سلول های بنیادی E-mail: masvos@Royaninstitute.org
1. دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی ژنتیک، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده سلول های بنیادی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
2. دانشجوی دکترای علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، جهاد دانشگاهی پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
3. دانشجوی دکترای بیوتکنوژی پزشکی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
4. دکترای بیولوژی تکوین، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده سلول های بنیادی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
5. دانشیار، مرکز تحقیقات سلول درمانی، پژوهشکده بیماری‌های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
6. استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش، پژوهشکده بیماری‌های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
7. استاد، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده سلول های بنیادی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
8. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده سلول های بنیادی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1398/10/11 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/10/29 تاریخ تصویب : 1398/12/6

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

استفاده از پزشکی بازساختی، رویکرد جدیدی در درمان بیماری‌های کبدی است. به دلیل میزان بالای مرگ و میر در بیماران کبدی صعب‌العلاج و کمبود اهداکنندگان عضو برای پیوند کبد، سلول درمانی می‌تواند به عنوان راه حلی جایگزین در مواجه با آسیب‌های حاد و غیرقابل بازگشت کبدی مطرح شود(3) به همین خاطر توانایی بازساختی (Regeneration) انواع مختلف سلول‌های بنیادی در مطالعات بسیاری مورد بررسی قرار گرفته و خوشبختانه نتایج امیدوار کننده‌ای نیز به همراه داشته‌اند(3). با این وجود، استفاده گسترده از این سلول‌ها به منظور کاربردهای بالینی نیازمند بررسی‌ها و مطالعات بیش‌تری از رفتار، ماهیت و عملکرد دقیق این سلول‌ها است. ما در این مطالعه، با استفاده از دانش سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت و با رویکرد پزشکی بازساختی، به بررسی روش‌های درمانی جدید ومدل‌سازی بیماری‌های کبدی پرداخته‌ایم و در ادامه به راهکارهای تجاری‌سازی روش‌هایی که برپایه سلول درمانی هستند، اشاره خواهیم کرد. به‌علاوه به اختصار به شرح تجربیات ملی در این حوزه که به طور عمده توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران و پژوهشگاه رویان انجام شده است می‌پردازیم.

زیست شناسی تکوینی کبد

کبد بزرگترین اندام داخلی بدن است و انجام بیش از 500 عملکرد بیوشیمیایی و فیزیولوژیک مختلف در بدن را بر عهده دارد. واحد عملکردی کبد لوبول‌ها هستند. سلول‌های پارانشیمی هپاتوسیتی، سلول‌های اصلی سازنده این لوبول‌ها هستند که حدود 80 درصد از سلول‌های کبدی را شامل می‌شوند. در طی دوران جنینی، کبد از اندودرم شکمی در لوله گوارشی قدامی (Foregut) منشأ می‌گیرد. درطی تکوین کبد، سلول‌های اندودرمی تحت تاثیر یک سری از سیگنال‌های القایی قرار گرفته و در نهایت کبد به واسطه تکثیر و گسترش سلول‌های هپاتوسیتی شکل می‌گیرد(4). در مهره‌داران، کبد تنها ارگان داخلی بدن است که به واسطه هپاتوسیت‌های بالغ، قابلیت رشد جبرانی را داشته و می‌تواند توده‌ای مشابه با توده اولیه را ایجاد کند. با این وجود تنها 25 درصد از توده کبدی برای ترمیم کامل این اندام از طریق همانندسازی هپاتوسیت‌ها کافی است(4). مطالعات بسیاری با نشان‌دار کردن سلول‌های کبدی اثبات کرده‌اند که بعد از برداشت قسمتی از کبد، همه هپاتوسیت‌های باقی مانده مجدداً شروع به تقسیم میتوز می‌کنند تا توده کبدی را ترمیم کنند. اما در آسیب‌های شدید، ظرفیت بازساختی کبد کافی نبوده و منجر به نارسایی کبد می‌شود(5). در این شرایط، پیوند هپاتوسیت‌های زنده دارای عملکرد (Functional) فیریولوژیک می‌تواند قدرت ترمیم کبد را از طریق جبران کمبود هپاتوسیت‌های باقی مانده افزایش دهد(4). طی مطالعات اخیر مشخص گردیده است که در کبد یک فرد بالغ، حداقل 20 نوع سلول مختلف وجود دارد که ازجمله آن‌ها می‌توان به سلول‌های اندوتلیالی، کلانژیوسایت‌ها و سلول‌های ستاره‌ای(Stellate cell) اشاره کرد(6).

فرایندهای سلولی و مولکولی در آسیب مزمن کبدی

بیماری‌های مزمن کبدی یکی از عوامل عمده مرگ و میر در دنیا هستند. فیبروز کبدی، پاسخ ذاتی به آسیب پایدار و التهاب مزمن کبدی است که منجر به پیچیده شدن فرآیند درمان و تسکین آسیب می‌شود. گسترش بافت فیبروز منجر به بروز بیماری سیروز کبدی می‌شود که دلیل اصلی مرگ و میر در اثر بیماری‌های مزمن کبدی است. مکانیسم مولکولی فیبروز شامل ایجاد تغییراتی در ماهیت و عملکرد سلول‌های ایمنی مقیم بافت، سلول‌های ستاره‌ای کبدی و سلول‌های اندوتلیال عروقی به دنبال آسیب هپاتوسیت‌ها است که منجر به ترشح فراوان ماتریکس خارج سلولی (ECM) می‌شود(8،7). کلاژن بیش‌ترین ترکیب تشکیل‌دهنده ماتریکس خارج سلولی در کبدهای فیبروزه است که با گسترش بیماری به سمت سیروز، سنتز این ترکیب به میزان 10 برابر در بافت کبدی افزایش می‌یابد(12-9). بنابراین مهار سنتز این پروتئین می‌تواند هدف درمانی کارآمدی جهت بهبود وضعیت کبد باشد(13). همان طور که اشاره شد یکی از

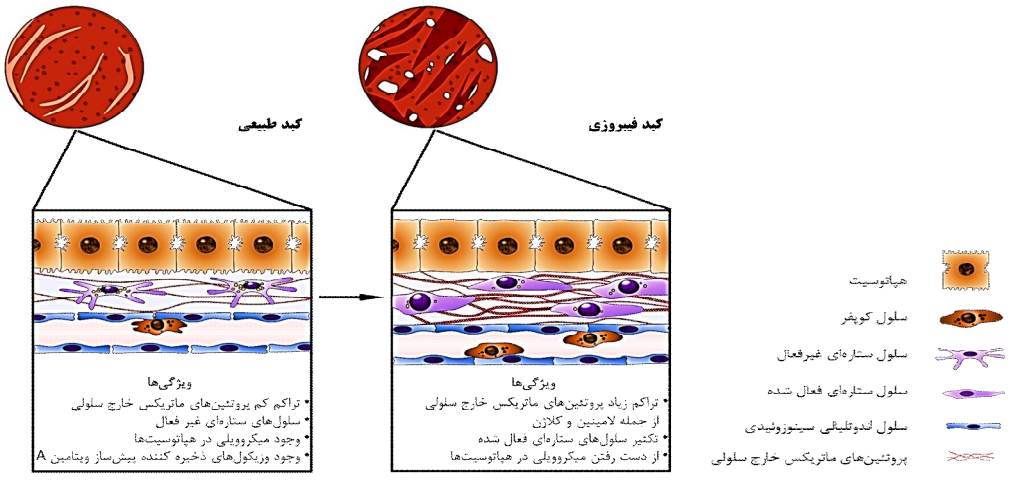
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

مکانیسم‌های مهم در آسیب کبدی، فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای کبدی است(14). به دنبال تخریب هپاتوسیت‌ها، سلول‌های ستاره‌ای فعال شده، تکثیر می‌شوند و تغییر ماهیت داده به سلول‌های میوفیبروبلاستی تبدیل می‌شوند که این سلول‌ها میزان قابل توجهی از اجزای ماتریکس خارج سلولی، مانند کلاژن و لامینین را ترشح می‌کنند (تصویر شماره1). تراکم و تجمع این ساختارهای رشته‌ای، گره‌های کبدی بازسازی کننده را احاطه می‌کند. به دنبال آسیب مزمن کبدی و در پی آزاد شدن فاکتورهای التهابی مختلف، گلبول‌های سفید در گردش، به محل آسیب مهاجرت کرده و با آزادسازی سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی منجر به افزایش فعالیت سلول‌های ستاره‌ای کبد می‌شوند(15).

نتایج مطالعه‌ای که در سال 2011 منتشر شده است، نشان می‌دهدکه سلول‌های ستاره‌ای می‌توانند گزینه مناسبی جهت تحقیق در مورد مکانیسم ایجاد فیبروز باشند و به کمک آن‌ها می‌توان به درمان‌های جدید ضد فیبروزی که باعث برگشت علائم فیبروز در بیماری‌های مزمن کبدی می‌شود، دست یافت(16). با این وجود، استفاده از این سلول‌ها در مطالعات بالینی محدویت‌هایی دارد که از جمله مهم ترین آن‌ها، بروز تغییرات اساسی در ژنوتیپ، فنوتیپ و کاریوتایپ این سلول‌ها حین کشت در محیط خارج بدن است(17).

درمان بیماری‌های کبدی با به‌کارگیری سلول‌درمانی

درمان استاندارد در بیماران مبتلا به آسیب های کبدی که منجر به نارسایی شدید می‌شود، پیوند کبد است. امروزه پیوند عضو با مشکلات بسیار زیادی همچون کمبود تعداد اهداکنندگان، ازدیاد افراد در صف انتظار پیوند و مشکلات رد پیوند مواجه است، این مشکلات محققان را برآن داشته است که به دنبال یافتن راهکارهای درمانی جایگزینی برای این افراد باشند. سلول درمانی و پیوند هپاتوسیت یکی از جدیدترین این راهکارها است. تولید هپاتوسیت‌ها از منابع مختلف سلول‌های بنیادی نظیر سلول‌های استرومایی مزانشیمی، سلول‌های پیش‌ساز خونی، سلول‌های تک هسته‌ای و سلول‌های بنیادی پرتوان است که در مدل‌های حیوانی بسیاری (جدول شماره 1) مورد بررسی قرار گرفته است و از نتایج به دست آمده از این مدل‌ها در طراحی کارآزمایی‌های بالینی در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی و سیروز استفاده شده است (جدول شماره 2). در ادامه به خلاصه‌ای از انواع سلول‌های مورد استفاده در مطالعات کبدی، مزایا، معایب(جدول شماره 3) و چشم اندازهای پیش‌رو در استفاده از آن‌ها اشاره می‌شود (تصویر شماره 2).



تصویر شماره 1: مکانیسم گسترش بافت فیبروز به دنبال بروز آسیب کبدی، در کبد نرمال سلول‌های ستاره‌ای وظیفه ذخیره ویتامین A را بر عهده دارند. طی بروز آسیب کبدی، تحت تاثیر سیگنال‌های ارسالی از سوی سلول‌های کوپفر و هپاتوسیت‌های آسیب دیده، سلول‌های ستاره‌ای فعال شده، تکثیر می‌شوند و به میوفیبروبلاست‌های ترشح کننده ماتریکس خارج سلولی تغییر فنوتیپ می‌دهند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

جدول شماره 1: مدل‌های حیوانی سلول درمانی در بیماری‌های کبدی

نوع سلول	مدل حیوانی	نتایج	منابع
سلول های تک هسته ای مشتق شده از مغزاستخوان رت	رت، مدل فیبروز BDL	کاهش میزان کلاژن نوع Iو IV، لامینین، α-SMA و CK-19	(95)
سلول های تک هسته ای مشتق شده از مغزاستخوان موش	موش، مدل فیبروز CCL4	القای ترشح IL-10 از سلول‌های Treg، کاهش ترشح IL-6 و MCP-1، کاهش تعداد سلول‌های CD11b + F4 / 80 + در کبد فیبروتیک	(96)
سلول های پیش ساز اندوتلیالی مشتق از مغز استخوان رت	رت، مدل فیبروزCCL4	افزایش زنده مانی، کاهش میزان تولید بافت فیبروز، افزایش تکثیر هپاتوسیت ها	(97)
سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغزاستخوان موش	موش، مدل فیبروز CCL4	افزایش بیان ژن IL-10 و کاهش بیان ژن‌های IL-12b، IFN-γ، TNF-α و IL-6، فعال شدن ماکروفاژها M2 القای تولید MMP13 و مهار ماکروفاژها M1	(98)
سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغزاستخوان انسان	رت، مدل فیبروز CCL4	کاهش بیان ژن‌های IL-1، IL-2، IL-6، IL-8 و TNF-α PPAR Wnt3a، Wnt10b، β-catenin، مهار فعال سازی سلول های ستاره کبدی Cyclin D1، WISP1	(99)
سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان رت	رت، مدل فیبروز BDL	کاهش تکثیر سلول T، کاهش ترشح سیتوکین های التهابی، تکثیر سلول های NK در داخل کبد	(100)
سلول های شبه هپاتوسیت مشتق شده از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی خوکی	موش، مدل فیبروز CCL4	کاهش میزان ترشح کلاژن، کاهش آنزیم های کبدی افزایش سطح سرمی آلبومین، کاهش بیان IL-6 و TGF-β و IL-10	(101)
سلول های شبه هپاتوسیت مشتق شده از سلول‌های پرتوان موشی	موش مدل NASH	مقاومت سلول‌های شبه هپاتوسیت مشتق از iPSC در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از پراکسید هیدروژن و افزایش اسیدهای چرب، افزایش ترشح IL-10، افزایش عملکرد کبد ترمیم شده	(102)

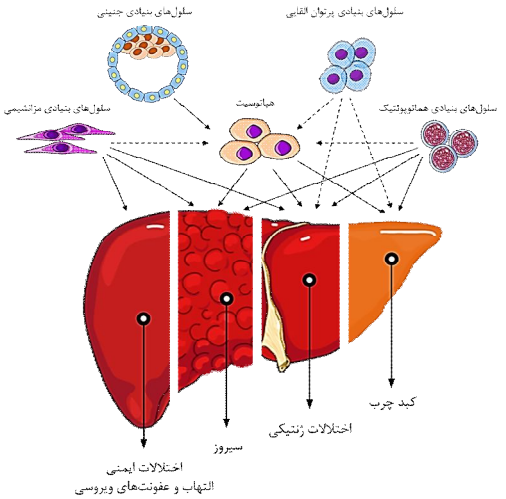
جدول شماره 2: کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته در حوزه سلول درمانی کبد

نتایج منتشر شده	مدت پیگیری(ماه)	فاز مطالعه	سلول مورد استفاده	بیماری	شماره کارآزمایی بالینی
نتیجه‌ای در دسترس نیست	1-6	فازI	تزریق داخل کبدی سلول‌های مزانشیم اتولوگ مشتق از بافت چربی	سیروز کبدی	NCT02297867
نتیجه‌ای در دسترس نیست	12	فازI/II	تزریق داخل وریدی سلول‌های مزانشیم اتولوگ مشتق از بافت چربی	سیروز کبدی	NCT02705742
نتیجه‌ای در دسترس نیست	1-12	فازII	تزریق داخل کبدی سلول‌های مزانشیم اتولوگ مشتق از بافت چربی	سیروز کبدی	NCT04088058
نتیجه‌ای در دسترس نیست	12	فازI	تزریق داخل وریدی سلول‌های مزانشیم آلوژن مشتق از بافت چربی در دو دوز (0.5 × 10^6 cells/kg) زیاد (2 × 10^6 cells/kg) کم	نارسایی حاد کبدی	NCT03629015
نتیجه‌ای در دسترس نیست	6	فازI	تزریق سلول‌های استرومایی اتولوگ مشتق از بافت چربی	سیروز کبدی	NCT00913289
عدم بروزعارضه جانبی جدی، بهبود سطح سرمی آلبومین در سه بیمار	1	-	تزریق سلول‌های استرومای اتولوگ مشتق از بافت چربی از طریق کاتتریزاسیون شریانی داخل رحمی	سیروز کبدی	NCT01062750
نتیجه‌ای در دسترس نیست	6	فازI/II	تزریق داخل وریدی سلول‌های مزانشیم آلوژن مشتق از بافت چربی	سیروز کبدی	NCT03254758
بهبود عملکرد کبدی بیماران در فاز 1و 2	3	فازIII	تزریق سلول‌های مزانشیم اتولوگ مشتق از مغز استخوان از طریق کاتتریزاسیون شریان کبدی	سیروز کبدی	NCT01854125
نتیجه‌ای در دسترس نیست	12	فازII	تزریق سلول‌های مزانشیم اتولوگ مشتق از مغز استخوان از طریق کاتتریزاسیون ورید پورتال یا دارو درمانی(خوراکی یا داخل وریدی)	سیروز کبدی	NCT00993941
نتیجه‌ای در دسترس نیست	12	فازI	تزریق سلول‌های مزانشیم اتولوگ مشتق از مغز استخوان از طریق سرخرگ کبدی	سیروز کبدی ناشی از الکل	NCT03838250
نتیجه‌ای در دسترس نیست	6	فازII	تزریق سلول‌های مزانشیم اتولوگ مشتق از مغز استخوان از طریق سرخرگ کبدی	سیروز کبدی صفراوی	NCT03468699
نتیجه‌ای در دسترس نیست	6	فازI/II	تزریق سلول‌های بنیادی تک هسته ای و سلول‌های +CD133 اتولوگ مشتق از مغز استخوان ناشی از طریق ورید پورت	سیروز کبدی	NCT00713934
نتیجه‌ای در دسترس نیست	6	فازI/II	تزریق سلول‌های بنیادی تک هسته ای و سلول‌های +CD133 اتولوگ مشتق از مغز استخوان از طریق ورید پورت	سیروز کبدی	NCT01120925
درمان ایمن و عملی، تاثیرات قابل توجه ولی گذرا در عملکرد کبد	12	فازI/II	تزریق سلول‌های پیش ساز اندوتلیالی مشتق از مغز استخوان از طریق شریان کبدی	سیروز کبدی	NCT01333228
نتیجه‌ای در دسترس نیست	3و6و12	فازIII	تزریق سلول‌های پیش ساز اندوتلیالی مشتق از مغز استخوان از طریق ورید پورت	سیروز کبدی	NCT03109236

جدول شماره 3: انواع سلول‌های بنیادی مورد استفاده در درمان بیماری‌های کبدی، مزایا و معایب

نوع سلول	بیماری	مدل	مزایا	معایب	منابع
هپاتوسیت	بیماری‌های متابولیک کبدی نارسایی کبد کودکان	انسان	استفاده معمول در کارآزمایی‌های بالینی اصلی ترین سلول عملکردی کبد	پیوند ضعیف تکثیر دشوار انجماد دشوار	(18, 19)
سلول های بنیادی پرتوان القایی	بیماری‌های متابولیک کبدی نارسایی کبد	حیوان	تولید جمعیت بی نهایت قابل تکثیر سلول امکان استفاده از سلول اتولوگ	تومورزایی	(20)
سلول های پیش ساز کبدی	نارسایی کبد	حیوان	جداسازی راحت فریز و نگهداری راحت	ریسک تومیوز پیوند ضعیف	(21, 22)
سلول های پیش ساز خونی	بیماری‌های متابولیک کبدی نارسایی کبد	انسان	ایمن بودن قدرت تکثیر بالا در شرایط *in-vitro* فریز و نگهداری راحت	پیوند ضعیف بهبودی گذرا و موقت	(23-26)
سلول های بنیادی مزانشیمی	بیماری‌های متابولیک کبدی نارسایی کبد سیروز کبدی بیماری های کبدی ناشی از نقص ایمنی	انسان	قدرت تکثیر بالا در شرایط *in-vitro* فریز و نگهداری راحت قابلیت مهارکنندگی سیستم ایمنی	بهبودی گذرا و موقت بدتر شدن وضعیت بیمار در برخی از موارد	(27-29)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]



تصویر شماره 2: سلول درمانی و پیوند هپاتوسیت دربیماری‌های کبدی مختلف. یکی از راهکارهای

رمانی نوین در بحث درمان بیماری‌های کبدی استفاده از سلول‌های هپاتوسیت تولید شده از منابع مختلف نظیر سلول‌های هپاتوسیت اهدایی از افراد سالم و یا سلول‌های هپاتوسیت تمایز یافته از سلول‌های بنیادی نظیر سلول‌های مزانشیمی، خون ساز، القایی و جنینی است.

هپاتوسیت‌های کبد (Primary Hepatocytes): هپاتوسیت‌ها اصلی‌ترین سلول‌های سازنده پارانشیم طبیعی کبد هستند که به دنبال بروز آسیب کبدی با استفاده از قابلیت تکثیر خود باعث ترمیم بافت از دست رفته می‌شوند. بنابراین می‌توان از هپاتوسیت‌هایی که از کبدهای اهدایی جداسازی می‌شوند در درمان بیماران مبتلا به آسیب‌های حاد کبدی و بیماری‌های وراثتی متابولیک استفاده کرد(30،31). این سلول‌ها قادرند در زمان‌های حیاتی، متابولیسم پایه کبدی را حفظ کرده و فرد را از مرگ نجات دهند. مشکل اصلی در استفاده از سلول‌های هپاتوسیت در دسترس نبودن مقادیر کافی از آن‌ها به علت محدود بودن فرد سالم اهداکننده سلول است. از طرف دیگر هپاتوسیت‌ها در کشت طولانی مدت، تمایززدایی شده و کارایی خود را از دست می‌دهند(32).

سلول‌های بنیادی کبد (Liver stem cells): هپاتوسیت‌ها در شرایط عادی وظیفه ترمیم بافت کبد را برعهده دارند، اما در شرایطی که به این سلول‌ها آسیب جدی وارد شده باشد، این خاصیت خود ترمیمی را از دست می‌دهند. در این زمان، در جوندگان دیده شده است که سلول‌های بنیادی کبد این وظیفه مهم را برعهده می‌گیرند. سلول‌های بنیادی کبدی درجداره کانال‌های کوچک صفراوی (Small biliary channel) یا کانال هرینگ (Hering) و در ناحیه مجاور انشعابات درخت صفراوی حضور دارند. این سلول‌ها شاخص‌های اختصاصی مانند EpCAM در سطح و کراتین 7 و 19 را در سیتوپلاسم خود بیان می‌کنند. در زمان آسیب کبدی، سطح بیان این شاخص‌ها افزایش می‌یابد. همچنین این سلول‌ها قابلیت تمایز دو گانه (Bipotent) دارند و در زمان آسیب به کبد در پاسخ به محرک‌های ترشحی از سلول‌های غیر پارانشیمی فعال شده و به هر دو نوع سلول هپاتوسیت و کلانژیوسیت تبدیل می‌شوند(35-33). دسته‌ای از محققین معتقدند که حضور و فعالیت این سلول‌ها نشان‌دهنده شدت و وسعت بیماری کبدی است و نقشی در ترمیم کبد ندارند(36). اما در مقابل عده‌ای نظر عکس این را داشته و معتقدند که این سلول‌ها می‌توانند نقش مهمی در ترمیم کبد آسیب دیده داشته باشند(36). شواهد نشان می‌دهند که با افزایش تعداد سلول‌های ستاره‌ای کبد، تعداد سلول‌های پیش‌ساز هم افزایش می‌یابد. همچنین در هنگام آسیب کبدی، سلول‌های ستاره‌ای، باعث کنترل و هدایت تمایز سلول‌های پیش‌ساز به سمت تشکیل سلول‌های اپیتلیالی صفراوی (Biliary epithelial cell) به جای تمایز به هپاتوسیت‌ها می‌شوند(37). احتمال می‌رود که تیمار سلول‌های پیش‌ساز با مهارکننده رگزایی Angiotensin II type 1 receptor blocker (ARB) منجر به تمایز بیش تر آن‌ها به سمت سلول هپاتوسیتی و تولید انبوه این نوع سلول شود(37). با این‌حال، اگرچه توانایی تمایزی این سلول‌ها در شرایط *in vitro* مشخص شده است، هنوز هویت، موقعیت، رفتار و عملکرد فیزیولوژیک این سلول‌ها در شرایط *in vivo* اثبات نشده است(38).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

سلول‌های هیبریدی Hybrid hepatocytes
(زیرمجموعه‌ای از سلول‌های پیش ساز کبدی)

همان‌طورکه اشاره شد، در جوندگان، بعد از هر آسیب شدید کبدی، سلول‌های پیش‌ساز موظف به ترمیم بافت کبدی هستند، اما در این میان فعالیت بیش از حد و بدون کنترل آن‌ها منجر به افزایش احتمال ابتلا به سرطان کبد می‌شود(39). محققان به دنبال یافتن سلول‌های جدیدی در کبد با خاصیت ترمیمی و عدم بروز بدخیمی، جمعیتی از هپاتوسیت‌های محیطی را در موش یافتند که در حالت طبیعی در ناحیه پورتال کبدی حضور دارند و دارای مقادیر پایین بیان SOX9 و مقادیر طبیعی بیان HNF4α هستند. این سلول‌ها به دلیل بیان هم‌زمان ژن‌های اختصاصی هپاتوسیت و ناحیه پورتال با نام هپاتوسیت‌های هیبرید شناخته می‌شوند. با توجه به بیان ژن‌های مرتبط با چسبندگی سلول و تشکیل توبول‌ها، به نظر می‌رسد که سلول‌های هیبریدی و سلول‌های مجاری صفراوی از یک منشأ جنینی مشترک واقع در پلاک داکتال مشتق شده باشند. سلول‌های هیبریدی دارای خاصیت ترمیمی بالایی بوده و تومور ایجاد نمی‌کنند. در هنگام آسیب کبدی، این سلول‌ها شروع به تکثیر کرده و با تبدیل شدن به سلول‌های بالغ هپاتوسیت و کلانژیوسیت منجر به بهبود نواحی آسیب دیده می‌شوند. باتوجه به ویژگی‌های ذکر شده سلول‌های هیبریدی می‌توانند به‌عنوان کاندید مناسبی برای سلول درمانی بیماری‌های کبدی مطرح شوند. البته استفاده از آن‌ها در مرحله بالینی در آینده، بستگی به ابداع روش‌هایی جهت آسان‌سازی جداسازی آن‌ها و تولید محیط کشت مناسب آن‌ها جهت ادامه تکثیر و گسترش بیش‌تر آن‌ها دارد(39).

سلول‌های استرومایی مزانشیمی Mesenchymal stromal cells (MSC):

این سلول‌ها اولین‌بار در سال 1968 از مغزاستخوان جداسازی شدند ولی بعدها حضور آن‌ها در اکثر بافت‌های بدن دیده شد. سلول های مزانشیمی به دلیل تکثیر بالا و قابلیت القای ترمیم، نقش مهمی در حوزه پزشکی بازساختی ایفا می‌کنند. سلول‌های استرومایی مزانشیمی مشتق شده از مغزاستخوان، متداول‌ترین سلول مورد استفاده جهت درمان آسیب‌های کبدی هستند. سلول‌های استرومایی مزانشیمی در میان انواع دیگر سلول‌های بنیادی به‌دلیل کشت و در دسترس بودن, عدم تشکیل تومور، نداشتن محدودیت اخلاقی در استفاده از آن‌ها، ایمونوژنیسیتی خفیف (Low immunogenicity)، خاصیت ضدالتهابی و همچنین قابلیت ترشح سیتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد مختلف، مورد توجه هستند(41،40). البته در ارتباط با عدم تحریک سیستم ایمنی، هنوز ابهاماتی وجود دارد که منشا اصلی این ابهامات تفاوت‌های موجود بین سیستم ایمنی انسان و موش است. به همین خاطر پاسخ هایی که در مدل موشی گرفته شده است به‌طور کامل در انسان صدق نمی‌کند و هنوز این سلول‌ها در درمان برخی از بیماری‌های خودایمنی ناتوان هستند(42).

مطالعات بسیاری با استفاده از سلول‌های استرومایی مزانشیمی در درمان آسیب‌های کبدی انجام شده است. که از جمله آن‌ها می‌توان به استفاده از این سلول‌ها در درمان سیروز کبدی(45-43) ناشی از عفونت‌های مزمن با ویروس‌های HBV (47،46) و HCV (50-48) اشاره داشت. یکی از رویکردهایی که در این زمینه مورد توجه است، درمان‌های ترکیبی می‌باشد که به کمک آن‌ها می‌توان عوارض جانبی ناشی از پیوند این سلول‌ها را به حداقل رساند(51). از جمله این موارد می‌توان به ترکیب این سلول‌ها با داروهایی نظیر پیوگلیتازون (Pioglitazone) اشاره کرد. تزریق همزمان سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به همراه داروی پیوگلیتازون در بیماران مبتلا به سیروز کبدی حاکی از بی‌خطر بودن روش ترکیبی، کاهش عوارض جانبی و کارآمدی این روش در درمان بیماران است(51).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

سلول‌های بنیادی پیش‌ساز سلول‌های خونی Hematopoietic stem cells (HSC):

این سلول‌ها که در مغز استخوان قرار دارند و شاخص‌های +CD133 و +CD34 را بیان می‌کنند در درمان آسیب‌های کبدی کاربرد زیادی دارند(52). سلول‌های بنیادی -CD34+/CD38 مشتق‌شده از مغز استخوان جمعیتی قدرتمند از سلول‌های بنیادی خون‌ساز هستند که با میانجی‌گری سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و آنزیم‌های پروتئولیتیک، به کبد آسیب دیده مهاجرت می‌کنند(52). فاکتور القای کلونی گرانولوسیت(GCSF) می‌تواند باعث القای مهاجرت سلول‌های بنیادی خون‌ساز مشتق‌شده از مغز استخوان به کبد آسیب‌دیده و ترمیم بافت گردد. عده‌ای معتقد هستند که بهبود حاصل‌شده در کبد به علت خاصیت تمایزپذیری سلول‌های بنیادی خون‌ساز است، در مقابل برخی از محققان آن را به علت ادغام (Cell Fusion) این سلول‌ها با هپاتوسیت اولیه در بدن میزبان می‌دانند. دیده شده است که پیوند سلول‌های +CD34 در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته سیروز، از بروز آسیت جلوگیری کرده و علائم بیوشیمیایی و کلینیکی آن‌ها را بهبود می‌بخشد(53).

در مطالعه‌ای که در سال 2019 منتشر شده است، نقش این سلول‌ها را در بهبود علائم در هپاتیت نوع C نشان دادند. در این مطالعه بیان شده است که تزریق هم‌زمان سلول‌های خون‌ساز +CD34 با درمان‌های دیگر همچون تزریق مستقیم آنتی ویروس فعال، نه تنها برای درمان بدخیمی‌ها بهترین گزینه خواهد بود بلکه از پیشرفت بیماری به سمت سیروز و سایر بدخیمی‌های مهلک نیز جلوگیری می‌کند(53). همچنین طی مطالعه‌ای که به بررسی عوارض جانبی پیوند سلول‌های +CD34 پرداخته است، مشخص شده که با وجود مشاهده عوارضی مثل سندرم هپاتورنال و نفروپاتی، باز هم تعداد قابل توجهی از بیماران بهبود یافته‌اند(54). علاوه بر سلول‌های +CD34، مطالعات دیگر نشان می‌دهند که سلول‌های +CD133 مشتق‌شده از مغز استخوان نیز نقش مهمی در افزایش تعداد سلول‌های کبدی و القاء رگزایی و در پی آن افزایش بازسازی بافت کبد دارند(55). اما نکته قابل توجه این است که استفاده از سلول‌های بنیادی خون‌ساز منجر به تغییر قابل توجهی در پارامترهای عملکردی کبد مانند میزان آنزیم‌های کبدی و سطح سرمی پارامترهای انعقادی نمی‌شود(56). طبق نتایج مقاله‌ای که در سال 2019 منتشر شده است سلول‌های HSCs را علاوه بر مغزاستخوان می‌توان از خون بند ناف نیز استخراج کرد(57). استفاده از این سلول‌ها می‌تواند به عنوان رویکرد جدیدی جهت ترمیم بافت‌های آسیب دیده و بهبود عملکرد کبدی مطرح شود(61-58). البته هنوز پاسخی برای برخی از سؤالات، همچون زمان مناسب دریافت سلول، تعداد، مسیر و نحوه تزریق سلول به بدن یافت نشده است که نیاز است در تحقیقات بعدی به آن‌ها پاسخ داده شود.

سلول‌های تک‌هسته‌ای Mononuclear cells (MNCs):

سلول‌های تک هسته‌ای شامل انواع مختلف سلول‌های بنیادی موجود در مغزاستخوان هستند که شامل سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک مانند رده‌های میلوئیدی، لنفوئیدی و اریتروئیدی به همراه سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌شوند(62،63). مطالعات بسیاری به بررسی تاثیر تزریق این سلول‌ها در بیماری‌های کبدی مختلف پرداخته‌اند. نتایج بیانگر این موضوع است که تزریق سلول‌های تک‌هسته‌ای به سیاهرگ کبدی بیماران مبتلا به سیروز کبدی، بعد از 24 ساعت موجب بهبود میزان آلبومین سرم می‌شود(64). همچنین این سلول‌ها را می‌توان از طریق سرخرگ آوران کبد هم تزریق کرد که در این حالت نیز موجب افزایش آلبومین سرم، کاهش بیلی‌روبین و کاهش شاخص انعقادی (ثابت جهانی استاندارد) INR می‌شوند(65). در مطالعه‌ای تاثیر تزریق سلول‌های تک هسته‌ای مشتق شده از مغزاستخوان در درمان بیماری کبد الکلی مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده است که استفاده از سلول‌های مشتق شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

از مغز استخوان می‌تواند جایگزین مناسبی برای درمان‌های استاندارد باشد(66). در ادامه جهت بررسی اثر تزریق سلول‌های تک هسته‌ای در بیماران مبتلا به سیروز کبدی، مطالعه‌ای به بررسی تزریق این سلول‌ها از طریق سیاهرگ باب کبدی در سه گروه بیماران: 1- دریافت‌کننده سلول‌های +CD133، 2- دریافت‌کننده سلول‌های تک‌هسته‌ای و 3- دریافت‌کننده دارونما پرداخته است. نتایج این مطالعه نشان دهنده بهبود وضعیت بیماران در گروه اول بعد از گذشت سه ماه از تزریق بوده است اما متاسفانه این بهبودی در پیگیری‌های بعدی و همچنین در گروه دریافت کننده سلول تک هسته‌ای و دارونما مشاهده نشده است(63). همچنین در مطالعه دیگری، اثر تزریق سلول‌های تک هسته‌ای در بیماران مبتلا به سیروز کبدی بعد از اصلاح تغذیه‌ای مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج بیانگر بهبود موقت نمره Model for End-Stage Liver Disease (MELD)، سطح آلبومین سرم، نمره INR و همچنین میزان بیلی‌روبین طی 6 ماه پیگیری بیماران بوده است(67). متاسفانه هنوز مکانیسم دقیق عملکرد این سلول‌ها طی فرایند بهبود کبدی مشخص نشده است و در نهایت می‌توان اینطور نتیجه گرفت که استفاده از این رده سلولی در درمان بیماران مبتلا به آسیب‌های کبدی مزمن نیازمند بررسی‌ها و مطالعات بیش‌تری است. از جمله محدودیت‌هایی که در استفاده از این نوع سلول‌ها داریم تعیین تعداد سلول‌های موثر مورد نیاز است. دو عامل سن بیماران و نوع بیماری کبدی در تعیین تعداد سلول‌ها مؤثر است(68).

سلول‌های بنیادی پرتوان (Pluripotent Stem Cells):

سلول‌های بنیادی پرتوان شامل سلول‌های بنیادی پرتوان جنینی (Embryonic Stem Cells)و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced Plurioptent Stem Cells) می‌شوند. سلول‌های بنیادی جنینی اولین بار در سال1981 از توده سلولی داخلی (Inner cell mass) بلاستوسیت موش جدا شدند(70،69) وسپس درسال 1998 از بلاستوسیت انسان استخراج شدند. از نظر قدرت تمایزی این سلول‌ها قابلیت تمایز به هر سه رده سلولی اکتودرم، اندودرم و مزودرم را دارند(71،69). در سال 2006 برای اولین بار، انتقال 4 فاکتور رونویسی مهم Oct4، Sox2، Klf4 و c-Myc به سلول‌های سوماتیک منجر به تولید رده جدیدی از سلول‌های بنیادی پرتوان با نام سلول‌های بنیادی پرتوان القایی شد. این سلول‌ها از نظر ویژگی‌های ظاهری و قدرت تمایزی مشابه سلول‌های ESCs هستند. در همین راستا می‌توان از خاصیت فوق‌العاده آن‌ها در مدل‌سازی برخی از بیماری‌ها و کشف انواع داروها استفاده کرد(75-72). خواص تمایزی سلول‌ها ارتباط مستقیمی با نوع و خصوصیات سلول مبدأ دارد(77،76). یکی از مزیت‌های سلول بنیادی پرتوان القایی، امکان تولید آن‌ها از سلول‌های بیمارانی با نواقص ژنتیکی کبدی است(79،78) که این امکان را فراهم می‌آورد تا از این سلول‌ها در مطالعات پایه و بالینی مختلف جهت شناخت مکانیسم بیماری و در نهایت طراحی راهکارهای درمانی هدفمند با استفاده از کوچک مولکول‌ها (Small molecules) استفاده کرد(81،80). پروتکل‌های مختلفی برای تولید هپاتوسیت از سلول‌های بنیادی پرتوان وجود دارد. معمولا سلول‌های بنیادی پرتوان را به صورت مرحله به مرحله و با اضافه کردن فاکتورهایی که در تکوین کبد موثر هستند به هپاتوسیت تمایز می‌دهند. در مرحله اول این سلول‌ها در معرض فاکتورهای activin A+Wnt به مدت 3 روز قرار می‌گیرند تا به اندودرم تمایز یابند(82). سپس به مدت 5 روز با FGFs و BMPs تیمار می‌شوند که در این مرحله سلول‌های هپاتوبلاست یا اندودرم متعهد کبدی به دست می‌آیند. در مرحله آخر، سلول‌ها با HGF و dexamethasone و oncostatinM به مدت 15-10 روز تیمار می‌شوند تا هپاتوسیت بالغ ایجاد شود. سپس برای بررسی بلوغ عملکردی سلول‌ها، آن‌ها را به حیوانات مدل پیوند می‌زنند(83). پیوند هپاتوسیت‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی پرتوان، در موش‌های مدل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

دارای نقص فوماریل‌استولاکتات (Fumaril Acetolactate) یا مدل‌هایی که دارای نارسایی مزمن کبدی بودند باعث بهبود آسیب‌های کبدی شده است(84). استفاده از این سلول‌ها به‌منظور تبدیل آن‌ها به سلول‌های شبه کبدی (Hepatocyte-like cells) یک دیدگاه جدید در بحث مهندسی بافت به شمار می‌آید. محققان زیادی با ساخت بافت کبدی حاصل از سلول‌های iPSC و پیوند آن، توانستند درمانی جایگزین برای بیماری هموفیلی نوع B پیدا کنند(85).

هپاتوسیت‌های حاصل از سلول‌های بنیادی پرتوان از نظر بلوغ و کارایی کاملا شبیه هپاتوسیت‌های بالغ بدن نیستند. به‌عبارت دیگر، سلول‌های تمایز یافته از نظر خصوصیات ظاهری شبیه هپاتوسیت‌های بدن هستند اما از نظر عملکردی کاملا بالغ نبوده و با هپاتوسیت بالغ تفاوت‌هایی دارند. به همین دلیل به آن‌ها سلول‌های شبه هپاتوسیت گفته می‌شود(86). همچنین یافتن منبع مناسب این سلول‌ها نیز نیاز به مطالعات بیش‌تری دارد(87). یکی از راه حل‌های پیشنهادی جهت بهبود عملکرد هپاتوسیت‌های تولید شده از سلول‌های پرتوان القایی، استفاده از رویکردهای مهندسی برای ارسال مناسب و موثر فاکتورهای القایی در روند تمایز است. استفاده از نانوپارتیکل‌ها باعث انتقال پیوسته فاکتورهای رشد و بهبود القای تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به هپاتوسیت‌ها می‌شود(88). علاوه براین استفاده از بستر مناسب نیز باعث بهبود بازدهی تمایز و بلوغ هپاتوسیت‌های تولید شده می‌شود. مرسوم‌ترین بستر مورد استفاده جهت کشت این سلول‌ها، بستر ماتریژلی است که از ماتریکس خارج سلولی سلول‌های سرطان موشی به دست می‌آید. پیچیدگی کار با این نوع داربست و گران قیمت بودن از جمله معضلات اصلی استفاده از آن می‌باشد. در سال 2014 تولید هپاتوسیت از سلول‌های بنیادی پرتوان بر روی پوشش جدید RoGel انجام شد. RoGel، یک بستر جدید است که از محیط رویی فیبروبلاست انسانی تولید می‌شود. شواهد بیانگر این موضوع است که کشت سلول‌های بنیادی بر روی این بستر منجر به تولید سلول‌های هپاتوسیتی یکسان از لحاظ بیان ژن و ویژگی فنوتیپی می‌شود. از دیگر مزایای این نوع بستر می‌توان به کاربری راحت، کم هزینه بودن آن و حذف مشتقات حیوانی اشاره کرد که امکان گسترش استفاده از آن در کاربردهای درمانی را فراهم می‌کند(89). نکته قابل توجه این است که اگر این سلول‌ها به صورت تک لایه کشت داده شوند، تراکم موردنیاز برای استفاده در صنعت و درمان را نخواهد داشت. به همین‌دلیل، کشت سه بعدی این سلول‌ها در بسترهای مختلف در حال بررسی است(90،91). علی‌رغم فواید بسیار سلول‌های بنیادی پرتوان در تولید هپاتوسیت، به سه دلیل تراتوژن بودن، امکان ایجاد بدخیمی و تحریک سیستم ایمنی در صورت پیوند به فرد دیگر، استفاده از این سلول‌ها در مطالعات بالینی محدود شده است(92،93). در مقاله‌ای که در سال 2019 منتشر شده است، یکی از علل پاسخ‌های سیستم ایمنی به سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، وجود تعدادی از سلول‌ها با ناهنجاری‌های ژنتیکی و بیان غیرنرمال برخی ژن‌های تومورزا گزارش شده است. این ناهنجاری‌های ژنتیکی منجر به بیان مولکول‌های جدیدی در سطح این سلول‌ها می‌شود که همین امر منجر به برانگیختن پاسخ‌های ایمنی در بدن میزبان می‌گردد(93). در نهایت می‌توان این طور نتیجه گرفت که هنوز موانع و محدودیت‌های زیادی در ارتباط با استفاده از سلول‌های پرتوان القایی وجود دارد که باید قبل از استفاده از این فناوری برای درمان‌های بالینی برطرف شود. به عنوان مثال، اطلاعات مربوط به رده‌های سلولی iPSC و پروتکل‌های برنامه ریزی مجدد (Reprogramming) و تمایز به سلول‌های کبدی باید بهینه‌سازی و استاندارد شده باشد تا کارآیی را افزایش داده و احتمال بروز تومور و واکنش‌های ایمنی را کاهش دهد(78). در سال 2019 روشی ساده و مطمئن برای کنترل کیفیت هپاتوسیت‌های تولید شده با منشأ سلول‌های بنیادی معرفی شده است. در این روش با بررسی الگوی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

بیان 62 ژن که در سلول‌های هپاتوسیت نرمال بیان دارند و مقایسه میزان بیان این ژن‌ها در هپاتوسیت‌های تولید شده با منشأ سلول‌های بنیادی، توانستند کیفیت سلول‌ها را مورد ارزیابی قرار دهند(94).

دگر تمایزی (Transdifferentiation): دگر تمایزی، به معنای تبدیل یک سلول سوماتیک بالغ با عملکرد فعال به سلول سوماتیکی دیگر بدون نیاز به گذار از مرحله تبدیل به سلول بنیادی است(103). تولید هپاتوسیت با این روش در مقایسه با سایر روش‌ها در ابتدا مورد توجه قرار گرفت. چراکه باتوجه به حذف مرحله تبدیل به سلول بنیادی پرتوان، ریسک تومورزایی بسیار پائین آمده و همچنین در زمان و هزینه مصرفی نیز صرفه‌جویی می‌شد. در طی فرآیند دگرتمایزی، سلول‌ها مارکرهای اپی‌ژنتیکی خود را از دست داده و عملکرد و مورفولوژی آن‌ها تغییر می‌کند، نقش اصلی در این پروسه برعهده فاکتورهای رونویسی مختلف است(108-104). مکانیسم دگر تمایزی، منجر به تولید سلول‌هایی می‌شود که از نظر الگوی بیان ژن و عملکرد بسیار شبیه به هپاتوسیت بالغ هستند(79).

در مطالعه‌ای که در سال 2018 در این‌باره انجام شد، محققان دریافتند که سلول‌های کلانژیوسیت که به سلول‌های هپاتوسیت تبدیل می‌شوند، سلول‌هایی با خاصیت دوگانه هستند و با مطالعه این سلول‌ها برروی مدل‌های موشی و انسانی، به این نتیجه رسیدند که تبدیل کلانژیوسیت‌ها به هپاتوسیت‌ها، به صورت مستقیم و بدون دخالت سلول‌های اجدادی صورت می‌گیرد و به‌همین دلیل این سلول‌ها که خاصیت دوگانه دارند، می‌توانند منابع مناسبی برای درمان‌های آینده باشند. هم‌چنین مطالعات *In-vivo* نشان‌گر این هستند که تبدیل هپاتوسیت‌ها به کلانژیوسیت‌ها می‌تواند از طریق مسیرهای وابسته به مسیر پیام‌رسانی TGF-β باشد(109). در مطالعه دیگری که در سال 2017 منتشر شد، برای اولین بار استفاده از سلول بنیادی اسپرماتوگونی انسانی را برای تولید هپاتوسیت‌ها در شرایط *in vivo* به روش القای مستقیم به‌کار بردند. از آن‌جایی‌که این پیوند باید در مکان مناسبی انجام شود، در این مقاله از محیط کپسول کلیوی استفاده کردند و با توجه به عدم ایجاد تومور و آسیب در بافت‌های مختلف موش، استفاده از این روش جزء راهکارهای بی‌خطر معرفی شد(110). در ادامه محققان توانسته‌اند موجب القای دگرتمایزی در سلول‌های هپاتوسیتی شوند و آن‌ها را به سلول‌های صفراوی کارآمد سوق دهند(111). روش دگرتمایزی با توجه به مطالعات گسترده‌ای که صورت گرفته است، هنوز هم با مشکلات زیادی روبه‌رو است و برای رسیدن این سلول‌ها به فاز بالینی باید مطالعات بیش‌تری صورت گیرد. از جمله این مشکلات، عدم بیان برخی از ژن‌ها و یا بیان تغییر یافته طی فرآیند دگرتمازی است(113،112). به‌طور مثال شایع‌ترین روش انتقال فاکتورهای رونویسی، از طریق وکتورهای برپایه ویروس است. در این روش امکان تومورزایی به دلیل ورود توالی ژنی به داخل ژنوم سلول که منجر به بروز جهش‌های نقطه‌ای می‌شود وجود دارد. از روش‌های دیگر می‌توان به استفاده از پروتئین‌های نوترکیب برای بازبرنامه‌ریزی سلول‌ها و یا سیستم‌های بر پایه ترانس‌پوزون‌ها(114) و همچنین پلازمیدها اشاره کرد(117-115). اما با این‌حال، کارآمدی این روش‌ها به اندازه روش استفاده از ویروس نیست که آن هم به دلیل خطرات احتمالی پیشنهاد نمی‌شود.

درمان بیماری‌های کبدی با استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی

وزیکول‌های خارج سلولی، نانو وزیکول‌های با منشأ داخل سلولی هستند که به‌وسیله انواع مختلف سلول‌ها ترشح می‌شوند. به واسطه وجود انواع مختلف RNAs، پروتئین، لیپید و متابولیت‌هایی که در این ساختارها وجود دارد، می‌توان به منشأ آن‌ها پی برد. بعد از آزادشدن وزیکول‌های خارج سلولی به بیرون از سلول، به سمت سلول هدف خود حرکت کرده، به آن

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

متصل شده و محتویات خود را به داخل سلول هدف منتقل می‌کنند. وزیکول‌های خارج سلولی حاوی پروتئین‌ها و بیومولکول‌های مختلفی هستند که موجب تغییر در فعالیت‌های رونویسی و ترجمه در سلول‌های مقصد آن‌ها می‌شوند(118،119). وزیکول‌های خارج سلولی به دلیل دارا بودن ویژگی‌های مفیدی همچون انتقال از راه گردش خون، توانایی جابه جایی انواع دوز دارویی و همچنین سایز کوچکشان (حدود100نانومتر)(120) که توانایی عبور از سدهای سلولی را برای آن‌ها فراهم می‌کند، گزینه مناسبی جهت استفاده به عنوان یک راهکار درمانی مؤثر برای بیماری‌های مختلف مطرح هستند. این خواص وزیکول‌های خارج سلولی موجب مطرح شدن جنبه جدیدی از درمان‌های نوین با عنوان (سلول‌درمانی بدون سلول) شده است(121-123). استفاده از این ساختارها در فاز بالینی،کاربردی و بی خطر است(124،125). مطالعات نشان می‌دهد که وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از بافت سالم کبدی، می‌توانند مولکول‌های آنتی فیبروز مانند پروتئین‌ها و نوکلئیک اسید را ترشح کنند که باعث تنظیم بیان ژن و عملکرد سلولی در سلول هدف شوند(126). اگرچه مکانیسم عمل دقیق این ساختارها هنوز مشخص نیست اما به نظر می‌رسد می‌توانند به وسیله تنظیم فعالیت سلول‌های ایمنی از جمله سلول T کمکی نوع 17 و حفظ تعادل بین میزان سلول‌های T کمکی با T تنظیم‌گر باعث کاهش فیبروز کبد شوند(127). همچنین قابل ذکر است که نتایج مشابهی در موش‌های مبتلا به فیبروز کبدی با استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های مزانشیمی حاصل شده است(126). وزیکول‌های خارج سلولی مشتق‌شده از سلول‌های مزانشیمی به‌عنوان یک محصول موثر درمانی برای مدل‌های فیبروز کبدی مطرح شده‌اند. این وزیکول‌های خارج سلولی به‌علت دارا بودن خاصیت تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی یک راهکار درمانی توانمند برای درمان بسیاری از بیماری‌ها و اختلالات ایمنی هستند(128). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های مزانشیمی تمایز یافته از سلول بنیادی جنینی می‌تواند منجر به بهبود وضعیت کبدی در موش‌های مدل سیروز شود(126). در واقع این ساختارها حاوی تمام عناصر مهم برای کاهش فیبروز هستند که می‌توان به مهار فعالیت ماکروفاژها، ترشح سایتوکاین‌های ضد فیبروزی، تغییرات ماتریکس خارج سلولی و کاهش اسکارهای حاصل از فیبروز و غیرفعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای کبدی اشاره کرد. در درمان بیماری کبد الکلی نیز می‌توان از وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های بنیادی با منشأ کبدی استفاده کرد(129). نکته جالب توجه دیگر این‌که در بسیاری از موارد از وزیکول‌های خارج سلولی که از بافت‌های دیگر منشأ گرفته‌اند نیز می‌توان برای درمان بیماری‌های کبدی استفاده کرد که هرکدام از طریق مکانیسم‌های مختلفی در درمان بیماری‌های گوناگون نقش خود را ایفا می‌کنند(130). با این حال،استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی در سطح گسترده، نیاز به مطالعات بیش‌تری را دارد.

کاربرد مهندسی بافت در ترمیم بافت کبد

مهندسی بافت علم میان رشته‌ای است که با به‌کارگیری اصول مهندسی و علوم زیستی، شرایط بهینه درجهت مهاجرت، رشد، تکثیر و جایگزینی سلول‌ها را فراهم می‌کند(131). از مهندسی بافت برای مدل‌سازی بسیاری از بافت‌ها استفاده می‌شود که یکی از آن‌ها، زیست مهندسی بافت کبد (Liver bioengineering) است(132). به‌طور کلی کاربردهای مهندسی بافت به سه بخش تقسیم می‌شوند: 1- ساخت داربست‌های مناسب جهت کشت سلول، 2- انتقال فاکتورهای رشد، 3- سلول‌های سازگار در بافت. پیشرفت‌های صورت گرفته در بحث مهندسی بافت کبدی توانسته است به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای غلبه بر محدودیت‌های فعلی رویکردهای مبتنی بر سلول باشد. قابلیت پایین

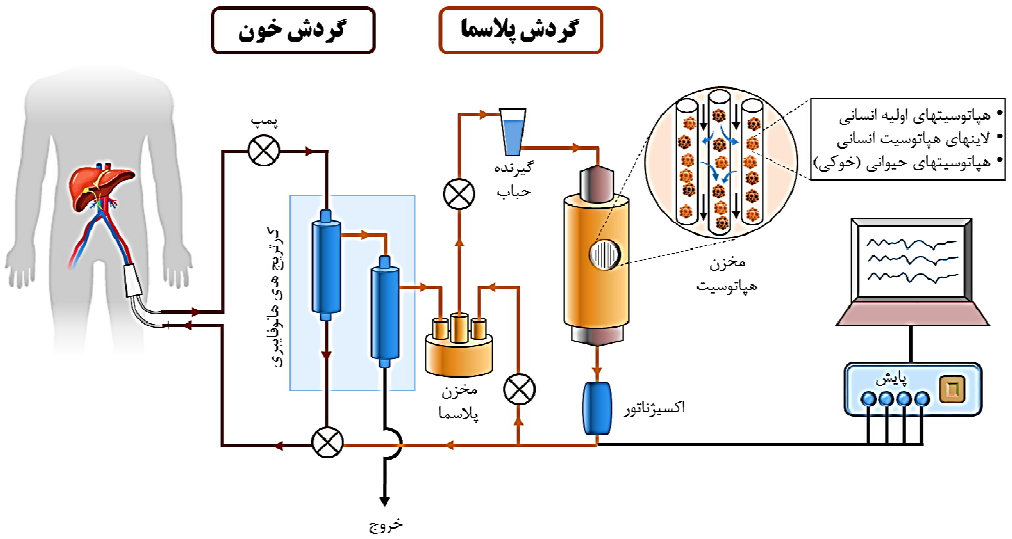
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

پیوند و بقای سلول‌ها بعد از انتقال به بافت کبدی مهم‌ترین چالش‌هایی است که هنوز راهکار مناسبی برای فائق آمدن به آن‌ها یافت نشده است. تا کنون روش‌های متنوعی برای تولید میکروبافت‌های کبدی از قبیل کپسوله سازی سلولی، چاپ زیستی در ابعاد سه بعدی، سیستم‌های میکروفلوئیدیک و روش‌های سلول‌زدائی و تزریق مجدد سلول به منظور بهبود روش‌های مبتنی بر سلول درمانی استفاده شده‌اند(133). یکی از مهم‌ترین کاربردهای مهندسی بافت فراهم آوردن بستر مناسب برای کشت سلول‌ها در شرایط *In-vito* است، ویژگی اساسی که در ساخت این داربست‌ها باید مدنظر قرار داد رعایت شباهت ساختاری و مکانیکی آن‌ها با ماتریکس خارج سلولی است، تا بتوانند به درستی برهمکنش‌های بین سلولی و بین سلول و ماتریکس را انجام دهند(134). امروزه انواع مختلف داربست‌های سلولی با توجه به شرایط سلول در حوزه مهندسی بافت معرفی شده است(135،136). یکی از جدیدترین تکنیک‌هایی که در حوزه مهندسی بافت معرفی شده است و در تولید بافت کبدی نیز مؤثر است، تکنولوژی چاپ‌زیستی در ابعاد سه‌بعدی Three-dimensional (3D) bioprinting technology است. در مطالعات پیشین عموما از تکنیک دوبعدی استفاده می‌شد که تاحدودی نیز موفقیت‌آمیز بود اما از آنجایی‌که شواهد بیانگر این مسأله بود که در محیط دوبعدی، برهمکنش بین سلولی انجام نمی‌شود، محیط‌های سه بعدی جهت رفع این مشکل پیشنهاد شدند(137). همچنین می‌توان به بیورآکتورها به‌عنوان تکنیک بعدی اشاره کرد(138). در مقاله‌ای که در سال 2019 منتشر شد با کشت سلول‌های استرومایی مغزاستخوان انسانی، سلول‌های اندوتلیالی بندناف انسانی و سلول‌های لاین Huh7 سرطان کبد در یک داربست ECM سه بعدی مصنوعی توانستند بافت کبدی به‌نام LEMS-Patch را تولید کنند که میزان بیان ژن‌های کبدی و عملکرد بافتی مانند ترشح آلبومین و فیبرینوژن و تولید اوره نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. همچنین با پیوند این بافت به موش مشاهده شده است که بافت توانایی تولید آلبومین انسانی در بدن میزبان را هم دارد(139). از جمله تکنیک‌های دیگر معرفی شده در این حوزه، تکنیک چاپ چهاربعدی می‌باشد. این تکنیک نسل بعدی تکنیک چاپ سه‌بعدی است که کاربردهای گسترده‌تری دارد. در این فرآیند از مواد مختلفی استفاده می‌شود که می‌توانند رنگ و شکل بافت را تغییر دهند، جریان الکتریکی تولید کنند، از نظر زیستی فعال باشند و در پاسخ به انواع محرک‌های خارجی عملکرد مناسبی را ایجاد کنند. این تکنیک یک ساختار سه‌بعدی اما دینامیک است(140). در نهایت با وجود کاربردی بودن استفاده از مهندسی بافت، باید قبل از استفاده از آن در سطح بالینی بررسی و آزمایشات فراوانی انجام شود. با این‌حال آینده روشنی برای این حوزه پیش‌بینی می‌شود.

ابزاری که به‌طور مصنوعی عملکردی شبیه به بافت کبد دارند

همواره تعداد بیماران نیازمند به پیوند عضو بیش از تعداد افراد اهداکننده بوده است و از طرف دیگر، استفاده از سلول‌های بنیادی به‌صورت فراگیر با مشکلاتی همراه است. مطالعات گسترده‌ای به منظور بررسی کارایی دستگاه‌های شبیه ساز عملکرد کبد BAL (Bioartificial liver) & ALSDs (Artificial liver support devices) در بیماران نیازمند به پیوند در حال انجام است. نتایج بیانگر این است که این ابزارها تا حدودی موجب بهبود برخی از عملکردهای کبدی نظیر سم‌زدایی و فعالیت‌های تنظیمی کبد می‌شوند. استفاده از فناوری‌های نوین، اگرچه موجب بهبود فعالیت این ابزارها شده است اما هنوز این ابزارها قادر به حفظ جان بیماران از مرگ نیستند(141). سیستم BAL دستگاهی در خارج از بدن است که جهت راه‌اندازی دستگاه، سلول‌های کبدی زنده و فعال را وارد دستگاه می‌کنیم(تصویر شماره 3)(141).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]



تصویر شماره 3: ساختار و اجزا تشکیل دهنده سیستم BAL؛ BAL ها اساساً بیوراکتورهایی هستند که به واسطه‌ی سلول‌های کبدی تعبیه شده درون آن‌ها عملکرد یک کبد طبیعی را انجام می‌دهند. آن‌ها پلاسمای خون اکسیژن شده را که از سایر ترکیبات خون جدا شده است را پردازش می‌کنند.

نتایج مطالعه‌ای که به مقایسه رفتار سلولی در سیستم BAL و محیط کشت تک لایه پرداخته است نشان می‌دهد که سلول‌های کبدی در محیط BAL به علت دینامیک و سه‌بعدی بودن محیط کشت و کافی بودن سطح اکسیژن موجود، از نظر عملکردی وضعیت مناسب‌تری دارند و افزایش بیوژنز میتوکندری در آن‌ها دیده می‌شود(142). درسیستم BAL می‌توان از انواع مختلفی از سلول‌ها استفاده کرد. بهترین مدل سلولی مورد استفاده هپاتوسیت‌های اولیه انسانی هستند که به علت عدم دسترسی راحت، محدودیت‌های در استفاده از آن‌ها وجود دارد(143). به‌همین‌خاطر منابع سلولی دیگری پیشنهاد شده است که متأسفانه استفاده از آن‌ها نیز با معضلاتی از جمله گران‌قیمت بودن، نیازمند بودن به تعداد زیادی از سلول و عدم شناخت کافی از رفتار و عملکرد سلول‌ها مواجه است. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که این سلول‌ها در مقایسه با هپاتوسیت‌های اولیه انسانی از نظر متابولیکی کارایی موردنظر را ندارند(۱۴۵،۱۴۴). در سال‌های اخیر تحقیقات نشان می‌دهدکه با درنظرگرفتن انطباق بین اجزای زیستی مورد استفاده در این ابزار، می‌توان عملکرد بهتری را از آن‌ها شاهد باشیم. با این‌وجود استفاده بالینی از این سیستم‌ها هنوز با مشکلاتی مانند انتخاب نوع سلول مناسب و یا تخمین کارکرد و نیمه عمر استفاده از دستگاه همراه است(146).

تجاری‌سازی سلول درمانی برای آسیب‌های کبدی

شرکت پرومترا Promethera Biosciences SA با هدف حفظ سلامت بیماران و تا حد ممکن درمان آن‌ها بدون نیاز به پیوند کبد تأسیس شد. این شرکت پیشگام در گسترش دانش سلول درمانی جهت هموار ساختن دو مشکل اساسی در بیماری‌های کبدی یعنی هپاتیت‌های اتوایمیون و فیبروز کبد عمل می‌کند. اولین شعبه این شرکت در کشور بلژیک تاسیس شد اما شعبات دیگری نیز در ژاپن، سوئیس وآمریکا دارد. سه محصول اصلی این کمپانی که از روش‌های مبتنی بر سلول‌درمانی کمک گرفته است عبارتند از: Hepastem،H2stem و Atrosimab.

Hepastem: این محصول شامل سلول‌های بنیادی کبدی فرد اهدا کننده سالمی است که در محیط آزمایشگاه تکثیر یافته‌اند. این سلول‌ها پس از تزریق و لانه گزینی در کبد، موجب کاهش التهاب و مانع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

فعال‌شدن سلول‌های ستاره‌ای و ترشح کلاژن می‌شوند. از این رو با انجام هردو عمل تعدیل سیستم ایمنی و ممانعت از تشکیل فیبروز، موجب ترمیم بافت وبهبود عملکرد کبد می‌شوند. به‌همین‌دلیل، شرکت پرومترا معتقد است که این محصول می‌تواند در درمان بیماری‌های کبدی که دراثراختلال در سیستم ایمنی ایجاد شده‌اند، مؤثر باشد. این دارو جهت درمان بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبد که در اثر بیماری مزمن Acute on chronic liver failure (ACLF)ایجاد شده باشد در مرحله دوم کارآزمایی بالینی و برای و بیماران مبتلا به نش Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) در فاز اول بالینی قرار دارد.

H2stem: این محصول حاوی سلول‌های پیش ساز کبدی مشتق شده از کبد انسانی است که قابلیت تمایز در محیط *in vitro* به سلول‌های شبیه به هپاتوسیت‌ها را پیدا کرده‌اند و با ترشح آلبومین و آنتی‌تریپسین1α شناسایی می‌شوند و می‌توانند در ترمیم مؤثر باشند. این دارو در فاز پیش بالینی است.

Atrosimab: دارویی است برپایه آنتی بادی که در سال 2018 گسترش یافت. این دارو از طریق اتصال اختصاصی به گیرنده TNF-α (TNF-R1) و مهار این مسیر می‌تواند در درمان بیماری‌های مرتبط با این مسیر مفید باشد. مسیر TNF-α درگسترش بسیاری از بیماری‌های عفونی مانند بیماری‌های مزمن کبدی، دخالت دارد، این دارو نیز در فاز پیش کلینیکی است.

کارآزمایی‌های بالینی انجام گرفته در حوزه سلول درمانی کبد در ایران

دانش سلول‌های بنیادی از اوایل سال 2000 در ایران مورد مطالعه قرار گرفت وکاربرد آن‌ها در زمینه‌های مختلف مورد ارزیابی و آزمایش قرار گرفته است. در این زمینه محققان ایرانی توانستند سلول‌های بنیادی را در درمان بیماری‌های مختلف هم‌چون بیماری‌های کبدی، قلبی و استخوانی به کار ببرند(133،147). در فاز بالینی مداخلات انجام شده توسط دو منبع سلولی مشتق شده از مغزاستخوان که سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی خون‌ساز هستند، انجام شده است. تا به حال در چهار مرکز پژوهشگاه رویان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی شیراز و دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیماران تحت سلول‌درمانی قرار گرفته‌اند(148). در زمینه بیماری‌های کبدی در ایران، بیش‌ترین تحقیقات صورت گرفته در زمینه درمان بیماری سیروز بوده است. در همین راستا مطالعات مختلفی با استفاده از انواع مختلف سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان از جمله سلول‌های MSCs (149،150)، HSCs (151)، MNCs (67،63)، +CD34 (151) و +CD133 (63) از طریق روش‌های تزریق داخل سیاهرگ باب کبدی(63،150)، سرخرگ کبدی(151) و ورید محیطی(۱۴۹،۶۷) صورت گرفته است. بسیاری از نتایج این مطالعات بیانگر بی خطر بودن استفاده از سلول‌های بنیادی مختلف و همچنین بهبود نسبی وضعیت بیماران در مدت زمان پیگیری پس از تزریق بوده است(149). استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌هایی مانند بیماری‌های کبدی در ایران درحال پیشرفت است. امید است که با استفاده از این سلول‌ها بتوان به بهبود بسیاری از بیماران کمک کرد.

سلول درمانی راهکاری جایگزین جهت بهبود وضعیت بیمارانی است که متأسفانه به علت عدم دسترسی سریع به عضو اهدایی در وضعیت جسمانی مناسبی قرار ندارند. استفاده از هپاتوسیت‌ها به علت عدم دسترسی راحت با معضلات بسیاری مواجه است. به همین خاطر دانشمندان به دنبال یافتن راهی جهت استفاده از انواع مختلف سلول‌های بنیادی نظیر iPSCs، سلول‌های مشتق‌شده از مغزاستخوان و همچنین القای تمایز مستقیم از سلول سوماتیک، جهت تولید سلول‌های فعال و بالغ هپاتوسیتی هستند. اکثر روش‌های مورد استفاده با مشکلاتی متعددی از جمله احتمال تومورزایی رو به رو است. امروزه استفاده از انواع مختلف سلول‌های بنیادی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

مشتق‌شده از مغزاستخوان نظیر سلول‌های +CD34، +CD133، MNC و MSCs، متداول‌ترین راهکاری است که توسط بسیاری از محققان و مراکز بالینی در حال انجام می‌باشد و خوشبختانه تا حدودی توانسته است منجر به بهبودی برخی از عملکردهای کبدی در بیماران شود. به‌طور کلی، استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان اختلالات کبدی می‌تواند راهکاری مناسب برای بهبود موقت وضعیت بیماران باشد، اما با مشکلات متعددی از جمله عدم دسترسی راحت به سلول‌های بنیادی بافت کبدی، تمایز ناکارآمد سلول‌های بنیادی در دسترس به سمت سلول هپاتوسیتی بالغ و عملکردی و همچنین احتمال رد پیوند روبه رو است. امید است با بهره گیری از تکنولوژی‌های نوین بتوان به راه‌حلی جهت رفع این مشکلات و تولید انبوه سلول هپاتوسیتی بالغ دست یافت(138). یکی از این روش‌ها، استفاده از بیورآکتورها و کنترل شرایط محیطی کشت سلول است که امروزه بسیار موردتوجه قرار گرفته است(140).

سپاسگزاری

این مطالعه با همکاری مرکز تحقیقات سلول درمانی پژوهشکده بیماری‌های گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران و با حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور و پژوهشگاه رویان در گروه کبد و گوارش پژوهشکده سلول‌های بنیادی اجرا گردید. از همه عزیزانی که در این پروژه قبول زحمت کردند کمال تشکر را داریم.

References

1. Kaiser LR. The future of multihospital systems. Top Health Care Financ 1992; 18(4): 32-45.
2. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. Regen Med 2008; 3(1): 1-5.
3. Vosough M, Moslem M, Pournasr B, Baharvand H. Cell-based therapeutics for liver disorders. Br Med 2011; 100(1): 157-172.
4. Nussler A, Konig S, Ott M, Sokal E, Christ B, Thasler W, et al. Present status and perspectives of cell-based therapies for liver diseases. J Hepatol 2006; 45(1): 144-159.
5. Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. Gastroenterology 2009; 137(2): 466-481.
6. MacParland SA, Liu JC, Ma XZ, Innes BT, Bartczak AM, Gage BK, et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations. Nature communications 2018; 9(1): 4383.
7. Rockey DC, Bell PD, Hill JA . Fibrosis- -a common pathway to organ injury and failure. N Engl J Med 2015; 372(12): 1138-1149.
8. Schuppan D, Afdhal NH . Liver cirrhosis. Lancet 2008; 371(9615): 838-851.
9. Karsdal MA, Manon-Jensen T, Genovese F, Kristensen JH, Nielsen MJ, Sand JMB, et al. Novel insights into the function and dynamics of extracellular matrix in liver fibrosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2015; 308(10): G807-G830.
10. Karsdal MA, Nielsen SH, Leeming D, Langholm L, Nielsen M, Manon-Jensen T, et al. The good and the bad collagens of fibrosis–their role in signaling and organ function. Adv Drug Deliv Rev 2017; 121: 43-56.
11. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. Semin Liver Dis 1990; 10(1): 1-10.
12. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG, editors. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis 2001; 21(3): 351-372.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

13. Schuppan D, Ashfaq-Khan M, Yang AT, Kim YO. Liver fibrosis: direct antifibrotic agents and targeted therapies. Matrix Biol 2018; 68: 435-451.
14. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiological reviews. Physiol Rev 2008; 88(1): 125-172.
15. Dai LJ, Li HY, Guan LX, Ritchie G, Zhou JX. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. Stem Cell Res 2009; 2(1): 16-25.
16. Lu WY, Bird TG, Boulter L, Tsuchiya A, Cole AM, Hay T, et al. Hepatic progenitor cells of biliary origin with liver repopulation capacity. Nat Cell Biol 2015; 17(8): 971-983.
17. Swiderska-Syn M, Syn WK, Xie G, Krüger L, Machado M, Karaca G, et al. Myofibroblastic cells function as progenitors to regenerate murine livers after partial hepatectomy. Gut 2014; 63(8): 1333-1344.
18. Hansel MC, Gramignoli R, Skvorak KJ, Dorko K, Marongiu F, Blake W, et al. The history and use of human hepatocytes for the treatment of liver diseases: the first 100 patients. Curr Protoc Toxicol 2014; 62(1): 14.12.1.23.
19. Mito M, Kusano M. Hepatocyte transplantation in man. Cell transplant 1993; 2(1): 65-74.
20. Takayama K, Akita N, Mimura N, Akahira R, Taniguchi Y, Ikeda M, et al. Generation of safe and therapeutically effective human induced pluripotent stem cell derived hepatocyte like cells for regenerative medicine. Hepatol Commun 2017; 1(10): 1058-1069.
21. Czyz J, Wiese C, Rolletschek A, Blyszczuk P, Cross M, Wobus AM. Potential of embryonic and adult stem cells in vitro. Biol Chem 2003; 384(10-11): 1391-1409.
22. Susick R, Moss N, Kubota H, Lecluyse E, Hamilton G, Luntz T, et al. Hepatic progenitors and strategies for liver cell therapies. Ann N Y Acad Sci 2001; 944: 398-419.
23. Lyra AC, Soares MBP, da Silva LFM, Braga EL, Oliveira SA, Fortes MF, et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22(1): 33-42.
24. Moore J, Stutchfield B, Forbes S. Systematic review: the effects of autologous stem cell therapy for patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(7): 673-685.
25. Newsome PN, Fox R, King AL, Barton D, Than N-N, Moore J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis) REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3(1): 25-36.
26. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, et al. Liver from bone marrow in humans. Hepatology 2000; 32(1): 11-16.
27. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, Ashrafi M, Abdollahzadeh L, Akhlaghpoor S, et al. Randomized placebo controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis. Liver Int 2013; 33(10): 1490-1496.
28. Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute on chronic liver failure patients. Stem Cells Transl Med 2012; 1(10): 725-731.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

29. Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 112-120.
30. Bonora-Centelles A, Donato MT, Lahoz A, Pareja E, Mir J, Castell JV, et al. Functional characterization of hepatocytes for cell transplantation: customized cell preparation for each receptor. Cell Transplant 2010; 19(1): 21-28.
31. Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. Transplantation 2009; 87(5): 636-641.
32. Haridass D, Narain N, Ott M. Hepatocyte transplantation: waiting for stem cells. Curr Opin Organ Transplant 2008; 13(6): 627-632.
33. Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, et al. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans Hepatology 1999; 30(6): 1425-1433.
34. Alison MR, Islam S, Lim SJCoimt. Cell therapy for liver disease. Curr Opin Mol Ther 2009; 11(4): 364-374.
35. Lanthier N, Spahr LJC. Resident liver progenitor cells: Proofs of their contribution to human liver regeneration. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019; 43(6): 646-648.
36. Lanthier N, Rubbia-Brandt L, Spahr L. Liver progenitor cells and therapeutic potential of stem cells in human chronic liver diseases. Acta Gastroenterol Belg 2013; 76(1): 3-9.
37. Kitade M, Kaji K, Nishimura N, Seki K, Nakanishi K, Tsuji Y, et al. Blocking development of liver fibrosis augments hepatic progenitor cell derived liver regeneration in a mouse chronic liver injury model. Hepatol Res 2019; 49(9): 1034-1045.
38. Itoh T, Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. Hepatology 2014; 59(4): 1617-1626.
39. Font-Burgada J, Shalapour S, Ramaswamy S, Hsueh B, Rossell D, Umemura A, et al. Hybrid periportal hepatocytes regenerate the injured liver without giving rise to cancer. Cell 2015; 162(4): 766-779.
40. Pountos I, Giannoudis PVJI. Biology of mesenchymal stem cells. Injury 2005; 36(3): S8-S12.
41. Lee CW, Chen YF, Wu HH, Lee OK. Historical Perspectives and Advances in Mesenchymal Stem Cell Research for the Treatment of Liver Diseases. Gastroenterology 2018; 154(1): 46-56.
42. Prockop DJ, Oh JY, Lee RH. Data against a common assumption: xenogeneic mouse models can be used to assay suppression of immunity by human MSCs 2017; 25(8): 1748-1756.
43. Jang YO, Kim YJ, Baik SK, Kim MY, Eom YW, Cho MY, et al. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study. Liver Int 2014; 34(1): 33-41.
44. Kharaziha P, Hellstrom PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21(10): 1199-1205.
45. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, et al. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

decompensated liver cirrhosis. Arch Iranian Med 2007; 10(4): 459-466.

46. Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. Hepatology 2011; 54(3): 820-828.
47. Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R ,Fu J, Lv J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27(Suppl 2): 112-120.
48. Amer ME, El-Sayed SZ, El-Kheir WA, Gabr H ,Gomaa AA, El-Noomani N, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23(10): 936-941.
49. El-Ansary M, Abdel-Aziz I, Mogawer S, Abdel-Hamid S, Hammam O, Teaema S, et al. Phase II trial: undifferentiated versus differentiated autologous mesenchymal stem cells transplantation in Egyptian patients with HCV induced liver cirrhosis. Stem Cell Rev Rep 2012; 8(3): 972-981.
50. Amin MA, Sabry D, Rashed LA, Aref WM, el-Ghobary MA, Farhan MS, et al. Short-term evaluation of autologous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with cirrhosis: Egyptian study. Clin Transplant 2013; 27(4): 607-612.
51. Vosough M, Moossavi S, Mardpour S, Akhlaghpoor S, Azimian V, Jarughi N, et al. Repeated Intraportal Injection of Mesenchymal Stem Cells in Combination with Pioglitazone in Patients with Compensated Cirrhosis: A Clinical Report of Two Cases. Arch Iranian Med 2016; 19(2): 131-136.
52. Kollet O, Shivtiel S, Chen YQ, Suriawinata J, Thung SN, Dabeva MD, et al. HGF, SDF-1, and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34+ stem cell recruitment to the liver. J Clin Invest 2003; 112(2): 160-169.
53. Cunningham HE, Shea TC, Grgic T, Lachiewicz AM. Successful treatment of hepatitis C virus infection with direct acting antivirals during hematopoietic cell transplant. Transpl Infect Dis 2019; 2(3): e13091.
54. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. Gastroenterology 2012; 142(3): 505-512.
55. am Esch JS, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW, et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. Stem Cells 2005; 23(4): 463-470.
56. Salama H, Zekri AR, Zern M, Bahnassy A , Loutfy S, Shalaby S, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in 48 patients with end-stage chronic liver diseases. Cell Transplant 2010; 19(11): 1475-1486.
57. Lee CC, Chang HH, Lu MY, Yang YL, Chou SW, Lin DT, et al. The incidence and risk factors of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in Taiwan. Ann Hematol 2019; 98(3): 745-752.
58. Wan Z, You S, Rong Y, Zhu B, Zhang A, Zang H, et al. CD34+ hematopoietic stem cells mobilization, paralleled with multiple cytokines elevated in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. Dig Dis Sci 2013; 58(2): 448-457.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

59. Körbling M, Katz RL, Khanna A, Ruifrok AC, Rondon G, Albitar M, et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. N Engl J Med 2002; 346(10): 738-746.
60. Lehwald N, Duhme C, Wildner M, Kuhn S, Fürst G, Forbes SJ, et al. HGF and SDF 1 mediated mobilization of CD 133+ BMSC for hepatic regeneration following extensive liver resection. Liver Int 2014; 34(1): 89-101.
61. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat Med 2000; 6(11): 122-1234.
62. Liedtke S, Enczmann J, Waclawczyk S, Wernet P, Kögler GJCsc. Oct4 and its pseudogenes confuse stem cell research. Cell Stem Cell 2007; 1(4): 364-366.
63. Mohamadnejad M, Vosough M, Moossavi S, Nikfam S, Mardpour S, Akhlaghpoor S, et al. Intraportal Infusion of Bone Marrow Mononuclear or CD133+ Cells in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. Stem Cells Transl Med 2016; 5(1): 87-94.
64. Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy.Stem Cells 2006; 24(10): 2292-2298.
65. Gordon MY, Levičar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al Allaf F, et al. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony stimulating factor. Stem Cells 2006; 24(7): 1822-1830.
66. Spahr L, Chalandon Y, Terraz S ,Kindler V, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial. PloS one 2013; 8(1): e53719.
67. Esmaeilzadeh A, Ommati H, Kooshyar MM, Jarahi L, Rezayat KA, Saberi S, et al. Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Liver Cirrhosis after Correcting Nutritional Anomalies, A Controlled Clinical Study. Cell J 2019; 12(3): 268-273.
68. Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, Fortes MF, Silva AG, Mota AC, et al. Feasibility and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease. World J Gastroenterol 2007; 13(7): 1067-1073.
69. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos.Nature 1981; 292(5819): 154-156.
70. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78(12): 7634-7638.
71. Ware CB, Nelson AM, Mecham B, Hesson J, Zhou W ,Jonlin EC, et al. Derivation of naive human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111(12): 4484-4489.
72. Lister R, Pelizzola M, Kida YS, Hawkins RD, Nery JR, Hon G, et al. Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. Nature 2011; 471(7336): 68-73.
73. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126(4): 663-676.
74. Plath K, Lowry WE. Progress in understanding reprogramming to the induced pluripotent state. Nat Rev Genet 2011; 12(4): 253-265.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

75. Zacharias DG, Nelson TJ, Mueller PS, Hook CC. The science and ethics of induced pluripotency: what will become of embryonic stem cells? Mayo Clin Proc 2011; 86(7): 634-640.
76. Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, Zhao R, Cahan P, et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. Nature 2010; 467(7313): 285-290.
77. Marchetto MC, Yeo GW, Kainohana O, Marsala M, Gage FH, Muotri AR. Transcriptional signature and memory retention of human-induced pluripotent stem cells. PloS One 2009; 4(9): e7076.
78. Hansel MC, Davila JC, Vosough M, Gramignoli R, Skvorak KJ, Dorko K, et al. The use of induced pluripotent stem cells for the study and treatment of liver diseases. Curr Protoc Toxicol 2016; 67(1): 14.13. 1-14.13.27
79. Rashid ST, Corbineau S, Hannan N, Marciniak SJ, Miranda E, Alexander G, et al. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells. J Clin Invest 2010; 120(9): 3127-3136.
80. Cayo MA, Mallanna SK, Di Furio F, Jing R, Tolliver LB, Bures M, et al. A Drug Screen using Human iPSC-Derived Hepatocyte-like Cells Reveals Cardiac Glycosides as a Potential Treatment for Hypercholesterolemia. Cell Stem Cell 2017; 20(4): 478-489e5.
81. Jing R, Duncan CB, Duncan SA. A small-molecule screen reveals that HSP90beta promotes the conversion of induced pluripotent stem cell-derived endoderm to a hepatic fate and regulates HNF4A turnover. Development 2017; 144(10): 1764-1774.
82. Hay DC, Fletcher J, Payne C, Terrace JD, Gallagher RC, Snoeys J, et al. Highly efficient differentiation of hESCs to functional hepatic endoderm requires ActivinA and Wnt3a signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(34): 12301-12306.
83. Cai J, Zhao Y, Liu Y, Ye F, Song Z, Qin H, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional hepatic cells. Hepatology 2007; 45(5): 1229-1239.
84. Espejel S, Roll GR, McLaughlin KJ, Lee AY, Zhang JY, Laird DJ, et al. Induced pluripotent stem cell–derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice. J Clin Invest 2010; 120(9): 3120-3126.
85. Okamoto R, Takayama K, Akita N, Nagamoto Y, Hosokawa D, Iizuka S, et al. Human iPS Cell–based Liver-like Tissue Engineering at Extrahepatic Sites in Mice as a New Cell Therapy for Hemophilia B. Cell Transplant 2018; 27(2): 299-309.
86. Yu Y, Liu H, Ikeda Y, Amiot BP, Rinaldo P, Duncan SA, et al. Hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells: relevance to cellular therapies. Stem Cell Res 2012; 9(3): 196-207.
87. Nicolas C, Wang Y, Luebke-Wheeler J, Nyberg SLJB. Stem cell therapies for treatment of liver disease. Biomedicines 2016; 4(1): E2.
88. Wang M, Yang X, Zhang P, Cai L, Yang X, Chen Y, et al. Sustained Delivery Growth Factors with Polyethyleneimine Modified Nanoparticles Promote Embryonic Stem Cells Differentiation and Liver Regeneration. Advanced science 2016; 3(8): 1500393.
89. Farzaneh Z, Pakzad M, Vosough M, Pournasr B, Baharvand H. Differentiation of human embryonic stem cells to hepatocyte-like cells on a new developed xeno-free extracellular matrix. Histochem Cell Biol 2014; 142(2): 217-226.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

90. Lei Y, Jeong D, Xiao J, Schaffer DVJC, bioengineering m. Developing defined and scalable 3D culture systems for culturing human pluripotent stem cells at high densities. Cell Mol Bioeng 2014; 7(2): 172-183.
91. Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Kishimoto K, Tashiro K, Sakurai F, et al. 3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing. Biomaterials 2013; 34(7): 1781-1789.
92. Gorelik J, Ali NN, Shevchuk AI, Lab M, Williamson C, Harding SE, et al. Functional characterization of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes using scanning ion conductance microscopy. Tissue Eng 2006; 12(4): 657-664.
93. Zhao T, Zhang Z-N, Rong Z, Xu YJN. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. Nature 2011; 474(7350): 212-215.
94. Zabulica M ,Srinivasan RC, Vosough M, Hammarstedt C, Wu T, Gramignoli R, et al. Guide to the Assessment of Mature Liver Gene Expression in Stem Cell-Derived Hepatocytes. Stem Cells Dev 2019; 28(14): 907-919.
95. Carvalho S, Lira D, Oliveira G, Thole A, Stumbo A, Caetano C, et al. Decreased collagen types I and IV, laminin, CK-19 and α-SMA expression after bone marrow cell transplantation in rats with liver fibrosis. Histochem Cell Biol 2010; 134(5): 493-502.
96. Suh YG, Kim JK, Byun JS, Yi HS, Lee YS, Eun HS, et al. CD11b+ Gr1+ bone marrow cells ameliorate liver fibrosis by producing interleukin 10 in mice. Hepatology 2012; 56(5): 1902-1912.
97. Liu F, Liu ZD, Wu N, Cong X, Fei R, Chen HS, et al. Transplanted endothelial progenitor cells ameliorate carbon tetrachloride–induced liver cirrhosis in rats. Liver Transpl 2009; 15(9): 1092-1100.
98. Luo X Y, Meng X J, Cao D C, Wang W, Zhou K, Li L, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes. Stem Cell Res Ther 2019; 10(1): 16.
99. Rong X, Liu J, Yao X, Jiang T, Wang Y, Xie F. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/β-catenin pathway. Stem Cell Res Ther 2019;10(1):98.
100. Duman DG, Zibandeh N, Ugurlu MU, Celikel C, Akkoc T, Banzragch M, et al. Mesenchymal stem cells suppress hepatic fibrosis accompanied by expanded intrahepatic natural killer cells in rat fibrosis model. Mol Biol Rep 2019; 46(3): 2997-3008.
101. Zhang S, Zhu Z, Wang Y, Liu S, Zhao C, Guan W, et al. Therapeutic potential of Bama miniature pig adipose stem cells induced hepatocytes in a mouse model with acute liver failure. Cytotechnology 2018; 70(4): 1131-1141.
102. Chien Y, Huang C-S, Lin H-C ,Lu K-H, Tsai P-H, Lai Y-H, et al. Improvement of non-alcoholic steatohepatitis by hepatocyte-like cells generated from iPSCs with Oct4/Sox2/ Klf4/Parp1. Oncotarget 2018; 9(26): 18594-18606
103. Jopling C, Boue S, Izpisua Belmonte JC. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. Nat Rev Mol Cell Biol 2011; 12(2): 79-89.
104. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. Cell 1987; 51(6): 987-1000.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

105. Laiosa CV, Stadtfeld M, Xie H, de Andres-Aguayo L, Graf T. Reprogramming of committed T cell progenitors to macrophages and dendritic cells by C/EBPα and PU. 1 transcription factors. Immunity 2006; 25(5): 731-744.
106. Nerlov C, Graf T. PU. 1 induces myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors. Genes Dev 1998; 12(15): 2403-2412.
107. Tachibana M, Takeda K, Nobukuni Y, Urabe K, Long JE, Meyers KA, et al. Ectopic expression of MITF, a gene for Waardenburg syndrome type 2, converts fibroblasts to cells with melanocyte characteristics. Nat Genet 1996; 14(1): 50-54.
108. Xie H, Ye M, Feng R, Graf T. Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. Cell 2004; 117(5): 663-676.
109. Schaub JR, Huppert KA, Kurial SN, Hsu BY, Cast AE, Donnelly B, et al. De novo formation of the biliary system by TGFβ-mediated hepatocyte transdifferentiation. Nature 2018; 557(7704): 247-251.
110. Chen Z, Niu M, Sun M, Yuan Q, Yao C, Hou J, et al. Transdifferentiation of human male germline stem cells to hepatocytes in vivo via the transplantation under renal capsules. Oncotarget 2017; 8(9): 14576-14592.
111. Kamath B, Mack C. From hepatocyte to cholangiocyte: the remarkable potential of transdifferentiation to treat cholestatic diseases. Hepatology 2019; 69(4): 1828-1830.
112. Zhou Q, Melton DA. Extreme makeover: converting one cell into another. Cell Stem Cell 2008; 3(4): 382-388.
113. Ahrens TD, Caglayan S, Staerk J, Cieślar-Pobuda A. Transdifferentiation—Changing Cell Identity. Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine: Elsevier; 2019. p. 37-56.
114. O'Malley J, Woltjen K, Kaji K. New strategies to generate induced pluripotent stem cells. Curr Opin Biotechnol 2009; 20(5): 516-521.
115. Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. Nat Biotechnol 2008; 26(1): 101-106.
116. Pei H, Yang Y, Xi J, Bai Z, Yue W, Nan X, et al. Lineage restriction and differentiation of human embryonic stem cells into hepatic progenitors and zone 1 hepatocytes. Tissue Eng Part C Methods 2009; 15(1): 95-104.
117. Si Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, Li J, Battle MA, Duris C, et al. Highly efficient generation of human hepatocyte–like cells from induced pluripotent stem cells. Hepatology 2010; 51(1): 297-305.
118. Chen L, Brenner DA, Kisseleva T. Combatting Fibrosis: Exosome Based Therapies in the Regression of Liver Fibrosis. Hepatol Commun 2019; 3(2): 180-192.
119. Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to Go. Cell 2016; 164(6): 1226-1232.
120. Sato K, Meng F, Glaser S, Alpini G. Exosomes in liver pathology. J Hepatol 2016; 65(1): 213-221.
121. Haney MJ ,Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. J Control Release 2015; 207: 18-30.
122. Johnsen KB, Gudbergsson JM, Skov MN, Pilgaard L, Moos T, Duroux M. A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles—endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy. Biochim Biophys

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

Acta 2014;1846(1):75-87.

123. Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. Mol Ther 2010; 18(9): 1606-1614.
124. Mobasheri A, Kalamegam G, Musumeci G, Batt ME. Chondrocyte and mesenchymal stem cell-based therapies for cartilage repair in osteoarthritis and related orthopaedic conditions. Maturitas 2014; 78(3): 188-198.
125. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. Cell Transplant 2016; 25(5): 829-848.
126. Mardpour S, Hassani SN, Mardpour S, Sayahpour F, Vosough M, Ai J, et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide induced chronic liver injury. J Cell Physiol 2018; 233(12): 9330-9344.
127. Li J, Qiu SJ, She WM, Wang FP, Gao H, Li L, et al. Significance of the balance between regulatory T (Treg) and T helper 17 (Th17) cells during hepatitis B virus related liver fibrosis. PloS one. 2012;7(6):e39307.
128. Ren G, Chen X, Dong F, Li W, Ren X, Zhang Y, et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues. Stem Cells Transl Med 2012; 1(1): 51-58.
129. Levine P, McDaniel K, Francis H, Kennedy L, Alpini G, Meng F. Molecular mechanisms of stem cell therapy in alcoholic liver disease. Dig Liver Dis 2014; 46(5): 391-397.
130. Masyuk AI, Masyuk TV, LaRusso NF. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. J Hepatol 2013; 59(3): 621-625.
131. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993; 260(5110): 920-926.
132. Mazza G, Al-Akkad W, Rombouts K. Engineering in vitro models of hepatofibrogenesis. Adv Drug Deliv Rev 2017; 121: 147-157.
133. Heydari Z, Najimi M, Mirzaei H, Shpichka A, Ruoss M, Farzaneh Z, et al. Tissue Engineering in Liver Regenerative Medicine: Insights into Novel Translational Technologies. Cells 2020; 9(2): 304.
134. Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. Eur Spine J 2008; 17(Suppl 4): 467-479.
135. Smith MK, Mooney DJ. Biomaterials in liver tissue engineering. E-Biomed a Journal of Regenerative Medicine 2000; 1(5): 65-73.
136. Zhang W, Tucker-Kellogg L, Narmada BC, Venkatraman L, Chang S, Lu Y, et al. Cell-delivery therapeutics for liver regeneration. Adv Drug Deliv Rev 2010; 62(7-8): 814-826.
137. Zhang YS, Yue K, Aleman J, Moghaddam KM, Bakht SM, Yang J, et al. 3D Bioprinting for Tissue and Organ Fabrication. Ann Biomed Eng 2017; 45(1): 148163.
138. Wang J, Sun M, Liu W, Li Y, Li M. Stem Cell-Based Therapies for Liver Diseases: An Overview and Update. Tissue Eng Regen Med 2019; 16(2): 107-118.
139. Nobakht F, Saheli M, Farzaneh Z, Teheri P, Dorraj M, Baharvand H, et al. Generation of Transplantable Three-Dimensional Hepatic-Patch to Improve the Functionality of Hepatic Cells in vitro and in vivo. Stem Cells and Development 2020; 29(5): 301-313.
140. Tamay DG, Usal TD, Alagoz AS, Yucel D, Hasirci N, Hasirci VJFib, et al. 3D and 4D printing of polymers for tissue engineering

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]

applications. Front Bioeng Biotechnol 2019; 7: 164

141. Mizumoto H, Shirakigawa N, Ijima H. Current Status and New Challenges of the Artificial Liver. Engineering Challenges: A Chemical Engineering Insight. Wiley-Blackwell; 2018. p. 27-54.
142. Adam AAA, van Wenum M, van der Mark VA, Jongejan A, Moerland PD, Houtkooper RH, et al. AMC-Bio-Artificial Liver culturing enhances mitochondrial biogenesis in human liver cell lines: The role of oxygen, medium perfusion and 3D configuration. Mitochondrion 2018; 39: 30-42.
143. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. Gut 2009; 58(12): 1690-1702.
144. De Bruyn T, Chatterjee S, Fattah S, Keemink J, Nicolai J, Augustijns P, et al. Sandwich-cultured hepatocytes: utility for in vitro exploration of hepatobiliary drug disposition and drug-induced hepatotoxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013; 9(5): 589-616.
145. Nyberg SL, Remmel RP, Mann HJ, Peshwa MV, Hu W-S, Cerra FB. Primary hepatocytes outperform Hep G2 cells as the source of biotransformation functions in a bioartificial liver. Ann Surg 1994; 220(1): 59-67.
146. Chamuleau RAmc. Future of bioartificial liver support. World J Gastrointest Surg 2009; 1(1): 21-25.
147. Saberi S, Karamzadeh R, Moghadam P, Kadivari M, Behbahani BE, Heydari Z, et al. Research Performance in Stem Cell Science and Regenerative Medicine in Iran: A National Comprehensive Observation. Archives of Iranian Medicine (AIM) 2019; 22(6): 318-327.
148. Miremadi T, Salekdeh GH, Aghdami N, Gharanfoli M, Vasei M, Kouhkan A, et al. Stem cell research and therapy in the Islamic republic of Iran: pioneering in the Islamic world. Stem Cells Dev 2012; 22(1): 51-57.
149. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, et al. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. Arch Iran Med 2007; 10(4): 459-466.
150. Vosough M, Moossavi S, Mardpour S, Akhlaghpoor S, Azimian V, Jarughi N, et al. Repeated Intraportal Injection of Mesenchymal Stem Cells in Combination with Pioglitazone in Patients with Compensated Cirrhosis: A Clinical Report of Two Cases. Arch Iran Med 2016; 19(2): 131-136.
151. Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Mehrjardi NZ, et al. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis. World J Gastroenterol 2007; 13(24): 3359-3363.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-23]