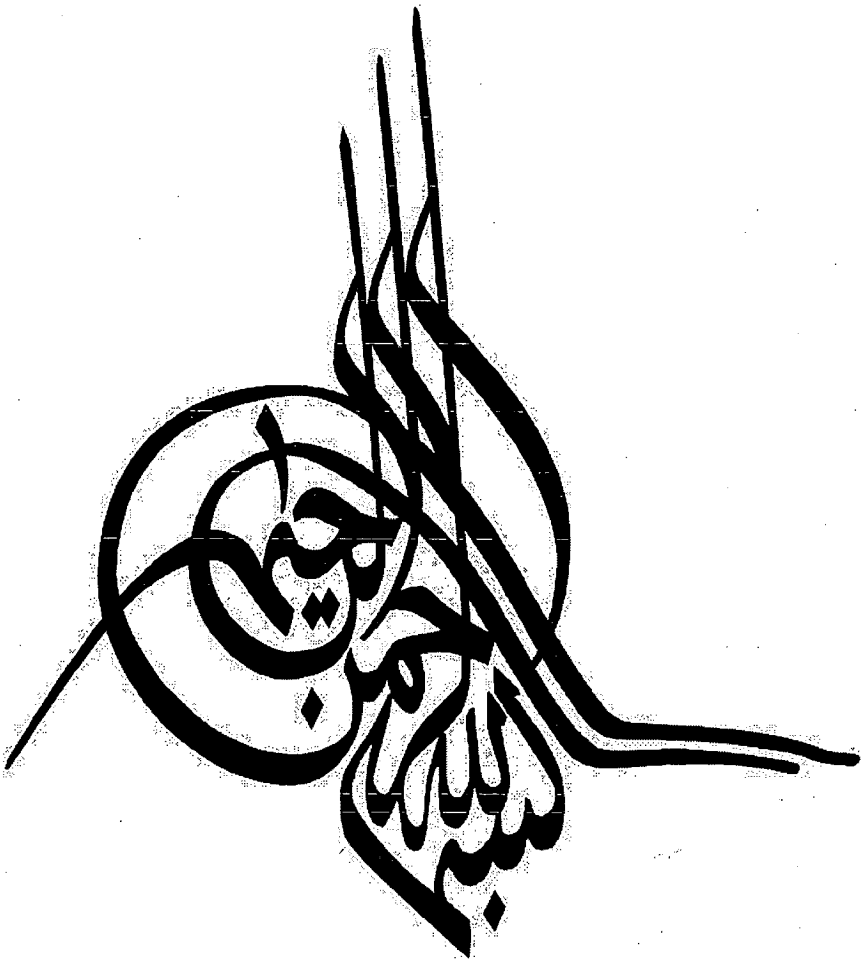

٩٨٧٠١٢٠٠٤٤٤٢٤٢٤١

دانشکده علوم طبیعی

گروه زیست شناسی جانوری

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (MSc) دررشته ژنتیک

عنوان

بررسی بیان ژن نوکلئوستمین به عنوان یک مارکر مولکولی جدید در تومورهای سینه

استاد راهنما

دکتر محمد علی حسینپور فیضی

استاد مشاور

اسماعیل بابائی

پژوهشگر

سمیه ساعد

دی ماه ۱۳۸۸

۱۳۸۹/۸/۲

۱۴۴۲۴۴

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم،

گوهران بی همتای عالم، ستارگان آسمان مهر و وفا، آنانکه روزگار درازی را در پروریدن من گذرانده اند و من هرگز نمی توانم به آن سان که سزاوار منزلت آنان است حقوقشان را دریابم و هرگز نمی توانم حق خدمتشان را آن چنان که باید به جای آورم.

به خواهران و تنها برادر عزیزم،

که پیمانه ی عمرم لبریز از صفا و صمیمیت و مهربانی آنهاست.

به کلیه بیماران سرطان پستانی،

که سخاوتمندانه اجازه دادند از مازاد نمونه های توموری آنها در این پروژه استفاده کنم.

تقدیر و سپاس

توکلت علی الله حی الذی لایموت بیده الخیر و هو علی کل شی قدیر

منت خدای را که مرا فرصت داد تا بجویم، بیابم و جرأتم داد تا بنویسم.

الهی به توفیق و ارشاد خود تأییدم کن و به انگیزه و نیت پاک و سخن پسندیده و کار شایسته یاری ام ده و سلامت دلهای ما را در یاد عظمت و بزرگی ات، و آسایش تن ما را در شکر نعمت، و نیروی زبانمان را در توصیف عطایت قرار ده.

الهی هر که را تو یاری دهی خوار کردن دیگران او را زیانی نرساند و هر که را تو عطایی کردی، منع دیگران از او نکاهد، و هر که را تو راه نمودی، گمراهی دیگران از راهش بیرون نبرد.

الهی یادت را از خاطرم مبر و سپاس نعمت هایت را از من مگیر و بر دلم مپندار که در برابر هر بخشش ثنای تو را گویم و به نیکویی هایی که بر من روا داشته ای معترف باشم.

الهی دلم را بدانچه در پیش توست مطمئن و آرام و اندیشه ام را از هر چه جز توست فراغت بخش و از جایی که نمی دانم نگهبان من باش آن سان که از هر گناهی بازم بداری.

بزرگترین افتخار شاگردی کوچک به جای آوردن حق شاگردی است، سپاس و تقدیر از محضر استاد بزرگوار و گرامی جناب آقای دکتر محمد علی حسینپور فیضی که حقیقت و خیر حیاتم شد و بسیار چیزها که در طول تجربیات و کوشش های مداوم سالیان عمر آموخته بودند، با سعه ی صدر و رایگان به من هدیه کردند، و مرا راهنما و معلم علم و اخلاق بودند تا علم را با ایمان و عمل پیوند بزنم.

از استاد مشاور پایان نامه جناب آقای اسماعیل بابایی بسیار سپاسگزارم که مرا از راهنمایی های بی دریغ خود در رسیدن به مقصود بهره مند نمودند، و مراد انجام و گردآوری این پایان نامه یاری نمودند.

و از مدیریت محترم گروه زیست شناسی جانوری، جناب آقای دکتر شیخ زاده که از راهنمایی های ارزنده و مفید ایشان بهره مند گردیدم صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

همچنین بر خود لازم می دانم از محضر استاد محترم جناب آقای دکتر وحید منظری که مرا در امر تهیه نمونه های مورد نیاز جهت انجام پایان نامه یاری نمودند، تشکر و قدردانی نمایم. از معاونت محترم تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر موافقی نیز نهایت تشکر و قدردانی را می نمایم.

مراتب سپاس و قدردانی خود را بر محضر اساتید فرزانه آقایان دکتر خسرو شاهلی، ولیزاده، امین بخش، جبار پور بنیادی، موسوی، زرینی و سرکار خانم دکتر مریم شجاعی و دیگر اساتید دوره ی کارشناسی تقدیم می نمایم و از زحمات بی دریغ ایشان بسیار سپاسگزارم.

از همراهی اساتید و دوستان عزیزم در آزمایشگاه رادیو بیولوژی خانم ها مهندس آذرفام، نصیری، خانی، خدایی، آئین، زینال زاده، نیک نیازی، سید طراح و آقایان مهندس پولادی، حقی و عمرانی، بسیار قدردانی می نمایم.

از دوستان و همکلاسی های گرامیم خانم ها محمدی، مهدیزاده، جهان افروز، مالکی و آقای احمدی، آنانکه با بودنشان همیشه دلگرمی و امید را به من بخشیدند بی نهایت سپاسگزارم.

همچنین از جناب آقای اکبرپور، جناب آقای عابد، کارمندان کتابخانه، آموزش، امور دانشجویی و خدمات دانشکده تشکر می نمایم.

و بوسه می زنم بر دستان پدر و مادر عزیزم که والاترین انگیزه زندگیم بودند و لحظه ای از همراهی با من غافل نبودند و هر آنچه دارم مدیون ایشان هستم.

و در پایان بسیار سپاسگزارم از تمامی عزیزانی که مرا در انجام این پژوهش یاری دادند و اسامی آنها ذکر نشده است.

نام خانوادگی دانشجو: ساعد نام: سمیه

عنوان پایان نامه: بررسی بیان ژن نوکلئوستمین به عنوان یک مارکر مولکولی جدید در تومورهای سینه

استاد راهنما: دکتر محمدعلی حسینپور فیضی

استاد مشاور: اسماعیل بابائی

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: زیست شناسی ، گرایش: ژنتیک دانشگاه: تبریز

دانشکده: علوم طبیعی تاریخ فارغ التحصیلی: ۱۳۸۸/۱۰/۲ تعداد صفحه: ۱۴۱

واژه های کلیدی: سرطان پستان، نوکلئوستمین، سلول های بنیادین، RT-PCR نیمه‌کمی، مارکر مولکولی

چکیده

سلول های بنیادین واحدهای ساختاری در طول ارگانوژنز هستند و در تمام طول مدت تکامل یک جنین حضور دارند (همانطور که در چند ارگان بالغ حضور دارند). این سلول ها منبعی از سلول های تمایز نیافته را تشکیل می دهند، که دارای توانایی خودبازسازی و تمایز نهایی به انواع متنوع سلول ها می باشند. در بالغین آن ها مسئول جایگزینی سلول های طبیعی از بین رفته هستند و ممکن است باعث بهبود پس از آسیب شوند. کنترل هماهنگ خودبازسازی و تمایز برای حفظ هموستازی سلول های بنیادی امری کلیدی است، وزمانی که این کنترل هماهنگ از تنظیم خارج شود باعث ایجاد سرطان می شود. از آنجا که برنامه مولکولی که تنظیم حرکت سلول های بنیادی را ما بین حالت تقسیم شونده فعال و ساکن(تمایز یافته) بر عهده دارد ناشناخته است، تشخیص پروتئین های اختصاصی سلول های بنیادی و آشکار سازی مسیرهای تنظیم کننده جدیدشان دارای اهمیت اساسی است. از جمله این پروتئین ها نوکلئوستمین می باشد، که یک پروتئین هستکی متصل شونده به GTP می باشد، که به میزان بالایی در سلول های بنیادین جنینی و بالغ بیان می شود، اما در بافت های تمایز یافته بیان نمی شود. هم چنین نوکلئوستمین در انواعی از بافت ها و رده های سلولی

سرطانی نیز بیان می گردد. سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان عضوی و دومین عامل پیشروی مرگ‌های ناشی از سرطان در زنان می‌باشد . تلاش دانشمندان برای رده بندی مولکولی سرطان پستان منجر به نتایج مختلفی شده که هیچ یک دربرگیرنده تمامی انواع تومورهای این بافت نمی باشند. و بدلیل شیوع روزافزون تومورهای پستان در سال های اخیر و کمبود مارکر های مولکولی مناسب جهت تشخیص سریع و پیش‌آگهی آن ها، تلاش‌های گسترده ای در راستای شناسایی مارکرهای مولکولی اختصاصی که بتواند غده‌های توموری را از انواع غیرتوموری متمایز سازد، آغاز شده است. در این تحقیق صلاحیت بیان ژن نوکلئوستمین به عنوان مارکر مولکولی در تشخیص و درمان تومورهای پستان مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مجموع ٤١ نمونه‌ی توموری و ٢٠ نمونه‌ی نرمال مربوط به حاشیه‌ی تومور با استفاده از تکنیک RT-PCR مورد مطالعه قرار گرفتند، و ژن ß2m بعنوان کنترل داخلی بکار رفت. با استفاده از نرم‌افزار SPSS و تست آماری One-Way ANOVA ، نتایج بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان دادند که: ١- نوکلئوستمین یک مارکر تکثیری است، یعنی هر نوع سلولی اعم از سلول های بنیادین، پیش ساز، سرطانی و سلول های تمایز یافته ی بالغ نرمال، زمانی که در حال تکثیر فعال باشند، نوکلئوستمین را بیان خواهند کرد، و زمانی که بیان آن مهار شود، باعث کاهش تکثیر سلولی و تمایز در این سلول ها می گردد. ٢- بیان نوکلئوستمین درتومورهای پستان بیشتر از حاشیه‌ی تومور می باشد، اما این اختلاف معنی دار نمی باشد. ٣- سطح بیان نوکلئوستمین به طور معنی‌داری در ارتباط با ماهیت تکثیری تومورهای خوش‌خیم پستان است. این امر می‌تواند بدلیل نرخ بالای سلول‌های در حال تکثیر در تومورهای خوش‌خیم باشد. ٤- سطح بیان نوکلئوستمین افزایش معنی‌داری را بین تومورهای بدخیم و خوش‌خیم نشان می‌دهد، بنابراین می توان گفت که با احتمال زیاد این ژن بجای آنکه بعنوان یک مارکر بدخیمی عمل کند، بعنوان یک مارکر مناسب برای تکثیر سلول می باشد، و باعث پیشرفت تومور از طبیعت خوش خیمی به بدخیمی نمی شود. ٥- سطح بیان نوکلئوستمین به طور معنی‌داری در ارتباط با افزایش درجه ی تومور-

های بدخیم پستان بوده و افزایش معنی‌داری را در بین تومورهای بدخیم مرحله اولیه و پیشرفته نشان می‌دهد. بنابراین می‌توان چنین استنباط کرد، که همگام با پیشرفت تومور به سوی مراحل بالاتر بدخیمی بیان نوکلئوستمین افزایش می‌یابد. ٦- از آن جا که نوکلئوستمین در پیشروی تومور از مراحل پایین تر به مراحل بالاتر فرم بدخیمی دخیل می باشد، بنابراین با احتمال زیاد، با مهار بیان نوکلئوستمین در تومورهای اولیه و بدون درگیری غدد لنفاوی، می توان از پیشرفت این تومورها به مراحل بالاتر بدخیمی و متاستاز جلوگیری کرد.

این نتایج استفاده از نوکلئوستمین را به عنوان مارکر تشخیصی در تفکیک و شناسایی بافت‌های تومـوری از غیرتومـوری مؤثر نمی داند، ولی استفاده از آن را درتخمین اندازه‌ی تومور و هم چنین به عنوان فاکتور بالقوه پیش‌آگهی دهنده برای تعیین شدت های مختلف توموری در تومورهای پستان و پیش بینی رفتار آینده تومورها ممکن می‌سازد، از اینرو می‌تواند در کنار سایر روش‌های روتین آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرد. هم چنین ممکن است مهار نوکلئوستمین بتواند راهکار مؤثری در کاهش نرخ تکثیر سلولهای سرطانی پستان باشد.

فصل اول: بررسی منابع

۱-۱- سلول های بنیادین ۱

۱-۱-۱- تعریف سلول های بنیادین ۱

۱-۱-۲- انواع سلول های بنیادین ۱

- سلول های بنیادین جنینی ۱
- سلول های بنیادین بالغ ۲
- سلول های بنیادین خونی ۲
- سلول های بنیادین عصبی ۲
- سلول های بنیادین ماهیچه ی اسکلتی ۲
- سلول های بنیادین مزانشیمی یا استرومال ۲

۱-۱-۳- توانایی تکوینی ۳

- سلول های بنیادین همه توان ۳
- سلول های بنیادین پرتوان ۳
- سلول های بنیادین چندتوان ۳
- سلول های بنیادین یک توان ۳

۱-۲- سلول های بنیادین سرطانی ٤

۱-۲-۱- تئوری نقش سلول های بنیادین در ایجاد سرطان ٤

۱-۲-۲- سلول های بنیادین سرطانی ٤

۱-۲-۳- کشف سلول های بنیادین سرطانی ٦

۱-۲-٤- منشأ سلولی سلول های بنیادین سرطانی ۹

۱-۲-۵- سلول های بنیادین سرطانی در تومورهای پستان ۱۱

۱-۲-٦- سلول های بنیادین و مشابهت آن ها با سلول های بنیادین سرطانی ۱۳

۱-۲-۷- مسیرهای پیام رسانی مهم در خودبازسازی سلول های بنیادین نرمال و سرطانی ۱۵

۱-۲-۷-۱- مسیر پیام رسانی TGF-β ۱۵

۱-۲-۷-۲- مسیر پیام رسانی Wnt/β-Catenin ۱٦

۱-۲-۷-۳- مسیر پیام رسانی Sonic hedge hog(shh) ۱۷

۱-۲-۷-٤- مسیر پیام رسانی Notch ۱۹

۱-۲-۸- پیامدهای کلینیکی سلول های بنیادین سرطانی ۲۰

۱-۳- نوکلئوستمین ۲۱

۱-۳-۱- اطلاعات ژنومی ۲۳

۱-۳-۲- سازمان یابی مولکولی نوکلئوستمین ۲٤

۱-۳-۳- بیان نوکلئوستمین ۲۵

۱-۳-٤- نقش و عملکرد نوکلئوستمین در سلول ۲٦

۱-۳-٤-۱- نوکلئوستمین می تواند به صورت غیر وابسته از P53 نیز عمل کند ۲۷

۱-۳-٤-۲- تناقض آشکار شده در مورد نوکلئوستمین ۲۸

۱-۳-٤-۳- نقش حیاتی نوکلئوستمین در پردازش پیش RNAهای ریبوزومی ۲۹

۱-۳-٤-٤- پروتئین هایی که با نوکلئوستمین میانکنش می دهند ۳۰

۱-۳-۵- مهار نوکلئوستمین ۳۳

۱-۳-٦- استفاده از نوکلئوستمین به عنوان یک تومور مارکر مولکولی در سرطان پستان ۳٤

۱-٤- آشکارسازی تومورهای پستان با استفاده از نوکلئوستمین ۳٦

۱-٤-۱- پستان و بیماری های مربوط به آن ۳٦

۱-٤-۲- سیر طبیعی ۳۹

۱-٤-۳- اختلالات التهابی و عفونی پستان ٤۰

۱-٤-٤- تقسیم بندی پاتولوژیک ٤۱

۱-٤-٤-۱- اختلالات و بیماری های خوش خیم شایع پستان ٤۱

۱-٤-٤-۲- تومورهای بدخیم و طبقه بندی نشده	٤٤
۱-٤-٥- فاکتورهای ریسک	٤٥
۱-٤-٦- سرطان پستان را چگونه مرحله بندی می کنند	٤٩
۱-٤-۷- چگونه می توان سرطان پستان را درمان کرد	٥٠
۱-٤-۸- مشکلات تشخیصی سرطان پستان	٥١
۱-٤-۸-۱- روش های تشخیصی عمده در سرطان پستان	٥۲
۱-٤-۹- تومور مارکرها و نقش آن ها	٥۳
۱-٤-۹-۱- بیومارکرهای سرطان پستان	٥٤
۱-٥- طرحی کلی از روش های انجام شده و اهمیت آن ها	٥۷
فصل دوم: مواد و روش ها	
۲-۱- نمونه‌گیری از انسان	٥۹
۲-۲- بررسی بیان نوکلئوستمین در سطح RNA	٥۹
۲-۲-۱- استخراج RNAی کل از بافت	٥۹
۲-۲-۲- بررسی کمی و کیفی RNAی استخراج شده	٦۳
۲-۲-۲-۱- UV اسپکتروفتومتری	٦۳
۲-۲-۲-۲- الکتروفورز ژل آگارز	٦٤
۲-۲-۲-۲-۱- محلول EDTA (pH=۸ و ۰/٥M)	٦٥
۲-۲-۲-۲-۲- بافر الکتروفورز TBE (۱۰X)	٦٦
۲-۲-۲-۲-۳- محلول اتیدیوم برماید(۱۰ mg/ml)	٦٦
۲-۲-۲-۲- ٤-بافر سنگین کننده مخصوص RNA	٦۷
۲-۲-۲-۲-٥- بافر سنگین کننده (type III- ٦X) مخصوص DNA	٦۷
۲-۳- تیمار با آنزیم Dnase I	٦۹

۲-٤- واکنش رونویسی معکوس	۷۱
۲-۵- واکنش PCR	۷۲
۲-۵-۱- طراحی پرایمر	۷۲
۲-۵-۲- آماده سازی پرایمرهای PCR	۷٤
۲-۵-۳- واکنش PCR	۷۵
۲-۵-٤- عکسبرداری از ژل آگاروز	۷۸
۲-۵-۵- بهینه سازی تعداد سیکل PCR	۷۸
۲-٦- بررسی بیان ژن به صورت نیمه کمی	۷۸
۲-۷- آنالیز آماری	۷۹
۲-۸- تعیین توالی محصولات PCR	۷۹
۲-۸-۱- استخراج DNA از ژل آگارز	۷۹
۲-۸-۲- تعیین توالی DNA استخراج شده	۸۰

فصل سوم: نتایج و بحث

۳-۱- نتایج	۸۱
۳-۱-۱- توصیف نمونه های انسانی	۸۱
۳-۱-۲- تعیین کیفیت و کمیت RNAی استخراج شده	۹۰
۳-۱-۳- تعیین تعداد سیکل مناسب PCR	۹۲
۳-۱-٤- بیان ژن نوکلئوستمین در نمونه های توموری و حاشبه ی تومور بافت پستان	۹٤
۳-۱-۵- آنالیز آماری بیان ژن نوکلئوستمین در گروه های مختلف	۱۰۱
۳-۱-٦- تعیین توالی محصولات PCR	۱۰٦

۳-۲- بحث ۱۰۷

۳-۲-۱- اهمیت مطالعه ی سرطان پستان و انتخاب نوکلئوستمین ۱۰۷

۳-۲-۲- تفسیر نتایج حاصله و اهمیت آن ها ۱۱۲

۳-۳- نتیجه گیری ۱۲۵

۳-٤- پیشنهادها ۱۲۸

فهرست منابع ۱۲۹

ضمائم

چکیده ی انگلیسی

فهرست جداول و نمودارها

فصل اول: بررسی منابع

جدول ۱-۱- مهمترین فاکتورهای ریسک سرطان پستان ٤۸

فصل سوم: نتایج و بحث

جدول ۳-۱- مشخصات و ویژگی های پاتولوژیکی بیمارانی که از آن ها نمونه های توموری بدخیم جمع آوری شده است. ۸۳

جدول ۳-۲- مشخصات و ویژگی های پاتولوژیکی بیمارانی که از آن ها نمونه های توموری خوش خیم جمع آوری شده است. ۸۸

نمودار ۳-۱- مقایسه ی درصد بیان نوکلئوستمین در گروه های توموری(Tumoral) و حاشیه ی تومور(Margin) ۹٦

نمودار ۳-۲- مقایسه ی درصد بیان نوکلئوستمین در گروه های توموری خوش خیم(Benign)، بدخیم(Malignant) و حاشیه ی تومور(Margin) ۹۷

نمودار ۳-۳- مقایسه ی درصد بیان نوکلئوستمین در گروه های توموری خوش خیم(Benign) ، مرحله ی اولیه(Low stage) ، پیشرفته(Advanced stage) ، حاشیه، تومورهای با درگیری غدد لنفاوی(+LN) و بدون درگیری غدد لنفاوی(-LN) ۹۸

نمودار ۳-٤- مقایسه ی بیان نوکلئوستمین در گروه های توموری(Tumoral) و حاشیه ی تومور(Margin) ۱۰۳

نمودار ۳-٥- مقایسه ی بیان نوکلئوستمین در گروه های توموری خوش خیم(Benign)، بدخیم(Malignant) و حاشیه ی تومور(Margin) ۱۰٤

نمودار ۳-٦- مقایسه ی بیان نوکلئوستمین در گروه های توموری بدخیم(Malignant) ، خوش خیم(Benign) ، حاشیه ی تومور، تومورهای مرحله ی پیشرفته(Advanced stage) ، اولیه(Low stage) ، تومورهای با درگیری غدد لنفاوی(+LN) و بدون درگیری غدد لنفاوی(-LN) ۱۰٥

فهرست شکل ها

فصل اول: بررسی منابع

شکل ۱-۱- دومین های عملکردی نوکلئوستمین انسانی ۲٥

فصل سوم: نتایج و بحث

شکل ۳-۱- مقایسه ی کیفیت RNAهای استخراجی بر روی ژل آگارز ۹۱

شکل ۳-۲- تعیین تعداد سیکل مناسب PCR ۹۳

شکل ۳-۳- الگوی الکتروفورز محصولات PCR ژن نوکلئوستمین در نمونه های توموری ۹۹

شکل ۳-٤- الگوی الکتروفورز محصولات PCR ژن نوکلئوستمین در نمونه های حاشیه ی تومور ۱۰۰

فصل اول

بررسی منابع

۱-۱- سلول های بنیادین

۱-۱-۱- تعریف سلول های بنیادین

از مشخصه های سلول های بنیادین، توانایی تکثیر نامحدود و خودبازسازی به صورت تقسیم متقارن[1] و نامتقارن[2] می باشد. تقسیم متقارن، فرآیندی است که طی آن سلول های بنیادین فقط تعدادشان را افزایش می دهند، اما در تقسیم نامتقارن، سلول بنیادین، ایجاد یک سلول دختر متفاوت با تخصص بیشتر و ظرفیت محدود برای تقسیم و حیات را می کند، ولی سلول دختر دیگر برای تولید سلول های بیشتر برای رشد و جایگزینی سلول های از بین رفته، بایستی بنیادین باقی بماند. ویژگی مهم دیگر یک سلول بنیادین، توانایی تمایز به انواع متنوع سلول ها می باشد[۱و۲].

۱-۱-۲- انواع سلول های بنیادین

سلول های بنیادین در یک تقسیم بندی کلی، به دو دسته سلول های بنیادین جنینی[3](ESCs) و سلول - های بنیادین بالغ(ASCs)[4] دسته بندی می شوند. سلول های بنیادین جنینی و بالغ از نظر منشأ، قدرت تمایز به سلول های مختلف و مدت زمان حفظ توانایی خودبازسازی، متفاوت هستند[۳و٤].

---

[1]- Symmetric
[2]-Asymmetric
[3]- Embryonic Stem Cells
[4]- Adult Stem Cells

– **سلول های بنیادین جنینی(ESCs)**: این سلول ها از توده ی سلولی داخلی[1] بلاستوسیست مشتق می-شوند، پرتوان[2]بوده و توانایی تمایز به همه ی انواع سلول ها در بدن را دارا می باشند. [۵و۶و۷].

– **سلول های بنیادین بالغ(ASCs)**: این سلول ها در بافت های مختلفی از جمله بافت عصبی، مغزاستخوان، پوست، کبد، بافت چربی و بند ناف یافت شده اند. این نوع سلول های بنیادین، توسط میلیون ها سلول در بافت ها احاطه می شوند و مسئول جایگزینی سلول های طبیعی از بین رفته هستند و ممکن است باعث بهبود پس از آسیب شوند[۸]. انواع سلول های بنیادین بالغ شامل :

۱- سلول های بنیادین خونی($HSCs^3$): این سلول ها اولین سلول های بنیادین می باشند، که در مغزاستخوان تشخیص داده شده و جداسازی شدند. این سلول ها توانایی تمایز به همه ی انواع سلول های خونی را دارا می باشند [۹].

۲- سلول های بنیادین عصبی[4]: این سلول ها در سیستم عصبی مرکزی قرار دارند و به نورون ها، آستروسیت ها و الیگودندروسیت ها تمایز می یابند.

۳- سلول های بنیادین ماهیچه ی اسکلتی[5]: این سلول ها ماهواره ای شکل بوده و ما بین غشای پلاسمایی سلول ماهیچه ای چند هسته ای و غشای پایه ای که هر سلول ماهیچه ای را احاطه می کند، قرار گرفته-اند. این سلول ها در حالت عادی و نرمال خاموش هستند، اما در پاسخ به آسیب های ماهیچه ای تکثیر شده و تولید میوبلاست ها را می کنند.

---

[1]-Inner Cell Mass
[2]-Pluripotent
[3]- Hematopoietic Stem Cells
[4]- CNS Neural Stem Cells
[5]- Skeletal Muscle Stem Cells

٤- سلول های بنیادین مزانشیمی یا استرومال: این سلول ها در بافت های همبندی بدن توزیع شده اند و توانایی تمایز به سلول های استخوانی، چربی، غضروف، و فیبروبلاست ها را دارا می باشند. معمول ترین منبع این سلول ها مغز استخوان می باشد[۱۰و۱۱].

۱-۱-۳- توانایی تکوینی

در یک تقسیم بندی دیگر، سلول های بنیادین پستانداران بر اساس پتانسیل تکوینی، به چهار دسته تقسیم می شوند:

۱- سلول های بنیادین همه توان[1]: بعد از لقاح، سلول تخم ایجاد شده، یک سلول همه توان است. به این معنی که این سلول، پتانسیل ژنتیکی برای تولید هر نوع سلول یک ارگان یا جفت را دارا می باشد[۸].

۲- سلول های بنیادین پرتوان[2]: سلول های بنیادین جنینی، که در محیط کشت از سلول های توده ی سلولی داخلی بلاستوسیست ایجاد می شوند، و سلول های جنینی زایا[3]پرتوان هستند، زیرا قادر به تولید همه ی انواع سلول های یک جنین بوده، ولی قادر به تولید جفت نیستند و برای رشد جنین در داخل رحم ضروری هستند.

۳- سلول های بنیادین چندتوان[4]: این نوع سلول، توانایی ایجاد انواع دیگر از سلول ها را دارا می باشد، اما توانایی اش برای تمایز محدود است. سلول های بنیادین بالغ، چندتوان هستند.

٤- سلول های بنیادین تک توان[5]: این سلول ها توانایی بسیار محدودی برای تمایز دارند[۱و۱۲]

---

[1]- Totipotent
[2]- Pluripotent
[3]- Embryonic Germ Cells
[4]- Multipotent
[5]- Unipotent

۱-۲- سلول های بنیادین سرطانی

۱-۲-۱- تئوری نقش سلول های بنیادین در ایجاد سرطان[1]

براساس نظریه ی جدید Stem cells origin of cancer، بسیاری از تومورها از سلول های بنیادین باقی مانده در بافت های تمایز یافته مانند ماهیچه ی اسکلتی، کبد، اپیدرم، مغزاستخوان و سیستم عصبی منشأ می گیرند(این سلول های بنیادی باقی مانده در این بافت ها، مسئول حفظ هموستازی در بالغین هستند). از جمله عوامل دخیل در این فرآیند، اختلال در عملکرد ژن هایی است، که در تنظیم فرآیند خود باز سازی[2] در سلول های بنیادی دخیل هستند. این اختلال موجب تکثیر بی رویه ی این سلول ها و در نتیجه تشکیل غده های توموری می شود(بدلیل عدم کنترل هماهنگ خودبازسازی و تمایز در سلول های بنیادی). کنترل هماهنگ خودبازسازی و تمایز برای حفظ هموستازی سلول های بنیادی کلیدی است، و زمانی که این کنترل هماهنگ از تنظیم خارج شود، باعث ایجاد سرطان می شود[۱۳و۱٤].

۱-۲-۲- سلول های بنیادین سرطانی(Cancer stem cells)

جمعیت کوچکی از سلول ها در تومور (کمتر از یک درصد)، پتانسیل ایجاد تومور و رشد آن را نشان می دهند. این سلول ها یک ویژگی اساسی از سلول های بنیادی را دارا می باشند: توانایی خودبازسازی بدون از دست دادن ظرفیت تکثیری با هر تقسیم سلولی. بعلاوه آن ها فناناپذیر و مقاوم به درمان هستند، و مارکرهای معمول سلول های بنیادین را نیز بیان می کنند. وجود سلول های بنیادین سرطانی علاوه بر

---

[1]- Stem cells origin of cancer

[2]-Self-renewal

سرطان خون حاد(AML) [1] و مزمن(CML)[2] ،در تومورهای جامد مانند تومورهای پستان، مغز، ریه و معده نیز به اثبات رسیده است.

۳ مشاهده ی کلیدی وجود سلول های بنیادین سرطانی را توضیح می دهد:

۱- تنها یک اقلیت از سلول های سرطانی در هر تومور، زمانی که به موش دارای نقص سیستم ایمنی پیوند زده می شوند، معمولا دارای پتانسیل سرطانزایی هستند.

۲- سلول های بنیادین سرطانی دارای مارکرهای سطح سلولی ویژه ای هستند، که به واسطه ی این مارکرها از انواع سلول های غیرسرطانزا[3] در تومور، توسط فلوسایتومتری[4] مجزا می شوند.

۳- تومورهایی که از سلول های بنیادین سرطانی ایجاد می شوند، شامل جمعیت های مخلوط از سلول های سرطانی تومورژنیک و غیرتومورژنیک هستند[۱۵و۱۶]. به طور خلاصه ویژگی های سلول های بنیادین سرطانی به این شرح است:

۱- پتانسیل تشکیل تومور: سلول های بنیادین سرطانی، زمانی که به موش دارای نقص سیستم ایمنی پیوند زده می شوند، بایستی توانایی بازسازی توموری را که از آن مشتق شده اند، را داشته باشند.

۲- خودبازسازی: سلول های بنیادین سرطانی، بایستی توانایی خودبازسازی در محیط in vivo را داشته باشند. گواه مستقیم خودبازسازی این سلول ها این است که تومور پس از چندین بار پیوند سلول های بنیادین سرطانی ایزوله شده، به دومین و سومین دریافت کننده، باز هم تشکیل می شود.

---

[1]- Acute Myeloblastic Leukemia
[2] -Chronic Myelogenous Leukemia
[3]-Non tumorgenic
[4]-Flow cytometry