جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله مروری

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران
سال پنجم ● شماره ۳ ● صفحات ۱۳۶۹ تا ۱۳۷۸ ● پائیز ۱۳۸۶

پیوند سلولهای بنیادی به گوش داخلی موش صحرایی

دکتر محمد فرهادی[۱]، دکتر شاهرخ فرزام پور[۲]، *دکتر احسان فیاض زاده[۳]

تاریخ اعلام وصول: ۸۶/۵/۳۰ تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۶/۶/۱۹ تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۶/۹/۱۷

چکیده

سابقه و هدف: پیشرفتهای سریع اخیر در طب ترمیمی و درمان با سلولهای بنیادی افقهای جدیدی را همراه با نتایج امیدبخش در بهبودی بیماریهایی که تا پیش از این لاعلاج خوانده می‌شدند گشوده است. استفاده از سلولهای بنیادی به خاطر قدرت بالای تکثیر و تمایز آنها به سلولهای اختصاصی انواع بافتهای بدن تاکنون در درمان بیماریهای مختلفی از جمله امراض خونی، قلبی و عروقی، استخوانی، پوستی، عصبی و دیابت مورد توجه قرار گرفته است . به تازگی در مطالعات حیوانی کاربری این سلولها در درمان اختلالات شنوایی ارزیابی و تأئید شده است و انتظار میرود در آینده نه چندان دور راه خود را در درمان مبتلایان به کاهش شنوایی حسی ـ عصبی باز کند.

در مطالعه مروری حاضر، با توجه به اهمیت آشنایی خوانندگان با مشخصه‌های این رویکرد نوین در پزشکی، نویسندگان در ابتدا به مبانی زیست شناسی سلولهای بنیادی و سپس کاربرد آنها در درمان بیماریهای شنوایی در تحقیقات تجربی پرداخته‌اند.

کلمات کلیدی: پیوند سلولی، سلولهای بنیادی، گوش داخلی، موش صحرایی

مقدمه

مبانی زیست شناسی سلولهای بنیادی

سلولهای بنیادی دسته‌ای از سلولهای پیش ساز بافتهای نابالغ هستند که دارای قابلیت تجدید خودبخودی (self-renewal) یا تکثیر (proliferation) و همچنین تمایز به طیفی از انواع مختلف سلولی در شرایط مناسب هستند. به طور کلی، این سلولها در داشتن خصوصیات زیر مشترک هستند(۳-۱):

۱ـ توان بالای تجدید خودبخودی.

۲ـ قدرت تمایز چندگانه (multi-potent differentiation).

۳ـ قابلیت کشت در محیط خارج از بدن جهت استفاده در مهندسی بافت.

۴ـ قابلیت استحاله و تغییر تمایز (plasticity/ trans-differentiation).

اساس طبقه‌بندی سلولهای بنیادی همچنان در حال تحول و دگرگونی است. بر مبنای توان تمایز، این سلولها را در حال حاضر می‌توان به چهار گروه دسته بندی کرد: ۱) totipotent؛ ۲) pluripotent؛ ۳) multipotent و ۴) oligopotent یا monopotent (جدول ۱).

سلولهای بنیادی totipotent به طور کلی توان تمایز به سلولهای هر سه لایه اصلی رویانی (اکتودرم، مزودرم، اندودرم) را دارا هستند. به طوریکه یک سلول totipotent میتواند در صورتیکه در داخل یک رحم سالم کاشته شود به یک جاندار کامل واجد دستگاه عصبی مرکزی و محیطی تبدیل شود. در پستانداران، تنها سلولهای تخم

۱ـ استاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، دانشکده پزشکی، گروه گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن، مرکز آموزشی-درمانی حضرت رسول(ص)
۲ـ استادیار، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، دانشکده پزشکی، گروه گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن، مرکز آموزشی- درمانی ۵۰۱
۳ـ دکتری حرفه‌ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی (* نویسنده مسئول)
تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۳۰۳۷۴ آدرس الکترونیک: efayazzadeh@razi.tums.ac.ir

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول ۱- طبقه بندی سلولهای بنیادی بر اساس قدرت تمایز آنها

پتانسل سلولی	منشأ	بافت هدف
totipotent	تخم لقاح یافته	تمام انواع سلولها
pluripotent	رویان اولیه	اغلب انواع سلولها بجز رده های سلولی جنسی
multipotent	رویان / مغز استخوان	انواع متعدد سلولها
oligopotent	بافتهای بالغ	چند نوع سلول
monopotent	بافتهای بالغ	تنها یک نوع سلول

و بلاستومرهای مراحل اولیه تقسیم سلولی (cleavage) در زمره سلولهای بنیادی totipotent قرار می گیرند. با پیشرفت تمایز، زیگوتها (سلولهای بنیادی totipotent) سلولهای لایه‌های داخلی و خارجی را تشکیل می دهند. سلولهای لایه داخلی می توانند به هر نوعی از یاخته‌های بدن تبدیل شوند، هر چند این امر در مورد سلولهای لایه خارجی که جفت را تشکیل خواهند داد، عملاً صادق نیست. سلولهای لایه داخلی، سلولهای بنیادی pluripotent نامیده می شوند که با تداوم روند تقسیم، اختصاصی شده و به پیش سازهای بافتهای گوناگون تبدیل می‌شوند. سلولها در این مرحله multipotent نام دارند. به بیان دیگر، می توانند به انواع مختلف سلولهای یک ارگان بخصوص متمایز شوند. برای مثال، سلولهای بنیادی خونساز (HSCs) می توانند به RBCها، WBCها، و یا پلاکتها تبدیل شوند. سلولهای بنیادی oligopotent یا monopotent می توانند به چند یا تنها یک نوع محدود از انواع سلولهای اختصاصی تبدیل شوند. برای مثال سلولهای بنیادی مزانشیمی (MSCs) می توانند به استخوان، عضله، چربی یا انواع دیگر بافت همبند تبدیل شوند(۱، ۴-۶).

سلولهای بنیادی را می توان بر مبنای مبدأ و ویژگیهای زیستی آن به : ۱) سلولهای بنیادی رویانی(embryonic)؛ و ۲) سلولهای بنیادی بالغ طبقه بندی کرد. سلولهای بنیادی رویانی (ESCs) از توده لایه داخلی بلاستوسیست مشتق می شوند. تنها یک سلول بنیادی رویانی با دارا بودن قدرت بسیار بالای تمایز می تواند به بیش از ۲۰۰ نوع سلول و بدین ترتیب به انواع مختلف بافتها و ارگانها متمایز شود. استفاده از این نوع سلولها در حیطه پزشکی، موضوع بسیار داغ سالهای اخیر بوده است. سلولهای بنیادی رویانی از یک طرف در محیط کشت برای مدتهای طولانی از توانایی تکثیر در فاز تمایز نیافته برخوردارند و از طرف دیگر در صورت وجود شرایط مطلوب قادر هستند به هر نوع بافتی متمایز شوند(۱، ۷-۹). از این رو در حیطه پیوند اعضا، به این سلولها بعنوان یک منبع جدید و مورد اطمینان از سلولهای دهنده (donor cells) توجه فراوان می‌شود. سلولهای بنیادی رویانی را می توان از سه منبع بدست آورد:

۱- جنین‌های سقط شده (سلولهای بنیادی جسد).

۲- رویان‌های بجا مانده از اعمال جراحی(رویان‌های بدور ریخته شده).

۳- رویان‌هایی که در آزمایشگاه تنها به منظور تولید سلولهای بنیادی به عمل می آیند (رویان‌های تحقیقاتی).

با وجود این، مسایل اخلاقی چندی علیه استفاده از سلولهای بنیادی رویانی در انسان مطرح می‌باشد، بخصوص اگر این فرآیند نیازمند از بین بردن رویانی باشد که به آن به عنوان یک انسان بالقوه زنده نگریسته می‌شود. هر چند در برابر مخالفتهایی که با استفاده از سلولهای بنیادی رویانی انسانی می‌شود، دیدگاهی هم وجود دارد که استفاده از آنها را بخاطر اثرات درمانی فوق العاده آنها، بر مشکلات اخلاقی موجود ارجح می‌داند. بنابر قانونی که در سال ۲۰۰۱ در ایالات متحده وضع شده است، انجام پژوهش‌ها توسط محققین تنها محدود به استفاده از رده‌های سلولی بنیادی موجود خواهد بود، به طوریکه ایجاد رده‌های سلولی جدید مجاز نخواهد بود. موانع بالقوه دیگری در برابر استفاده از سلولهای بنیادی رویانی وجود دارند که از مهمترین آنها می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- نیاز گیرندگان پیوند به دریافت داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بخاطر آلوژنیک بودن سلولهای بنیادی رویانی.

۲- احتمال بروز تومور در اثر تقسیم و تمایز کنترل نشده سلولهای بنیادی رویانی.

در صورتیکه در کلونی سلولهای بنیادی رویانی پیوند شده کماکان تعدادی از سلولهای totipotent تمایز نیافته حضور داشته باشند، احتمال بروز تراتوم وجود دارد. Thomson و همکارانش در سال

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

۱۹۹۸ پس از تزریق سلولهای بنیادی رویانی انسانی به موشهای مبتلا به SCID (نقص ایمنی مختلط شدید) متوجه تشکیل تراتوم (تومورهای حاوی آمیزه‌ای از انواع سلولهای انسانی تمایز یافته متعلق به لایه‌های رویانی اکتودرم، مزودرم و اندودرم) شدند(۱۰). در حال حاضر پیوند سلولهای برگرفته از سلولهای بنیادی رویانی یک تکنیک نسبتاً نو به شمار می‌رود که تاکنون تجربه زیادی در مورد آن وجود ندارد(۱).

سلولهای بنیادی بالغ، سلولهای تمایز نیافته‌ای هستند که در یک بافت یا ارگان تمایز یافته بخصوص وجود دارند و می‌توانند به سلولهای اختصاصی همان بافت یا ارگانی تبدیل شوند که از آن منشأ گرفته‌اند. قابلیت این سلولها در تجدید خودبخودی و تمایز هدایت شده به بافتها و ارگانهای اختصاصی امکان حفظ ثبات عملکرد آنها را فراهم می‌آورد(۱۱). منابع سلولهای بنیادی بالغ نه تنها بافتهای تجدیدپذیری از قبیل مغز استخوان، خون و اپیدرم را در بر می‌گیرد، بلکه شامل بافتهای غیر قابل تقسیم مانند مغز، کبد و قلب نیز می‌شود.

بکارگیری سلولهای بنیادی بالغ به صورت پیوند اُتولوگ در مقایسه با پیوند همولوگ سلولهای بنیادی رویانی، مشکلات عمده اخلاقی یا ایمونولوژیک که پیشتر مطرح شد را ندارد. لیکن توانایی این سلولها در تکثیر و تمایز در برابر سلولهای بنیادی رویانی بسیار کمتر می‌باشد(جدول ۲). به علاوه، شناسایی، جداسازی و خالص سازی این نوع سلولها اغلب مشکل است و تعداد آنها جهت استفاده در پیوند کافی نیست، بطوریکه پیش از عمل پیوند باید تعداد آنها را در آزمایشگاه به میزان زیادی گسترش داد. برای مثال در هر ۱۰۰۰ تا ۵۰۰۰ سلول مغز استخوان (BMCs) تنها یک عدد سلول بنیادی خونساز (هماتوپویتیک) وجود دارد. نهایتاً سلولهای بنیادی بالغ بر خلاف سلولهای بنیادی رویانی به طور نامحدود در محیط کشت تکثیر نمی‌شوند(۱، ۱۲).

واژهٔ سلولهای بنیادی بر مبنای توانایی تجدید خودبخودی مداوم آنها (تکثیر) و قابلیت تبدیل آنها(از دو جنبهٔ ریخت شناسی و عملکردی) به سلولهای سوماتیک اختصاصی(تمایز) تعریف میگردد. سلولهای بنیادی به میزان فراوان در رویان وجود دارند و تعداد آنها بعد از تولد به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد(۲). با وجود این، در بعضی از بافتها که با سرعت زیادی رشد می‌کنند و تجدید می‌شوند، تعداد قابل ملاحظه‌ای از سلولهای بنیادی وجود دارند که می‌توانند در هنگام نیاز بافتها به رشد، تجدید یا ترمیم به جریان خون وارد شوند. همانطور که پیشتر اشاره شد، به طور کلی، سلولهای بنیادی بافتهای رویانی در مقایسه با سلولهای بنیادی موجود در بافتهای بالغ از پتانسیل بالاتری برای رشد و تمایز برخوردارند. به صورت نظری میتوان گفت سلولهای بنیادی رویانی قادر هستند هر نوعی از سلولهای موجود در بافتهای بالغ را تولید نمایند. به این ظرفیت بالای تمایز، totipotency یا pluripotency اطلاق می‌گردد. سلولهای بنیادی بالغ ظرفیت پائین تری برای تمایز دارند و معمولاً تنها انواع معدودی از رده‌های سلولی را تولید می‌کنند، از این رو به آنها سلولهای بنیادی multipotent یا oilgopotent گفته می‌شود. سلولهای بنیادی موجود در بعضی از بافتهای بالغ تنها قادر هستند یک نوع از سلولهای سوماتیک را ایجاد نمایند، لذا به آنها سلولهای monopotent گفته می‌شود(۱، ۱۳).

فرآیند تمایز عمدتاً پیچیده بوده و اغلب به مراحل متعددی احتیاج دارد. بنابراین، انواع حد واسط فراوانی از سلولهای بنیادی نسبتاً تمایز یافته وجود دارند که متعهد به ایجاد رده‌های سلولی بخصوصی میباشند. به این سلولهای نسبتاً تمایز یافته، سلولهای پیش ساز (progenitor) گفته می‌شود؛ بعنوان مثال، سلولهای پیش ساز اندوتلیال (EPCs) در جریان خون سیستمیک می‌توانند در زمان مناسب به سلولهای اندوتلیال بالغ تمایز یابند و در هنگام آسیب لایه اندوتلیوم شریانها در اثر پدیدهٔ آتراسکلروز، جایگزین سلولهای مرده یا در حال مرگ گردند(۱، ۱۴).

جدول ۲- مقایسه سلولهای بنیادی رویانی با بالغ از نظر ملاحظات اخلاقی، ویژگی‌های زیستی و قدرت تمایز به بافت هدف

نوع سلول	میزان دسترسی	پتانسیل تمایز	ایمنی زایی	تومور زایی
سلولهای بنیادی بالغ	زیاد	کم	زیاد	کم
سلولهای بنیادی رویانی	محدود	زیاد	کم	زیاد

پیوند سلولهای بنیادی به گوش داخلی

اختلالات شنوایی زندگی حدود یک میلیارد انسان را در سراسر دنیا تحت تأثیر قرار میدهد. از هر ۸۵۰ کودک به دنیا آمده، یک نفر کاملاً ناشنوا به دنیا می‌آید. کاهش شنوایی پیشرونده که با افزایش سن ارتباط دارد، بر بیش از نیمی از تمام افراد با سن بالای ۶۰ سال اثر میگذارد. در بیشتر از ۸۰٪ موارد، علت این امر به طور مستقیم یا غیر مستقیم با تخریب و مرگ سلولهای موئی حسی و نورونهای گانگلیون مارپیچی(SGN) مرتبط است. از آنجائیکه اپیتلیوم حسی دهلیزی نیز در گوش داخلی قرار گرفته است آسیبهای پیشرونده حسی که موجب اختلالات حرکتی می‌شوند به همین میزان در سالمندان شایع هستند(۱۵).

پیوند سلولهای بنیادی در سالهای اخیر جهت ترمیم بافتهای آسیب دیده گوش داخلی (سلولهای مویی و نورونهای شنوایی) مطرح شده است(۱۵-۲۱). این نوع درمان بی شک جبهۀ جدیدی را در درمان امراض گوش داخلی در بیمارانی که از کاهش شنوایی اولیه یا ثانویه (به داروها، آسیب صوتی و ...) رنج می‌برند خواهد گشود(۱۵).

انتخاب نوع مناسب سلول بنیادی کلید موفقیت درمان با این روش خواهد بود. برای آنکه ترمیم یا نوزایی بافت به طور مؤثر و کارآمد صورت گیرد، سلولهای مورد استفاده در پیوند باید از مشخصات زیر برخوردار باشند(۳):

۱ـ قدرت بالای بقا و تکثیر (به طوریکه قادر به رسیدن به مناطق آسیب دیده، زنده ماندن و تکثیر در آن نواحی را داشته باشند).

۲ـ قدرت بالای تمایز (به طوریکه این سلولها قادر به تمایز به بافتهای بالغ مشخص و کمک در جهت ترمیم سلولهای گوش داخلی را داشته باشند).

۳ـ قدرت بالای جایگزینی و هماهنگی با سلولهای میزبان که در محل پیوند وجود دارند (بطوریکه این سلولها بعد از پیوند قابلیت شرکت در ساختار طبیعی گوش داخلی و انجام عملکرد مشابه سلولهای ارگان کورتی و عصبی شنوایی را به طور مؤثری داشته باشند).

همانطور که پیشتر ذکر شد، سلولهایی که در مطالعات تجربی برای این منظور می توانند به کار گرفته شوند عبارتند از سلولهای بنیادی رویانی (که سلولهای بنیادی عصبی، سلولهای گانگلیون ریشۀ خلفی و رده‌های سلولی نامیرای حلزون immortalized cochlear) cell lines) نیز در آن زمره قرار میگیرند) (۱۵-۱۸، ۲۰، ۲۲) و بالغ (شامل سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، سلولهای بنیادی مزانشیمی موجود در خون محیطی، سلولهای بنیادی عصبی، سلولهای گوش داخلی، و سلولهای پیش ساز بویایی)(۱۶، ۱۷، ۲۳-۲۸). لازم به ذکر است که منشأ سلولهای بنیادی مزانشیمی خون محیطی باز هم همان سلولهای موجود در مغز استخوان است که با استفاده از داروهایی مانند G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor یا فیلگراستیم) به داخل جریان خون در گردش سرازیر میشوند.

هر یک از این انواع سلولها، ویژگیهای زیستی منحصر به فردی دارد که استفاده از آن با محاسن و معایبی همراه است؛ از این رو، انتخاب مناسبترین نوع سلول بنیادی جهت استفاده آتی احتمالی در مبتلایان به اختلالات شنوایی موضوع مهمی است که در مطالعات تجربی باید مورد بررسی قرار بگیرد.

تعیین غلظت و دوز مطلوب سلول جهت پیوند به گوش داخلی نیز موضوع مهم دیگری است که باید به آن توجه شود. معمولاً غلظت محلول PBS حاوی 10^5cells/µl در نظر گرفته میشود. تعداد سلولهای تزریق شده نیز در مطالعات مختلف از 10^4سلول (۰/۱ µl) تا 10^6سلول(۱۰ µl) ذکر شده است(۱۵، ۱۸، ۱۹، ۲۱). در بعضی از مطالعات به منظور پیشگیری از بروز پدیده رد پیوند از داروی سیکلوسپورین(جهت سرکوب سیستم ایمنی) به همراه یک آنتی بیوتیک (مانند داکسی سیکلین جهت احتراز از بروز عفونت) استفاده شده است(۱۸، ۲۰، ۲۵).

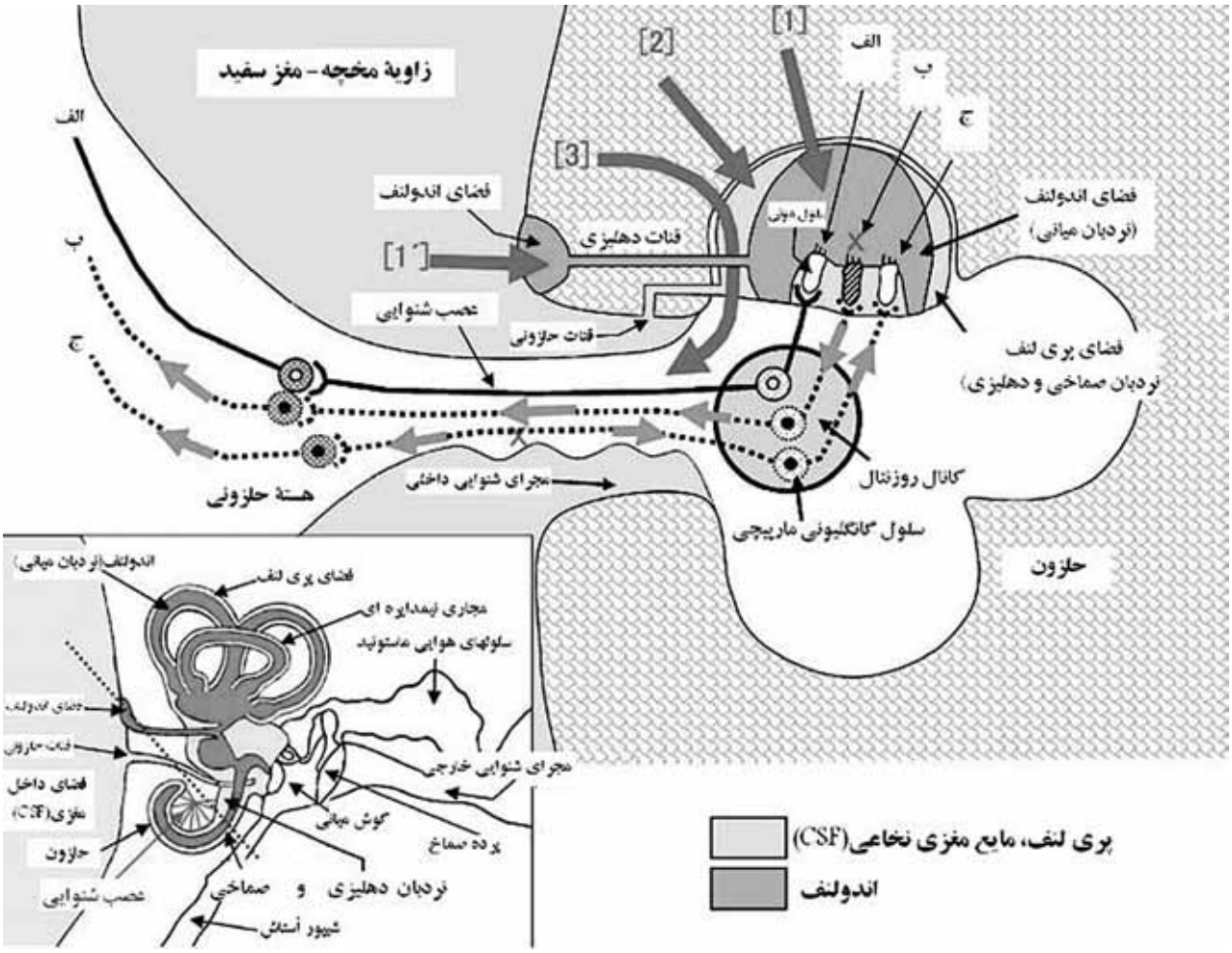
روش‌های پیوند سلول بنیادی به گوش داخلی موش صحرایی

لازمۀ پیوند سلول‌های بنیادی در درمان آسیبهای برگشت ناپذیر سلولهای مویی و عصبی که با ناشنوایی دائمی همراهند، تلقیح این سلولها در ناحیۀ هدف با حداقل آسیب و تروما به بافت میزبان (گیرنده پیوند) می‌باشد(۱۵). بافت هدف در این موارد معمولاً همان محل وجود ضایعه است. انجام این مهم در گوش داخلی بخاطر ساختار بسیار اختصاصی و پیچیده آن بسیار سخت است.

گرچه سلولهای مویی هدف مهم و اساسی برای پیوند و جایگزین کردن سلولی هستند، لیکن باید بخاطر داشت این سلولها در جایگاه ویژه‌ای در مرز بین حفرات حلزون قرار گرفته‌اند که اندولنف و پری لنف آنرا احاطه کرده است. حفظ اختلاف ترکیب یونی میان این مایعات جهت برقرار ماندن پتانسیل داخل حلزونی و ایجاد نیروی لازم برای انتقال صوت لازم است(۱۵، ۲۹).

تکنیکهایی که در حال حاضر برای جراحی حلزون به کار می‌روند (شکل ۱)، غشاهای میان این حفرات را از بین می‌برند که این امر می‌تواند به شنوایی بیماران لطمه بزند یا در بدترین حالت حتی همان میزان شنوایی اندک باقیمانده را نیز از بین ببرد. این موضوع نه تنها درباره پیوند سلول(۱۶، ۱۷، ۳۰-۳۳)، بلکه درباره تلقیح وکتورهای مورد استفاده در ژن درمانی نیز صادق است(۱۷، ۳۲).

یک راه حل جایگزین، تجویز مواد به داخل فضای اندولنف از طریق قنات دهلیزی (vestibular aqueduct) است(شکل ۱، رویکرد [۱′])، گرچه این روش هم می‌تواند ساختار اندولنف را در معرض آسیب قرار دهد. عیب دیگر این روش آن است که مواد تزریق شده ممکن است نه تنها وارد حلزون بلکه وارد بخش دهلیزی لابیرنت غشایی نیز بشوند (شکل ۱) (۱۵).



شکل ۱- نمای شماتیک مسیرهای عملکردی عصب شنوایی در حالتهای طبیعی(الف) و پاتولوژیک(ب، ج) همراه با رویکردهای پیوند سلول یا مواد محرک رشد عصبی به داخل لابیرنت غشایی که تا کنون گزارش شده‌اند([۱]، [۱′]، [۲]، [۳]). در حالت طبیعی(الف)، نورونهای دوقطبی شنوایی از سمت دیستال با سلولهای موئی و از سمت پروگزیمال با سلولهای هستهٔ حلزونی سیناپس میکنند. در هنگام آسیب سلولهای موئی(ب، علامت * و سلول موئی هاشور زده)، روند تخریب به سمت نورونهای گانگلیون مارپیچی و سلولهای هستهٔ حلزونی پیش میرود(ب، فلشهای یک طرفه). در هنگام آسیب عصب شنوایی(ج) در زاویهٔ بین مخچه و مغز سفید(علامت * در وسط شکل)، تخریب عصب همانطور که با فلشهای در هر دو سمت علامت * در مسیر ج نشان داده شده است، به طور دوطرفه پیشرفت میکند. در هنگامیکه غشاهای محصورکنندهٔ فضاهای مایع پری لنف یا اندولنف به طور مکانیکی صدمه میبینند(مداخلات [۱]، [۱′]، [۲]، [۳])، شنوایی مختل میشود. در گوشهٔ پائین سمت چپ نمای سه بعدی استخوان گیجگاهی نمایش داده شده است. نقطه چین، مقطع عرضی شکل اصلی را مشخص کرده است.

راه حل دیگر، استفاده از سیستمهای میکروپرفیوژن و پمپ‌های اسموتیک است که می‌توانند برای تجویز مواد مختلف از قبیل سلولها، وکتورهای ویروسی یا داروهای فارماکولوژیک به داخل فضای پری لنف به کار روند (شکل ۱، رویکرد[۲]) (۳۰، ۳۴). اگرچه از خطر ایجاد صدمهٔ مستقیم به ساختارهای اندولنف با این روش کاسته می‌شود، لیکن بعلت امکان ایجاد فیستول مایع پری لنف احتمال بروز آسیب شنوایی کماکان وجود دارد(۳۵). همچنین خطر بالقوه دیگری در تکنیک تزریق به داخل پری لنف مطرح است؛ بدین روی که مواد تزریق شده می‌توانند به داخل قنات حلزون وارد شوند (شکل ۱) و از آنجا از طریق مایع مغزی نخاعی (CSF) به گوش مقابل روند و موجب بروز اثرات ناخواسته گردند(۱۵).

روش دیگری که بیشتر به صورت غیر مستقیم به کار میرود، استفاده از روزنهٔ پنجره گرد بعنوان محل قرار دادن مواد قابل انتشار می‌باشد(۳۳). با وجود این، انتشار مواد با این روش تنها به دورهای قاعده‌ای حلزون محدود می‌شود و بعلاوه ارزیابی دوز دارویی که به فضای پری لنف تلقیح می‌شود عملاً مقدور نیست. از طرف دیگر مواد غیر قابل انتشار مانند سلولها را نمی‌توان با این روش به داخل لابیرنت غشایی انتقال داد(۱۵).

روش دیگر، پیوند سلولها به داخل مدیولوس یا تنه عصب شنوایی است که به لابیرنت غشایی صدمه می‌زند و لذا با خطر بروز آسیب شنوایی همراه است (شکل ۱، رویکرد[۳]) (۱۸، ۲۴).

اخیراً Sekiya و همکاران روش نوینی را در مدل حیوانی موش صحرایی ابداع کرده‌اند که در آن پیوند سلول با حداقل آسیب به عملکرد حلزون همراه است. در این روش، عمل پیوند به بخش مئاتوس شنوایی داخلی (IAM) عصب شنوایی صورت می‌گیرد. جهت آزمایش این مدل، سلولهای بنیادی رویانی به بافت عصبی آسیب دیده و سالم پیوند شدند. مشاهده شد که سلولهای پیوند شده در طول مسیر کامل عصب شنوایی آتروفیک و حتی به داخل کانال روزنتال (RC) که محل قرارگیری سلولهای گانگلیون مارپیچی (سلولهای گانگلیون شنوایی) است و در نهایت به دوردست ترین ناحیهٔ دستگاه عصبی شنوایی که همان نردبان میانی (scala media) می‌باشد مهاجرت کردند. رسیدن سلولهای پیونده شده به محل طبیعی سلولهای مویی بدان معناست که روش مذکور برای جایگزینی سلولهای مویی و اعصاب حسی بدون وارد کردن آسیب مشهود به تعادل طبیعی اندولنف و پری لنف عملی است(۱۵).

پیش از ذکر روش تزریق سلول ذکر مقدمه‌ای دربارهٔ مسیرهای عملکردی عصب شنوایی در شرایط نرمال و پاتولوژیک ضرورت دارد:

در شرایطی که حلزون و عصب شنوایی سالم باشند، نورونهای گانگلیون مارپیچی از طرف دیستال با سلولهای مویی و از سمت پروگزیمال با سلولهای هستهٔ حلزونی سیناپس می‌کنند (شکل ۱، الف) (۱۵). با وجود این، اختلالات گوناگونی در انتقال عصبی می‌تواند رخ دهد. برای مثال در هنگام آسیب سلولهای مویی (در موارد اتوتوکسیسیتهٔ ناشی از تجویز آمینوگلیکوزیدها یا تحریک بیش از حد صوتی)، نورونهای گانگلیون مارپیچی به طور ثانویه از بین می‌روند (شکل ۱، ب) (۳۶–۳۸). مورد دیگر، وجود پاتولوژی اولیه در عصب شنوایی است (مانند آنچه که در نوروپاتی شنوایی یا آسیب جراحی مستقیم حین برداشتن شوانوم دهلیزی دیده می‌شود). در چنین شرایطی، نابودی نورونهای گانگلیون مارپیچی از طریق آسیب رتروگراد عصب شنوایی اتفاق می‌افتد (شکل ۱، ج) (۳۶، ۳۷، ۳۹). در هر دو این شرایط، آسیب از اعصاب می‌تواند به هستهٔ حلزونی و هستهٔ راه فوقانی دستگاه عصبی شنوایی منتقل شود (شکل ۱، ب، ج) (۴۰). عنصر مشترک تمام این اختلالات از بین رفتن اعصاب گانگلیون مارپیچی است (۳۶، ۳۷).

پیوند سلولهای بنیادی به مئاتوس شنوایی داخلی(۱۵)

پس از انجام اقدامات معمول بیهوشی و رعایت استانداردهای عمل جراحی، با بهره گیری از میکروسکوپ جراحی، عمل کرانیکتومی نمونه‌های موش صحرایی در ناحیه تحت پس سری (suboccipital) انجام شده و اعصاب هفتم و هشتم جمجمه‌ای در مئاتوس شنوایی داخلی شناسایی می‌شوند. سپس عصب شنوایی در زاویهٔ بین مخچه و مغز سفید (cerebello-pontine angle) با استفاده از یک الکترود ثبت کننده فشار (compression-recording electrode) با قطر ۲۰۰ μm که به یک دستگاه micromanipulator (مجهز به موتور ضربانی) متصل است، به تدریج و با حرکت الکترود له میشود. پتانسیل عمل عصب شنوایی به طور پیوسته در طول انجام این فرآیند پایش میشود. پس از چهار هفته، نمونه‌ها مجدداً بیهوش شده و با بازکردن محل عمل کرانیکتومی قبلی، سلولها در همان قسمتی از عصب شنوایی

که پیشتر له شده است تزریق میشوند. قبل از عمل پیوند سلولی، کپسول بافت همبند تنهٔ عصب شنوایی در ناحیهٔ مئاتوس برش داده میشود تا تماس کافی میان رشته‌های عصب شنوایی آتروفیک و سلولهای پیوند شده برقرار شود. عمل پیوند سلولها(5×10^5 سلول در۵ میکرولیتر از محلول PBS) از طریق یک لوله سیلیکای متصل به یک دستگاه microinjenctor در عرض۵ دقیقه انجام می‌شود. در حین انجام عمل تزریق سلول، محل پیوند باید با تکهٔ کوچکی از اسفنج ژلاتینی قابل جذب و سپس فیبرین گلو پوشانیده شود تا از پراکندگی سلولهای پیوند شده جلوگیری شود. در این مطالعه از داروهای سرکوب کنندهٔ سیستم ایمنی استفاده نشده است.

ردیابی سلولهای تزریق شده به بافت در مطالعات پس از مرگ (post-mortem)

سلولها را پیش از تزریق می‌توان در محیط کشت با ماده‌ای به نام برمو دِاُکسی یوریدین (BrdU) نشاندار کرد(۲۳). این ماده در هنگام تقسیم سلول جای باز تیمین را در ساختار DNA می‌گیرد و از این رو، سلولهای نشاندار شده با آن در مطالعات آسیب شناختی پس از مرگ با استفاده از آنتی بادی که بر ضد BrdU به کار گرفته میشود و یک ترکیب فلوئورسنت با روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) توسط میکروسکوپ فلوئورسنت یا confocallaser و یا روش فلوسیتومتری قابل ردیابی‌اند.

تمایز سلولهای بنیادی تزریق شده به گوش داخلی

سلولهای تمایز یافتهٔ ارگان کورتی از قبیل استرئوسیلیا، سلولهای موئی (داخلی و خارجی) و سلولهای عصبی قادر به بیان نشانگرهای اختصاصی هستند که با بکارگیری آنتی بادیهای مونوکلونال می توان آنها را تشخیص داد. در واقع با شناسایی سلولهای BrdU(+) در بافت که از نظر یک یا چندین نوع از این نشانگرهای اختصاصی نیز مثبت باشند می‌توان تمایز سلول بنیادی پیوند شده را به سلولهای اختصاصی ارگان کورتی یا سلولهای عصبی مورد تایید قرار داد. نشانگرهای اختصاصی انواع سلولهای گوش داخلی، غلظت بهینه و منشأ تهیه آنها در جدول۳ ذکر شده است(۲۳).

جدول ۳- مارکرهای اختصاصی انواع سلول، غلظت بهینه و منبع تهیه آنها

ردیف	مارکر	نوع سلول	رقت آنتی بادی	نوع آنتی بادی	سازنده
۱	myosin VIIA	سلول مویی و استرئوسیلیا	۲۰۰- ۱:۱۰۰	پلی کلونال خرگوش	Novus Biologicals
۲	calretinin	سلول مویی داخلی و استرئوسیلیا	۱:۱۴۰۰	پلی کلونال خرگوش	Swant
۳	Prestin	سلول مویی خارجی	۸۰:۱	پلی کلونال بز	Santa Cruz
۴	math 1	هسته سلول مویی	۱۰۰- ۱:۵۰	پلی کلونال خرگوش	Abcam
۵	Espin	استرئوسیلیا	۱: ۵۰	مونو کلونال موش	BD Transduction Laboratories
۶	phalloidin	سلول مویی و استرئوسیلیا	۱: ۵۰	ثانویه نشاندار	Molecular Probes
۷	FM1-43	سلول مویی و استرئوسیلیا	۵μg/ml	رنگ استیریل	Molecular Probes
۸	ß_III_tubulin	جسم عصبی و نوریت‌ها	۱:۱۰۰	مونو کلونال خرگوش	Sigma
۹	Keratin	سلولهای اپتیلیال	۱:۴۰۰	پلی کلونال خرگوش	Chemicon
۱۰	pax-6	سلولهای sustentacular ، سلولهای غدد بویایی	۱:۲۰۰	پلی کلونال خرگوش	Dako
۱۱	glial fibrillary associated protein	آستروسیتها و دیگر سلولهای گلیال	۱:۸۰۰	پلی کلونال خرگوش	Chemicon
۱۲	Neuro- fillamemt 68kd	سلوهای عصبی	۱:۱۰۰	پلی کلونال خرگوش	Chemicon

روش دیگری که جهت ردیابی سلولهای بنیادی پیوند شده می تواند استفاده شود، دستکاری ژنتیکی آنها به منظور بیان پروتئین فلوئورسنت سبز تقویت شده (EGFP) است. سلولهایی که این پروتئین را بیان می کنند می توان در مطالعات پس از مرگ توسط آنتی بادی اولیهٔ پلی کلونال خرگوشی ضد آن (anti-EGFP) شناسایی کرد(۱۵، ۱۸-۲۲، ۲۴، ۳۲، ۳۳، ۴۱-۴۴).

روش دیگر، ردیابی سلولهای بنیادی در محیط داخل بدن (in vivo) است. برای این منظور سلولهای بنیادی را به ریز ذرات و نانوذرات حاوی ترکیبات اکسیدی آهن مانند (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) USPIO و (monocrystalline iron oxide nanoparticles) MION متصل کرده و سپس آنها را تا چند روز پس از تزریق، به روش MRI در داخل بدن شناسایی و ردیابی می کنند(۴۵-۴۶).

از طرف دیگر، سلولهای بنیادی را می توان قبل از انجام عمل پیوند تا درجاتی به سلولهای اختصاصی بافت هدف تمایز داد. برای این منظور فاکتورهای رشد متعددی وجود دارند که میتوانند به صورت مستقیم یا غیر مستقیم منجر به تکثیر، تمایز و بقای سلولهای اپیتلیوم گوش داخلی شوند. از این میان مطالعات بسیاری روی نوروتروفین -۳ (NT-۳) و فاکتور نوروتروفیک مشتق مغزی (BDNF) صورت گرفته که توسط سلولهای موئی ترشح شده و بر گیرنده‌های تیروزین کیناز(به ترتیب trk B و trk C) اعصاب حسی عمل مینمایند(۱۶). این دو ماده در رشد و تمایز طبیعی سلولهای حسی و عصبی گوش داخلی از نقش اساسی برخوردارند(۱۷، ۴۷). از دیگر فاکتورهای رشد که نقش آنها در القای تکثیر و تمایز سلولهای حسی و عصبی گوش داخلی مورد آزمایش قرار گرفته است می توان به GDNF، EGF/TGF-α، TGF-β۱، NGF، bFGF، IGF-۱، انسولین و اسید رتینوئیک اشاره کرد(۱۶، ۱۷، ۲۲، ۴۱، ۴۷-۵۱). عامل دیگری نیز از توانایی بالقوه‌ای در تمایز سلولهای بنیادی رویانی به سمت سلولهای عصبی برخوردار است که به آن فعالیت القایی برگرفته از سلولهای استرومایی (SDIA) گفته میشود. برای این منظور سلولهای بنیادی رویانی در محیط کشت حاوی سلولهای استرومایی PA۶ که از مغز استخوان جمجمه موش نوزاد برگرفته شده‌اند قرار داده میشوند تا به سلولهای عصبی متمایز گردند(۱۷). امکان استفاده از سلولهای بنیادی رویانی کشت داده شده به روش SDIA به منظور ترمیم ضایعات نورونهای گانگلیون مارپیچی در مطالعات حیوانی گوناگونی مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج حاصل از این مطالعات مؤید بیان نشانگرهای اختصاصی عصبی توسط سلولهای پیوند شده چند هفته پس از تزریق و بهبود پاسخ شنوایی ساقهٔ مغز (ABR) در نمونه‌های درمان شده و مهاجرت سلولها به نواحی دوردست سیستم عصبی شنوایی تا مجاورت سلولهای موئی میباشد(۱۵، ۵۲).

بحث و نتیجه گیری

نتایج گزارش شده از پیوند سلولی در درمان ضایعات شنوایی حسی ـ عصبی در مطالعات تجربی امید تازه‌ای را برای رویارویی با این نوع اختلالات در انسان بوجود آورده است. با وجود این، به نظر میرسد هنوز راه بسیار زیادی تا زمان رسیدن این رویکرد به کاربرد بالینی در انسان باقیمانده است. برای اثبات اثربخشی پیوند سلول در اختلالات شنوایی علاوه بر ترمیم ساختاری سلولهای حسی و عصبی، برقراری ارتباطات مؤثر مرکزی و محیطی میان سلولهای عصبی هم باید به وضوح نشان داده شود. انجام مطالعات بیشتری لازم هستند تا مشخص کنند آیا سلولهای پیوندی تمایز یافته قادر به ایجاد ارتباطات معنادار و مؤثر عصبی هستند و آیا این ارتباطات میتوانند به بهبود عملکرد شنوایی منجر شوند یا خیر. یافتن منبع مناسب برای جداسازی سلولهای بنیادی، روش و میزان تمایز آنها پیش از انجام عمل پیوند، دوز تزریق و روش رساندن سلولها به محل ضایعه نیز پرسشهای دیگری هستند که پاسخ به آنها نیازمند انجام مطالعات فراوان است. پژوهشگران در اغلب آزمایشات انجام گرفته، سلول را مستقیماً به داخل حلزون تزریق کرده‌اند(۱۶، ۱۷، ۱۸، ۲۴، ۳۰-۳۴). باید توجه داشت سایر روشهای رساندن سلول به محل ضایعه، از جمله انتقال رتروگراد سلولها از مسیر عصب شنوایی نیز می‌توانند ضمن وارد آوردن ترومای کمتر منجر به افزایش بازدهی در رساندن سلولها به بافت هدف گردند(۱۵).

از جنبهٔ اخلاقی قضیه نیز سؤالات فراوان دیگری مطرح هستند که پیش از کاربرد بالینی پیوند سلولی در بیماریهای گوش داخلی باید به آنها پاسخ داده شود؛ آیا استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی میزبان برای پیوند سلولهای بنیادی لازم است؟ پتانسیل تومورزایی سلولهای تمایز نیافتهٔ پیوند شده تا چه میزان است و تا

چه حدی قدرت کنترل مهاجرت و تمایز سلولها وجود دارد؟ از آنجائیکه مشکلات شنوایی، هرچند در حد بسیار شدید و عمیق، از یک طرف تهدید کننده حیات به شمار نمی‌روند و از طرف دیگر گزینه‌های درمانی دیگری هم (مانند پیوند حلزون) برای آنها وجود دارد، لذا پیش از آنکه رویکردهای نوین از قبیل پیوند سلولی که کاربرد آنها در بالین با نارسائیها، خطرات و ملاحظات اخلاقی همراه است جنبهٔ عملی به خود بگیرند، باید برای حل مسایل فوق الذکر چاره جویی کرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله لازم میدانند از زحمات تمام عزیزانی که در آماده سازی این مقاله همکاری داشته‌اند بخصوص جناب آقای دکتر سلیمانی در مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و همچنین پرسنل محترم واحدهای رایانه و انتشارات دانشگاه علوم پزشکی ارتش سپاسگزاری نمایند.

References

1- Zhang Q, Madonna R, Shen W, Penn E, et al. Stem cells and cardiovascular tissue repair: Mechanism, methods, and clinical applications. Journal of cardiothoracic-Renal Resarch 2006; 1:3-14
2- Vats A, Bielby RC, Tolley NS, et al. Stem cells. Lancet 2005; 366:592-602
3- Perin EC,Geng YJ, Willerson JT. Adult stem cell therapy in perspective. Circulation 2003;107:935-8
4- Hsu CP, Chou KY, Liao LL, et al. Cell therapy for cardiac diseases-bridging basic and clinical science. Acta Cardiol Sin 2004; 20:59-72
5- Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ, et al. Regulatory mechanisms in stem cell biology. Cell 1997; 88:287-98
6- Tsai RY, Kittappa R, McKay RD, et al. Plasticity, niches, and the use of stem cells. Dev Cell 2002; 2:707-12
7- Dinsmore J, Ratliff J, Deacon T, et al. Embryonic stem cells differentiated in vitro as a novel source of cells for transplantation. Cell Transplant 1996;5:131-43
8- Maltsev VA, Wobus AM, Rohwedel J, et al. Cardiomyocytes differentiated in vitro from embryonic stem cells developmentally express cardiac-specific genes and ionic currents. Circ Res 1994;75: 233-44
9- Chandross KJ, Mezey E. In: Mattson MP, Van Zant G, editors. Plasticity of adult bone marrow stem cells. Greenwich, CT: JAI Press; 2001
10- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-7
11- Jiang YH, Jahagirdar BN, Relnhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature 2002; 418:41-9
12- Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. Circ Res 2004; 95:9-20
13- Slack MJ. Stem cells in epithelial tissues. Science 2000; 287:1431-3
14- Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells, characterization and role in vascular biology. Circ Res 2004; 95:343-53
15- Sekiya T, Kojima K, Matsumoto M, Kim TS, et al. Cell transplantation to the auditory nerve and cochlear duct. Experimental Neurology 2006; 198:12-24
16- Holley MC. Application of new biological approaches to stimulate sensory repair and protection. Br Med Bull 2002;63:157-169
17- Bianchi LM, Raz Y. Methods for providing therapeutic agents to treat damaged spiral ganglion neurons. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2004;3:195-199
18- Hu Z, Ulfendahl M, Olivius NP. Central migration of neuronal tissue and embryonic stem cells following transplantation along the adult auditory nerve. Brain Res 2004; 1026: 68-73
19- Kojima K, Tamura S, Nishida AT, Ito J. Generation of inner ear hair cell immunophenotypes from neurospheres obtained from fetal rat central nervous system in vitro. Acta Oto-Laryngol 2004; 26-30
20- Hu Z, Ulfendahl M, Olivius NP. Survival of neuronal tissue following xenograft implantation into the adult rat inner ear. Exp Neurol 2004; 185:7-14
21- Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Endo T, et al. Surgical techniques for cell transplantation into the mouse cochlea. Acta Otolaryngol 2004; Suppl. 551: 43-47
22- Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, et al. Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation. Neuroreport 2003; 14(1): 77-80
23- Doyle KL, Kazda A, Hort Y, McKay SM, Oleskevich S. Differentiation of adult mouse olfactory precursor cells into hair cells inn vitro. Stem Cells 2007; 25:621-627
24- Regala C, Duan M, Zou J, Salminen M, Olivius P. Xenografted fetal dorsal root ganglion, embryonic stem cell and adult neural stem cell survival following implantation into the adult vestibulocochlear nerve. Exp. Neurol 2005; 193: 326–333
25- Hu Z, Wei D, Johansson CB, Holmstrom N, et al. Survival and

neuropathy. Brain 1996;119 (Pt. 3):741-753

40- Morest DK, Kim J, Bohne BA. Neuronal and transneuronal degeneration of auditory axons in the brainstem after cochlear lesions in the chinchilla: cochleotopic and non-cochleotopic patterns. Hear Res 1997;103:151-168

41- Hu Z, Ulfendahl M, Olivius NP. NGF stimulates extensive neurite outgrowth from implanted dorsal root ganglion neurons following transplantation into the adult rat inner ear. Neurobiol Dis 2005;18:184-192

42- Tateya I, Nakagawa T, Iguchi F, Kim TS, et al. Fate of neural stem cells grafted into injured inner ear of mice. J Neuroreport 2003; 14(3): 1677-1681

43- Doetzlhofer A, White P, Lee YS, Groves A, Segil N. Prospective identification and purification of hair cell and supporting cell progenitors from the embryonic cochlea. Brain Research 2006; 1091:282-288

44- Zhai S, Shi L, Wang B, Zheng G, et al. Isolation and culture of hair cell progenitors from post natal rat cochlea. J Neurobiol 2005; 65: 282-293

45- Frangioni JV, Hajjar RJ. In vivo tracking of stem cells for clinical trials in cardiovascular disease. Circulation 2004; 110: 3378-3384

46- Wang YXJ, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents:physiochemical characteristics and applications in MR imaging. Eur Radiol 2001; 11:2319-2331

47- Fritzsch B, Silos-Santiago I, Bianchi LM, Farinas I. The role of neurotrophic factors in regulating the development of inner ear innervation.Trends Neuro Sci1997; 20(4): 159-164

48- Kuntz AL, Oesterle EC. Transforming growth facor alpha with insulin stimulates cell proliferation in vivo in adult rat vestibular sensory epithelium. J Comp Neurol 1998; 399:413-423

49- Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G. Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. Science 1993; 259:1616-1619

50- Ylikoski J, Pirvola U, Virkkala J, Suvanto P, et al. Guinea pig auditory neurons are protected by glial cell line-derived growth factor from degeneration after noise trauma. Hear Res 1998; 124(1-2): 17-26

51- Kawamoto K, Yagi M, Stover T, Kanzaki S, Rapheal Y. Hearing and hair cells are protected by adenoviral gene therapy with TGF-beta 1 and GDNF. Molec Ther 2003; 7(4): 484-492

52- Nakagawa T, Tatsunori S, Tsuyoshi E, Kin TS, et al. J Abstracts Assoc Research Otolaryngol 2004; 27: 349

neural differentiation of adult neural stem cells transplanted into the mature inner ear. Exp Cell Res 2005; 302(1):40-47

26- Kamiya K, Fujinami Y, Hoya N, Okamoto Y, et al. Mesenchymal stem cell transplantation accelerates hearing recovery through the repair of injured cochlear fibrocytes. Am J Pathol 2007;171(1):214-26

27- Jeon SJ, Oshima K, Heller S, Edge AS. Bone marrow mesenchymal stem cells are progenitors in vitro for inner ear hair cells. Mol Cell Neurosci 2007;34(1):59-68

28- Lang H, Ebihara Y, Schmiedt RA, Minamiguchi H, et al. Contribution of bone marrow hematopoietic stem cells to adult mouse inner ear: Mesenchymal cells and fibrocytes. J Comp Neurol 2006;496(2):187-201

29- Bermingham-McDonogh O, Rubel EW. Hair cell regeneration: winging our way towards a sound future. Curr Opin Neurobiol 2003; 13:119-126

30- Brown JN, Miller JM, Altschuler RA, Nuttall AL. Osmotic pump implant for chronic infusion of drugs into the inner ear. Hear Res 1993; 70: 167-172

31- Ito J, Kojima K, Kawaguchi S. Survival of neural stem cells in the cochlea. Acta Oto-Laryngol 2001; 121:140–142

32- Izumikawa M, Minoda R, Kawamoto K, Abrashkin KA, et al. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. Nat Med 2005; 11: 271-276

33- Staecker H, Li D, O'Malley Jr BW, Van De Water TR. Gene expression in the mammalian cochlea: a study of multiple vector systems. Acta Otolaryngol 2001; 121: 157-163

34- Praetorius M, Limberger A, Muller M, Lehner R, et al. A novel microperfusion system for the long-term local supply of drugs to th inner ear: Implantation and function in the rat model. Audio Neurootol 2001; 6: 250-258

35- Minor LB.Labyrinthine fistulae: pathobiology and management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 11: 340-346

36- Sekiya T, Hatayama T, Shimamura N, Suzuki S. An in vivo quantifiable model of cochlear neuronal degeneration induced by central process injury. Exp Neurol 2000;161: 490-502

37- Sekiya T, Yagihashi A, Shimamura N, Asano K, et al. Apoptosis of auditory neurons following central process injury. Exp Neurol 2003; 184:648-658

38- Yagihashi A, Sekiya T, Suzuki S. Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) protects spiral ganglion neurons following auditory nerve injury: morphological and functional evidence. Exp Neurol 2005; 192: 167-177

39- Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, et al. Auditory

Stem Cell Transplantation into Rat Inner Ear

Farhadi M; MD[1], Farzampour SH; MD[2], *Fayazzadeh E; MD[3]

Abstract

Recent advances in regenerative medicine and stem cell therapy has opened new horizons with promising results in treating diseases so far known as incurable. Therapy with stem cells has been considered in treating various disorders encompassing hematologic, cardiovascular, neurologic, dermatologic and orthopedic entities as well as diabetes. Stem cells transplantation has been lately evaluated in treating hearing impairments in experimental studies and it is expected to open its way in treating patients with sensori-neural hearing loss in future. The present study is a review of literature published in medical databases current as of July 2007. Authors in this article has highlighted important characteristics of this novel approach including basics of stem cell biology and its potential application in treating auditory disorders. Despite primary hopeful results from stem cells transplantation in treating hearing impairments in experimental research, there are many questions which should be answered before their being introduced in clinical trials. Finding a proper source for cellular isolation, method of differentiation, way of delivery to the target organ and the right dosing as well as the ethical issues and potential hazards confronted are such challenges which should be first overcome.

Keywords: Cellular transplantation, Inner ear, Rat, Stem cells

1- Professor, Iran University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of ENT, Head & Neck Surgery, Hazrat Rasool Hospital
2- Assistant Professor, Artesh University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of ENT, Head & Neck Surgery, 501 Hospital
3- (*corresponding author) General Practitioner, Artesh University of Medical Sciences, Biotechnology Research Center
Tel: (+9821)- 88630374 E-mail: efayazzadeh@razi.tums.ac.ir