[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره دوازده، اسفند ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۰۷/۰۲
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۱۰/۱۴

بررسی روند پیری سلول‌های بنیادی در طول عمر و راه‌های کند کردن روند آن

سارا کریمی[۱]، ستاره رئوفی[۲]، زهره باقر*[۳]

مقاله مروری

مقدمه: به‌طورکلی پیری پدیده‌ای طبیعی است که در نتیجه یکسری تغییرات در سلول‌های بدن ایجاد می‌شود. از لحاظ تئوری، پیری از زمان تولد شروع شده و در سراسر طول زندگی ادامه دارد. این تغییرات به مرور زمان بر عملکرد سلول‌ها اثر می‌گذارند. در بافت‌های پیر، ظرفیت هم‌ایستایی و ترمیم بافت دچار اختلال می‌شود که به‌علت تغییرات مخرب در سلول‌های بنیادی ویژه بافت، کنام سلول‌های بنیادی و عوامل سیستمی که تنظیم‌کننده فعالیت سلول‌های بنیادی می‌باشند، رخ می‌دهد. درک مسیرهای مولکولی که باعث اختلال در عملکرد سلول بنیادی وابسته به سن می‌شوند، برای گسترش شیوه‌های جدید درمان بیماری‌های ناشی از پیری بسیار حیاتی است. در این مقاله نشانه‌های پیری سلول‌های بنیادی و مسیرهای مولکولی کلیدی که برای پیری سلول‌های بنیادی بافت رایج هستند را مورد بررسی قرار خواهیم داد و شواهد تجربی را در هر کدام از مکانیسم‌ها مورد بررسی قرارداده و روش‌های درمانی و راه‌های مقابله با هر کدام از مکانیسم‌های پیری سلول بنیادی را بررسی می‌کنیم که می‌توانند روند پیری را کند و یا حتی در بعضی موارد متوقف کنند. در نهایت به بررسی روند پیری سه نوع از سلول‌های بنیادی خواهیم پرداخت.

واژه‌های کلیدی: پیری، سلول بنیادی، مکانیسم‌های پیری

ارجاع: کریمی سارا، رئوفی ستاره، باقر زهره. **بررسی روند پیری سلول های بنیادی در طول عمر و راه‌های کند کردن روند آن**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۱۲): ۲۸-۲۲۱۵.

۱- دانشجو کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.
۲- دانشجو کارشناسی ارشد ،دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.
۳- دکتری مهندسی بافت ،مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی و سر و گردن، پژوهشکده سلامت حواس پنجگانه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران،
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن:۶۶۵۵۲۸۲۸-۰۲۱، پست الکترونیکی: baharebagher@gmail.com، صندوق پستی: ۱۴۴۵۴۱۳۱۳۱

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

مقدمه

پدیده پیری با تحولاتی در سطوح میکروسکوپی و ماکروسکوپی بافت همراه می‌باشد و در سطوح مختلف اندام، بافت، سلول و مولکول بروز می‌کند و تقریباً همیشه با اختلال در عملکرد بافت طبیعی و کاهش قابلیت ترمیم و هم‌ایستایی در آسیب‌های وارده به بافت همراه است. تحولات پیری اغلب باعث افزایش احتمال مرگ و میر می‌شود اما لزوماً علت مرگ نیست. در واقع پیری، نتیجهٔ تجمع پیشروندهٔ تغییرات مختلف در بدن می‌باشد که با گذشت زمان، با کاهش تدریجی کارایی بسیاری از اعمال فیزیولوژیک نرمال و ظرفیت حفظ هم‌ایستایی، همراه است (۳-۱). سلول‌های بنیادی در بافت‌ها به سلول‌های تخصص یافته آن بافت تمایز پیدا کرده و برای حفظ جمعیت سلول‌های بنیادی بافت، تکثیر پیدا می‌کنند. پایداری سلول‌های بنیادی برای مدت طولانی در بدن، آن‌ها را مستعد تجمع آسیب سلولی می‌کند که این امر باعث از دست رفتن عملکرد ترمیم، پیری و نهایتاً مرگ سلولی در آن‌ها می‌شود. این تغییرات علت کاهش بازسازی بافت در جانداران پیر می‌باشند. دانستن فرآیندهای مولکولی که بقای سلول‌های بنیادی را کنترل می‌کنند و خودنوزایی و تمایز به رده‌های سلولی را تعیین می‌کنند بسیار حیاتی می‌باشد. در این گزارش، راه‌های شناسایی پیری سلول‌های بنیادی در محیط آزمایشگاهی و مکانیسم های اثرگذار در روند پیری سلول‌های بنیادی را مورد بررسی قرار خواهیم داد (۳). هم‌چنین درباره توان بازگشت این فرآیندها به‌عنوان راه درمانی ممکن برای بیماری‌های مرتبط با سن بحث خواهیم کرد. در انتها به بحث در رابطه با روند پیری در سلول‌های بنیادی گوناگون از جمله سلول‌های بنیادی رویانی، سلول‌های بنیادی القایی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی خواهیم پرداخت.

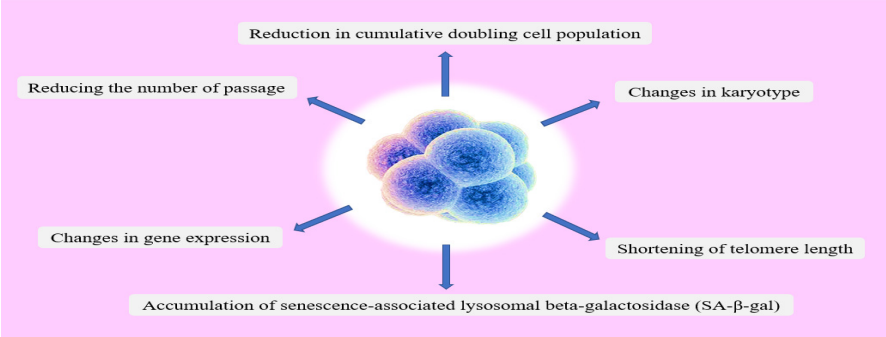
نشانه‌های سلول‌های بنیادی پیر

به‌منظور درمان موثر با به کارگیری سلول‌های بنیادی، ابتدا لازم است که به استانداردسازی روش‌های جداسازی سلول‌های بنیادی و پیاده سازی کنترل کیفی پروتکل‌های سلول بنیادی پرداخته شود. با این‌حال حتی در شرایط کشت سلولی بسیار استاندارد نیز، باید به پدیده پیری در کشت سلولی طولانی مدت توجه شود. از سوی دیگر، کاملاً مشخص نیست که در صورت استفاده از سلول‌های بنیادی از اهداکنندگان پیر به منظور درمان، اثر درمانی مشابهی در مقایسه با اهداکنندگان جوان تر حاصل می‌شود. بنابراین محققان روش‌هایی را برای شناسایی پیری سلول بنیادی گسترش داده‌اند و مهم‌ترین معیارهای ذکر شده در شکل ۱ خلاصه شده است: ۱- کاهش تعداد پاساژها ۲- کاهش در میزان دو برابر شدن جمعیت سلول‌ها ۳- تجمع بتاگالاکتوزیداز لیزوزومی وابسته به پیری ۴- کاهش تغییرات در کاریوتایپ ۵- کوتاه شدن طول تلومر ۶- تغییرات در بیان ژن (۴). امروزه بهترین راه تشخیص پیری با توجه به بیان ژن می‌باشد. بر طبق بررسی‌های انجام گرفته در سلول¬های بنیادی پیر بیان ژن¬های PARG1(ARHGAP29)، CDKIN2b و p16INK4a افزایش یافته و از طرفی بیان ژن¬های PTN و MCM3 کاهش میابد (۵).

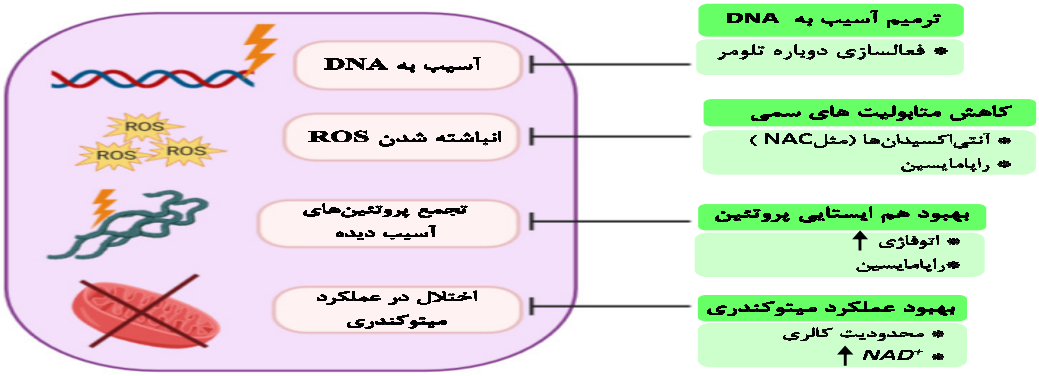
مکانیسم‌های پیری سلول‌های بنیادی

مکانیسم‌های اثرگذار در پیری سلول‌های بنیادی شامل: فرآیندهای سلولی است که شامل آسیب DNA (۶)، فرآیندهای انباشت متابولیت‌های سمی، توقف تکثیر، هومئوستازی پروتئین، از دست رفتن عملکرد میتوکندری (۷) ، سیگنال‌های خارج سلولی (۸) و تغییر شکل اپی‌ژنتیک (۹) می‌گردد، که به وضوح بر فعالیت سلول‌های بنیادی و سلول‌های دیگر با بالا رفتن سن اثر می‌گذارند و ممکن است با مکانیسم‌هایی مرتبط باشند که طول حیات و سلامت جانداران را تعیین می‌کنند (شکل ۲).

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020



شکل ۱: پیامدهای پیری سلول‌های بنیادی شامل: کاهش تعداد پاساژها، کاهش در میزان دو برابر شدن جمعیت سلول‌ها، تجمع بتاگالاکتوزیداز لیزوزومی وابسته به پیری، کاهش تغییرات در کاریوتایپ، کوتاه شدن طول تلومر، تغییرات در بیان ژن (۱۰)



شکل ۲: مسیرهای رایج فرآیند پیری که سبب اختلال در عملکرد سلول های بنیادی و کاهش تعداد آن ها میگردد(نشان داده شده با رنگ بنفش). و مکانیسم های اثرگذار در کند کردن روند هر یک از آن ها (نشان داده شده با رنگ سبز).

۱) آسیب به DNA در سلول‌های بنیادی پیر

سلول‌های بنیادی عمدتاً در طول زندگی خود در فاز خاموشی هستند، در نتیجه، سلول‌های بنیادی در بافت‌های پیر به صورت طولانی مدت در معرض حملات ژنوتوکسیک هم از منابع درونی و هم بیرونی قرار می‌گیرند و در مطالعات متعددی به تجمع آسیب‌های DNA در سلول‌های بنیادی پیر اشاره شده است (۱۱,۱۲). الیزابت بلک برن و رستاک کشف کردند که یک توالی ویژه DNA درانتهای کروموزوم‌ها به نام تلومرها، کروموزوم را از کوتاه شدن محافظت می‌کند و هم‌چنین تلومراز را کشف کردند که آنزیمی است که تلومر را می‌سازد و آن‌ها توضیح دادند که چگونه انتهای کروموزوم توسط این تلومرها محافظت می‌شود. طول تلومر با قابلیت تقسیم سلولی رابطه مستقیم دارد و هرچه سلول بیشتر تقسیم گردد، طول تلومر کوتاه‌تر می‌شود. از طرفی مطالعات نشان داده‌اند که طول تلومر در سلول‌های بنیادی پیر کوتاه‌تر می‌باشد. اگرچه سلول‌های بنیادی خود تلومراز را بیان می‌کنند، اما بررسی ها نشان داده‌اند که تلومرهای سلول‌های بنیادی خون‌ساز، سلول‌های بنیادی عصبی و ... با بروز پیری، طولشان کاهش می‌یابد و آن‌ها را مستعد آسیب می‌کند (۱۵-۱۳). در کل، آسیب به DNA در سلول‌های بنیادی باید مورد مطالعه قرار بگیرد و بررسی اینکه آیا آسیب‌ها می‌توانند ترمیم شوند و یا اینکه در فرآیند تمایز نامتقارن به سلول‌های دختری منتقل می‌شوند از اهمیت برخوردار است. زیرا این آسیب‌ها، نقش قابل ملاحظه‌ای در پیری بازی می‌کنند و افزایش سطح آسیب به DNA که در

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

نتیجه تجمع آسیب در طول زمان می‌باشد، باعث اختلال در عملکرد سلول بنیادی و کاهش در نرخ ترمیم سلول بنیادی می‌گردد. هم‌چنین ژنوتوکسین‌ها (که به اطلاعات ژنی آسیب وارد می‌کنند و باعث جهش‌زایی و سرطان می‌گردند) می‌توانند باعث پیری و آپوپتوز سلول‌های بنیادی گردند و می‌توانند مستقیماً بر تنظیم ژنی تأثیر بگذارند و در نتیجه باعث تغییرات در خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی گردند (۱۶).

هدف قرار دادن مسیرهای ترمیم آسیب به DNA برای حفظ عملکرد سلول بنیادی

تجمع آسیب به DNA در سلول‌های بنیادی ممکن است منجر به ایجاد نسل معیوب و پیری سلول‌های بنیادی گردد و با بالا رفتن سن می‌تواند منجر به از دست رفتن عملکرد اندام گردد. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که افزایش فعالیت مسیرهای ترمیم DNA را مورد هدف قرار دهیم تا شاید از تجمع آسیب به DNA جلوگیری کرده و در نتیجه عملکرد بافت‌های پیر را حفظ کنیم. برای این امر باید فعالیت تلومراز را حفظ کنیم و مطالعات بر موش‌ها نشان داده است که می‌توان با تحریک فعالیت *mTERC* فعالیت تلومراز را حفظ کرد. هم‌چنین می‌توان با تقلید از مسیرهای مولکولی و الگوی سلول‌های سرطانی که طول تلومرشان با افزایش سن کاهش پیدا نمی‌کند، از کاهش فعالیت تلومراز جلوگیری کرد (۱۷). فاکتور ضروری در پیری، افزایش بیان مارکرهای $P16^{INK4a}$ ، *P53* و *P21* می‌باشد که گزارش شده است که می‌تواند فنوتیپ‌های پیری را بهبود بخشیده و باعث افزایش پتانسیل ترمیمی در سلول‌های بنیادی مغز و مغز استخوان گردد (۱۸).

۲) تجمع متابولیت‌های سمی وابسته به سن در سلول‌های بنیادی

نقش رایکال‌های آزاد از جمله گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در پیری سلول بنیادی: برای اطمینان از عملکرد مداوم سلول‌های بنیادی باید سلول‌ها را از آسیب ماکرو مولکول‌های سلولی حفظ کنیم. مهم‌ترین مسیری که ROS را القا می‌کنند نشت الکترون در نتیجه تولید ATP (فسفریلاسیون اکسیداتیو) توسط میتوکندری می‌باشد که باعث اختلال در عملکرد سلول بنیادی در پیری می‌گردد. بر اساس نظریه Harman در سال ۱۹۷۲، ROS باعث اختلال در عملکرد سلول‌های بنیادی می‌شود. این نظریه می‌گوید انباشته شدن آسیب سلولی و کاهش یکپارچگی میتوکندری در سلول‌های پیر منجر به افزایش تولید ROS شده که به نوبه خود باعث آسیب ماکرو مولکول‌های سلولی و اختلال در تولید ATP توسط میتوکندری و در نهایت منجر به تجزیه و از بین رفتن سلول می‌گردد (۱۹,۲۰). در حمایت از این فرضیه که تولید ROS ممکن است پیری سلول بنیادی را تشدید کند، یکی از مطالعات نشان داده است در سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی عصبی در موش، انباشته شدن ROS باعث تکثیر غیرطبیعی و خودنوزایی بدخیم و کنترل نشده در آن‌ها شده است (۲۱). کاهش فاکتورهای رونویسی $FoxO_1$ ، $FoxO_3$ و $FoxO_4$ و کاهش سازنده‌های مسیرهای سیگنالی فاکتور رشد انسولینی و شبه انسولینی (*IGF-1*) در سیستم هماتوپوتیک موش، باعث افزایش قابل‌توجهی در تجمع ROS در سلول‌های بنیادی خون‌ساز شده‌است و القاء ROS در موش‌هایی با کمبود *FoxO* منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های بنیادی خون‌ساز و افزایش آپوتپوز سلول‌های بنیادی خون‌ساز و نقص در توانایی تکثیر آن‌ها دارد (۲۲). یکی دیگر از عواملی که باعث تولید ROS و فقدان عملکرد سلول بنیادی می‌شود، پروتئین کیناز *ATM* می‌باشد (۲۵-۲۳). هم‌چنین مطالعات دیگری نشان داده‌اند که خانواده سروتونین، تنظیم‌کننده‌های مهم استرس اکسیداتیو، پیری و عملکرد سلول بنیادی هستند (۲۸-۲۶). برای مثال تحقیقات اخیر نقش *SIRT 1* در حفظ رشد و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی را نشان داده است، که با افزایش سن کاهش می‌یابد (۲۹). هم‌چنین یکی دیگر از اعضای خانواده سروتونین، *SIRT 3* است که متابولیسم و تولید ROS را در حین سلول‌های بنیادی خون‌ساز کنترل می‌کند (۳۰). این مطالعات نشان می‌دهد که پیری سلول بنیادی می‌تواند با تنظیم واسطه‌هایی که در متابولیسم دخیل هستند و تأثیر در تجمع ROS در داخل سلول دارند، قابل بازگشت است.

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

حفظ عملکرد سلول‌های بنیادی پیر با هدف قرار دادن متابولیت‌های سمی

آنتی‌اکسیدان‌ها مثل *NAC* N-acely-1-cysteine و یا آنتی‌اکسیدان مورد هدف قرار دهنده میتوکندری به عنوان یک عامل درمانی برای بهبود اثرات مضر ROS به کار برده شده اند. مجموع مطالعات در بسیاری از سیستم‌های بافتی نشان می‌دهد که فنوتیپ‌های پیری در اثر تجمع کنترل نشده ROS می‌تواند با کاهش سطوح ROS معکوس گردد (۳۲, ۳۱).

۳) پیر شدن و کاهش تعداد سلول‌های بنیادی در بافت‌های مسن

از دست رفتن پیش رونده عملکرد سلول‌های بنیادی به علت بالا رفتن سن، باعث کم شدن جمعیت سلول‌های بنیادی دارای عملکرد در جانداران پیر می‌گردد. تخریب جمعیت سلول‌های بنیادی با افزایش سن به خاطر آپوپتوز و یا پیری است که توسط در معرض قرار گرفتن استرس‌های سلولی القا شده‌اند. برخلاف سلول‌هایی که دچار آپوپتوز شده‌اند، سلول‌های پیر زنده هستند ولی دچار آسیب شده‌اند و عملکرد خود را از دست داده‌اند. به‌طور کلی سلول‌های پیر، مهارکننده‌های چرخه سلولی مانند *P53*، *P21* و *P16 Ink4a* را فعال می‌کنند. علاوه براین سلول‌های بنیادی پیر واسطه‌های زیست فعالی را ترشح می‌کنند که شامل آنزیم-های تخریب کننده، سیتوکین‌های التهابی و فاکتور رشد است که باعث اختلال بیشتری در عملکرد سلول‌های بنیادی پیر می‌گردد (۳۳,۳۴). حفظ تعادل بین فاز خاموش و فاز تکثیر سلول‌های بنیادی، نقشی بسیار حیاتی در حفظ جمعیت سلول‌های بنیادی بازی می‌کند. به عنوان مثال افزایش مسیر سیگنالی فاکتور رشد فیبروبلاستی (*FGF-2*) در سلول‌های بنیادی ماهیچه باعث از دست رفتن فاز خاموش در سلول‌های ماهواره‌ای (satellite cells) شده و در نتیجه باعث اختلال در ظرفیت بازسازی عضله می‌گردد. از دست رفتن فاز خاموشی باعث تکثیر بیش از حد و در نتیجه از دست رفتن تنظیم کننده‌های چرخه سلولی شده و باعث فرسودگی سریع جمعیت سلول‌های بنیادی می‌گردد (۳۵).

بازیابی جمعیت سلولهای بنیادی در بافت های پیر

جلوگیری از پیری سلول‌های بنیادی با فعال کردن فاز خاموش آن‌ها به طور بالقوه می‌تواند باعث افزایش پتانسیل ترمیم در بافت‌های پیر گردد. از طرفی، پیوند سلول بنیادی می‌تواند به‌عنوان روشی جدید برای جایگزینی دوباره سلول‌های ترمیم‌کننده در بیماری‌های مخرب از قبیل شکستگی های مغز استخوان، دیستروفی عضلانی، دیابت و بیماری‌های عصبی مطرح گردد. این روش درمانی با پیوند سلول‌های بنیادی با تزریق سلول‌های اتولوگ با اصلاح ژنی یا بدون تغییر به بیمار می‌باشد. در حال حاضر پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، تنها درمان بر پایه سلول بنیادی می‌باشد که به‌طور گسترده پذیرفته شده است و در کلینیک کاربرد دارد و درمان موثری برای بیماری‌های هماتوپوتیک مانند لوسمی و lymphoma محسوب شود (۳۶). استراتژی‌های جدید شامل حفظ عملکرد سلول‌های بنیادی باقی مانده و یا ترکیب آن‌ها با پیوند سلول بنیادی می‌باشند. هم‌چنین استفاده از سلول‌های بنیادی القایی می‌تواند یک منبع جایگزین سلولی را برای پیوند فراهم سازد که این سلول‌ها علاوه بر مزیت بسیار بالای اصلاح ژنتیکی مزیت تولید بالقوه نامحدود سلول‌های سازگار با سیستم ایمنی را برای پیوند دارند. با این حال برای تحقق بخشیدن درمان‌های بر پایه سلول بنیادی برای این اختلال‌ها و اختلال‌های دیگر موانع مهمی وجود دارند که باید بر آن‌ها غلبه شود که شامل تولید تعداد کافی از سلول‌ها برای پیوند، ارتقا بقای سلول‌های بنیادی، چگونگی پیوند آن به بافت میزبان، غلبه بر موانع ایمنولوژیک بالقوه برای پیوند طولانی مدت آلوژنیک بافتی و اصلاح ژنی سلول‌های اتولوگ بعد از پیوند می‌باشد (۳۷).

۴) هم ایستایی پروتئین و نقش آن در پیری سلول‌های بنیادی

همان‌طور که پایداری ژنوم برای بقا و عملکرد سلول حیاتی است، حفظ هم ایستایی پروتئینی سلول‌های بنیادی نیز بسیار مهم می‌باشد. هم‌ایستایی (هومئوستازی) پروتئین، به فرآیندهای سلولی که مسئول سنتز، تا شدگی و متابولیسم پروتئین‌ها می‌باشند، اطلاق می‌گردد. حفظ هم ایستایی

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

پروتئین برای اغلب عملکردهای سلولی شامل تکرار مواد ژنتیکی، کاتالیز واکنش‌های متابولیک، معماری سلول، سیگنالینگ و پاسخ‌های ایمنی ضروری می‌باشد. کنترل کیفیت پروتئین با شبکه پیچیده پروتئین تنظیم می‌گردد که غلظت، تا شدگی پروتئین، تا شدگی آنزیم و هم‌چنین مسیرهای پروتئین شامل پروتئازوم لیزوزوم و مسیرهای اتوفاژی را کنترل می‌کند. نقص در هم ایستایی پروتئین غالبا باعث بد تاخوردن mis Folding پروتئین شده و باعث تجمع مواد سمی و تجمع پروتئین‌های آسیب دیده می‌گردد که به نوبه خود می‌توانند باعث آسیب سلولی و اختلال در عملکرد بافت شوند. در واقع بالارفتن سن به همراه بد تاخوردن پروتئین یکی از عوامل اصلی خطر برای اکثر بیماری‌هایی است که شامل بیماری‌های آسیب عصبی مثل آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون و ... می‌باشند (۳۸,۳۹). مطالعات نشان داده است که اختلالات وابسته به سن در هم ایستایی ناشی از تنش‌ها و استرس‌ها متابولیک است. Warr و همکارانش القا $FoxO_3A$ را آزمایش کردند که مکانیسم مهمی برای القای اتوفاژی و حفاظت سلول‌های بنیادی خون‌ساز از تنش‌های متابولیک بود. هم‌چنین $mTOR$ (به عنوان فعال‌کننده بالقوه ترجمه پروتئین)، باعث تنظیم خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی روده شده است. هم‌چنین فاکتور $FOXO_4$ باعث ارتقا طول عمر و عملکرد سلول‌های بنیادی می‌شود (۲۲).

برگرداندن پیری سلول‌های بنیادی با بهبود هم ایستایی پروتئین

اگر چه هنوز مطالعاتی وجود ندارد که مستقیماً با تحریک فعالیت اتوفاژی یا هم ایستایی پروتئین بر پیری سلول‌های بنیادی تاثیر سودمندی داشته باشند اما در مطالعاتی که $mTOR$را توسط بازدارنده داروی راپامایسین متوقف کرده‌اند خود نوزایی و توانایی خون‌سازی در سلول‌های بنیادی خون‌ساز پیر حفظ شده است (۴۰-۳۸).

۵) اختلال در عملکرد میتوکندری و پیری سلول‌های بنیادی

ارتباط مستقیم بین اختلال در عملکرد میتوکندری و پیری در مطالعات زیادی به تایید رسیده است. اختلال عملکرد میتوکندری در پیری را نتیجه انباشت جهش‌هایDNA میتوکندری می‌دانند. از آنجایی که میتوکندری منبع اولیه ارائه دهنده ROS در سلول می‌باشد تئوری رادیکال آزاد در پیری نشان دهنده افزایش ROS به‌عنوان عامل اصلی در جهش DNA می باشد، ولی جهش‌های میتوکندریایی DNA را عامل اولیه و اصلی در پیری سلول بنیادی نمی‌دانند. به غیر از آسیب‌های اولیه میتوکندری شامل جهش میتوکندریایی DNA، تغییرات ثانویه در عملکرد میتوکندری ناشی از تغییرات متابولیکی مربوط به سن است (۴۱,۴۲). در مطالعاتی بر روی سلول‌های بنیادی خون‌ساز پیر، کاهش ظرفیت جذب مواد مغذی توسط میتوکندری مشاهده شده است (۴۳).

بهبود عملکرد میتوکندری در سلول‌های بنیادی پیر

محدودیت کالری Calorie restriction (CR) عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشد و متابولیسم اکسیداتیو را ارتقا می‌بخشد و از این طریق پیری را در جوندگان آهسته می‌کند. CR و تغییرات رژیمی مربوط به آن باعث افزایش عمر شده و بیان مارکرهای پیری را به تعویق می‌اندازد و یا حتی لغو می‌کند. هم‌چنین CR عملکرد سلول در پیری را بهبود می‌بخشد (۴۴). مسیرهای سیگنالی مربوط به جذب مواد مغذی مانند $SIRT1$، $AMPK$ و $FoxO$ عملکرد میتوکندری را بهبود بخشیده و در نتیجه باعث بهبود عملکرد سلول بنیادی می‌شوند (۴۵). هم‌چنین در مطالعه‌ای نشان داده شده است که کاهش NAD^+ فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو در موش‌های پیر را مختل‌کرده است. در حالیکه افزایش سطح NAD^+ باعث حفظ عملکرد میتوکندری در موش‌های پیر شده است. این داده‌ها نشان داده است که اختلال در عملکرد میتوکندری وابسته به سن برگشت پذیر بوده و در اختلال در عملکرد بافت‌های پیر تاثیر می‌گذارد (۴۶).

۶) سیگنال‌های خارج سلولی و پیری سلول‌های بنیادی

الف) کنام Niche سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی در ریز محیط تخصصی به نام کنام اقامت دارند که نگهداری و حفظ آن‌ها را ارتقا داده و عملکرد آن‌ها را

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

تنظیم می‌کند. پیری کنام سلولی و تغییرات وابسته به سن در اجزای غیر سلولی در کنام می‌توانند باعث تغییرات غیرطبیعی در عملکرد سلول بنیادی شوند (۴۷).

ب) فاکتورهای سیستمی

علاوه بر سیگنال‌های محلی تولید شده، پیری باعث تغییرات در فاکتورهای شناور در خون می‌شود که می‌توانند عمیقاً بر سلول‌های بنیادی بافت تاثیر بگذارند (۱۰). افزایش مزمن واسطه‌های التهابی در بافت پیر باعث اختلال در عملکرد وابسته به سن در بافت‌ها می‌گردد. انباشته شدن سلول‌های پیر در بافت‌های پیر علت دیگری برای ایجاد التهاب مزمن محسوب می‌شود. از آنجایی که این سلول ها فاکتورهای التهابی، تنظیم کننده‌های رشد، پروتئازها و دیگر مولکول‌های سیگنالی را ترشح می‌کنند، بر سلول‌های اطراف در محیط تاثیر گذاشته و باعث بهبود فنوتیپ‌های پیری و التهاب می‌گردند (۷).

هدف قرار دادن سیگنال‌های خارج سلولی برای جلوگیری از پیری سلول‌های بنیادی

شواهد قوی وجود دارد که می‌گوید پیری سلول‌های بنیادی تحت تاثیر سیگنال‌های سیستمی و محلی است که از مطالعات بر روی موش‌ها به‌دست آمده است. به طور مثال جالب توجه است که حداقل بخشی از تاثیر جوان‌سازی ریزمحیط سیستمی در جوانی مربوط به سطوح بالای *GDF11* و *Oxytocin* در خون جوان در مقایسه با پیر است و در مطالعه‌ای بر روی موش‌های پیر درمان با استفاده از *GDF11* یا *Oxytocin* صورت گرفته که اختلالات عملکردی سلول‌های پیر معکوس شده و عملکرد ترمیم در موش پیر را احیا می‌کند (۴۸). هم‌چنین دستکاری فاکتورهای خونی به عنوان یک روش جذاب برای درمان بیماری‌های مرتبط با سن محسوب می‌شود. علاوه بر فاکتورهای سیستمی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مورد هدف قرار دادن سلول‌های پیر و محصولات آن‌ها در بافت‌های پیر می‌تواند باعث بازگرداندن عملکرد سلول بنیادی شود که با استفاده از یک مدل ژنتیکی القایی برای حذف سلول‌های پیر صورت می‌گیرد و اثبات شده است که حذف مادام العمر سلول‌های پیر از بافت موش باعث تاخیر در شروع پاتولوژی‌ها در چندین بافت پیر شامل چربی، ماهیچه و چشم می‌گردد و حذف سلول‌های پیر تنها پیشرفت آن بیماری‌ها را به تاخیر انداخته ولی آن‌ها را بهبود نمی‌بخشد (۱۰).

۷) تغییرات اپی ژنتیک

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که تنظیم اپی‌ژنتیک در تعیین عملکرد سلول بنیادی، بسیار مهم می‌باشد و هم‌چنین نشان داده‌اند که تغییرات در اپی‌ژنوم که با افزایش سن ایجاد می‌شود، تاثیرات نامطلوبی بر فرآیندهای سلولی و سلول‌های بنیادی هر بافت دارد. تغییر و تنظیم مجدد حافظه اپی‌ژنتیک در سلول‌های بنیادی پیر، انتقال هسته سلول‌های سوماتیک و فرآیند کلونینگ می‌تواند باعث حفظ جمعیت و افزایش حفظ تلومر گردد. این اصلاحات نشان می‌دهند که حافظه پیری برای حفظ عملکرد سلول‌های بنیادی می‌تواند تغییر کند و یا حتی پاک شود. ولی این مطلب هنوز ناشناخته است که آیا تنظیم فاکتورهای سیستمی و حذف سلول‌های پیر، می‌تواند اپی ژنوم پیر را مجدداً تنظیم کند یا خیر (۹،۴۹).

بررسی روند پیری سه نوع از سلول های بنیادی

براساس مکانیسم‌های گفته شده، پیری تاثیر بسزایی بر انواع گوناگون سلول‌های بنیادی دارد. در این بخش به بررسی پیری در سه نوع مهم از سلول‌های بنیادی شامل: سلول‌های بنیادی رویانی، مزانشیمی و پرتوان القایی خواهیم پرداخت. هم‌چنین تاثیر پیری بر تکثیر و پتانسیل درمانی آن ها را بررسی خواهیم کرد. لازم به ذکر است که تفاوت‌هایی در پیری سلول‌های بنیادی رویانی و مزانشیمی وجود دارد. نشانه‌های پیری سلول‌های بنیادی رویانی را نمی‌توان از طریق سن جنین بررسی کرد. روش مناسب در بررسی پیری سلول بر اساس تعداد پاساژها و محاسبه دقیق میزان دو برابر شدن جمعیت می‌باشد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی نسبت به تغییرات کاریوتایپ نسبتاً پایدار هستند و این تغییرات در پیری معمولی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر خلاف سلول‌های بنیادی رویانی دیده نمی‌شود. شاید بتوان گفت، اندازه‌گیری فعالیت بتاگالاکتوزیداز، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین نشانگر زیستی در پیری سلول ضروری است (۵۰). تاکنون تلاش‌ها برای یافتن

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

نشانگرهای سطحی سلول‌ها در سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیر، موفقیت‌آمیز نبوده است. یکی از نشانگرهای سطحی برای پیری می‌توانست *CD295* (گیرنده لپتین) باشد، اما هنگامی که مشاهده شد که همزمان با افزایش این نشانگر، نشانگر AnnexinV نیز افزایش می‌یابد، مشخص شد که این سلول‌ها پیر نشده‌اند بلکه شروع به آپوپتوز کرده‌اند. بنابراین این نکته مهم است که بدانیم سیگنال‌های تنشی ناشی از پیری ممکن است مستقل از چرخه سلولی و کوتاه شدن تلومر باشند و ممکن است در پیری، تلومرها طبیعی باشند (۵). درادامه به بررسی روند پیری سه نوع از سلول‌های بنیادی شامل: سلول‌های بنیادی رویانی Embryonic stem cells (ESCs)، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی Induced pluripotent stem cells (iPSCs) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی Mesenchymal stem cells (MSCs) خواهیم پرداخت.

۱) پیری سلول‌های بنیادی رویانی

Xie و همکارانش، با استفاده از رده‌های سلول‌های بنیادی رویانی انسانی (H9, PKU1) سلول‌های جوان (یعنی کمتر از ۶۰ پاساژ) و پیر (یعنی بیشتر از ۱۲۰ پاساژ) برای رده H9 و سلول‌های جوان (کمتر از ۸۵ پاساژ) و پیر (بیشتر از ۱۲۰ پاساژ) برای رده PKU1 را از نظر مولکولی بررسی کردند (مطابق جدول ۱). نتایج آن‌ها نشان داد که تفاوت چندانی در مورفولوژی، بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی و فعالیت تلومراز سلول‌های پیر و جوان وجود ندارد و نشان داد که سلول‌های هر دو گروه سنی در محیط آزمایشگاهی، به مشتقات سه لایه جنینی تمایز می‌یابند. جالب توجه است که اختلال در عملکرد میتوکندری در کشت‌های سلولی طولانی رخ می‌دهد. سلول‌های پیر با پاساژ زیاد از هر دو رده‌ی H9 و PKU1 با پتانسیل غشای میتوکندری بالاترشان، مورفولوژی میتوکندری بزرگ‌ترشان و گونه‌های فعال اکسیژن بیشترشان نسبت به همتایان جوان‌تر، مشخصه‌یابی می‌شوند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که کشت سلولی طولانی سلول‌های بنیادی رویانی انسانی اثر منفی بر عملکرد میتوکندری داشته و ممکن است بر قابلیت پرتوانی طولانی مدت آن‌ها تاثیرگذار باشد. یافته‌های ذکر شده مربوط به شرایط رشد سلول در محیط برون تنی هستند، در حالیکه معمولاً در شرایط درون تنی نسبت به شرایط برون تنی، سلول‌های بنیادی جنینی مقاومت بیشتری از خود نشان می‌دهند (۵۱،۵۲).

جدول ۱: تاثیر پیری بر مشخصات زیستی سلول‌های بنیادی

مشخصات سلول‌های بنیادی	سلول‌های بنیادی جوان	سلول‌های بنیادی پیر	مرجع
مورفولوژی	طبیعی	در بعضی موارد تفاوتی دیده نشده کشیده شده و تغییریافته	(۵۲) (۵۳)
فعالیت تلومراز	طبیعی	در بعضی موارد تفاوتی دیده نشده کاهش یافته	(۵۲) (۵۴)
پتانسیل تمایز	طبیعی	در بعضی موارد تفاوتی دیده نشده کاهش یافته	(۵۱) (۵۵)
پتانسیل غشای میتوکندری	طبیعی	افزایش یافته	
مورفولوژی میتوکندری	طبیعی	بزرگ تر از حالت طبیعی	
گونه های فعال اکسیژن	طبیعی	افزایش یافته	

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

Yang و همکارانش، نقش مهم آنزیم تلومراز رونوشت بردار معکوس در تمایز، حفظ قابلیت پرتوانی و تنظیم چرخه سلولی سلول‌های بنیادی رویانی انسان در محیط آزمایشگاهی را نشان دادند. افزایش بیان *TERT* در اثر افزایش بیان مارکرهای *CDC6* و *cyclin D1* و همچنین پروتئین رتینوبلاستوما (RB) رخ داده و در نهایت منجر به افزایش تکثیر و توانایی تشکیل کلون سلول‌های بنیادی رویانی انسانی می‌گردد. در سلول‌های بنیادی رویانی پیر، کوتاه شدن تلومر DNA در نتیجه فقدان فعالیت تلومراز مشاهده می‌شود. پایین آمدن میزان *TERT* باعث از بین رفتن قابلیت پرتوانی و تمایز سلول‌های بنیادی رویانی به رده‌های غیر جنینی و جنینی می‌گردد (۵۶،۵۷).

۲) پیری سلول‌های بنیادی مزانشیمی

تغییرات ایجاد شده در سلول‌های بنیادی مزانشیمی در طول روند پیری شامل تغییرات مورفولوژی و محدودشدن قابلیت تکثیر و تمایز آن‌هاست که منجر به موثر نبودن سلول درمانی توسط این نوع سلول‌ها در پیری می شود (مطابق جدول ۱) (۵۳،۵۴،۵۸). GeiBler و همکارانش در گزارشی نشان دادند که کشت طولانی مدت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در محیط آزمایشگاهی، منجر به پیری این سلول‌ها شده و باعث محدود شدن قابلیت تمایز استئوژنیک و آدیپوژنیک، تغییر در مورفولوژی و عملکرد میتوکندری در آن‌ها می‌شود (۵۵). Huang و همکارانش نیز در گزارشی ویژگی‌های بیولوژیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان از اهداکنندگان با سنین مختلف را مورد بررسی قرار دادند. در این آزمایش نمونه ها به ۴ گروه تقسیم می‌شوند که شامل: الف) جنین ب) افراد ۲۰-۰ سال ج) ۴۰-۲۰ سال د) پیرتر از ۴۰ سال می‌باشند. قابلیت تکثیر این سلول‌ها در محیط آزمایشگاهی برای گروه الف) بعد از ۱۵ پاساژ، برای گروه ب) بعد از ۱۰ پاساژ و برای گروه ج) و د) بعد ۸ پاساژ کاهش یافته است. درحالیکه نتایج دیگر این آزمایش، نشان دهنده این بود که مورفولوژی، فنوتیپ آنتی‌ژنتیک، قابلیت تمایز و چرخه سلولی در همه گروه‌ها مشابه است (۵۹). درحالی که مطالعات اخیر نشان دادند که سن اهداکننده بر قابلیت تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی تاثیرگذار بوده و با افزایش سن، قابلیت تکثیر و تمایز این نوع از سلول‌ها کاهش می‌یابد (۶۰). هم‌چنین نشان دادند گرچه سلول‌های بنیادی مزانشیمی از اهداکنندگان با تمام گروه‌های سنی قابلیت تشکیل کلونی را دارند، اما سلول‌های بنیادی مزانشیمی از اهدا کنندگان جوان‌تر، کلونی‌های بیشتر با تعداد بیشتری از سلول‌ها را ایجاد می‌کنند. در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که توجه به تغییرات مبتنی بر سن در کاربردهای بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی ضرورت دارد (۶۱).

۳) پیری سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

مطالعات نشان داده اند که کشت طولانی مدت، منجر به بروز فنوتیپ‌های پیری در سلول‌های بنیادی القایی می‌گردد. Colasuonno و همکارانش، تاثیر کشت طولانی مدت را بر خصوصیات زیستی سلول‌های بنیادی القایی به عنوان مدل پیری بررسی کردند. تحقیقات آن ها نشان داد، کشت طولانی مدت سلول‌های بنیادی القایی(۶ ماه) منجر به فقدان پیشرونده ارتباط بین سلولی به همراه افزایش تولید اگزوزوم می‌گردد. علاوه بر این در کشت طولانی مدت، مورفولوژی میتوکندری بزرگتر از حالت طبیعی شده و به صورت مورفولوژی کشیده شده تغییر میابد. هم‌چنین تغییرات وابسته به پیری شامل بیان مارکرهای اتوفاژی در سلول‌های بنیادی القایی در کشت طولانی مدت مشاهده شده است (۶۲).

نتیجه‌گیری

گرچه پیری تغییرات تدریجی و خود به خود در ساختار و عملکرد موجود زنده به علت گذر زمان است که با افزایش بی نظمی و آنتروپی و نهایتاً مرگ همراه است. اما شناخت مکانیسم‌های دخیل در فرآیند پیری (شامل آسیب DNA، فرآیندهای انباشت متابولیت‌های سمی، توقف تکثیر، هومئوستازی پروتئین، از دست رفتن عملکرد میتوکندری، سیگنال های خارج سلولی و تغییر شکل اپی‌ژنتیک) می‌تواند باعث بهبود و به تاخیر انداختن فرآیند پیری در افراد شود. ازطرفی پیری بر مسیرهای سیگنالی گوناگون شامل mTOR، FoxO، AMPK، Sirtuin و بسیاری دیگر، اثر می‌گذارد. که در

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

نتیجه، این مسیرهای سیگنالی باعث پیری سلول بنیادی شده و منجر به اختلال در عملکرد و کاهش تعداد سلول‌های بنیادی می‌گردند. بر طبق بررسی‌های انجام شده به نظر می‌رسد حفظ عملکرد سلول‌های بنیادی پیر بتواند اثرات مثبتی در کنترل روند پیری داشته باشد. هم‌چنین مکانیسم‌های خاصی برای جلوگیری از تجمع آسیب های مرتبط با پیری وجود دارند. در واقع پیری سلول‌های بنیادی با بهبود هم ایستایی پروتئینی، بهبود عملکرد میتوکندری، بازیابی جمعیت سلولهای بنیادی در بافت‌های پیر و هدف قراردادن سیگنال‌های خارج سلولی قابل بازیابی است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Rossi DJ, Bryder D, Zahn JM, Ahlenius H, Sonu R, Wagers AJ, et al. ***Cell Intrinsic Alterations Underlie Hematopoietic Stem Cell Aging.*** Proc Natl Acad Sci 2005; 102(26): 9194-9.

2-Sharpless NE, DePinho RA. ***How Stem Cells Age and Why this Makes us Grow Old***. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8(9): 703-13.

3-Linton PJ, Dorshkind K. ***Age-Related Changes in Lymphocyte Development and Function***. Nat Immunol 2004; 5(2): 133-9.

4-Nurkovic J, Volarevic V, Lako M, Armstrong L, Arsenijevic N, Stojkovic M. ***Aging of Stem and Progenitor Cells: Mechanisms, Impact on Therapeutic Potential, and Rejuvenation***. Rejuvenation Res 2016; 19(1): 3-12.

5-De Magalhães JP, Curado J, Church GM. ***Meta-Analysis of Age-Related Gene Expression Profiles Identifies Common Signatures of Aging.*** Bioinformatics 2009; 25(7): 875-81.

6-Giachino C, Orlando L, Turinetto V. ***Maintenance of Genomic Stability in Mouse Embryonic Stem Cells: Relevance in Aging and Disease.*** Int J Mol Sci 2013; 14(2): 2617-36.

7-Ahmed AS, Sheng MH, Wasnik S, Baylink DJ, Lau KH. ***Effect of Aging on Stem Cells***. World J Exp Med 2017; 7(1): 1-10.

8-Goodell MA, Rando TA. ***Stem Cells and Healthy Aging***. Science 2015; 350(6265): 1199-204.

9-Benayoun BA, Pollina EA, Brunet A. ***Epigenetic Regulation of Ageing: Linking Environmental Inputs to Genomic Stability.*** Nat Rev Mol Cell Biol 2015; 16(10): 593-610.

10- Schultz MB, Sinclair DA. ***When Stem Cells Grow Old: Phenotypes and Mechanisms of Stem Cell Aging.*** Development 2016; 143(1): 3-14.

11- Kenyon J, Gerson SL. ***The Role of DNA Damage Repair in Aging of Adult Stem Cells***. Nucleic Acids Res 2007; 35(22): 7557-65.

12- Park Y, Gerson SL. ***DNA Repair Defects in Stem Cell Function and Aging***. Annu Rev Med 2005; 56: 495–508.

13- Tichy ED, Sidibe DK, Tierney MT, Stec MJ, Sharifi-Sanjani M, Hosalkar H, et al. ***Single Stem Cell Imaging and Analysis Reveals Telomere Length Differences in Diseased Human and Mouse Skeletal Muscles.*** Stem Cell Reports 2017; 9(4): 1328-41.

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

14- Hiyama E, Hiyama K. ***Telomere and Telomerase in Stem Cells***. Br J Cancer 2007; 96(7): 1020-4.

15- Blasco MA. ***Telomere Length, Stem Cells and Aging.*** Nat Chem Biol 2007; 3(10): 640–9.

16- So AY, Jung JW, Lee S, Kim HS, Kang KS. ***DNA Methyltransferase Controls Stem Cell Aging by Regulating BMI1 and EZH2 through MicroRNAs.*** PLoS One 2011; 6(5): e19503

17- Li T, Zhou ZW, Ju Z, Wang ZQ. ***DNA Damage Response in Hematopoietic Stem Cell Ageing.*** Genomics Proteomics Bioinformatics 2016; 14(3): 147-54.

18- Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, He S, Pardal R, Krishnamurthy J, et al. ***Increasing P16 INK4a Expression Decreases Forebrain Progenitors and Neurogenesis during Ageing.*** Nature 2006; 443(7110): 448-52.

19- Harman D***. Free Radical Theory of Aging: Dietary Implications***. Am J Clin Nutr 1972; 25(8): 839-43.

20- Pervaiz S, Taneja R, Ghaffari S. ***Oxidative Stress Regulation of Stem and Progenitor Cells***. Antioxid Redox Signal 2009; 11(11): 2777-89.

21- Oh J, Lee YD, Wagers AJ. ***Stem Cell Aging: Mechanisms, Regulators and Therapeutic Opportunities***. Nat Med 2014; 20(8): 870–80.

22- Warr MR, Binnewies M, Flach J, Reynaud D, Garg T, Malhotra R, et al. ***FOXO3A Directs a Protective Autophagy Program in Haematopoietic Stem Cells.*** Nature 2013; 494(7437): 323-7.

23- Williamson D, Gallagher P, Harber M, Hollon C, Trappe S. ***Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway Activation: Effects of Age and Acute Exercise on Human Skeletal Muscle.*** J Physiol 2003; 547(Pt3): 977-87.

24- Arthur JS, Ley SC. ***Mitogen-Activated Protein Kinases in Innate Immunity***. Nat Rev Immunol 2013; 13(9): 679-92.

25- Rice KM, Desai DH, Preston DL, Wehner PS, Blough ER. ***Uniaxial Stretch-Induced Regulation of Mitogen-Activated Protein Kinase, Akt and P70 S6 Kinase in the Ageing Fischer 344× Brown Norway rat Aorta.*** Exp Physiol 2007; 92(5): 963-70.

26- Mattson MP, Maudsley S, Martin B. ***A Neural Signaling Triumvirate that Influences Ageing and Age-Related Disease : Insulin / IGF-1 , BDNF and Serotonin.*** Ageing Res Rev 2004; 3(4): 445-64.

27- Liu D, Xu Y. ***P53, Oxidative Stress, and Aging.*** Antioxidants Redox Signal 2011; 15(6): 1669-78.

28- Grad BR, Rozencwaig R. ***The Role of Melatonin and Serotonin in Aging: Update.*** Psychoneuroendocrinology 1993; 18(4): 283-95.

29- Furukawa A, Tada-Oikawa S, Kawanishi S, Oikawa S. ***H_2o_2 Accelerates Cellular Senescence by Accumulation of Acetylated P53 via Decrease in the Function of SIRT1 by NAD+ Depletion.*** Cell Physiol Biochem 2007; 20(1-4): 45-54.

30- Brown K, Xie S, Qiu X, Mohrin M, Shin J, Liu Y, et al. ***SIRT3 Reverses Aging-Associated Degeneration.*** Cell Rep 2013; 3(2): 319-27.

31- Drowley L, Okada M, Beckman S, Vella J, Keller B, Tobita K, et al. ***Cellular Antioxidant Levels Influence Muscle Stem Cell Therapy.*** Mol Ther 2010; 18(10): 1865-73.

32- Kolosova NG, Stefanova NA, Muraleva NA, Skulachev VP. ***The Mitochondria-Targeted***

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

Antioxidant SkQ1 but not N-Acetylcysteine Reverses Aging-Related Biomarkers in Rats. Aging (Albany NY) 2012; 4(10): 686–94.

33- Zhang H, Menzies KJ, Auwerx J. ***The Role of Mitochondria in Stem Cell Fate and Aging***. Development 2018; 145(8).

34- Warren LA, Rossi DJ. ***Stem Cells and Aging in the Hematopoietic System***. Mech Ageing Dev 2009; 130 (1-2): 46–53.

35- Chakkalakal JV., Jones KM, Basson MA, Brack AS. ***The Aged Niche Disrupts Muscle Stem Cell Quiescence.*** Nature 2012; 490(7420): 355-60.

36- Wood WA, Krishnamurthy J, Mitin N, Torrice C, Parker JS, Snavely AC,et al. ***Chemotherapy and Stem Cell Transplantation Increase P16ink4a Expression, A Biomarker of T-Cell Aging.*** EBioMedicine 2016; 11: 227–38.

37- Tabebordbar M, Wang ET, Wagers AJ. ***Skeletal Muscle Degenerative Diseases and Strategies for Therapeutic Muscle Repair.*** Annu Rev Pathol 2013; 8: 441–75.

38- Noormohammadi A, Calculli G, Gutierrez-Garcia R, Khodakarami A, Koyuncu S, Vilchez D. ***Mechanisms of Protein Homeostasis (Proteostasis) Maintain Stem Cell Identity in Mammalian Pluripotent Stem Cells.*** Cell Mol Life Sci 2018; 75(2): 275-90.

39- Vilchez D, Simic MS, Dillin A. ***Proteostasis and Aging of Stem Cells***. Trends Cell Biol 2014; 24(3): 161-70.

40- Chen C, Liu Y, Liu Y, Zheng P. ***MTOR Regulation and Therapeutic Rejuvenation of Aging Hematopoietic Stem Cells.*** Sci Signal 2009; 2(98): ra75.

41- Su T, Turnbull DM, Greaves LC. ***Roles of Mitochondrial DNA Mutations in Stem Cell Ageing***. Genes (Basel) 2018; 9(4).

42- Ahlqvist KJ, Suomalainen A, Hämäläinen RH. ***Stem Cells, Mitochondria and Aging.*** Biochim Biophys Acta 2015; 1847(11): 1380-6.

43- Mohrin M, Chen D. ***The Mitochondrial Metabolic Checkpoint and Aging of Hematopoietic Stem Cells***. Curr Opin Hematol 2016; 23(4): 318–24.

44- Mazzoccoli G, Tevy MF, Borghesan M, Delle Vergini MR, Vinciguerra M. ***Caloric Restriction and Aging Stem Cells: The Stick and the Carrot?*** Exp Gerontol 2014; 50: 137–48.

45- Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, Liu S, Sarnoski EA, Freund A, et al. ***Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype.*** Cell Metab 2016; 23(2): 303-14.

46- Hur JH, Bahadorani S, Graniel J, Koehler CL, Ulgherait M, Rera M, et al. ***Increased Longevity Mediated by Yeast NDI1 Expression in Drosophila Intestinal Stem and Progenitor Cells.*** Aging (Albany NY) 2013; 5(9): 662–81.

47- Birbrair A, Frenette PS. ***Niche Heterogeneity in the Bone Marrow.*** Ann N Y Acad Sci 2016; 1370(1): 82–96.

48- Sinha M, Jang YC, Oh J, Khong D, Wu EY, Manohar R, et al. ***Restoring Systemic GDF11 Levels Reverses Age-Related Dysfunction in Mouse Skeletal Muscle.*** Science 2014; 344(6184): 649-52.

49- Ren R, Ocampo A, Liu GH, Izpisua Belmonte JC. ***Regulation of Stem Cell Aging by Metabolism and Epigenetics.*** Cell Metab 2017; 26(3): 460-74.

50- Lee BY, Han JA, Im JS, Morrone A, Johung K,

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

Goodwin EC, et al. ***Senescence-Associated Beta-Galactosidase is Lysosomal Beta-Galactosidase.*** Aging Cell 2006; 5(2): 187-95.

51- Bork S, Pfister S, Witt H, Horn P, Korn B, Ho AD, et al. ***DNA Methylation Pattern Changes upon Long-Term Culture and Aging of Human Mesenchymal Stromal Cells.*** Aging cell 2010; 9(1): 54-63.

52- Xie X, Hiona A, Lee AS, Cao F, Huang M, Li Z, et al. ***Effects of Long-Term Culture on Human Embryonic Stem Cell Aging.*** Stem Cells Dev 2011; 20(1): 127-38.

53- Stolzing A, Jones E, McGonagle D, Scutt A. ***Age-Related Changes in Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells : Consequences for Cell Therapies***. Mech Ageing Dev 2008; 129(3): 163-73.

54- Stenderup K, Justesen J, Clausen C, Kassem M. ***Aging is Associated with Decreased Maximal Life Span and Accelerated Senescence of Bone Marrow Stromal Cells.*** Bone 2003; 33(6): 919-26.

55- Geißler S, Textor M, Kühnisch J, Könnig D, Klein O, Ode A, et al. ***Functional Comparison of Chronological and in Vitro Aging: Differential Role of the Cytoskeleton and Mitochondria in Mesenchymal Stromal Cells.*** PLoS One 2012; 7(12): 115-26.

56- Yang C, Przyborski S, Cooke MJ, Zhang X, Stewart R, Anyfantis G, et al. ***A Key Role for Telomerase Reverse Transcriptase unit in Modulating Human Embryonic Stem Cell Proliferation, Cell Cycle Dynamics, Aand in Vitro Differentiation.*** Stem Cells 2008; 26(4): 850-63.

57- Büchner N, Zschauer T, Lukosz M, Altschmied J, Haendeler J. ***Downregulation of Mitochondrial Telomerase Reverse Transcriptase Induced by H_2O_2 is Src Kinase Dependent.*** Experimental Gerontology 2010; 45(7-8): 558-62.

58- Hwang ES. ***Senescence Suppressors: Their Practical Importance in Replicative Lifespan Extension in Stem Cells.*** Cell Mol Life Sci 2014; 71(21): 4207-19.

59- Huang K, Zhou DH, Huang SL, Liang SH. ***Age-Related Biological Characteristics of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from Different age Donors.*** Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2005; 13(6): 1049-53.

60- Scheubel R, Zorn H, Silber R, Kuss O, Morawietz H, Holtz J, et al. ***Age-Dependent Depression in Circulating Endothelial Progenitor Cells Inpatients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting.*** J Am Coll Cardiol 2003; 42(12): 2073-80.

61- Choudhery MS, Badowski M, Muise A, Pierce J, Harris DT. ***Donor age Negatively Impacts Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Expansion and Differentiation.*** J Transl Med 2014; 12: 8.

62- Colasuonno F, Borghi R, Niceforo A, Muzzi M, Bertini E, Di Giulio A, et al. ***Senescence - Associated Ultrastructural Features of Long - Term Cultures of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs).*** Aging (Albany NY) 2017; 9(10): 2209-22.

[DOI: 10.18502/ssu.v27i12.2837]

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 14:07 IRST on Sunday December 6th 2020

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 12 | Mar 2020

Received: 24 Sep 2019
Accepted: 4 Jan 2020

Investigation of Stem Cell Aging Throughout the Lifetime and Therapeutic Opportunities

Sarah Karimi[1], Setareh Raoufi[2], Zohreh Bagher[*†3]

Review Article

Introduction: Aging is a natural phenomenon that is caused by changes in the cells of the body. Theoretically, aging starts from birth and lasts throughout life. These changes affect the function of the cells. Also, in old tissues, the capacity for homeostasis and tissue repair is decline due to destructive changes in specific tissue stem cells, niche of stem cells and systemic factors that regulate stem cell activity. Understanding molecular pathways that disrupt stem cell function during aging is crucial for the development of new treatments for aging-associated diseases. In this article, the symptoms of stem cell aging and the key molecular pathways that are commonly used for the aging of stem cells were discussed. We will consider experimental evidence for all of the mechanisms and evaluate the way that can slow down or even stop the aging process. Finally, we will look at the aging process of three types of stem cells.

Keywords: Aging, Stem cells, Aging mechanisms.

Citation: Karimi S, Raoufi S, Bagher Z. **Investigation of Stem Cell Aging Throughout the Lifetime and Therapeutic Opportunities.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 27(12): 2215-28

[1]Department of Tissue Engineering, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran.

[2]Department of Tissue Engineering, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran.

[3]ENT and Head & Neck Research Center and Department, the Five Senses Institute, Hazrat Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Corresponding author: Email:** baharebagher@gmail.com, **Tel:** 021-66552828.