مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۵۰/هفته دوم مهر ماه ۱۳۹۰
مقاله مروری
تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۸ تاریخ پذیرش: ۹۰/۶/۵

مطالعات سلول درمانی از دیدگاه اخلاق در پژوهش

دکتر فاطمه هادی‌زاده[۱]، دکتر شهناز رضوی[۲]، دکتر محمد حسین نصر اصفهانی[۳]، دکتر پیمان ادیبی[۴]

چکیده

مقدمه: سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که می‌توانند به یک نوع یا انواع بیشتری از سلول‌های تمایز یافته و خاص تبدیل شوند. برخی از درمان‌هایی که با کمک سلول‌های بنیادی صورت می‌گیرند سال‌ها است که به عنوان روش درمانی استاندارد پذیرفته شده‌اند و امیدهایی برای گسترش این روش برای درمان سایر بیماری‌ها وجود دارد. از نگرانی‌های عمده‌ای که در ارتباط با انجام پژوهش‌های سلول درمانی وجود دارد، ایمنی استفاده از این سلول‌ها است. در این راستا سلول‌های مزانشیمال فیبروبلاست، کراتینوسیت، ملانوسیت و میوبلاست‌های اسکلتی از نظر ایمنی این سلول‌ها برای انجام مطالعات کارآزمایی بالینی، مورد بررسی قرار گرفتند.

روش‌ها: ابتدا یک جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های الکترونیک معتبر با هدف یافتن تمامی مقالات مرتبط با ایمنی سلول‌های مورد نظر به عمل آمد. سپس نتایج به دست آمده به کمک روش دلفی مورد بررسی و تأیید صاحب‌نظران قرار گرفت و در نهایت، پیش‌نویس نهایی توسط اعضای کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه بررسی شد.

یافته‌ها: ۶۲ مقاله در مورد ۴ نوع سلول مذکور مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: با توجه به عدم گزارش عوارض جدی و به خصوص شواهدی از رشد بی‌رویه و خارج از کنترل سلول‌های فیبروبلاست، کراتینوسیت و ملانوسیت در بدن، ارائه تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از این سلول‌ها در پژوهش‌های انسانی (صرف‌نظر از فرایند تهیه‌ی سلول‌ها و با رعایت کلیه‌ی جوانب و کدهای اخلاقی) امکان‌پذیر است. ولی باتوجه به عوارض جدی گزارش شده از پیوند سلول‌های میوبلاست اسکلتی، ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از این سلول‌ها در پژوهش‌های انسانی در شرایط حاضر نیاز به ارائه‌ی ضرورت اجرای بسیار محکم و روش اجرای بسیار دقیق (شامل معیارهای ورود به مطالعه، روش‌های پی‌گیری بیماران، روش‌های درمانی پروفیلاکتیک) از سوی پژوهشگر دارد و بررسی نهایی و صدور تأییدیه باید توسط کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق دانشگاه صورت گیرد و تکرار پژوهش‌های قبلی که منجر به ایجاد آریتمی و صدمه‌ی بافتی شده است، توصیه نمی‌شود و غیر اخلاقی است.

واژگان کلیدی: فیبروبلاست، کراتینوسیت، ملانوسیت، میوبلاست اسکلتی، ایمنی، اخلاق در پژوهش

مقدمه

با پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی بیولوژی سلولی-مولکولی، سلول درمانی افق جدیدی را در درمان بسیاری از بیماری‌ها گشوده است (۱). سلول‌های بنیادی، سلول‌های اولیه و تمایز نیافته‌ی بافتی هستند که می‌توانند تکثیر شوند و با توانایی برای بازسازی خود و تشکیل یک نوع یا بیشتر سلول تمایز یافته شناخته می‌شوند (۳-۲). سلول‌های بنیادی سه ویژگی اساسی دارند؛ آن‌ها سلول‌هایی هستند که برای عمل خاصی تخصص نیافته‌اند، می‌توانند خود را تکثیر کنند و توانایی تمایز به انواع مختلفی از سلول‌های با عملکرد خاص را حفظ نموده‌اند و به خاطر ویژگی اخیر نقشی حیاتی در ترمیم بافت‌ها و ارگان‌های بدن در سراسر زندگی ایفا می‌کنند (۴). دو نوع مختلف از سلول‌های

[۱] کارشناس پژوهشی، مرکز تحقیقات جامع‌نگر عملکرد گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] دانشیار، گروه علوم تشریح و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۳] دانشیار، گروه آندرولوژی و جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده‌ی زیست فناوری جانوری رویان اصفهان، اصفهان، ایران
[۴] استاد، بخش گوارش، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات جامع‌نگر عملکرد گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پیمان ادیبی
Email: adibi@med.mui.ac.ir

www.mui.ac.ir

بنیادی وجود دارد:

– سلول‌های بنیادی جنینی که از توده‌ی داخلی یک جنین در حال نمو در طی مرحله‌ی بلاستوسیتی مشتق می‌گردد، بیشترین توان بالقوه را برای تولید ارگان‌های جدید دارد و پروتوتایپ (Prototype) سلول‌های بنیادی محسوب می‌گردد. این نوع از سلول‌های بنیادی می‌توانند به تعداد بی‌شماری تکثیر شوند و به انواع مختلفی از بافت‌ها تمایز یابند (۵). سلول‌های بنیادی جنینی محدودیت‌های مهم و آشکاری دارند که از این میان می‌توان به احتمال تشکیل تراتوما توسط این سلول‌ها، احتمال ایجاد واکنش‌های ایمنی توسط آن‌ها و نگرانی‌های متعدد اخلاقی و اجتماعی که در استفاده از این دسته از سلول‌های بنیادی وجود دارد(۶-۵)، اشاره کرد که به دلایل فوق از بحث این مقاله به طور کامل خارج هستند.

– سلول‌های بنیادی بالغ که ظرفیت تمایز محدودتری دارند. این سلول‌ها خود به انواع مختلفی از قبیل سلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک، سلول‌های مشتق از بند ناف و سلول‌های مشتق از مغز استخوان، سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک، سلول‌های بنیادی مزانشیمال و میوبلاست‌های اسکلتی تقسیم می‌شوند (۵). در برخی از مطالعات سلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک و سلول‌های مشتق از بند ناف را در تقسیم‌بندی مستقلی قرار می‌دهند. سلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک بسیاری از خصوصیات سلول‌های بنیادی جنینی را دارند، ولی نگرانی‌های اخلاقی آن‌ها را ندارند. این سلول‌ها به نظر می‌رسد که مرحله‌ی بینابینی میان دو فاز جنینی و سلول‌های بنیادی بالغ باشند. آن‌ها به طور کامل تمایز نیافته هستند و چند ظرفیتی می‌باشند. سلول‌های بنیادی بند ناف از خون بند ناف جدا می‌شوند و نشان داده شده است که قدرت و توان‌مندی مشابه و حتی بیشتری نسبت به سلول‌های بنیادی یک فرد بالغ دارند (۳).

سلول‌های بنیادی بالغ را می‌توان به دو دسته‌ی با منشأ خونی و با منشأ مزانشیمی تقسیم‌بندی نمود. در این میان سلول‌های بنیادی مزانشیمی مورد توجه بسیار قرار گرفته‌اند. این سلول‌ها از دو مزیت ویژه برخوردار هستند که برای استفاده درمانی از آن‌ها بسیار مهم است. اول توانایی سلول‌های مزانشیمی در عدم بیان بسیاری از پروتئین‌های CD است که به محافظت از واکنش‌های ایمنی میزبان منجر می‌گردد. به علاوه این سلول‌ها فاکتورهای زیست فعالی ترشح می‌کنند که سبب تنظیم سیستم ایمنی می‌شود. این ویژگی بسیار مهم است؛ چرا که امکان پیوند آلوژنیک را نیز برای این سلول‌ها فراهم می‌سازد (۴).

در یک طبقه‌بندی دیگر سلول‌های بنیادی را می‌توان بر اساس توان بالقوه‌ی تمایز به انواع سلول‌ها، تقسیم‌بندی نمود. به عنوان مثال سلول‌های بنیادی تمام‌توان (Totipotent)، می‌توانند به تمامی انواع سلول‌های بدن و نیز سلول‌های تروفوبلاستیک جفت تمایز حاصل نمایند. سلول‌های جنین، تخم و اولین سلول‌هایی که از دو نیم شدن سلول اولیه حاصل می‌گردند، در این دسته قرار دارند. سلول‌های پرتوان (Pluripotent) توانایی تمایز به نزدیک به تمامی سلول‌های مشتق از سه لایه‌ی جنینی را دارند، ولی نمی‌توانند به جفت و ساختارهای محافظت کننده‌ی جنین تمایز یابند. حدود روز پنجم بعد از لقاح، سلول‌های بنیادی جنینی که توده‌ی سلولی درونی بلاستوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند، پلوری‌پوتنت محسوب می‌شوند. سلول‌های بنیادی چندتوان

www.mui.ac.ir

(Multipotent) قادر هستند به طیف محدودی از رده‌های سلولی تمایز حاصل نمایند و اغلب در بافت‌های بالغ یافت می‌شوند. در نهایت سلول‌های بنیادی با حداقل توان‌مندی برای تمایز، تک‌توان (Unipotent) نامیده می‌شوند (۳). بدون توجه به محل استخراج این سلول‌ها، سلول‌های بنیادی با دو مکانیسم عمل می‌کنند. اولین مکانیسم، تمایز سلول‌های بنیادی به طور مستقیم به سلول‌های بافت آسیب دیده و جایگزین شدن آن‌ها است. مکانیسم دوم این است که این سلول‌ها اثرات پاراکرین دارند و با ترشح فاکتورهای رشد، رشد سلول‌های بنیادی را در محل مورد نظر تحریک می‌نمایند و با ارسال سیگنال، سلول‌های بنیادی را از مکان‌های دیگر بدن فرامی‌خوانند و البته اثرات تنظیمی بر سیستم ایمنی بدن دارند (۴).

شایع‌ترین انواع سلولی که در کارآزمایی‌های بالینی مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند، میوبلاست‌های اسکلتی و سلول‌های مشتق از مغز استخوان یا خون هستند (۳). برخی از درمان‌هایی که با کمک سلول‌های بنیادی صورت می‌گیرند مانند پیوند مغز استخوان، سال‌ها است که به عنوان روش درمانی استاندارد پذیرفته شده‌اند، ولی امیدهایی که برای گسترش این روش درمانی برای بهبود وضعیت و عملکرد سایر اندام‌ها و ارگان‌ها وجود دارد، منجر به ایجاد اشتیاق‌ها و امیدهایی از یک سو و جدال‌ها و نگرانی‌هایی از سوی دیگر شده است. نگرانی‌های اخلاقی و فلسفی از جمله مهم‌ترین این نگرانی‌ها هستند (۵).

از نگرانی‌های عمده‌ای که در ارتباط با انجام پژوهش‌های سلول درمانی وجود دارد، مباحث مرتبط با ایمنی استفاده از این سلول‌ها است. در این راستا و بر اساس موضوعات طرح‌های تحقیقاتی پیشنهادی ارائه شده به کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت کسب تأییدیه‌ی اخلاقی، سلول‌های فیبروبلاست، کراتینوسیت، ملانوسیت و میوبلاست‌های اسکلتی از نظر ایمنی این سلول‌ها برای انجام مطالعات کارآزمایی بالینی، مورد بررسی قرار گرفتند.

روش‌ها

جستجوی سیستماتیک: ابتدا یک جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های الکترونیک PubMed، Cochrane library، Web of knowledge و Scopus با هدف یافتن تمامی مقالات مرتبط با ایمنی سلول‌های مزانشیمال (فیبروبلاست، کراتینوسیت، ملانوسیت) و میوبلاست اسکلتی به عمل آمد. واژگان کلیدی مورد استفاده برای این جستجو ترکیبی از واژه‌های keratinocyte، melanocyte، fibroblast، myoblast با ("transplantation OR "cell therapy") AND safety، ("transplantation OR "cell therapy") AND "side effect"، carcinogenesis و Ethic بود.

مرور متون: سپس خلاصه‌ی کلیه‌ی مقالات به دست آمده مطالعه شد و متن کامل مقالات مرتبط و مناسب تا حد امکان استخراج گردید و مورد مطالعه قرار گرفت. مقالات مربوط به گزارش‌های موردی حذف شدند. همچنین مقالات مروری به دقت بررسی شدند و مقالاتی که اکثر منابع آن‌ها ارائه شده بودند، پس از بررسی و جستجوی تمام منابع و استفاده از آن‌ها از مطالعه حذف شدند و سایر مقالات مروری ارائه گردیدند. همچنین منابع تمامی مقالات مورد بررسی قرار گرفت و مطالعات مرتبطی که در جستجوهای سیستماتیک حاصل نشده بودند، به طور مجزا جستجو شد و نتایج آن‌ها به مطالعه

وارد گردید. سپس نتایج در قالب جداولی مشتمل بر مشخصات مقاله، خلاصه‌ی روش اجرا، مدت پی‌گیری بیماران و نتایج مرتبط به دست آمده خلاصه سازی شد و پیش‌نویس اولیه تهیه گردید.

بررسی متخصصین: نتایج به دست آمده به کمک روش دلفی مورد بررسی و اصلاح قرار گرفت؛ بدین صورت که جداول تهیه شده برای دو نفر از صاحب‌نظران مربوط (یک نفر عضو هیأت علمی گروه بافت‌شناسی با گرایش تحقیقاتی سلول بنیادی و یکی از اعضای هیأت علمی مؤسسه‌ی رویان با تخصص جنین‌شناسی و گرایش تحقیقاتی پیوند سلول) ارسال گردید و نظرات آن‌ها در مورد نتایج و نتیجه‌گیری نهایی دریافت شد.

تصویب نهایی: در نهایت، پیش‌نویس نهایی برای کلیه‌ی اعضای کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه دو هفته قبل از برگزاری جلسه‌ی کمیته، ارسال گردید و در روز برگزاری جلسه در مورد تک تک موارد بحث و بررسی صورت گرفت و اصلاحات مورد نظر اعمال شد و در مورد متن نهایی رأی‌گیری انجام گردید.

یافته‌ها

جستجوی سیستماتیک:

جستجوی سیستماتیک تا تاریخ ۳ جولای ۲۰۱۱ انجام شد. نتایج حاصل از مرور متون در جدول ۱ به اختصار ارائه شده است.

مرور متون:

– فیبروبلاست: در این دسته، ۱۳ مقاله معیارهای ورود به مطالعه را داشتند (۱۹–۷). ۱ مطالعه‌ی حیوانی (بر روی موش) (۹) و ۱۲ مطالعه‌ی بالینی انسانی بر روی بیماران مبتلا به ناراحتی‌های پوستی (اسکار، آتروفی و موارد مشابه)، آسیب‌های دندانی و بی‌اختیاری ادراری با این دسته از سلول‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. اکثر این مطالعات بر روی سلول‌های فیبروبلاست اتولوگ انجام شده‌اند و تنها دو مطالعه بر روی فیبروبلاست‌های آلوگرافت صورت گرفته است (۱۹، ۱۳).

جدول ۱. نتایج حاصل از مرور متون

نام سلول	تعداد مقالات یافت شده از جستجو با ترکیبی از واژگان کلیدی مختلف در پایگاه‌های مذکور	تعداد مقالاتی که پس از مطالعه‌ی عنوان و خلاصه انتخاب شدند
فیبروبلاست	۱۷۱	۱۳
کراتینوسیت	۷۲	۸
ملانوسیت	۳۲	۱۷
میوبلاست	۱۶۴	۲۴

در این مطالعات عوارض جدی نظیر تومورزایی یا رشد نابجا (۱۰–۹)، تولید نابجای کلاژن و ایجاد بافت هیپرتروفیه و کلوییـد (۱۱) و واکنش آلرژیک (۷)، عفونت (۱۱)، ایجاد ندول و پوسته‌پوسته شدگی (۱۱) گزارش نشده است؛ هر چند در معدودی از مطالعات عوارض کوتاه مدتی نظیر ادم (۱۴)، اکیموز و سوزش کوتاه مدت (برای مدت حدود ۱۵ دقیقه پس از تزریق) (۷) گزارش شده است، ولی در اکثر مطالعات این روش بدون بروز هرگونه عارضه‌ای به کار گرفته شده است. بیشترین مدت پی‌گیری بیماران ۴۸ ماه بوده است (۱۱). یک محصول تجاری از این سلول‌ها از اواسط دهه‌ی نود میلادی با نام Isolagen (و اکنون با نام‌های Azfibrocel-t و Laviv ساخت شرکت Fibrocell Science, Inc. ایالت پنسیلوانیای آمریکا) وارد بازار شده و به طور وسیع مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱). تعدادی مطالعه‌ی انسانی نیز با این محصول انجام شده است. این محصول در ژوئن

www.mui.ac.ir

۲۰۱۱ تأییدیه‌ی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA یا Food and drug administration) را دریافت نموده است (۲۰). مقالات مورد بررسی در این زمینه در جدول ۲ ارائه شده است.

– کراتینوسیت: ۸ مطالعه (۲۸–۲۱) شامل ۲ مطالعه‌ی حیوانی (بر روی خوک) (۲۶، ۲۳) و ۶ مطالعه‌ی بالینی انسانی بر روی زخم‌های ناشی از سوختگی و زخم‌های مزمن (نوروپاتیک، عروقی و سایر موارد) با این دسته از سلول‌ها، مورد بررسی قرار گرفت. تمام این ۸ مطالعه با استفاده از سلول‌های کراتینوسیت اتولوگ انجام شده‌اند. در برخی از مطالعات از عوارض جانبی سخنی به میان نیامده است (۲۷، ۲۳–۲۱) و سایر مطالعات نیز حاکی از ایمنی بیشتر این روش در مقایسه با روش شاهد بوده است.

به عنوان مثال در استفاده از این روش شواهدی از تنگی مجرا یا اسکار (۲۶)، عود (۲۵) و یا درماتیت تماسی و عفونت (۲۴) مشاهده نشده است. بیشترین مدت زمان پی‌گیری بیماران ۲/۵ سال بوده است (۲۷). مقالات مورد بررسی در این زمینه در جدول ۳ خلاصه شده‌اند.

– ملانوسیت: ۱۷ مقاله‌ی مورد بررسی در مورد این دسته‌ی سلولی (۴۵–۲۹) شامل ۱ مقاله‌ی مروری (۴۴) و ۱۶ مقاله‌ی اصیل بود. همه‌ی این مطالعات بر روی نمونه‌های انسانی انجام گرفته و بر روی انواع مختلف بیماری ویتیلیگو تثبیت شده (Generalized، Segmental، Focal و Vulgaris) بوده است. در هیچ یک از این مطالعات عوارض جدی نظیر تومورزایی گزارش نشده است.

جدول ۲. مقالات مرور شده‌ی مرتبط با کاربرد فیبروبلاست در بیماری‌های مختلف

نویسندگان	سال انتشار	موضوع مورد بررسی	مدت زمان پی‌گیری	عوارض گزارش شده
West و همکاران (۷)	۱۹۹۸	تقویت بافت نرم	۶–۳ ماه	احساس سوزش در ۱۵ دقیقه‌ی اول بعد از تزریق، ۱ مورد درد تا ۳ روز
Watson و همکاران (۸)	۱۹۹۹	چین و چروک صورت	۶ ماه	–
Berke و همکاران (۹)	۲۰۰۰	تقویت تارهای صوتی	–	–
Keller و همکاران (۱۰)	۲۰۰۰	بررسی ایمنی	–	–
Boss و همکاران (۱۱)	۲۰۰۰	سیستم ترمیم پروتئین	۴۸–۳۶ ماه	–
Hanft و Surprenant (۱۲)	۲۰۰۲	زخم پای دیابتی مزمن	۱۲ هفته	–
Marston و همکاران (۱۳)	۲۰۰۳	زخم پای دیابتی مزمن	۱۲ هفته	–
Weiss و همکاران (۱۴)	۲۰۰۷	بدشکلی برجستگی‌های پوست	۱۲ ماه	۱ مورد ایجاد ادم در محل تزریق برای چند ساعت
Mitterberger و همکاران (۱۵)	۲۰۰۷	بی‌اختیاری ادراری استرسی در زنان	۱ سال	–
McGuire و Scheyer (۱۶)	۲۰۰۷	نارسایی پاپیلای بین دندانی	۴ ماه	–
Strasser و همکاران (۱۷)	۲۰۰۷	بی‌اختیاری ادراری استرسی در زنان	۱۲ ماه	–
Mitterberger و همکاران (۱۸)	۲۰۰۸	بی‌اختیاری ادراری بعد از پروستاتکتومی	۱ سال	–
Han و همکاران (۱۹)	۲۰۰۹	زخم پای دیابتی	۶ تا ۴۰ ماه	–

www.mui.ac.ir

جدول ۳. مقالات مرور شده‌ی مرتبط با کاربرد کراتینوسیت در بیماری‌های مختلف

نویسندگان	سال انتشار	موضوع مورد بررسی	مدت زمان پی‌گیری	عوارض گزارش شده
Langdon و همکاران (۲۱)	۱۹۹۱	بافت‌های مخاطی	قید نشده است	-
Rue و همکاران (۲۲)	۱۹۹۳	سوختگی	قید نشده است	-
Svensjo و همکاران (۲۳)	۲۰۰۱	سوختگی و زخم‌های مزمن	قید نشده است	-
Liu و همکاران (۲۴)	۲۰۰۴	زخم‌های مزمن	۱۲ هفته	-
Moustafa و همکاران (۲۵)	۲۰۰۴	زخم پای دیابتی مزمن	۶ ماه	-
Sakurai و همکاران (۲۶)	۲۰۰۶	کانسر مری	۲ هفته	-
Hartmann و همکاران (۲۷)	۲۰۰۸	درمان زخم مزمن وریدی ساق پا	۲/۵ سال	-
Schurr و همکاران (۲۸)	۲۰۰۹	جایگزینی پوست (استراتاگرافت)	۲ هفته	-

در یک مطالعه از هیپرپیگمانتاسیون جزیی (بدون اسکار یا ایندوراسیون)، خارش مختصر و درد جزیی هنگام اعمال فشار بر ناحیه‌ی تحت درمان (آرنج) به عنوان عارضه‌ی جانبی این روش درمانی نام برده شده است (۳۴). مطالعه‌ی دیگری به هیپرپیگمانتاسیون پایدار و فعال شدن عفونت با هرپس بدون بروز کراتینیزاسیون غیرطبیعی به عنوان عوارض جانبی این روش درمانی اشاره نموده است (۴۱). همچنین در یک مطالعه گزارش شده است که در محل دهنده‌ی سلول‌ها در ۱ بیمار پدیده‌ی کوبنر مثبت گردیده و در ۱ بیمار هیپوپیگمانتاسیون مشاهده شده است (۳۲). در محل گیرنده نیز در ۱ مورد شکست نسبی در پیوند و در ۸ مورد عدم سازگاری کامل رنگ و در ۱ مورد عفونت گزارش گردیده است (۳۲).

در دو مطالعه‌ی مروری از عفونت، هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب و اسکار به عنوان عوارض جانبی روش‌های درمانی جراحی برای ویتیلیگو نام برده شده است (۴۴). برخی از مطالعات بر عدم بروز اسکار یا عارضه‌ی جانبی دیگری تأکید نموده‌اند (۳۳-۳۱) و در دو مقاله این شیوه به عنوان روشی ساده، ایمن و مؤثر معرفی شده است (۳۸، ۳۶).

در تحقیقی که در مؤسسه‌ی رویان تهران انجام شده بود، سلول‌های اپیدرمی مشتمل بر سلول‌های ملانوسیت به داخل اپیدرم ناحیه‌ی مبتلا به ویتیلیگو در ۱۰ بیمار تزریق گردید و ایمنی و اثربخشی آن مورد بررسی قرار گرفت که نتیجه حاکی از ایمنی این روش بوده است (۴۵). بیشترین مدت زمان پی‌گیری بیماران ۷ سال بوده است (۳۴). مقالات مورد بررسی در این زمینه در جدول ۴ ارائه شده‌اند.

- میوبلاست اسکلتی: در این دسته‌ی سلولی ۲۴ مقاله معیارهای ورود به مطالعه را داشتند (۶۹-۴۶). مقالات مورد بررسی شامل ۱۶ مقاله‌ی مروری و ۲۰ مقاله‌ی اصیل بود که تمامی مقالات مورد بحث در ۱۲ مطالعه‌ی مروری مورد بررسی مجزا قرار گرفتند و تنها ۴ مقاله‌ی مروری به مطالعه وارد شدند. اکثر مطالعات بر روی نمونه‌های انسانی انجام شده و تنها در چند مقاله از مطالعات حیوانی نام برده شده است (۵۰، ۴۷). برای ورود نمونه‌ها به مطالعات معیارهای ورود دقیق و مشخصی در نظر گرفته شده است و اغلب بیماران End stage به مطالعات وارد شده‌اند (۶۴، ۵۱، ۴۸، ۴۶). در اکثر پژوهش‌ها میوبلاست‌ها به طور مستقیم داخل عضله‌ی قلب تزریق شده‌اند و این تزریق اغلب به

www.mui.ac.ir

جدول ۴. مقالات مرور شده‌ی مرتبط با کاربرد ملانوسیت در بیماری‌های مختلف

نویسندگان	سال انتشار	بیماری مورد بررسی	مدت زمان پیگیری	عوارض گزارش شده
Gauthier و Surleve-Bazeille (۲۹)	۱۹۹۲	زخم‌های دیپگمانته	قید نشده است	–
Olsson و Juhlin (۳۰)	۱۹۹۳	ویتیلیگو	قید نشده است	–
Olsson و Juhlin (۳۱)	۱۹۹۵	ویتیلیگو	۲-۱ سال[1]	–
Njoo و همکاران (۳۲)	۱۹۹۸	ویتیلیگو	قید نشده است	–
Chen و همکاران (۳۳)	۲۰۰۰	ویتیلیگو	قید نشده است	–
Olsson و Juhlin (۳۴)	۲۰۰۲	لکودرما	۷-۱ سال	هیپرپیگمانتاسیون جزیی، خارش مختصر، درد مختصر در ۱ خانم
Mulekar (۳۵)	۲۰۰۳	ویتیلیگو	۱ سال	–
Mulekar (۳۶)	۲۰۰۴	ویتیلیگو	تا ۵ سال	–
Chen و همکاران (۳۷)	۲۰۰۴	ویتیلیگو	۶ تا ۶۶ ماه	–
Mulekar (۳۸)	۲۰۰۵	ویتیلیگو	تا ۶ سال	–
Pandya و همکاران (۳۹)	۲۰۰۵	ویتیلیگو	۷ روز	–
Mulekar و همکاران (۴۰)	۲۰۰۵	ویتیلیگو (ژنیتال)	–	–
Gupta و همکاران (۴۱)	۲۰۰۶	ویتیلیگو (لب)	۶ ماه	هیپرپیگمانتاسیون، ۱مورد فعال شدن هرپس
Rastogi و همکاران (۴۲)	۲۰۰۶	ویتیلیگو	قید نشده است	–
Tegta و همکاران (۴۳)	۲۰۰۶	ویتیلیگو	قید نشده است	–
Falabella و Barona (۴۴)	۲۰۰۸	ویتیلیگو	مطالعه‌ی مروری	شایع‌ترین عوارض: اسکار هیپرتروفیک، ضخامت گرافت و نامنظمی سطح
خدادادی و همکاران (۴۵)	۲۰۱۰	ویتیلیگو	حداقل ۴ ماه	–

۱ در این مطالعه ۵۰ بیمار مورد پیگیری ۱ ساله و ۱۰ بیمار مورد پیگیری ۲ ساله قرار گرفته‌اند.

داخل قسمت غیر متحرک و یا با اختلال تحرک قلب، صورت گرفته است، ولی در برخی از مطالعات تزریق به صورت اپیکاردیال بوده است (۱).

اگر چه در بسیاری از مطالعات هیچ عارضه‌ی جانبی طولانی مدت، پایدار و قابل توجهی گزارش نشده است (۵۷، ۵۱-۵۰، ۴۶، ۱)، ولی نگرانی عمده‌ی استفاده از این روش، احتمال وقوع آریتمی شدید بعد از پیوند سلول است، که اغلب در ارتباط با پیوند میوبلاست‌های اسکلتال وجود دارد (۶۰، ۵۲).

در دو مطالعه نیز از تاکی‌آریتمی بطنی و مرگ ناگهانی متعاقب آن به عنوان مانعی برای به کارگیری این روش درمانی یاد شده است و پاتوژنز احتمالی این عارضه، جدایی الکتریکی سلول‌های پیوندی به دلیل عدم وجود اتصال سوراخ‌دار بین سلول‌های عضلانی (Gap junction) ذکر گردیده است (۶۷، ۵۳).

در مطالعه‌ی اول یکی از مقالات مروری که حاصل گزارش ۴ مطالعه است، هیچ نشانه‌ای از آریتمی در ۱۲ ماه پی‌گیری مشاهده نشده است (این مطالعه بر روی ۱۰ بیمار انجام شده است)، ولی در مطالعات دوم و سوم مواردی از تاکیکاردی بطنی و مرگ مشاهده شده است (۵۶). همه‌ی موارد آریتمی مرتبط با پیوند گزارش شده در مطالعه‌ی سوم، در طی ۳ ماه اول پس

از پیوند رخ داده است. در ۱۰ بیمار اول مطالعه‌ی چهارم ۲ مورد آریتمی، یک مورد خون‌ریزی و یک مورد مرگ متعاقب آریتمی اتفاق افتاده است که البته نویسندگان علت آن را وقوع یک سکته‌ی قلبی مجدد ذکر نموده‌اند (۵۶).

در یک مطالعه‌ی هم گروهی حدود ۵۰ ماهه، ۵ مورد بستری به علت نارسایی قلبی در ۳ بیمار گزارش شده است که منجر به نصب ضربان ساز در ۲ بیمار گردیده است. همچنین یک دفیبریلاتور قلبی اتوماتیک برای ۵ بیمار کار گذاشته شده است که با وجود درمان ترکیبی با یک بتابلوکر و آمیودارون با دادن ۱۴ شوک برای ۳ حمله‌ی آریتمی در ۳ بیمار مورد استفاده قرار گرفته است (۵۸).

در مطالعه‌ی مروری دیگری که توسط Menasché و همکاران صورت گرفته است، سه نکته‌ی اساسی برای حصول به نتیجه‌ی درمانی مطلوب از سلول درمانی برای قلب برشمرده شده است: جلوگیری از مهاجرت این سلول‌ها، افزایش طول عمر آن‌ها و بهبود اتصال آن‌ها با میوکارد گیرنده (۶۳). البته مورد اول که در مقاله‌ای دیگر تحت عنوان Multiorgan seeding از آن یاد شده است (۴)، به نظر می‌رسد که مربوط به میوبلاست‌ها نباشد (۷۰).

در مطالعه‌ای مروری که بر روی درمان ایسکمی حاد اندام‌ها توسط سلول‌های بنیادی انجام شده است، دو نگرانی احتمالی فرضی عمده در مورد درمان با این سلول‌ها، احتمال توموزایی آن‌ها در بدن و احتمال عدم پایداری پلاک‌های آترواسکلروزی توسط این سلول‌ها بیان گردیده و نتیجه‌گیری شده است که مطالعاتی که تاکنون انجام شده‌اند، حاکی از بی‌اساس بودن این دو احتمال هستند (۴). در متاآنالیزی که بر روی نتایج حاصل از پیوند سلول‌های اتولوگ مغز استخوان در ۵۴۳ بیمار مبتلا به بیماری‌های عروق محیطی انجام شده است، تفاوتی در میزان مرگ و میر یا تومورزایی ناشی از درمان با این سلول‌ها در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشده است. از لحاظ عوارض جانبی نیز تفاوت قابل توجهی مشاهده نشده است، ولی در مجموع تحمل‌پذیری در گروه شاهد اندکی بیشتر بوده است (۱).

در کارآزمایی SEISMIC که به بررسی ایمنی و امکان‌پذیری استفاده از میوبلاست‌های اسکلتی به صورت زیرجلدی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی اختصاص داشت، در گروه مداخله ۱۲ آریتمی پایدار و یک مرگ اتفاق افتاد و در گروه شاهد ۱۴ آریتمی پایدار گزارش گردید که تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. محققین این مطالعه، استفاده از این روش را به طور احتمالی ایمن برآورد نمودند (۶۹). بیشترین مدت زمان پی‌گیری بیماران ۵۲ ماه بوده است (۵۸). مقالات مورد بررسی در این زمینه در جدول ۵ ارائه شده است.

بررسی متخصصین و تصویب نهایی:

پیش‌نویس اولیه توسط متخصصین مربوط مطالعه گردید و مورد تأیید قرار گرفت. در جلسه‌ی کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه نیز پس از بررسی کامل، پیش‌نویس نهایی با رأی مثبت تمامی اعضا تصویب شد.

بحث

فیبروبلاست‌ها جمعیت هتروژنی از سلول‌ها و رده‌ی سلولی غالب در درم پوست هستند و منشأ مزانشیمال دارند (۷۱-۷۰). فیبروبلاست‌هایی که در مهندسی بافت

www.mui.ac.ir

جدول ۵. مقالات مرور شده مرتبط با کاربرد میوبلاست اسکلتی در درمان بیماری‌های قلبی

نویسندگان	سال انتشار	موضوع مورد بررسی	زمان پی‌گیری	عوارض گزارش شده
Herreros و همکاران (۴۶)	۲۰۰۳	انفارکتوس میوکارد غیر حاد	۶/۵ ماه	–
Chiu (۴۷)	۲۰۰۳	نارسایی قلبی	قید نشده است	؟
Siminiak و همکاران (۴۸)	۲۰۰۴	آسیب قلبی بعد از انفارکتوس میوکارد	۱۲-۳ ماه	دوره‌های تاکیکاردی در ۴ ساعت اول بعد از تزریق سلول در ۲ بیمار
Galbraith (۴۹)	۲۰۰۴	ایمنی محصولات مهندسی سلول و بافت	قید نشده است	احتمال انتقال ویروس‌های انسانی
Dib و همکاران (۵۰)	۲۰۰۵	کاردیومیوپاتی ایسکمیک	قید نشده است	–
Dib و همکاران (۵۱)	۲۰۰۵	کاردیومیوپاتی ایسکمیک	۴ سال	–
Mocini و همکاران (۵۲)	۲۰۰۵	آریتمی قلبی	قید نشده است	احتمال بروز آریتمی شدید بعد از پیوند سلولی (به خصوص در مورد میوبلاست‌های اسکلتی)
Abraham و همکاران (۵۳)	۲۰۰۵	بررسی اثر آنتی‌آریتمی	قید نشده است	آریتمی راجعه (اگر در حاشیه‌ی اسکار تزریق گردد)
Siminiak و همکاران (۵۴)	۲۰۰۵	اختلال انقباض قلبی بعد از انفارکتوس میوکارد	۶ ماه	۱ مورد اکستراسیستول بطنی طی تزریق سلولی و اپیزودهای تاکیکاردی بطنی در یک بیمار در روز ۸
Ince و همکاران (۵۵)	۲۰۰۵	کاردیومیوپاتی ایسکمیک	۶ ماه	۳ اپیزود تاکیکاردی بطنی در ۲ بیمار
Kahn (۵۶)	۲۰۰۶	بررسی ایمنی سلول درمانی با میوبلاست	قید نشده است	۲ مورد تاکیکاردی بطنی غیر مداوم، ۲ مورد مرگ، ۵ مورد آریتمی، ۱ مورد خونریزی
Gavira و همکاران (۵۷)	۲۰۰۶	انفارکتوس میوکارد غیر حاد	۱۲ ماه	–
Hagege و همکاران (۵۸)	۲۰۰۶	نارسایی قلبی ایسکمیک	۵۲ ماه	تاکیکاردی بطنی غیرمداوم (۱ مورد) و مداوم (۴ مورد)
Zenovich و همکاران (۵۹)	۲۰۰۷	بررسی ایمنی میوبلاست‌های اسکلتی	قید نشده است	–
Ohnishi و Nagaya (۶۰)	۲۰۰۷	نارسایی قلبی	قید نشده است	احتمال ایجاد آریتمی قلبی
Sherman (۶۱)	۲۰۰۷	سلول‌درمانی قلبی با میوبلاست	قید نشده است	–
McCue و همکاران (۶۲)	۲۰۰۸	سلول‌درمانی قلبی با میوبلاست	۲ هفته	–
Menasche و همکاران (۶۳)	۲۰۰۸	کاردیومیوپاتی ایسکمیک	۶ ماه	آریتمی پس از تزریق
Haider و همکاران (۶۴)	۲۰۰۸	بیماری‌های قلبی عروقی	قید نشده است	۱ مورد بستری به دلیل نارسایی قلبی پیشرونده، تاکیکاردی بطنی، ۱ مورد مرگ، ۱ مورد پریکاردیت، ۱ مورد هماتوم، ۱ مورد انتقال هرپس
Menasche (۶۵)	۲۰۰۸	ترمیم آسیب قلبی	۶ ماه	–
Veltman و همکاران (۶۶)	۲۰۰۸	کاردیومیوپاتی ایسکمیک	۴ سال	خطر ایجاد آریتمی شدید
De Muinck (۶۷)	۲۰۰۹	نارسایی قلبی	قید نشده است	احتمال ایجاد آریتمی بطنی بعد از تزریق
Dib و همکاران (۶۸)	۲۰۰۹	کاردیومیوپاتی ایسکمیک	۱ سال	–
Duckers و همکاران (۶۹)	۲۰۱۱	نارسایی احتقانی قلب	۶ ماه	–

مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توانند آلوژنیک یا اتولوگ باشند. در مقابل سلول‌های آلوژن، فیبروبلاست‌های اتولوگ خطر بازپس‌زنی یا انتقال عفونت ندارند.

برای پیوند دایم، استفاده از فیبروبلاست‌های اتولوگ اجباری است و منجر به حفظ بیشتر بافت پوست و شکل‌گیری اسکار کمتری می‌گردد. انواع موارد استفاده از فیبروبلاست در مهندسی بافت مشتمل بر زخم‌های مزمن از قبیل زخم‌های دیابتی، زخم‌های مربوط به انسداد وریدی و زخم‌های فشاری، سوختگی‌ها، اپیدرمولایزیس بولوزا، پیودرما گانگرنوزوم زخمی، زخم‌های ناشی از بولوس مورفه‌آ و جراحی‌های زیبایی و ترمیمی است (۷۰).

با توجه به عدم گزارش عوارض جدی و به خصوص شواهدی از رشد بی‌رویه و خارج از کنترل این سلول‌ها در بدن، مطابق مصوبه کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از فیبروبلاست اتولوگ در پژوهش‌های انسانی (صرف‌نظر از فرایند تهیه‌ی سلول‌ها و با رعایت کلیه‌ی کدها و ضوابط اخلاقی) امکان‌پذیر است.

کراتینوسیت‌ها شایع‌ترین رده‌ی سلولی در اپیدرم پوست هستند و کراتین، مو و ناخن تولید می‌کنند. کراتینوسیت‌های کشت داده شده می‌توانند برای تولید صفحه‌هایی ۱۰۰۰ برابر بزرگ‌تر از نمونه‌ی اپیدرمی اولیه مورد استفاده قرار گیرند.

از سال‌ها پیش مطالعات متعددی به گزارش استفاده‌ی بالینی از گرافت‌های کراتینوسیت‌های اتولوگ کشت داده شده به منظور بازسازی زخم‌های ناشی از سوختگی، بیماری‌ها و زخم‌های مختلف پوستی پرداخته‌اند. برخی از مقالات اذعان داشته‌اند که روش استفاده از سلول‌های اتولوگ کشت داده شده، تنها گزینه‌ی درمانی برای بیمارانی است که به سوختگی‌های بزرگ دچار شده‌اند (۲۳). زخم‌های مزمن ساق پا یکی دیگر از مشکلات درمانی و اقتصادی رو به رشد در جوامع سالخورده است. با پیوند بالینی زخم‌های مزمن ساق پا با استفاده از کراتینوسیت‌های اتولوگ کشت داده شده می‌توان به ترمیمی معادل یا بیشتر از پیوندهای تمام ضخامت دست یافت (۲۷).

با توجه به عدم گزارش عوارض جدی از قبیل رشد بی‌رویه و خارج از کنترل این سلول‌ها در بدن و البته با لحاظ نمودن محدودیت‌های مربوط به تعداد اندک مطالعات انجام شده در این زمینه، مطابق مصوبه‌ی کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه، ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از کراتینوسیت اتولوگ در پژوهش‌های انسانی (صرف‌نظر از فرایند تهیه‌ی سلول‌ها و با رعایت کلیه‌ی کدها و ضوابط اخلاقی) امکان‌پذیر است.

ملانوسیت‌ها در لایه‌ی بازال اپیدرم قرار دارند و مسؤول تولید ملانین هستند. از دهه‌ی ۱۹۹۰ پیوند ملانوسیت‌های اتولوگ کشت داده شده با یا بدون همراهی با کراتینوسیت‌ها برای درمان لکودرما و به خصوص ویتیلیگو به صورت تحقیقاتی مورد استفاده قرار گرفته است.

برای ویتیلیگو که یک بیماری پوستی با دلیل نامشخص است و شیوعی برابر ۰/۱ تا ۲ درصد دارد (۴۴)، درمان‌های متعددی وجود دارد. ولی در بسیاری از موارد نتایج درمان‌های دارویی بسیار کمتر از حد مطلوب و مورد رضایت بیمار است و این بیماران کاندید مناسبی برای درمان‌های جراحی و پیوند سلولی هستند (۳۷). البته در برخی از مطالعات اشاره گردیده

www.mui.ac.ir

است که نوع پیشرونده و گسترده‌ی ویتیلیگو ولگاریس هرگز کاندید مناسبی برای پیوند سلولی نیست (۳۴).

همچنین پژوهش‌هایی که تاکنون بر روی لب انجام شده است، رضایت‌بخش نبوده‌اند و با عوارض جانبی زیادی همراه بوده‌اند (۴۱، ۳۶).

بنابراین لازم است که در مورد انتخاب نوع ضایعه‌ی مورد پژوهش دقت زیادی اعمال گردد. همچنین با توجه به نتایج یکی از مطالعات لازم است که در انتخاب تعداد سلول‌های استفاده شده برای پیوند نیز دقت کافی به عمل آید (۴۳) و با توجه به احتمال بروز عوارض در ناحیه‌ی دهنده‌ی سلول، باید این ناحیه نیز با دقت و توجه کافی انتخاب گردد (۳۲).

در نهایت با توجه به عدم گزارش عوارض جدی و به خصوص شواهدی از رشد بی‌رویه و خارج از کنترل این سلول‌ها در بدن و در صورت توجه به موارد مذکور، مطابق مصوبه‌ی کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از ملانوسیت اتولوگ در پژوهش‌های انسانی (صرف‌نظر از فرایند تهیه سلول‌ها و با رعایت کلیه‌ی کدها و ضوابط اخلاقی) امکان‌پذیر است.

میوبلاست‌های اسکلتی منبع اتولوگ سلول‌های زاینده هستند و در غشای پایه‌ی فیبرهای عضلانی بالغ قرار دارند و به طور معمول بازسازی عضلات اسکلتی را میانجی‌گری می‌کنند (۷۴-۷۲، ۴۸). مطالعات نشان داده‌اند که به راحتی می‌توان میوبلاست‌ها را از بیوپسی‌های عضلات اسکلتی تهیه نمود، کشت داد و در مدت ۳ تا ۴ هفته به تعداد مورد نیاز از آن‌ها دست یافت (۵۴). میوبلاست‌های به دست آمده از بیوپسی عضلات اسکلتی جزو اولین دسته‌ی سلول‌هایی هستند که برای بازسازی قلب مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۷۵). میوبلاست‌ها به میوتیوب‌ها تمایز حاصل می‌کنند و شواهد حاکی از این است که این سلول‌ها ویژگی‌های عضلات اسکلتی را هنگام تزریق به اسکارهای حاصل از سکته حفظ می‌نمایند (۷۶).

با توجه به احتمال وقوع آریتمی شدید بعد از پیوند این سلول‌ها که در مطالعات متعددی گزارش شده است و منجر به بروز نگرانی‌های فراوانی در زمینه‌ی استفاده از این روش‌ها گردیده است، در تعدادی از مطالعات از روش‌های مختلف پی‌گیری استفاده شده است که از آن جمله می‌توان به استفاده از هولتر مونیتورینگ (۶۲، ۵۵-۵۴، ۴۸) و Pet scan (۵۱) اشاره نمود. همچنین اهمیت پیش‌گیری از بروز این عارضه در برخی از مطالعات محققین را به استفاده از روش‌های درمانی پروفیلاکتیک وادار نموده است.

در مطالعه‌ای به علت بروز تاکیکاردی بطنی در ۴ ساعت اول پس از جراحی در ۲ نفر از بیماران، برای اولین بار، کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق از محققین خواست که پروتکل مطالعه را اصلاح نمایند و برای همه‌ی بیماران به صورت پروفیلاکسی آمیودارون تجویز نمایند و بدین ترتیب در هر ۸ بیمار باقی‌مانده تزریق آمیودارون مانع بروز تاکیکاردی گردید (۴۸).

در مطالعه‌ی دیگری نیز آمیودارون پروفیلاکتیک قبل و طی درمان برای بیماران تجویز شده است (۵۴).

همچنین در دو مطالعه این دارو به صورت پروفیلاکتیک تجویز شده است (۶۰، ۵۸) که در یکی از این مطالعات همراه با تجویز یک بتابلوکر بوده است.

در برخی از مطالعات برای مواجهه با این عارضه از یک دفیبریلاتور قلبی اتوماتیک استفاده شده است (۶۴-۶۳، ۶۰، ۵۸، ۵۴).

www.mui.ac.ir

در مطالعه‌ای تجویز داروی نیترندیپین (Nitrendipine) برای خاتمه‌ی آریتمی پیشنهاد شده است. همچنین در همین مقاله اصلاح ژنتیکی میوبلاست‌ها برای ظهور پروتئین مربوط به اتصالات سوراخ‌دار (Gap Junction) هم به عنوان روش پیش‌گیری دیگری مطرح گردیده است و از مکان تزریق نیز به عنوان یک فاکتور مهم آریتمی‌زایی نام برده شده و ذکر گردیده است که تزریق میوبلاست‌ها در داخل اسکار و نه در نواحی حاشیه‌ای آن می‌تواند به صورت بالقوه از احتمال بروز آریتمی‌های راجعه جلوگیری نماید (۵۳).

در مجموع اگر چه این روش‌های درمانی بسیار هیجان‌انگیز و امیدوارکننده هستند، ولی با توجه به کلیه‌ی موارد فوق و در نظر گرفتن عوارض جانبی جدی این روش‌ها و همچنین عنایت به این نکته که روند تحقیقات در این زمینه در دنیا نیز در سال‌های اخیر به جای انجام پژوهش‌های اصیل، به طور عمده به سمت انجام مطالعات مروری و متاآنالیزها بوده است، مطابق مصوبه‌ی کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از میوبلاست اسکلتی در پژوهش‌های انسانی در شرایط حاضر نیاز به ارائه‌ی ضرورت اجرای بسیار محکم و روش اجرای بسیار دقیق (شامل معیارهای ورود به مطالعه، روش‌های پی‌گیری بیماران، روش‌های درمانی پروفیلاکتیک و سایر موارد مورد نیاز بر حسب نوع و طراحی شیوه‌ی پژوهش) از سوی پژوهشگر دارد و بررسی نهایی و صدور تأییدیه باید توسط کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه صورت گیرد و تکرار پژوهش‌های قبلی که منجر به ایجاد آریتمی و صدمه‌ی بافتی شده‌اند، توصیه نمی‌شود و غیر اخلاقی است.

نتیجه‌گیری‌های نهایی به اختصار در جدول ۶ ارائه شده است.

جدول ۶. نتیجه‌گیری اخلاقی نهایی در مورد امکان صدور مجوز اخلاقی برای انواع مختلف سلول‌های مورد استفاده در پژوهش‌های سلول‌درمانی

نوع سلول	نتیجه‌گیری نهایی (حکم کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه)
فیبروبلاست اتولوگ	ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از فیبروبلاست اتولوگ در پژوهش‌های انسانی (صرف نظر از فرایند تهیه‌ی سلول‌ها و با رعایت کلیه‌ی کدها و ضوابط اخلاقی) امکان‌پذیر است.
کراتینوسیت اتولوگ	ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از کراتینوسیت اتولوگ در پژوهش‌های انسانی (صرف نظر از از فرایند تهیه‌ی سلول‌ها و با رعایت کلیه‌ی کدها و ضوابط اخلاقی) امکان‌پذیر است.
ملانوسیت اتولوگ	ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از ملانوسیت اتولوگ در پژوهش‌های انسانی (صرف نظر از فرایند تهیه‌ی سلول‌ها و با رعایت کلیه‌ی کدها و ضوابط اخلاقی) امکان پذیر است.
میوبلاست اسکلتی	ارائه‌ی تأییدیه‌ی اخلاقی به استفاده از میوبلاست اسکلتی در پژوهش‌های انسانی. در شرایط حاضر نیاز به ارائه‌ی ضرورت اجرای بسیار محکم و روش اجرای بسیار دقیق (شامل معیارهای ورود به مطالعه، روش‌های پیگیری بیماران، روش‌های درمانی پروفیلاکتیک و سایر موارد مورد نیاز بر حسب نوع و طراحی شیوه‌ی پژوهش) از سوی پژوهشگر دارد و بررسی نهایی و صدور تأییدیه باید توسط کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه صورت گیرد. تکرار پژوهش‌های قبلی که عوارضی از قبیل آریتمی و ایجاد صدمه‌ی بافتی داشته‌اند، توصیه نمی‌شود و غیر اخلاقی است.

www.mui.ac.ir

پیشنهادها

نویسندگان این مقاله پیشنهادهای زیر را که حاصل بررسی مطالعات مختلف است، در مورد پژوهش‌های سلول درمانی ارائه می‌نمایند:

بهتر است انجام پروژه‌های سلول درمانی با ارائه‌ی یک نقشه‌ی جامع تحقیقاتی از سوی محققین انجام شود که مشتمل بر پژوهش‌های قبلی و بعدی این پژوهشگران با سلول پیشنهادی و متضمن یک مطالعه‌ی هم گروهی (با زمان مناسب) جهت بررسی عوارض ناشی از درمان باشد و در طرح‌های پیشنهادی مختلف این نقشه‌ی تحقیقاتی، روند و برنامه‌ی پی‌گیری عاقبت بیماران و روند تهیه‌ی بانک اطلاعاتی این تحقیق به طور کامل مشخص باشد.

بهتر است که در سوابق پژوهشی حداقل یک نفر از مجریان یا همکاران این طرح‌ها، حداقل یک مقاله یا مستند معتبر علمی مرتبط با موضوع مورد پژوهش وجود داشته باشد و هر طرح تحت نظارت یک ناظر اجرا شود.

لازم است کلیه‌ی نتایج پژوهش (چه مثبت و چه منفی) در مجلات و کنفرانس‌های علمی که از روند"مرور همتا" برخوردار هستند، منتشر گردد و در اختیار سایر پژوهشگران و تا حد امکان جامعه‌ی مورد پژوهش قرار گیرد و جامعه‌ی مورد پژوهش از نتایج مفید پژوهش منتفع گردد.

بنابراین چنانچه نتایج پژوهشی تنها توسط طبقات بالای اقتصادی- اجتماعی یا در یک جامعه‌ی خاص یا توسط یک گروه خاص قابل استفاده است، آن پژوهش نباید به طور انحصاری و عمده بر روی طبقات پایین اقتصادی اجتماعی و یا در یک جمعیت یا گروه دیگر که در دسترس‌تر هستند و انجام پژوهش بر روی آن‌ها عملی‌تراست، انجام گیرد.

اگر دارو یا وسیله‌ی درمانی مورد استفاده در مطالعه‌ی سلول‌درمانی، تأییدیه‌ی مربوط به فاز ایمنی را دارا باشد، می‌تواند معیار مناسبی برای صدور اجازه انجام مطالعه باشد.

از آن جا که یکی از عوارض احتمالی پژوهش‌های سلول درمانی انتقال ویروس‌های انسانی است (۶۳، ۴۳)، مؤسسه‌ی تهیه کننده‌ی سوسپانسیون سلولی باید صحت فرایند تهیه‌ی سوسپانسیون و استریل بودن آن را به طور کتبی تضمین نماید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از اعضای محترم کمیته‌ی منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قدردانی می‌نمایند. همچنین از سرکار خانم دکتر زهرا فلاح و سرکار خانم دکتر شقایق حق‌جوی جوانمرد که در مراحل اولیه این تحقیق، نویسندگان را یاری نمودند، کمال تشکر را دارند.

References

1. De HJ, Acin F, Lopez-Quintana A, Florez A, Martinez-Aguilar E, Varela C. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease. Heart Vessels 2009; 24(5): 321-8.
2. Perin EC, Silva GV. Autologous cell-based therapy for ischemic heart disease: clinical evidence, proposed mechanisms of action, and current limitations. Catheter Cardiovasc Interv 2009; 73(3): 281-8.
3. Pendyala L, Goodchild T, Gadesam RR, Chen J, Robinson K, Chronos N, et al. Cellular cardiomyoplasty and cardiac regeneration. Curr Cardiol Rev 2008; 4(2): 72-80.
4. Das KA. Stem cell therapy for critical limb ischaemia — a review. Indian Journal of Surgery 2009; 71(4): 177-81.
5. Gersh BJ, Simari RD, Behfar A, Terzic CM, Terzic

www.mui.ac.ir

A. Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective. Mayo Clin Proc 2009; 84(10): 876-92.
6. Wert GD, Mummery C. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. Human Reproduction 2003; 18(4): 672-82.
7. West TB, Alster TS. Autologous human collagen and dermal fibroblasts for soft tissue augmentation. Dermatol Surg 1998; 24(5): 510-2.
8. Watson D, Keller GS, Lacombe V, Fodor PB, Rawnsley J, Lask GP. Autologous fibroblasts for treatment of facial rhytids and dermal depressions. A pilot study. Arch Facial Plast Surg 1999; 1(3): 165-70.
9. Berke G, Blumin J, Sebastian J, Keller G, Revazova E. Vocal cord augmentation with cultured autologous fibroblasts. Bull Exp Biol Med 2000; 130(8): 790-2.
10. Keller G, Sebastian J, Lacombe U, Toft K, Lask G, Revazova E. Safety of injectable autologous human fibroblasts. Bull Exp Biol Med 2000; 130(8): 786-9.
11. Boss WK, Jr., Usal H, Fodor PB, Chernoff G. Autologous cultured fibroblasts: a protein repair system. Ann Plast Surg 2000; 44(5): 536-42.
12. Hanft JR, Surprenant MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. J Foot Ankle Surg 2002; 41(5): 291-9.
13. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. Diabetes Care 2003; 26(6): 1701-5.
14. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL, Munavalli G. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. Dermatol Surg 2007; 33(3): 263-8.
15. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. BJU Int 2007; 100(5): 1081-5.
16. McGuire MK, Scheyer ET. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety and efficacy of cultured and expanded autologous fibroblast injections for the treatment of interdental papillary insufficiency associated with the papilla priming procedure. J Periodontol 2007; 78(1): 4-17.
17. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369(9580): 2179-86.
18. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. J Urol 2008; 179(1): 226-31.
19. Han SK, Kim HS, Kim WK. Efficacy and safety of fresh fibroblast allografts in the treatment of diabetic foot ulcers. Dermatol Surg 2009; 35(9): 1342-8.
20. http://www.fibrocellscience.com/media/2011/2011_06_22.htm.
21. Langdon J, Williams DM, Navsaria H, Leigh IM. Autologous keratinocyte grafting: a new technique for intra-oral reconstruction. Br Dent J 1991; 171(3-4): 87-90.
22. Rue LW, III, Cioffi WG, McManus WF, Pruitt BA, Jr. Wound closure and outcome in extensively burned patients treated with cultured autologous keratinocytes. J Trauma 1993; 34(5): 662-7.
23. Svensjo T, Yao F, Pomahac B, Eriksson E. Autologous keratinocyte suspensions accelerate epidermal wound healing in pigs. J Surg Res 2001; 99(2): 211-21.
24. Liu JY, Hafner J, Dragieva G, Seifert B, Burg G. Autologous cultured keratinocytes on porcine gelatin microbeads effectively heal chronic venous leg ulcers. Wound Repair Regen 2004; 12(2): 148-56.
25. Moustafa M, Simpson C, Glover M, Dawson RA, Tesfaye S, Creagh FM, et al. A new autologous keratinocyte dressing treatment for non-healing diabetic neuropathic foot ulcers. Diabet Med 2004; 21(7): 786-9.
26. Sakurai T, Miyazaki S, Miyata G, Satomi S, Hori Y. Autologous buccal keratinocyte implantation for the prevention of stenosis after EMR of the esophagus. Gastrointest Endosc 2007; 66(1): 167-73.
27. Hartmann A, Quist J, Hamm H, Brocker EB, Friedl P. Transplantation of autologous keratinocyte suspension in fibrin matrix to chronic venous leg ulcers: improved long-term healing after removal of the fibrin carrier. Dermatol Surg 2008; 34(7): 922-9.
28. Schurr MJ, Foster KN, Centanni JM, Comer AR, Wicks A, Gibson AL, et al. Phase I/II clinical evaluation of StrataGraft: a consistent, pathogen-free human skin substitute. J Trauma 2009; 66(3): 866-73.
29. Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. J Am Acad Dermatol 1992; 26(2 Pt 1): 191-4.
30. Olsson MJ, Juhlin L. Repigmentation of vitiligo by transplantation of cultured autologous melanocytes. Acta Derm Venereol 1993; 73(1): 49-51.

www.mui.ac.ir

31. Olsson MJ, Juhlin L. Transplantation of melanocytes in vitiligo. Br J Dermatol 1995; 132(4): 587-91.
32. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. Arch Dermatol 1998; 134(12): 1543-9.
33. Chen YF, Chang JS, Yang PY, Hung CM, Huang MH, Hu DN. Transplant of cultured autologous pure melanocytes after laser-abrasion for the treatment of segmental vitiligo. J Dermatol 2000; 27(7): 434-9.
34. Olsson MJ, Juhlin L. Long-term follow-up of leucoderma patients treated with transplants of autologous cultured melanocytes, ultrathin epidermal sheets and basal cell layer suspension. Br J Dermatol 2002; 147(5): 893-904.
35. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. Int J Dermatol 2003; 42(2): 132-6.
36. Mulekar SV. Long-term follow-up study of segmental and focal vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Arch Dermatol 2004; 140(10): 1211-5.
37. Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, Hung CS, Hung CM. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. J Am Acad Dermatol 2004; 51(1): 68-74.
38. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Int J Dermatol 2005; 44(10): 841-5.
39. Pandya V, Parmar KS, Shah BJ, Bilimoria FE. A study of autologous melanocyte transfer in treatment of stable vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71(6): 393-7.
40. Mulekar SV, Al IA, Al EA, Asaad M. Genital vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. Dermatol Surg 2005; 31(12): 1737-9.
41. Gupta S, Goel A, Kanwar AJ, Kumar B. Autologous melanocyte transfer via epidermal grafts for lip vitiligo. Int J Dermatol 2006; 45(6): 747-50.
42. Rastogi S, Goyal P, Mangla K, Bhavsar N, Patel H, Rawal RC. Study of transplantation of melanocyte keratinocyte suspension in treatment of vitiligo. Indian Journal of Dermatology 2006; 51(2): 142-4.
43. Tegta GR, Parsad D, Majumdar S, Kumar B. Efficacy of autologous transplantation of noncultured epidermal suspension in two different dilutions in the treatment of vitiligo. Int J Dermatol 2006; 45(2): 106-10.
44. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. Pigment Cell Melanoma Res 2009; 22(1): 42-65.
45. Khodadadi L, Shafieyan S, Sotoudeh M, Dizaj AV, Shahverdi A, Aghdami N, et al. Intraepidermal injection of dissociated epidermal cell suspension improves vitiligo. Arch Dermatol Res 2010; 302(8): 593-9.
46. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. Eur Heart J 2003; 24(22): 2012-20.
47. Chiu RC. Adult stem cell therapy for heart failure. Expert Opin Biol Ther 2003; 3(2): 215-25.
48. Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, Jerzykowska O, Rzezniczak J, Rozwadowska N, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. Am Heart J 2004; 148(3): 531-7.
49. Galbraith DN. Regulatory and microbiological safety issues surrounding cell and tissue-engineering products. Biotechnol Appl Biochem 2004; 40(Pt 1): 35-9.
50. Dib N, McCarthy P, Campbell A, Yeager M, Pagani FD, Wright S, et al. Feasibility and safety of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. Cell Transplant 2005; 14(1): 11-9.
51. Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. Circulation 2005; 112(12): 1748-55.
52. Mocini D, Colivicchi F, Santini M. Stem cell therapy for cardiac arrhythmias. Ital Heart J 2005; 6(3): 267-71.
53. Abraham MR, Henrikson CA, Tung L, Chang MG, Aon M, Xue T, et al. Antiarrhythmic engineering of skeletal myoblasts for cardiac transplantation. Circ Res 2005; 97(2): 159-67.
54. Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, Grygielska B, Rozwadowska N, Kalmucki P, et al. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial. Eur Heart J 2005; 26(12): 1188-95.
55. Ince H, Petzsch M, Rehders TC, Kische S, Chatterjee T, Nienaber CA. [Percutaneous transplantation of autologous myoblasts in ischemic cardiomyopathy]. Herz 2005; 30(3): 223-31.
56. Kahn J. Myoblast cell therapy shows promise, but safety issues linger. J Interv Cardiol 2006; 19(4): 302-3.
57. Gavira JJ, Herreros J, Perez A, Garcia-Velloso MJ,

www.mui.ac.ir

Barba J, Martin-Herrero F, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with nonacute myocardial infarction: 1-year follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131(4): 799-804.
58. Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, Alheritiere A, Peyrard S, Duboc D, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. Circulation 2006; 114(1 Suppl): I108-I113.
59. Zenovich AG, Davis BH, Taylor DA. Comparison of intracardiac cell transplantation: autologous skeletal myoblasts versus bone marrow cells. Handb Exp Pharmacol 2007; (180): 117-65.
60. Ohnishi S, Nagaya N. Prepare cells to repair the heart: mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. Am J Nephrol 2007; 27(3): 301-7.
61. Sherman W. Myocyte replacement therapy: skeletal myoblasts. Cell Transplant 2007; 16(9): 971-5.
62. McCue JD, Swingen C, Feldberg T, Caron G, Kolb A, Denucci C, et al. The real estate of myoblast cardiac transplantation: negative remodeling is associated with location. J Heart Lung Transplant 2008; 27(1): 116-23.
63. Menasche P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. Circulation 2008; 117(9): 1189-200.
64. Haider HK, Lei Y, Ashraf M. MyoCell, a cell-based, autologous skeletal myoblast therapy for the treatment of cardiovascular diseases. Curr Opin Mol Ther 2008; 10(6): 611-21.
65. Menasche P. Skeletal myoblasts and cardiac repair. J Mol Cell Cardiol 2008; 45(4): 545-53.
66. Veltman CE, Soliman OI, Geleijnse ML, Vletter WB, Smits PC, ten Cate FJ, et al. Four-year follow-up of treatment with intramyocardial skeletal myoblasts injection in patients with ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2008; 29(11): 1386-96.
67. De Muinck ED. Gene and cell therapy for heart failure. Antioxid Redox Signal 2009; 11(8): 2025-42.
68. Dib N, Dinsmore J, Lababidi Z, White B, Moravec S, Campbell A, et al. One-year follow-up of feasibility and safety of the first U.S., randomized, controlled study using 3-dimensional guided catheter-based delivery of autologous skeletal myoblasts for ischemic cardiomyopathy (CAuSMIC study). JACC Cardiovasc Interv 2009; 2(1): 9-16.
69. Duckers HJ, Houtgraaf J, Hehrlein C, Schofer J, Waltenberger J, Gershlick A, et al. Final results of a phase IIa, randomised, open-label trial to evaluate the percutaneous intramyocardial transplantation of autologous skeletal myoblasts in congestive heart failure patients: the SEISMIC trial. EuroIntervention 2011; 6(7): 805-12.
70. Menasche P. [Perspectives in cardiac cell therapy]. Presse Med 2007; 36 Spec No 1: 1S55-8.
71. Homicz MR, Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. Facial Plast Surg 2004; 20(1): 21-9.
72. Wong T, McGrath JA, Navsaria H. The role of fibroblasts in tissue engineering and regeneration. Br J Dermatol 2007; 156(6): 1149-55.
73. Smits PC. Myocardial repair with autologous skeletal myoblasts: a review of the clinical studies and problems. Minerva Cardioangiol 2004; 52(6): 525-35.
74. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Application of stem cells in cardiology: where we are and where we are going. Curr Stem Cell Res Ther 2006; 1(1): 1-11.
75. Mazhari R, Hare JM. Advances in cell-based therapy for structural heart disease. Prog Cardiovasc Dis 2007; 49(6): 387-95.
76. Menasche P. Skeletal myoblasts as a therapeutic agent. Prog Cardiovasc Dis 2007; 50(1): 7-17.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School Review Article

Vol 29, No 150, 2nd week, October 2011 Received: 29.6.2011 Accepted: 27.8.2011

Ethical Considerations in Stem Cell Therapy Studies

Fatemeh Hadizadeh MD[1], Shahnaz Razavi PhD[2], Mohammad Hossein Nasr Esfahani PhD[3], Peyman Adibi MD[4]

Abstract

Background: Stem cells are undifferentiated cells that can turn into any number of differentiated and specific cell types. For years, stem cell assisted therapy has been accepted as a standard treatment method for the management of some diseases. Scientists hope that this method can be expanded and used for the treatment of other diseases. One of the main concerns in the field of stem cell therapy research is the safety of these cells. This article assessed the safety of using mesenchymal fibroblasts, keratinocytes, melanocytes and skeletal myoblasts in clinical trials.

Methods: A systematic search of reliable electronic databases was performed in order to find all articles related to safety of the mentioned cells. After studying all the articles critically, the preliminary results were reviewed and criticized by experts through Delphi method. Ultimately, the final draft was reviewed and approved by all the members of the Regional Research Ethics Committee.

Findings: Overall, 62 articles were retrieved and studied.

Conclusion: Since we did not find any reports of serious complications for fibroblast, keratinocyte and melanocyte cells, especially about their in-vivo uncontrolled proliferation, it is possible to give ethical approval for research in these fields (considering all ethical codes and principles). However, according to serious complications reported for skeletal myoblast cells transplantation, giving ethical approval for using this cell type in human research requires strict commitment to precise methods (such as inclusion criteria, patient follow-up methods, and prophylactic treatments). The ethical approval should be issued by the research ethics committee of the corresponding university after accurate reviews. Finally, repeating previous research which has resulted in arrhythmia and tissue injury is unethical and thus not recommended.

Keywords: Fibroblast, Keratinocyte, Melanocyte, Skeletal myoblast, Safety, Research ethics

[1] Research Assistant, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[2] Associate Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[3] Associate Professor, Department of Reproduction and Development, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Animal Biotechnology, Isfahan, Iran.
[4] Professor, Department of Internal Diseases, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Payman Adibi MD, Email: adibi@med.mui.ac.ir