مجله دانشکده پیراپزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران
سال چهارم ● شماره ۱ ● بهار و تابستان ۱۳۸۸ ● شماره مسلسل ۶

مقاله مروری

ویژگی‌های جهانی سلول‌های بنیادی (Stemness)

علی نوروزی عقیده[۱]

چکیده

اصطلاح سلول بنیادی (Stem Cell) توصیف کننده سلولی است با پتانسیل بالا در انجام تقسیمات متعدد سلولی و توانائی منحصربه فرد در تولید سلولی دقیقا مشابه خود، طی فرایندی با عنوان خودنوسازی (Self-renewal) و همچنین تمایز (Differentiation) به انواع مختلف سلول‌ها جهت ساخت اولیه بافت‌ها و ترمیم بافت‌های آسیب دیده (Tissue Repair) بدن موجود زنده [۲و۱]. انواع سلول‌های بنیادی بر اساس بافت منشا، میزان تمایل به انجام تکثیر و تمایز سلولی، مرحله تکاملی و نوع ژن‌های بیان شده از یکدیگر متمایز می‌شوند. همه سلول‌های بنیادی بدون در نظر گرفتن بافت منشا، با مکانیسم‌هایی مشابه به عوامل تنظیم کننده خودنوسازی، تمایز و کنترل کننده‌های سیکل سلولی پاسخ می‌دهند. و فرایندهای محافظت سلول، ترمیم آسیب‌های DNA، مسیرهای پیام رسانی (Signaling Pathway) مربوط به آپوپتوزیس و پیری سلولی نیز در تمامی سلول‌های بنیادی به‌طور شدید و با مکانیسسم‌های مشابه تحت کنترل می‌باشند. با مرور مطالعات گوناگون انجام شده بر روی انواع سلول‌های بنیادی، گروهی از ژن‌ها، خواص و ویژگی‌ها به عنوان گزینه‌های کاندیدای قرار گرفتن در لیست Stemness پیشنهاد شده‌اند که تعدادی از آنها عبارتند از: توان انجام خودنوسازی، Plasticity ژن‌های مقاومت داروئی تحت عنوان، MDR آنزیم آلدهید دهیدروژناز، مولکولهای دخیل در اتصال سلول به Niche یا لانه سلول مانند Cadherin و Catenin گیرنده کموکاینی، CXCR۴ حساسیت بسیار بالا به اشعه UV و ژنهائی چون HOX, SOX, BMP, Wnt.

ضمناً باید به این مسئله توجه داشت که مارکر واحدی بعنوان مارکر مختص و قطعی برای Stem Cell وجود نداشته، بلکه ترکیبی از مارکرها هستند که بیانگر Stemness بوده و با اطمینان می‌توان گفت که عدم حضور تعداد قابل توجهی از این مارکرها، ماهیت بنیادی بودن یک سلول (Stemness) را رد می‌نماید. مطالعات مختلف جهت کشف ژن‌های اختصاصی‌تر برای سلول‌های بنیادی همچنان ادامه دارد.

کلمات کلیدی: Stemness, Self-renewal, Niche, Plasticity, Gene Expression Profile

طبقه بندی سلول‌های بنیادی

۱- بر اساس میزان پتانسیل تکثیری

Totipotential Stem Cells

دارای بیشترین خاصیت خودنوسازی بوده و با انجام تقسیمات همراه با تمایز، می‌تواند یک موجود کامل (شامل سلول‌های رویانی و خارج رویانی) را ایجاد نماید.

سلول‌های مشتق از جنین اولیه (Early Embryo) یا Blastomer که تقریبا در روز چهارم پس از لقاح تشکیل می‌گردد تنها جمعیت سلولی هستند که در این گروه قرار می‌گیرند.

Pluripotential Stem Cells

این گروه دارای توانائی تولید تمامی اندام‌های یک موجود زنده به جز سلول‌های مرحله Blastomer و قبل از آن را دارند.

سلول‌های مشتق از جنین بین روزهای پنج تا هفت پس از لقاح (Old Embryo) در این گروه قرار می‌گیرند.

۱ـ کارشناس ارشد هماتولوژی، مربی دانشکده پیراپزشکی

Multipotential Stem Cells

سلول‌های این گروه دارای پتانسیل تکثیری کمتر نسبت به دو گروه قبلی بوده و توانائی آن‌ها در تولید انواع سلول‌ها تنها محدود به یک لایه زایا (مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمال Mesenchymal Stem Cells) ویا فقط یک رده سلولی خاص (مانند سلول‌های بنیادی خونساز Hematopoietic Stem Cells)، می‌باشد. اغلب سلول‌های بنیادی بالغین (Adult Stem Clells) در این گروه قرار می‌گیرند [۵و۴و۳].

البته باید توجه داشت که نمی‌توان مرز مشخصی را بین این سه گروه قائل شد.

۲- از نظر مراحل تکاملی

سلول‌های بنیادی از این دیدگاه به چهار گروه تقسیم می‌شوند که عبارتند از سلول‌های بنیادی رویانی (Embryonic Stem Cells)، جنینی (Fetal)، نوزادی (Infant) یا خون بند ناف (Umbilical Cord Blood) و بالغین (Adult) که همانطور که از نام آن‌ها بر می‌آید، هر یک متعلق به یکی از مراحل رشد و تکامل موجود زنده هستند [۵و۴و۳].

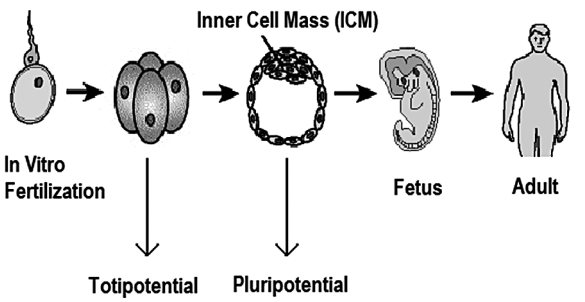
دو کلاس اصلی و مهم سلول‌های بنیادی عبارتند از:

- **سلولهای بنیادی رویانی** که این سلول‌ها از توده سلولی داخلی (Inner Cell Mass, ICM) در Blastomer بدست می‌آیند.
- **سلولهای بنیادی بالغین** یا سوماتیک که تعدادی از سلول‌های شناخته شده در این کلاس به شرح زیر می‌باشند:

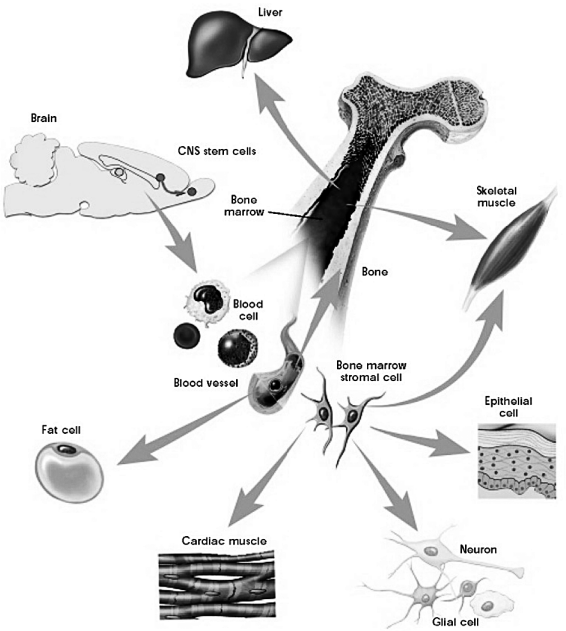
سلول‌های بنیادی مغز استخوان، خون محیطی، بافت عصبی، عضلانی، کبد، پانکراس و سلول‌های بنیادی خون بند ناف [۵و۴و۳].

برخی ویژگی‌های اصلی و اختصاصی سلول‌های بنیادی عبارتند از خود نوسازی، تمایز و انعطاف پذیری (Plasticity)

Plasticity بیانگر توانائی سلول بنیادی در تولید سلول‌هایی متفاوت از بافت منشا خود می‌باشد. به عنوان نمونه می‌توان به تولید سلول‌های



عصبی و عضلانی، علاوه بر سلول‌های بافت چربی، غضروف و استخوانی توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمال و همچنین تولید رده‌های کامل سلول‌های خونساز توسط سلول‌های بنیادی عصبی و عضلانی اشاره نمود [۷و۶].



در مورد Plasticity سلول‌های بنیادی نظریات مختلفی ارائه شده:

- تمایز سلول‌های بنیادی بالغین به رده‌های سلولی متفاوت از بافت مرجع می‌تواند ناشی از آلوده شدن (Contamination) بافت مورد نظر توسط سلول‌های بنیادی و یا پیش ساز (Progenitor) بافت دیگر باشد.
- بروز اختلاط (Fusion) بین دو سلول متفاوت و سپس خاموش شدن برنامه ژنتیکی یکی از این دو سلول.

در این باره شواهدی نیز دال بر بروز اختلاط بین سلولی در شرایط درون بدن (In-vivo) و شرایط آزمایشگاهی (Invitro) وجود دارند. به عنوان مثال با اختلاط بین سلول بنیادی خونساز (HSC) و سلول کبد (Liver Cell)، فنوتیپ مربوط به سلول کبدی در سطح این سلول بروز خواهد کرد و به نظر خواهد آمد که HSC به سلول کبدی تمایز یافته است.

- سلول‌های بنیادی ممکن است پس از تمایز، دچار تمایز مجدد (Dedifferentiation) و یا برنامه ریزی مجدد (Reprogramming) شوند. همانند آنچه که طی متاپلازی یا سرطان رخ می‌دهد [۷و۶].

مدل‌های تقسیم سلول‌های بنیادی

بطور کلی تقسیم سلول‌های بنیادی به سه شکل انجام می‌گیرد:

تقسیمات متقارن همراه با خودنوسازی: (Symmetric Self-renewing Divisions):

در این مدل تعداد زیادی سلول بنیادی دارای پتانسیل خودنوسازی تولید می‌شود.

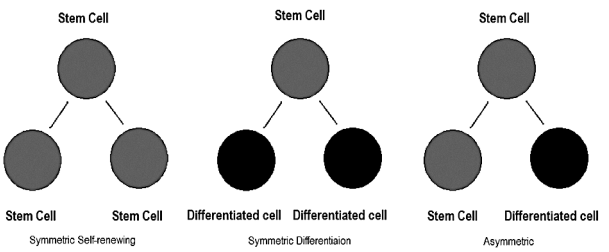
تقسیمات متقارن همراه با تمایز: (Symmetric Differentiation Divisions)

در این حالت سلول بنیادی بطور کامل به سلول‌های تمایز یافته تبدیل شده و ذخیره سلول‌های بنیادی تهی می‌گردد.

تقسیمات نامتقارن (Asymmetric Divisions):

طی این نوع تقسیم، سلول بنیادی حین تولید تعداد کافی سلول تمایز یافته، ذخیره خود را نیز با انجام خودنوسازی حفظ می‌نماید.

سلول بنیادی با ایجاد تغییر در تعداد تقسیمات و یا شیفت بین تقسیمات متقارن و نامتقارن، قادر است تا بدون تخلیه کامل ذخیره خود، به نیازهای بدن در شرایط مختلف پاسخ دهد. از آنجایی که سلول بنیادی مدت طولانی متحمل خودنوسازی می‌شود می‌بایست تعادل بین خودنوسازی و تقسیمات نامتقارن را حفظ نماید، احتمال می‌رود که بسیاری از مکانیسم‌های حفظ تعادل در بین انواع سلول‌های بنیادی مشترک باشد [۱۰و۹و۸].



محققین حداقل سه مکانیسم را در این باره شناسایی کرده‌اند:

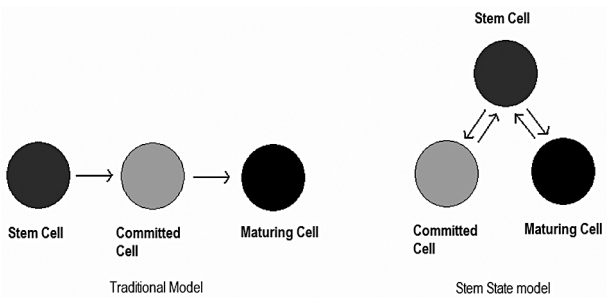
- وجود ژن‌های خاص مربوط به Self renewal و یا تقسیمات نامتقارن که قبل از انجام تقسیم، در سلول‌های پروژنیتور بطور نامتقارن توزیع شده‌اند.
- وجود ژن‌های خاص مسئول تنظیم نسبت خودنوسازی به تقسیمات نامتقارن که سلول بنیادی با داشتن چنین ژنهائی، می‌تواند تعداد تقسیمات متقارن را قبل از تقسیم تعیین نماید.
- وجود سیگنال‌های خارجی که بروز خودنوسازی و یا تقسیمات نامتقارن را القا می‌کنند.

مولکول‌ها و پروتئین‌های زیادی شناسایی شده‌اند که در این مکانیسم‌های سه گانه دخیل هستند. البته برخی از این‌ها خاص سلول‌های بنیادی نبوده و در سلول‌های دیگر نیز یافت می‌شوند. اما با این حال بیان آن‌ها به‌عنوان ژن‌ها یا پروتئین‌هایی که در لیست Stemness قرار دارند می‌تواند حضور سلول بنیادی را در یک جمعیت سلولی تایید نماید.

با اثبات این‌که سلول‌های بنیادی هر بافت دارای ویژگی‌های خاص بوده و و قابلیت تبادل را با سلول‌های بنیادی بافت دیگر دارند، محققین پی بردند که برخی ویژگی‌های سلول‌های بنیادی به‌صورت جهانی (Universal) بوده و این مسئله باعث به‌وجود آمدن مفهومی بنام Stemness گردید [۱۰و۹و۸].

درمورد Stemness دو نظریه مطرح می‌باشد:

- در نظریه اول یا مدل سنتی (Traditional Model) که هنوز هم نظریه رایج و مورد توافق بسیاری از محققین است، سلول بنیادی در رأس یک سلسله مراتب غیر قابل برگشت سلولی است که هر چه در این سلسله مراتب جلوتر برویم، سلول‌ها تمایز بیشتری یافته و از قدرت Self renewal آن‌ها کاسته می‌شود. در این نظریه بلوغ یک وضعیت پایدار (Stable) بوده و سلول بالغ دیگر توانایی تکثیر و تولید سلول‌های دختری را ندارد.
- اما در مدل Stem State، اعتقاد بر این است که در سلول‌های بنیادی نیز مانند سلول‌های گیاهی، تمایز مجدد (De-differentiation) رخ می‌دهد و در واقع سلول‌ها حتی در حال تمایز نیز می‌توانند وارد وضعیت مشابه سلول بنیادی ابتدایی خود شوند. به عبارتی



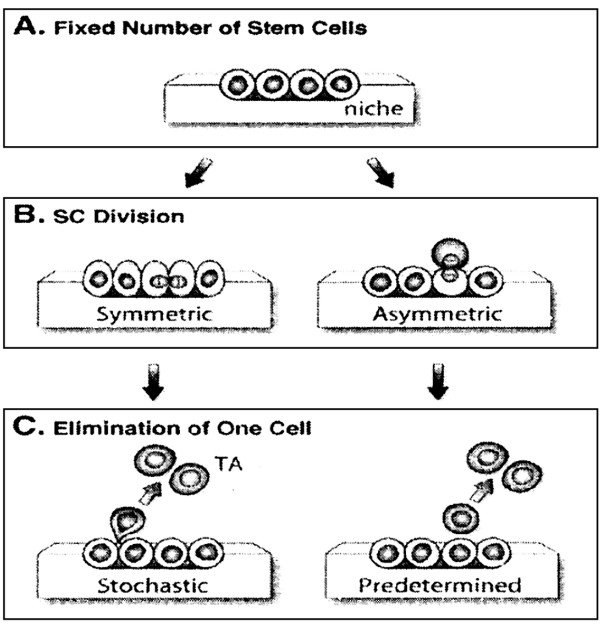
دیگر، سلول بنیادی به معنای یک سلول پایدار (Stable) وجود نداشته، بلکه یک مرحله تکاملی ناپایدار (Unstable) بوده که بسته به نوع بیان ژن، سلول را در یک وضعیت آماده به کار (Standby) جهت تمایز به سلول‌های مختلف قرار می‌دهد.

بنابراین به نظر می‌آید که رفته رفته باید نظریه تمایز خطی و برگشت ناپذیر را کنار گذاشته و نظریه دیگری را جایگزین آن کرد که که در آن Stem State، فازی است که سلول در هر مرحله از حیات خود می‌تواند وارد آن شود و دفعات ورود به آن توسط محیط اطراف یا اصطلاحاً Niche سلول تعیین می‌گردد (۱۱).

Niche:

محیطی است که سلول‌های بنیادی را محافظت و پرورش می‌نماید. سلول‌های موجود در Niche با ایجاد یک سد دفاعی، سلول‌های بنیادی را از عوامل کاهنده ذخیره سلولی از جمله محرک‌های تمایزی و محرک‌های Apoptosis (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) دور نگه داشته و همین‌طور از تولید بیش از حد سلول‌های بنیادی که منجر به سرطان خواهد شد ممانعت می‌کنند، بنابراین حفظ تعادل بین فاز خاموشی (Quiescence) و فاز فعالیت سلول بنیادی از مشخصه‌های اصلی یک Niche موثر و فانکشنال است [۱۴و۱۳و۱۲].

شکل A یک Niche فرضی را نشان می‌دهد که تنها برای ۴ سلول



بنیادی ظرفیت دارد. درتصاویر (سمت چپ) یک سلول بنیادی با انجام یک تقسیم متقارن همراه با خودنوسازی، دوسلول بنیادی دختری ایجاد نموده و تعداد سلول‌ها را به ۵ عدد افزایش می‌دهد. نهایتاً در اثر فشار جمعیت، یک سلول از Niche خارج می‌شود (مدل Stochastic).

اما در تصاویر سمت راست، یکی از ۴ سلول به‌صورت از پیش تعیین شده دچار تقسیم نامتقارن گردیده، ایجاد دوسلول دختری می‌کند که یکی از آن‌ها هنوز به حالت متصل به Niche (Stem Cell) باقی مانده ودیگری از Niche خارج شده و متحمل تمایز می‌گردد (مدل Predetermined).

در مورد تاثیر Niche بر نحوه انجام تقسیم سلولی و تعیین میزان ذخیره سلول بنیادی دو نظریه وجود دارد:

Stochastic Model

در این مدل، تحت تاثیر فشار جمعیت، به‌طور تصادفی یک سلول بنیادی از Niche خارج شده و به خاطر دور ماندن از تحریکات، Niche به ناچار راه تمایز را در پیش می‌گیرد.

Asymmetric Division Model (Predetermined Model)

در این نظریه یک سلول بر اساس برنامه‌ریزی درونی به‌صورت نامتقارن تقسیم شده و ایجاد یک سلسله بنیادی و هم‌چنین یک سلول غیر بنیادی (Non Stem Cell) می‌نماید که سرنوشت این سلول غیر بنیادی خروج از Niche و انجام تمایز است.

سلول خارج شده از Niche که دیگر خاصیت Stemness ندارد (هر چند که در نظریه جدید این ویژگی قابل برگشت است) در هر بافتی عنوان خاصی به خود می‌گیرد. به عنوان مثال در بافت‌های اپی‌تلیال و خونساز، به ترتیب Transient-Amplifying Cell (TA Cell) و Committed Progenitor Cell نامیده می‌شود [۱۴و۱۳و۱۲].

محققین در مطالعات مختلف سعی در تعیین گروهی از ژن‌های خاص سلول بنیادی تحت عنوان الگوی بیان ژن (Gen Expression Profile) نموده‌اند.

گروه Santos و همکارانشان در دانشگاه Harvard، الگوی بیان ژن سلول‌های بنیادی موش را در مراحل رویانی و بلوغ آنالیز کرده،

مشاهده نمودند تعداد ۲۱۶ ژن در سلول‌های بنیادی رویانی (ES)، عصبی (NSC) و خون‌ساز (HSC) بیان بیشتری را به نسبت سایر سلول‌ها دارا می‌باشند. (۱۵)

چندی بعد، گروه Ivanova نیز مشابه این کار را بر روی HSCهای دوره جنینی و بلوغ موش انجام داده و با مقایسه آن با HSC انسانی، بیان زیاد (Over-Expression) تعداد ۲۱۶ ژن را گزارش کردند. (۱۶) اما بین نتایج این گروه با مطالعه قبلی، تنها ۶ ژن مشترک دیده شد و حتی در مطالعه گروه Fortunel بر روی NSC, ES و HSC فقط و فقط یک ژن مشترک با این دو مطالعه مشاهده شد (۱۷). در مطالعه‌ای دیگر نیز، در مقایسه HSC انسان و موش، ۴۰ درصد هم‌پوشانی (Overlap) گزارش گردید (۱۶).

در تفسیر این نتایج نه چندان همسان باید گفت که شاید در سطح مولکولی، چیزی با مفهوم Stemness وجود نداشته باشد و ویژگی‌های نسبی بین سلول بنیادی و Niche است که فانکشنال بودن سلول بنیادی را تعیین می‌کند.

به‌طور کلی در تحقیقاتی که برای رسیدن به مفهوم Stemness انجام می‌گیرد می‌بایست به یک سری نکات توجه داشت:

- نتایج حاصل از مطالعه سلول‌های بنیادی مربوط به یک مرحله خاص تکاملی، مانند مراحل رویانی یا بلوغ را نمی‌توان با نتایج سلول‌های مربوط به دیگر مراحل مقایسه نمود.
- این مسئله در مورد مقایسه سلول‌های بنیادی متعلق به ارگان‌های مختلف بدن و همچنین مقایسه سلول‌های بنیادی گونه‌های مختلف موجودات با خواص و رفتارهای مختلف نیز وجود دارد. به‌عنوان مثال، فاکتور مهار لوسمی (LIF) عامل اصلی حفظ خاصیت خودنوسازی در سلول‌های بنیادی رویانی (ES) است. در حالی که این فاکتور اثری بر سلول بنیادی خونساز (HSC) انسانی نداشته و چنین وظیفه‌ای را فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF) بر عهده دارد.
- نکته مهم دیگر اینکه شاید سلول‌های جدا شده، تفاوت زیادی با همان سلول‌های مشابه در بدن حیوان داشته باشند و بنابراین نمی‌توان نتایج حاصله در In-vitro را به‌طور کامل به سلول‌های مشابه در بدن نسبت داد.

ژن‌ها، ویژگی‌ها و رفتارهایی که کاندیدای قرار گرفتن در لیست مربوط به Stemness Profile می‌باشند:

- یکی از ویژگی‌های مهم سلول‌های بنیادی نداشتن مارکرهای تمایزی است که آن را با (Lin⁻) lin Negative نشان می‌دهند. به‌طور مثال در مورد، HSC, -Lin به معنای نداشتن مارکرهای اختصاصی سه رده سلولی گلبول‌های سفید (Myeloid)، گلبول‌های قرمز (Erythroid) و پلاکتی (Megakaryocytic) است (۱۸).
- یکی دیگر از مشخصه‌های سلول‌های بنیادی، توانائی دفع رنگ رودامین و Hoechst (Hoechst & Rhodamin Uptake) است که به این فنوتیپ Side Population (SP) می‌گویند. اساس فیزیولوژیک فنوتیپ، SP حضور پروتیین‌های مقاومت دارویی (MDR) است که از آن جمله می‌توان به محصول ژن ۱-Multi Drug Resistance، P-Glycoprotein اشاره نمود. این پروتیین‌ها به میزان زیاد در سطح سلول‌های بنیادی بیان شده و باعث بروز مشکلاتی در درمان سرطان (Cancer Therapy) با روش شیمی درمانی (Chemotherapy) می‌شوند. چرا که سلول بنیادی با داشتن این پروتیین‌ها توانایی دفع داروی سمی را داشته و در مقابل آن مقاوم می‌شوند (۱۹).
- توانایی دفع رنگ رودامین و Hoechst می‌تواند جهت جداسازی سلول‌های بنیادی مورد استفاده قرار گیرد. مشاهده شده که سلول‌های با فنوتیپ SP دارای پتانسیل بالا برای خودنوسازی، تمایز و تولید سلول‌های مختلف می‌باشند.
- مارکر متابولیک دیگر که خاص سلول‌های بنیادی باشد، آنزیم آلدهید دهیدروژناز (ALDH) است که حضور آن در سلول بنیادی توسط سوبسترای فلورسانس آن به نام Aldefluor ثابت شده است. ALDH به مقدار فراوان به‌خصوص در HSCها یافت می‌شود و موجب مقاومت این سلول‌ها به داروهای آلکیله کننده مانند سیکلوفسفاماید می‌شود (۲۰).
- مولکول‌های برقرار کننده ارتباط سلول به سلول (Cell-Cell Interaction) نیز در سلول‌های بنیادی به‌طور خاص یافت می‌شوند. از جمله این مولکول‌های ارتباطی می‌توان به Catenin و N-Cadherin اشاره نمود ().
- گیرنده کموکاینی CXCR۴، دیگر مارکری است که در سطح اکثر سلول‌های بنیادی و به‌خصوص HSCها وجود دارد. کموکاینی

به نام CXCL۱۲ یا SDF-۱ با اتصال به این گیرنده، نقش مهمی در فرایند لانه گزینی (Homing) سلول‌های بنیادی دارد (۲۲).

- بسیاری از پروتیین‌های دخیل درحفظ خاصیت خودنوسازی در سلول‌های بنیادی به میزان زیاد حضور دارند که تعدادی از آن‌ها عبارتند از: HOX, Shh, FGF, Bmi-۱, Pten, Notch, BMP, Wnt و SOX که هریک با مکانیسمی متفاوت، نقش خود را ایفا می‌کنند (۲۵و۲۴و۲۳).
- مکانیسم‌های مختلفی شناسایی شده‌اند که درافزایش طول عمر نقش دارندوشامل مهار مسیر آپوپتوزیس و مقادیر زیاد آنزیم‌های ترمیم DNA می‌باشند. بسیاری از این مسیرها در سلول‌های بنیادی فعال بوده و می‌توانند وسیله‌ای برای افتراق آن‌ها از سلول‌های غیر بنیادی (Non-Stem Cell) باشند.
- حساسیت بسیار بالای سلول‌های بنیادی به اشعه ماورای بنفش (UV) نیز وجه افتراق مهم سلول‌های بنیادی ازسایر سلول‌ها است.

در انتهای بحث، بعنوان نتیجه گیری نهایی وکلی باید بگوییم که می‌توان یک لیست کلی و طویل از ویژگی‌ها و مارکرها تهیه نمود که نه در همه سلول‌های بنیادی، بلکه در اکثر این سلول‌ها یافت می‌شوند. ضمن اینکه مارکر واحدی بعنوان مارکر مختص و قطعی برای Stem Cell وجود نداشته، بلکه ترکیبی از مارکرها هستند که بیانگر Stemness بوده و با اطمینان می‌توان گفت که عدم حضور تعداد قابل توجهی از این مارکرها، ماهیت بنیادی بودن یک سلول (Stemness) را رد می‌نماید.

References

1- Haifan Lin. Cell Biology of Stem Cells: an Enigma of Asymmetry and Self-renewal. The Journal of Cell Biology. 2008; 2: 257–260.
2- Molofsky, A V, Pardal R. and Morrison S J. Diverse Mechanisms Regulate Stem Cell Self-renewal. Curr. Opin. Cell Biol. 2004; 16: 700–707.
3- DeSesso JM, Lavin AL. Stem Cell Research.The Scientist. 2004;15: 182-186.
4- Takahashi K and Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. Cell. 2006; 126: 663-676.
5- Hochedlinger K and Jaenisch R. Nuclear Reprogramming and Pluripotency. Nature.2006; 441: 1061–1067.
6- Diaz-Ricart M. Stem Cell Plasticity and Tissue Bioengineering: Great Expectations and Some Concerns. Drug News Perspect. 2002; 15 (2): 93.
7- Theise ND. Stem Cell Plasticity: Tools for Investigation and Repair. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 ; 40: 110-114
8- Knoblich JA. Mechanisms of Asymmetric Stem Cell Division. Cell. 2008; 132: 583–597.
9- Franka SA, Iwasab Y and Nowakc MA. Patterns of Cell Division and the Risk of Cancer. Genetics. 2003: 163; 1527-1532.
10- Wu M, won K, Rattis F, Blum J, Zhao C, Ashkenazi R and et al. Imaging Hematopoietic Precursor Division in Real Time. Cell Stem Cell. 2007; 1: 541 – 554.
11- Zipori D. The Stem State: Mesenchymal Plasticity as a Paradigm. Current Stem Cell & Therapy. 2006; 1: 92-102
12- Watt FM, Hogan BLM. Stem Cells and Their Nitches. Science. 2000; 28: 1427-1430.
13- Lin H. The stem-cell niche theory: lessons from fl ies. Nat. Rev. Genet. 2002; 3: 931– 940.
14- Alp Can. “Niche” Concept and the Hematopoietic Stem Cell Niches. Turk J Hematol. 2007; 24: 95-101.
15- Santos M, Yoon S, Matsuzaki Y, Mulligan RC, Melton DA. Stemness: Transcriptional Profiling of Embryonic and Adult Stem Cells. Science. 2002; 298: 597–600.
16- Ivanova NB, Dimos JT, Schaniel C, Hackney JA, Moore KA, Lemischka IR. A Stem Cell Molecular Signature. Science. 2002; 298: 601–604.
17- Fortunel NO, Otu HH, Ng HH, Chen J, Mu X, Chevassut T and et al. Comment on “Stemness”: Transcriptional Profiling of Embryonic and Adult Stem Cells’ and Stem Cell Molecular Signature’. Science. 2003; 302: 393.
18- Cai J, Weiss ML and Rao MS. In Search of Stemness. Experimental Hematology. 2004; 32: 585–598.
19- Miller SJ, Lavker RM, Sun TT. Interpreting Epithelial Cancer Biology in the Context of Stem Cell: Tumor Properties and Therapeutic Implications. Biochimica et Biophysica Acta. 2005; 300.
20- Jones RJ, Barber JP, Vala MS and et al. Assessment of Aldehyde Dehydrogenase in Viable Cells. Blood. 1995; 85: 2742–2746.
21- Jiwang Z, Linheng L. Stem Cell Niche: Microenvironment and Beyond. JBC. 2008: 283 (15) ; 9499-9503.
22- Nagasawa T, Tachibana K, Kishimoto T. A Novel CXC Chemokine PBSF/SDF-1 and Its Receptor CXCR4: Their Functions in Development, Hematopoiesis and HIV Infection. Semin Immunol. 1998; 10: 179–185.
23- Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 Determines the Proliferative

Capacity of Normal and leukaemic Stem Cells. Nature. 2003; 423: 255–260.

24- Morrison SJ. Pten-uating Neural Growth. Nat Med. 2002; 8: 16–18.

25- Taipale J and Beachy PA. The Hedgehog and Wnt Signaling Pathways in Cancer. Nature. 2001; 411: 349-354

26- Corbet SW, Clarke AR, Gledhill S, Wyllie AH. p53-dependent and-independent links Between DNA-damage, Apoptosis and Mutation Frequency in ES Cells. Oncogene. 1999; 18: 1537–1544.

27- Van Sloun PP, Jansen JG, Weeda G and et al. The Role of Nucleotideexcision Repair in Protecting Embryonic Stem cells from Genotoxic Effects of UV-induced DNA Damage. Nucleic Acids Res. 1999; 27: 3276–3282.