مجله دندانپزشکی جامعه اسلامی دندانپزشکان/ دوره ۲۵، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۲، ۳۴۱-۳۵۳

مروری

تأثیر محرکهای مکانیکی بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی به رده‌های مختلف سلولی : مرور مقالات

دکتر فهیمه سادات طباطبایی[۱]- دکتر مرضیه بردبار[۲]

۱- استادیار گروه آموزشی مواد دندانی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

۲- دندانپزشک

چکیده

زمینه و هدف: *سلول‌های بنیادی به دلیل قابلیتهای فراوان خود می‌توانند جایگاه مهندسی بافت را در بین روشهای مختلف درمانی تثبیت کنند. مطالعات فراوانی در مورد این سلول‌ها و تأثیر محرکهای مختلف شیمیایی و مکانیکی بر آنها انجام شده است که در این میان سهم نیروهای مکانیکی غیر قابل اغماض می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیرات القایی این نیروها بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال به رده‌های مختلف در طی ۱۲ سال مطالعات اخیر بود.*

روش بررسی: *در این مطالعه مروری از کلمات کلیدی Human stem cell، Mechanical loading ، Differentiation و Strain جهت جستجوی مقالات در پایگاه PubMed از سال ۲۰۰۰ تا ژوئیه ۲۰۱۲ استفاده گردید. معیارهای انتخاب شامل سال چاپ مقالات، زبان مقالات، نوع سلول‌ها و هدف تحقیق در آن مطالعات بود.*

یافته‌ها: *در مجموع ۴۶ مقاله مورد بررسی کیفی قرار گرفتند. در اغلب مطالعات، اثر نیروهای مکانیکی منجر به تمایز مورد انتظار شده بود. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که ترکیب دو نیرو باعث افزایش تمایز می‌شود و همچنین درصد استرین اعمال شده بر نوع تمایز مؤثر است.*

نتیجه‌گیری: *با بررسی بر روی مطالعات انتخاب شده می‌توان به این نتیجه رسید که از پیشرفتهای انجام شده در حیطه کاربرد نیروهای مکانیکی بر روی سلول‌های بنیادی می‌توان در راستای بهبود بخشیدن به درمانهای مهندسی بافت استفاده کرد.*

کلید واژه‌ها: *سلول های بنیادی مزانشیمال انسانی ، بارگذاری مکانیکی ، استرین، تمایز*

وصول مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۲۶ اصلاح نهایی: ۱۳۹۲/۴/۱۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۷/۸

نویسنده مسئول: دکتر فهیمه سادات طباطبایی، گروه آموزشی مواد دندانی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

e.mail:f.tabatabaei@sbmu.ac.ir

مقدمه

امروزه علم مهندسی بافت (Tissue engineering) مشخص ساخته است که به جای استفاده از مواد مصنوعی، می‌توان اقدام به رژنراسیون (Regeneration) بافتها کرد. (۱)، در دندانپزشکی این امید وجود دارد که بتوان بافتهایی مانند مفصل‌تمپوروماندیبولار، استخوان آلوئولار، لیگامان پریودنتال، مینا، عاج و حتی دندان کامل را بازسازی کرد. (۱)

Langer و همکاران، مهندسی بافت را به عنوان یک علم بین رشته‌ای تعریف کردند که اصول مهندسی و علم حیات را در کنار هم برای تکامل اجزای بیولوژیکی که باید ترمیم شده یا بهبود یابند، به کار می‌برد. (۲)، مهندسی بافت، بر سه جزء سلول‌های بنیادی بالغ، عوامل رشد و داربست ماتریکس خارج سلولی استوار است. (۳)

سلول‌های بنیادی بالغ به طور وسیع به عنوان منبع سلولی در مهندسی بافت و Regenerative Medicine مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا از منابع Autologous قابل دسترسی‌اند و می‌توان از بافتهای متعددی چون مغز استخوان، پالپ دندان و بافت چربی آنها را جدا سازی کرد و در آزمایشگاه تکثیر کرد. همچنین این سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی قادرند به‌رده‌های مختلف سلولی مانند استئوبلاست، کندروبلاست، میوبلاست، آدیپوسیت و لیگامان تمایز یابند. (۴)، القای تمایز در این

Archive of SID

www.SID.ir

سلول‌ها، در سطح مولکولی دارای یک فرآیند اختصاصی با برنامه‌ریزی قدرتمند می‌باشد. از این جهت درمطالعات مختلف، شرایط محیطی متنوعی جهت تأثیر بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی مهیا می‌شود (مانند دخالت دادن انواع هورمون‌ها، نیروهای مختلف، سایتوکاین‌ها و عوامل رشد، انسولین، استروئیدها، BMPs و ....)(۵)

ثابت شده است که سلول‌ها و بافتها در محیط ذاتی خود در معرض نیروهای مکانیکی مانند نیروهای فشاری، کششی و برشی هستند که در تکامل و عملکرد طبیعی آنها مؤثر می‌باشند. (۶)، نیروهای مکانیکی در تنظیم هموستاز بافتها و در تکامل، عملکرد و ترمیم عناصر اصلی سیستم عضلانی – اسکلتی مانند استخوانها، تاندون‌ها، لیگامان‌ها، دندان و غضروف مؤثرند. (۷)، مطالعات زیادی نشان داده‌اند که نیروهای مکانیکی باعث تحریک سنتز ماتریکس خارج سلولی می‌شوند و حتی‌ممکن است باعث افزایش خصوصیات مکانیکی بافتهای تشکیل شده شوند. (۸)، در مقابل، مطالعات نشان داده‌اند که فقدان نیرو می‌تواند باعث آتروفی بافت و از دست رفتن استخوان شود. (۹)، نیروهای مکانیکی باعث تنظیم تکامل و رشد جنین نیز می‌شوند. مطالعات بر روی جنینهای کاملاً پارالیزه شدهٔ پرندگان، نقایص رشد مشخصی را در ماندیبل و استخوانهای بزرگ نشان داده است که نشان می‌دهد انقباض عضلانی و نیروهای حاصل از آن که بر روی تکامل استخوان تأثیرگذارند، برای مورفوژنز صحیح بافتها ضروری می‌باشد. (۱۰)، در نتیجه، امروزه مهندسی بافت از نیروهای مکانیکی به عنوان یک وسیله جهت تشکیل تعدادی از بافتها نظیر غضروف، لیگامان، عضله، عضله قلبی و استخوان در محیط آزمایشگاه استفاده می‌کند. (۱۱-۱۶)

برخی نیروها با شرایط فیزیکی سلول مورد آزمایش در ارتباطند به طور مثال نیروهای تک محوره دوره‌ای برای فعال کردن آبشارهای Mechanotransduction و القای تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال به سلول‌های عضله صاف مؤثر می‌باشد، برخی نیروها نیز بیان مولکول‌های ماتریکس را بدون تغییر در بیان مارکرهای تمایز غضروف و استخوان مانند کلاژن نوع دو و آلکالین فسفاتاز تنظیم می‌کنند. (۱۷)، تاکنون مطالعه‌ای به منظور بررسی مروری اثر انواع نیروهای مکانیکی بر تمایز سلول‌های بنیادی انجام نشده است. هدف از این مطالعه، معرفی انواع نیروهای مکانیکی مختلف مورد استفاده در تحقیقها و مروری بر اثرات این نیروها بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعهٔ مروری، جستجو در بانک اطلاعاتی PubMed با ترکیب کلیدواژگان Human stem cell، Differentiation ، Strain و Mechanical Loading انجام پذیرفت. معیارهای انتخاب، شامل سال چاپ مقالات از ۲۰۰۰ تا ژوئیه ۲۰۱۲، مقالات انگلیسی و فرانسه زبان، انجام مطالعات بر روی سلول‌های بنیادی بالغ و مزانشیمال انسانی و استفاده از نیروهای مکانیکی به منظور بررسی تمایز سلول‌ها بود.

مطالعاتی که از نمونه‌های حیوانی استفاده کرده بودند و یا به بررسی اثرات دیگر نیروهای‌مکانیکی بر روی سلول‌ها پرداخته بودند، از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها

ما حصل جستجو ۸۴۸ عنوان بود که ۸۰۵ عنوان در بررسی عنوان و چکیدهٔ مقالات از مطالعه حذف شدند. این مقالات حذف شده شامل مطالعات بر روی سلول‌های بنیادی حیوانی، مطالعات خارج از محدودهٔ زمانی تعیین شده، مقالات غیر از زبان انگلیسی و فرانسه و مقالاتی بودند که اثر نیروهای مکانیکی را بر پرولیفراسیون سلول‌ها بررسی کرده بودند. پس از مطالعه کامل ۴۸ مقالهٔ باقیمانده نیز، دو مقاله به علت عدم طراحی مناسب مطالعه و فقدان گروه کنترل حذف شدند. در مجموع ۴۶ مقاله که با تمام معیارهای ورود و خروج منطبق بودند بررسی‌شدند. در نهایت مطالعات بر اساس نوع نیروهای به کار رفته تقسیم بندی شدند.

نیروهای به کار رفته در تحقیقها

نیرو می‌تواند از هر زاویه یا جهتی، وارد شود و اغلب چندین نیرو با هم ترکیب شده و استرس‌های پیچیده‌ای را در یک ساختار ایجاد می‌کنند. با این حال، استرس‌های به کار رفته در تحقیقات مختلف را می‌توان به سه نوع اصلی، کششی، فشاری و برشی، تقسیم کرد. از طرف دیگر، نیروها از نظر ثابت یا متغیر بودن به دو دسته استاتیک و دینامیک و از نظر مدت زمان اعمال آنها به سه دسته تقسیم می‌گردند:

منقطع (Interrupted)، متناوب (Intermittent) و دوره‌ای (Continuous). نیروی استاتیک، نیرویی است که در مدت

www.SID.ir

زمانی معین به صورت ثابت به سلول‌ها وارد می‌شود و در این مدت تغییری نمی‌کند، در حالی‌که نیروی دینامیک دچار تغییر می‌شود.

این تغییر می‌تواند به صورت منقطع (Interrupted) باشد و به عنوان مثال یک بار به سلول‌ها نیرو وارد شده و سپس تا پایان زمان نگهداری سلول‌ها دیگر نیرویی به آنها وارد نشود. ممکن است نیروی دینامیک به صورت Intermittent یا متناوب باشد و در فواصل زمانی مشخصی به سلول‌ها وارد شود. نوع سوم نیروی دینامیک وقتی است که به صورت پیوسته و با فرکانس خاصی به سلول‌ها نیرو وارد شود که به این شیوه Continuous یا دوره‌ای گفته می‌شود. (۱۸)

نیروی کششی

کشش (Tension)، از دو دسته نیرو به دست می‌آید که در خلاف جهت یکدیگر و در امتداد یک خط مستقیم باشند و یا وقتی که جسم از یک طرف، ثابت شده و از طرف دیگر تحت تأثیر نیرویی در خلاف جهت محل ثبوت، قرار می‌گیرد و نتیجه، افزایش طول نمونه است. (۱۹)، نیروهای کششی ممکن است به صورت تک محوره یا چند محوره اعمال شوند که در نیروهای کششی تک محوره، داربست تنها از یک جهت تحت کشش قرار می‌گیرد، در حالی که در نوع چند محوره، داربست از تمام جهات تحت کشش قرار می‌گیرد. (۱۸)، از ۴۶ مقاله‌ای که مورد بررسی کیفی قرار گرفت، در ۲۶ مقاله از نیروهای کششی برای تمایز استفاده شده بود که این مطالعات در جدول ۱ ذکر شده‌اند. از بین این ۲۶ مطالعه، در یک مقاله نیروی کششی همراه با نیروی مغناطیسی به‌کار رفته و در یک‌مورد نیروی کششی دوره‌ای با نوع پیوسته مقایسه شده بود. تنها در دو مطالعه اعمال نیرو منجر به تمایز مورد نظر نشده بود و در یک مطالعه، اعمال نیرو از تمایز سلول‌هایی که در محیط تمایز قرار گرفته بودند جلوگیری کرده بود. همچنین دو مطالعه نشان داده بودند که میزان استرین اعمال شده بر نوع تمایز سلول‌های بنیادی تأثیرگذار است و در یک مطالعه ثابت شده بود که نیروی کششی چند محوره مانع تمایز میوژنیک می‌شود در حالی که نیروی تک محوره آن را تحریک می‌کند.

نیروی فشاری

فشار (Compression)، از دو دسته نیروی هم جهت و در امتداد یک خط مستقیم به دست می‌آید و یا وقتی که یک سطح، ثابت شده و سطح دیگر، در معرض نیرویی به سمت محل ثبوت، قرار می‌گیرد. (۱۹)، از مجموع مقالات مورد بررسی، ۱۳ مورد از مقالات از نیروهای فشاری استفاده کرده بودند که در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. در دو مقاله از ترکیب نیروی فشاری و برشی برای تمایز استفاده شده بود. ترکیب نیروی فشاری و لغزشی میزان تمایز مارکرهای کندروژنیک را به طور چشمگیری افزایش داده بود. در کل در تمامی مقالات این گروه، اعمال نیرو منجر به تمایز مورد انتظار شده بود.

نیروی برشی

برش (Shear)، از دو دسته نیروی موازی، که در امتداد یک خط مستقیم نیستند، ایجاد می‌شود. (۱۹)، از ۴۶ مقاله مورد بررسی، هفت مورد از نیروهای برشی استفاده کرده بودند که در جدول ۳ لیست شده‌اند. در این گروه نیز، اعمال نیروهای مکانیکی با فرکانس‌های مختلف تمایز مورد انتظار را در پی داشت. در یک مطالعه، نیروی برشی منقطع و پیوسته با هم مقایسه شده بودند که اثر نیروی منقطع، بیشتر گزارش شده بود.

جدول ۱: مطالعاتی که از نیروهای کششی برای تمایز سلول‌های بنیادی استفاده کرده‌اند

نویسندگان	سال انتشار مقاله	منبع سلول بنیادی	نیروی اعمال شده	داربست یا حامل	درمان سطحی داربست یا حامل	نوع تمایز	نتایج
Leong et al. (۲۰)	۲۰۱۲	مغز استخوان	تک محوره دوره‌ای کششی	پلی کاپرو لاکتون اصلاح شده (PCL)	–	نوروژنیک	پس از اعمال نیروهای ۰.۵٪ ۲٪ و ۳.۵٪ با فرکانس‌های ۰.۵ Hz، ۱ Hz و ۱.۵ Hz به مدت هشت ساعت، بیشترین بیان ژن‌های نورولوژیک در استرین ۰/۵٪ و با فرکانس ۰/۵ Hz رخ داد که فعال شدن Rac 1 در آن رخ داد ولی RhoA خیر.
Tabatabaei et al. (۲۱)	۲۰۱۲	پالپ دندان و اندومتر	تک محوره و چند محوره کششی	سیلیکون	کلاژن	استئوژنیک	پس از اعمال نیروی کششی استاتیک ۳٪ به مدت دو هفته، دیگر مارکر CD90 که در سلول‌های بنیادی بیان می‌شود، در سلول‌های تحت اعمال نیرو بیان نمی‌شد.

Archive of SID
www.SID.ir

kreja et al (۲۲)	۲۰۱۲	مغز استخوان و فیبروبلاست	تک محوره دوره‌ای – منقطع کششی	پلی لاکتیک اسید (PLA)	–	لیگامان	نیروی مکانیکی وارده بروی بیان ژن‌های مارکرهای لیگامنتی بروی سلول‌های بنیادی مزانشیمال تمایز نیافته اثری نداشته ولی موجب افزایش بیان کلاژن نوع ۱ و ۳، فیبرونکتین و تناسین C (مارکرهای ماتریکس لیگامان) در سلول‌های فیبروبلاست حاصل از لیگامان صلیبی قدامی شده است.
Haghighipour et al.(۲۳)	۲۰۱۲	مغز استخوان	تک محوره دوره‌ای کششی	سیلیکون با و بدون Insulin –) IGF 1 like growth (factor 1	کلاژن	میوژنیک	پس از اعمال نیروی ۱۰٪ با فرکانس ۱Hz، اختلاف سطح MyoD & MyoG mRNA در بین گروهها نشان از شروع تمایز میوژنیک در اثر نیروهای مکانیکی را داشته و مقایسه سطوح Myf5,MyoD,MyoG & Myf6 mRNA در بین گروههای آزمایش نشان داد که ترکیب نیروهای مکانیکی و عوامل رشد منجر به بالاترین میزان بیان ژن‌های میوژنیک می‌شود.
Zhang et al. (۲۴)	۲۰۱۲	مغز استخوان	پیوسته دوره ای	–	–	استئوژنیک	با اعمال نیرو با استرین ۱۰٪ و فرکانس ۱Hz، محرک مکانیکی منجر به کاهش تکثیر و نیز تحریک تمایز استئوژنیک سلول‌ها با فعال کردن Runx2 شد. همچنین افزایش فعالیت آلکالیم فسفاتاز و بیان ژنی ALP, Collagen type 1 & Osteocalsin mRNA گشت. سطح فسفریلیشن ERK 1/2 در شروع وارد آمدن نیرو افزایش یافت.
Glossop et al. (۲۵)	۲۰۱۰	–	کششی تک محوره + نیروی‌مغناطیسی	–	–		اعمال دو نیروی مکانیکی به مدت یک ساعت در طول ۲۴ ساعت تأثیری در بیان ژن‌های IL – 1B و MAP3K نداشت.
Cai et al. (۲۶)	۲۰۱۰	پالپ دندان	تک محوره دوره‌ای کششی	پلی‌اتیلن	–	استئوژنیک ادنتوژنیک	اعمال نیرو منجر به مهار بیان ژن‌های مربوط به مارکرهای استئوژنیک و پروتئین‌هایی چون BMP 2، استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز شد. همچنین ژن‌های مربوط به مارکرهای ادنتوژنیک مانند DSPP، DSP و BSP مهار شد.
Friedl et al. (۲۷)	۲۰۰۹	مغز استخوان	تک محوره دوره‌ای کششی	سیلاستیک دیشز	فیبرونکتین	استئوژنیک	با اعمال نیرو با استرین strain سه هزار میکرون و فرکانس ۱Hz برای شش بار در روز به مدت ۷۲ ساعت، بیان ژن‌های مربوط به مارکرهای استئوژنیک و نیز فعالیت آلکالین فسفاتاز به طور واضح افزایش یافت. آنالیز خطی همبستگی یک رابطه همبستگی بین فنوتیپ نیرو و Body mass index را نشان داد. ($r = -0.91, p < 0.001$)
Huang et al. (۲۸)	۲۰۰۹	مغز استخوان	دوره‌ای کششی	Flexcell tension system	کلاژن نوع یک، ویترونکتین، فیبرونکتین و لامینین	استئوژنیک	اعمال نیروی ۳٪ و ۰/۰۱ HZ موجب فعال شدن فسفریلیشن FAK، افزایش نسخه برداری و فسفریلیشن Cbfa1 و نیز افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز و ترشح ماتریکس مینرالیزه شد. در بین پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، فیبرونکتین و لامینین بیشترین تأثیر حمایت کننده بر القای تمایز استئوژنیک توسط نیرو نسبت به کلاژن نوع یک و ویبرونکتین داشت.
Ghazanfari et al. (۱۷)	۲۰۰۹	مغز استخوان	دوره‌ای کششی	سیلیکون	کلاژن نوع یک	میوژنیک	با اعمال نیروی ۵٪ و ۱۰٪، با افزایش اندازه نیرو و نیز دوره‌ها، میزان تکثیر سلول‌ها افزایش یافت. نیروی وارده موجب تنظیم Smooth muscle alpha actin و جهت گیری مجدد فیبرهای اکتین شد. همچنین نیروی وارده موجب تمایز سلول‌ها به سلول‌های عضله صاف بدون نیاز به عوامل رشد شد.

Archive of SID

www.SID.ir

Diederichs et al.(۴)	۲۰۱۰	بافت چربی	استرین دوره‌ای	کلاژن سیلیکون	–	استئوژنیک	پس از اعمال استرین ۵٪ و با فرکانس 1 Hz، در زمان کوتاه مدت (۱۵ دقیقه) فعالیت آلکالین فسفاتاز، استئوکلسین، استئوپونتین و BMP – 2/4 افزایش یافت که نشان از تمایز استئوژنیک می‌باشد ولی در اعمال استرین بلند مدت (که بعد از ۱۵ دقیقه نیرو به صورت دوره‌ای تا بیش از هشت ساعت ادامه یافت) نتایج کمتر از زمان کوتاه مدت بود.
Hanson et al. (۲۹)	۲۰۰۹	بافت چربی	دوره‌ای پیوسته/ منقطع کششی	کلاژن نوع یک	محیط استئوژنیک	استئوژنیک	پس از آنکه دو دسته سلول پس از ۱۴ روز کشت در محیط استئوژنیک که توانایی ترشح کلسیم یکی نُه برابر دیگری بود تحت اعمال نیروی کششی قرار گرفتند که به یکی ۱۰٪ و با فرکانس ۱Hzوارد گشت و به دیگری ۱۰٪ و ۱Hz و ده ثانیه استراحت پس از هر دوره، مشخص گردید که تأثیر هر دو نوع نیرو در افزایش ترشح کلسیم در هر دو دسته سلول با ترشح کم و زیاد کلسیم یکسان بوده اگرچه نیروی کششی دوره‌ای اثر استئوژنیک قویتری بر روی سلول‌هایی با ترشح بالای کلسیم داشت.
Chen et al. (۷)	۲۰۰۸	مغز استخوان	دوره‌ای کششی	فلکسیبل بوتومدپلیتز	کلاژن نوع یک	استئوژنیک لیگامان	پس از اعمال نیروی ۳٪، ۶٪ و ۱۰٪ با فرکانس ۱Hz برای ۸ و ۴۸ ساعت، این نتایج به دست آمد: کاهش واضح بیان پروتئین‌های سلول‌ها و افزایش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز ۳ بدون توجه به اندازه نیرو، افزایش مارکرهای استئوبلاست (Cbfa1، آلکالین فسفاتاز و استئوکلسین) در نیروی ۳٪ ولی افزایش مارکرهای لیگامان (کلاژن نوع یک و سه و تناسین-C) در نیروی۶٪ .Cbfa1 و آلکالین فسفاتاز در هشت ساعت اول افزایش یافتند ولی در ادامه کاهش یافت و تغییری نکرد. mRNA مربوط به کلاژن نوع یک و سه و تناسین-C در استرین ۱۰٪ بعد از ۴۸ ساعت افزایش واضح یافت و در ۴۸ ساعت استراحت باقی ماند.
Han et al. (۳۰)	۲۰۰۸	پالپ دندان	دوره‌ای کششی	سیلیکون	آتلوکلاژن (اتانول+کلاژن)	میوژنیک استئوژنیک	در چهار روز اول تکثیر نیروها در استرین ۵٪ و ۸٪ یکسان بود. با انجام آنالیز RT-PCR مشخص شد که اعمال نیرو منجر به افزایش بیان کلاژن و استئوپونتین و کاهش بیان Smooth muscle alpha actin شد. با آنالیز FACS مشخص گردید که در بیان CD105 تغییری نیافت ولی بیان CD90 در استرین ۸٪ کاهش یافت.
McMahon et al. (۳۱)	۲۰۰۸	مغز استخوان	دوره‌ای کششی	کلاژن+ گلیکوز آمینوگلیکان	–	کندروژنیک	نیروی ۱۰٪ با فرکانس ۱Hz برای هفت روز موجب افزایش سنتز گلیکوزآمینوگلیکان گشت.
Friedl et al. (۲۷)	۲۰۰۷	مغز استخوان	دوره‌ای کششی	سیلاستیک	فیبرونکتین	استئوژنیک کندروژنیک	اعمال نیرو منجر به افزایش واضح سطوح بیان ژن های مربوط به مارکرهای اولیه کندروژنیک و استئوژنیک (ALPL, SPPT, SPARC, Runx2, DCN, LUM and Sox9) همراه با افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز شده است ($p<0.051$ و standard error of mean: +38%+/-12).
Ward et al. (۳۲)	۲۰۰۷	مغز استخوان	کششی	کلاژن نوع یک	–	استئوژنیک	اعمال نیرو منجر به افزایش ماتریکس مینرالیزه و فعال کردن ERK1/2 شده در حالی که با اضافه کردن MEK inhibitor، فعالیت ERK کاهش یافته که موجب کاهش بیان ژن‌های استئوژنیک و کاهش تولید ماتریکس مینرالیزه و همچنین بلوکه کردن اثر القای نیرو در کاهش بیان مارکرهای غیراستئوژنیک گردید.
Sumanasinghe et al. (۳۳)	۲۰۰۶	مغز استخوان	تک محوره دوره‌ای کششی	ژل کلاژن	–	استئوژنیک	افزایش چشمگیر بیان BMP2 در استرین ۸٪ در روزهای هفت و ۱۴ در مقایسه با گروه کنترل. همچنین افزایش BMP2 در استرین ۱۲٪ دیده شد که در روز ۱۴ واضح بود.

Archive of SID
www.SID.ir

Wiesmann et al.(۳۴)	۲۰۰۶	مغز استخوان	تک محوره دوره‌ای کششی	پلی کربنات	محیط osteoconductive	استئوزنیک	بعد از ۱۴ روز اعمال نیروی strain دو هزار میکرون با دویست سیکل در روز با فرکانس یک هرتز موجب بیان کلاژن نوع یک و استئوکلسین در پاسخ به تحریک مکانیکی شد. در هر دو گروه آزمایش و کنترل محتوای کلسیم افزایش یافت ولی بعد از ۲۱ روز محتوای کلسیم گروه آزمایش بیش از گروه کنترل بود.
Lee et al. (۳۵)	۲۰۰۷	بافت چربی	تک محوره دوره‌ای کششی	فلکسیبل پلیت	کلاژن نوع یک	میوژنیک	اعمال نیروی ۱۰٪ و یک هرتز موجب مهار تکثیر و نیز موجب جهت‌گیری سلول‌ها و F actin cytoskeleton عمود بر جهت نیرو گشت. وارد کردن نیرو بدون وجود TGF β1 منجر به کاهش بیان مارکرهای اولیه سلول‌های عضله صاف (α SMA and h1- calponin) شد.
Kang et al. (۳۶)	۲۰۱۲	بند ناف	تک محوره دوره‌ای	فلکسیبل پلیت	محیط استئوژنیک	تمایز استئوژنیک	پس از آن که نیروهای ۰٪، ۵٪ و ۱۰٪ به گروهها وارد شد، مشخص‌گردید که با افزایش استرین، آنتی ژن‌های سطحی CD73، CD90 و CD105 کاهش می‌یابد. نیز گروههایی که تحت اعمال نیرو قرار گرفته میزان بیشتری الاستین وSulfatal Glycosaminglycan بیشتری نسبت به گروه کنترل تولید کرده بودند. آنالیز RT-PCR معین کرد که تحریک مکانیکی بیان mRNA مربوط به مارکرهای تمایز استئوبلاست را افزایش داده است.
Kimelman-Bleich et al. (۳۷)	۲۰۱۱	مغز استخوان	دینامیک	هیدروژل	–	تمایز استئوژنیک	در اثر اعمال نیرو متابولیسم سلول به میزان ۶/۸ برابر، فعالیت آلکالین فسفاتاز به اندازه ۱۲/۵ برابر، ترشح BMP–2 نیز ۱۸/۲ برابر و تشکیل بافت مینرالیزه ۱/۷۲ برابر در محیط هیدروژل نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.
Haasper et al. (۳۸)	۲۰۰۸	مغز استخوان	دوره‌ای طولی	پلیت‌های سیلیکونی انعطاف پذیر	–	تمایز استئوژنیک	با اعمال نیروی ۲٪ و ۸٪ برای دو ساعت و سه بار در روز به مدت سه روز و بررسی در روزهای چهارم و هفتم، نتایج زیر حاصل شد. سطوح Cbfa1 در روز های مختلف دارای تفاوت واضح بود: همچنین در روز چهارم تمایز در گروه تحت اثر نیرو بیش از گروه تحت اثر دگزامتازون بود.
Simmons et al. (۳۹)	۲۰۰۳	مغز استخوان	دوره‌ای چند محوره	سیلیکون	کلاژن نوع یک	استئوژنیک	اعمال نیرو موجب مهار تکثیر و افزایش ۲/۳ برابری ماتریکس مینرالیزه در مقایسه با گروه کنترل شد. همچنین تحریک مکانیکی منجر به فعال کردن ERK1/2 و مسیر P38 mitogen – activated protein kinase گشت ولی به روی فعالیت یا فسفریلیشن C-Jan N-terminal تاثیری نداشت.
Sen et al. (۴۰)	۲۰۰۸	مغز استخوان	استرین دو محوره دوره‌ای	بیوفلکس پلیت	کلاژن	استئوژنیک	استرین ۲٪ به مدت پنج روز (شش ساعت در روز) با وجود قرار گرفتن سلول‌ها در محیط تمایز ادیپوژنیک، مانع تمایز ادیپوسیتی آنها شده و سلول‌ها با وجود قرار گرفتن در این محیط مارکرهای تمایز استئوبلاستی را نشان دادند.
Park et al. (۴۱)	۲۰۰۴	مغز استخوان	دوره‌ای تک محوره/ چند محوره	غشای سیلیکونی	کلاژن نوع یک/ ژلاتین	میوژنیک	اعمال نیروی چند محوره موجب کاهش Smooth Muscle α-actin و Smooth Muscle 22α بعد از یک روز و نیز کاهش Alpha actin در Stress fiber ها گشت. ولی اعمال نیروی تک محوره موجب افزایش بیان Smooth Muscle α-actin و Smooth Muscle 22α بعد از یک روز و نیز افزایش‌گذرای کلاژن نوع یک شد و بنابراین نیروی تک محوره در تمایز میوژنیک مؤثرتر بود.

ε(strain); 2D (Two-dimensional); 3D (Three-dimensional); COL(Collagen); GAG (Glycosaminoglycan); GDF-5 (Growth and differentiation factor 5); PCL (Poly(Caprolactone)); PLGA (poly(L -Lactide/glycolide) acid); VN (Vitronectin); FN (Fibronectin); LN (Laminin); PLLA (Poly(L -Lactic) acid); DEX (Dexamethasone); ALP (Alkaline phosphatase); OPN (Osteopontin); BMP (Bone morphogenic protein); LOX (Lysyl oxidase);
BSP (Bone sialo protein); OCN (Osteocalcin); RUNX2 (Runt-related transcription factor 2); PPAR g (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma).

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۲: مطالعاتی که از نیروهای فشاری برای تمایز سلول‌های بنیادی استفاده کرده‌اند

نویسندگان	سال انتشار مقاله	منبع سلول بنیادی	نیروی اعمال شده	داربست	درمان سطحی داربست	نوع تمایز	نتایج
Michalopoulos et al. (۴۲)	۲۰۱۲	مغز استخوان	دوره‌ای فشاری	کلاژن – آلژینات	–	استئوژنیک	تمایز استئوژنیک در استرین ۱۰٪ (افزایش Cbfa 1 در روزهای هفت و ۲۱) و تمایز کندروژنیک در استرین ۱۵٪ (افزایش بیان Cbfa 1، Sox 9 و Aggrecan) مشاهده گشت.
Bian et al. (۴۳)	۲۰۱۲	مغز استخوان	دینامیک فشاری	هیالونوریک اسید هیدروژل	–	کندروژنیک	اعمال نیرو منجر به افزایش میزان گلیکوز آمینوگلیکان و کلاژن محیط شده که میزان افزایش در محیط با دانسیته سلولی زیاد (60 million cell/ml) بیشتر از محیط با دانسیته کم (20 Million cell/ml) بود. از طرفی اعمال نیرو موجب یکنواخت‌تر شدن توزیع فضایی در ماتریکس غضروف در هر دو دانسیته و نیز موجب کاهش واضح مارکرهای هایپرتروفیک و نیز کاهش درجه کلسیفیکاسیون گشت.
Schätti et al. (۴۴)	۲۰۱۱	مغز استخوان	دینامیک لغزشی/ فشاری	فیبرین/پلی اورتان کامپوزیت	–	کندروژنیک	هر یک از دو نیروی لغزشی و فشاری به تنهایی قادر به القای تمایز کندروژنیک بوده ولی ترکیب نیروها منجر به افزایش چشمگیر بیان ژن‌های کندروژنیک شد. دو ماده کلاژن نوع یک و گلیکوزامینوگلیکان در دو گروهی که فقط یک نوع نیرو (لغزشی یا فشاری) اعمال شده وجود دارد.
Sittichokechaiwut et al. (۴۵)	۲۰۱۰	مغز استخوان	دینامیک فشاری	پلی اورتان با و بدون دگزامتازون	–	استئوژنیک	محتوای کلاژن در گروههایی که نیرو وارد شد در مقایسه با گروه کنترل، به طور چشمگیری در تمام شرایط بیشتر بود ($p<0/01$). اختلافی در فعالیت آلکالین فسفاتاز و میزان کلاژن و تولید کلسیم بین گروههایی که نیرو وارد نشده و دارای مکمل دگزامتازون بوده است با گروهی که نیرو اعمال شده و فاقد دگزامتازون بود مشاهده نگشت.
Li et al. (۴۶)	۲۰۱۰	مغز استخوان	دوره‌ای فشاری	فیبرین بیودگردیبل پلی اورتان به همراه TGF –β1 در دو غلظت ۰.۱ng/ml و 10 ng/ml	–	کندروژنیک	بر اساس غلظت TGF –β1 در محیط، نیروی مکانیکی تمایز کندروژنزیس hMSCs را در محیط بدون اعمال نیرو تحریک کرده که تأثیر بیشتر بیان ژن در غلظت کمتر TGF –β1 بود. در محیط بدون TGF –β1، نیروی مکانیکی نسخه برداری ژن و ساخت پروتئین‌های TGF –β 1&3 را تحریک کرد.
Kisiday et al. (۴۷)	۲۰۰۹	مغز استخوان	دینامیک فشاری	آگاروز هیدروژل	–	کندروژنیک	اعمال نیرو برای ۱۲ ساعت در روز بدون وجود TGF-β موجب افزایش واضح سنتز پروتئوگلیکان نسبت به گروه کنترل و فاقد TGF-β شد. میزان H-proline و S-sulfate در گروه آزمایش به ترتیب ۲٪ و ۱۴٪ بیشتر از گروه کنترل دارای TGF-β شد ولی میزان گلیکوزآمینوگلیکان ۶۷٪ بیشتر بود.
Pelaez et al. (۴۸)	۲۰۰۹	مغز استخوان	دوره‌ای فشاری	فیبرین ژل در سه غلظت ۸mg/ml، ۴۰mg/ml و ۶۰ mg/ml	–	کندروژنیک	پس از اعمال نیروی ۱۰٪ در فرکانس های ۰.۱Hz، ۰.۵Hz و ۱Hz، Viability سلول‌ها در فرکانس بالای ۰.۵Hz و غلظت فیبرین ۴۰mg/ml حفظ شد.
Campbell et al. (۴۹)	۲۰۰۶	مغز استخوان	دینامیک فشاری	آلژینات + 10ng/ml TGFβ	–	کندروژنیک	اعمال نیروی ۱۵٪ و ۱Hz به صورت منقطع در حضور 10ng/ml TGFβ در مدت هشت روز موجب افزایش بیان مارکرهای کندروژنیک (کلاژن نوع یک و دو ، Sox9 و aggrecan) در مقایسه با گروه کنترل که فاقد TGFβ بوده و نیرویی وارد نشده گشت.

Archive of SID
www.SID.ir

Mauney et al. (۵۰)	۲۰۰۴	مغز استخوان	فشاری	پارچیالی دیمنرالیزیدبون	–	استئوژنیک	تحریک مکانیکی ۳٪ در 5 mm/min و cycles ۲۵۰/day به مدت ۱۶ روز و به همراه غلظت ۱۰nM دگزامتازون موجب تمایز استئوژنیک با افزایش واضح فعالیت آلکالین فسفاتاز و نیز افزایش ماتریکس مینرالیزه در مقایسه با گروه کنترل شد.
Yu et al. (۵۱)	۲۰۰۹	پالپ دندان	فشاری هیدروستاتیک دینامیک	لامل شیشه ای	poly-L-lysine	ادنتوژنیک	اعمال فشارهای هیدروستاتیک مختلف با فرکانس ۰/۵ هرتز به مدت یک، دو، سه یا چهار ساعت باعث کاهش تعداد سلول‌ها و افزایش تمایز شد.
Angele et al. (۵۲)	۲۰۰۴	مغز استخوان	فشار دوره‌ای	کامپوزیت هیالورونان/ژلاتین	–	کندروژنیک	اعمال فشار به مدت چهار ساعت در روز به مدت هفت روز باعث افزایش محتوای کلاژن و پروتئوگلیکان شد.
Wagner et al. (۵۳)	۲۰۰۸	مغز استخوان	فشار هیدروستاتیک دوره ای	اسفنج کلاژنی	–	کندروژنیک / استئوژنیک	اعمال فشار یک مگاپاسکال با فرکانس یک هرتز (چهار ساعت در روز) به مدت ده روز، منجر به افزایش مارکرهای کندروژنیک شد. اما تغییری در بیان RUNX2 دیده نشد.
Ogawa et al. (۵۴)	۲۰۰۹	مغز استخوان	فشار هیدروستاتیک دوره‌ای	داربست کلاژنی	–	کندروژنیک	اعمال فشار ۰/۵ مگاپاسکال با فرکانس نیم هرتز به مدت هفت روز، منجر به افزایش مارکرهای کندروژنیک پس از چهار هفته شد.
Finger et al. (۵۵)	۲۰۰۷	مغز استخوان	فشار هیدروستاتیک دوره‌ای	ژل آگاروز	–	کندروژنیک	اعمال فشار ۷/۵ مگاپاسکال با فرکانس یک هرتز (چهار ساعت در روز) به مدت ۱۴ روز، منجر به افزایش مارکرهای کندروژنیک پس از دو هفته شد.

جدول ۳: مطالعاتی که از نیروهای برشی برای تمایز سلول‌های بنیادی استفاده کرده‌اند

نویسندگان	سال انتشار مقاله	منبع سلول‌بنیادی	نیروی اعمال شده	داربست یا حامل	درمان سطحی داربست یا حامل	نوع تمایز	نتایج
Liu et al. (۱۸)	۲۰۱۲	مغز استخوان	Fluid Shear Stress منقطع/ پیوسته	PLGA و ژل فیبرین	–	استئوژنیک	اعمال نیرو به صورت منقطع منجر به تمایز استئوژنیک سلول‌ها شده به طوری که سطح بیان ژن‌های استئوژنیک و فعالیت آلکالین فسفاتاز در اعمال منقطع نیرو بیشتر از اعمال پیوسته نیرو بود. همچنین اعمال نیروی منقطع منجر به افزایش فعالیت ERK1/2 و FAK گشت.
Schätti et al. (۴۴)	۲۰۱۱	مغز استخوان	دینامیک برشی/ فشاری	فیبرین/ پلی اورتان کامپوزیت	–	کندروژنیک	هر یک از دو نیروی لغزشی و فشاری به تنهایی قادر به القای تمایز کندروژنیک بوده ولی ترکیب نیروها منجر به افزایش چشمگیر بیان ژن‌های کندروژنیک شد. آنالیز هیستولیکی تعیین کرد که در ماده کلاژن نوع یک و گلیکوزامینوگلیکان در دو گروهی که فقط یک نوع نیرو (لغزشی یا فشاری) اعمال شده وجود دارد.
Yourek et al. (۵۶)	۲۰۱۰	مغز استخوان	برشی	–	با و بدون محیط استئوژنیک	استئوژنیک	بلافاصله پس از اعمال نیرو فعالیت آلکالین فسفاتاز در محیط استئوژنیک که تحت اعمال نیرو بود افزایش یافت. در روزهای چهارم و هشتم، میزان بیان mRNA مربوط به BMP2 و استئوپونتین در گروه دچار اعمال نیرو بیشتر از گروهی بود که نیرو بر آن وارد نشده بود.
Zhang et al. (۵۷)	۲۰۰۹	مغز استخوان	برشی	غشا PET	–	میوژنیک	با اعمال نیروی لغزشی با شدت $۹۰dyn/cm^2$، سلول‌ها پس از ۲۴ ساعت شروع به بیان Smooth muscle alpha actin، بعد از ۴۸ و ۷۲ ساعت Smooth muscle alpha actin و Calponin. بیان smooth muscle myosin heavy chain در ۲۴ ساعت آشکارتر ولی در ۷۲ ساعت ضعیف است.

Archive of SID
www.SID.ir

Knippenberg et al. (۵۸)	۲۰۰۵	بافت چربی	Pulsating fluid flow shear stress	–	–	استئوژنیک	پاسخ سلول‌های بنیادی با منشا بافت چربی شبیه سلول‌های استخوانی پس از تمایز استئوژنیک توسط یک و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D3 داشت. اعمال نیرو موجب افزایش تولید نیتریک اکساید و افزایش بیان سیکلواکسیژناز دو شد ولی بر روی سیکلواکسیژناز یک تأثیری نداشت.
Henrionnet et al. (۵۹)	۲۰۱۲	مغز استخوان	Calibrated agitation	3D-Alginate	–	کندروژنیک	بعد از ۲۸ روز کشت، نیروی مکانیکی در محیط بدون TGF-β منجر به تشکیل کلاژن نوع یک و دو و افزایش بیان مارکرهای کندروژنیک مانند COMB و Sox9 گشت.
Li et al. (۶۰)	۲۰۱۰	مغز استخوان	ترکیب فشار دوره‌ای و استرس برشی سطحی	کامپوزیت فیبرین- پلی اورتان	–	کندروژنیک	پس از هفت روز بارگذاری (هر روز یک ساعت) کندروژنز در گروه تحت اثر نیروهای مکانیکی به میزان معناداری بیشتر از گروه کنترل بود.

بحث

به طور کلی، القای شیمیایی رایجترین روش برای تمایز سلول‌های بنیادی به شمار می‌آید. اما امروزه مشخص شده است که مهندسی بافت در بافتهایی که تحت اعمال نیرو هستند، نیازمند تحریکات مکانیکی نیز می‌باشد. (۶۱- ۶۲)

در مقایسهٔ مقالات به دست آمده مشخص گردید که نیروهای مکانیکی عمدتاً به صورت دینامیک و تک محوره اعمال شده بودند و تنها در دو مقاله از نیروی استاتیک و نیروهای چند محوره استفاده شده بود. هر چند که مطالعات متعددی اثرات مثبت نیروهای استاتیک را نیز نشان داده‌اند (۶۳) اما نیروهای دینامیکی به شرایط طبیعی نزدیکتر هستند و مرور این ۴۶ مقاله نیز نشان داد که تحقیقهایی که به مقایسهٔ این دو نیرو با هم پرداخته‌اند نشان می‌دهند که اثرات نیروهای دینامیک بر تمایز سلول‌ها بیشتر است. در اغلب مطالعات، اثر نیروهای مکانیکی منجر به تمایز مورد انتظار شده بود.

بررسی مطالعات نشان داد که ترکیب دو نیرو باعث افزایش تمایز می‌شود و همچنین درصد استرین اعمال شده بر نوع تمایز مؤثر است. مشکلی که در این مطالعات وجود داشت این بود که، زمان اعمال استرین مکانیکی بر روی سلول‌ها بسیار متنوع بوده و به عنوان مثال برای بررسی تمایز استئوژنیک سلول‌های بنیادی، در یک مطالعه از استرین کششی ۳٪ به صورت پیوسته تا دو هفته استفاده شده بود، در مطالعه‌ای دیگر استرین کششی به مدت چند ساعت و به صورت دینامیک استفاده و در تحقیقهای دیگر از استرین‌های برشی یا فشاری با درصدهای‌مختلف و در فواصل زمانی کاملاً متفاوت استفاده شده بود. این امر موجب می‌شود که نتوان با مقایسه تحقیقهای انجام شده، مشخص ساخت که چه نوع نیروی مکانیکی، در چه فرکانسی و در چه مدت زمانی بهتر است اعمال گردد تا تمایز دلخواه به دست آید.

بیشترین سلول بنیادی مورد استفاده در ۴۶ مقالهٔ مورد بررسی، سلول مغز استخوان بود که در ۳۶ مورد از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته بود. سلول بنیادی مغز استخوان از آنجا که از دیرباز شناسایی شده است بیش از سایر سلول‌ها در مطالعات استفاده می‌شود. سلول بنیادی پالپ دندان در پنج مطالعه، سلول‌های بنیادی بافت چربی در چهار مطالعه و سلول‌های بنیادی بند ناف و اندومتریال هر کدام در یک مطالعه استفاده شده بودند. این سلول‌ها بر روی انواعی از داربستهای سه بُعدی طبیعی ومصنوعی پلیمری و سرامیکی، داربستهای کامپوزیتی، هیدروژل‌ها ونیز استخوان دمینرالیزه مورد کشت قرار گرفته بودند. البته در بیشتر مطالعات (۱۷ مطالعه)، حامل سلول‌ها یک غشای سیلیکونی یا پلیت انعطاف‌پذیر بود که دیگر سه بُعدی نبوده و سلول‌ها به صورت تک لایه‌ای بر روی آن رشد می‌کردند که با توجه به ساختار کامپوزیتی و سه بُعدی استخوان، این مسئله می‌تواند به عنوان یک محدودیت در این مطالعات در نظر گرفته شود. نکتهٔ مهم دیگر آنست امروزه اثرات استئوژنیک و ادنتوژنیک عاج یا استخوان دمینرالیزه کاملاً به اثبات رسیده است (۶۴) در حالی که در بعضی از مطالعات، داربستی استفاده شده که خاصیت استئوژنیک داشته (۵۰) و اثر داربست به صورت تجمعی با اثر نیروی اعمال شده در نظر گرفته شده است. از آنجا که اولین تعامل بین سلول‌ها و بستر از طریق چسبندگی سلولی رخ می‌دهد، خصوصیات سطحی سوبسترا کلیدی اساسی در موفقیت مهندسی بافت به شمار می‌آید. (۶۵)، ادهیژن سلولی باعث اتصال سلول‌ها به سوبسترا شده و سیگنال‌های هدایت کنندهٔ تمایز سلولی را

Archive of SID
www.SID.ir

فراهم می‌کند. (۶۶)، بعضی از محققان نشان داده‌اند که پوشش سطوح سوبسترا با مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن، فیبرونکتین یا لامینین، نشست مؤثر و گسترش سلول‌ها بر روی سوبسترا را بهبود می‌بخشد. (۶۷)، بیشترین ماده مورد استفاده در این مطالعات برای پوشش سطحی سوبسترا، کلاژن بود که در ده مقاله مورد استفاده قرار گرفته بود.

البته مواد دیگری مانند لایزین، ژلاتین، فیبرونکتین، آتلوکلاژن، لامینین، ویترونکتین و فیبرونکتین نیز در این مطالعات و بعضاً به همراه کلاژن مورد استفاده قرار گرفته بودند و در سی مطالعه نیز از هیچ پوششی بر روی سوبسترا استفاده نشده بود. در مطالعه‌ای که اثر چند نوع اصلاح سطحی بر تمایز استئوژنیک بررسی شده بود، اثر فیبرونکتین و لامینین بیش از سایرین گزارش شده بود.

از بین ۴۶ مقالهٔ مورد بررسی، در دو مطالعه از ترکیب نیروها با عوامل رشد استفاده شده بود و نشان داده بودند که ترکیب نیروها با عوامل رشدی مانند IGF1 و TGFβ موجب افزایش بیان مارکرها می‌شود.

در بین مقالات انواعی از تمایزات سلول‌های بنیادی مزانشیمال در شرایط متفاوت آزمایشگاهی بررسی شده بود که شامل استئوژنیک، کندروژنیک، آدیپوژنیک، میوژنیک، تنوژنیک و نوروژنیک می‌باشد. بیشترین میزان تمایز بررسی شده، تمایز استئوژنیک بود که ۲۵ مورد مقالات را به خود اختصاص داده بود. با توجه به اینکه نقصهای استخوانی بسیار شایع بوده و یک مشکل قابل توجه در درمان ایجاد می‌کنند (۳)، به همین علت تحقیقها بر روی تمایز استئوبلاستی بیشتر متمرکز شده است. پس از آن، تمایز کندروژنیک ۱۴ مورد از مقالات را به خود اختصاص داده و تمایز ادنتوژنیک، تمایز به تاندون (تنوژنیک)، میوژنیک، نوروژنیک و آدیپوژنیک در حّد دو تا یک مورد از مطالعات را به خود اختصاص داده بود.

گرچه تحقیقها در مسیری مشخص دنبال نمی‌شوند. معذالک استفاده از نیروهای مکانیکی در مهندسی بافت در صورتی امکان‌پذیرخواهد بود، که با تحقیقاتی هدفمند، نیروهای کششی، برشی و فشاری، به صورت دینامیک، با فرکانس و استرین مشابه بر روی یک نوع سلول بنیادی (که بر روی یک داربست مشخص با اصلاح سطحی یکسان کشت داده شده است) مورد مقایسه قرار گیرند تا پاسخ به این سؤال مشخص گردد که به عنوان مثال در مهندسی بافت استخوان، بهتر است از چه نوع نیرویی و با چه فرکانس و درصد استرینی استفاده شود تا بهترین بازسازی در بافت صورت گیرد. همچنین انتخاب گروههای کنترل مثبت (سلول‌ها در محیط تمایز مورد نظر) و منفی (سلول‌ها در محیط معمولی) که در شرایطی کاملاً مشابه با گروه درمان (در محیط معمولی تحت اثر نیرو) بدون اعمال نیرو قرارمی‌گیرند بسیار حائز اهمیت می‌باشد. در اغلب مقالات مورد بررسی در این مطالعه، تنها یک گروه کنترل وجود داشت. مسلماً تا زمانی که از داربستها، سلول‌ها و پروتکل‌های اعمال نیروی مختلفی در تحقیقها استفاده می‌شود، نمی‌توان بهترین نوع نیرو در هر تمایز را مشخص کرد. (۶۸)

این مطالعه دارای چندین محدودیت بود:

۱) تنها مطالعاتی در نظر گرفته شدند که بر روی سلول‌های بنیادی انسانی انجام شده بودند.

۲) با توجه به زمان ارائه مقاله تنها تا ژوئیه ۲۰۱۲ مقالات مورد بررسی قرار گرفتند درحالی‌که مشکلی که اغلب مقالات مروری با آن مواجهند این است که تا زمان چاپ، مقالات جدیدتری نیز ممکن است وارد پایگاه داده‌ها شوند.

۳) فقط از پایگاه PubMed استفاده شد که بهتر است در مطالعات بعدی، از پایگاههای داده‌های دیگر نیز استفاده شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مقالات مورد بررسی قرار گرفته، نیروهای مکانیکی- به خصوص انواع کششی- نقش به سزایی را در تمایز سلول‌های بنیادی به رده‌های مختلف سلولی ایفا می‌کنند. امروزه مطالعات متعددی در زمینه اعمال نیروهای مکانیکی به سلول‌های بنیادی مزانشیمال با درجات مختلف موفقیت انجام شده که اغلب به دلیل پروتکل‌های‌مختلفی که محققان به کار می‌برند، متاآنالیز آنها را دچارمشکل‌می‌سازد. اختلافات مقالات در نوع سلول‌های بنیادی از نظر انسانی یا حیوانی بودن، از نظر منشا بافتی سلول‌های بنیادی، نوع داربست مورد استفاده برای اعمال نیرو، نوع نیروی اعمال شده و نیز پروتکل اعمال نیرو می‌باشد. همچنین در بعضی از موارد، نیروهای مکانیکی همراه با عوامل رشدی و یا محیطهای تمایز استفاده شده‌اند. این عوامل باعث می‌شود که نتایج قابل مقایسه‌ای به دست نیآید. بدون‌شک شبیه‌سازی هر چه بیشتر شرایط آزمایشگاهی به محیط بالینی می‌تواند در تصمیم گیری بهتر برای استفاده از نیروهای مکانیکی در مهندسی بافت کمک‌کننده باشد.

www.SID.ir

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخش مروری بر مقالات پایان نامه خانم مرضیه بردبار به راهنمایی دکتر فهیمه سادات طباطبایی می‌باشد.

REFERENCES

1. Tabatabaei F. A review on implications of tissue engineering in different fields of dentistry. J Dent Med. 2012 Mar;25(1):6-13.

2. Langer R, Vacanti JP, Vacanti CA, Atala A, Freed LE, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineering: biomedical applications. Tissue Eng. 1995 Sum;1(2):151-61.

3. Tabatabaei FS, Motamedian SR, Gholipour F, Khosraviani K, Khojasteh A. Craniomaxillofacial bone engineering by scaffolds loaded with stem cells: A systematic review. J Dent Sch. 2012 Jul;30(2):115-131.

4. Diederichs S, Böhm S, Peterbauer A, Kasper C, Scheper T, Van Griensven M. Application of different strain regimes in two-dimensional and three-dimensional adipose tissue-derived stem cell cultures induces osteogenesis: Implications for bone tissue engineering. J Biomed Mater Res A. 2010 Sep;94(3):927-36.

5. Friedl G, Schmidt H, Rehak I, Kostner G, Schauenstein K, Windhager R. Undifferentiated human mesenchymal stem cells (hmscs) are highly sensitive to mechanical strain Transcriptionally controlled early osteo-chondrogenic response in vitro. Osteoarth Cartil. 2007 Nov; 15(11):1293-300.

6. Athanasiou K, Zhu CF, Lanctot D, Agrawal C, Wang X. Fundamentals of biomechanics in tissue engineering of bone. Tissue Eng. 2000 Aug;6(4):361-81.

7. Chen YJ, Huang CH, Lee IC, Lee YT, Chen MH, Young TH. Effects of cyclic mechanical stretching on the mrna expression of tendon/ligament-related and osteoblast-specific genes in human mesenchymal stem cells. Connect Tissue Res. 2008 Jan;49(1):7-14.

8. Jones D. Influence of mechanical effects on cells. Biophysical basis. Fundamentals of tissue engineering and regenerative medicine. 2009:83.

9. Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Engelbretson DA, Krebs JM. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. J Bone Min Res. 1990 Aug;5(8):843-50.

10. Ingber DE. Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development. Int J Dev Biol. 2006; 50 (2):255-66.

11. Altman GH, Horan RL, Martin I, Farhadi J, Stark P, Volloch V, et al. Cell differentiation by mechanical stress. FASEB J. 2002 Feb;16(2):270-2.

12. Davisson T, Kunig S, Chen A, Sah R, Ratcliffe A. Static and dynamic compression modulate matrix metabolism in tissue engineered cartilage. J Orthop Res. 2006 Jul; 20(4): 842-8.

13. Kim BS, Mooney DJ. Scaffolds for engineering smooth muscle under cyclic mechanical strain conditions. J Biomech Eng. 2000 Jun;122(3):210-15.

14. Tang K, Dang G, Guo Z. The effects of intermittent hydromechanics on the differentiation and function of bone marrow stromal derived-osteoblasts in porous calcium phosphate ceramics. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002 May; 82(10):665.

15.Yang Y, Magnay JL, Cooling L, El Haj AJ. Development of a "Mechano-active" Scaffold for tissue engineering. Biomat. 2002 May;23(10):2119-26.

16. Zimmermann WH, Schneiderbanger K, Schubert P, Didie M, M¼nzel F, Heubach J, et al. Tissue engineering of a differentiated cardiac muscle construct. Circ Res. 2002 Feb;90(2):223-30.

17. Ghazanfari S, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA. Effects of cyclic stretch on proliferation of mesenchymal stem cells and their differentiation to smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Com. 2009 Oct;388(3):601-5.

18. Liu L, Yu B, Chen J, Tang Z, Zong C, Shen D, et al. Different effects of intermittent and continuous fluid shear stresses on osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Biomech Model Mechanobiol. 2012 Mar;11(3-4): 391-401.

19. Sakaguchi RL, Powers JM. Craig's restorative dental materials. 13ed: St Louis: Mosby Elsevier; 2012. Translated by Tabatabaei FS in Persian. Noordanesh. 1391

20. Leong WS, Wu SC, Pal M, Tay CY, Yu H, Li H, et al. Cyclic tensile loading regulates human mesenchymal stem cell differentiation into neuron-like phenotype. J Tissue Eng Regen Med. 2012 Dec;6(suppl 3):s68-79.

21. Tabatabaei F, Vahid Dastjerdi E, Noje Dehiyan H, Haghighipoor N, Jandaghi Z, Moayyer F. Effects of equiaxial and uniaxial tensile strain generated by orthodontic forces on human mesenchymal stem cells. J Dent Sch. 2012 Mar; 29(5): 373-380.

22. Kreja L, Liedert A, Schlenker H, Brenner RE, Fiedler J, Friemert B, et al. Effects of mechanical strain on human mesenchymal stem cells and ligament fibroblasts in a textured poly (L-lactide) scaffold for ligament tissue engineering. J Mat Sci Mat Med. 2012 Oct;23(10):2575-82.

23. Haghighipour N, Heidarian S, Shokrgozar MA, Amirizadeh N. Differential effects of cyclic uniaxial stretch on human mesenchymal stem cell into skeletal muscle cell. Cell Biol Int. 2012 Jul;36(7):669-75.

Archive of SID

www.SID.ir

24. Zhang P, Wu Y, Jiang Z, Jiang L, Fang B. Osteogenic response of mesenchymal stem cells to continuous mechanical strain is dependent on Erk1/2-Runx2 signaling. Int J Mol Med. 2012 Jun;29(6):1083-9.
25. Glossop JR, Cartmell SH. Tensile strain and magnetic particle force application do not induce MAP3K8 and IL-1B differential gene expression in a similar manner to fluid shear stress in human mesenchymal stem cells. J Tissue Eng Reg Med. 2010 Oct;4(7):577-9.
26. Cai X, Zhang Y, Yang X, Grottkau BE, Lin Y. Uniaxial cyclic tensile stretch inhibits osteogenic and odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. J Tissue Eng Reg Med. 2011 May;5(5):347-53.
27. Friedl G, Windhager R, Schmidt H, Aigner R. The osteogenic response of undifferentiated human mesenchymal stem cells (hmscs) to mechanical strain is inversely related to body mass index of the donor. Acta Orthop. 2009 Aug; 80(4): 491-8.
28. Huang CH, Chen MH, Young TH, Jeng JH, Chen YJ. Interactive effects of mechanical stretching and extracellular matrix proteins on initiating osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. J Cell Biochem. 2009 Dec; 15;108(6):1263-73.
29. Hanson AD, Marvel SW, Bernacki SH, Banes AJ, van Aalst J, Loboa EG. Osteogenic effects of rest inserted and continuous cyclic tensile strain on hASC lines with disparate osteodifferentiation capabilities. Ann Biomed Eng. 2009 May;37(5):955-65.
30. Han MJ, Seo YK, Yoon HH, Song KY, Park JK. Effect of mechanical tension on the human dental pulp cells. Biotechnol. Bioprocess Eng. 2008 Aug;13(4):410-17.
31. McMahon LA, Reid AJ, Campbell VA, Prendergast PJ. Regulatory effects of mechanical strain on the chondrogenic differentiation of mscs in a collagen-gag scaffold: Experimental and computational analysis. Ann Biomed Eng. 2008 Feb; 36 (2):185-94.
32. Ward JDF, Salasznyk RM, Klees RF, Backiel J, Agius P, Bennett K, et al .Mechanical strain enhances extracellular matrix-induced gene focusing and promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells through an extracellular-related kinase-dependent pathway. Stem Cells Dev. 2007 Jun;16(3):467-80.
33. Sumanasinghe RD, Bernacki SH, Loboa EG. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen matrices: Effect of uniaxial cyclic tensile strain on bone morphogenetic protein (BMP-2) mRNA expression. Tissue Eng. 2006 Dec;12(12):3459-65.
34. Wiesmann A, Buhring H, Mentrup C, Wiesmann HP. Decreased CD90 expression in human mesenchymal stem cells by applying mechanical stimulation. Head Face Med. 2006 Mar 31;2:8.
35. Lee WCC, Maul TM, Vorp DA, Rubin J, Marra KG. Effects of uniaxial cyclic strain on adipose-derived stem cell morphology, proliferation, and differentiation. Biomech Model Mechanobiol. 2007 Jul;6(4):265-73.
36. Kang MN, Yoon HH, Seo YK, Park JK. Effect of mechanical stimulation on the differentiation of cord stem cells .Connect Tissue Res. 2012 Apr;53(2):149-59.
37. Kimelman-Bleich N, Seliktar D, Kallai I, Helm GA, Gazit Z, Gazit D, et al. The effect of ex vivo dynamic loading on the osteogenic differentiation of genetically engineered mesenchymal stem cell model. J Tissue Eng Regen Med. 2011 May;5(5):384-93.
38. Haasper C, Drescher M, Hesse E, Krettek C, Zeichen J, Jagodzinski M. Osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells (hBMSC) by cyclic longitudinal mechanical strain and dexamethasone. Z Orthop Unfall. 2008 Sep-Oct;146(5):636-43.
39. Simmons CA, Matlis S, Thornton AJ, Chen S, Wang CY, Mooney DJ. Cyclic strain enhances matrix mineralization by adult human mesenchymal stem cells via the extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) signaling pathway. J Biomech. 2003 Aug;36(8):1087-96.
40. Sen B, Xie Z, Case N, Ma M, Rubin C, Rubin J. Mechanical strain inhibits adipogenesis in mesenchymal stem cells by stimulating a durable beta-catenin signal. Endocrinology. 2008 Dec;149(12):6065-75.
41. Park JS, Chu JSF, Cheng C, Chen F, Chen D, Li S. Differential effects of equiaxial and uniaxial strain on mesenchymal stem cells. Biotechnol Bioeng. 2004 Nov 5; 88 (3):359-68.
42. Michalopoulos E ,Knight RL, Korossis S, Kearney JN, Fisher J, Ingham E. Development of methods for studying the differentiation of human mesenchymal stem cells under cyclic compressive strain. Tissue Eng Part C Methods. 2012 Apr;18(4):252-62.
43. Bian L, Zhai DY, Zhang EC, Mauck RL, Burdick JA. Dynamic compressive loading enhances cartilage matrix synthesis and distribution and suppresses hypertrophy in hmsc-laden hyaluronic acid hydrogels. Tissue Eng Part A. 2012 Apr;18(7-8):715-24.
44. Schatti O, Grad S, Goldhahn J, Salzmann G, Li Z, Alini M, et al. A combination of shear and dynamic compression leads to mechanically induced chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. Eur Cell Mater. 2011 Oct 11; 22: 214-25.
45. Sittichokechaiwut A, Edwards J, Scutt A, Reilly G. Short bouts of mechanical loading are as effective as dexamethasone at inducing matrix production by human bone marrow mesenchymal stem cells. Eur Cell Mater. 2010 Jul 21;20:45-57.
46. Li Z, Kupcsik L, Yao SJ, Alini M, Stoddart MJ. Mechanical load modulates chondrogenesis of human mesenchymal stem cells through the TGF-beta pathway. J Cell Mol Med. 2010 Jun;14(6A):1338-46.
47. Kisiday JD, Frisbie DD, McIlwraith CW, Grodzinsky AJ. Dynamic compression stimulates proteoglycan synthesis

www.SID.ir
Archive of SID

by mesenchymal stem cells in the absence of chondrogenic cytokines. Tissue Eng Part A. 2009 Oct;15(10):2817-24.
48. Pelaez D, Charles Huang CY, Cheung HS. Cyclic compression maintains viability and induces chondrogenesis of human mesenchymal stem cells in fibrin gel scaffolds. Stem Cells Dev. 2009 Jan-Feb;18(1):93-102.
49. Campbell JJ, Lee DA, Bader DL. Dynamic compressive strain influences chondrogenic gene expression in human mesenchymal stem cells. Biorheology 2006 Sep;43(3-4):455 -70.
50. Mauney J, Sjostorm S, Blumberg J, Horan R, O'Leary J, Vunjak-Novakovic G, etal. Mechanical stimulation promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells on 3-D partially demineralized bone scaffolds in vitro. Calcif Tissue Int. 2004 May;74(5):458-68.
51. Yu V, Damek-Poprawa M, Nicoll S, Akintoye S. Dynamic hydrostatic pressure promotes differentiation of human dental pulp stem cells. Biochem Biophys Res Com. 2009 Sep 4;386(4):661-5.
52. Angele P, Schumann D, Angele M, Kinner B, Englert C, Hente R, et al. Cyclic, mechanical compression enhances chondrogenesis of mesenchymal progenitor cells in tissue engineering scaffolds. Biorheology 2004 Jul;41(3-4):335-48.
53. Wagner DR, Lindsey DP, Li KW, Tummala P, Chandran SE, Smith RL, et al. Hydrostatic pressure enhances chondrogenic differentiation of human bone marrow stromal cells in osteochondrogenic medium. Ann Biomed Eng. 2008 May;36(5):813-20.
54. Ogawa R, Mizuno S, Murphy GF, Orgill DP. The effect of hydrostatic pressure on three-dimensional chondroinduction of human adipose-derived stem cells. Tissue Eng Part A. 2009 Oct;15(10):2937-45.
55. Finger AR, Sargent CY, Dulaney KO, Bernacki SH, Loboa EG. Differential effects on messenger ribonucleic acid expression by bone marrow-derived human mesenchymal stem cells seeded in agarose constructs due to ramped and steady applications of cyclic hydrostatic pressure. Tissue Eng. 2007 Jun;13(6):1151-8.
56. Yourek G, McCormick SM, Mao JJ, Reilly GC. Shear stress induces osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Regen Med. 2010 Sept;5(5):713-24.
57. Zhang L, Li Y, Zhang C, Zhang Y, Yang X. Differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells co-cultured with endothelial cells under shear stress. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. 2009 Feb;26(1):85-8.
58. Knippenberg M, Helder MN, Zandieh Doulabi B, Semeins CM, Wuisman PIJM, Klein-Nulend J. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells acquire bone cell-like responsiveness to fluid shear stress on osteogenic stimulation. Tissue Eng. 2005 Nov-Dec;11(11-12):1780-8.
59. Henrionnet C, Wang Y, Roeder E, Gambier N, Galois L, Mainard D, et al. Effect of dynamic loading on MSCs chondrogenic differentiation in 3-D alginate culture. Biomed Mat Eng. 2012 Jul;22(4):209-18.
60. Li Z, Yao SJ, Alini M, Stoddart MJ. Chondrogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells in fibrin-polyurethane composites is modulated by frequency and amplitude of dynamic compression and shear stress. Tissue Eng Part A. 2009 Jul;15(7):1729-37.
61. Ozcivici E, Luu YK, Adler B, Qin YX, Rubin J, Judex S, et al. Mechanical signals as anabolic agents in bone. Nat Rev Rheumatol. 2010 Jan;6(1):50-9.
62. Brown TD. Techniques for mechanical stimulation of cells in vitro: A review. J Biomech. 2000 Jan;33(1):3-14.
63.Yamamoto E, Iwanaga W, Miyazaki H, Hayashi K. Effects of static stress on the mechanical properties of cultured collagen fascicles from the rabbit patellar tendon. J Biomech Eng. 2002 Feb;124(1):85-93.
64. Tabatabaei FS, Ai J, Jafarzadeh Kashi TS, Khazaei M, Kajbafzadeh AM, Ghanbari Z. Effect of dentine matrix proteins on human endometrial adult stem-like cells: In vitro regeneration of odontoblasts cells. Arch Oral Biol. 2013 Jul;58(7):871-9.
65. Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. Science 1987 Oct; 23; 238 (4826):491-7.
66. Schakenraad J, Busscher H, Wildevuur CRH, Arends J. The influence of substratum surface free energy on growth and spreading of human fibroblasts in the presence and absence of serum proteins. J Biomed Mat Res. 1986 Jul-Aug;20(6):773-84.
67. Ye Q, Zund G, Jockenhoevel S, Schoeberlein A, Hoerstrup SP, Grunenfelder J, et al .Scaffold precoating with human autologous extracellular matrix for improved cell attachment in cardiovascular tissue engineering. ASAIO J. 2000 Nov-Dec;46(6):730-3.
68. Tabatabaei FS, Dastjerdi MV, Jazayeri M, Haghighipour N, Dastjerdie EV, Bordbar M. Comparison of osteogenic medium and uniaxial strain on differentiation of endometrial stem cells. Dent Res J. 2013 March; 10(2):190-196.

Archive of SID

www.SID.ir