

مروری بر روش‌های مدل‌سازی استئوآرتروز

* دکتر حمید نمازی، * دکتر فاطمه دهقانی نازوانی

دریافت مقاله: ۶ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۳ بار؛ پذیرش مقاله: ۲۰ روز قبل از چاپ

برای مشخص کردن کینتیک تغییرات بافتی و فعال‌سازی یا مهار مولکول‌های درگیر، می‌باشند و بینش گسترده‌ای را برای توسعه مولکول‌های جدید و اثربخشی آنها ارائه می‌دهد^(۱). ماهیت مزمن بیماری و نیز متغیر بودن فاصله زمانی شروع علائم و بروز بیماری، سبب درک ضعیف پاتوژنز آن شده است. مدل‌های حیوانی برای دستیابی به روند پاتوژنز بیماری و کارآمدی مدل‌های درمانی جدید، به کار گرفته می‌شوند. به دلیل ناهمگونی مقاطع این بیماری و در نتیجه متفاوت بودن ترجمه‌پذیری نتایج هر مدل به شرایط بالینی انسان؛ تنها یک نوع مدل حیوانی برای مطالعه همه ویژگی‌های این بیماری کفایت نمی‌کند^(۲). مدل‌های حیوانی برای مطالعه هر دو نوع پاسخ حاد و مزمن به آسیب، به کار گرفته می‌شوند و می‌توانند خودبه‌خودی و یا القا می‌باشند. این بیماری خودبه‌خود در موش‌های نژاد Str-Ort و موش‌های ترانسژنیک، رخ می‌دهد. تزریق داخل مفصلی ماده شیمیایی منوآیودی استات نیز سبب القاء (استئوآرتروز) OA می‌گردد. همچنین امروزه به صورت گسترده از مدل‌سازی‌های جراحی استفاده می‌شود که همگی ناپایداری مفصل را سبب می‌شوند^(۳). پیشرفت و درجه‌بندی OA با روش‌های بافت‌شناسی، و وضعیت کلی و آینده‌نگری آن با آنالیز تغییرات در بیان ژن و پروتئین‌سازی غضروف درحال تحلیل، مشخص می‌شود. مدل‌های زیادی شامل موش صحرائی، اسب، سگ و خرگوش جهت این امر استفاده شده که بیشتر تحت مداخله در مفصل هدف قرار گرفته‌اند و تغییرات غضروف مفصلی در دوره‌های مختلف؛ برای مثال بعد از ۱-۱۴ روز، بعد از ۲-۶ هفته و بعد از ۵۲-۶ هفته، ثبت شده است^(۴). در سال ۱۹۷۰ برای اولین بار با برداشت وتر موازی جانبی^۱ و منیسک میانی و نیز هر دو وتر صلیبی در خرگوش، یک مدل پیشرونده OA ایجاد گردید^(۵). پس برای اولین بار میتوز فعال کندروسیت‌ها مشاهده شد که نشان دهنده تلاش کندروسیت‌ها برای ترمیم

*ارتوپد،

مرکز تحقیقات بیماری‌های استخوان و مفاصل، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

**جراح دامپزشک

مرکز تحقیقات بیماری‌های استخوان و مفاصل، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

آدرس پستی نویسنده مسئول: شیراز، بیمارستان شهید چمران، مرکز تحقیقات بیماری‌های استخوان و مفاصل؛

Email: f.dehghani135n@gmail.com

استئوآرتروز (OA) می‌تواند هر مفصلی را در بدن درگیر کند. استئوآرتروز پس‌ضربه‌ای^۱ (PTOA) معمولاً به دنبال ضربات وارده به مفصل زانو و ساختارهای تثبیت کننده مفصل مانند ACL و یا منیسک پس‌ضربه‌ای رخ می‌دهد. ضربه اولیه، ناپایداری و التهاب مزمن مفصل و بازگشت ناقص کینماتیک مفصل مورد نظر بعد از جراحی، همگی سبب شروع PTOA می‌شوند اما اتیولوژی کامل آن هنوز ناشناخته است. به عنوان یک بیماری تحلیل برنده مفاصل، PTOA سبب ایجاد تخریب غیرقابل بازگشت غضروف هیالین می‌شود^(۱). برای درک بهتر چگونگی پیشرفت OA، به ویژه در مراحل اولیه و نیز ارزیابی اثر داروها و روش‌های درمانی جدید، نیاز به مدل‌سازی آن در حیوانات می‌باشد تا با کنترل هرچه بیشتر متغیرهای خارجی، قادر به مطالعه فرآیند بیماری باشیم. در انسان، توصیف ضایعه محدود به نمونه‌های زمان جراحی است. امروزه داده‌های تصویربرداری پزشکی، اطلاعات مفیدی را در مراحل اولیه، در اختیار قرار داده است؛ از جمله مشخص کردن محل و دوره زمانی تغییرات بافت‌های مختلف مفصل. تغییرات مشخصی که در رادیوگراف مفصل دیده می‌شود شامل محدود شدن فضای مفصلی، اسکروز و کیست‌های ساب‌کوندرال و نیز تشکیل استئوفیت‌ها می‌باشد ولی به‌طور کامل تغییرات سلولی و ملکولی مراحل اولیه بیماری را مشخص نمی‌کند. بنابراین مدل‌های حیوانی ابزاری مناسب

2. Lateral Collateral Ligament

1. Post-Traumatic Osteoarthritis

ضمن اینکه بیشتر جمعیت آنها فاقد بیماری‌اند. پس انتخاب حیواناتی با جنس و وزن مشابه و متعلق به یک نژاد امکان‌پذیر می‌باشد که البته متغیرهای تشدیدکننده مانند وجود بیماری مفصلی پیش از جراحی، تفاوت وزنی و جنسیتی را به حداقل می‌رساند^(۴). این روش به‌عنوان نقطه شروع تغییرات دژنراتیو غضروف مفصلی، امکان ارزیابی رادیوگرافی، بافت‌شناسی و آنالیز مولکولی را فراهم و دلیل از دست‌رفتن گلیکوزآمینوگلیکان سطحی، تغییرات کوندروسیت‌ها، تغییرات گراس پاتولوژی در کندیل و یا منیسک، تغییرات بیومکانیکی غیرطبیعی غضروف مفصلی، مکانیزم تشکیل استئوفیت‌ها و ارتباط آن با OA در انسان را مشخص می‌کند^(۴). قبل از آن روش‌های برش عصب سیاتیک و یا تزریق پاپاین در کیسول مفصلی نیز به کارگرفته شد اما هیچ کدام تغییرات اولیه بیماری را مشخص نمی‌کردند. در واقع مدل‌های شیمیایی، بیشتر آرتريت التهابی و کمتر دژنراسیون فیزیکی را سبب می‌شوند^(۳). بنابراین دژنراسیون فیزیکی غضروف با علت بی‌ثباتی مفصلی در مدل ACLT در خرگوش و خوکچه، ارائه دهنده مدل نزدیک‌تری به OA در انسان می‌باشد.

دژنراسیون ناشی از بی‌ثباتی همراه با التهاب بود. روش‌های برداشت منیسک جانبی و قطع^۱ ACL (ACLT)، باعث التهابات کمتری شده و تنها یک بی‌ثباتی مفصلی خفیف ایجاد می‌کنند که این ضایعات تکرارپذیر مشابه ضایعات OA در انسان است^(۵). معمولاً خوکچه‌ها برای تحقیق درباره غضروف مفصلی مورد استفاده قرار می‌گیرند و مدلی معمول برای مطالعه روند بازسازی نقیصه غضروفی کانونی^۲ و نیز ACLT می‌باشند. از آنجایی که OA یک عارضه کهنسالی (حتی بدون وجود آسیب‌دیدگی قبلی) هست؛ خوکچه‌هایی که از لحاظ اسکلتی بالغ هستند برای اینگونه تحقیقات مناسب‌تر می‌باشند^(۶). پیشرفت شرایط تجربی بیماری مشابه روند طبیعی، ناشی از بی‌ثباتی مفصل است و پاتولوژی گراس نهایی نیز دقیقاً مشابه می‌باشد. دیگر مدل‌های حیوانی ارائه شده، ACLT در سگ و برش وتر موازی جانبی در اسب می‌باشد که البته پیدا کردن اسب‌ها و سگ‌های مشابه از نظر سن و وزن و نیز فاقد بیماری، دشوار است. اما فراهم کردن خرگوش و خوکچه و نیز نگهداری از آنها بسیار راحت‌تر بوده،

1. ACL Transection
2. Focal Cartilage Defect

منابع

- 1- Maerz T, Newton M, Kurdziel M, Altman P, Anderson K, Matthew H, et al.** Articular cartilage degeneration following anterior cruciate ligament injury: a comparison of surgical transection and noninvasive rupture as preclinical models of post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24:27-1918. (DOI: 10.1016/j.joca.2016.06.013)
- 2-Barton KI, Shekarforoush M, Heard BJ, Sevick JL, Vakil P, Atarod M, et al.** Use of pre-clinical surgically induced models to understand biomechanical and biological consequences of PTOA development. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017;35:45 65-4.
- 3-Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT.** Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of*

orthopaedic surgery and research. 2016;11:19. (DOI: 10.1186/s13018-016-0346-5.)

4-Britti D, Crupi R, Impellizzeri D, Gugliandolo E, Fusco R, Schievano C, et al. A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC veterinary research*. 2017; 13: 229. (doi: 10.1186/s12917-017-1151-z).

5-Cohen-Solal M, Funck-Brentano T, Hay E. Animal models of osteoarthritis for the understanding of the bone contribution. *BoneKey reports*. 2013; 2. (DOI: [10.1038/bonekey.2013.156](https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.156))

6-Cucchiari M, de Girolamo L, Filardo G, Oliveira JM, Orth P, Pape D, et al. Basic science of osteoarthritis. Springer; 2016. (<https://doi.org/10.1186/s40634-016-0060-6>).