سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ارتوپدی

خلاصه

بافت‌های ارتوپدی مانند استخوان‌ها، غضروف‌ها و تاندون‌ها شامل سلول‌هایی هستند که برای کشت و بازسازی بافت آسیب‌دیده دشوار هستند. تعداد کمی از سلول‌هایی که سلول‌های بنیادی نامیده می‌شوند، توانایی خود نوسازی و تمایز به سلول‌های بافت همبند، شامل استخوان، غضروف، تاندون و لیگامان را دارند. پیشرفت اخیر در تحقیقات سلول‌های بنیادی منجر به تلاشی هیجان‌انگیز برای بکارگیری سلول‌های بنیادی در بازسازی بافت ارتوپدی شده است. در این بررسی خلاصه‌ای از یافته‌های اخیر در مورد استفاده بالینی بالقوه از MSCs(Mesenchymal Stem Cells) در برنامه‌های ارتوپدی به‌عنوان مثال عدم جوش‌خوردگی استخوان، استخوان‌سازی ناقص، نقص در غضروف انسان، استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید و درک بهتر از مسائل مربوط به تحقیقات سلول‌های بنیادی و همچنین هدف بالقوه درمانی از این سلول‌ها در عمل جراحی ارتوپدی ارائه شده است.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ارتوپدی، بررسی بالینی

دریافت مقاله: ۷ ماه قبل از چاپ ؛ **مراحل اصلاح و بازنگری:** ۱ بار ؛ **پذیرش مقاله:** ۲۰ روز قبل از چاپ

*دکتر امین رازی، *دکتر محمدتقی پیوندی، *دکتر علی بیرجندی نژاد، *دکتر علی پارسا،
**دکتر سارا عامل فرزاد، ***مریم حسینی حسن آبادی

مقدمه

در ایالات متحده، آسیب‌های کپسول مفصل، تاندون‌ها و رباط‌ها در هر سال ۴۵٪ از ۳۲ میلیون آسیب عضلانی اسکلتی را شامل می‌شود[۱]. و بیش از نیم میلیون بیمار ترمیم نقص استخوان را با هزینه بیش از ۲.۵ میلیارد دلار[۲] دریافت می‌کنند. مطالعات زیادی درباره کمبودهای قابل توجه، محدودیت‌ها و عوارض درمان‌های مدرن بالینی برای ترمیم و بازسازی استخوان و سایر بیماری‌های مرتبط با ارتوپدی منتشر شده است. پزشکی ترمیمی (RM) به یک حوزه در علوم بهداشتی اشاره دارد که به بهبود، ارتقاء و بازسازی مکانیسم‌های ترمیم سازمانی خاص برای بازسازی ساختار و عملکرد اندام[۳] به منظور ترمیم یا ایجاد عملکرد طبیعی آن کمک می‌کند. RM بسیار گسترده است به‌طوری‌که تقسیم‌بندی این رشته به شاخه‌های مختلف برای گردآوری دانشمندان با زمینه‌های مشترک مهم است. امروزه، RM در زمینه ارتوپدی پیشرفت کرده است. این تکنیک یک امید شایان برای RM در توسعه درمان‌های جایگزین برای نقص‌های استخوانی بزرگ، آسیب غضروف و پارگی تاندون آتروفیک در دهه گذشته است[۴]. سلول‌های بنیادی (SC)، داربست و عوامل رشد اساساً در RM و مهندسی بافت مهم هستند. در پایان قرن نوزدهم، سلول‌های بنیادی به‌عنوان یک نظریه تئوری مطرح شدند که توانایی بافت‌های خاص (خون، پوست و غیره) را برای خودنوسازی در دوره حیات یک موجود زنده دارند حتی اگر از عمر سلول های انها مدت زمان کمی باقی‌مانده باشد[۵]. با این حال، عملکرد بالینی این سلول‌ها نیاز به زمان بیشتری دارد. این بررسی به طور خاص بر روی کاربرد MSC ها و داربست‌ها در RM برای علائم ارتوپدی تمرکز می‌کند. ما در مورد تاریخچه SCS ، استفاده از آنها در بررسی‌های پیش بالینی و بالینی و رویکردهای فعلی در ارتوپدی بحث می‌کنیم. تاریخچه SC توسط «تیل» و «مک کاچ»[1] (1961) آغاز شد، در زمانی که به موش‌هایی که در معرض دوزهای کشنده پرتو درمانی بودند سلول‌های مغز استخوان تزریق شد، دریافتند این سلول‌ها به دلیل سلول‌های کلون ، توده‌ها را تشکیل می‌دهند که دلیل اصلی بقای موش‌ها بود[۶].

* ارتوپد،
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
**بیولوژیست، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
***بیولوژیست، دپارتمان بیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

نشانی نویسنده رابط:
دکتر محمدتقی پیوندی
Email: peivandiMT@mums.ac.ir

1 Till, McCulloch

Downloaded from ijos.ir at 14:25 +0330 on Wednesday February 27th 2019
Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ijos.ir at 14:25 +0330 on Wednesday February 27th 2019

در مطالعات بعدی، توانایی SC برای تمایز در انواع مشخص سلول بدون پیری، تعریف و به عنوان SCs نامگذاری شد. SCs با دو ویژگی عملکردی تعریف شده است: ظرفیت نامحدود آشکاری برای خود نوسازی و توانایی توسعه انواع سلول های بالغ (چند پتانسیلی)[۷]. SCs لزوما در تمام بافت های طبیعی وجود دارد و به‌طورکلی به‌عنوان سلول‌های استراحت (به‌طور فعال تکثیر نمی‌شود) تعریف شده است که به تعداد کمی در بافت‌های طبیعی وجود دارد[۸]. در زمان آسیب‌دیدگی، SC خود نوسازی می‌کند – و با تقسیم سلولی به دو سلول تبدیل می‌شود[۹]. یکی از آنها (سلول دختر) به‌طور متقارن، اغلب در بسیاری از تقسیمات سلولی، تکثیر می‌شود تا تعداد زیادی از زاده‌ها را به عنوان پیشرو تولید کند. سپس این پیش روها برای ایجاد بافت بالغ متمایز می‌شوند. در مقایسه، سلول دوم به حالت استراحت اولیه سلول مادر بر می‌گردد تا زمانی که یک سیگنال یا رویداد جدید فعال شود[۱۰]. SCs یک جمعیت خاص از سلول‌هایی هستند که منبع بافت هستند. SC ها را می‌توان به دو گروه عمده تقسیم کرد: گروه اول، SCS های جنینی (ESCs) است که همراه با تخم پرتوان، جمعیت سلولی تولید می‌کند که قادر است تعداد زیادی سلول و بافت تولید کند[۱۱]. نوع دوم SCS، SCS بزرگسالان (ASCs) است که در بافت‌های بالغ قرار می‌گیرد و سلول‌های متفاوتی متشکل از سلول‌های تخصصی را ایجاد می‌کنند[۱۲]. بسیاری از دانشمندان، زیگوت را سلول پرتوان می‌دانند زیرا قادر به تمایز به هر نوع سلولی هست[۱۳]. ASC ها می‌توانند از منابع مختلف مانند مغز استخوان، خون محیطی، بند ناف، کبد جنین، بافت عصبی و احتمالا برای استفاده در درمان اتولوگ بدست آیند[۱۴]. MSCs سلول پیشرو پرتوان است که چندین بار تقسیم می‌شود و زاده‌های نهایی باعث ایجاد بافت‌های اسکلتی: غضروف، استخوان، تاندون، لیگامان، بافت همبند می‌شوند[۱۵]. MSC ها در ابتدا توسط «فردنسترین»[1] و همکاران، به‌عنوان یک جمعیت از سلول‌های تک هسته‌ای، مانند سلول‌های بافت‌های فیبروبلاست مانند پرورشی بهم چسبیده که قادر به تشکیل کلونی هستند، مشخص شدند[۱۶]. در بافت طبیعی، تعداد MSC ها کم و با سن کاهش می‌یابد، به‌عنوان مثال تعداد MSC ها در ۰/۰۰۱ تا ۰/۰۱ ٪ از سلول‌های تک‌هسته‌ای اصلی مغز استخوان ، ناهمگن است[۱۷].MSCs در سراسر بیان نشانگرهای مختلف CD، (CD34، CD45، CD14، CD11b، CD19 و HLA-DR منفی و STRO-1، CD29، CD73، CD90، CD105، CD106، CD166، CD146 و CD44 مثبت) تعریف شده است[۱۸]. MSC ها از منابع بزرگ مانند مغز، پوست، قلب، کلیه ها و کبد[۱۹] غشای سینوویال[۲۰]، خون محیطی[۲۱]، خون بندناف[۲۲]، بافت چربی[۲۳]، دندان‌های شیری[۲۴]، پالپ دندان[۲۵]، مغز استخوان[۲۶] و مایع آمنیوتیک[۲۷] از طریق یک پروتکل تقریباً ساده جدا شده‌اند که عمدتاً به توانایی آنها در چسبیدن به پلاستیک در کشت آزمایشگاهی بافت دلالت می‌کند. MSC ها می‌توانند برای نسل‌های مختلف آزمایشگاهی رشد کنند و مورفولوژی دائمی و مکمل کروموزوم طبیعی را حفظ کنند[۲۸].

جابه‌جایی

MSC ظرفیت جابجایی دارند. هنگامی که MSC ها به‌طور سیستماتیک پیوند زده می‌شوند، توانایی انتقال به سایت‌های آسیب یا صدمه جسمی را دارند. گیرنده‌های شیمیایی و لیگاندهای آنها و مولکول‌های چسبنده نقش اصلی در روند جابجایی دارند[۲۸]. پس از آسیب حاد (ساعت تا روز)، MSC ها می‌توانند تنظیم شوند یا پاسخ‌های موضعی و سیستماتیک التهابی (محلی و سیستمیک) را با ایجاد عوامل سرکوب کننده ایمنی مانند تبدیل فاکتور رشد β، پروستاگلاندین E2 و انسولین ۲،۳-دی اکسیژناز ۱ (که معمولاً به‌عنوان IDO شناخته می‌شود) متعادل کنند. در مرحله بعدی یا دوره‌های متوسط (از روزها تا هفته‌ها)، MSC ها می‌توانند به روند ترمیم از طریق تمایز آنها به کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها کمک کنند. MSCها زمانی که با تاخیر ظاهر می شوند مزیت قابل ملاحظه‌ای دارند، حداقل یکی از مواردی که بیان تاخیری MSC ها می‌تواند مفید باشد، پیوند یا عدم پیوند استخوان است[۲۹].

تمایز

تمایز MSCs به تاندون / رباط و بافت همبندی[۳۰] گزارش شده است. علاوه بر این، قابلیت بازتولید MSC ها به سلول‌های غیرمزانشیمی مانند سلول‌های قلب، عصبی و پوست به اثبات رسیده است[۱۷]. شناسایی مسیرهای تمایز MSC در طراحی سیستم‌های کشت آزمایشگاهی سه‌بعدی و بیوراکتورها برای پردازش زیستی اتوماتیک از طریق مدل‌های ریاضی که برای زیست شناسی سیستم و علم شبکه استفاده می‌شود، حیاتی خواهد بود. به ویژه، مسیر سیگنالی Wnt و انتقال فاکتور رشد بتا (TGF-beta) / مسیرهای سیگنالی پروتئین مورفوژنیک استخوان (BMP) برای تنظیم تمایز مولکولی MSC ها به غضروف و استخوان به‌خوبی شناخته شده است. علاوه بر این نشان داده شده است که عوامل فیزیکی نیز می‌توانند در تنظیم تمایز MSC نقش داشته باشند[۳۱]. نشان داده شده است که فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) 2- به منظور ارتقای تکثیر سلولی و حفظ جمعیت MSC در حالت غیرمتعارف گسترده شده است[۳۲]. علاوه بر این ثابت شده است ، دو مسیر با تمرکز بر FGF-2 و فاکتور رشد حاصل از پلاکت (PDGF)، در رشد مهم و در تمایز MSCها ضروری هستند[۳۳].

داربست

در اواسط دهه ۱۹۸۰، RM به‌عنوان یک رشته هیجان‌انگیز و چند زمینه‌ای به منظور توسعه جایگزین‌های بیولوژیکی برای ترمیم،

1 Friedenstein

www.SID.ir

Downloaded from ijos.ir at 14:25 +0330 on Wednesday February 27th 2019

جایگزینی یا بازسازی بافت‌های آسیب دیده ادامه یافت.SC و داربست به‌طورکلی به‌عنوان RM سه‌تایی، مولفه‌های کلیدی RM شناخته می شوند. داربست، پشتیبانی ساختاری، یک موقعیت ضروری برای ضمیمه سلولی و توسعه بافت‌های بعدی را ایجاد می‌کند[۳۴]. به‌طور ایده آل، یک داربست در RM باید چهار ویژگی داشته باشد: ۱) تخلخل بالا و نسبت حجم به سطح بالا ، با یک شبکه متخلخل بهم پیوسته برای رشد سلول و انتقال جریان مواد مغذی و ضایعات متابولیک؛ ۲) حفظ ویژگی‌های سطحی مناسب ارتقای چسبندگی سلولی، تکثیر و تمایز، ۳) ویژگی‌های مکانیکی مناسب و استرس‌های موجود زنده، ۴) سازگاری زیستی[۳۵]. امروزه داربست‌های ۳ بعدی، برتر از داربست‌های ۲ بعدی در مورد تکثیر سلولی هستند و رشد سلول در داربست‌های ۳بعدی برای دوره‌های زمانی طولانی‌تر نسبت به داربست‌های ۲بعدی ادامه می‌یابد[۳۶]. داربست‌ها برای RM به دو دسته کلی تقسیم می‌شود: طبیعی و مصنوعی. داربست‌های طبیعی از جمله کیتوسان، زیر مخاط روده کوچک، کلاژن‌ها، ماتریکس کپسول کلیه، و الیاف ابریشمی. در مقابل، داربست‌های مصنوعی از مواد پلیمری مانند پلی- الاکتیک اسید، پلی (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) اصلاح شده یا پلی گلیکولیک اسید[۳۷] (PGA) ساخته شده‌اند. علاوه بر این، داربست‌های RM عبارتند از: سرامیک‌های فسفات کلسیم، به ویژه HA، تری‌کلسیم فسفات (TCP) یا مخلوط دوفاز (BCP) که به‌طور گسترده برای سلول‌های داربست استفاده می‌شود[۳۸]. هردو داربست‌های طبیعی‌ومصنوعی به‌عنوان افزایش دهنده‌های ماتریکس‌خارج سلولی (ECM) نسبت به کنترل‌هاگزارش شده است.

کاربرد MSCها (سلول‌های بنیادی مزانشیمی) در ارتوپدی

جالب‌ترین ویژگی MSCها این است که به‌راحتی از مغز استخوان (BM) جدا شده‌اند، از نظر ایمونولوژیک به‌عنوان یک پیوند آلوژنیک[۴۲] تحمل می‌شوند و پتانسیل چند خطی منجر به درمان مبتنی بر سلول شده است[۴۳]. در حال حاضر، مطالعات گوناگون نه تنها بر ویژگی‌های آنها متمرکز است، بلکه به استفاده از آنها در درمان چندین بیماری[۴۴] اشاره دارد.MSC ها با ویژگی‌های منحصر به فرد خود توانایی زیادی برای درمان بیماری‌های مختلف موجود زنده دارند و نتایج حمایتی برای استفاده بالینی احتمالی را نشان داده‌اند[۴۵]. MSC ها، که حاصل از ASCها هستند، احتمالاً جذاب‌ترین SCها برای برنامه‌های کاربردی ارتوپدی به‌دلیل توانایی آنها در تمایز استخوان و غضروف است[۱۷]. به تازگی، MSCها در بررسی‌های بالینی برای شرایط مختلف، از جمله آسیب‌های ارتوپدی، پیوند بافت در برابر بیماری میزبان (GVHD) به‌دنبال پیوند مغز استخوان (BMT)، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های کبدی بررسی می‌شوند. علاوه بر این، MSCهایی که به ژن‌های ضدتومور بیش از حد بیان شده، تجهیز شده‌اند، چشم‌اندازهایی را برای استفاده در درمان سرطان در موقعیت‌های بالینی ایجاد کرده است[۴۶].

عدم جوش خوردگی استخوان شکسته

توانایی استخوان برای ترمیم شکستگی به اندازه و محل صدمه استخوان و آسیب‌های عروق یا بافت نرم متصل بستگی دارد[۳۸]. به‌طورکلی، شکستگی‌های استخوانی که حتی پس از ۶-۸ ماه از درمان، بهبود نمی‌یابند، جوش‌نخورده[۴۷] محسوب می‌شوند. عدم‌جوش‌خوردگی شکستگی در حدود ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به ترومای پیچیده ناشی از عوامل مکانیکی؛ شکستگی‌های خرد شده با تکه‌های متعدد استخوان؛ عفونت، آلودگی باکتریایی محل آسیب‌دیده یا بیماری‌های ویروسی اساسی؛ سیگارکشیدن و سایر سموم مرتبط با دخانیات یا مواد مخدر؛ و اختلالات غدد درون ریز، مانند دیابت نوع ۲، چاقی، استئوپنی و پوکی استخوان اتفاق می‌افتد[۲۹]. در مقایسه با مطالعات ترمیم قلب که جمعیت‌هایی از MSC ها به‌کار رفته‌اند، در مطالعات انجام شده در مورد ترمیم استخوان‌ها یک نوع سلول منفرد از MSC ها مورد استفاده قرار گرفته است[۴۸]. در حال حاضر، درمان‌های مبتنی بر سلول، به‌ویژه استراتژی‌های SC، برای ترمیم شکستگی در موارد عدم جوش‌خوردگی استخوان توجه زیادی را به خود جلب کرده است. استفاده از MSC ها برای ترمیم شکستگی موفقیت‌آمیز بوده است.MSC های مختلف دارای پتانسیل استخوان‌زایی هستند و همان‌طور که قبلاً ذکر شد، این سلول‌ها در مغز استخوان و دیگر بافت‌ها وجود دارند. این سلول‌ها می‌توانند توسط آسپیراسیون مغز استخوان ایلیاک کرست (ستیغ خاصره‌ای)[۳۸] به دست آیند. مکانیسم‌هایی که می‌توانند به بهبود ترمیم استخوان کمک کنند، به‌طور مستقیم MSC ها را برای تمایز استخوانی و تشکیل استخوان ایجاد می‌کنند و همچنین زی ماده استخوان‌آور توسط انتشار عوامل رشد استخوان‌ساز و تحریک مهاجرت و تمایز نمونه‌های استخوانی میزبان افزایش می‌یابد. اثبات شده است که بررسی‌های پیش بالینی با MSC ها در ترمیم استخوان در سناریوهای مختلف، از قبیل دیفکت‌های استخوانی بزرگ فمور، تغییر شکل‌های maxillofacial–جمجمه‌ای و فیوژن نخاعی موثر است. «هرنیگو»[1] و همکاران بررسی کردند که تعداد و غلظت این سلول‌ها برای درمان عدم‌جوش‌خوردگی موثر است. آنها نشان دادند که پیوند مغز استخوان اتولوگ بوسیله تزریق، یک روش مفید و ایمن برای درمان عدم جوش‌خوردگی آتروفیک استخوان تبیا است. با این حال، کارایی این روش در ارتباط با تعداد سلول‌های پیوند است و تعداد سلول های حاصل از اسپیراسیونبال ایلیاک در غیاب تغلیظ سازی کافی نیست[۴۹]. امروزه در پروتکل‌های پیش بالینی و بالینی در حین مدیریت

1. Hernigou

Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ijos.ir at 14:25 +0330 on Wednesday February 27th 2019

نقص‌های بحرانی، دو تکنیک استفاده شده است. در پروتکل‌های اولیه به‌طور مستقیم از تزریق SC در محل ضایعه استفاده می‌شود و در موارد دیگر آنها قبل از کاشت در خارج بدن موجود زنده گسترش یافته‌اند. دانشمندان نتیجه گرفتند که هر دو رویکرد به‌طور یکسان صحیح هستند، اما مطالعات بیشتری برای اثبات اثربخشی آنها در چنین شرایطی[۵۱،۵۰] مورد نیاز است. در مطالعات اخیر در ایتالیا، فرانسه، اسپانیا و آلمان، ۱۰۸ بیمار با عدم‌جوش‌خوردگی شکستگی استخوان‌های بلند مورد بررسی قرار گرفتند و سه روش جراحی به‌طور تصادفی انجام شد، آنها اثر سلول بنیادی مزانشیمی اتولوگ را با اتوگرافت کرست ایلیاک (ستیغ خاصره‌ای) به‌منظور افزایش بهبود استخوان مقایسه کردند. این بررسی پیش بالینی در سال ۲۰۱۷ آغاز شد و همچنان ادامه دارد. خصوصیات و تعداد سلول‌های استخراج شده به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

استئوژنز ایمپرفکتا

علائم وجود استئوژنز ایمپرفکتا (OI) عبارتند از: پوکی استخوان، قدرت کم، شکنندگی شدید استخوان و ناهنجاری‌های اسکلتی ناشی از جهش‌های مختلف در ساختار و کلاژن نوع I[۵۲]. از هر ۱۵۰۰۰ تولد ۱ نفر این مشکل را دارا هستند و در حال حاضر درمان ندارد[۵۳]. درمان‌های متداول برای OI عبارتند از درمان‌های غیرجراحی از جمله فیزیوتراپی، توانبخشی، گچ‌گیری و آتل‌گیری، درمان‌های جراحی از جمله نیل‌گذاری داخل مغز استخوان، جراحی نخاعی و basilar و مدیریت دارویی (داروهایی برای‌افزایش تراکم استخوان و کاهش احتمال شکستگی، به‌عنوان مثال بیسفسفونات یا هورمون رشد، وابسته به نوع OI)[۵۵،۵۴]. امروزه، SCها به عنوان درمان جایگزین و جدید OI[۵۶] معرفی شده‌اند. تعدادی از مطالعات اثرات مفید MSC ها را برای OI نشان داده‌اند. پژوهش‌های «هوروایز»[1] و همکاران، موفقیت بالینی اولین کودکان را در انجام پیوند مغز استخوان آلوژنیک برای OI شدید را نشان می‌دهد، این بیماری یک اختلال ژنتیکی است که توسط کلاژن نوع I معیوب، استئوپنی، شکنندگی استخوان، ضعف‌های شدید استخوان و عقب‌ماندگی رشد[۵۷] نمایان می‌شود. «وسترن»[2] و همکاران، بر روی پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) پیش از تولد تحقیق کردند و فرض کردند که این پیوند در درمان OI ایمن و مؤثر است اما نیاز به کار چند رشته‌ای برای توسعه دستورالعمل‌ها دارد[۵۸]. سلول‌های مزانشیمی تحت پیوند استاندارد مغز استخوان، برای درمان شش کودک مبتلا OI شدید استفاده شدند. پنج نفر از شش نفر بیمار، ظرف مدت شش ماه اول پس از اینفیوژن بسرعت رشد کردند[۵۹]. «له بلنس»[3] و همکاران، از آنتی‌ژن گلبول سفید خون انسان بالغ (HLA) تطبیق یافته با MSC در درمان‌های SC OI، استفاده کردند.این یافته‌ها نشان می‌دهد که MSC جنین آلوژنیک می‌تواند به استخوان یک جنین انسان پیوند زده شود و تمایز پیدا کند، حتی زمانی که گیرنده ایمنی قابل قبول و HLA نامناسب است.

غضروف

غضروف به‌دلیل عدم خونرسانی، ظرفیت بازسازی را محدود می‌کند. این بافت پس از آسیب‌دیدگی با بافت فیبری بازسازی شده است که کارایی غضروف معمولی هیالین را ندارد[۶۱]. بنابراین، سیستم درمان متفاوت برای ترمیم غضروف توسعه یافته است، اما این سیستم دارای عوارض متعددی، از جمله عدم تمایز کندروسیت در محیط کشت ازمایشگاهی، معاق ماندن اسان سلول‌های تزریق شده و تجمع سلول‌های تزریق شده در مایع سلولی[۶۲] است. اخیراً اکثر روش‌های درمان بر استفاده از SCها و دیگر منابع سلولی برای به دست آوردن مقادیر کافی و لازم برای بازسازی بافت تمرکز می‌کنند[۶۳]. در ابتدا این‌سیستم‌های جدیدبا استفاده از داربست‌های مناسب و منابع سلولی برای بازسازی کندروسیت[۶۴] ظهور کردند. MSCها به دلایل مختلف، از قبیل توانایی تمایز به بافت همبند مانند غضروف هیالین و جدا شدن از بافت‌های مختلف مانند مغز استخوان، بافت چربی و بند ناف استفاده می‌شوند[۳۶]. در دو دهه گذشته، تحقیقات با ارزشی برای ارزیابی توانایی MSC در ترمیم نقص‌های غضروفی در مدل‌های حیوانی و انسان صورت گرفته است.

دیفکت‌های غضروفی انسان

«واکیتانی»[4] و همکاران، اثربخشی پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ BM را برای اصلاح دیفکت‌های غضروف مفصلی در زنان و مردان مطالعه کردند. شش ماه پس از پیوند، درد و قدرت پیاده روی در بیماران به‌طور قابل توجهی بهبود یافته است و در سال‌های بعدی، بهبودی بیشتر شده و بیمار از نتیجه راضی بوده است[۶۵]. در یک کار مشابه، «کارودا»[5] و همکاران، از BMSC اتولوگ استفاده کردند که در یک داربست کلاژن جاسازی شده بود. هفت ماه پس از پیوند، این نقص با بافت جدید صاف پوشیده می‌شود. سال بعد پس از پیوند، علائم بالینی به‌طور قابل‌توجهی بهبود یافت[۶۶]. در مطالعه بعدی «واکیتانی» و همکاران، پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان اتولوگ (BMMC) را به ۹ مورد نقص غضروف مفصلی پاتلو-فمورال در زانو سه بیمار بررسی کردند. نتایج نشان داد که علائم بالینی بهبود یافته و بهبودی پس از دوره‌های تکمیلی ادامه داشته است[۶۷]. اگر چه، مطالعه گذشته، عوامل مختلفی را در تمایز SC نشان داد، اما دانش ما درباره اینکه چگونه تمایز MSC و مورفوژنی استخوان در طول رشد اسکلت و بازسازی استخوان هماهنگ می‌شود، کم است. لی و همکاران، تکنیک جدیدی را بدون داربست برای ترمیم غضروف در زانوی انسان پیشنهاد

1 .Horwitz
2.Westgren M
3 .Le Blanc

4. Wakitani
5 .Kuroda

www.SID.ir

Downloaded from ijos.ir at 14:25 +0330 on Wednesday February 27th 2019

دادند که ترکیبی از آرتروسکوپی شکستگی ریز و تزریق‌های سرپایی داخل مفصلی مغز استخوان اتولوگ حاصل ازMSC ها و اسید هیالورونیک (HA) است. پس از ۲۴/۵ماه بهبودی در مولفه جسمانی و درد آنالوگ بصری در هر دو گروه درمان[۶۸] حفظ شده است. MSCها یک روش درمان مؤثر برای بهبودی آسیب زانو و استئوآرتریت (KOOS)، Lysholm است و مقیاس آنالوگ بصری و مقیاس درد KOOS در بیماران با درجه آسیب ICRS ۳ یا ۴ تا ۶ سال می‌باشد. امروزه ژن درمانی می‌تواند یک استراتژِی امیدوار کننده برای درمان کارآیی نقص‌های غضروف باشد. در بسیاری از مطالعات، انتقال ژن به وسیله MSC برای این بیماران، با استفاده از انواع فاکتورهای رشد غضروف[۶۹،۷۰] مورد استفاده قرار گرفته است. ایوانز و همکارانش از روش انتقال ژن به غضروف معیوب برای درمان آرتروز استفاده کردند. این درمان می‌تواند به وسیله تزریق مستقیم به سلول‌هایی که درون دیفکت و یا در اطراف آنها قرار دارد یا توسط پیوند سلول‌های غضروفی که از لحاظ ژنتیکی اصلاح شده‌اند به نقص، پایان یابد[۶۹]. OA برای ژن درمانی موضعی و درون مفصلی مناسب است. سینوویال و غضروف ممکن است در سایت‌های درون مفصلی انتقال ژن قرار گیرند. جالب توجه است، هنگامی که MSCها روی سطوح سینوویال و منیسک پیوند می‌خورند، نشان داده شده است که MSCها به عنوان یک عامل هماهنگ کننده عمل می‌کنند زیرا مخالف تهیه بلوک‌های ساختمانی مستقلی از بازسازی هستند. به‌طورکلی، پیوند MSCها در نقص غضروف خوب است اما به بهبود فنی نیاز دارد.

استئوآرتریت (OA)

استئوآرتریت (OA) شایع‌ترین بیماری مزمن مفاصل است که شامل فرسایش غضروف مفصلی، التهاب غشای سینوویال و تخریب استخوان «ساب کندرال»[1] است که بر روی ۸۰٪ افراد سالخورده تأثیر می‌گذارد. درمان‌های جاری برای OA عمدتاً به داروهای ضددرد و ضدالتهابی محدود می‌شود که فقط باعث کاهش علائم می‌گردد[۷۱]. برخی مطالعات کاربرد MSCها را برای بیماران مبتلا به OA شدید، اثبات کرده‌اند. علاوه بر این، یک رویکرد عمومی‌تر نسبت به روش‌های درمانی فعلی، در مورد ترکیبی از روش‌های غیردارویی و دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد[۷۲]. «واکیتانی» و همکاران، سلول‌های پیوند شده برای ترمیم عیوب غضروف مفصلی انسان در استئوآرتریت مفصل زانو، را بررسی کردند. پس از ۴۲ هفته، تقریباً در همه مناطق بافت نمونه‌برداری و بافت شبه غضروف هیالین تغییر رنگی مشاهده شد[۶۷]. «سنتنو»[2] همکاران، از MSC ها برای بازسازی غضروف و منیسک زانو آسیب دیده به طور موثر استفاده کردند. پس از گذشت پنج ماه از تزریق، رشد منیسک و غضروف بیمار از نظر آماری معنی‌دار بود[۷۱]. «عمادالدین»[3] و همکاران، توانایی تزریق داخل مفصلی MSCها در ۶ بیمار مبتلا به OA را مورد بررسی قرار دادند. آنها بعد از یک سال هیچ عوارض موضعی یا سیستمیک نشان ندادند. مسافت پیاده روی و وضعیت عملکرد زانو تا شش‌ماه بعد از تزریق بهبود یافت، پس از آن به نظر می‌رسید درد کمی افزایش یافته و توانایی پیاده روی بیماران کمی کاهش یافته است[۷۲]. علاوه بر این، تا کنون، تزریق SC داخل مفصلی[۷۴،۷۳] و پیوند جراحی پیوند SC برای استئوآرتریت، با استفاده از MSC های استخراج شده از مغز استخوان و SC های حاصل از چربی[۷۵] مطرح شده است (Osiris Therapeutics, Inc. (Columbia, MD, USA)). در یک فاز I / II، آزمایش، تجویز داخل مفصلی BMSC آلوژنیک در بیماران مبتلا به OA به میزان قابل توجهی درد را در مقایسه با گروه داروهای مسکن کاهش داد. جالب توجه بود که این اثر حتی در بیماران با دریافت دوز کم (۵۰ میلیون سلول) و همچنین در بیمارانی با دریافت دوز بالا (۱۵۰ میلیون سلول) مشاهده شده بود. با این حال، تصویربرداری (MRI) از زانوی درمان شده، متغیرهای زیادی را در حجم منیسک، بین گروه بیماران تحت سلول درمانی و گروه کنترل نشان داد[۷۶-۷۷]. به‌طورکلی، علیرغم تمایل به تزریق سلولی، نتایج دراز مدت آن مشخص نیست و بررسی‌های بالینی باکیفیت بالا مورد نیاز است.

آرتریت روماتوئید

آرتریت روماتوئید (RA) آرتریت‌های التهابی است که حدود ۱٪ از بزرگسالان را در جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری با التهاب چند مفصلی متقارن سینوویال مشخص می‌شود، معمولاً بر روی مفاصل کوچک دست (MCP و PIP)، مچ دست و پاها تأثیر می‌گذارد[۷۸]. درد و سفتی، علائم رایج این التهاب است و می‌تواند منجر به آسیب مفصلی پیشرونده شود که باعث تغییر شکل و از دست دادن عملکرد عضو می‌شود. التهاب دائمی باعث فرسایش مفصلی و اختلالات عملکردی در اکثر بیماران می‌شود. تشخیص زودهنگام و درمان می‌تواند بر روند بیماری تأثیر گذارد و مانع پیشرفت تخریب مفصلی و پیشگیری از بیماری‌های فرسایشی می‌شود. در مقابل، تشخیص دیر هنگام یا عدم درمان این التهاب، به‌خصوص پس از گذشت دو سال از شروع بیماری، منجر به آسیب‌های مفصلی و تخریب استخوان می‌گردد.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، MSC ها استراتژی‌های هیجان‌انگیز و امیدوار کننده‌ای را برای ترمیم استخوان، غضروف، تاندون و سایر بافت‌ها ارائه می‌دهند. دانش ما در مورد MSC ها در روند بیولوژیکی بازسازی بافت همچنان در حال افزایش است. در

1. Subchondral
2 .Centeno
3 .Emadedin

Archive of SID
www.SID.ir

آینده، مطالعات پیشرفته‌ای برای دستیابی به هر دو ،عامل تأثیر و ایمنی، در بیماران ضروری است. علاوه بر این، کاربرد بالینی MSC ها احتمالاً، نیاز به بررسی‌های آزمایشگاهی قبل از استفاده درمانی دارد. نکته مهم در این رابطه روش استخراج و تعداد سلول‌ها است. همچنین سلول‌های به دست آمده از لحاظ بیومارکرها و قدرت تفکیک‌پذیری باید بررسی شوند، بنابراین در درمان عدم جوش‌خوردگی استخوان، نتایج بهتر است، اما در استئوآرتریت زانو توصیه نمی‌شود و مطالعات بیشتری در مورد شواهد بالینی لازم است.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از تأیید و حمایت مالی، شورای تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی مشهد در انجام این پژوهش سپاسگزاری می‌کنند.

منابع

1. Yang G, Rothrauff BB, Tuan RS. Tendon and ligament regeneration and repair: clinical relevance and developmental paradigm. Birth Defects Res C Embryo Today. 2013;99(3):203-22.
2. Baroli B. From natural bone grafts to tissue engineering therapeutics: Brainstorming on pharmaceutical formulative requirements and challenges. J Pharm Sci. 2009;98(4):1317-75.
3. Goessling W, North TE. Repairing quite swimmingly: advances in regenerative medicine using zebrafish. Dis Model Mech. 2014;7(7):769-76.
4. Schmitt A, van Griensven M, Imhoff AB, Buchmann S. Application of stem cells in orthopedics. Stem Cells Int. 2012;2012:394962.
5. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. Cell Stem Cell. 2008;2(4):313-9.
6. Till JE, Mc CE. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Radiat Res. 1961;14:213-22.
7. Seaberg RM, van der Kooy D. Stem and progenitor cells: the premature desertion of rigorous definitions. Trends Neurosci. 2003;26(3):125-31.
8. Hawkins N, Garriga G. Asymmetric cell division: from A to Z. Genes Dev. 1998;12(23):3625-38.
9. Nadig RR. Stem cell therapy - Hype or hope? A review. J Conserv Dent. 2009;12(4):131-8.
10. Muschler GF, Midura RJ, Nakamoto C. Practical modeling concepts for connective tissue stem cell and progenitor compartment kinetics. J Biomed Biotechnol. 2003;2003(3):170-93.
11. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells. 2001;19(3):193-204.
12. Gafni Y, Turgeman G, Liebergal M, Pelled G, Gazit Z, Gazit D. Stem cells as vehicles for orthopedic gene therapy. Gene Ther. 2004;11(4):417-26.
13. Nandoe Tewarie RS, Hurtado A, Bartels RH, Grotenhuis A, Oudega M. Stem cell-based therapies for spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2009;32(2):105-14.
14. Naderi-Meshkin H, Amirkhah R, Heirani-Tabasi A, Irfan-Maqsood M . Critical Issues in Successful Production of Skin Substitutes for Wound Healing. Cell Therapy and Regenerative Medicine Journal. 2016;1(2):38-60.
15. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res. 1991;9(5):641-50.
16. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplantation. 1974;17(4):331-40.
17. Bahney CS, Miclau T. Therapeutic potential of stem cells in orthopedics. Indian J Orthop. 2012;46(1):4-9.
18. Arvidson K, Abdallah BM, Applegate LA, Baldini N, Cenni E, Gomez-Barrena E, et al. Bone regeneration and stem cells. J Cell Mol Med. 2011;15(4):718-46.
19. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. Cell Stem Cell. 2008;3(3):301-13.
20. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1928-42.
21. Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S, Satomura K, Bianco P, Robey PG. Circulating skeletal stem cells. J Cell Biol. 2001;153(5):1133-40.
22. Rosada C, Justesen J, Melsvik D, Ebbesen P, Kassem M. The human umbilical cord blood: a potential source for osteoblast progenitor cells. Calcif Tissue Int. 2003;72(2):135-42.
23. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell. 2002;13(12):4279-95.
24. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(10):5807-12.
25. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. J Bone Miner Res. 2003;18(4):696-704.
26. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. Stem Cells. 2001;19(3):180-92.
27. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. Stem Cells. 2004;22(7):1338-45.
28. Sandhaanam SD, Ganesan P, Dorairaj S, Vincent S. Mesenchymal stem cells (MSC): Identification, proliferation and differentiation – A review article. PeerJ PrePrints. 2013.
29. Grayson WL, Bunnell BA, Martin E, Frazier T, Hung BP, Gimble JM. Stromal cells and stem cells in clinical bone regeneration. Nat Rev Endocrinol. 2015;11:140.
30. Majumdar MK, Thiede MA, Mosca JD, Moorman M, Gerson SL. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. J Cell Physiol. 1998;176(1):57-66.
31. Augello A, De Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells. Hum Gene Ther. 2010;21(10):1226-38.
32. Martin I, Muraglia A, Campanile G, Cancedda R, Quarto R. Fibroblast growth factor-2 supports ex vivo expansion and maintenance of osteogenic precursors from human bone marrow. Endocrinology. 1997;138(10):4456-62.
33. Ng F, Boucher S, Koh S, Sastry KS, Chase L, Lakshmipathy U, et al. PDGF, TGF-beta, and FGF signaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells (MSCs): transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of MSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages. Blood. 2008;112(2):295-307.
34. Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. Eur Spine J. 2008;17 Suppl 4:467-79.
35. Taboas JM, Maddox RD, Krebsbach PH, Hollister SJ. Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymer-ceramic scaffolds. Biomaterials. 2003;24(1):181-94.
36. Hosseinkhani M, Mehrabani D, Karimfar MH, Bakhtiyari S, Manafi A, Shirazi R. Tissue engineered scaffolds in regenerative medicine. World J Plast Surg. 2014;3(1):3-7.
37. Toosi S, Naderi-Meshkin H, Kalalinia F, Peivandi MT, HosseinKhani H, Bahrami AR, et al. PGA-incorporated collagen: Toward a biodegradable composite scaffold for bone-tissue engineering. J Biomed Mater Res A. 2016;104(8):2020-8.

Downloaded from ijos.ir at 14:25 +0330 on Wednesday February 27th 2019
Archive of SID
www.SID.ir

Downloaded from ijos.ir at 14:25 +0330 on Wednesday February 27th 2019

38. Gomez-Barrena E, Rosset P, Muller I, Giordano R, Bunu C, Layrolle P, et al. Bone regeneration: stem cell therapies and clinical studies in orthopaedics and traumatology. J Cell Mol Med. 2011;15(6):1266-86.
39. Vinatier C, Guicheux J, Daculsi G, Layrolle P, Weiss P. Cartilage and bone tissue engineering using hydrogels. Biomed Mater Eng. 2006;16(4 Suppl):S107-13.
40. Bagnaninchi PO, Yang Y, Zghoul N, Maffulli N, Wang RK, Haj AJ. Chitosan microchannel scaffolds for tendon tissue engineering characterized using optical coherence tomography. Tissue Eng. 2007;13(2):323-31.
41. Lennon DP, Caplan AI. Isolation of human marrow-derived mesenchymal stem cells. Exp Hematol. 2006;34(11):1604-5.
42. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol. 2008;8(9):726-36.
43. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. Circ Res. 2011;109(8):923-40.
44. Joyce N, Annett G, Wirthlin L, Olson S, Bauer G, Nolta JA. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease. Regen Med. 2010;5(6):933-46.
45. Marcucio RS, Nauth A, Giannoudis PV, Bahney C, Piuzzi NS, Muschler G, et al. Stem cell therapies in orthopaedic trauma. J Orthop Trauma. 2015;29 Suppl 12:S24-7.
46. Kim N, Cho SG. Clinical applications of mesenchymal stem cells. Korean J Intern Med. 2013;28(4):387-402.
47. Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. J Bone Joint Surg Am. 1995;77(6):940-56.
48. O'Brien T, Barry FP. Stem cell therapy and regenerative medicine. Mayo Clin Proc. 2009;84(10):859-61.
49. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(7):1430-7.
50. Bagaria V, Patil N, Sapre V, Chadda A, Singrakia M. Stem cells in orthopedics: Current concepts and possible future applications. Indian J Med Sci. 2006;60(4):162-9.
51. Imam MA, Holton J, Ernstbrunner L, Pepke W, Grubhofer F, Narvani A, et al. A systematic review of the clinical applications and complications of bone marrow aspirate concentrate in management of bone defects and nonunions. Int Orthop. 2017;41(11):2213-20.
52. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004;363(9418):1377-85.
53. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(9):540-57.
54. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. Mol Syndromol. 2011;2(1):1-20.
55. Iijima H, Isho T, Kuroki H, Takahashi M, Aoyama T. Effectiveness of mesenchymal stem cells for treating patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis toward the establishment of effective regenerative rehabilitation. NPJ Regen Med. 2018;3:15.
56. Niyibizi C, Li F. Potential implications of cell therapy for osteogenesis imperfecta. Int J Clin Rheumtol. 2009;4(1):57-66.
57. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. Blood. 2001;97(5):1227-31.
58. Westgren M, Gotherstrom C. Stem cell transplantation before birth - a realistic option for treatment of osteogenesis imperfecta? Prenat Diagn. 2015;35(9):827-32.
59. Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, Marx JC, Neel MD, McNall RY, et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(13):8932-7.
60. Le Blanc K, Gotherstrom C, Ringden O, Hassan M, McMahon R, Horwitz E, et al. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. Transplantation. 2005;79(11):1607-14.
61. Messent EA, Ward RJ, Tonkin CJ, Buckland-Wright C. Osteophytes, juxta-articular radiolucencies and cancellous bone changes in the proximal tibia of patients with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(2):179-86.
62. Zhao M, Chen Z, Liu K, Wan YQ, Li XD, Luo XW, et al. Repair of articular cartilage defects in rabbits through tissue-engineered cartilage constructed with chitosan hydrogel and chondrocytes. J Zhejiang Univ Sci B. 2015;16(11):914-23.
63. Brittberg M. Cell carriers as the next generation of cell therapy for cartilage repair: a review of the matrix-induced autologous chondrocyte implantation procedure. Am J Sports Med. 2010;38(6):1259-71.
64. Deng Z, Jin J, Zhao J, Xu H. Cartilage Defect Treatments: With or without Cells? Mesenchymal Stem Cells or Chondrocytes? Traditional or Matrix-Assisted? A Systematic Review and Meta-Analyses. Stem Cells Int. 2016;2016:9201492.
65. Wakitani S, Mitsuoka T, Nakamura N, Toritsuka Y, Nakamura Y, Horibe S. Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: two case reports. Cell Transplant. 2004;13(5):595-600.
66. Kuroda R, Usas A, Kubo S, Corsi K, Peng H, Rose T, et al. Cartilage repair using bone morphogenetic protein 4 and muscle-derived stem cells. Arthritis Rheum. 2006;54(2):433-42.
67. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(3):199-206.
68. Lee KB, Wang VT, Chan YH, Hui JH. A novel, minimally-invasive technique of cartilage repair in the human knee using arthroscopic microfracture and injections of mesenchymal stem cells and hyaluronic acid--a prospective comparative study on safety and short-term efficacy. Ann Acad Med Singapore. 2012;41(11):511-7.
69. Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD. Getting arthritis gene therapy into the clinic. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(4):244-9.
70. Wyles CC, Houdek MT, Behfar A, Sierra RJ. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: current perspectives. Stem Cells Cloning. 2015;8:117-24.
71. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. Pain Physician. 2008;11(3):343-53.
72. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, Fazeli R, Moghadasali R, Jahangir S, et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. Arch Iran Med. 2012;15(7):422-8.
73. Varma HS, Dadarya B, Vidyarthi A. The new avenues in the management of osteo-arthritis of knee--stem cells. J Indian Med Assoc. 2010;108(9):583-5.
74. Gupta PK, Das AK, Chullikana A, Majumdar AS. Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. Stem Cell Res Ther. 2012;3(4):25.
75. El Miedany Y, Youssef S, Mehanna AN, El Gaafary M. Development of a scoring system for assessment of outcome of early undifferentiated inflammatory synovitis. Joint Bone Spine. 2008;75(2):155-62.
76. Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(1):59-69.
77. Pas HI, Winters M, Haisma HJ, Koenis MJ, Tol JL, Moen MH. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. Br J Sports Med. 2017;51(15):1125-33.
78. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Arthritis Rheum. 2006;55(6):864-72.

www.SID.ir