Archive of SID

اهمیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان زخم‌های پوستی

معصومه فخرطه[1*]، آرش جاوری[2]

۱. دانشیار گروه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، پژوهشکده بیوتکنولوژی پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران
۲. استادیار گروه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، پژوهشکده بیوتکنولوژی پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۰۷

چکیده

زمینه و هدف سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها) به‌عنوان یک منبع جذاب برای سلول‌درمانی بافت‌های آسیب‌دیده شناخته شده‌اند. توانایی تمایز چندگانه، دستیابی آسان، ایمنی‌زایی پایین و نقش چشمگیر در فیزیولوژی ترمیم زخم باعث استفاده گسترده از این سلول‌ها در ترمیم زخم شده است. در این مطالعه مروری، نقش MSCها در ترمیم زخم‌های پوستی مورد بحث قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها این مقاله مروری براساس یافته‌های حاصل از جستجوی پایگاه داده‌های PubMed و Google Scholar بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۰ و سایت اینترنتی ClinicalTrials.gov تهیه شد.

یافته‌ها: MSCها در تمام مراحل ترمیم زخم موثرند. این سلول‌ها به جایگاه آسیب پوستی مهاجرت می کنند و علاوه بر تمایز به سلول‌های پوستی، از طریق پیام‌رسانی پاراکرین، پاسخ‌های ایمنی و التهابی را مهار و تکثیر و تمایز سلول‌های پیسشاز ساکن در محل را تحریک می‌کنند و به رگزایی، تشکیل مجدد اپیتلیوم و شکل‌گیری بافت گرانوله منجر می‌شوند. در مرحله بازسازی و بلوغ نیز این سلول‌ها تشکیل بافت فیبروز و انقباض زخم را کاهش و بیان کلاژن و مقاومت کششی زخم را افزایش می‌دهند. این سلول‌ها عملکرد خود را براساس ویژگی‌های مولکولی محل ضایعه تغییر می‌دهند و باعث ایجاد ریزمحیط ترمیم‌کننده زخم به جای ریزمحیط فیبروتیک می‌شوند.

نتیجه‌گیری: امروزه پیشرفت‌های شگرفی در روش‌های تحویل MSCها به زخم‌های در حال ترمیم حاصل شده است. این سلول‌ها با تزریق داخل وریدی یا داخل درمی، همراه با داربست‌ها، به شکل اسپری پلیمر فیبرین یا همراه با هیدروژل‌ها استفاده می‌شوند. علاوه بر این، وزیکول‌های خارج سلولی و محیط هم‌افزایی شده این سلول‌ها به‌تنهایی نیز مؤثر است. مطالعات آینده می‌تواند به راهکارهای درمانی مؤثرتری در زمینه استفاده از MSCها در ترمیم زخم منتهی شود.

کلیدواژه‌ها:
سلول‌های بنیادی مزانشیمی، پاراکرین، تعدیل سیستم ایمنی، ترمیم، زخم پوستی.

۱. مقدمه

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها) جمعیتی از سلول‌های چند ظرفیتی بالغ هستند که در مغز استخوان و بیشتر بافت‌های همبند بدن سکونت دارند و می‌توانند به سلول‌ها و بافت‌های مربوط به رده مزانشیمی مانند چربی، استخوان، غضروف، ماهیچه و تاندون تمایز یابند. MSCها اولین بار از مغز استخوان جداسازی شدند و تا به حال جداسازی آنها از بافت‌های مختلف مانند بافت‌های جنینی، مغز استخوان، بافت چربی، مایع آمنیوتیک، غشای

* **نویسندهٔ مسئول: معصومه فخرطه**
نشانی: اتوبان تهران، کرج، کیلومتر ۱۵، شهرک علم و فناوری پژوهش، بلوار پژوهش، پژوهشگاه ملی و مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده بیوتکنولوژی پزشکی، گروه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی

تلفن: ۰۲۱۴۴۷۸۷۳۸۱
رایانامه: mftaha@nigeb.ac.ir
شناسه ORCID نویسندهٔ اول: 0000-0002-7492-413X

مجلهٔ علمی ـ پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دورهٔ ۲۸، شمارهٔ ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۰، ص ۲۵۹-۲۷۳
آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۷۴۸۷-۱۶۰۶

www.SID.ir

Archive of SID

آمنیوتیک، پالپ دندان، آندومتر، خون قاعدگی، خون محیطی، غدد بزاقی، پوست و پوست ختنه‌گاه، غشای پوششی زیر آمنیوتیک بند ناف، مایع سینوویال و ژله وارتون نیز گزارش شده است (۱-۴). ویژگی‌های MSCهای مشتق از مغز استخوان (BM-MSC) به‌عنوان استاندارد برای مقایسه MSCهای به دست آمده از منابع مختلف در نظر گرفته می‌شوند (۴).

انجمن بین‌المللی سلول درمانی، سه ویژگی را به عنوان حداقل معیارهای لازم برای شناسایی MSCها پیشنهاد داده است که عبارتند از: (I) این سلول‌ها به کف پلاستیکی ظروف کشت سلول می‌چسبند، (III) دارای مجموعه مشخصی از نشانگرهای سطح سلول هستند، به عبارتی CD73، CD90 و CD105 را بیان می‌کنند اما فاقد بیان CD14، CD34، CD45 و HLA-DR هستند و (III) توانایی تمایز به سلول‌های چربی، غضروفی و استخوانی را در محیط کشت دارند (۵). علاوه بر این، MSCها فاکتورهای زیادی را ترشح می‌کنند که از فرایندهای ترمیم‌کننده در بافت‌های آسیب‌دیده حمایت می‌کنند و شامل اجزای ماده زمینه‌ای خارج سلولی، پروتئین‌های درگیر در چسبندگی، آنزیم‌ها، فعال کننده‌ها و مهارکننده‌های آنزیم‌ها، فاکتورهای رشد و پروتئین‌های اتصالی، سیتوکین‌ها و کموکین‌ها، و احتمالاً موارد دیگر هستند (۶).

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه، پس از جستجو در پایگاه‌های داده Pubmed و Google Scholar، یافته‌های بیش از ۷۰ مقاله مربوط به سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۰ که با کلیدواژه‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی، پاراکرین، تعدیل سیستم ایمنی، ترمیم، پزشکی ترمیمی و زخم پوستی به‌دست آمدند، بررسی و جمع‌بندی شد. به علاوه، تعداد کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده تا آوریل سال ۲۰۲۰ برای درمان مبتنی بر انواع سلول‌های بنیادی، از جمله MSCها، بر اساس سایت اینترنتی ClinicalTrials.gov تعیین شد.

۳. یافته‌ها

در این بخش، ابتدا اثرات پاراکرین MSCها و سپس جمع‌بندی یافته‌ها در زمینه استفاده از MSCها در درمان زخم‌های حاد و مزمن پوستی ارائه می‌شود.

۱.۳. اثرات پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی

MSCها طیف گسترده ای از عوامل پاراکرین را ترشح می‌کنند که روی هم رفته سکرتوم[1] نامیده می‌شود و نقش کلیدی در درمان آسیب‌های بافتی دارد. در ادامه، برخی از اثرات پاراکرین MSCها به اختصار بررسی می‌شود (شکل ۱).

شکل ۱. تصویر شماتیک نقش پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی.

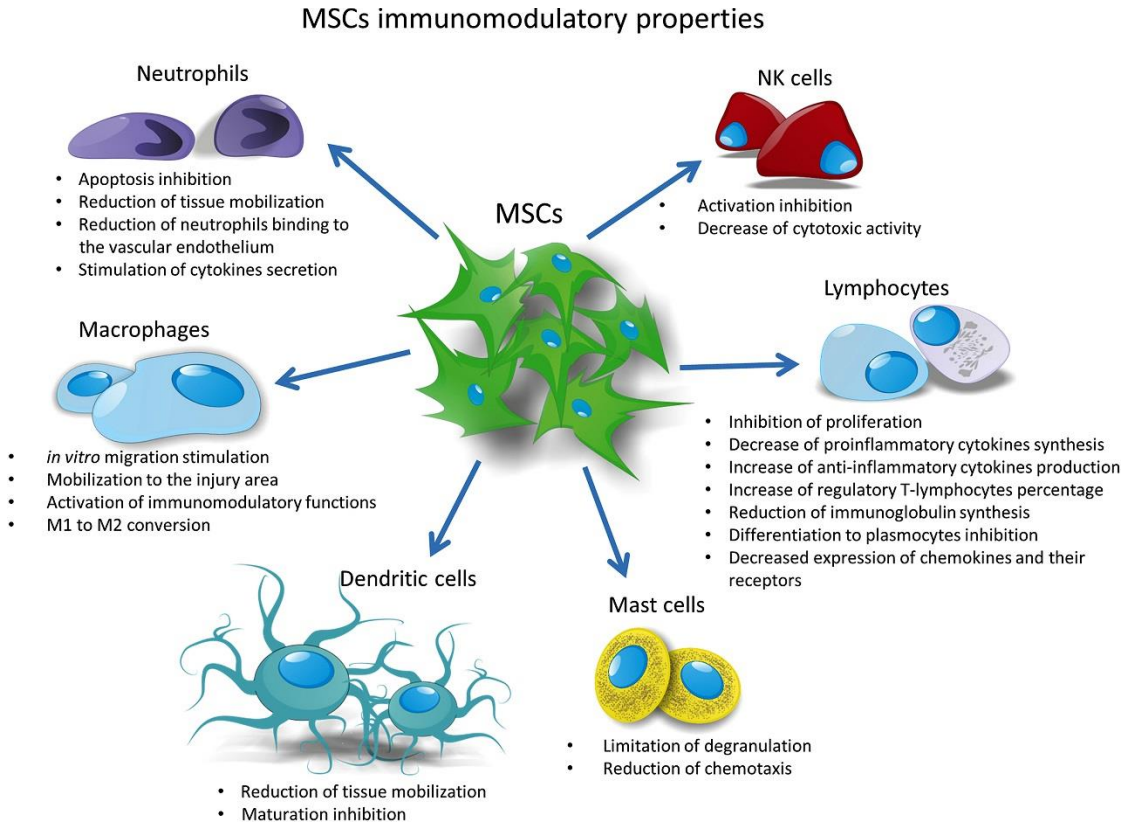
1. Secretome

www.SID.ir

Archive of SID

۱.۱.۳ تعدیل سیستم ایمنی

MSCها با توجه به بیان کم MHC I و عدم بیان MHC کلاس II و نیز مولکول‌های تحریک‌کننده مانند CD80، CD40 و CD86 قادر به ایمنی‌زایی قابل‌توجهی نیستند و این ویژگی‌ها از MSCها در مقابل لیز شدن توسط سلول‌های قاتل طبیعی محافظت می‌کند (۴). به علاوه، یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های MSCها تعدیل سیستم ایمنی بدن است. MSCهای کشت یافته در شرایط آزمایشگاهی توانایی تعامل و تنظیم عملکرد اکثر سلول‌های درگیر در پاسخ ایمنی اولیه و اکتسابی را دارند (شکل ۲). به احتمال زیاد، این سلول‌ها اثرات تعدیل سیستم ایمنی خود را از طریق ترشح مجموعه‌ای از سیتوکین‌ها و فاکتورهای تنظیمی و مهار تکثیر و عملکرد سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتی، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها اعمال می‌کنند (۷).



شکل ۲. تصویر شماتیک نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تعدیل سیستم ایمنی بدن (۷).

MSCها با ترشح فاکتور H سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند (۸) و از این طریق تکثیر وابسته به سیستم کمپلمان سلول‌های تکه‌سته‌ای خون محیطی را مهار می‌کنند (۹). این سلول‌ها آپوپتوز نوتروفیل‌های طبیعی و فعال شده را متوقف می‌کنند، تعداد اتصال نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال عروقی را کاهش می‌دهند و حرکت این سلول‌ها به سمت ناحیه آسیب را محدود می‌کنند (۱۰). همچنین، سیتوکین‌های تولید شده توسط MSCهای فعال شده باعث جذب شیمیایی نوتروفیل‌ها و ترشح کموکین‌های ضدالتهابی درگیر در فراخوانی ماکروفاژها و تحریک خواص فاگوسیتی آنها می‌شوند (۱۱). MSCها آزاد شدن گرانول‌های سلول‌های ماست، ترشح سیتوکین‌های التهابی توسط این سلول‌ها و نیز مهاجرت آنها به سمت عوامل جاذب شیمیایی را محدود می‌کنند (۱۲).

MSCهای طبیعی، توانایی جلوگیری از تکثیر سلول‌های NK را دارند، اما فقط قادر به مهار نسبی تکثیر سلول‌های از پیش فعال شده هستند. همچنین این سلول‌ها در کاهش

www.SID.ir

Archive of SID

سمیت سلولی سلول‌های NK نقش دارند (۱۳). MSCها تمایز سلول‌های +CD34 جدا شده از مغز استخوان یا مونوسیت‌های خونی را به سلول‌های دندریتی بالغ هم از طریق تماس مستقیم و هم توسط ترشح عوامل پاراکرین متوقف می‌کنند (۱۴). به علاوه، این سلول‌ها تبدیل سلول‌های دندریتی نابالغ به نوع بالغ را مهار و حرکت سلول‌های دندریتی را به بافت‌ها محدود می‌کنند (۱۵). تحت تأثیر MSCها ماکروفاژهای M1 (پیش‌برنده التهاب) به سلول‌های نوع M2 با فنوتیپ ضدالتهابی تبدیل می‌شوند (۱۳) و اینترلوکین ۱۰ (IL-10) که توسط آنها ترشح می‌شود، تکثیر سلول‌های T را مهار می‌کند (۱۶).

مطالعات آزمایشگاهی تأثیر مستقیم MSCها را روی لنفوسیت‌ها نشان داده است. در طول هم‌کشتی MSCها با لنفوسیت‌ها، سرکوب سلول‌های T فعال +CD8/+CD4 و لنفوسیت‌های B مشاهده شده است (۱۷). به علاوه، این سلول‌ها میزان سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور α (TNFα) و اینترفرون γ (IFNγ) را که توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شوند کاهش (۱۸) و سنتز سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-4 را افزایش می‌دهند. در حضور MSCها مهار تمایز لنفوسیت‌های T طبیعی +CD4 به سلول‌های T یاور +(Th)17 مشاهده شد، در حالی که درصد سلول‌های T تمایزیافته به سلول‌های T تنظیم‌کننده +CD25/+CD4 افزایش یافت (۱۹). گلنی و همکارانش این شرایط را به‌عنوان عدم‌حساسیت سلول‌های T فعال شده در حضور MSCها توصیف کردند (۱۷).

MSCها سنتز ایمونوگلوبولین‌هایی مانند ایمونوگلوبولین‌های گروه M (IgM)، IgG و IgA توسط سلول‌های B فعال را مهار می‌کنند و از این طریق مانع تمایز این سلول‌ها به سلول‌های پلاسما می‌شوند. همچنین، این سلول‌ها بیان کموکین‌ها و گیرنده‌های آنها را در سطح لنفوسیت‌های B کاهش می‌دهند که احتمالاً تأثیر منفی بر توانایی مهاجرت آنها دارد (۲۰).

ویژگی تعدیل سیستم ایمنی MSCها از اهمیت ویژه‌ای در درمان ضایعات مختلف برخوردار است. استفاده از MSCهای خودی (اتولوگ) محدودیت‌های بالقوه ای دارد. برای مثال، به‌دست آوردن MSCهای کافی از بعضی بیماران دشوار است. جداسازی سلول‌های بنیادی بافت چربی از بیماران لاغر یا MSCهای مغز استخوان از بیماران میلوفیبروز دو نمونه از این مواردند. MSCهای جدا شده از اهداکنندگان سالخورده فعالیت‌های زیستی از جمله توانایی تمایز و ترمیم کمتری نشان می‌دهند و بنابراین نتایج درمانی آنها ناامیدکننده است. برخی از بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز منتشر (SLE) نیز خصوصیات ذاتی MSCها را تغییر می‌دهند و به این ترتیب عملکرد محافظتی آنها را مختل می‌کنند؛ بنابراین، پیوند خودی (اتولوگ) MSCها در این بیماران چالش‌برانگیز است. علاوه بر این، استخراج MSCهای خودی وقت‌گیر است که استفاده به‌موقع از آن‌ها را برای درمان بیماری‌های حاد مانند سکته مغزی و انفارکتوس میوکارد دشوار می‌کند (۲۱).

به دست آوردن MSCهای غیرخودی (آلوژنیک) از اهداکنندگان جوان سالم، یک رویکرد معقول برای حل این مشکلات است. MSCهای غیرخودی به‌راحتی در دسترس و به‌سرعت قابل تجویزند. به علاوه، تولید MSCهای غیرخودی تجاری، کنترل کیفیت را تضمین می‌کند و هزینه درمان‌های مبتنی بر سلول را کاهش می‌دهد (۲۱).

۲.۱.۳. لانه‌گزینی

یکی از ویژگی‌های مهم MSCها لانه‌گزینی یا توانایی مهاجرت انتخابی به سمت محل آسیب و ترشح فاکتورهای تروفیک در آن ناحیه است. به طور خلاصه، فرایند لانه‌گزینی شامل چند مرحله متوالی است. در مرحله اول، MSCها که CD44 را بیان می‌کنند به سلکتین‌های بیان شده توسط سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند و در امتداد دیواره عروق حرکت می‌کنند. در مرحله دوم یا مرحله فعال‌سازی، گیرنده‌های کموکینی متصل شونده به پروتئین G و مولکول‌های التهابی دخالت دارند. بیان SDF-1 روی سلول‌های اندوتلیال برای این مرحله بسیار مهم است. SDF-1 به گیرنده‌های کموکینی CXCR7 و CXCR4 که توسط MSCها بیان می‌شوند، متصل می‌شود. کموکین‌های دیگری مانند MCP-1 و MCP-3 و گیرنده‌هایی مانند CCR2 نیز در این مرحله نقش دارند. MSCها گیرنده‌های دیگری مانند CCR1، CCR4، CCR7، CCR9، CCR10، CXCR5 و CXCR6 را نیز بیان می‌کنند که نقش دقیق آنها روشن نیست. در مرحله سوم، VLA-4 (اینتگرین α4β1) بیان شده توسط MSCها توسط کموکین‌هایی مانند SDF-1 فعال و به VCAM-1 روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود. جالب توجه است که خود MSCها نیز لیگاندهای اینتگرینی VCAM-1 و مولکول چسبندگی بین سلولی ICAM-1 را بیان می‌کنند، اگر چه اهمیت آنها به

www.SID.ir

Archive of SID

طور کامل ارزیابی نشده است. در مرحله بعد که مرحله انتقال یا دیاپدز نامیده می‌شود، MSCها با ترشح متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) غشای پایه سلول‌های اندوتلیال را تجزیه و از جدار رگ عبور می‌کنند. بلوغ و فعالیت MMPها توسط پروتئین‌های مختلف دیگری تنظیم می‌شود که مهم‌ترین آنها مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها (TIMPs) مانند TIMP-2 و TIMP-3 هستند و توسط MSCها بیان می‌شوند. بیان این آنزیم‌ها توسط سیتوکین‌های التهابی القا می‌شود. مرحله آخر، مهاجرت MSCها از طریق بافت بینابینی به محل آسیب است. این مرحله توسط پیام‌های جاذب شیمیایی مانند فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد شبیه انسولین (IGF-1)، RANTES، MDC و SDF-1 هدایت می‌شود که در پاسخ به آسیب بافتی آزاد می‌شوند. فاکتورهایی مانند SDF-1، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و رسپتورهای Toll-like (TLRs) با القای بیان گیرنده‌های کموکینی مانند CCR2، CCR3، CCR4، CXCR4 و CCR7 مهاجرت MSCها را به سمت ناحیه آسیب افزایش می‌دهند. به علاوه، کموکین التهابی اینترلوکین ۸ (IL-8) ممکن است مهاجرت MSCها و ترشح عوامل ترمیم کننده مانند VEGF را توسط این سلول‌ها بهبود ببخشد (۲۲, ۲۳).

۳.۱.۳. تشکیل عروق خونی جدید

MSCها با ترشح عوامل رگزایی مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور القاشونده به‌وسیله هیپوکسی A (HIF1A)، HIF1B، Endoglin (ENG/CD105)، آنژیوپویتین ۱ و ۲، آنژیوژنین، فاکتور رشد کبدی (HGF) و فاکتور مشتق شده از سلول استرومایی (SDF-1) تشکیل عروق جدید را تحریک می‌کنند، اما ممکن است از طریق بیان مونوکین القاشده توسط IFN-γ و مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازهای ۱ و ۲ این روند را مهار کنند (۱, ۷, ۲۳).

۴.۱.۳. مهار آپوپتوز

MSCها می‌توانند با ترشح عوامل پاراکرین مهارکننده آپوپتوز، عملکرد اندام آسیب‌دیده را حفظ کنند. مکانیسم‌های مورداستفاده توسط MSCها برای مهار آپوپتوز شامل تنظیم ترمیم DNA، تنظیم مسیرهای میتوکندریایی مرگ سلولی، افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تغییر در بیان پروتئین‌های پیش‌برنده و مهارکننده آپوپتوز هستند. واسطه‌های ترشح شده توسط این سلول‌ها، شامل SDF-1، فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ (IGF-1)، Nrf2، HIF، HO-1 و VEGF، بیان پروتئین‌های پیش‌برنده آپوپتوز را کاهش می‌دهند (۲۳). سایر عوامل رشدی که توسط MSCها ترشح می‌شوند و اثرات ضدآپوپتوز دارند شامل HGF، جاذب شیمیایی نوتروفیل ناشی از سیتوکین ۳ (CINC-3)، مهارکننده بافتی متالوپروتئینازهای ۱ (TIMP-1) و ۲ (TIMP-2)، استئوپوینتین، هورمون رشد، پروتئین اتصالی فاکتور رشد فیبروبلاستی بازی (bFGF-BP) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) هستند (۷).

۵.۱.۳. القای تکثیر

MSCها، علاوه بر فاکتورهای مهارکننده آپوپتوز، گروهی از فاکتورهای محرک رشد مانند فاکتور رشد تبدیل‌کننده α (TGF-α)، HGF، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد عصبی (NGF)، bFGF، پروتئین اتصالی فاکتور رشد شبه‌انسولینی ۱ (IGFBP-1)، IGFBP-2 و عامل محرک کلونی ماکروفاژ (M-CSF) را ترشح می‌کنند که برای ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده ضروری هستند (۷).

عوامل رشد ترشح شده توسط MSCها ممکن است در بسیج سلول‌های بنیادی ساکن در بافت نقش داشته باشند. VEGF به حرکت درآورنده اصلی سلول‌های بنیادی است. MSCها با ترشح VEGF، HGF و IGF-1 از طریق برهم‌کنش‌های پاراکرین و سلول با سلول پیچیده تکثیر سلول‌های بنیادی درونزاد را القا می‌کنند (۲۳).

۶.۱.۳. کاهش فیبروز

برخی از فاکتورهای رشد ترشح شده توسط MSCها توانایی کاهش فیبروز را هنگام بازسازی بافت‌ها دارند. این فاکتورها شامل فاکتور رشد کراتینوسیتی (KGF)، HGF، VEGF، آنژیوپویتین ۱، SDF-1، IGF-1، EGF، NGF و TGF-α هستند (۷).

۷.۱.۳. اثرات ضد میکروبی

MSCها با ترشح پپتیدهای ضدمیکروبی مانند LL-37 و لیپوکالین ۲ به یک مکانیسم ذاتی برای کشتن باکتری‌ها مجهز شده‌اند. به احتمال زیاد، فاکتورهای بیان شده باکتری‌ها را با تخریب ساختار غشای آنها از بین می‌برند. علاوه بر LL-37 و لیپوکالین ۲، سطح برخی از سیتوکین‌های ترشح شده توسط MSCها مانند IL-6، IL-

www.SID.ir

Archive of SID

8، CCL5، PGE2، TNF-α، IL-1β، IL-10، VEGF و SDF-1 نیز در پاسخ به باکتری‌ها تغییر می‌یابد (۲۴). همچنین، MSCها حاوی موادی هستند که فعالیت ضدباکتری، ضدانگل و ضدویروسی دارند (۲۵).

۸.۱.۳. تعامل با سلول‌های سرطانی

گزارش‌هایی در مورد تعامل سکرتوم MSCها با سلول‌های سرطانی وجود دارد. اطلاعات در مورد تأثیر MSCها بر نئوپلازی قطعی نیست. با این حال، فرض بر این است که هم نوع تومور و هم منشأ MSCها در حاصل آمدن نتیجه نهایی اهمیت زیادی دارند (۲۶). برخی از فاکتورهای موجود در سکرتوم MSCها باعث افزایش تکثیر، زیست‌پذیری و مهاجرت انواع خاصی از سلول‌های سرطانی (مانند کارسینومای ریه غیر سلول کوچک) می‌شوند (۲۷). همچنین نشان داده شده است که فاکتورهای آزاد شده توسط MSCها می‌توانند باعث افزایش تحرک و تهاجم برخی از سلول‌های سرطانی (مانند سلول‌های سرطانی پستان) و توانایی ایجاد متاستاز شوند (۲۸).

۲.۳. وزیکول‌های خارج سلولی

یکی از جنبه‌های در حال مطالعه MSCها در سال‌های اخیر توانایی این سلول‌ها در ترشح وزیکول‌های خارج سلولی است. وزیکول‌های خارج سلولی وزیکول‌های محصور در غشا با اندازه ۳۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که بر اساس منشأ خود به سه گروه اصلی اگزوزوم‌ها، میکرووزیکول‌ها و اجسام آپوپتوزی تقسیم می‌شوند. ترکیب این وزیکول‌ها تا حد زیادی با اجزای موجود در سلول‌های مبدأ آنها منطبق است و از نظر فیزیولوژیک، نقش مهمی در انتقال بین سلولی زیست‌مولکول‌های مهم، تنظیم عملکردهای زیستی، حفظ هموستاز و تنظیم پاسخ ایمنی بدن دارند. مطالعات پیشین نشان داده است که فعالیت زیستی میکرووزیکول‌ها با فعالیت MSCها قابل مقایسه است. همچنین، استفاده از مایع رویی حاصل از کشت آزمایشگاهی MSCها نشان داده است که عوامل موجود در سکرتوم، مسئول بخش بزرگی از تأثیر آنها در هنگام بازسازی منطقه آسیب‌دیده است. محافظت از سلول‌های دیگر در برابر آپوپتوز و القای تکثیر آنها، جلوگیری از فیبروز بیش از حد بافت‌ها، تحریک روند رگزایی، اثرات تعدیل سیستم ایمنی و نیز القای تمایز سلول‌های بنیادی درون‌زاد نمونه‌هایی از این آثار هستند (۲۹, ۳۰). مطالعات درون‌تنی نیز تأثیر ترمیمی و ضدالتهابی وزیکول‌های خارج‌سلولی مشتق از MSCها را در مدل‌های حیوانی چندین بیماری نشان داده است (۳۰).

استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از MSCها به جای استفاده از خود سلول‌ها مزایای متعددی دارد. این وزیکول‌ها از ایمنی بالاتری برخوردارند، ایمنی‌زایی آنها کم است و توانایی عبور از سدهای زیستی را دارند. به‌علاوه، استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی، عوارض ناشی از پیوند MSCها مانند تومورزایی، گیر افتادن سلول‌ها در عروق ریز ریه و رد ایمنی را ندارند. در هر حال، پیش از آنکه وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از MSCها در درمان استفاده شوند، مطالعات بیشتری برای بهینه‌سازی روش‌های تولید و جداسازی وزیکول‌ها در مقیاس بالا، پایه‌ریزی روش‌های مناسب برای شناسایی و کیفیت‌سنجی دقیق و سریع وزیکول‌ها و شناسایی دقیق محتوای وزیکول‌ها ضروری است. همچنین، لازم است تأثیر بدن بر وزیکول‌ها، مکانیسم‌های ارسال هدفمند وزیکول‌ها به جایگاه‌های هدف، دوز بالینی مناسب و سمیت‌های احتمالی ناشی از تجویز مکرر آنها مشخص شود (۳۰).

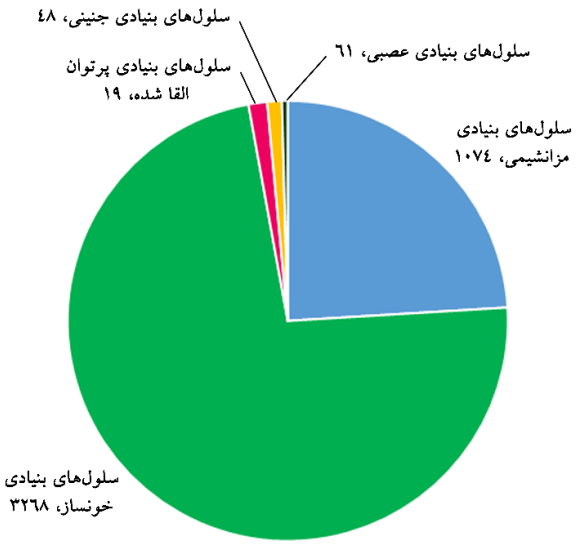
۳.۳. استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در پزشکی بازساختی

MSCها می‌توانند در هردوی تحقیقات پایه و پزشکی ترمیمی استفاده شوند. MSCها آینده امیدوارکننده‌ای در دنیای پزشکی بالینی دارند و تعداد آزمایش‌های بالینی از دهه گذشته رو به افزایش است. تا آوریل ۲۰۲۰، ۱۰۷۴ کارآزمایی ثبت شده در مراحل مختلف بالینی وجود دارد که پتانسیل درمانی MSCها را در سراسر جهان ارزیابی می‌کند (نمودار ۱). از این تعداد، ۸۳۰ آزمایش مربوط به مطالعات مرحله I یا I/II هستند و تعداد کمی از این آزمایش‌ها در مرحله IV یا مرحله III/IV قرار دارند. ۱۴۷ مورد (حدود ۱۳/۷٪) از این کارآزمایی‌های بالینی مربوط به بیماری‌های قلبی- عروقی، ۵۲ مورد (۴/۸٪) مربوط به بیماری‌های تخریب عصبی، ۳۴۶ مورد (۳۲/۲٪) مربوط به بیماری‌های غضروفی و استخوانی، ۵۲ مورد (۴/۸٪) مربوط به سرطان، ۶۲ مورد (۵/۸٪) مربوط به بیماری‌های کبدی، ۴۶ مورد (۴/۳٪) مربوط به بیماری‌های کلیوی، ۱۵۷ مورد (۱۴/۶٪) مربوط به بیماری‌های خودایمنی، ۶۱ مورد (۵/۷٪) مربوط به بیماری‌های پوستی و حدود ۱۵۰ مورد (۱۴٪) باقیمانده مربوط به سایر بیماری‌ها هستند. شایان ذکر است که از مجموع ۱۵۷ کارآزمایی بالینی ثبت شده

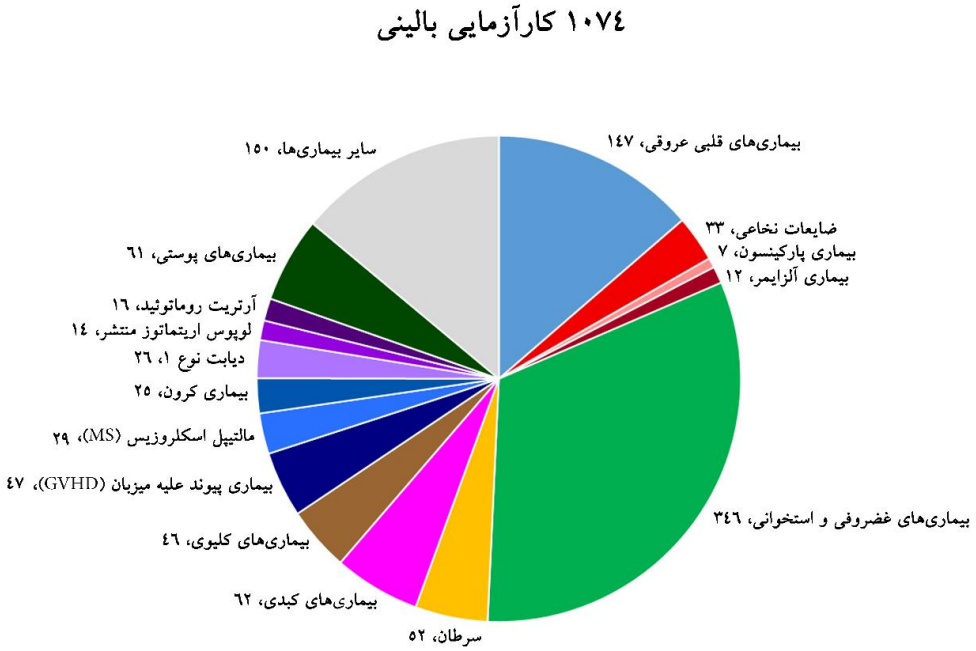
www.SID.ir

Archive of SID

برای بیماری‌های تخریب عصبی، ۳۳ مورد مربوط به ضایعات نخاعی، ۷ مورد مربوط به بیماری پارکینسون و ۱۲ مورد مربوط به بیماری آلزایمر و از مجموع ۱۵۷ کارآزمایی بالینی ثبت شده برای بیماری‌های خودایمنی ۴۷ مورد مربوط به بیماری پیوند علیه میزبان (GvHD)، ۲۹ مورد مربوط به مالتیپل اسکلروزیس یا ام اس (MS)، ۲۵ مورد مربوط به بیماری کرون، ۲۶ مورد مربوط به دیابت نوع ۱، ۱۴ مورد مربوط به لوپوس اریتماتوز منتشر و ۱۶ مورد مربوط به آرتریت روماتوئید هستند (ClinicalTrials.gov، نمودار ۲).



نمودار ۱. تعداد کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده تا آوریل سال ۲۰۲۰ برای درمان مبتنی بر انواع سلول‌های بنیادی شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)، سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)، سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القا شده (iPSCs) بر اساس ClinicalTrials.gov.



نمودار ۲. تجزیه‌وتحلیل کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده مبتنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها) برای برخی از بیماری‌های شایع بر اساس ClinicalTrials.gov (تا آوریل ۲۰۲۰).

www.SID.ir

Archive of SID

نمودار ۲ نشان‌دهنده توزیع گسترده مطالعات بالینی ارزیابی کننده اثربخشی و ایمنی MSCها در بیماری‌های هدف است. اهداف اصلی سلول درمانی مبتنی‌بر MSCها ضایعات استخوانی و غضروفی، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های قلبی- عروقی، بیماری‌های کبدی و بیماری‌های پوستی هستند (ClinicalTrials.gov).

۴.۳. استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان زخم‌های حاد و مزمن

زخم‌های مزمن، زخم‌هایی هستند که حداقل برای سه ماه بدون ترمیم باقی بمانند و به‌طور کلی به‌عنوان زخم‌های عروقی، دیابتی یا فشاری طبقه‌بندی می‌شوند. زخم‌های مزمن، عامل مرگ‌ومیر قابل‌توجهی هستند و بار مالی زیادی را بر سیستم مراقبت‌های بهداشتی وارد می‌کنند. ترمیم مناسب زخم پوستی به یک مجموعه کاملاً هماهنگ از پاسخ‌های بافتی شامل التهاب، ایجاد عروق جدید، تشکیل ماده زمینه‌ای خارج سلولی و شکل‌گیری اپیتلیوم نیاز دارد. نبود هر یک از این مراحل به دلیل ایسکمی، اختلال در برقراری مجدد جریان خون، عفونت باکتریایی یا پیری سلولی می‌تواند به التهاب مزمن و زخم غیرترمیم‌شونده منجر شود (۳۱).

روش‌های درمانی سنتی برای زخم‌های مزمن شامل برداشتن بافت‌های مرده، به‌حداقل‌رساندن خطر باکتری‌ها، حذف فشار، درمان با فشار منفی، پانسمان‌های زیستی، پیوند پوست و فلپ‌های بافتی[1] بازسازی‌کننده است. علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در مدیریت زخم، هنوز ۵۰٪ از زخم‌های مزمن بهبود نمی‌یابند (۳۲). یک فرضیه این است که سلول‌های ساکن در زخم‌های غیرترمیم‌شونده ذاتاً آسیب دیده‌اند و عملکرد آنها با افزایش پیری سلول و کاهش پاسخ به فاکتورهای رشد مختل می‌شود (۳۳).

چندین مطالعه حیوانی اولیه گزارش داده‌اند که در هموستاز طبیعی پوست، MSCهای مغز استخوان در ایجاد کراتینوسیت‌های اپیدرم و غدد سباسه و همچنین سلول‌های دندریتی درم شرکت می‌کنند. سهم کلی MSCهای مغز استخوان در اپیدرم و درم، ۱۴-۱۱٪ از کل جمعیت سلولی گزارش شده است (۳۴). این نشان می‌دهد که MSCهای مغز استخوان موجود در گردش خون ممکن است به بازپرکردن مخزن سلول‌های بنیادی اپیتلیوم پوست در طول زندگی کمک کنند (۳۵). مطالعات دیگر نشان می‌دهد که MSCهای بافت چربی نیز در فراخوانی فیبروبلاست‌ها و بازسازی درم نقش دارند (۳۶).

پتانسیل MSCها در پزشکی ترمیمی و ترمیم زخم توسط ترشح مولکول‌های زیستی آنها (حداقل ۳۶ مولکول) از جمله فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و کموکین‌ها اعمال می‌شود (۳۷). MSCها نقش‌های مهمی را در کلیه مراحل ترمیم زخم شامل هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی ایفا می‌کنند (۳۸). جدول ۱ نقش MSCها را در مراحل مختلف ترمیم زخم نشان می‌دهد (۳۸).

جدول ۱. نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها) در مراحل مختلف ترمیم زخم (۳۸).

	عملکرد MSCها		مکانیسم
هموستاز	تشکیل لخته	باعث تحریک تشکیل لخته خون می‌شوند.	فاکتورهای بافتی، فاکتورFVIII
	ضدباکتری	با از بین بردن باکتری‌های مهاجم باعث دفاع از خود می‌شوند.	ترشح پپتیدهای ضد میکروبی شامل LL-37، hepcidin، β- defensin و lipocalin-2 و غیره.
التهاب	بازخوانی سلول‌های میلوئید	سلول‌های میلوئیدی (مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) را از مغز استخوان به بافت‌های ملتهب فرامی‌خوانند.	کموکین‌های CCL-2، CCL-3، CCL-4، CXCL1، IL-8 و MIF. مولکول‌های چسبندگی مانند ICAM-1 و غیره.

1. Tissue flaps

www.SID.ir

Archive of SID

		عملکرد MSCها	مکانیسم
	سرکوب سلول‌های میلوئیدی و سایر سلول‌های ایمنی ذاتی	پس از تحریک با TNFα، IL-1 و ROS عملکرد سلول‌های میلوئیدی را سرکوب می‌کنند.	COX-2، PGE2، TSG-6، SOD3 و غیره.
	برنامه‌ریزی سلول‌های میلوئیدی	ماکروفاژهای M1 را به سلول‌های M2 تنظیمی تبدیل می‌کنند.	PGE2، TSG-6 و غیره.
	بازخوانی سلول‌های T	MSCها در محیط کم التهاب ارتشاح و فعالیت سلول‌های T را افزایش می‌دهند.	کموکین‌های CXCL9, 10, 11. مولکول‌های چسبندگی ICAM-1 و VCAM-1.
	مهار سلول T	پس از تحریک با IFNγ و سایر سیتوکین‌های التهابی باعث سرکوب قوی سلول‌های T می‌شوند.	NO، IDO، PGE2، PD-L1، HO-1، LIF، IL-6، galectin 1، FasL، TGFβ، Treg و غیره.
تکثیر	لانه گزینی MSCها	به طور مؤثر در محل‌های آسیب بافتی لانه گزینی می‌کنند.	کموکین‌های CXCL12، CCL-2، CCL27، و CCL21. VCAM-1، MMPs و غیره.
	تمایز MSCها و فیبروپلازی	MSCها در محل آسیب‌دیدگی به استئوبلاست، چربی و میوفیبروبلاست‌ها تمایز پیدا می‌کنند.	TGFβ، BMPs، Notch، Wnt، Hedgehogs و غیره.
	اپیتلیالیزه کردن مجدد	رشد سلول‌های اپیتلیال را تحریک می‌کنند.	فاکتورهای رشد EGF، HGF، KGF، PDGF، IGF و غیره.
	رگزایی	رگزایی را افزایش می‌دهند.	فاکتورهای پیش برنده رگزایی مانند VEGF، FGF، PDGF، TGFβ، و غیره.
بازسازی بافتی	مهار تکثیر	تکثیر سلول‌های بافتی را مهار می‌کنند.	TGFβ، اتصال سلول به سلول، MMPs.
	مهار رگزایی	رگ‌زایی را در هنگام بازسازی بافت سرکوب می‌کنند.	TIMPs و MMPs.
	آرایش مجدد کلاژن	بازسازی ماده زمینه خارج سلولی را تحریک می‌کنند.	MMPs، TIMPs، TGFβ.
	تهاجم سلول‌های بافتی	تهاجم سلول‌های بافتی را تحریک می‌کنند.	MMPs، آرایش مجدد کلاژن.

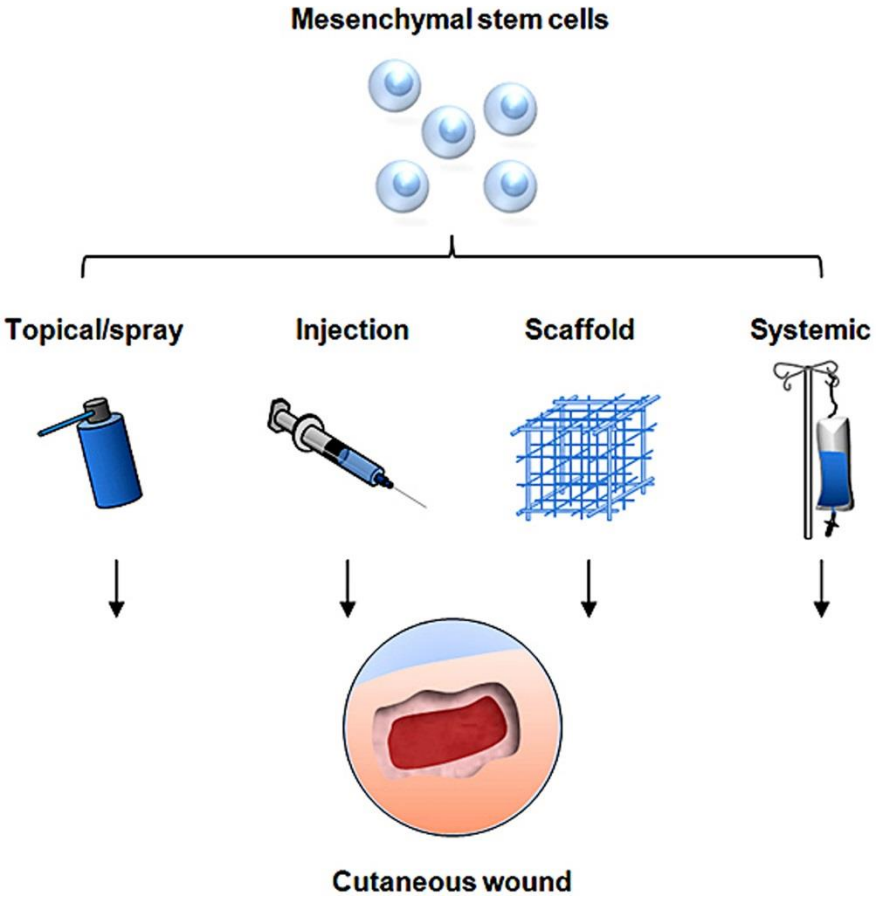
استفاده قرار می‌گیرند که در ادامه به اختصار توضیح داده می‌شود (شکل ۳).

۵.۳. روش‌های استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم زخم

MSCها با روش‌های مختلفی برای ترمیم زخم مورد

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۳. تصویر شماتیک روش‌های استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم زخم (۳۹).

۱.۵.۳. تزریق وریدی (سیستمیک)

مطالعات پیشین نشان داده است که تزریق وریدی سلول‌های بنیادی بالغ باعث تسریع در بهبود زخم‌های جلدی می‌شود (۴۰, ۴۱). تزریق وریدی یک روش جایگزین برای انتقال سلول‌های بنیادی در مواردی است که محل آسیب غیرقابل دسترس باشد یا پاسخ درمانی سیستمیک ضروری به نظر برسد. در حالت عادی، بیشتر MSCهای تزریق شده ابتدا در ریه‌ها گرفتار می‌شوند و سپس به کبد و طحال مهاجرت می‌کنند. هنگامی که آسیب بافتی وجود دارد، MSCها پس از گرفتاری اولیه در ریه و در پاسخ به واسطه‌های التهابی به محل‌های زخم مهاجرت و لانه‌گزینی می‌کنند (۴۲). در هر حال، باید به خاطر داشت که مهاجرت سلول‌ها به خارج از ریه محدود است و در نتیجه تعداد کمی از سلول‌ها به جایگاه هدف خود می‌رسند (۴۲).

۲.۵.۳. تزریق مستقیم به داخل درم

در اکثر مطالعات پیشین، برای تسریع در بهبود زخم از تزریق سوسپانسیون سلول‌های بنیادی به داخل درم ناحیه زخم یا اطراف آن استفاده شده است. این روش بهبود زخم را به دنبال دارد، اگرچه پتانسیل درمانی واقعی MSCها به دلیل پیوند و احتباس ضعیف سلول‌ها در محل زخم محدود است (۴۳). به نظر می رسد که محیط آسیب‌رساننده زخم پیوند MSCها را در زخم‌های حاد مختل می‌کند. به علاوه، افزایش گونه‌های اکسیژن فعال در جایگاه زخم مانع پیوند سلولی در بافت می‌شود (۴۴). نیروهای برشی حاصل از فرایند تزریق نیز به خودی خود ممکن است به مرگ بخشی از سلول‌ها منجر شود (۴۲).

۳.۵.۳. سیستم اسپری فیبرین

فالانگا و همکارانش (۴۵) از یک سیستم اسپری فیبرین برای انتقال MSCهای خودی به زخم‌های غیر ترمیم‌شونده

www.SID.ir

Archive of SID

اندام تحتانی انسان استفاده کردند. سلول‌های بنیادی در لایه فیبرین زنده ماندند و به ناحیه زخم مهاجرت کردند. از بیماران تحت بررسی، یک مورد بهبود نشان نداد، چهار نفر به طور متوسط ۴۰٪ کاهش در اندازه زخم داشتند و بسته شدن کامل زخم در یک نفر مشاهده شد. این در حالی بود که زخم‌ها بیش از ۱۰ سال بدون ترمیم باقی مانده بودند.

٤.٥.٣. استفاده از داربست‌ها

داربست‌ها را می‌توان از مواد زیستی طبیعی مانند کلاژن، اسید هیالورونیک و فیبرین ساخت یا با روش سلول‌زدایی بافت‌های بدن از جمله پوست به‌دست آورد (۴۶, ۴۷). همچنین ممکن است داربست‌ها از پلی‌ساکاریدهایی مانند کیتوزان ساخته شوند که دارای فعالیت ضدمیکروبی و هموستاتیک است و می‌تواند تکثیر فیبروبلاست‌ها، تشکیل بافت گرانوله، شکل‌گیری مجدد اپیتلیوم و رسوب کلاژن را تحریک کند. پلیمرهای مصنوعی مانند پلیمرهایی که از پلی‌اتیلن گلیکول ساخته شده‌اند نیز زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر هستند و خواص آنها مانند مقاومت و میزان تخریب به راحتی قابل دستکاری است. فاکتورهای رشد و عوامل درمانی را نیز می‌توان همراه با داربست‌ها استفاده کرد (۴۷).

پیشرفت‌های فناوری اخیر به ایجاد داربست‌های میکرو یا نانوساختار توسط روش‌هایی مانند الکتروریسی و خشک کردن انجمادی منجر شده است. از آنجایی که خصوصیات فیزیکی مانند اندازه، آرایش شبکه‌ای و خصوصیات مکانیکی این داربست‌ها دقیقاً ویژگی‌های پوست طبیعی را تقلید می‌کند، حمایت مکانیکی و محافظت مناطق آسیب دیده را فرهم می‌آورد (۴۷).

٥.٥.٣. استفاده از هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها زیست‌مواد مصنوعی هستند که ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی ایده‌آل ماده زمینه‌ای خارج سلولی طبیعی (ECM) را تقلید می‌کنند. هیدروژل‌ها از سوبستراهای پلیمری مانند آلژینات، اسید هیالورونیک و پلی‌اتیلن گلیکول و اجزای ECM از جمله کلاژن، الاستین و فیبرین ساخته شده‌اند. قبلاً از هیدروژل‌ها به عنوان داربست، ژل، فیلم و فوم برای طیف گسترده‌ای از کاربردهای پوستی استفاده شده است (۴۸).

در حال حاضر، بسیاری از محققان برای درمان زخم‌های پوستی روی هیدروژل‌های حاوی MSCهای مغز استخوان متمرکز شده‌اند. برای مثال، هیدروژل‌های کلاژن- پولولان غیرسمی هستند، از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند و یک ریزمحیط مناسب برای انتقال MSCها فراهم می‌آورند که در مقایسه با تزریق MSCها به داخل درم باعث تسریع در بهبود زخم، تحریک ایجاد عروق جدید، بهبود کیفیت ترمیم پوست و بازگشت بیشتر فولیکول‌های مو و غدد سباسه می‌شود (۴۹, ۵۰). در سال ۲۰۱۳، Xu و همکارانش گزارش کردند که هیدروژل‌های ژلاتین-پلی‌اتیلن گلیکول (Gelatin/PEG) بارگذاری شده با MSCها بسته شدن زخم و تشکیل مجدد اپیتلیوم را تسریع می‌کند و بلوغ اپیدرم، ایجاد عروق جدید و تشکیل بافت گرانوله را افزایش می‌دهد (۵۱).

٦.٥.٣. استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ساخت پوست مصنوعی

MSCها توانایی تمایز به سلول‌های اپیتلیال را دارند. پیشتر از MSCها به‌عنوان منبع سلولی جایگزین برای تولید مدل‌های هتروتیپیک بافت‌های مصنوعی استفاده شده است (۵۲). در همین راستا، گزارش‌های اولیه از قابلیت تمایز اپیتلیال سلول‌های بنیادی بافت چربی (۵۳) و سلول‌های بنیادی مشتق از پالپ دندان انسان پشتیبانی می‌کند (۵۴). سلول‌های بنیادی ژله وارتون (WJSCs) به‌طور مؤثری به سلول‌های اپیتلیال پوست و کراتینوسیت‌های مخاط دهان تمایز می‌یابند (۵۲). MSCها مغز استخوان نیز می‌توانند به چندین نوع سلول اپیتلیال از جمله کراتینوسیت‌های پوستی تمایز پیدا کنند (۵۵).

امروزه مهندسی بافت امکان ایجاد جایگزین‌های پوستی اتولوگ با ضخامت کامل را برای معالجه سوختگی‌های عمیق فراهم کرده و نتایج امیدوارکننده‌ای حاصل شده است (۵۶). بسیاری از مدل‌های بالینی کارآمد پوست ساختارهای ارگانوتیپی هستند که از یک لایه جایگزین درم شامل فیبروبلاست‌های درمی غوطه‌ور در داربست‌های زیست‌سازگار مانند کلاژن و یک لایه اپیدرم متشکل از کراتینوسیت‌های کشت شده در بالای استروما تشکیل شده اند (۵۷). این مدل‌های ارگانوتیپیک امکان تمایز و بلوغ اپیدرم را فراهم می‌کنند؛ زیرا تمایز سلول‌های اپیدرمی به تعامل اپیتلیوم با مزانشیم وابسته است (۵۸).

فیبروبلاست‌های پوستی به‌ویژه با سازماندهی مجدد ماده زمینه‌ای درم که به‌عنوان بستری برای چسبندگی سلول‌های اپیدرمی عمل می‌کند، با کراتینوسیت‌ها ارتباط برقرار می‌کنند. جایگزین‌های مصنوعی پوست سیستمی را برای مطالعه برهم‌کنش‌های سلول با سلول، سلول با ماده

www.SID.ir

Archive of SID

زمینه‌ای و پاسخ سلولی به عوامل دارویی و اشعه‌ها فراهم می‌کنند (۵۷, ۵۹-۶۱). همچنین پوست مصنوعی برای پوشش آسیب‌های پوستی پس از جراحات مهم یا سوختگی‌های شدید مورد توجه است (۵۹). با این حال، در برخی شرایط مقدار فیبروبلاست‌های پوستی در دسترس برای ساخت جایگزین‌های مصنوعی پوست محدود است. به علاوه، گاهی بیوپسی‌های پوستی به‌سختی به‌دست می‌آیند، به‌خصوص هنگامی که بیمار به دلیل سوختگی وسیع و عفونت‌های همزمان در وضعیت بحرانی قرار دارد. همچنین یک محدودیت عمده این روش زمان لازم برای تکثیر سلول‌های جدا شده، به خصوص کراتینوسیت‌ها، و تولید تعداد سلول کافی برای مهندسی بافت است. از طرف دیگر، کراتینوسیت‌های اپیدرم در مرحله تمایز انتهایی هستند و کشت آنها در غیاب لایه‌های تغذیه‌کننده دشوار است. این سلول‌ها به‌آرامی تکثیر می‌شوند و در محیط کشت تمایل به تمایززدایی دارند (۶۲). براین اساس، MSCها می‌توانند جایگزین مناسبی برای فیبروبلاست‌های درم در طی ساخت پوست مصنوعی باشند (۶۳).

در مطالعه Martin-Piedra و همکارانش (۶۴) توانایی تمایز نسبی MSCهای مشتق از بافت چربی، پالپ دندان، ژله وارتون و مغز استخوان را به سلول‌های اپیتلیال پوست نشان داد که می‌تواند برای تولید جایگزین‌های مصنوعی پوست با فواید بالقوه بالینی مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، MSCهای مشتق از ژله وارتون بالاترین کارایی تمایز اپیتلیال را نشان دادند و پس از القا فاقد بیان HLA نوع I و II بودند. بنابراین، MSCهای مشتق از ژله وارتون می‌توانند برای تولید جایگزین‌های مصنوعی پوست انسان مورد استفاده قرار گیرند. مطالعات آینده باید خواص عملکردی پوست بازسازی شده توسط این جایگزین‌ها و پتانسیل تمایز طولانی‌مدت آنها را ارزیابی کند (۶۴).

٤. بحث و نتیجه گیری

MSCها به‌عنوان یک منبع سلولی باارزش در بهبود روند ترمیم زخم‌های پوستی مورد توجه فراوان قرار گرفته‌اند. مطالعات پیشین نشان می‌دهد که این سلول‌ها در تمام مراحل ترمیم زخم مؤثرند. این سلول‌ها به جایگاه آسیب پوستی مهاجرت می‌کنند و علاوه بر تمایز به سلول‌های پوستی از طریق پیام‌رسانی پاراکرین به ترمیم زخم کمک می‌کنند. امروزه پیشرفت‌های شگرفی در روش‌های تحویل MSCها به زخم‌های در حال ترمیم حاصل شده است. این سلول‌ها با تزریق داخل وریدی، تزریق موضعی مستقیم به درم، همراه با داربست‌ها، به شکل اسپری پلیمر فیبرین یا همراه با هیدروژل‌ها استفاده می‌شوند. علاوه‌بر این، وزیکول‌های خارج سلولی و محیط هم‌افزایی شده این سلول‌ها به‌تنهایی نیز مؤثر است. مطالعات آینده می‌تواند به راهکارهای درمانی مؤثرتری در زمینه استفاده از MSCها در ترمیم زخم منتهی شود.

References

[1]. Faghih H, Javeri A, Taha MF. Impact of early subcultures on stemness, migration and angiogenic potential of adipose tissue-derived stem cells and their resistance to in vitro ischemic condition. Cytotechnology. 2017;69(6):885-900.

[2]. Nakagami H, Morishita R, Maeda K, Kikuchi Y, Ogihara T, Kaneda Y. Adipose tissue-derived stromal cells as a novel option for regenerative cell therapy. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2006;13(2):77-81.

[3]. Taha MF, Javeri A, Rohban S, Mowla SJ. Upregulation of pluripotency markers in adipose tissue-derived stem cells by miR-302 and leukemia inhibitory factor. BioMed research international. 2014;2014:941486.

[4]. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. Bioscience reports. 2015;35(2):e00191.

[5]. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-7.

[6]. Kupcova Skalnikova H. Proteomic techniques for characterisation of mesenchymal stem cell secretome. Biochimie. 2013;95(12):2196-211.

[7]. Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. Stem cells. 2019;37(7):855-64.

[8]. Tu Z, Li Q, Bu H, Lin F. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H. Stem cells and development. 2010;19(11):1803-9.

[9]. Moll G, Jitschin R, von Bahr L, Rasmusson-Duprez I, Sundberg B, Lonnies L, et al. Mesenchymal stromal cells engage complement and complement receptor bearing innate effector cells to modulate immune responses. PloS one. 2011;6(7):e21703.

[10]. Munir H, Rainger GE, Nash GB, McGettrick H. Analyzing the effects of stromal cells on the recruitment of leukocytes from flow. Journal of visualized experiments : JoVE. 2015(95):e52480.

[11]. Brandau S, Jakob M, Bruderek K, Bootz F, Giebel B, Radtke S, et al. Mesenchymal stem cells augment the anti-bacterial activity of neutrophil granulocytes. PloS one. 2014;9(9):e106903.

[12]. Brown JM, Nemeth K, Kushnir-Sukhov NM, Metcalfe DD, Mezey E. Bone marrow stromal cells inhibit mast cell function via a COX2-dependent mechanism. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2011;41(4):526-34.

[13]. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. Blood. 2008;111(3):1327-33.

[14]. Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, Willemze R, Fibbe WE. Mesenchymal stem cells inhibit generation and

www.SID.ir

Archive of SID

function of both CD34+-derived and monocyte-derived dendritic cells. Journal of immunology. 2006;177(4):2080-7.
[15]. Su WR, Zhang QZ, Shi SH, Nguyen AL, Le AD. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E2-dependent mechanisms. Stem cells. 2011;29(11):1849-60.
[16]. Chen PM, Liu KJ, Hsu PJ, Wei CF, Bai CH, Ho LJ, et al. Induction of immunomodulatory monocytes by human mesenchymal stem cell-derived hepatocyte growth factor through ERK1/2. Journal of leukocyte biology. 2014;96(2):295-303.
[17]. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. Blood. 2005;105(7):2821-7.
[18]. Yanez R, Lamana ML, Garcia-Castro J, Colmenero I, Ramirez M, Bueren JA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. Stem cells. 2006;24(11):2582-91.
[19]. Ghannam S, Pene J, Moquet-Torcy G, Jorgensen C, Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. Journal of immunology. 2010;185(1):302-12.
[20]. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. Blood. 2006;107(1):367-72.
[21]. Zhang J, Huang X, Wang H, Liu X, Zhang T, Wang Y, et al. The challenges and promises of allogeneic mesenchymal stem cells for use as a cell-based therapy. Stem cell research & therapy. 2015;6:234.
[22]. Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. iScience. 2019;15:421-38.
[23]. Saeedi P, Halabian R, Imani Fooladi AA. A revealing review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and Modification strategies. Stem cell investigation. 2019;6:34.
[24]. Mezey E, Nemeth K. Mesenchymal stem cells and infectious diseases: Smarter than drugs. Immunology letters. 2015;168(2):208-14.
[25]. Meisel R, Brockers S, Heseler K, Degistirici O, Bulle H, Woite C, et al. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. Leukemia. 2011;25(4):648-54.
[26]. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. International journal of molecular sciences. 2017;18(9):1852.
[27]. Attar-Schneider O, Zismanov V, Drucker L, Gottfried M. Secretome of human bone marrow mesenchymal stem cells: an emerging player in lung cancer progression and mechanisms of translation initiation. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2016;37(4):4755-65.
[28]. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Nature. 2007;449(7162):557-63.
[29]. Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M, Srivastava AK, Janowski M, Lukomska B. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools. Frontiers in cellular neuroscience. 2016;10:109.
[30]. Gowen A, Shahjin F, Chand S, Odegaard KE, Yelamanchili SV. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Challenges in Clinical Applications. Frontiers in cell and developmental biology. 2020;8:149.
[31]. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. Plastic and reconstructive surgery. 2006;117(7 Suppl):35S-41S.
[32]. Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. Clinics in dermatology. 2007;25(1):73-8.
[33]. Vande Berg JS, Rudolph R, Hollan C, Haywood-Reid PL. Fibroblast senescence in pressure ulcers. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 1998;6(1):38-49.
[34]. Fathke C, Wilson L, Hutter J, Kapoor V, Smith A, Hocking A, et al. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. Stem cells. 2004;22(5):812-22.
[35]. Chen JS, Wong VW, Gurtner GC. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cutaneous wound healing. Frontiers in immunology. 2012;3:192.
[36]. Schmidt BA, Horsley V. Intradermal adipocytes mediate fibroblast recruitment during skin wound healing. Development. 2013;140(7):1517-27.
[37]. Al - Shaibani MBH WX, Lovat PE, Dickinson AM. Cellular Therapy for Wounds: Applications of Mesenchymal Stem Cells in Wound Healing,. Wound Healing - New insights into Ancient Challenges2016. p. 99-131.
[38]. Li P, Gong Z, Shultz LD, Ren G. Mesenchymal stem cells: From regeneration to cancer. Pharmacology & therapeutics. 2019;200:42-54.
[39]. Duscher D, Barrera J, Wong VW, Maan ZN, Whittam AJ, Januszyk M, et al. Stem Cells in Wound Healing: The Future of Regenerative Medicine? A Mini-Review. Gerontology. 2016;62(2):216-25.
[40]. Argolo Neto NM, Del Carlo RJ, Monteiro BS, Nardi NB, Chagastelles PC, de Brito AF, et al. Role of autologous mesenchymal stem cells associated with platelet-rich plasma on healing of cutaneous wounds in diabetic mice. Clinical and experimental dermatology. 2012;37(5):544-53.
[41]. McFarlin K, Gao X, Liu YB, Dulchavsky DS, Kwon D, Arbab AS, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells accelerate wound healing in the rat. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2006;14(4):471-8.
[42]. Rustad KC, Gurtner GC. Mesenchymal Stem Cells Home to Sites of Injury and Inflammation. Advances in wound care. 2012;1(4):147-52.
[43]. Freyman T, Polin G, Osman H, Crary J, Lu M, Cheng L, et al. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction. European heart journal. 2006;27(9):1114-22.
[44]. Angelos MG, Kutala VK, Torres CA, He G, Stoner JD, Mohammad M, et al. Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radical generation. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2006;290(1):H341-7.
[45]. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M, Yufit T, Butmarc J, Kouttab N, et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. Tissue engineering. 2007;13(6):1299-312.
[46]. Izi L RLR, Mahdavi shahri N, Rejhan Nejad M, Birjandi Nejad A. Preparation of human 3D skin matrix and investigation of the interaction between rat adherent bone marrow cells and prepared matrix. j Sabzevar university Med Sci. 2016;23(2): 241-52.
[47]. Hu MS, Borrelli MR, Lorenz HP, Longaker MT, Wan DC. Mesenchymal Stromal Cells and Cutaneous Wound Healing: A Comprehensive Review of the Background, Role, and Therapeutic Potential. Stem cells international. 2018;2018:6901983.
[48]. Wong VW, Rustad KC, Galvez MG, Neofytou E, Glotzbach JP, Januszyk M, et al. Engineered pullulan-collagen composite dermal hydrogels improve early cutaneous wound healing. Tissue engineering Part A. 2011;17(5-6):631-44.
[49]. Rustad KC, Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, Major MR, Rajadas J, et al. Enhancement of mesenchymal stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold. Biomaterials. 2012;33(1):80-90.

www.SID.ir

Archive of SID

[50]. Wong VW, Rustad KC, Glotzbach JP, Sorkin M, Inayathullah M, Major MR, et al. Pullulan hydrogels improve mesenchymal stem cell delivery into high-oxidative-stress wounds. Macromolecular bioscience. 2011;11(11):1458-66.
[51]. Xu K, Cantu DA, Fu Y, Kim J, Zheng X, Hematti P, et al. Thiol-ene Michael-type formation of gelatin/poly(ethylene glycol) biomatrices for three-dimensional mesenchymal stromal/stem cell administration to cutaneous wounds. Acta biomaterialia. 2013;9(11):8802-14.
[52]. Garzon I, Miyake J, Gonzalez-Andrades M, Carmona R, Carda C, Sanchez-Quevedo Mdel C, et al. Wharton's jelly stem cells: a novel cell source for oral mucosa and skin epithelia regeneration. Stem cells translational medicine. 2013;2(8):625-32.
[53]. Baer PC, Doring C, Hansmann ML, Schubert R, Geiger H. New insights into epithelial differentiation of human adipose-derived stem cells. Journal of tissue engineering and regenerative medicine. 2013;7(4):271-8.
[54]. Dogan A, Demirci S, Sahin F. In vitro differentiation of human tooth germ stem cells into endothelial- and epithelial-like cells. Cell biology international. 2015;39(1):94-103.
[55]. Chun-mao H, Su-yi W, Ping-ping L, Hang-hui C. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells differentiate into epidermal-like cells in vitro. Differentiation; research in biological diversity. 2007;75(4):292-8.
[56]. Llames SG, Del Rio M, Larcher F, Garcia E, Garcia M, Escamez MJ, et al. Human plasma as a dermal scaffold for the generation of a completely autologous bioengineered skin. Transplantation. 2004;77(3):350-5.
[57]. Javeri A, Lyons JG, Huang XX, Halliday GM. Downregulation of Cockayne syndrome B protein reduces human 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 expression and repair of UV radiation-induced 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanine. Cancer science. 2011;102(9):1651-8.
[58]. Smola H, Thiekotter G, Fusenig NE. Mutual induction of growth factor gene expression by epidermal-dermal cell interaction. The Journal of cell biology. 1993;122(2):417-29.
[59]. Boyce ST, Warden GD. Principles and practices for treatment of cutaneous wounds with cultured skin substitutes. American journal of surgery. 2002;183(4):445-56.
[60]. Javeri A, Huang XX, Bernerd F, Mason RS, Halliday GM. Human 8-oxoguanine-DNA glycosylase 1 protein and gene are expressed more abundantly in the superficial than basal layer of human epidermis. DNA repair. 2008;7(9):1542-50.
[61]. Wha Kim S, Lee IW, Cho HJ, Cho KH, Han Kim K, Chung JH, et al. Fibroblasts and ascorbate regulate epidermalization in reconstructed human epidermis. Journal of dermatological science. 2002;30(3):215-23.
[62]. Kraft R, Herndon DN, Al-Mousawi AM, Williams FN, Finnerty CC, Jeschke MG. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. Lancet. 2012 Mar 17;379(9820):1013-21.
[63]. Laverdet B, Micallef L, Lebreton C, Mollard J, Lataillade JJ, Coulomb B, et al. Use of mesenchymal stem cells for cutaneous repair and skin substitute elaboration. Pathologie-biologie. 2014;62(2):108-17.
[64]. Martin-Piedra MA, Alfonso-Rodriguez CA, Zapater A, Durand-Herrera D, Chato-Astrain J, Campos F, et al. Effective use of mesenchymal stem cells in human skin substitutes generated by tissue engineering. European cells & materials. 2019;37:233-49.

www.SID.ir

Archive of SID

The importance of mesenchymal stem cells in skin wound healing

Masoumeh Fakhr Taha[1*], Arash Javeri[2]

1. Associate professor, Department of Stem Cells and Regenerative Medicine, Institute for Medical Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.
2. Assistant professor, Department of Stem Cells and Regenerative Medicine, Institute for Medical Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Mesenchymal stem cells (MSCs) have been identified as an attractive source for cell therapy of damaged tissues. The multipotential differentiation capability, easy accessibility, low immunogenicity and significant role in wound healing physiology have led to the widespread use of these cells for wound healing. In this review study, the role of mesenchymal stem cells in repair of skin wounds is discussed.

Materials and Methods: This review was written based on findings from a search of the PubMed and Google Scholar databases between 1990 and 2020.

Results: Mesenchymal stem cells have important roles at all stages of wound healing. These cells migrate to the site of skin damage and not only differentiate into the skin cells but also through paracrine signalling inhibit the immune and inflammatory responses, induce proliferation and differentiation of resident progenitor cells and result in angiogenesis, epithelialization and granule tissue formation. In the regeneration and maturation phase, the MSCs reduce scar formation and wound contraction and increase collagen expression and wound tensile strength. These cells alter their function based on the biomolecular properties of the lesion site, and create a wound-healing rather than fibrotic microenvironment.

Conclusion: Todays, significant advances have been made in the delivery of MSCs into healing wounds. These cells are delivered via intravenous or intradermal injection, or delivered with scaffolds, as a fibrin polymer spray or with hydrogels. In addition, the extracellular vesicles and conditioned medium of MSCs alone are effective. Future studies could lead to more effective strategies for the use of mesenchymal stem cells in wound healing.

Received: 2020/01/25
Accepted: 2020/04/26

Keywords: Mesenchymal stem cells, Paracrine, Immunomodulation, Healing, Skin wound.

www.SID.ir