Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

ترمیم آسیب‌های سیستم اسکلتی-عضلانی با استفاده از داربست‌های حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی: *مقاله مروری*

مریم عطایی[۱]، عاطفه سلوک[۱]
فاطمه باقری[۲*]، احسان سیدجعفری[۳]

۱- گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران.
۲- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۳- گروه بیوتکنولوژی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه بیوتکنولوژی.
صندوق پستی: ۱۱٤-۱٤۱۱۵
تلفن: ۸۲۸۸٤۳۲۱ -۰۲۱
E-mail: f.bagheri@modares.ac.ir

چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۰۹ ویرایش: ۱۳۹٦/۰٤/۱۸ پذیرش: ۱۳۹٦/۰٤/۳۰ آنلاین: ۱۳۹٦/۰٤/۳۱

افزایش میانگین سنی جامعه و فعالیت‌های ورزشی که سیستم اسکلتی-عضلانی درگیر می‌شود و نیز تنوع بیمارانی که با این آسیب‌ها دست و پنجه نرم می‌کنند، هزینه‌های زیادی به جامعه تحمیل می‌نماید. گرفت‌های استخوانی یک استاندارد برای درمان یا جایگزینی بافت آسیب دیده هستند. اتوگرفت‌ها رایج‌ترین گرفت‌ها هستند اما مشکلاتی چون درد، عفونت، ایجاد جای زخم و آسیب به محل دهنده دارند. آلوگرفت‌ها یک روش جایگزینند اما آن‌ها نیز خطر انتقال عوامل عفونی و رد ایمنی را به همراه دارند. بنابراین، جراحان و پژوهشگران به‌دنبال روش‌های درمانی جدید برای بهبود ترمیم استخوانند. در سال‌های اخیر مهندسی بافت و استفاده از سلول‌های بنیادی به‌عنوان یک روش امیدبخش پدیدار شده است. سه بخش اصلی مهندسی بافت، داربست، سلول و فاکتورهای رشد هستند که ترکیب آن‌ها منجر به شکل‌گیری سازه‌های مهندسی بافت می‌شود که باعث ترمیم و بازسازی بافت‌ها می‌شود. استفاده از داربست‌هایی با ویژگی‌های مناسب می‌تواند در جهت بهبود عملکرد یا حتی بازسازی بافت آسیب دیده موثر باشد. زیست‌مواد مورد استفاده در ساخت داربست‌ها می‌توانند مواد طبیعی یا سنتزی زیست‌تخریب‌پذیر یا زیست‌تخریب‌ناپذیر باشند. پلیمرها عمده مواد مورد استفاده در مهندسی بافت هستند. فاکتورهای رشد گروهی از پروتیین‌ها هستند که موجب تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند. دو منبع اصلی سلولی، سلول‌های بافت مورد نظر و سلول‌های بنیادی هستند اما به‌علت تکثیر پایین و محدودیت دسترسی به سلول‌های بافت، استفاده از سلول‌های بنیادی پیشنهاد مناسب‌تری است. ترکیب سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان، بافت چربی و بندناف، با داربست‌ها و فاکتورهای رشد مناسب، می‌تواند روش کارآمدی در درمان آسیب‌های اسکلتی باشد. در این مطالعه مروری، به بررسی استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم استخوان، غضروف، منیسک، رباط، تاندون و ستون فقرات آسیب دیده پرداخته شده است.

کلمات کلیدی: سیستم اسکلتی-عضلانی، مهندسی بافت، سلول بنیادی.

بافت استخوانی یکی از اعضای بافت پیوندی است.[۱] اغلب آسیب‌های استخوانی، به‌خودی خود یا با کمترین دخالت پزشکی ترمیم می‌شوند ولی در برخی شرایط مانند تصادفات، شکاف کام مادرزادی، اختلالات پریودنتال و ضایعات باقی مانده ناشی از سرطان استخوان که آسیب استخوانی در آن‌ها بزرگ می‌باشد به دخالت پزشک برای ترمیم احتیاج است.[۲] اما آسیب‌های وارد به غضروف، تاندون و رباط‌ها به‌طور خودبه‌خود بهبود نمی‌یابند. روش‌های معمول درمان از جمله استفاده از گرفت‌ها همراه با مشکلات فراوان است. از این‌رو پژوهشگران به‌دنبال راهی برای جایگزینی هر چه بهتر بافت آسیب دیده هستند. علم مهندسی بافت در چند دهه اخیر با هدف ایجاد سازه بافتی مناسب به‌صورت علم بین رشته‌ای آغاز به‌کار کرده

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

است.[۳] افزایش درک بیولوژی سلولی و ساختار بافت‌ها این امکان را فراهم می‌کند که با استفاده از مهندسی بافت بتوان سازه‌ای ایجاد نمود که بتواند جایگزین بافت جدید شود.[۱و۴] امروزه هدف مهندسی بافت سخت و نرم، جایگزینی بافت از دست رفته در اثر زخم، سرطان و نواقص مادرزادی است.[۵]

مهندسی بافت به سه عامل اصلی نیاز دارد: سلول‌های مناسب برای رشد ساختار بافت، فاکتورهای رشدی پیش‌برنده تمایز سلول در جهت بافت موردنظر و داربست مناسب برای چسبندگی، تمایز و بلوغ سلول‌ها. در نهایت ساختار ایجاد شده باید مخصوص محل مورد نظر بوده و به‌خوبی با بافت میزبان یکپارچه شود. پیشرفت‌های تکنولوژی باعث ایجاد رده گسترده‌ای از بیومتریال و فاکتورهای رشد سنتزی شده است.[۶] درک کامل بیولوژی مربوط به هر نوع بافت (خواص مواد، نسبت ترکیبات ماده زمینه خارج سلولی و پروفایل سلولی) برای ساخت بافت‌های عملکردی ضروری است.[۱]

یکی از اجزای اصلی در مهندسی بافت سلول است.[۱] دو منبع اصلی سلولی، سلول‌های بافت مورد نظر و سلول‌های بنیادی می‌باشند. دسترسی محدود و قدرت تکثیر پایین سلول‌های یک بافت استفاده از آن‌ها برای مهندسی بافت را محدود می‌کند. با توجه به ویژگی‌های سلول‌های بنیادی (خود نوزایی و قابلیت تمایز)، این سلول‌ها یکی از منابع اصلی مورد استفاده در حوزه مهندسی بافت به‌حساب می‌آیند.[۷]

از بین سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌علت ویژگی‌های منحصر به‌فرد مرکز توجه هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با قابلیت تمایز به چندین رده مزودرمی از بافت‌های مختلفی مانند مغز استخوان، بافت چربی و یا سینوویوم به‌دست می‌آیند.[۱] ثابت شده که سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌دست آمده از مغز استخوان انسان قابلیت تمایزی و تکثیر را در یک دوره پاساژ طولانی حفظ می‌کنند.[۸] مزیت دیگر استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مهندسی بافت این است که می‌توان از آن‌ها در پیوندهای آلوژنیک استفاده کرد. اگر سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی را با لنفوسیت‌های آلوژنیک کشت دهیم، واکنش لنفوسیتی ایجاد نمی‌شود زیرا سلول‌های بنیادی مزانشیمی قادر به تعدیل و سرکوب سیستم ایمنی هستند.[۹] بافت‌های بر پایه سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلوژنیک محدودیت استفاده نداشته و مزایای اقتصادی فراوانی دارند. استفاده از فاکتورهای رشدی موجب بهبود روند تکثیر و تمایز سلولی می‌شود. فاکتورهای رشدی مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، رگ‌زایی را بهبود داده، در نتیجه در بافت‌هایی که نیاز به رگ برای تامین مواد غذایی است زنده مانی، تکثیر و تمایز سلولی بهتر دیده می‌شود. ثابت شده که رهایش مقادیر مشخصی از فاکتورهای رشد در ترمیم بخش‌هایی از نواقص استخوانی و مفصلی موثر خواهد بود. فاکتورهای رشد با فراهم‌آوردن امکان مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی، القای تمایز سلول‌های پیش‌ساز و بهبود رگ‌زایی بافت جدید، تاثیر مثبتی در ترمیم بافت دارند.[۱۰و۱۱] سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنین می‌توانند به‌عنوان یک ابزار رهایش برای فاکتورهای رشد با استفاده از دست‌کاری‌های ژنتیکی عمل کنند. سلول‌ها می‌توانند با استفاده از روش‌های ویروسی تغییر ژنتیکی یابند که در نتیجه ژن هدف می‌تواند در DNA سلول قرار بگیرد. این امر می‌تواند باعث افزایش تکثیر یا تمایز سلولی شود. با این وجود ژن‌تراپی در شرایط درون‌تنی که در آن یک وکتور ویروسی با تزریق مستقیم به بافت منتقل می‌شود، معایب زیادی دارد. تحریک سیستم ایمنی میزبان، ایجاد سرطان در اثر وارد شدن DNA در قسمت نامناسب ژنوم و محدودیت در سایز DNA انتقالی از معایب استفاده از وکتورهای ویروسی است. ژن‌تراپی با استفاده از روش‌های غیر ویروسی مانند استفاده از پلیمرهای زیست سازگار و زیست تخریب‌پذیر تا حدی این مشکلات را برطرف می‌سازد. اگرچه این روش نیز معایبی دارد که بازده پایین ترانسفکشن مهمترین محدودیت این روش است.[۱۲]

ترکیب داربست با سلول‌های بنیادی و یا مولکول‌های فعال بیولوژیک منجر به شکل‌گیری سازه مهندسی بافت می‌شود که باعث بهبود ترمیم و بازسازی بافت‌ها می‌شود. در طراحی این داربست‌ها باید خواص فیزیکی- شیمیایی، مورفولوژی و کینتیک تخریب مدنظر قرار گیرند. داربست مورد استفاده باید زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر باشد. سرعت تخریب باید متناسب با سرعت تشکیل بافت جدید باشد. همچنین داربست باید دارای تخلخل‌های پیوسته و حداقل در مقیاس ۴۰۰ میکرون باشد تا به بافت اجازه رگ‌زایی دهد و نیز خواص سطحی مناسب برای بهبود چسبندگی، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های مورد نظر داشته باشد و مواد غذایی و مواد زاید قادر به عبور از داخل آن باشند. اندازه و شکل

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

سازه نیز از اهمیت زیادی برخوردار است، به‌ویژه اگر سازه برای فرد خاصی طراحی شده است.[۱۳] زیست‌مواد مورد استفاده در ساخت داربست‌ها می‌توانند مواد طبیعی یا سنتزی زیست‌تخریب‌پذیر یا زیست‌تخریب ناپذیر باشد. پلیمرها، زیست‌موادی هستند که بیشترین کاربرد برای ساخت داربست را دارند و ویژگی‌های مختلف آن‌ها منجر به خواص متفاوتی در زمینه ترکیب و ساختار می‌شود.[۱۴]

ماده زمینه خارج سلولی استخوان بیشتر از کلاژن نوع I و هیدروکسی آپاتیت تشکیل شده است. سلول اصلی بافت استخوان استئوبلاست است. در کاربردهای کلینیکی، گرفت‌های استخوانی اتوگرفت به‌دست آمده از لگن خاصره و نازک نی در ترمیم شکستگی استفاده می‌شوند. برخی از معایب استفاده از اتوگرفت‌های استخوانی آسیب‌های وارده به محل دهنده و محدودیت مقدار در دسترس است.[۱۵] به‌عنوان یک روش جایگزین می‌توان از روش آلوگرفت نام برد که گرفت‌ها از یک دهنده یا یک جسد گرفته می‌شوند و جراحان ارتوپد از این روش برای ترمیم و بازسازی بافت‌های اسکلتی-عضلانی استفاده می‌کنند. آلوگرفت‌ها نسبت به اتوگرفت‌ها بیشتر در دسترس می‌باشند اما خطر انتقال بیماری و رد پیوند در مورد آن‌ها وجود دارد.[۱۶] به همین علت استفاده از جایگزین‌های دیگر ضروری است.[۱۷] سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌دست آمده از مغز استخوان پتانسیل خوبی برای درمان بیماری‌های استخوانی دارند.[۱۸] می‌توان مغز استخوان را از استخوان لگن فرد به‌دست آورد و به محل شکسته شده تزریق کرد. با استفاده از این روش به میزان چشمگیری ساخت استخوان صورت می‌گیرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌دست آمده از مغز استخوان و نیز سلول‌های به‌دست آمده از بافت چربی زمانی‌که در حضور دگزامتازون، اسکوربیک اسید و بتاگلیسرول فسفات کشت داده شوند به استئوبلاست‌ها تمایز پیدا می‌کنند.[۱۹]

روش ایده‌آل برای بازسازی استخوان استفاده از داربست‌های هوشمند است که می‌توانند فرایند ترمیم را کنترل کنند. در پی تشکیل بافت جدید، در اثر فعالیت‌های آنزیمی و سلولی که به موازات تولید ماده زمینه خارج سلولی استخوانی جدید رخ می‌دهند، داربست تخریب می‌شود. پس از تخریب کامل داربست، بافت عملکردش را پیدا می‌کند و نیازی به مداخلات کلینیکی و خارج کردن ایمپلنت نیست. از بیومتریال مورد استفاده در ساخت داربست‌های استخوانی می‌توان به سرامیک‌ها، پلیمرهای طبیعی و سنتزی اشاره کرد.[۲۰]

خانواده فاکتور رشد پروتیین مورفوژنیک استخوانی شامل پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۷ و پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ می‌توانند تمایز سلول‌های پیش‌ساز به رده استخوانی را تحریک کنند.[۲۱] بر اساس مطالعاتی که بر ۴۵۰ بیمار صورت گرفت، تاثیر پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ نوترکیب در بهبود شکستگی باز درشت نی نشان داد که بیمارانی که با پروتیین مورفوژنیک استخوانی معالجه شدند با خطر کمتری مواجه شدند و نیز نیاز کمتری به مداخلات تهاجمی مانند پیوند استخوان داشتند،[۲۲] افزون بر این در این افراد سرعت ترمیم شکستگی بالاتر بوده و خطر عفونت کمتر است. ژن‌تراپی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی یک روش جایگزین برای رهایش فاکتورهای رشد است که با این روش نه تنها فاکتورهای رشد به خوبی رهایش می‌یابند بلکه پتانسیل استئوژنیک آن‌ها موجب می‌شود که به‌عنوان یک سوبسترا برای فاکتورهای القاکننده استخوان و سازنده استخوان جدید عمل کنند. ژن‌تراپی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان حامل‌هایی برای بیان محلی پروتیین‌های القاگر استخوان نتایج خوبی در مدل‌های حیوانی ارایه داده است.[۲۳]

غضروف قابلیت ترمیم ذاتی کمی دارد و آسیب‌های وارده عموما به صورت خودبه‌خود ترمیم نمی‌شوند که این امر به کمبود ذخایر عروقی و قابلیت محدود تکثیر کندروسیت‌ها باز می‌گردد.[۲۴و۲۵] ماده زمینه خارج سلولی غضروف از یک شبکه پیچیده‌ای از الیاف کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها تشکیل شده است. کلاژن نوع II کلاژن غالب در بافت غضروف مفاصل است. استحکام کششی غضروف وابسته به الیاف کلاژن است. ظرفیت انتقال بار و استحکام فشاری بیشتر از پروتئوگلیکان‌ها و سایر اجزای ماده زمینه خارج سلولی حاصل می‌شود.[۲۶]

آرتروز استخوانی شایعترین ناهنجاری‌های سیستم اسکلتی-عضلانی به‌شمار می‌رود که نتیجه آن در مورد مفاصل بزرگی چون زانو، مداخلات جراحی برای تعویض مفصل است. تعویض مفصل زانو در بیمارانی با سن بالا موفقیت‌آمیز است اما به‌علت طول عمر کوتاه پروتز، این روش برای بیماران جوان و با فعالیت بالا مناسب نمی‌باشد. به‌نظر می‌رسد که شمار تعویض مفصل زانو تا سال ۲۰۳۰ شش برابر شود و این خود نیرومحرکه برای استفاده از روش‌های سلولی برای درمان مشکلات غضروفی و جلوگیری از آرتروز است.[۲۷]

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

به‌طور کلی روش‌های معالجه رایج برای نواقص غضروفی را می‌توان به تحریک مغز استخوان و جایگزینی غضروف رده‌بندی کرد. روش‌های تحریک مغز استخوان شامل سایش آرتروپلاستی، سوراخ‌کاری ساب‌کندرال و روش ریزترک است.[۲٦] زمانی‌که ضایعه به استخوان ساب‌کندرال می‌رسد، سلول‌های بنیادی مزانشیمی از مغز استخوان سینوویوم و ساب‌کندرال به‌کار گرفته می‌شوند و پاسخ ترمیمی اتفاق می‌افتد که در این صورت قسمت آسیب دیده با غضروف فیبری پر می‌شود اما بافت ترمیم شده هرگز از نظر ساختاری مشابه بافت مجاورش نیست.[۲۵]

اتوگرفت‌ها و آلوگرفت‌های استئوکندرال طیف دیگری را ارایه می‌دهند که در آن قسمت آسیب دیده با پلاک‌های استخراج شده از غضروف مفصلی پر می‌شوند.[۲۸] اصلی‌ترین عیب استفاده از اتوگرفت‌ها کمبود بافت و ایجاد آسیب در محل دهنده است. از طرف دیگر آلوگرفت‌ها با خطر رد پیوند و انتقال بیماری مواجه هستند.[۲۹] پیشرفت قابل توجه در این زمینه معرفی روش‌های مهندسی بافت برای رفع نواقص غضروفی بوده است. روش‌های معالجه معایب غضروفی بر پایه سلول با استفاده از اتوگرفت‌های کندروسیتی از سال‌های گذشته در کلینیک مورد استفاده قرار می‌گیرد.[۳۰] کندروسیت‌ها از غضروف و با روش آرتروسکوپیک به‌دست آمده و سپس با استفاده از کشت زیاد می‌شوند و پس از آن در محل آسیب غضروف مفصلی پیوند می‌شوند. از سال ۱۹۸۷ بیماران با این روش معالجه شده‌اند.[۳۱] برخی از معایب این فناوری محدودیت منبع و آسیب به محلی است که غضروف از آن ناحیه گرفته می‌شود. افزون بر این، سلول‌های غضروفی به دنبال قرارگیری در محیط کشت به‌منظور تکثیر دچار تمایززدایی می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از منابع مختلف مانند مغز استخوان، بافت چربی، سینوویوم و ضریع استخوان توانایی تمایز به غضروف را دارند. همچنین این سلول‌ها به‌سرعت تکثیر شده و یکی از مزایای آن‌ها این است که می‌توانند وقایع جنینی موجود در کندروژنزیز را تکرار کنند.[۳۲] اهمیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم غضروف در تسریع پاسخ ترمیمی در آسیب‌هایی است که به استخوان ساب‌کندرال سرایت نکرده است. در صورت رسیدن آسیب به استخوان، از سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجود در مغز استخوان استفاده می‌شود.[۳۳]

فاکتورهای رشد زیادی معرفی شده‌اند که تکثیر کندروسیت‌ها و تمایز کندروژنیک را بهبود می‌دهند از جمله می‌توان به فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد شبه انسولین-I، فاکتور رشد تغییر دهنده بتا، هورمون رشد، پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۷ و پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ اشاره کرد.[۳٤] تمایز به غضروف با استفاده از فاکتورهای رشد را می‌توان با تزریق مستقیم به محل آسیب دیده و با به‌کارگیری روش‌های ژن‌تراپی انجام داد. در صورت تزریق مستقیم فاکتور رشد به محل آسیب، رقیق‌سازی و پاکسازی فاکتورهای رشد توسط مایع سینوویال با گذشت زمان اتفاق می‌افتد که در نتیجه بازدهی را کاهش می‌دهد.

رویارویی طولانی‌مدت با فاکتورهای رشد به تمایز کندروژنیک کمک می‌کند. با استفاده از کندروسیت‌ها یا سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان حامل فاکتورهای رشد از طریق ژن‌تراپی، سلول‌ها می‌توانند به‌عنوان اجزای غضروف بازسازی شده عمل کرده و به فاکتورهای رشد اتوکراین و پاراکراین پاسخ دهند. غضروفی که تازه شکل گرفته است می‌تواند کایمر سازه‌های سلولی اصلی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیش‌ساز جدید باشد که به کمک سایتوکین‌ها به محل مهاجرت کرده‌اند. اصلاح ژنتیکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است پاسخ ترمیمی و ترمیم بافت را در طولانی‌مدت بهبود بخشد.[۳۵]

منیسک زانو یک ساختار غضروف فیبری هلالی است که تابع فعالیت نرمال زانوست. ماده زمینه خارج سلولی منیسک، از الیاف کلاژنی تشکیل شده که این الیاف باعث یکپارچگی ساختار می‌شوند.[۳٦] الیاف پیرامون به پخش نیروهای فشاری کمک می‌کنند، در حالی‌که الیاف شعاعی از پاره‌شدن در اثر نیروهای تنشی جلوگیری می‌کنند. این ماده زمینه عمدتاً از کلاژن نوع I, II, III تشکیل شده که کلاژن نوع I بیشترین میزان را دارد. سلول‌های منیسک، فیبروکندروسیت‌ها هستند که وظیفه آن‌ها ساخت ماده زمینه غضروف فیبری است. عمده‌ترین عملکرد منیسک انتقال بار در حین تحمل وزن است.[۳۷] در نهایت، منیسک در روان کردن مفاصل و مهار شوک‌های وارده اهمیت دارد. در مراحل اولیه جنینی منیسک‌ها پر از سلول و رگ هستند.[۳۸] پس از تکامل ساختار اسکلتی، ناحیه عروقی به یک‌سوم از منیسک محدود می‌شود. پارگی‌های طولی در نواحی جنبی قابل ترمیم هستند درحالی‌که پارگی‌های محوری و شعاعی به‌طور

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

معمول قابل ترمیم نیستند. آسیب‌هایی که نمی‌توانند ترمیم شوند، گاهی برداشته می‌شوند تا از سوزش فلپ‌های منیسکی شل جلوگیری شود. مشکلات منیسکی اغلب منجر به آرتروز می‌شوند.[۳۹] پیوند آلوگرفت منیسک یکی از روش‌ها برای جایگزینی نواقص منیسکی است. متاسفانه بافت آلوگرفت دارای خطر رد پیوند یا انتقال بیماری است، همچنین اندازه گرفت دهنده باید با گیرنده هماهنگ باشد که این امر گاهی دشوار است.

مشکلات طولانی‌مدت آلوگرفت‌های منیسکی شامل جمع‌شدگی منیسک، کاهش فعالیت بیولوژیک و کاهش فعالیت‌های سلولی است.[۴۰] روش‌های تجربی دیگر برای ترمیم منیسک شامل استفاده از توده‌های فیبرینی، پلیمرهای پایه کلاژنی و شماری از پروتزهای منیسکی پایه پلی‌یورتان است.[۴۱] سلول‌های بنیادی مزانشیمی روش‌های درمان جدیدی را به منظور درمان پارگی‌های منیسکی فراهم آورده‌اند. شماری از سایتوکین‌ها شامل فاکتورهای رشد برگرفته از پلاکت خونی، پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲، فاکتور رشد هپاتوسیت، فاکتور رشد اپیدرمی، فاکتور رشد شبه انسولین و فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال در تمایز و مهاجرت سلول‌های منیسکی در نواحی مختلف دخیل هستند.[۴۲] ترمیم نواقص منیسکی با فیبروکارتیلیج‌ها توسط برخی پژوهشگران بررسی شده است. یک روش جایگزین در ترمیم آسیب‌های منیسکی تهیه یک شبه غضروف پیش‌ساخته شده با استفاده از سلول‌های بنیادی و یک ماده زمینه زیست‌تخریب‌پذیر است. داده‌های حاصل از یک مدل خرگوش نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی قرار داده شده در یک اسفنج کلاژنی می‌توانند تشکیل بافت غضروف فیبری را در محل آسیب دیده بهبود بخشند. هرچند که بافت خواص مشابه منیسک مجاور را نخواهد داشت اما عملکرد مشابهی را در نگهداری سطح مفصل و انتقال بار در طول مفصل زانو انجام می‌دهد.[۴۳]

تاندون و رباط بافت‌های همبند متراکم و مشابهی هستند که به ترتیب عضلات اسکلتی را به استخوان‌ها و استخوان‌ها را به یکدیگر متصل می‌کنند. در بافت رباط، فیبروبلاست‌ها و فیبروسیت‌ها و در تاندون، تندوبلاست و تندوسیت‌ها وجود دارند و ماده زمینه خارج سلولی آن‌ها از کلاژن نوع I تشکیل شده که یک ساختار متراکم ایجاد می‌کند.[۴۴] رباط صلیبی جلویی، در مفاصل زانوی انسان نقش مهمی ایفا می‌کند و آسیب‌های وارد به آن باعث ناپایداری زانو، درد و حتی تخریب مفاصل می‌شود. قابلیت ترمیم رباط صلیبی جلویی پس از آسیب‌دیدگی بسیار محدود است اما بر خلاف آن، رباط متقاطع جلویی، قابلیت ترمیم و بازگرداندن عملکرد خود را پس از آسیب مشابه دارد. جراحاتی که منجر به تورم یا پارگی این ساختارها می‌شوند می‌توانند به اختلال در عملکرد بافت و بیماری‌های مفصلی منجر شوند. در طول فرایند ترمیم نرمال، فاکتورهای رشد گوناگونی مانند فاکتور رشد برگرفته از پلاکت، فاکتور رشد فیبروبلاست و فاکتور رشد تغییر دهنده بتا توسط ماکروفاژها آزاد می‌شوند که باعث تحریک تکثیر فیبروبلاست‌ها و بازسازی بافت می‌شوند.[۴۵] این فاکتورهای رشد در تکثیر، ترشح ماده زمینه خارج سلولی و به‌کارگیری سلول‌ها مشارکت می‌کنند. به‌طور کلی بخش زیادی از وزن خشک رباط‌های اسکلتی از کلاژن تشکیل شده است. بیش از ۹۰٪ از آن نوع I بوده و درصد کمی از نوع III است.[۴۶] گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و الاستین نیز کسر کوچکی از بخش بیوشیمیایی آن را تشکیل می‌دهند.

رباط‌ها برای مقابله با نیروهای کششی در طول محورشان گردآمده‌اند و به پایداری مفاصل کمک می‌کنند.[۴۷] پس از جراحت و آسیب، رباط‌ها طی مراحلی ترمیم می‌شوند: هموراژیک، تورم، تکثیر و بازسازی.[۴۵] از نظر کلینیکی آسیب‌های رباط متقاطع جلویی بدون دخالت‌های جراحی ترمیم می‌شوند، درحالی‌که پارگی‌های رباط صلیبی جلویی به‌طور معمول خودبه‌خود ترمیم نمی‌شوند.[۴۸] مطالعات هیستولوژیک انجام شده بر پارگی‌های رباط صلیبی جلویی انسانی نشان داده است که بر خلاف رباط‌های اکستراسینوویال هیچ شواهدی از پل‌زدگی بین باقی‌مانده رباط صلیبی جلویی از طرف استخوان فمور و تیبیا وجود ندارد.[۴۹] عموماً گسیختگی‌های رباط صلیبی جلویی با انواع اتوگرفت‌ها و آلوگرفت‌ها معالجه می‌شوند. متاسفانه به‌دست آوردن اتوگرفت ملزم به وارد کردن آسیب به بافت سالم است و آلوگرفت‌ها هم خطر انتقال بیماری را دارند. به‌علاوه اگرچه پارگی‌های رباط متقاطع جلویی بدون نیاز به جراحی ترمیم می‌شوند اما آنالیزهای بیوشیمیایی نشان می‌دهند که اسکار رباط متقاطع جلویی بیش از حد نرمال کلاژن نوع III دارد و از نظر هیستولوژیکی ماده زمینه خارج سلولی هرگز از نظر ظاهری به نظم رباط نرمال نخواهد رسید.[۴۶] مطالعات نشان داده‌اند که فیبروبلاست‌های رباط متقاطع جلویی سریع‌تر مهاجرت می‌کنند و مناطق عاری از سلول را با

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

سرعت بیشتر نسبت به رباط صلیبی جلویی پر می‌کنند.[۵۰] برای درمان موفقیت‌آمیز رباط و تاندون، رهایش فاکتورهای رشد دارای اهمیت است. فاکتورهای رشد مختلفی در شکل‌گیری، ترمیم یا سنتز ماده زمینه خارج سلولی تاثیرگذارند که عبارتند از، فاکتور رشد تغییر دهنده بتا، فاکتور رشد شبه انسولین، فاکتور رشد فیبروبلاستی و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی.

سایر مولکول‌ها مانند اکسید نیتریک بر حجم بافت سنتز شده حین ترمیم تاندون و تنظیم بیان ژن و چسبندگی سلولی تاثیر دارند. زمانی که این فاکتورهای رشد در محل آسیب آزاد می‌شوند تکثیر، مهاجرت و تمایز سلولی و سنتز ماده زمینه را اصلاح کرده و نقش کلیدی در تحریک ساخت ماده زمینه خارج سلولی بازی می‌کنند.[٤٤] استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در روش‌های ژن‌تراپی برای آسیب‌های رباطی و تاندونی کاربردهای کلینیکی فراوانی پیدا کرده است. فاکتورهای رشد می‌توانند به‌صورت محلی در محل آسیب دیده رها شوند که در نتیجه باعث ارتقای هر یک از چهار مرحله ترمیم نرمال می‌شوند. تکثیر فیبروبلاست بخش اصلی فرایند ترمیم رباط است. افزایش تکثیر فیبروبلاست تحت تاثیر فاکتور رشد فیبروبلاست و فاکتور رشد اپیدرمال می‌تواند از طریق انتقال ژن به کمک آدنوویروس‌ها بهبود پیدا کند.[۵۱]

استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی روش برتر در مهندسی بافت رباط است زیرا این سلول‌ها می‌توانند پس از دو هفته به‌راحتی به فیبروبلاست‌های رباط متمایز شوند.[۵۲] در یک آزمایش بر روی خوک‌ها، با استفاده از یک داربست پایه ابریشم، سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ٢٤ هفته به تمایز و فنوتیپ فیبروبلاست رسیدند.[۵۳]

داربست‌ها عامل مهمی برای مهندسی بافت تاندون و رباط می‌باشند. این سازه‌ها حمایت مکانیکی لازم برای بافت درحال ترمیم را تامین می‌کنند تا ماده زمینه اصلی توسط سلول‌ها ایجاد شده و از پارگی دوباره بافت جلوگیری شود. همچنین داربست‌هایی با عملکرد مطلوب، می‌توانند با تسهیل تکثیر سلولی، بهبود ساخت ماده زمینه و ایجاد بافت عملکردی، ترمیم تاندون را بهبود دهند. به‌طور معمول داربست‌هایی که برای این منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از، ماده زمینه خارج سلولی بافت تاندون، پلیمرهای سنتزی، مشتقات پروتیین‌های طبیعی.[۵٤] داربست‌های برگرفته از ماده زمینه خارج سلولی بافت تاندون می‌توانند خواص زیست‌شیمیایی و زیست‌فیزیکی را به خوبی حفظ کنند و بنابراین به‌عنوان یک بیومتریال خوب در ترمیم عمل کنند.[۵٤] از پلیمرهای سنتزی مورد استفاده در این زمینه می‌توان به پلی‌گلایکولیک‌اسید و پلی‌لاکتیک‌اسید و از مشتقات پروتیین‌های طبیعی می‌توان به کلاژن اشاره کرد.[۵٤و۵۵]

عموماً اختلالات ستون فقرات با استفاده از ابزاری مثل پیچ‌ها، صفحات، میله‌ها و ابزار مختلف درون‌تنی اصلاح می‌شوند که بدین ترتیب می‌توان تا حدی به پایداری بیومکانیکی رسید.[۵٦]

شمار زیادی از مطالعات کلینیکی اثر پروتیین‌های القاکننده استخوان را در گرفت استخوان قفسه سینه در محل اتصال مقایسه کرده است. Johnsson در یک نمونه تصادفی و کوچک کلینیکی نشان داد که پروتیین استئوژنیک-۱ (Osteogenic Protein-1)، که به نام پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۷ شناخته می‌شود به اندازه گرفت استخوانی اتولوگ در رسیدن به سطح اتصال مورد نظر موثر است.[۵۷] در یک مدل خرگوشی مشاهده شد که پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۷ بر اثرات محدود کننده نیکوتین در اتصال ستون فقرات غلبه می‌کند.[۵۸]

Boden و همکاران، در بیمارستان تگزاز، پیچ‌هایی همراه با پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ نوترکیب و بدون آن را مقایسه کردند که گروهی که دارای پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ نوترکیب بودند دارای نرخ اتصال ۱۰۰٪ بودند درحالی‌که استفاده از پیچ به تنهایی، ٤۰٪ اتصال ایجاد می‌کند.[۵۹] استفاده از پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ نوترکیب به‌عنوان جزو اتصال‌دهنده در شرایط درون‌تنی توسط Sandhu در مدل گوسفندی بررسی شد.[٦۰]

پروتیین نوترکیب پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ برای استفاده به همراه گرفت استخوانی اتولوگ برتری دارد. در ۲۲ بیمار، قرارگیری پروتیین مورفوژنیک استخوانی-۲ نوترکیب از طریق آندوسکوپی باعث آرام شدن درد کمر و ستون فقرات شد.[٦۱] وارد کردن مستقیم فاکتورهای رشد به فضای بین مهره‌ها برای اتصال ستون فقرات، خطرات مربوط به خود را دارد. بیشتر فاکتورهای رشد القاکننده استخوان در موارد کلینیکی به بازده ایده‌آل نمی‌رسند. ژن‌تراپی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث افزایش قابلیت رهایش فاکتورهای رشد به محل مورد نظر می‌شود. در روش اتصال موفقیت‌آمیز ستون فقرات با استفاده از سلول‌های مغز استخوان نشان داده شده که سلول‌های ترانسفکت شده با یک پروتیین القاکننده

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

استخوان به نام پروتیین نهفته غشایی-۱ می‌توانند به درمان آسیب کمک کنند. تصور می‌شود که پروتیین نهفته غشایی-۱ یک فاکتور القاکننده استخوانی محلول باشد که بیان سایر پروتیین‌های مورفوژنیک استخوانی و گیرنده‌های آن را ترغیب می‌کند.[۶۲]

بافت‌های اسکلتی، به‌ویژه در ورزشکاران و افراد سالمند، بسیار آسیب‌پذیر بوده، از این‌رو توجه به ترمیم و بازسازی آن ضرورت دارد. استفاده از ترکیب داربست و سلول‌های بنیادی در این زمینه بسیار کارآمد است. در مهندسی بافت ترکیب داربست، سلول‌های بنیادی و فاکتورهای رشد می‌تواند در جهت بهبود یا جایگزینی بافت آسیب دیده استفاده شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی که بیشتر از مغز استخوان به‌دست می‌آیند، قابلیت بالایی در ترمیم بافت‌های مزانشیمی دارند. این سلول‌ها توانایی بالقوه‌ای برای توسعه روش‌های جدید درمان بیماران مبتلا به مشکلات ارتوپدی دارند. توانایی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به آن‌ها اجازه می‌دهد که به‌عنوان اجزای سازنده بافت مزودرمی شامل استخوان، غضروف، تاندون و رباط عمل کنند. پیشرفت در ساخت داربست‌های زیست‌تخریب‌پذیر که به‌عنوان بستر برای پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی عمل می‌کنند باعث تمایز بهتر و یکپارچگی با بافت میزبان می‌شود. از این‌رو می‌توان با طراحی سیستم داربست- سلول- فاکتور رشد مناسب، با توجه به نوع بافت، نتایج قابل توجهی در زمینه درمان، بهبود یا جایگزینی بافت آسیب‌دیده به‌دست آورد. ژن‌تراپی با استفاده از سلول‌های بنیادی به عنوان حامل ژن‌های موثر در تمایز، تکثیر و رگ‌زایی نیز ابزار قدرتمندی است که می‌تواند در شرایط کلینیکی مورد استفاده قرار گیرد.

References

1. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006;119(Pt 11):2204-13.
2. Eslaminejad MB, Bagheri F, Zandi M, Nejati E, Zomorodian E. Study of mesenchymal stem cell proliferation and bone differentiation on composite scaffolds of PLLA and Nano Hydroxyapatite with different morphologies. *Cell J* 2011;12(4):469-76.
3. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993;260(5110):920-6.
4. Jamshidi Adegani F, Langroudi L, Ardeshirylajimi A, Dinarvand P, Dodel M, Doostmohammadi A, et al. Coating of electrospun poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibers with willemite bioceramic: improvement of bone reconstruction in rat model. *Cell Biol Int* 2014;38(11):1271-9.
5. Bressan E, Favero V, Gardin C, Ferroni L, Iacobellis L, Favero L, et al. Biopolymers for hard and soft engineered tissues: application in odontoiatric and plastic surgery field. *Polymers* 2011;3(1);509-26.
6. Nguyen DT, Burg KJ. Bone tissue engineering and regenerative medicine: targeting pathological fractures. *J Biomed Mater Res A* 2015;103(1):420-9.
7. Halvaei M, Solouk A, Abolfathi N, Haghighipour N, Eskandari M, Shokrgozar MA. Effect of mechanical stimulations on the fate of stem cells: a review. *Pathobiol Res* 2013;16(3):1-23.
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284(5411):143-7.
9. Pittenger MF, Mosca JD, McIntosh KR. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;251:3-11.
10. Yasko AW, Lane JM, Fellinger EJ, Rosen V, Wozney JM, Wang EA. The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2). A radiographic, histological, and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74(5):659-70.
11. Letson AK, Dahners LE. The effect of combinations of growth factors on ligament healing. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(308):207-12.
12. Malakooty Poor E, Baghaban Eslaminejad M, Gheibi N, Bagheri F, Atyabi F. Chitosan-pDNA nanoparticle characteristics determine the transfection efficacy of gene delivery to human mesenchymal stem cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2014;42(6):376-84.
13. Woodruff MA, Lange C, Reichert J, Berner A, Chen F, Fratzl P, et al. Bone tissue engineering: from bench to bedside. *Mater Today* 2012;15(10):430-5.
14. Sharma S, Srivastava D, Grover S, Sharma V. biomaterials in tooth tissue engineering: a review. *J Clin Diagn Res* 2014;8(1):309-15.
15. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(329):300-9.
16. Carbone EJ, Jiang T, Nelson C, Henry N, Lo KW. Small molecule delivery through nanofibrous scaffolds for musculoskeletal regenerative engineering. *Nanomedicine* 2014;10(8):1691-9.
17. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(266):259-70.
18. Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan AI. Heterotopic osteogenesis in porous ceramics induced by marrow cells. *J Orthop Res* 1989;7(4):568-78.
19. Jaiswal N, Haynesworth SE, Caplan AI, Bruder SP. Osteogenic differentiation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells in vitro. *J Cell Biochem* 1997;64(2):295-312.
20. Fernandez-Yague MA, Abbah SA, McNamara L, Zeugolis DI, Pandit A, Biggs MJ. Biomimetic approaches in bone tissue engineering: Integrating biological and physicomechanical strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;84:1-29.
21. Gerhart TN, Kirker-Head CA, Kriz MJ, Holtrop ME, Hennig GE, Hipp J, et al. Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(293):317-26.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

22. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(12):2123-34.
23. Lieberman JR, Daluiski A, Stevenson S, Wu L, McAllister P, Lee YP, et al. The effect of regional gene therapy with bone morphogenetic protein-2-producing bone-marrow cells on the repair of segmental femoral defects in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(7):905-17.
24. Ghadially FN, Thomas I, Oryschak AF, Lalonde JM. Long-term results of superficial defects in articular cartilage: a scanning electron-microscope study. *J Pathol* 1977;121(4):213-7.
25. Hunziker EB, Rosenberg LC. Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):721-33.
26. Batten ML, Hansen JC, Dahners LE. Influence of dosage and timing of application of platelet-derived growth factor on early healing of the rat medial collateral ligament. *J Orthop Res* 1996;14(5):736-41.
27. Mahapatra A, Khan WS. Tissue engineering in orthopaedics and musculoskeletal sciences. *Open Orthop J* 2011;5 Suppl 2:239-41.
28. Garrett JC. Osteochondral allografts for reconstruction of articular defects of the knee. *Instr Course Lect* 1998;47:517-22.
29. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999;5(3):309-13.
30. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(14):889-95.
31. Brittberg M, Tallheden T, Sjögren-Jansson B, Lindahl A, Peterson L. Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391 Suppl):S337-48.
32. Nakahara H, Bruder SP, Goldberg VM, Caplan AI. In vivo osteochondrogenic potential of cultured cells derived from the periosteum. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(259):223-32.
33. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, et al. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(4):579-92.
34. Maor G, Hochberg Z, von der Mark K, Heinegard D, Silbermann M. Human growth hormone enhances chondrogenesis and osteogenesis in a tissue culture system of chondroprogenitor cells. *Endocrinology* 1989;125(3):1239-45.
35. Yoo JU, Mandell I, Angele P, Johnstone B. Chondrogenitor cells and gene therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(379 Suppl):S164-70.
36. Bullough PG, Munuera L, Murphy J, Weinstein AM. The strength of the menisci of the knee as it relates to their fine structure. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52(3):564-7.
37. McCarty EC, Marx RG, DeHaven KE. Meniscus repair: considerations in treatment and update of clinical results. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(402):122-34.
38. Clark CR, Ogden JA. Development of the menisci of the human knee joint. Morphological changes and their potential role in childhood meniscal injury. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65(4):538-47.
39. Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br* 1948;30B(4):664-70.
40. Stollsteimer GT, Shelton WR, Dukes A, Bomboy AL. Meniscal allograft transplantation: a 1- to 5-year follow-up of 22 patients. *Arthroscopy* 2000;16(4):343-7.
41. Arnoczky SP, Warren RF, Spivak JM. Meniscal repair using an exogenous fibrin clot. An experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70(8):1209-17.
42. Hashimoto J, Kurosaka M, Yoshiya S, Hirohata K. Meniscal repair using fibrin sealant and endothelial cell growth factor. An experimental study in dogs. *Am J Sports Med* 1992;20(5):537-41.
43. Walsh CJ, Goodman D, Caplan AI, Goldberg VM. Meniscus regeneration in a rabbit partial meniscectomy model. *Tissue Eng* 1999;5(4):327-37.
44. Rodrigues MT, Reis RL, Gomes ME. Engineering tendon and ligament tissues: present developments towards successful clinical products. *J Tissue Eng Regen Med* 2013;7(9):673-86.
45. Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, Fenwick JA, Papageorgiou CD, Wang JH. Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(367 Suppl):S312-23.
46. Woo SL, Gomez MA, Sites TJ, Newton PO, Orlando CA, Akeson WH. The biomechanical and morphological changes in the medial collateral ligament of the rabbit after immobilization and remobilization. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(8):1200-11.
47. Frank C, McDonald D, Bray D, Bray R, Rangayyan R, Chimich D, et al. Collagen fibril diameters in the healing adult rabbit medial collateral ligament. Connect *Tissue Res* 1992;27(4):251-63.
48. Noyes FR, Torvik PJ, Hyde WB, DeLucas JL. Biomechanics of ligament failure. II. An analysis of immobilization, exercise, and reconditioning effects in primates. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56(7):1406-18.
49. Murray MM, Martin SD, Martin TL, Spector M. Histological changes in the human anterior cruciate ligament after rupture. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A(10):1387-97.
50. Nagineni CN, Amiel D, Green MH, Berchuck M, Akeson WH. Characterization of the intrinsic properties of the anterior cruciate and medial collateral ligament cells: an in vitro cell culture study. *J Orthop Res* 1992;10(4):465-75.
51. Mustoe TA, Pierce GF, Thomason A, Gramates P, Sporn MB, Deuel TF. Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor-beta. *Science* 1987;237(4820):1333-6.
52. Yates EW, Rupani A, Foley GT, Khan WS, Cartmell S, Anand SJ. Ligament tissue engineering and its potential role in anterior cruciate ligament reconstruction. *Stem Cells Int* 2012;2012:438125.
53. Fan H, Liu H, Toh SL, Goh JC. Anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and silk scaffold in large animal model. *Biomaterials* 2009;30(28):4967-77.
54. 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):203-222.
55. Longo UG, Lamberti A, Petrillo S, Maffulli N, Denaro V. Scaffolds in tendon tissue engineering. *Stem Cells Int* 2012;2012:517165.
56. West JL 3rd1, Bradford DS, Ogilvie JW. Results of spinal arthrodesis with pedicle screw-plate fixation. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(8):1179-84.
57. Johnsson R, Strömqvist B, Aspenberg P. Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27(23):2654-61.
58. Patel TC, Erulkar JS, Grauer JN, Troiano NW, Panjabi MM, Friedlaender GE. Osteogenic protein-1 overcomes the inhibitory effect of nicotine on posterolateral lumbar fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(15):1656-61.
59. Boden SD, Kang J, Sandhu H, Heller JG. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial: 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27(23):2662-73.
60. Sandhu HS, Toth JM, Diwan AD, Seim HB 3rd, Kanim LE, Kabo JM, et al. Histologic evaluation of the efficacy of rhBMP-2 compared with autograft bone in sheep spinal anterior interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27(6):567-75.

61. Kleeman TJ, Ahn UM, Talbot-Kleeman A. Laparoscopic anterior lumbar interbody fusion with rhBMP-2: a prospective study of clinical and radiographic outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(24):2751-6.

62. Boden SD, Titus L, Hair G, Liu Y, Viggeswarapu M, Nanes MS, et al. Lumbar spine fusion by local gene therapy with a cDNA encoding a novel osteoinductive protein (LMP-1). *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23(23):2486-92.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 10:29 IRST on Saturday October 20th 2018

TUMJ Tehran University Medical Journal, July 2017; Vol. 75, No. 4: 241-250 Review Article

Regeneration of musculoskeletal injuries using mesenchymal stem cells loaded scaffolds: *review article*

Maryam Ataie M.Sc. Student[1]
Atefeh Solouk Ph.D.[1]
Fatemeh Bagheri Ph.D.[2*]
Ehsan Seyed Jafari Ph.D.[3]

1- Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran.
2- Department of Biotechnology, Faculty of Chemical Engineering, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
3- Department of Biotechnology, University of Tehran, Tehran, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Biotechnology, Faculty of Chemical Engineering, Tarbiat Modares University, Jalale Ale Ahmad, Tehran, Iran.
P.O.Box: 14115-114
Tel: +98- 21- 82884321
E-mail: f.bagheri@modares.ac.ir

Abstract

Received: 29 Dec. 2016 Revised: 09 Jul. 2017 Accepted: 21 Jul. 2017 Available online: 22 Jul. 2017

An increase in the average age of the population and physical activities where the musculoskeletal system is involved as well as large number of people suffering from skeletal injuries which impose high costs on the society. Bone grafting is currently a standard clinical approach to treat or replace lost tissues. Autografts are the most common grafts, but they can lead to complications such as pain, infection, scarring and donor site morbidity. The alternative is allografts, but they also carry the risk of carrying infectious agents or immune rejection. Therefore, surgeons and researchers are looking for new therapeutic methods to improve bone tissue repair. The field of tissue engineering and the use of stem cells as an ideal cell source have emerged as a promising approach in recent years. Three main components in the field of tissue engineering include proper scaffolds, cells and growth factors that their combination leads to formation of tissue-engineered constructs, resulting in tissue repair and regeneration. The use of scaffolds with suitable properties could effectively improve the tissue function or even regenerate the damaged tissue. The main idea of tissue engineering is to design and fabricate an appropriate scaffold which can support cell attachment, proliferation, migration and differentiation to relevant tissue. Scaffold gives the tissue its structural and mechanical properties, for instance flexibility and stiffness that is related with the tissue functions. Biomaterials used to fabricate scaffolds can be categorized into natural or synthetic biodegradable or non-biodegradable materials. Polymers are the most widely used materials in tissue engineering. Growth factors are a group of proteins that cause cell proliferation and differentiation. Two main cell sources are specialized cells of desired tissue and stem cells. However, according to the low proliferation and limited accessibility to the cells of desired tissue, stem cells are better suggestion. Combination of mesenchymal stem cells harvested from bone marrow, adipose tissue and cord blood with proper scaffolds and growth factors could be a useful method in treatment of skeletal injuries. In this review paper, we focus on the application of mesenchymal stem cells in the repair of damaged bone, cartilage, meniscus, ligaments, tendons and spine tissue.

Keywords: musculoskeletal system, stem cell, tissue engineering.