مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بهمن ۱۳۹۵، دوره ۷۴، شماره ۱۱، صفحه‌های ۷۵۱ تا ۷۶۲

سلول درمانی در بازسازی دیسک بین مهره‌ای: *مقاله مروری*

محسن شیخ‌حسن[۱]
محسن نیکبخت[۲]
مهدیه غیاثی[۳و۴*]

۱- آزمایشگاه سلول‌های بنیادی، جهاد دانشگاهی استان قم، قم، ایران.
۲- مرکز تحقیقات هماتولوژی-انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی، تهران، ایران.
۳- گروه فارموکولوژی، مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴- شرکت آوای مهدسلول ایرانیان، مرکز توسعه فن‌آوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

[*] نویسنده مسئول: قم، خیابان صفاشهر، مرکز رشد دانشگاه علوم پزشکی قم تلفن: ۰۲۵-۳۲۸۵۲۷۴۰
E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۵/۵/۲۰ ویرایش: ۱۳۹۵/۱۱/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۱۱/۳۰

چکیده

تخریب دیسک بین مهره‌ای بیشتر با درد کمر و گردن همراه است که به‌عنوان یک نوع معلولیت از آن یاد می‌شود. با وجود اینکه نتایج شناخته شده‌ای از فرآیند آبشاری تخریب دیسک بین مهره‌ای موجود است، اما درمان این بیماری هنوز به عمل‌های جراحی و روش‌های پیشگیرانه‌ای محدود شده است که قابلیت معکوس‌زایی بیماری و یا حفظ و بازگرداندن بافت دیسک بین مهره‌ای را ندارند. در طول دهه گذشته، طب ترمیمی با استفاده از تزریق سلول‌های دیسک بین مهره‌ای، کندروسیت‌ها یا سلول‌های بنیادی، پژوهش‌های گسترده‌ای را بر روی مدل‌های حیوانی مختلف مبتلا به دیسک بین مهره‌ای انجام داده است که این پژوهش‌ها، تا مطالعات پیش‌بالینی بر روی درمان بیماری‌های مختلف ستون فقرات پیشرفت کرده است. با وجود اینکه نتایج اولیه، تاثیرات مثبت روش تزریق سلولی را در زمینه بازسازی دیسک بین مهره‌ای نشان داده است، اما پژوهش‌های پایه‌ای دقیقی که بر روی سلول‌های دیسک بین مهره‌ای و اکوزیست آن‌ها صورت پذیرفته است حاکی از آن می‌باشد که سلول‌های پیوند شده قادر به حیات نبوده و توانایی سازگاری با اکوزیست بدون شریان دیسک بین مهره‌ای را ندارند. جهت افزایش احتمال موفقیت در این روش درمانی، می‌بایستی موارد استفاده از این روش‌ها و بیمارانی که از این روش‌ها بیشترین بهره را کسب می‌نمایند به‌خوبی تعریف شوند. فایق آمدن بر این مشکلات تنها با تمرکز بر روی پژوهش‌های آزمایشگاهی و بالینی میسر خواهد بود.

کلمات کلیدی: سلول درمانی، دیسک بین مهره‌ای، سلول‌های بنیادی، بازسازی دیسک بین مهره‌ای.

مقدمه

کمر درد یکی از علل اصلی ناتوانی در کشورهای در حال توسعه است که امروزه، بیش از ۶۳۲ میلیون نفر به آن دچار می‌باشند. این بیماری، تاثیر زیادی در افزایش آسیب‌های اجتماعی بر روی بیماران و خانواده‌های آن‌ها داشته و همچنین هزینه‌های هنگفت اقتصادی را بر بودجه‌های درمان و سلامت کشورها تحمیل می‌نماید. هزینه سالیانه کمر درد بیش از ۵۰۰ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود.[۱] نتایج حاصل از مطالعات نشان داده است که ۷۵ تا ۸۰٪ مردم تجربه کوچکی از بیماری کمر درد را در برخی از مراحل شیوع آن، در طیف ۱۵ تا ۴۵٪ خواهند داشت.[۲و۳] احتمال انزوال (Degeneration) شدید دیسک با افزایش ۲٪ در بیماران مبتلا به کمر درد همراه است، اما با وجود این که این ارتباط قوی بین درد و تحلیل دیسک وجود دارد ولی در تمامی بیماران مبتلا، مدارک رادیولوژی علایم را نشان نمی‌دهند.[۴] درد گردن و پایین کمر بیشتر با انزوال دیسک بین مهره‌ای (Intervertebral disc degeneration, IVDD) ارتباط دارد. دیسک بین مهره‌ای (Intervertebral disk, IVD)، بافت غضروفی است که به اجسام مهره‌ای اتصال دارد که حدود یک‌سوم طول پشت (ستون فقرات) را در بر می‌گیرد.[۴] دیسک‌های بین مهره‌ای به‌دلیل اینکه باعث ثبات و پایداری اجزای بدن می‌گردند، برای عملکرد ستون فقرات اهمیت فراوانی دارند، درحالی‌که امکان حرکت بین مهره‌ها را نیز ایجاد می‌نمایند.[۵] همچنین، پیچیدگی ساختاری دیسک بین مهره‌ای نیز این

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

امکان را فراهم می‌سازد که این اندام، قادر به جذب و تعادل وزن و فشارهای حاصل از فعالیت‌های فیزیکی بخش‌های دیگر بدن باشد. دیسک بین مهره‌ای از یک هسته ژلاتینی غنی از پروتئوگلیکان آبدوست (قسمت نرم و ژلاتینی هسته (NP)) که توسط یک حلقه کلاژنی احاطه شده است (قسمت سخت پوسته (AF)) و صفحات انتهایی استخوانی و غضروفی تشکیل شده است که این صفحات، دیسک‌ها را از مهره‌ها جدا می‌کنند.[۶] بالاترین فشار اسمزی وارد شده به درون بخش هسته‌ای دیسک، توسط حلقه تنگ Lamellate Fibrosus ایجاد می‌شود که امکان جذب نیروهای فشرده و عظیم را برای دیسک بین مهره‌ای فراهم می‌سازد.[۷] سلول‌های مناطقی خاص، ترکیبات ماتریکس خارج سلولی دیسک بین مهره‌ای را تولید نموده و تعادل بافتی (همئوستازی) آن‌را حفظ می‌نماید. در دیسک‌های بین مهره‌ای جوان و نابالغ انسان، سلول‌های بخش هسته دیسک بین مهره‌ای به‌عنوان Notochordal معرفی شده‌اند، نامی که منشا تکوینی آن‌ها را منعکس می‌نماید. سلول‌های Notochordal دارای یک مورفولوژی متمایز بوده و سلول‌های بزرگی هستند که حاوی واکوئل می‌باشند. بااین‌حال، این سلول‌ها در هنگام بلوغ و پیری، سلول‌های کوچک‌تر و شبیه به سلول‌های غضروفی را تشکیل خواهند داد که به‌طور عمده به‌عنوان سلول‌های قسمت هسته دیسک بین مهره‌ای یا سلول‌های نوکلئوس پالپوزوس شناخته می‌شوند. سلول‌های قسمت پوسته دیسک بین مهره‌ای یا سلول‌های فیبروسوس آنولوس از لحاظ مورفولوژی شبیه به فیبروبلاست‌ها هستند و سلول‌های موجود در انتهای صفحه کندروسیت‌ها را تشکیل می‌دهند.[۸و۹] بااین‌حال، فعالیت‌های آنابولیک و کاتابولیک سلول‌های دیسک بین مهره‌ای به‌صورت طبیعی تعادل داشته و این تعادل می‌تواند فشارهای اضافی و بیش از حد یا دیگر محرک‌ها را تغییر دهد و یک آبشار تخریب‌کننده را آغاز نماید. از جمله مهمترین عوامل تاثیرگذار در تخریب و تحلیل دیسک بین مهره‌ای، خطرات حاصل از عوامل ژنتیکی است که می‌تواند توسط ترومای مکانیکی، آسیب‌ها، دخانیات، اضافه وزن و پیری تغییر یابد.[۱۰-۱۲] افزون بر این، مطالعات تصویربرداری نیز گویای وجود ارتباط بین انزوال دیسک بین مهره‌ای و شدت کمر درد می‌باشد.[۱۳و۱۴] در مقابل، اگرچه، همه افراد مبتلا به انزوال دیسک بین مهره‌ای تمامی علایم این بیماری را نشان نمی‌دهند اما پیشرفت تدریجی این بیماری بخشی از دوره طبیعی پیری در نظر گرفته می‌شود.[۱۵و۱۶] باور بر این است که درد همراه با تخریب دیسک بین مهره‌ای با واکنش‌های التهابی و درد ایجاد شده در اطراف عناصر عصبی ارتباط دارد و توسط اختلال عملکرد دیسک بین مهره‌ای آغاز می‌شود.[۱۷] در پاسخ به التهاب و تخریب، رشد (رویش درونی) عصب و شریان‌ها درون دیسک بین مهره‌ای بدون شریان، از لایه‌های بیرونی قسمت پوسته دیسک شروع شده و اتفاق می‌افتد و به قسمت هسته دیسک بین مهره‌ای گسترش می‌یابد.[۱۸-۲۱] درد ایجاد شده با منشا دیسک بین مهره‌ای، تنها مشکل بالینی ناشی از انزوال دیسک بین مهره‌ای نمی‌باشد. عدم تعادل همئوستازی که کاتابولیسم را نیز با خود به همراه دارد، توسط بیان افزایش یافته آنزیم‌های تخریب‌کننده ماتریکس خارج سلولی و واسطه‌های آن‌ها مشخص می‌شود و منجر به تخریب ماتریکس خارج سلولی همراه با از دست دادن احتمالی ارتفاع دیسک شده و پوشش ساختاری دیسک بین مهره‌ای را تخریب می‌نمایند. این پوشش ساختاری، عملکرد طبیعی و استحکام و ثبات، بخش متحرک (یک واحد ساختاری متشکل از دیسک بین مهره‌ای، مفاصل فاست (Facet)، و اجسام مهره‌ای مجاور) را حفظ نموده و تغییر در آن، منجر به آرتریت مفصل فاست، تشکیل خار و دفرم شدن اجسام مهره‌ای می‌شود. این فرآیند مسئول بسیاری از شرایط بحرانی است که در تخریب ستون فقرات، شامل تنگی کانال کمری و گردنی، اسپوندیلولیستزیس و حتی اسکولیوز و کیفوز صورت می‌پذیرد. این شرایط، بیشتر با آسیب دردناک (شامل فشار مستقیم یا غیرمستقیم به اعصاب) و یا محدود شدن تحرک فرد مبتلا همراه است که در نهایت به ناتوانی شدید منجر می‌گردد.[۲۲و۲۳] پیشگیری و جلوگیری کامل از انزوال دیسک بین مهره‌ای در دوره پیری بسیار مشکل می‌باشد. روش‌های پیشگیرانه موجود، با کاهش درد همراه است و شامل توصیه به ایجاد تناسب اندام و جلوگیری از ایجاد فشار بیش از حد بر روی ستون فقرات می‌باشد. برای تشخیص، پزشکان بر روی رادیوگرافی و تصویرسازی تشدید مغناطیسی (Magnetic Resonance Imaging, MRI) تکیه دارند، بااین‌حال، این روش‌ها، تغییرات صورت پذیرفته در سطح سلولی را نشان نمی‌دهد. درمان‌های موجود، به‌طور عمده مبتنی بر علایم و نشانه‌ها هستند و هیچ روش درمانی، به‌تنهایی نمی‌تواند همئوستازی سلول دیسک بین مهره‌ای را به‌طور مستقیم کنترل نماید. درمان پیشگیرانه (قدیمی–سنتی)، می‌تواند تنها به‌صورت غیرمستقیم باعث شروع خودترمیمی شود، درصورتی‌که درمان‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

مبتنی بر جراحی، قادرند به هر دوی ساختار عناصر عصبی و بخش حرکتی بپردازند. آرتروپلاستی کامل دیسک، می‌تواند بخش حرکتی را حفظ نماید، بااین‌حال، نتایج بلندمدت این روش‌های مبتنی بر جراحی، هنوز هم همراه با ابهام می‌باشد و مهمتر از آن، این‌که جایگزینی دیسک و یا تلفیق (Fusion) قطعات حرکتی باعث درمان پاتولوژی تخریب دیسک بین مهره‌ای نمی‌شود.[۲۴] افزون بر این، احتمال تخریب بخش‌های مجاور، پس از عمل‌های جراحی متصل‌کننده قطعات پشت سر هم افزایش می‌یابد، صرف‌نظر از سن و حذف بافت هسته دیسک بین مهره‌ای در طول دیسکتومی که باعث تسهیل تخریب می‌گردد (این عمل ممکن است باعث تخریب بخش‌های مجاور نیز گردد).[۲۵و۲۶] بنابراین تقاضای زیادی جهت درمان مشکلات تخریبی دیسک بین مهره‌ای با هدف بازگرداندن همئوستازی آن وجود دارد. یکی از روش‌های درمانی که امید فراوانی را در مطالعات پیش‌بالینی فراهم ساخته است سلول درمانی است.

یکی از مهمترین ویژگی‌های انزوال دیسک بین مهره‌ای، کاهش در تعداد سلول‌های عملکردی و کاهش در بقای آن‌ها می‌باشد.[۲۷و۲۸] به‌کارگیری سلول‌ها از محیط اطراف به افزایش قابلیت بقای سلولی منجر می‌شود. سلول‌های عملکردی یکی از ارکان فرآیند ترمیم یک اندام محسوب می‌گردند. وجود این سیستم حفظ تعادل، در حال حاضر در دیسک بین مهره‌ای در حیوانات نشان داده شده است. به‌عنوان نمونه، در کشت کامل اندام دیسک بین مهره‌ای گاو در شرایط Ex Vivo، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با منشا غیرخودی حیوان در سراسر صفحات انتهایی مهاجرت کردند. این کار تحت شرایط تحریک‌شده جهت تخریب دیسک بین مهره‌ای با وجود مواد غذایی محدود، بارگیری با فراوانی زیاد و یا روش سوراخ کردن با سوزن پس از حادثه در دیسک بین مهره‌ای، افزایش می‌یابد.[۲۹و۳۰] افزون بر این، سلول‌های دیسک بین مهره‌ای، به فرآیند تخریب تحریک‌شده توسط رهاسازی مولکول‌های جاذب شیمی همچون لیگاند ۵ کموکین-CC (CCL5 که RANTEs نیز نامیده می‌شود) و لیگاند ٦ کموکین-CXC (CXCL6) که توسط سلول‌های اگزوژن صورت می‌پذیرد، پاسخ می‌دهند.[۳۱] کموکین‌های مشابه، CCL2، CCL7 و CCL8 در دیسک بین مهره‌ای تخریب‌شده انسان یافت می‌شود.[۳۲] مطالعه دیگری در دیسک بین مهره‌ای از چندین گونه (خرگوش، موش، خوکچه و انسان) نشان داد که، زمانی که ۵-برومو ۲- دئوکسی یوریدین نشاندار شده به‌صورت پویا جهت بررسی فعالیت سلول‌های پیش‌ساز در داخل بدن حیوان مورد استفاده قرار گرفت، سلول‌های دارای -برومو ۲- دئوکسی یوریدین با نشانگرهای سلول‌های پیش‌ساز (همچون لوکوس عصبی ساز پروتیین همولوگ Notch1) هم بیان شدند. پروتیین دلتا مانند یک، پروتیین دندانه‌دار-یک، Ki-67 و Stro-1 در هر دو بخش هسته و پوسته دیسک بین مهره‌ای قرار داشتند.[۳۳] همچنین مطالعه‌ای دیگر نشان داد که پس از چند روز، بسیاری از سلول‌های نشاندار شده با -برومو ۲- دئوکسی یوریدین، در قسمت پوسته دیسک بین مهره‌ای، در منطقه مرزی رباط بیرونی و ناحیه پریکوندریوم مشاهده می‌شوند که نشان‌دهنده حضور و نزدیکی این سلول‌ها به جریان خون در بیرونی‌ترین منطقه حلقه می‌باشد اما تعداد این سلول‌ها بیش از هفته‌های بعدی کاهش می‌یابد، در نتیجه یک الگوی شبیه به اکوزیست (Niche) سلول‌های بنیادی را نشان می‌دهند. مطالعه بیشتر توسط همان گروه تحقیقاتی، یک چرخه مهاجرت را برای سلول‌های نشاندار شده با -برومو ۲- دئوکسی یوریدین از طریق صفحه اپی فیز به‌سمت قسمت بیرونی پوسته دیسک بین مهره‌ای نشان می‌دهد.[۳۴] در مجموع، اگر چه مهاجرت سلول‌های خارجی از طریق عروق و شریان‌ها رخ می‌دهد اما طبیعت بدون شریان دیسک بین مهره‌ای هنوز هم، چالش عمده‌ای را در شروع رشد و گسترش به‌کارگیری سلول‌ها ایجاد می‌نماید. با این وجود، استفاده از یک سیستم به‌کارگیری سلول با منشا غیرخودی در مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی نشان داد که تعدادی از سلول‌ها، به‌دلیل فقدان عروق از مناطق دیگر همانند مغز استخوان به دیسک بین مهره‌ای مهاجرت می‌کنند.[۳۵و۳۶]

شواهد گویای آن است که سلول‌های پیش‌ساز دیسک بین مهره‌ای و یک سیستم سلول بنیادی، در بازسازی دیسک بین مهره‌ای می‌توانند دخیل باشند. در محیط‌های کشت سلولی برگرفته از بخش هسته، پوسته و صفحه انتهایی دیسک بین مهره‌ای، سلول‌هایی با ویژگی پلاستیکی و چسبنده و همچنین سازگار با سلول‌های بنیادی مزانشیمی شامل +CD105، +CD73، +CD90، -CD45، -CD34، -CD14، -CD11b، -CD79، -CD19 و -HLADR شناسایی شده‌اند.[۳۷-۳۹] برخی از این سلول‌ها، توانایی تمایز به چند رده سلولی و قابلیت خودترمیمی خود را حفظ نموده‌اند، اما تعدادی از سلول‌های بنیادی، مخصوص بافت بوده و توانایی آن‌ها جهت بازسازی بدون محدودیت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

می‌باشد (به‌ویژه در وضعیت بیماری).[٤٠] این، الگویی واقعی برای سلول‌های دیسک بین مهره‌ای می‌باشد. یک مطالعه در سال ۲۰۱۲ نشان داد که پیش‌سازهای ویژه دیسک بین مهره‌ای با افزایش سن و ابتلا به انزوال دیسک بین مهره‌ای ضعیف می‌شوند.[٤١] همین مطالعه، نشان داد که کلون‌های مشتق‌شده از جمعیت‌های سلولی پیش‌ساز، در مقایسه با سلول‌های فاقد توانایی بیان مارکرهای سطح سلولی، قابلیت بیان گیرنده TIE-2 و گنگلوسید GD2 را که باعث ایجاد توانایی عظیمی در تشکیل کلونی‌های کروی، فرآیند تکثیر سلول، تولید ماتریکس خارج سلولی، ظرفیت تمایز به چند رده سلولی در شرایط آزمایشگاهی و بدن موجود زنده و توانایی خود ترمیمی می‌شوند، را دارا می‌باشند. گفتنی است که سلول‌های +TIE2 انسانی به‌عنوان پیش‌سازهای سلول‌های بیان‌کننده TIE2 و GD2 کشف شدند و بیان محرک سیگنال CD24 به‌عنوان یک مارکر پایین دستی شناسایی شد، تغییر در بیان این سه مارکر، تعیین‌کننده تمایز یک‌طرفه و غیر قابل برگشت به سلول‌های بخش هسته دیسک بین مهره‌ای می‌باشد.[٤٢] کشف TIE2 انسانی و GD2 به‌عنوان نشانگرهای سلول‌های پیش‌ساز دیسک بین مهره‌ای، این امکان را فراهم آورد تا بتوان حدود تخریب دیسک را توسط ارزیابی کمی تعداد و عملکرد این سلول‌های پیش‌ساز مورد بررسی قرار داده و پیشنهاد احتمال استفاده از روش‌های درمانی، جهت تحریک سلول‌های پیش‌ساز دیسک بین مهره‌ای و یا سلول‌های بنیادی چند توان از منابع دیگر به‌منظور تمایز به سلول‌های پیش‌ساز قسمت هسته دیسک بین مهره‌ای را مطرح نمود. تا به امروز، تنها در شرایط آزمایشگاهی، داده‌هایی در مورد فعال‌سازی سلول‌های پیش‌ساز بخش هسته دیسک بین مهره‌ای انسان با منشا غیرخودی وجود دارند. همچنین، مطالعاتی که TIE2 انسانی را به‌عنوان مارکر سلول‌های سطحی شناسایی کرده است، گزارش کردند که سلول‌های +TIE2 انسانی، قابلیت آپوپتوز کمتری داشته و تشکیل کلونی در آن‌ها به‌وسیله تحریک با ANG-1 در کشت سلول‌های پیش‌ساز بخش هسته دیسک بین مهره‌ای آغاز و تهییج می‌شود.[٤١] این یافته‌ها پیشنهاد می‌نماید که سیگنال حاصل از ANG-1- TIE2، اکوزیست (Niche) سلول‌های پیش‌ساز را در دیسک بین مهره‌ای انسان تنظیم می‌کند، بااین‌حال، تلاش برای تحریک سلول‌های +TIE2 انسانی، جهت ترمیم دیسک بین مهره‌ای ادامه دارد. اما در مورد دیسک بین مهره‌ای آسیب دیده و پیر، فرآیند ترمیم می‌تواند، توسط عدم وجود سلول‌های بنیادی کافی محدود گردد. در مطالعه دیگری، به بررسی قابلیت چندتوانی سلول‌های پیش‌ساز برگرفته از قسمت هسته دیسک بین مهره‌ای مدل حیوانی (سگ) پرداخته شد.[٤٢] این سلول‌های پیش‌ساز، مارکرهای سلول‌های بنیادی همچون SOX2، POU5F1، NANOG، PROMININ-1 (CD133)، NESTIN و CD56 را بیان نمودند اما در میزان بیان ژن NANOG با سلول‌های بنیادی مزانشیمی اختلاف داشتند. سلول‌های پیش‌ساز بخش هسته دیسک بین مهره‌ای، قادر به تمایز به رده‌های غضروفی، چربی و عصبی در شرایط آزمایشگاهی بوده و توانایی تمایز به الیگودندروسیت‌ها، نورون‌ها و سلول‌های پیش‌ساز ویژه آستروگلیالی را نیز در شرایط بدن موجود زنده دارند، که این یافته نشان می‌دهد که این سلول‌ها چندتوان هستند. مطالعه دیگری که بر روی انسان انجام شد، نشان داد که دیسک‌های بین مهره‌ای تخریب شده، دارای جمعیت سلولی پیش‌سازی هستند، که قادر به بیان مارکرهای چندتوان از جمله POU5F1 و تنظیم‌کننده‌های سرنوشت سلولی همچون Notch1 به‌همراه مارکرهای ویژه سلول‌های بنیادی مزانشیمی (CD105, CD90 ,STRO-1) می‌باشند. افزون بر این، در مطالعه‌ای، افزایش بیان این نشانگرها در سلول‌های دیسک بین مهره‌ای آسیب دیده که در محیط شرطی سلول‌های بنیادی مزانشیمی کشت شده بودند، تایید شد و دلیل این افزایش بیان، به فرآیند ترمیم از طریق سیگنال‌دهی پاراکرین حاصل از فاکتورهای محلول مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی ربط داده شده است.[٤٣] مطالعه‌ای در زمینه قابلیت بقا، رشد سلولی و بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سلول‌های تنها در مقابل سلول‌های مجتمع از دیسک بین مهره‌ای ۹۵ بیمار تحت جراحی انجام شده است. بااین‌حال، جمعیت +CD73، +CD90، +CD105 در دیسک بین مهره‌ای موجود می‌باشد و میزان فراوانی این سلول‌ها، بین سلول‌های دیگر، به‌صورت منفرد و مجتمع متفاوت می‌باشد.[٤٤]

اثرات تزریق سلول‌های زنده به دیسک بین مهره‌ای آسیب دیده، با استفاده از روش‌های مختلفی مورد مطالعه قرار گرفته است.

۵۷ پژوهش پایه‌ای شناسایی شد که در آن‌ها به آزمایشات سلول درمانی در حیوانات کوچک مانند موش مورد بررسی قرار گرفته‌اند.[٤٩-٤٥] همچنین در موش صحرایی،[٥٠] خرگوش،[٥١] خوکچه،[٥٢و٥٣] مطالعات مختلفی صورت پذیرفته است. در طی پژوهشی بر روی حیوانات

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

بزرگ مانند سگ،[۵۴] میمون Rhesus،[۵۵] خوک،[۵۶] تحقیقاتی گسترده انجام شده است. در مطالعاتی هم به گوسفند[۵۷و۵۸] و بز[۵۹] پرداخته شده بود. در این مدل‌های حیوانی، دیسک بین مهره‌ای به‌طور عمده توسط روش‌های آسیب‌رسانی عمدی همچون ایجاد یک سوراخ یا شکاف بر روی حلقه (با یا بدون) نوکلئوتمی (هسته‌زدایی) که به موجب آن بخشی از هسته توسط آسپیره کردن با یک سوزن یا پانچ حذف شده است و یا تخریب ماتریکس خارج‌سلولی قسمت هسته دیسک بین مهره‌ای توسط تزریق عوامل بیوشیمیایی همچون کندروایتیناز ABC مورد آسیب قرار گرفت.[۶۰و۶۱] پیش از شروع تخریب، این حیوانات دارای دیسک بین مهره‌ای سالم و قابلیت تامین مواد غذایی و ریز محیط سلولی طبیعی بودند،[۵۵] درحالی‌که در یک انسان مبتلا به یک آسیب دیسک بین مهره‌ای، این شرایط وجود نداشته و شرایط به مراتب پیچیده‌تر از این بوده و شامل تغییرات مختلف تخریبی می‌باشد. هنوز بحث بر سر این موضوع وجود دارد که آیا این مدل‌های حیوانی مبتلا به آسیب دیسک بین مهره‌ای برای ارزیابی درمانی بر روی بیماری‌های انسان مناسب هستند یا خیر؟

تنوع در نوع سلول‌ها و منابع سلولی مورد استفاده در مطالعات انجام‌شده، موضوع قابل بحث دیگری در پژوهش‌های سلول درمانی جهت ترمیم دیسک بین مهره‌ای آسیب‌دیده می‌باشد.[۳] بیشتر مطالعات، از سلول‌های مشتق از دیسک بین مهره‌ای (سلول بخش هسته یا ترکیبی از سلول‌های هسته و پوسته) و یا سلول‌هایی که دارای یک ماتریکس خارج سلولی (شبیه به آن چیزی که در سلول‌های دیسک بین مهره‌ای وجود دارد) همچون کندروسیت‌ها هستند و یا از دیگر بافت‌های غضروفی یا سلول‌های بنیادی با توان تمایزی به رده غضروفی استفاده نمودند.

از ۵۷ مطالعه‌ای که بر روی مدل‌های حیوانی انجام پذیرفته است، ۱۷ مطالعه بر روی پیوند بافت یا سلول‌های مشتق از دیسک بین مهره‌ای بوده است. نتایج حاصل از این ۱۷ مطالعه نشان می‌دهد که پیوند سلول‌های مشتق از دیسک بین مهره‌ای و بافت هسته دیسک بین مهره‌ای، فرآیند انزوال پیش‌رونده را به تاخیر انداخته و در برخی موارد، بازسازی را در دیسک بین مهره‌ای آسیب‌دیده در مدل‌های حیوانی ترویج و آغاز می‌نماید. این اثرات، توسط تجزیه و تحلیل رادیوگرافیک ارتفاع دیسک بین مهره‌ای، MRI وزنی T2، الگوی هیستولوژی، ایمونوهیستوشیمی کلاژن نوع II و پروتئوگلیکان و آنالیز بیان ژن مورد بررسی قرار گرفتند. صرف‌نظر از این اثرات مثبت پیوند سلول دیسک بین مهره‌ای، بسیاری از سوالات هنوز به قوت خود باقی مانده است. به‌عنوان نمونه، ۱۰ مطالعه، از مدل خرگوشی مبتلا به آسیب در دیسک بین مهره‌ای واجد سلول‌های هسته دیسک بین مهره‌ای طبیعی (که دارای ویژگی‌های مورفولوژیک سلول‌های Notochordal بودند) استفاده نمودند. این‌که آیا ماتریکس خارج سلولی بخش هسته دیسک بین مهره‌ای (غنی از سلول‌های Notochordal) جهت بازسازی یک انزوال دیسک بین مهره‌ای مورد نیاز است یا خیر حقیقتی است که هنوز در ابهام مانده است. یکی دیگر از سوالات از این واقعیت ناشی می‌شود که بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که پیوند سلولی به بیماران مبتلا به انزوال دیسک بین مهره‌ای، باعث افزایش تولید کلاژن نوع II می‌گردد اما باعث تولید هیچ‌گونه پروتئوگلیکانی نمی‌شود.[۶۱-۶۴] کلاژن نوع II، یکی از ترکیبات ماتریکس خارج سلولی بخش هسته دیسک بین مهره‌ای می‌باشد اما پروتئوگلیکان، جز مهمترین ترکیب برای دستیابی به هیدراسیون دیسک بین مهره‌ای تخریب شده می‌باشد.

در مطالعه‌ای دیگر، اثر بازسازی و ترمیم پیوند سلول‌های حاوی بافت هسته دیسک بین مهره‌ای آلوژن و ماتریکس خارج سلولی، با تزریق پراکنده به‌صورت آنزیمی مقایسه شد و سلول‌های هسته دیسک بین مهره‌ای به‌تنهایی کشت داده شدند و هیستولوژی نشان داد که پیوند این سلول‌ها، اثر بازسازی‌کننده مناسبی را به‌همراه دارد.[۶۲] این یافته‌های مهم، نشان می‌دهد که نه تنها قابلیت حیاتی سلول بلکه محل قرارگرفتن (وجود) ماتریکس خارج سلولی نیز در رسیدن به اثرات حداکثری اهمیت دارد. اگر چه سلول درمانی به‌وسیله تزریق سلول‌ها تا مطالعات آزمایشاتی بالینی ادامه پیدا کرده است، اما هنوز هیچ‌کدام از این مطالعات نتوانسته‌اند به پیوند ماتریکس خارج سلولی معمول سلول ختم شوند. ارزیابی دقیق ترکیبات موجود در ماتریکس خارج سلولی سنتز شده پس از پیوند سلول، می‌بایستی به‌منظور اطلاع در مورد انتخاب مناسب‌ترین سلول‌های قابل اهدا صورت پذیرد.[۶۲]

پیوند سلول‌های متعهد از منابع دیگر، غیر از دیسک بین مهره در مدل‌های تخریب‌شده دیسک بین مهره‌ای، در حال ارزیابی می‌باشد. در یک مدل خرگوشی، کندروسیت‌های غضروف گوش خارجی به دیسک بین مهره‌ای آسیب‌دیده تزریق شده و ماتریکس خارج سلولی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

را در قسمت هسته دیسک تولید نمودند.[۶۵] در یک مدل خوکی مبتلا به آسیب دیسکی، کندروسیت‌های غضروف جوان زانو، پس از پیوند به‌صورت In vivo در بدن موجود، زنده مانده و ماتریکس خارج سلولی غنی از کلاژن نوع II را تولید نمودند. از بین ۵۷ مطالعه‌ای که با هدف درمان سلولی پیش‌بالینی تا به‌حال انتشار یافته‌اند، ٤٠ مطالعه به ارزیابی پتانسیل ترمیمی و بازسازی‌کننده سلول‌های بنیادی یا سلول‌های پیش‌ساز پرداخته است.[٦٦]

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، بافت چربی[٦٧] و یا بافت سینوویال زانو در مدل‌های حیوانی کوچک و بزرگ در حال مطالعه، جهت ارزیابی ترمیمی مورد استفاده قرار گرفته و اثرات آن‌ها بر روی انزوال دیسک بین مهره‌ای در حال مطالعه می‌باشد. به‌عنوان نمونه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌بایستی، جهت کسب نقش سلول‌های هسته دیسک بین مهره‌ای تمایز پیدا کنند یا می‌بایستی، القای سلول‌های خارجی دیسک بین مهره‌ای را شروع کنند، بنابراین، این سلول‌ها باعث فراهم آوردن امکان تسهیل در اثرات ضدکاتابولیک و ضدالتهابی بر روی دیسک آسیب‌دیده می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای پتانسیل بالایی هستند، که توسط کمک به تولید ماتریکس خارج سلولی در اکوزیست دیسک بین مهره‌ای، به درخواست‌های محیط بومی طبیعی در دیسک تخریب‌شده پاسخ می‌دهند. به‌طورکلی، این مطالعات، ارتفاع ترمیم دیسک بین مهره‌ای را با ارزیابی رادیوگرافی، هیستولوژی بهبودیافته و میزان شدت سیگنال وزنی T2 بر روی MRI یا بیان نسبی ژن و محتوای ماتریکس خارج سلولی، گزارش داده‌اند. سلول‌های بنیادی دیگر همچون سلول‌های بنیادی بویایی و پیش‌سازهای غضروفی مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی مورین نیز، به‌منظور شناسایی قابلیت درمانی و بازسازی دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.[٦٨]

مطالعات اندکی، اثرات این دو نوع سلول را مقایسه نموده‌اند. یک مطالعه بر روی خرگوش از تصویربرداری استفاده نمود، که در این مطالعه آنالیز بیان ژن و هیستولوژی در زمینه اثرات پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقایسه با اثرات پیوند سلول‌های هسته دیسک هیچ‌گونه تفاوتی را بین قابلیت ترمیمی دو سلول نشان نداد.[٦٩] همچنین، پیوند سلول‌های مشتق از دیسک بین مهره‌ای و پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی، اثرات مشابهی را در مدل خوکی نشان داده است.[۵۳] یک بررسی جداگانه با استفاده از یک مدل خوکی، به مقایسه سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلوژن و کندروسیت‌های جوان پرداخت و در آن، در مورد خصوصیات زنده ماندن سلول و تولید ماتریکس خارج سلولی، در مدل پیوند شده با کندروسیت‌های جوان نتایج بهتری مشاهده شد.[۷۰] پژوهش‌گران بر این باورند که کندروسیت‌های متعهد شده در محیط بدون شریان خونی دیسک بین مهره‌ای در زمینه قابلیت حیات سلولی و بقا، بهتر و مناسب‌تر می‌باشند.

مطالعاتی که به ارزیابی سلول‌های آلوژن یا پیوند زنوژن پرداخته‌اند، پیشنهاد می‌نمایند که پیوند اتولوگ جهت درمان بیماران مبتلا به IVDD ضروری نمی‌باشد.[۷۱] در حمایت بیشتر از این استراتژی، IVD به‌دلیل فقدان شریان عصبی، از لحاظ رد ایمنی حفاظت شده می‌باشد، که در نتیجه ممکن است در برابر واکنش سیستم ایمنی بدن در برابر سلول‌های خارجی مصونیت داشته باشد.

در مطالعات بالینی، از سیستم‌های سلول رسانی مختلفی استفاده شده است. بااین‌حال، در برخی از مطالعات، پیوند سلولی بدون استفاده از داربست، موفقیت‌آمیز بوده است.[۷۲] نشت سلول از جایگاه تزریق، همیشه خطرناک است. افزون بر این، افزایش در تشکیل استئوفیت، با کمبود سلول در پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان آلوژن به خرگوش، گزارش شده است.[۵۸] همچنین، برخی از مطالعات، از داربست‌ها جهت افزایش خصوصیات ترمیمی سلول‌های پیوند شده، استفاده کرده‌اند.[۷۳]

با این‌که شواهد افزایش‌یافته‌ای از مطالعات تحقیقاتی پیش‌بالینی در مدل‌های حیوانی یا مطالعات سلولی در شرایط In vitro وجود دارد، مشکل اصلی جهت داشتن سلول درمانی موفق جهت بازسازی IVD این است که آیا سلول‌های مورد استفاده، حتی با کمک سلول‌های بنیادی دارای عملکرد بالا می‌توانند سازگار شده و برای یک زمان منطقی در جهت کاهش بیماری، درون اکوزیست استثنایی IVD انسان قرار گیرند یا خیر؟. یک عنصر بحرانی و مهم جهت دستیابی به بازسازی بافت طبیعی، مرتبط با درک وقایع بیولوژیکی مورد نیاز برای انجام فرآیند بازسازی در هر بافت می‌باشد. تا به امروز، یافته‌های تحقیقاتی مهم و متفاوتی، اکوزیست IVD را تعیین نموده است، که نشان می‌دهد ریزمحیط منحصر به فرد و شبکه‌های ارتباطی، به سلول‌های IVD قابلیت سکونت بخشیده است.[۷٤] در میان

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

ویژگی‌های اکوزیست IVD، همچون وجود تعداد پایین سلول، تنش مکانیکی بالا، فشار اسمزی بالا و pH پایین، ویژگی غیرشریانی بودن، یکی از مهمترین و اساسی‌ترین ویژگی آن‌هاست. در بیشتر اندام‌های بزرگ، بازسازی بافت در فرآیندهای سلولی پیچیده شامل شروع التهاب همراه با فاکتورهای آنابولیک، مرگ ذاتی سلول و تمایززدایی، تکثیر سلول‌های سکونت‌یافته، استخدام و به‌کارگیری سلول‌ها با منشا خارجی، ترشح فاکتورهای آنابولیک و سازمان‌دهی دوباره ماتریکس خارج سلولی دخیل است. درحالی‌که این وقایع به‌طور موثر در بافت‌های شریان‌دار رخ می‌دهند، به وقوع پیوستن این وقایع در اکوزیست IVD بدون شریان (جایی که تامین مواد، محدود شده و با افزایش سن کاهش می‌یابد) تغییر می‌یابد. مطالعات کلاسیک که مواد غذایی یا غلظت‌های متابولیتی را در IVD انسان اندازه‌گیری کرده‌اند، نشان دادند که انتقال مواد غذایی و ترشح متابولیت‌ها در IVD به‌صورت اساسی توسط انتشار از رگ‌های مویینه‌ای است که از اجسام مهره‌ای منشا گرفته و نفوذ آن‌ها از طریق صفحات زیرکندرال مجاور تا صفحه انتهایی تنظیم و سازمان‌دهی می‌گردد.[۷۵-۷۸] به‌دلیل شرایط محیط اطراف متابولیت–مواد غذایی، تعادل بین درصد عرضه مواد غذایی و تقاضا از سلول‌های IVD می‌تواند به‌طور اساسی بر روی عملکرد و قابلیت حیاتی سلول IVD تاثیر بگذارد. برخی از پژوهش‌گران هنوز در مورد احتمال موفقیت درمان‌های بیولوژیک با استفاده از فاکتورهای رشد یا سلول‌ها جهت بازسازی IVD شک دارند.[۷۹-۸۱] این نظرات از نگرانی‌هایی منشا می‌گیرد که فاکتورهای رشد و سلول درمانی می‌توانند به‌صورت غیرنرمال سلول‌ها را فعال کنند، بنابراین تقاضای افزایش‌یافته مواد غذایی، به‌صورت اضافی محیط متابولیت–موادغذایی را نامتعادل‌تر کرده و منجر به مرگ سلولی یا فعالیت کاهش یافته سلولی می‌گردد. با وجود این نظریات، پژوهش‌گران نشان دادند که سلول‌های IVD توانایی حیات و عملکرد در اکوزیست غیرشریانی را در یک روش منحصر به فرد کسب می‌نمایند. به‌صورت ویژه، سلول‌های هسته IVD، بیشتر از قسمت شریان‌دار، یک سیستم تنظیمی واحد را جهت حیات و سازگاری با هیپوکسی دارا می‌باشد. در سلول‌های هسته IVD، برخلاف بیشتر سلول‌های پستانداران، فاکتور القاکننده هایپوکسی– آلفا ۱ (HIF-1α) مستقل از غلظت اکسیژن بوده و این سازگاری متابولیک، گلیکولیز به‌عنوان یک منبع مهم انرژی را، کنترل می‌کند. افزون بر این، فرآیند پایدار نمودن مستقل از اکسیژن HIF-1X نیز جهت شروع گلیکولیز و بیان و فعالیت آغازگر اگریکان و پروتئوگلیکان‌های اصلی موجود در ماتریکس خارج سلولی هسته IVD، نشان داده شده است.[۸۲] تنظیم هایپوکسیک HIF نیز جهت مشارکت در حفظ ماتریکس خارج سلولی ویژه هسته IVD از طریق یک سیستم پیچیده تنظیمی دخیل در بیان بتا–یک و سه–گلوکورونیل ترانسفراز یک، فاکتور رشد بافت هم‌بند، سیندیکان–چهار و ژن‌های کدکننده کلاژن نوع دوم و فاکتورهای رونویسی SOX9، به‌خوبی مشخص شده است.[۸۳-۸۵]

افزون بر تنظیم نمودن انرژی متابولیسم و سنتز ماتریکس خارج سلولی، چرخه سیگنال‌دهی HIF-1α، قابلیت زنده ماندن را برای قسمت هسته دیسک بین مهره‌ای از طریق تنظیم ژن‌های هدف آن، کد کردن ژالکتین–سه و فاکتور رشدی اندوتلیال عروقی–A (VEGF-A) تنظیم می‌نماید.[۸۶-۸۸] به‌طرز چشمگیری فاکتور رگزای پرقدرت VEGF-A بیان بالایی را حتی در دیسک بین مهره‌ای غیر دژنره شده دارد.[۸۸] این یافته‌ها نمی‌تواند خیلی عجیب و غریب و قابل توجه باشد، بااین‌حال، باید توجه نمود که TIE2 انسانی و لیگاند ANG-1 آن، دیگر فاکتورهای رگزای پرقدرتی هستند که به‌طور عظیمی در دیسک بین مهره‌ای به‌عنوان فاکتورهای حیاتی بیان می‌شوند.[۸۹] اگرچه نتایج مثبتی از مطالعات حیوانی با استفاده از سلول‌های مشتق از IVD و بافت‌های مرتبط به آن به‌دست آمده است، بااین‌حال سازگارسازی سلول‌های IVD اهداکننده با منشا اتولوگ که دارای قابلیت حیات مناسبی هستند همچون فرآیند نمونه‌گیری سلول‌ها از IVD سالم، هنوز هم مشکل به‌نظر می‌رسد، به‌طوری‌که ممکن است فرآیند نمونه‌گیری، باعث آسیب رساندن به دیسک بین مهره‌ای سالم شود و از طرفی سلول‌های به‌دست آمده از دیسک بین مهره‌ای دژنره شده ممکن است قابلیت حیات مناسب و عملکرد قابل انتظار را نداشته باشند. در نتیجه، از منابع سلولی آلوژن یا زنوژن جهت حل این مشکل استفاده شده است.[۵۳]

بااین‌حال، در این موارد، افزون بر مشکلات اخلاقی، عدم داده‌های کافی نیز باعث اختلال در این امر شده است. مشابه با دیگر روش‌های طب ترمیمی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، به‌عنوان بهترین کاندید اهداکننده سلول در مطالعات کارآزمایی بالینی بازسازی IVD شناخته می‌شود که دلیل آن نیز قابلیت دسترسی آسان و توانایی فوق‌العاده تکثیری آن‌ها می‌باشد.[۹۰] با این‌که نتایج حاصل از مطالعات

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

بر روی مدل‌های حیوانی امیدوارکننده می‌باشد اما مشکلات جدی در رابطه با تمایز ناخواسته سلول‌های مورد استفاده به استئوفیت‌ها و پتانسیل تومورزایی برخی از منابع سلولی نمی‌تواند نادیده گرفته شود. سلول‌های بنیادی جنینی یا دیگر انواع سلول‌های بنیادی چندتوان همچون سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (IPSCs)، به‌دلیل قدرت تمایزی اشان نسبت به سلول‌های دیسک بین مهره‌ای مختلف همچون سلول‌های Notochordal، می‌توانند منابع بهتری از سلول‌های اهداکننده دارای عملکرد را فراهم کنند.

بدین‌منظور، در سال ۲۰۱۳، از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، جهت القای سلول‌های هسته دیسک بین مهره‌ای Notochordal استفاده شده است.[۹۱] با گسترش فن‌آوری‌های جدید همچون برنامه‌ریزی دوباره سلول، امکان تحریک سلول‌های بنیادی به فنوتیپ‌های سلول IVD شامل سلول‌های قسمت هسته دیسک بین مهره‌ای Notochordal یا سلول‌های کندروسیتی فراهم شده است. بررسی بیشتری جهت تعریف و تعیین مزیت‌ها و محدودیت‌های این سلول‌ها جهت استفاده در بازسازی IVD مورد نیاز می‌باشد. منابع سلولی غیر از سلول‌های IVD بالغ نیز می‌توانند نتایج ترمیمی بهتری را بر روی دیسک بین مهره‌ای تخریب‌شده نشان دهند، گرچه آن‌ها هنوز در انسان آزمایش نشدند و به‌دست آوردن این سلول‌ها نیز با مشکلاتی روبه‌رو است. کندروسیت‌های جوان آلوژنیک، دیگر نوع سلول تعهد یافته هستند که در آزمایشات بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.[۷۵]

با توجه به این‌که هنوز مشکلات در مورد چندتوانی سلول‌های بنیادی به‌طور کامل حل نشده است و از طرفی، کندروسیت‌ها از سلول‌های IVD متمایز بوده و ممکن است تمام ویژگی‌های عملکردی سلول‌های IVD را شامل نشوند، نیاز به جستجوی بیشتر در زمینه یافتن و استفاده از یک منبع سلولی بهتر، همراه با عوارض جانبی کمتر و کارایی بالاتر وجود دارد.[۹۰] همچنین، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز دارای برخی از خطرات همچون تبدیل شدن این سلول‌ها به طیف وسیعی از رده‌های سلولی دیگر می‌باشد. همچنین، نشت سلول از مکان پیوند می‌تواند دیگر خطرات احتمالی را شامل گردد.[۹۲] استفاده از سلول‌های دیسک بین مهره‌ای با منشا آلوژنی نیز ممکن است باعث مشکلاتی همچون ایجاد پاسخ ایمنی بدن میزبان شده و همچنین، مشکلات مرتبط با کشت و نگهداری و ذخیره سلولی نیز از یک طرف و قابلیت انتقال بیماری نیز از طرف دیگر، باعث ایجاد محدودیت‌های بیشتری جهت استفاده از آن‌ها شود.[۵۸] همچون موضوعاتی که پیشتر بحث شد، سوالاتی مرتبط با استفاده از سلول‌های IVD تعهدیافته، دیگر سلول‌های تعهدیافته یا سلول‌های بنیادی (اتولوگ، آلوژن یا زنوژن) باقی مانده است و بیشتر، این‌که آیا پیش شرط نمودن سلول‌های بنیادی جهت به‌دست آوردن نتایج ایمن و کارا مورد نیاز می‌باشد.

در نهایت، پاسخ به این سوالات به نتایج حاصل از آزمایشات بالینی به‌خوبی طراحی شده وابسته است. انزوال IVD توسط چندین فاکتور همچون استعداد ژنتیکی، سن، استرس مکانیکی، دخانیات و اضافه وزن تحت تاثیر قرار می‌گیرد. به‌دلیل اینکه تخریب دیسکی می‌تواند یکی از نتایج حاصل از فرآیند پیری باشد، شرایط دردناک و پاتولوژیک آن‌که ممکن است جهت سلول درمانی مناسب باشد هنوز به‌خوبی تعریف نشده است.[۹۰]

در حال حاضر، بسیاری از آزمایشات بالینی که بیماران مبتلا به کمردرد حاد را مورد هدف قرار می‌دهد، ممکن است به‌صورت مستقیم در نتیجه تخریب دیسک بین مهره‌ای ایجاد شود.[۹۳] تخریب دیسک بین مهره‌ای در صورت پیشرفت می‌تواند منجر به بیماری‌های تخریب ستون فقرات ثانویه همچون تنگی کانال نخاعی، اسپوندیلولیستز تخریبی و اوستئوآرتریت مفاصل فاست نیز شود.[۹۴،۹۵] کاربرد سلول درمانی در بیماران مبتلا به تخریب دیسک، پیش از این‌که بیماری بتواند پیشرفت کند می‌تواند مفید باشد و این عمل در صورتی انجام می‌پذیرد که این روش بتواند بی‌خطر بودن و موثر بودنش را ثابت کند.[۹۵] ذینفعان دیگر روش سلول درمانی، بیمارانی هستند که بیماری دیسک بین مهره‌ای در آن‌ها پس از انجام عمل‌های جراحی افزایش پیدا کرده است. سلول درمانی در صورتی می‌تواند در بیماران تحت دیسکتومی مفید باشد که پس از بهبود بخش هسته دیسک بین مهره‌ای تخریب شده، سلول‌های زنده توانایی جایگزینی سلول‌های از بین رفته و آسیب‌دیده را کسب کرده باشند. با توجه به این‌که تکنیک‌های تصویربرداری کنونی در شناسایی بیمارانی که از سلول درمانی سود می‌برند، هنوز هم محدودیت دارند، گسترش ابزارها و روش‌های جدید جهت تشخیص درد دیسک بین مهره‌ای یا تخریب IVD در هنگام انجام سلول درمانی نیز می‌تواند موضوع مهمی باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

References

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1,160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163-96.
2. Martin BI, Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Comstock BA, Hollingworth W, et al. Expenditures and health status among adults with back and neck problems. *JAMA* 2008;299(6):656-64.
3. Oehme D, Goldschlager T, Ghosh P, Rosenfeld JV, Jenkin G. Cell-Based Therapies Used to Treat Lumbar Degenerative Disc Disease: A Systematic Review of Animal Studies and Human Clinical Trials. *Stem Cells Int* 2015;2015:946031.
4. Urban JP, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003;5(3):120-30.
5. Panjabi MM, Oxland TR, Yamamoto I, Crisco JJ. Mechanical behavior of the human lumbar and lumbosacral spine as shown by three-dimensional load-displacement curves. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(3):413-24.
6. Pattappa G, Li Z, Peroglio M, Wismer N, Alini M, Grad S. Diversity of intervertebral disc cells: phenotype and function. *J Anat* 2012;221(6):480-96.
7. Miele VJ, Panjabi MM, Benzel EC. Anatomy and biomechanics of the spinal column and cord. *Handb Clin Neurol* 2012;109:31-43.
8. Trout JJ, Buckwalter JA, Moore KC, Landas SK. Ultrastructure of the human intervertebral disc. I. Changes in notochordal cells with age. *Tissue Cell* 1982;14(2):359-69.
9. Minogue BM, Richardson SM, Zeef LA, Freemont AJ, Hoyland JA. Transcriptional profiling of bovine intervertebral disc cells: implications for identification of normal and degenerate human intervertebral disc cell phenotypes. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R22.
10. Rajasekaran S, Kanna RM, Senthil N, Raveendran M, Cheung KM, Chan D, et al. Phenotype variations affect genetic association studies of degenerative disc disease: conclusions of analysis of genetic association of 58 single nucleotide polymorphisms with highly specific phenotypes for disc degeneration in 332 subjects. *Spine J* 2013;13(10):1309-20.
11. Mayer JE, Iatridis JC, Chan D, Qureshi SA, Gottesman O, Hecht AC. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2013;13(3):299-317.
12. Macgregor AJ, Andrew T, Sambrook PN, Spector TD. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):160-7.
13. Cheung KM, Karppinen J, Chan D, Ho DW, Song YQ, Sham P, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(9):934-40.
14. Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, Taimela S, Näyhä S, Mutanen P, et al. Does lumbar disc degeneration on magnetic resonance imaging associate with low back symptom severity in young Finnish adults? *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36(25):2180-9.
15. Boden SD, Mccowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S. Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72(8):1178-84.
16. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72(3):403-8.
17. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(1):44-56.
18. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, Hoyland JA, O'Brien J, Jayson MI. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997;350(9072):178-81.
19. Carreon LY, Ito T, Yamada M, Uchiyama S, Takahashi HE. Neovascularization induced by anulus and its inhibition by cartilage endplate. Its role in disc absorption. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(13):1429-34; discussion 1446-7.
20. Pai RR, D'sa B, Raghuveer CV, Kamath A. Neovascularization of nucleus pulposus. A diagnostic feature of intervertebral disc prolapse. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24(8):739-41.
21. Ozaki S, Muro T, Ito S, Mizushima M. Neovascularization of the outermost area of herniated lumbar intervertebral discs. *J Orthop Sci* 1999;4(4):286-92.
22. Roughley PJ. Biology of intervertebral disc aging and degeneration: involvement of the extracellular matrix. *Spine* 2004;29(23):2691-9.
23. Sakai D. Future perspectives of cell-based therapy for intervertebral disc disease. *Eur Spine J* 2008;17 Suppl 4:452-8.
24. Siepe CJ, Heider F, Wiechert K, Hitzl W, Ishak B, Mayer MH. Mid- to long-term results of total lumbar disc replacement: a prospective analysis with 5- to 10-year follow-up. *Spine J* 2014;14(8):1417-31.
25. Xia XP, Chen HL, Cheng HB. Prevalence of adjacent segment degeneration after spine surgery: a systematic review and meta-analysis. *Spine* 2013;38(7):597-608.
26. Mochida J, Nishimura K, Nomura T, Toh E, Chiba M. The importance of preserving disc structure in surgical approaches to lumbar disc herniation. *Spine* 1996;21(13):1556-63.
27. Roberts S, Evans EH, Kletsas D, Jaffray DC, Eisenstein SM. Senescence in human intervertebral discs. *Eur Spine J* 2006;15 Suppl 3:S312-6.
28. Gruber HE, Ingram JA, Norton HJ, Hanley EN Jr. Senescence in cells of the aging and degenerating intervertebral disc: immunolocalization of senescence-associated β galactosidase in human and sand rat discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(3):321-7.
29. Illien-Jünger S, Gantenbein-Ritter B, Grad S, Lezuo P, Ferguson SJ, Alini M, et al. The combined effects of limited nutrition and high-frequency loading on intervertebral discs with endplates. *Spine* 2010;35(19):1744-52.
30. Illien-Jünger S, Pattappa G, Peroglio M, Benneker LM, Stoddart MJ, Sakai D, et al. Homing of mesenchymal stem cells in induced degenerative intervertebral discs in a whole organ culture system. *Spine* 2012;37(22):1865-73.
31. Pattappa G, Peroglio M, Sakai D, Mochida J, Benneker LM, Alini M, et al. CCL5/RANTES is a key chemoattractant released by degenerative intervertebral discs in organ culture. *Eur Cell Mater* 2014;27:124-36.
32. Phillips KL, Chiverton N, Michael AL, Cole AA, Breakwell LM, Haddock G, et al. The cytokine and chemokine expression profile of nucleus pulposus cells: implications for degeneration and regeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2013;15(6):R213.
33. Henriksson H, Thornemo M, Karlsson C, Hägg O, Junevik K, Lindahl A, et al. Identification of cell proliferation zones, progenitor cells and a potential stem cell niche in the intervertebral disc region: a study in four species. *Spine* 2009;34(21):2278-87.
34. Henriksson HB, Svala E, Skioldebrand E, Lindahl A, Brisby H. Support of concept that migrating progenitor cells from stem cell niches contribute to normal regeneration of the adult mammal intervertebral disc: a descriptive study in the New Zealand white rabbit. *Spine* 2012;37(9):722-32.
35. Tzaan WC, Chen HC. Investigating the possibility of intervertebral disc regeneration induced by granulocyte colony stimulating factor-stimulated stem cells in rats. *Adv Orthop* 2011;2011:602089.
36. Sakai D, Nishimura K, Tanaka M, Nakajima D, Grad S, Alini M, et al. Migration of bone marrow-derived cells for endogenous repair in a new tail-looping disc degeneration model in the mouse: a pilot study. *Spine J* 2015;15(6):1356-65.
37. Blanco JF, Graciani IF, Sanchez-Guijo FM, Muntión S, Hernandez-Campo P, Santamaria C, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human degenerated nucleus

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

pulposus: comparison with bone marrow mesenchymal stromal cells from the same subjects. *Spine* 2010;35(26):2259-65.
38. Feng G, Yang X, Shang H, Marks IW, Shen FH, Katz A, Arlet V, et al. Multipotential differentiation of human anulus fibrosus cells: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(3):675-85.
39. Liu LT, Huang B, Li CQ, Zhuang Y, Wang J, Zhou Y. Characteristics of stem cells derived from the degenerated human intervertebral disc cartilage endplate. *PLoS ONE* 2011;6(10):e26285.
40. Halaschek-wiener J, Brooks-wilson A. Progeria of stem cells: stem cell exhaustion in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(1):3-8.
41. Sakai D, Nakamura Y, Nakai T, Mishima T, Kato S, Grad S, et al. Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc. *Nat Commun* 2012;3:1264.
42. Erwin WM, Islam D, Eftekarpour E, Inman RD, Karim MZ, Fehlings MG. Intervertebral disc-derived stem cells: implications for regenerative medicine and neural repair. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(3):211-6.
43. Brisby H, Papadimitriou N, Brantsing C, Bergh P, Lindahl A, Barreto henriksson H. The presence of local mesenchymal progenitor cells in human degenerated intervertebral discs and possibilities to influence these in vitro: a descriptive study in humans. *Stem Cells Dev* 2013;22(5):804-14.
44. Turner S, Balain B, Caterson B, Morgan C, Roberts S. Viability, growth kinetics and stem cell markers of single and clustered cells in human intervertebral discs: implications for regenerative therapies. *Eur Spine J* 2014;23(11):2462-72.
45. Tam V, Rogers I, Chan D, Leung VY, Cheung KM. A comparison of intravenous and intradiscal delivery of multipotential stem cells on the healing of injured intervertebral disk. *J Orthop Res* 2014;32(6):819-25.
46. Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y, Meisel HJ. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J* 2008;17 Suppl 4:492-503.
47. Brisby H, Papadimitriou N, Brantsing C, Bergh P, Lindahl A, Barreto henriksson H. The presence of local mesenchymal progenitor cells in human degenerated intervertebral discs and possibilities to influence these in vitro: a descriptive study in humans. *Stem Cells Dev* 2013;22(5):804-14.
48. Turner S, Balain B, Caterson B, Morgan C, Roberts S. Viability, growth kinetics and stem cell markers of single and clustered cells in human intervertebral discs: implications for regenerative therapies. *Eur Spine J* 2014;23(11):2462-72.
49. Tam V, Rogers I, Chan D, Leung VY, Cheung KM. A comparison of intravenous and intradiscal delivery of multipotential stem cells on the healing of injured intervertebral disk. *J Orthop Res* 2014;32(6):819-25.
50. Nishimura K, Mochida J. Percutaneous reinsertion of the nucleus pulposus. An experimental study. *Spine* 1998;23(14):1531-8.
51. Huang B, Zhuang Y, Li CQ, Liu LT, Zhou Y. Regeneration of the intervertebral disc with nucleus pulposus cell-seeded collagen II/hyaluronan/chondroitin-6-sulfate tri-copolymer constructs in a rabbit disc degeneration model. *Spine* 2011;36(26):2252-9.
52. Bendtsen M, Bünger CE, Zou X, Foldager C, Jørgensen HS. Autologous stem cell therapy maintains vertebral blood flow and contrast diffusion through the endplate in experimental intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36(6):E373-9.
53. Henriksson HB, Hagman M, Horn M, Lindahl A, Brisby H. Investigation of different cell types and gel carriers for cell-based intervertebral disc therapy, in vitro and in vivo studies. *J Tissue Eng Regen Med* 2012;6(9):738-47.
54. Ganey T, Libera J, Moos V, Alasevic O, Fritsch KG, Meisel HJ, et al. Disc chondrocyte transplantation in a canine model: a treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(23):2609-20.
55. Luk KD, Ruan DK, Lu DS, Fei ZQ. Fresh frozen intervertebral disc allografting in a bipedal animal model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(9):864-9; discussion 870.
56. Henriksson HB, Svanvik T, Jonsson M, Hagman M, Horn M, Lindahl A, et al. Transplantation of human mesenchymal stems cells into intervertebral discs in a xenogeneic porcine model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(2):141-8.
57. Ghosh P, Moore R, Vernon-Roberts B, Goldschlager T, Pascoe D, Zannettino A, et al. Immunoselected STRO-3+ mesenchymal precursor cells and restoration of the extracellular matrix of degenerate intervertebral discs. *J Neurosurg Spine* 2012;16(5):479-88.
58. Vadalà G, Russo F, Musumeci M, Valentini A, Bernardini M, Denaro L, D'Avella D, Giordano R, Denaro V. Disc regeneration using msc transplanted via the endplate route. *Global Spine J* 2016;06:WO017.
59. Zhang Y, Drapeau S, Howard SA, Thonar EJ, Anderson DG. Transplantation of goat bone marrow stromal cells to the degenerating intervertebral disc in a goat disc injury model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36(5):372-7.
60. Wang H, Zhou Y, Huang B, Liu LT, Liu MH, Wang J, et al. Utilization of stem cells in alginate for nucleus pulposus tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 2014;20(5-6):908-20.
61. Li YY, Diao HJ, Chik TK, Chow CT, An XM, Leung V, et al. Delivering mesenchymal stem cells in collagen microsphere carriers to rabbit degenerative disc: reduced risk of osteophyte formation. *Tissue Eng Part A* 2014;20(9-10):1379-91.
62. Nomura T, Mochida J, Okuma M, Nishimura K, Sakabe K. Nucleus pulposus allograft retards intervertebral disc degeneration. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(389):94-101.
63. Sato M, Asazuma T, Ishihara M, Ishihara M, Kikuchi T, Kikuchi M, et al. An experimental study of the regeneration of the intervertebral disc with an allograft of cultured annulus fibrosus cells using a tissue-engineering method. *Spine* 2003;28(6):548-53.
64. Watanabe K, Mochida J, Nomura T, Okuma M, Sakabe K, Seiki K. Effect of reinsertion of activated nucleus pulposus on disc degeneration: an experimental study on various types of collagen in degenerative discs. *Connect Tissue Res* 2003;44(2):104-8.
65. Gorensek M, Jaksimović C, Kregar-Velikonja N, Gorensek M, Knezevic M, Jeras M, et al. Nucleus pulposus repair with cultured autologous elastic cartilage derived chondrocytes. *Cell Mol Biol Lett* 2004;9(2):363-73.
66. Li YY, Diao HJ, Chik TK, Chow CT, An XM, Leung V, et al. Delivering mesenchymal stem cells in collagen microsphere carriers to rabbit degenerative disc: reduced risk of osteophyte formation. *Tissue Eng Part A* 2014;20(9-10):1379-91.
67. Ghiasi M, Tabatabaei Qomi R, Nikbakht M, Sheykhhasan M. Expression of collagen type I and II, aggrecan and SOX9 genes in mesenchymal stem cells on different bioscaffolds. *Tehran Univ Med J* 2015;73(3):158-67.
68. Sheikh H, Zakharian K, De La Torre RP, Facek C, Vasquez A, Chaudhry GR, et al. In vivo intervertebral disc regeneration using stem cell-derived chondroprogenitors. *J Neurosurg Spine* 2009;10(3):265-72.
69. Feng G, Zhao X, Liu H, Zhang H, Chen X, Shi R, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells in a degenerative disc model in rabbits: a comparison of 2 cell types as potential candidates for disc regeneration. *J Neurosurg Spine* 2011;14(3):322-9.
70. Acosta FL Jr, Metz L, Adkisson HD, Liu J, Carruthers-Liebenberg E, Milliman C, et al. Porcine intervertebral disc repair using allogeneic juvenile articular chondrocytes or mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A* 2011;17(23-24):3045-55.
71. Barczewska M, Wojtkiewicz J, Habich A, Janowski M, Adamiak Z, Holak P, et al. MR monitoring of minimally invasive delivery of mesenchymal stem cells into the porcine intervertebral disc. *PLoS One* 2013;8(9):e74658.
72. Ma CJ, Liu X, Che L, Liu ZH, Samartzis D, Wang HQ. Stem cell therapies for intervertebral disc degeneration: immune privilege reinforcement by Fas/FasL regulating machinery. *Curr Stem Cell Res Ther* 2015;10(4):285-95.
73. Ganey T, Hutton WC, Moseley T, Hedrick M, Meisel HJ. Intervertebral disc repair using adipose tissue-derived stem and regenerative cells: experiments in a canine model. Spine *(Phila Pa 1976)* 2009;34(21):2297-304.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

74. Risbud MV, Schipani E, Shapiro IM. Hypoxic regulation of nucleus pulposus cell survival: from niche to notch. *Am J Pathol* 2010;176(4):1577-83.
75. Urban JP, Holm S, Maroudas A, Nachemson A. Nutrition of the intervertebral disk. An in vivo study of solute transport. *Clin Orthop Relat Res* 1977;(129):101-14.
76. Urban JP, Holm S, Maroudas A. Diffusion of small solutes into the intervertebral disc: as in vivo study. *Biorheology* 1978;15(3-4):203-21.
77. Horner HA, Urban JP. 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Spine* 2001;26(23):2543-9.
78. Mokhbi soukane D, Shirazi-adl A, Urban JP. Investigation of solute concentrations in a 3D model of intervertebral disc. *Eur Spine J* 2009;18(2):254-62.
79. Tibiletti M, Kregar velikonja N, Urban JP, Fairbank JC. Disc cell therapies: critical issues. *Eur Spine J* 2014;23 Suppl 3:S375-84.
80. Grunhagen T, Shirazi-adl A, Fairbank JC, Urban JP. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites. *Orthop Clin North Am* 2011;42(4):465-77, vii.
81. Huang YC, Urban JP, Luk KD. Intervertebral disc regeneration: do nutrients lead the way? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(9):561-6.
82. Agrawal A, Guttapalli A, Narayan S, Albert TJ, Shapiro IM, Risbud MV. Normoxic stabilization of HIF 1α drives glycolytic metabolism and regulates aggrecan gene expression in nucleus pulposus cells of the rat intervertebral disk. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293(2):C621-31.
83. Gogate SS, Nasser R, Shapiro IM, Risbud MV. V. Hypoxic regulation of β 1, 3 glucuronyltransferase 1 expression in nucleus pulposus cells of the rat intervertebral disc: role of hypoxia-inducible factor proteins. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):1950-60.
84. Tran CM, Shapiro IM, Risbud MV. Molecular regulation of CCN2 in the intervertebral disc: lessons learned from other connective tissues. *Matrix Biol* 2013;32(6):298-306.
85. Fujita N, Hirose Y, Tran CM, Chiba K, Miyamoto T, Toyama Y, et al. HIF 1–PHD2 axis controls expression of syndecan 4 in nucleus pulposus cells. *FASEB J* 2014;28(6):2455-65.
86. Zeng Y, Danielson KG, Albert TJ, Shapiro IM, Risbud MV. HIF 1α is a regulator of galectin 3 expression in the intervertebral disc. *J Bone Miner Res* 2007;22(12):1851-61.
87. Agrawal A, Gajghate S, Smith H, Anderson DG, Albert TJ, Shapiro IM, et al. Cited2 modulates hypoxia-inducible factor-dependent expression of vascular endothelial growth factor in nucleus pulposus cells of the rat intervertebral disc. *Arthritis Rheum* 2008;58(12):3798-808.
88. Fujita N, Imai J, Suzuki T, Yamada M, Ninomiya K, Miyamoto K, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for nucleus pulposus cells in the intervertebral disc. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372(2):367-72.
89. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, Hiyama A, Omi H, Imai M, et al. Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc. *Biomaterials* 2006;27(3):335-45.
90. Sivakamasundari V, Lufkin T. Stemming the degeneration: ivd stem cells and stem cell regenerative therapy for degenerative disc disease. *Adv Stem Cells* 2013;2013.
91. Chen J, Lee EJ, Jing L, Christoforou N, Leong KW, Setton LA. Differentiation of mouse induced pluripotent stem cells (iPSCs) into nucleus pulposus-like cells in vitro. *PLoS One* 2013;8(9):e75548.
92. Vadalà G, Sowa G, Hubert M, Gilbertson LG, Denaro V, Kang JD. Mesenchymal stem cells injection in degenerated intervertebral disc: cell leakage may induce osteophyte formation. *J Tissue Eng Regen Med* 2012;6(5):348-55.
93. Sobajima S, Vadala G, Shimer A, Kim JS, Gilbertson LG, Kang JD. Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2008;8(6):888-96.
94. Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y, Meisel HJ. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J* 2008;17 Suppl 4:492-503.
95. Meisel HJ, Siodla V, Ganey T, Minkus Y, Hutton WC, Alasevic OJ. Clinical experience in cell-based therapeutics: disc chondrocyte transplantation A treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Biomol Eng* 2007;24(1):5-21.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]

TUMJ Tehran University Medical Journal, February 2017; Vol. 74, No. 11: 751-762 Review Article

Stem cell therapy for intervertebral disc regeneration: *review article*

Mohsen Sheykhhasan M.Sc.[1]
Mohsen Nikbakht Ph.D.[2]
Mahdieh Ghiasi Ph.D.[3,4*]

1- Laboratory of Stem Cell, The Academic Center for Education, Culture and Research, Qom, Iran.
2- Hematology-Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Shariati Hospital, Tehran, Iran.
3- Department of Pharmacology, Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- Avay Mahd Cell Iranian Company, Health Technology Development Center of Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

[*] Corresponding author: Health Technology Development Center of Qom University of Medical Sciences, Safashahr St., Qom, Iran.
Tel: +98 25 32852740
E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

Received: 10 Aug. 2016 Revised: 03 Feb. 2017 Accepted: 17 Feb. 2017 Available online: 18 Feb. 2017

Abstract

Intervertebral disks (IVD) acts as shock absorber between each of the vertebrae in the spinal column by keeping the vertebrae separated when the shock caused by the action. They also serve to protect the nerves that run down the middle of the spine and intervertebral disks. The disks are made of fibrocartilaginous material. The outside of the disk is made of a strong material called the annulus fibrosus. Inside this protective covering is a jelly-like substance known as mucoprotein gel. This interior is known as the nucleus pulposus. The nucleus pulposus consists of large vacuolated notochord cells, small chondrocyte-like cells, collagen fibrils, and aggrecan, a proteoglycan that aggregates by binding to hyaluronan. Attached to each aggrecan molecule are glycosaminoglycan (GAG) chains of chondroitin sulfate and keratan sulfate. Intervertebral disks degeneration is frequently associated with low back and neck pain, which accounts as a disability. Despite the known outcomes of the Intervertebral disks degeneration cascade, the treatment of IVD degeneration is limited in that available conservative and surgical treatments do not reverse the pathology or restore the IVD tissue. Regenerative medicine for IVD degeneration, by injection of Intervertebral disks cells, chondrocytes or stem cells, has been extensively studied in the past decade in various animal models of induced IVD degeneration, and has progressed to clinical trials in the treatment of various spinal disease. Despite preliminary results showing positive effects of cell-injection strategies for IVD regeneration, detailed basic research on Intervertebral disks cells and their niche demonstrates that transplanted cells are unable to survive and adapt in the avascular niche of the IVD. For this therapeutic strategy to succeed, the indications for its use and the patients who would benefit need to be better defined. To surmount these obstacles, the solution will be identified only by focused research, both in the laboratory and in the clinic. In present paper, the potential utilization of different adult stem cells for intervertebral disc regeneration has been reported. Bone marrow mesenchymal stem cells, adipose tissue derived stem cells, synovial stem cells and committed IVD cells have been studied for this purpose either in vitro or in vivo.

Keywords: cell therapy, intervertebral disc, intervertebral disc regeneration, stem cells.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-19]