



اهمیت و استفاده بالینی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان اختلالات عضلانی - اسکلتی اسب

عباس ابویسانی

بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی و گروه سلول‌های بنیادی و رویانی پژوهشکده زیست فناوری، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. abavisania@um.ac.ir

خلاصه

پیشرفت‌های اخیر در زمینه تحقیقات سلول‌های بنیادی امیدهای تازه‌ای را در پزشکی و دامپزشکی جهت درمان بیماری‌ها و اختلالاتی که تا کنون درمان پذیر نبوده و یا بهبود بالینی رضایت بخشی نداشته‌اند، ایجاد کرده است. به منظور درمان بسیاری از بیماری‌ها از قبیل ضایعات عصبی، تاندونی و عضلانی و بازگرداندن عملکرد طبیعی اندام‌های آسیب‌دیده، در سال‌های اخیر طب ترمیمی و سلول درمانی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. سلول‌های بنیادی یکی از مناسب‌ترین کاندیدهای سلول درمانی هستند که جداسازی انواع این سلول‌ها اعم از نوع جنینی و بالغین مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته و موفقیت‌های قابل توجهی نیز به دنبال داشته است. در این میان، سلول‌های بنیادی بالغین و به ویژه سلول‌های بنیادی مزانشیمی نویدبخش درمان بیماری‌های صعب‌العلاج در اسب بوده است. این سلول‌ها هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی، ضمن حفظ قابلیت تکثیر خود قادر به تمایز به بافت‌های مزانشیمی مختلف، از طرف دیگر، این سلول‌ها خاصیت ایمونوژنیک کمتری داشته و با ترشحات خود سبب تعدیل واکنش‌های ایمنی حیوان پذیرنده پیوند سلولی می‌شوند. لذا این برجستگی‌ها و قابلیت‌های بیولوژیک این سلول‌ها سبب شده تا برای پیوند خودی (اتوگرافت) و حیوان هم‌گونه (آلوگرافت) مورد توجه محققین علوم پایه و بالینی قرار گیرند.

کلمات کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی، اسب، طب ترمیمی، اختلالات عضلانی - اسکلتی.

مقدمه

با وجود پیشرفت‌های قابل ملاحظه در پزشکی و دامپزشکی در درمان بیماری‌ها، هنوز اختلالاتی از قبیل ضایعات نخاعی، قلبی، تاندونی، لیگامنتی و عضلانی وجود دارند که به دلیل از دست رفت سلول‌ها و عدم جایگزینی آنها قابل ترمیم نیستند. لذا به منظور درمان این ضایعات طب ترمیمی^{۵۱} مورد توجه قرار گرفته است و تحقیقات زیادی در جهت شناسایی و دستیابی به سلول‌های با قابلیت ترمیم‌کنندگی بافتی انجام شده است. جداسازی و استفاده از انواع سلول‌های بنیادی اعم از نوع جنینی و بالغین با موفقیت‌های قابل توجهی همراه بوده است. با این وجود، در حال حاضر به دلایل متعددی از جمله خطر ایجاد تومور، استفاده بالینی از سلول‌های بنیادی جنینی به راحتی توصیه نشده و امکان‌پذیر نمی‌باشد. از طرف دیگر، شناسایی سلول‌های بنیادی بالغین در بافت‌ها و ارگان‌های مختلف، این سلول‌ها را به عنوان منابع قابل توجهی از سلول‌های چند توان و پیش‌ساز سلول‌های مختلف برای استفاده در درمان‌های سلولی و مهندسی بافت مطرح نموده است.

یکی از شایع‌ترین مشکلاتی که برای اسب‌های مسابقه رخ می‌دهد، آسیب‌های تاندونی و لیگامنتی است که متأسفانه به دلیل ساختار بافتی خاص آنها، به جای تشکیل بافت طبیعی در محل آسیب بافت، اسکار تشکیل شده و امکان ادامه فعالیت ورزشی



اسب از بین می‌رود. از طرف دیگر، صنعت پرورش اسب در بسیاری از نقاط جهان به عنوان منبع درآمدی مهمی محسوب می‌شود که با خطر حذف اسب‌های مسابقه‌ای در اثر آسیب‌های ورزشی و در نتیجه کاهش درآمد حاصله مواجه است. در کشور ما نیز روند رو به رشد پرورش اسب و مسابقات ورزشی، اهمیت حفظ سلامت اسب‌های مسابقه‌ای را نمایان می‌سازد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی این توان را دارند که میزان بهبود بافت‌های عضلانی - اسکلتی آسیب دیده را افزایش داده و حیوان را دوباره به مسابقات بازگردانند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که قادرند تحت شرایط خاص به یکی از انواع سلول‌های بالغ تمایز یافته تبدیل شوند. سلول‌های بنیادی بر اساس محل جداسازی، پتانسیل تمایزی و همچنین زمان جداسازی به دو گروه اصلی بالغین و جنینی تقسیم می‌شوند. سلول‌های بنیادی بالغین از جمله نوع مزانشیمی، در بافت‌های مختلف بدن حضور دارند و عمل آنها تولید مجدد سلول‌های اختصاصی بالغ آن بافت است (۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های چندتوانی هستند که توانایی تمایز به انواع بافت‌ها از جمله چربی، غضروف و استخوان را دارا هستند. این سلول‌ها برای اولین بار توسط Friedenstein شناسایی و معرفی شدند (۲). این سلول‌ها از منابع مختلفی از قبیل مغز استخوان، چربی، غشای ساینوویال، پوست، پرده ضریع استخوان، دندان‌های شیری، لیگامنت‌های اطراف دندانی، عضله، مغز، خون محیطی، خون بند ناف و بند ناف جدا شده‌اند (۳ و ۴). محل استقرار بافتی این سلول‌ها، موجب متفاوت بودن خصوصیات تکثیری و تمایزی آنها می‌شود (۵).

خصوصیات سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به طور معمول به کمک ترکیبی از خصوصیات فیزیکی، مورفولوژیکی، فنوتیپی و عملکردی شناخته می‌شوند (۱). این سلول‌ها به سه طرف کشت چسبیده و خاصیت کلونی‌زایی دارند. شکل ظاهری این سلول‌ها در محیط کشت به صورت کشیده و بیشتر دوکی شکل است. علیرغم پتانسیل بالای تکثیر در محیط خارج بدن، بعد از چند مرحله پاساژ، فعالیت تلومراز و کاربوتایپ طبیعی خود را از دست می‌دهند (۱ و ۶). سلول‌های بنیادی مزانشیمی اسب مارکرهای سطحی از قبیل CD90، CD44، CD29، MHC-I را بیان می‌کنند، ولی بیانی از CD14، CD34، MHC-II در آنها دیده نمی‌شود. همچنین گزارشات متناقضی در خصوص بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی جنینی از قبیل Nanog، Oct4، SSEA1، SSEA3، SSEA4، TRA1-60 و TRA1-81 در این سلول‌ها وجود دارد (۷).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی هیپوایمونوژنیک بوده و با ترشح انواعی از فاکتورهای محلول، فعالیت سلول‌های T و دندریتیک را سرکوب می‌کنند و به نظر می‌رسد از طبیعت رد پیوند سلول‌های آلونژیک پیروی نمی‌کنند (۸). با استفاده از محیط‌های کشت القایی استاندارد، سلول‌های بنیادی مزانشیمی اسب می‌توانند به چربی، استخوان و غضروف تمایز یابند (۹ و ۱۰). علاوه بر این، پتانسیل تمایزی آنها به ماهیچه، تاندون و حتی نورو و هیپاتوسیت هم گزارش شده است (۱۱).

استفاده بالینی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی بدن می‌توانند به سمت بافت‌های آسیب دیده حرکت کرده و آنها را ترمیم کنند. توانایی تمایز این سلول‌ها همراه با اثر سرکوب سیستم ایمنی، آنها را به نامزد های مناسبی برای استفاده در درمان‌های سلولی تبدیل کرده است. امروزه موضوعات داغ تحقیق در این زمینه شامل ترمیم ضایعات عضلانی - اسکلتی، قلبی - عروقی و حتی ضایعات عصبی



است. Young و همکاران (۱۹۹۸) از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم ضایعه تاندون آشیل خرگوش برای بهبود شاخص‌های بیومکانیکی، ساختاری و عملکردی تاندون استفاده کردند (۱۲). Herthel و همکاران (۲۰۰۱) با تزریق مستقیم مغز استخوان به داخل تاندون‌ها یا لیگامان‌های آسیب دیده اسب موجب درمان ضایعات شدند (۱۳). Smith و همکاران (۲۰۰۳) استفاده از سلول‌های بنیادی خودی را در ترمیم التهاب تاندونی تایید نمودند (۱۴). Frisbie و همکاران (۲۰۰۹) از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان استئوآرتریت بهره بردن (۱۵). Nixon و همکاران (۲۰۰۸) با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تاندونیت القا شده با کلاژناز را درمان کردند. آنها مواردی از قبیل کاهش نفوذ سلول‌های التهابی، تشکیل کلاژن نوع ۳ و بهبود در ضخامت و هم ترازی فیبرهای تاندون را گزارش نمودند (۱۶). Ogawa R. و Mizuno (۲۰۱۰) از این سلول‌ها برای ترمیم غضروف استفاده کردند (۱۷).

di Summa و همکاران (۲۰۰۹) و Ryu و همکاران (۲۰۰۹) تاثیر مثبت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم اعصاب محیطی موش و آسیب نخاعی سگ را مشاهده کردند (۱۸ و ۱۹). همچنین ترمیم آسیب‌های کبدی رت به وسیله پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی امکان‌پذیر بوده است (۲۰). سطوح بالای گلوکز خون موش‌های دیابتیک هم توسط درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی کاهش یافته است (۲۱). علاوه بر این، از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های خودایمن (۲۲) و سرکوب سیستم ایمنی در زمان پیوند عضو (۲۳) استفاده شده است. ترمیم زخم هم با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی توسط Dantzer و همکاران (۲۰۰۳) گزارش شده است (۲۴). همچنین Kim و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با القای پرولیفراسیون فیبروبلاست‌های جلدی و افزایش ترشح کلاژن نوع ۱ و ۳ و فیبرونکتین ترمیم زخم را سرعت می‌بخشد (۲۵). همچنین نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی فاکتورهای محلولی را ترشح می‌کنند که با تغییر ریز محیط بافتی سبب جوانی و ترمیم بافت بیمار و سلول‌های آن می‌شوند (۲۶).

منابع

- Baksh D SL, Tuan RS (2004). Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. *Cellular and Molecular Medicine*, 301-316.
- Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luriá EA, Ruadkow IA, (1974). Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Experimental hematology*, 2 (2): 83-92.
- da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB (2006). Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal Cell Science*, 2006 119(11):2204-2213.
- Zou Z, Zhang Y, Hao L, Wang F, Liu D, Su Y, Sun H (2010). More insight into mesenchymal stem cells and their effects inside the body. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 10(2):215-230.
- Ribitsch I, Burk J, Delling U, Geißler C, Gittel C, JÜlke H, Brehm W (2010). Basic Science and Clinical Application of Stem Cells in Veterinary Medicine. *Advances in Biochemical and Engineering/Biotechnology*, 123:219-263.
- Barry FP, Murphy JM (2004). Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(4):568-584.
- Guest DJ, Ousey JC, Smith RWM (2008). Defining the expression of marker genes in equine mesenchymal stromal cells. *Stem Cells and Cloning*, 1:1-9.
- Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP (2005) Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *Journal of Inflammation*, 2:8.
- Vidal MA, Kilroy GE, Lopez MJ, Johnson JR, Moore RM, Gimble JM (2007). Characterization of Equine Adipose Tissue-Derived Stromal Cells: Adipogenic and Osteogenic Capacity and Comparison with Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Veterinary Surgery*, 36(7):613-622.



- Hoynowski SM, Fry MM, Gardner BM, Leming MT, Tucker JR, Black L, Sand T, Mitchell KE (2007). Characterization and differentiation of equine umbilical cord-derived matrix cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 362(2):347-353
- Reed SA, Johnson SE (2008). Equine umbilical cord blood contains a population of stem cells that express Oct4 and differentiate into mesodermal and endodermal cell types. *Journal of Cell Physiology*, 215(2):329-336.
- Young RG, Butler DL, Weber W, Caplan AI, Gordon SL, Fink DJ (1998). Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles tendon repair. *Journal of Orthopedic Research*, 16(4):406-413.
- Herthel D (2001). Enhanced suspensory ligament healing in 100 horses by stem cells and other bone marrow components. *American association of equine practitioner proceeding*, 47:319-321.
- Smith RK, Korda M, Blunn GW, Goodship AE (2003). Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. *Equine Veterinary Journal*, 35(1):99-102.
- Frisbie DD, Kisiday JD, Kawcak CE, Werpy NM, Mellwraith CW (2009). Evaluation of adipose-derived stromal vascular fraction or bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis. *Journal of Orthopedic Research*, 27(12):1675-1680.
- Nixon AJ, Dahlgren LA, Haupt JL, Yeager AE, Ward DL (2008). Effect of adipose-derived nucleated cell fractions on tendon repair in horses with collagenase-induced tendinitis. *American Journal of Veterinary Research*, 69(7):928-937.
- Ogawa R, Mizuno S (2010). Cartilage regeneration using adipose-derived stem cells. *Current Stem Cell Research Therapy*, 5(2):129-132.
- di Summa PG, Kingham PJ, Raffoul W, Wiberg M, Terenghi G, Kalbermatten DF (2010). Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(9):1544-1552.
- Ryu HH, Lim JH, Byeon YE, Park JR, Seo MS, Lee YW, Kim WH, Kang KS, Kweon OK (2009). Functional recovery and neural differentiation after transplantation of allogenic adipose-derived stem cells in a canine model of acute spinal cord injury. *Journal of Veterinary Science*, 10(4):273-284.
- Liang L, Ma T, Chen W, Hu J, Bai X, Li J, Liang T (2009). Therapeutic potential and related signal pathway of adipose-derived stem cell transplantation for rat liver injury. *Hepatology Research*, 39(8):822-832
- Kajiyama H, Tatsuo S, Hamazaki, Tokuhara M, Masui Sh, Okabayashi K, Yabe SH, Yasuda K, Ishiura K, Okochi H and Asashima M (2010). Pdx1-transfected adipose tissue-derived stem cells differentiate into insulin-producing cells in vivo and reduce hyperglycemia in diabetic mice. *The International Journal of Developmental Biology*, 54:699-705.
- Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Buscher D, Delgado M (2009). Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis & Rheumatism*, 60(4):1006-1019
- Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, Taureau C, Cousin B, Abbal M, Laharrague P, Penicaud L, Casteilla L, Blancher A (2005). Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *British Journal of Haematology*, 129(1):118-129.
- Dantzer D, Ferguson P, Hill RP, Keating A, Kandel RA, Wunder JS, O'Sullivan B, Sandhu J, Waddell J, Bell RS (2003). Effect of radiation and cell implantation on wound healing in a rat model. *Journal of Surgical Oncology*, 83(3):185-190.
- Kim WS, Park BS, Sung JH, Yang JM, Park SB, Kwak SJ, Park JS (2007). Wound healing effect of adipose-derived stem cells: A critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *Journal of Dermatological Science*, 48(1):15-24.
- Caplan AI, Dennis JE (2006). Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Journal of Cellular Biochemistry*, 98(5):1076-1084.