



التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

کاربرد سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت در مدیریت زخم

سعید فرزاد مهاجری^{۱*}، سید مهدی قمصری^{۱،۲}

۱. پژوهشکده تحقیقات زیست‌پزشکی، دانشگاه تهران

۲. گروه جراحی و رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

*saeedfarzad@ut.ac.ir

چکیده

التیام پوست در شرایط ایده‌آل در نتیجه مجموعه‌ای از روندهای بیولوژیک سلولی و مولکولی است. زمانی که این روند طبیعی بیولوژیک به هر دلیلی دچار نقصان می‌شود، التیام از حرکت باز ایستاده و زخم مزمن پدید می‌آید. به علاوه در بعضی موارد وسعت آسیب در حدی است که بدن به تنهایی قادر به ترمیم بدون مشکل زخم نیست. وجود مشکلات این‌چنینی در التیام زخم و نیاز روزافزون به خدمات درمانی در این حوزه، استفاده از روش‌های جدید و نوین درمانی را بیش از پیش مطرح کرده است. صرف نظر از نوع این روش‌های پیشرفته مراقبت زخم، هدف ایده‌آل بازسازی بافت‌ها است، به طوری که هر دو خواص ساختاری و عملکردی بافت زخمی به سطح قبل از آسیب بازگردانده شوند. بر این اساس، مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی ممکن است راه حل بسیار مناسبی باشند. طیف وسیعی از درمان‌های مبتنی بر سلول و داربست‌های مهندسی بافت از مرحله ارزیابی‌های آزمایشگاهی به مرحله تولید تجاری رسیده‌اند. این درمان‌ها به عنوان یک مسیر امیدوار کننده برای جلوگیری از محدودیت‌های فعلی در مدیریت زخم هستند. پتانسیل تمایز گسترده سلول‌های بنیادی امکان بازسازی پوست از دست رفته یا آسیب دیده را فراهم می‌کند. به علاوه توانایی آن‌ها در تنظیم ایمنی زخم از راه دور نشان می‌دهد که برای کاربرد بالینی آن‌ها نبایستی فقط به تشکیل مستقیم بافت اتکا کرد. داده‌ها نشان می‌دهد که استفاده مناسب از سلول‌های بنیادی و داربست‌ها می‌تواند باعث افزایش سرعت بهبود زخم شوند. به علاوه، کاربرد بالینی سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت در دهه‌ها آزمایش بالینی در درمان زخم نشان داده شده است.

واژه‌های کلیدی: مدیریت زخم، سلول بنیادی، مهندسی بافت، داربست

مقدمه

است که بازسازی بافت‌ها و کاهش اتکا به پیوندها را ممکن کرده است. طب بازساختی شاخه‌ای میان رشته‌ای است که با

افزایش روز افزون مشکلات و نقیصه‌های بافتی از طریق بیماری یا آسیب‌ها، باعث توسعه و گسترش درمان‌هایی شده

بافت‌های مختلف از طریق تقسیم نامتقارن تعریف می‌شود. بنابراین سلول‌های بنیادی دارای دو ویژگی متمایز به نسبت سایر سلول‌های بدن می‌باشند: ۱- آن‌ها سلول‌هایی متمایز نیافته هستند که در تمام طول زندگی یک موجود از طریق تقسیم سلولی دائما در حال تجدید خود می‌باشند، ۲- آن‌ها دارای یک ظرفیت قابل توجه برای تبدیل از یک پیش‌ساز مشترک به رده‌های سلولی چندگانه با کاربردهای تخصصی هستند. این سلول‌ها به علت توانایی‌شان در تمایز به بافت‌های متفاوت می‌تواند جهت ایجاد اجزا پوستی که در جایگزین‌های پوست مهندسی شده وجود ندارد مورد استفاده قرار گیرد. به علاوه این ویژگی‌ها قابلیت‌های منحصر به فردی را به این سلول‌ها می‌دهد که می‌توانند به کمک آن‌ها ترمیم و بازسازی پوست آسیب دیده را به انجام برسانند (۵، ۴).

یافته‌های علمی نشان می‌دهد سلول‌های بنیادی نقش بسیار مهمی در پروسه التیام زخم ایفا می‌کنند، با این حال مطالعات بیشتری برای درک بهتر مکانیسم‌های دخیل در آن نیاز می‌باشد. اگر چه مکانیسم هجوم سلول‌های ایمنی بدن به محل زخم از طریق خون (Blood-borne) کاملا درک شده است اما در سال‌های اخیر مشاهدات نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان نیز در محل زخم دارای نقش موثر می‌باشند (۵). البته این پدیده امر دور از انتظاری نیست، چرا که تعداد اندکی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و هماتوپوئیتیک همواره در خون محیطی (Peripheral blood) حضور دارند. از سوی دیگر، آسیب شدید بافتی باعث افزایش قابل توجه تعداد سلول‌های بنیادی در گردش می‌شود. شواهد این پدیده در مدل‌های مختلف آسیب بافتی نشان داده شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مشارکت و لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی در روند التیام زخم یک بخش مهم و بالقوه از روند التیامی است (۵). به علاوه آن‌ها می‌توانند وقایع خاصی را که در طول فازهای مختلف التیام زخم یکی پس از دیگری اتفاق می‌افتند تنظیم کنند. این تنظیم که عمدتا از طریق تولید و ترشح سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد اتفاق می‌افتد در شکل ۱

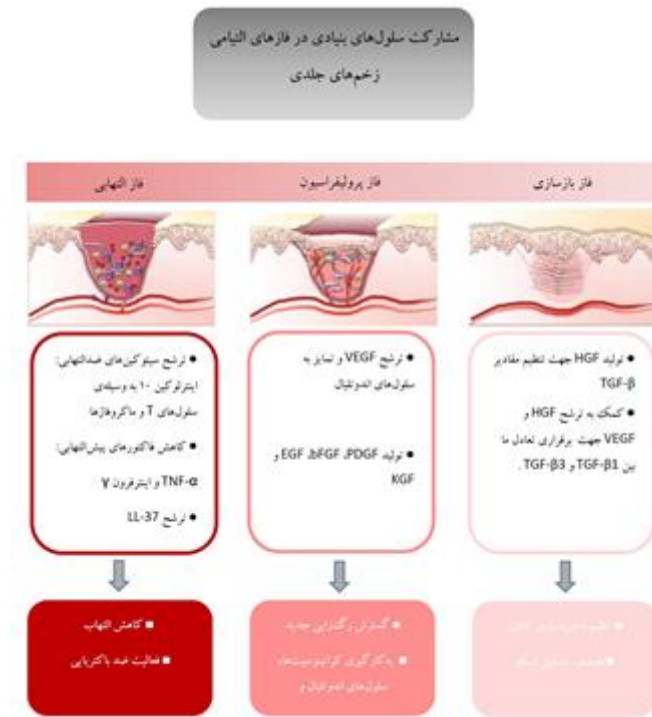
استفاده از اصول علوم زیستی و مهندسی، بازسازی بافت‌ها را ممکن کرده و می‌تواند به طور بالقوه بافت‌های آسیب دیده یا بیمار را ترمیم و بازسازی کند. از آنجایی که آغاز این شاخه از علم در دهه‌های پیشین بوده است تعدادی از درمان‌های طب بازساختی از جمله مواردی که برای التیام زخم و یا کاربردهای ارتوپدی طراحی شده اند در حال حاضر مورد تایید سازمان‌های ذیربط قرار گرفته‌اند و اکنون به صورت تجاری در دسترس هستند (۱). رهیافت‌های مورد استفاده توسط طب بازساختی به طور عمده بر درمان‌های متکی بر سلول‌های بنیادی و داربست‌های زیست سازگار پذیر متمرکز شده است (۲). این رهیافت‌ها به طور گسترده‌ای توسط مجامع علمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند چرا که التیام زخم‌های پوستی به طور موثر همچنان یک مسئله اساسی در زمینه بهداشت جهانی است و روش‌های معمول در بسیاری موارد نتیجه‌ی رضایت بخشی ندارند. این موارد گستره وسیعی از بیماران با انواع متفاوتی از زخم‌های ناشی از سوختگی، آسیب‌های تروماتیک و زخم‌های دیابتی را شامل می‌شود. التیام طولانی مدت و با تاخیر، تشکیل بافت اسکار و هزینه‌های گزاف در بخش درمان باعث افزایش تقاضا جهت کاربرد روش‌های جدیدتر شده است (۴، ۳). مقاله پیش رو به کاربرد سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت در مدیریت زخم و پیشرفت‌هایی که تاکنون در این زمینه‌ها صورت گرفته است می‌پردازد.

سلول‌های بنیادی

هدف از کاربرد سلول‌های بنیادی پیشبرد روند درمان با نسبت هزینه-اثربخشی مناسب است که می‌تواند کیفیت زندگی بیمارانی که از زخم‌های مزمن و مقاوم به درمان رنج می‌برند به طرز معناداری بهبود ببخشد. در واقع سلول‌های بنیادی ابزارهایی را در اختیار کلینیسین قرار می‌دهند که به طور بالقوه قادر به درمان زخم‌های مقاوم در برابر روش‌های معمول بوده و از تبعات هزینه بر درمان یک نقیصه در طولانی مدت جلوگیری می‌کند. سلول‌های بنیادی به وسیله قابلیت تجدیدپذیری طولانی مدت و توانایی تمایز به مراحل بالغ انواع

کاهش میزان بافت اسکار از طریق تنظیم التهاب و فیبروز و افزایش فعالیت ضد باکتریایی در زخم از طریق ترشح فاکتورهای ضد باکتریایی و متعاقب آن بالارفتن فعالیت فاگوسیتوز سلول‌های ایمنی از دیگر خواص سلول‌های بنیادی مزانشیمی هستند (۶).

خلاصه شده است (۳). در واقع اگر چه سلول‌های بنیادی مزانشیمی درجات کمی از مشارکت طولانی مدت در التیام زخم را نشان می‌دهند اما اثرات درمانی آن‌ها به جای مداخله ساختاری مستقیم بیشتر مرتبط با آزادسازی مدیاتورهای شیمیایی و خواص ایمنومدولاتوری (Immunomodulatory) است. علاوه بر موارد ذکر شده



شکل ۱. مرور شماتیک توانایی‌های سلول بنیادی در روند التیام زخم، با توجه به مکانیسم‌های متفاوت عملکرد آن‌ها و هدف‌های متفاوت در مراحل مختلف از قبیل فاز التهابی، تریاید و بازسازی (۳)

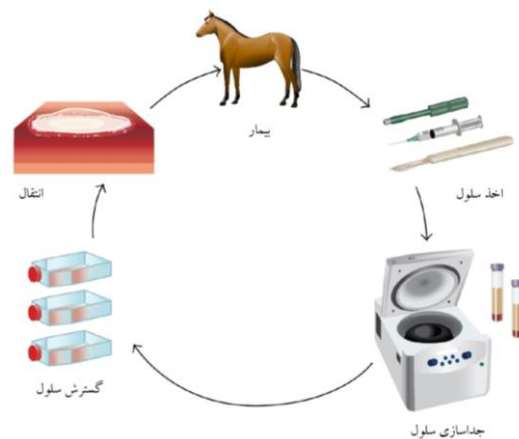
سلول‌های هدف مورد نیاز تولید شد می‌توان برای انتقال مجدد آن به بدن بیمار اقدام کرد (شکل ۲). در میان منابع سلولی مختلف، تاکنون سلول‌های بنیادی بالغ (Adult stem cells)، سلول‌های بنیادی رویانی (Embryonic stem cells) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced pluripotent stem cells: iPS) برای ترمیم و بازسازی پوست بیشتر مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هر یک از این منابع محاسن و معایب خاص خود را برای استفاده بالینی دارند (شکل ۳). از این رو، بخش گسترده‌ای از تحقیقات بر روی سلول‌های بنیادی بالغ خصوصا سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cells) متمرکز شده‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از

سلول‌های بنیادی پس از اخذ نمونه از بدن بیمار جهت جداسازی به آزمایشگاه ارسال شده و به کمک روش‌ها و تجهیزات خاص جداسازی می‌گردند. با توجه به این که در بسیاری موارد تعداد و نوع سلول جدا شده برای کاربرد بالینی و اثر بخشی مد نظر کافی نیست. پس از جداسازی مرحله گسترش و تمایز سلول‌ها انجام می‌شود. در طی این مرحله که معمولا از نظر زمان بیشترین مدت را به خود اختصاص می‌دهد به کمک مواد مغذی و شرایط مناسب برای کشت و روش‌های مختلف فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی و ... جهت تمایز به انواع سلول‌های خاص، تغییرات کمی و کیفی در سلول‌های بنیادی رخ می‌دهد. نهایتا زمانی که تعداد و انواع

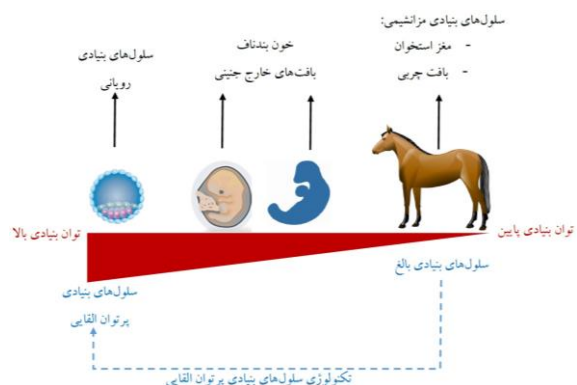
اولین بار در سال ۱۹۶۶ توسط فردنستین جداسازی شد. این سلول‌ها به طور معمول از آسپیراسیون استخوان ایلئوم و جداسازی انتخابی در محیط آزمایشگاهی بر اساس گرادیان غلظت و سپس از طریق قابلیتشان در اتصال به فلاسک‌های کشت پلاستیکی به دست می‌آیند.

سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان در مقایسه با فیبروبلاست‌های ساکن در پوست مقادیر بالاتری از کلون و فاکتورهای رشد تولید می‌کنند. مطالعات بسیار زیادی در چند دهه اخیر انجام شده است که تاثیر مثبت استفاده از این سلول‌ها را در روند التیام زخم اثبات می‌کند. با این وجود، همچنان چالش‌های مهمی در رابطه با کاربرد بالینی سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان وجود دارد. از جمله آن‌ها می‌توان به تهاجمی بودن روش اخذ مغز استخوان و مشکلات مرتبط با آن مثل درد، و همچنین زمان و منابع مالی و محدودیت‌های مرتبط با گسترش سلول‌ها اشاره کرد (۷-۵). سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی جمعیتی از سلول‌های پرتوان و هترورژن هستند که در بافت چربی حضور دارند و خواصی مشابه با سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان را دارا می‌باشند. با این حال، جداسازی سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی به کمک لیپوساکشن یا از طریق ایجاد یک برش کوچک بر روی پوست و خارج کردن نمونه چربی امکان‌پذیر است که در مقایسه با سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان مشکلات بسیار کمتری در موضع دهنده ایجاد می‌کند. چربی اخذ شده، به روش هضم آنزیمی فرآوری شده و پس از انجام چند مرحله سانتریفیوژ، جدایه‌های عروقی استرومایی کشت داده می‌شوند. همانند دیگر سلول بنیادی مزانشیمی، این سلول‌ها قابلیت اتصال به فلاسک پلاستیکی را دارند و به راحتی در هنگام کشت جداسازی و گسترش می‌یابند. از سوی دیگر سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی ممکن است فوراً پس از جداسازی و بدون انجام گسترش یا تمایز در محیط کشت مورد کاربرد بالینی قرار بگیرند. این بازده سلولی خارق‌العاده بافت چربی در مقایسه با آسپیراسیون مغز استخوان، سلول بنیادی

بافت‌های مختلفی مثل مغز استخوان، بافت چربی، خون بند ناف و پوست قابل استخراج می‌باشند و در نتیجه جزء در دسترس‌ترین منابع برای یک بیمار محسوب می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی خودی (Autologous) نه تنها احتمال بروز رد پیوند را کاهش می‌دهد بلکه پاسخ التهابی موجود در بستر زخم را که می‌تواند باعث ایجاد نقصان در رژنراسیون بافتی شود را مهار می‌کند (۶، ۵).



شکل ۲. مراحل مختلف در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی (۱۲)



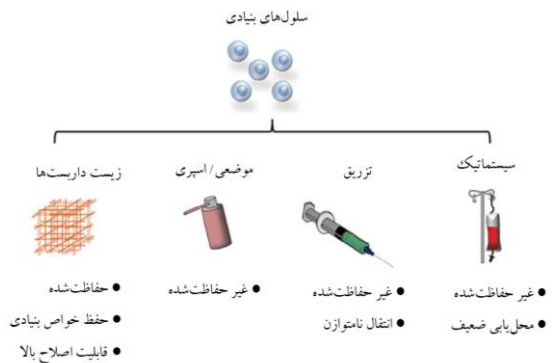
شکل ۳. منابع سلول‌های بنیادی، سلول‌های پیش‌ساز برای درمان زخم می‌توانند از منابع مختلفی به دست آیند که هرکدام دارای محاسن و معایبی برای کاربرد بالینی می‌باشند (۶).

یکی دیگر از محاسن مهم سلول‌های بنیادی مزانشیمی این است که حتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در حالت استفاده به صورت آلوژنیک (Allogeneic) متعاقب پیوند موضعی یا تجویز سیستمیک پاسخ ایمنی کمی را در بدن میزبان ایجاد می‌کنند. سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان

و سلول‌های بنیادی رویانی را هم‌زمان دارا باشد. با استفاده از این روش می‌توان به وسیله بازبرنامه نویسی (Reprogramming) سلول‌های بالغ، سلول‌های پرتوان نابالغ به دست آورد. استفاده از تکنولوژی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی امکان تولید جمعیت‌های سلول بنیادی پرتوان خودی از بافت‌های بالغ تمایز یافته را می‌دهد و بنابراین با مسائل اخلاقی مرتبط با سلول‌های بنیادی رویانی انسانی درگیری ندارد. به علاوه، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی خودی واکنش ایمنی ایجاد نمی‌کنند. در واقع، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی در دسترس بودن سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پرتوان بودن سلول‌های بنیادی رویانی را به صورت ترکیبی ارائه می‌دهد. با این حال، همچنان مسائل متعددی مثل ریسک تومورزایی در مراحل تمایز نیافته در رابطه با آن وجود دارد که بایستی قبل از کاربرد بالینی گسترده آن مورد توجه قرار بگیرد. به علاوه، برای کاربرد آن‌ها در برنامه‌های سلول‌درمانی پوست، نیاز به بهبود بخشی روش‌های جاری برای تمایز آن‌ها به فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های دیگر پوست با تاکید بر هزینه اثربخشی وجود دارد (۸، ۶). پس از آن که نوع جمعیت سلولی مناسب مورد شناسایی قرار گرفت، انتقال سلول چالش بعدی درمان‌گر خواهد بود. در رابطه با رهیافت‌های انتقال سلول‌های بنیادی به بدن بیمار و محل زخم همچنان سوالات بسیاری وجود دارد که چالش‌هایی مهم در این زمینه محسوب می‌شوند. نحوه انتقال و تعداد دفعات آن از مهم‌ترین مسائل پیشرو هستند که اغلب و در بسیاری از موارد اهمیت آن‌ها در روند درمان نادیده گرفته می‌شود. سلول‌های بنیادی هم به صورت موضعی و هم به صورت سیستمیک برای درمان زخم‌های جلدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. کاربرد تزریق سیستمیک به علت میزان بالای از دست رفتن سلول‌ها و مشکلاتی که در رابطه با هدف‌گیری بافت وجود دارد محدود شده است. در نتیجه انتقال موضعی مقبولیت روزافزونی را به عنوان روش ایده‌آل برای درمان زخم کسب کرده است. به طور سنتی، بیشتر مطالعات تکنیک تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی به داخل یا اطراف محوطه زخم را استفاده کرده‌اند.

مزانشیمی مشتق از چربی را به عنوان یک منبع سلولی جذاب برای درمان زخم‌های حاد مطرح می‌کند (۷، ۶). خون بند ناف یک منبع غنی از سلول‌های بنیادی هماتوپوتیک است و برای درمان بسیاری از بیماری‌های دوران طفولیت و بلوغ کاربرد دارد. برخلاف اختلاف نظر اولیه میان محققین، تحقیقات جدیدتر نشان دادند که سلول بنیادی مزانشیمی را نیز می‌توان از خون بند ناف جداسازی کرد و این سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف می‌تواند باعث افزایش سرعت التیام زخم شوند. به علاوه، بافت‌های خارج جنینی شامل مایع آمنیوتیک، بافت جفت و بافت پوشاننده بند ناف نیز از منابع سلول بنیادی محسوب می‌شوند. این دسته از سلول‌های بنیادی به عنوان یک منبع بالقوه برای استفاده آلوتنیک مطرح هستند. اگر چه بافت‌های خارج جنینی پتانسیل فراوانی برای اهداف درمانی سلول‌های بنیادی را دارا می‌باشند اما انتخاب دهنده (Donor) مناسب به منظور جلوگیری از پس زدن با واسطه ایمنی (Immune-mediated rejection) یا انتقال بیماری‌های ژنتیک که لزوماً در فرد دهنده دیده نمی‌شود بسیار حساس است. به علاوه پتانسیل تبدیل به بدخیمی در طولانی‌مدت در این منابع بیشتر است که بایستی مورد مطالعات بیشتر قرار بگیرد. سلول‌های بنیادی رویانی سلول‌هایی پرتوان هستند که از توده سلولی داخلی بلاستوسیت مشتق می‌شوند و قادر به تشکیل یک ارگانیسیم کامل می‌باشند. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که توانایی بازساختی سلول‌های بنیادی رویانی برای ترمیم پوست قابل توجه است. اما بر خلاف نتایج امیدوارکننده، در حال حاضر استفاده بالینی گسترده از سلول‌های بنیادی رویانی مد نظر نیست چرا که این منبع می‌تواند به طور بالقوه اثرات ایمنی‌زایی (Immunogenicity) و تومورزایی (Tumorigenicity) داشته باشد. به علاوه، مباحث اخلاقی و محدودیت‌های قانونی قابل توجهی در پزشکی استفاده از تمامی ظرفیت‌های سلول‌های بنیادی رویانی را محدود کرده است (۶). در سال ۲۰۰۶ طبقه جدیدی از سلول‌های بنیادی با نام سلول بنیادی پرتوان القایی معرفی شد که تصور می‌شد به طور بالقوه بسیاری از محاسن سلول‌های بنیادی مزانشیمی

specific) تعریف شود و نتوان یک الگوی کلی برای تمام بیماران ارائه داد.



شکل ۴. رهیافت‌های انتقال سلول‌های بنیادی برای زخم‌های جلدی، پیش‌نیاز موفقیت در سلول‌درمانی زخم‌های پوستی وجود یک مکانیسم انتقال درست می‌باشد. استراتژی‌های متفاوتی با مزایا و معایب خاص هر یک در مراحل پیش‌بالینی و بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما به نظر می‌رسد رهیافت استفاده از داربست‌های زیست سازگارپذیر دارای بهترین نتایج است (۶).

برخلاف پیشرفت سریعی که در کاربرد و استفاده از سلول‌های بنیادی در التیام زخم صورت گرفته است، همچنان سوالات متعددی در این رابطه مطرح است. یکی از مسائل مهم در کاربرد بالینی سلول‌های بنیادی و درمان‌های سلولی ایمنی این روش درمانی و مقررات استفاده از آن‌ها است. نگرانی‌های مرتبط با ایمن بودن درمان‌های سلولی تمامی مراحل از جداسازی تا تجویز را شامل می‌شود. همچنین، مکانیسم‌های استاندارد شده و مرجع برای جداسازی و انتقال آن‌ها هنوز معرفی نشده است. به علاوه، یافته‌های به دست آمده از مطالعات پیش بالینی و بالینی نشان دهنده کاهش معنی‌دار سلول‌های بنیادی مزانشیمی با افزایش سن است، به طوری که می‌تواند کاربرد این سلول‌ها را به صورت پیوند خودی برای درمان درمان زخم‌های مزمن کاهش دهد. به علاوه، اگر چه نتایج به دست آمده از کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی بسیار تاثیرگذار بوده است اما رهیافت‌های درمانی موجود برای استفاده موضعی معمولاً بر نیاز به کشت و گسترش سلول‌ها برای تولید آن‌ها در تعداد کافی استوار است. این امر در رابطه با زخم‌های مزمن کوچک مسئله ساز نیست اما در هنگام استفاده برای زخم‌های با وسعت زیاد غیر عملی یا

اگر چه این روش ساده‌ترین راه برای انتقال سلول‌ها محسوب می‌شود و در التیام زخم نیز موثر است اما با استفاده از این روش از تمام توانایی‌های سلول‌های بنیادی به علت هیپوکسی، استرس اکسیداتیو و التهاب موجود در زخم و نهایتاً بهره‌وری ضعیف در پیوند سلول‌ها و احتباس سلول‌ها در محل زخم، استفاده نمی‌شود. استفاده موضعی سلول‌های بنیادی (مثل اسپری کردن سلول) نیز به علت انتقال غیر محافظت شده سلول‌ها به داخل محیط زخم و همچنین کنترل ضعیف در پراکنش و چگالی سلول‌ها کاربرد محدودی دارد. از آنجایی که انتقال سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق تزریق یا تجویز موضعی می‌تواند باعث ایجاد مرگ سریع سلولی شود، راهبردهای متفاوتی بر اساس استفاده از مواد و داربست‌ها با هدف افزایش چسبندگی، پرولیفراسیون و تمایز سلول‌ها به کار گرفته می‌شود. انتقال بر پایه داربست‌های زیست سازگارپذیر امروزه یک تکنیک رایج و محبوب برای استفاده از سلول‌های بنیادی شده است. در واقع این داربست‌ها علاوه بر تاثیر مستقیم بر التیام زخم، محل مناسبی برای فعالیت سلول‌های بنیادی و همچنین محافظت آن‌ها از عوامل مخرب درون زخم را فراهم می‌کنند و از بروز مشکلاتی که در رابطه با تزریق مستقیم این سلول‌ها در داخل زخم وجود داشت جلوگیری می‌کنند (شکل ۴). یکی از روش‌های بهبود انتقال سلول‌های بنیادی و افزایش کارایی درمانی آن‌ها نیز ارتقا ساختاری و ترکیب مواد موجود در داربست‌ها است که در قسمت مهندسی بافت در مورد آن بحث خواهد شد. در رابطه با دفعات تجویز بایستی به این نکته اشاره کرد که نیاز به تداوم فاکتورهای رشد از یک سو و اثرات نامطلوب استفاده از دوزهای بالا در زخم‌های مزمن از سوی دیگر، باعث می‌شود که انتقال منفرد به طور کلی کافی به نظر نرسد (۹، ۱۱-۶). گستردگی شرایط تاثیرگذار بر زخم مثل شرایط زخم، وضعیت بیمار، امکانات در دسترس و شرایط اقتصادی باعث می‌شود که مناسب‌ترین رهیافت انتقال توسط متخصصان به صورت خاص برای هر مورد (Case-)

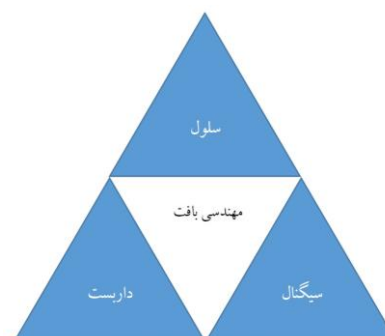
استفاده بالینی از مهندسی بافت در التیام پوست سابقه‌ای نزدیک به سه دهه دارد. استفاده از مواد و داربست‌های مختلف برای تحریک رشد و کمک به التیام جایگاه ویژه‌ای در مبحث التیام دارد. به علاوه ظهور و تولید جایگزین شونده‌های مهندسی شده پوست باعث وقوع انقلابی در درمان زخم‌های وسیع و زخم‌های ناشی از سوختگی شد. بیماران دچار زخم‌های وسیع سوختگی در معرض یک وضعیت تهدید کننده حیات هستند که در درمان آن‌ها چالش اصلی، تولید سریع مقادیر زیاد بافت است. در زخم‌های وسیع و زخم‌های سوختگی عمیق، بافت سالم پوست به میزان کمی در دسترس است تا بتوان از آن به عنوان پیوند تمام ضخامت پوست استفاده کرد. به علاوه ممکن است شرایط و امکانات برای انجام این کار در زمان مورد نیاز بر روی بیمار فراهم نباشد. علاوه بر این گروه از بیماران، بیماران دچار زخم‌های مزمن نیز کاندید استفاده از روش‌های مهندسی بافت هستند. از زمان معرفی پیوند پوست توسط روردین (Reverdin) در سال ۱۸۷۱ انتقال پوست از یک محل سالم بدن خود بیمار به عنوان دهنده به محل دچار زخم به عنوان استاندارد طلایی جراحی برای زخم‌های پوستی معرفی شد. از همین جهت، هر جایگزینی که برای پوست به روش مهندسی بافت تهیه و تولید می‌شود در مقایسه با عملکرد پیوندهای پوستی خودی قرار می‌گیرد. استفاده بالینی از جایگزین‌های پوست کشت داده شده برای بستن زخم سبب شده است تا میزان پوست مورد نیاز دهنده در مقایسه با پیوند پوست به شیوه سنتی بیشتر از ده برابر کاهش پیدا کند. همچنین تعداد جراحی‌های مورد نیاز برای اخذ پوست دهنده نیز کاهش یافته است. به علاوه، زمان بهبودی بیماران دچار سوختگی‌های شدید به شدت کاهش یافته است (۱۶).

داربست‌های مورد استفاده از انواع متفاوتی از مواد و با استفاده از روش‌های متفاوت ساخت تولید می‌شوند. به طور کلی، سه گروه از زیست مواد از قبیل سرامیک‌ها، پلیمرهای سنتتیک و پلیمرهای طبیعی در مهندسی بافت برای ساخت داربست‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. فارغ از نوع ماده به کار رفته، تعدادی از ملاحظات مثل زیست‌سازگار پذیری،

بسیار مشکل خواهد بود. همچنین در هنگام سوختگی‌های شدید و برخی از زخم‌های وسیع در بیمار سرکوب مغز استخوان (Bone marrow suppression) و متعاقب آن کاهش سلول‌های بنیادی مزانشیمی رخ می‌دهد که در نتیجه عفونت یا مسمومیت با سیلورسولفادیاژین (Silver Sulfadiazine) می‌باشد (۱۲، ۵).

مهندسی بافت

در دهه اخیر پیشرفتی عظیمی در زمینه مهندسی بافت حاصل شده است چرا که ابر چالش‌های مهندسی بافت مثل زیست مواد دارای خواص قابل تنظیم، کاهش پاسخ میزبان نسبت به مواد و رگ‌زایی مواد در طول این مدت مورد مطالعه قرار گرفته و بررسی شده‌اند. مهندسی بافت یک علم میان‌رشته‌ای است که در آن متخصصین طب بالینی، مهندسی مکانیک، علم مواد و شاخه‌های مرتبط با مهندسی و علوم زیستی حضور دارند. امروزه مهندسی بافت به طور گسترده بر روی طراحی، تولید و استفاده از داربست‌های متخلخل سه‌بعدی به منظور تامین محیط مناسب جهت رزئراسیون بافت‌ها و ارگان‌ها تاکید دارد. اساساً این داربست‌ها همانند یک قالب برای تشکیل بافت عمل می‌کنند. در بسیاری موارد برای افزایش کارایی، این داربست‌ها با سلول ترکیب شده و در مواردی فاکتورهای رشد نیز به آن (یا هر دو آن‌ها) اضافه می‌گردد. از ترکیب سلول‌ها، سیگنال‌ها و داربست به عنوان سه‌گانه مهندسی بافت (Tissue Engineering triad) یاد می‌شود، (شکل ۵)، (۱۳-۱۵).



شکل ۵. سه‌گانه مهندسی بافت متشکل از سلول‌ها، سیگنال‌ها (شیمیایی) مثل فاکتورهای رشد و فیزیکی مثل استفاده از بیورآکتور) و داربست که به عنوان یک قالب برای تشکیل بافت عمل می‌کند.

شده به بدن بیمار، این جایگزین‌شونده‌ها به وسیله سلول‌های زیرین کلونیزه و دارای عروق می‌شوند و در نهایت بافت نئودرمیس (Neodermis) شکل می‌گیرد. همچنان‌که رگ‌زایی به میزان کافی در بافت درم مهندسی شده پیشرفت می‌کند، جزء اپی‌درمی یا پیوند پوست نیمه ضخامت می‌تواند بر روی نئودرمیس قرار داده شود. در واقع اگر یک جایگزین شونده درمی ضخامت زیاد داشته باشد، رگ‌زایی مورد نیاز برای انتقال مواد غذایی به لایه‌های رویی اپی‌درم بسیار آهسته صورت می‌پذیرد و در نتیجه باعث نکروز اپی‌درم یا از بین رفتن پیوند می‌شود. بنابراین جایگزین شونده‌های درمی با ضخامت بیش از یک میلی‌متر در دو مرحله کار گذاشته می‌شوند. اگر چه این امر سبب می‌شود که از وقوع نکروز و از بین رفتن پیوند جلوگیری شده و زمان کافی برای رگ‌زایی جزء درمی وجود داشته باشد اما انجام جراحی اضافی برای انتقال جزء اپی‌درمی نیز نیاز است. با این حال این پروسه زمان‌بر بوده و تضمینی برای موفقیت آن علی‌رغم استرس بیشتر واردشده به بیمار وجود ندارد (۲۰، ۱۸).

تعداد کمی جایگزین‌های مهندسی شده پوست درمی- اپی‌درمی برای استفاده به صورت آماده تولید شده‌اند. در این جایگزین شونده‌ها از سلول‌های آلوژنیک همراه با داربست به عنوان پوشش موقتی برای زخم‌های مزمن استفاده می‌شود. این نوع از جایگزین شونده‌ها به طور گسترده مورد کاربرد بالینی قرار نگرفته‌اند و تحقیقات کمی نیز در رابطه با آن‌ها انجام شده است (۱۷).

نتیجه‌گیری و جمع‌بندی

کاربرد درمان‌های مبتنی بر طب بازساختی مثل سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت در پوست امروزه به طور گسترده‌ای در حال افزایش است. مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی مختلفی در رابطه با استراتژی‌های بازتولید پوست و التیام زخم در انسان و گونه‌های متفاوت حیوانی خصوصاً اسب در حال انجام است. یکی از بهترین استراتژی‌های در حال استفاده، رویکرد ترکیبی از سلول‌های بنیادی با داربست‌ها است که باعث افزایش حفظ و بقای سلول‌های بنیادی و تقلید خواص ذاتی

زیست‌تجزیه‌پذیری، خواص مکانیکی مناسب و ساختار فضایی آن بایستی برای طراحی و استفاده مورد ارزیابی قرار بگیرند. از همین رو در سال‌های اخیر بسیاری از داربست‌های مورد استفاده در پوست از کلاژن به عنوان ماده اصلی داربست برای ساخت پوست مهندسی شده استفاده کرده‌اند (۱۹-۱۳). از نظر تئوریک، داربست‌ها و جایگزین شونده‌های پوست از چند منظر کلی دائمی یا موقت، اپی‌درمی یا درمی یا ترکیب هر دو و بیولوژیک یا سنتتیک تقسیم می‌شوند. انواع بیولوژیک خود در چند گروه اتوژنیک، آلوژنیک و زئوژنیک طبقه‌بندی می‌شوند (۱۶).

پوشش‌های اپی‌درمی اولین بار در دهه ۷۰ میلادی مورد استفاده قرار گرفتند. در این روش چند لایه نازک سلولی کراتینوسیت خودی کشت داده شده بر روی یک لایه مناسب جهت اتصال و تامین فاکتورهای رشد جهت پرولیفراسیون آن‌ها، همراه با پانسمان به محل زخم منتقل می‌شوند. با توجه به این‌که جداسازی و آماده‌سازی سلول‌های کراتینوسیت زمانی در حدود سه هفته نیاز دارد استفاده از این نوع از پوشش‌های اپی‌درمی برای زخم‌ها به صورت فوری در بسیاری موارد امکان‌پذیر نیست. مهندسی پزشکی از طریق ساخت زیست مواد مناسب باعث تسهیل و بهبود جابه‌جایی و انتقال کراتینوسیت‌ها به بستر زخم شده است. بسته به نوع طراحی مواد، سلول‌ها می‌توانند بانداژ حمل‌کننده را به صورت فعال یا غیر فعال ترک کرده و به محل زخم وارد شوند. از معایب پوشش‌های اپی‌درمی زمان آماده‌سازی طولانی، میزان موفقیت متفاوت پیوند، مشکلات مرتبط با کارکردن به علت نازک‌بودن، لایه سلولی شکننده و هزینه‌های تولید بالا می‌باشد (۱۸).

جایگزین شونده‌های مهندسی شده درم ساختار بافت درم را از طریق تحریک رشد بافت جدید و بهینه‌سازی شرایط التیام بازسازی می‌کنند. بعضی از انواع این جایگزین شونده‌ها از ماده زمینه‌ای فاقد سلول (Acellular matrix) تشکیل شده‌اند (مثل آلودرم، اینتگرا و متریدرم) و برای همیشه در بستر زخم بدن بیمار خواهند ماند. بعد از پیوند درم مهندسی

خود می‌تواند باعث پیشرفت یا شکست روند درمان شود. همچنان چالش‌های بسیاری در مقابل متخصصان مهندسی پزشکی، زیست‌شناسان سلولی و کلینیسین‌ها در زمینه التیام پوست وجود دارد که البته پیشرفت در حل این چالش‌ها وابسته به ارتباط و همکاری میان این متخصصین است. به علاوه، آزمایش‌های بالینی بیشتری برای بررسی بیشتر اثرات طولانی مدت استفاده از این روش‌ها و در نهایت درمان‌های ایمن‌تر و موثرتر برای برنامه‌های کاربردی بالینی در آینده مورد نیاز است.

بافت خصوصا در هنگام انتقال به زخم شده و به طور فعال التیام زخم را بهبود می‌بخشد. انتخاب نوع سلول‌های بنیادی مناسب برای احیای کامل پوست به صورت کاملا کاربردی همراه با تمام اجزا و پدیده‌ها بسیار مهم است. علاوه بر این، شناسایی و جداسازی جمعیت‌های خاص سلول‌های بنیادی به صورت خالص، پروتکل‌های بهینه‌سازی برای کشت سلول و طراحی ساختار داربست، همه عواملی هستند که باید برای بهینه‌سازی تعمیر و بازسازی بافت پوست مورد بررسی و آزمون‌های بیشتر قرار بگیرند. از طرف دیگر، استفاده از داربست با خواص مناسب یک نکته حیاتی است که به خودی

منابع

- Mao AS, Mooney DJ. Regenerative medicine: Current therapies and future directions. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112 (47): 14452-14459.
- Londono R, Badyal SF. Biologic scaffolds for regenerative medicine: mechanisms of in vivo remodeling. *Ann Biomed Eng* 2015; 43 (3): 577-592.
- Cerqueira MT, Pirraco RP, Marques AP. Stem Cells in skin wound healing: are we there yet? *Adv Wound Care* 2015; 5 (4): 164-175.
- Hu MS, Leavitt T, Malhotra S, et al. Stem cell-based therapeutics to improve wound healing. *Plast Surg Int* 2015; 2015: 1-7.
- Chen M, Przyborowski M, Berthiaume F. Stem cells for skin tissue engineering and wound healing. *Crit Rev Biomed Eng* 2009; 37 (4-5): 399-421.
- Duscher D, Barrera J, Wong VW, et al. Stem cells in wound healing: the future of regenerative medicine? *A Mini-Review. Gerontology* 2016; 62 (2): 216-225.
- Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, et al. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. *Burns* 2009; 35 (2): 171-180.
- Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, et al. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (10): 25476-25501.
- Tartarini D, Mele E. Adult stem cell therapies for wound healing: biomaterials and computational models. *Front Bioeng Biotechnol* 2016; 3: 1-7.
- Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7 (1): 1-8.
- Kirby GTS, Mills SJ, Cowin AJ, et al. Stem cells for cutaneous wound healing. *Biomed Res Int* 2015; 1-11.
- Isakson M, de Blacam C, Whelan D, et al. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: current evidence and future potential. *Stem Cells Int* 2015; 1-12.
- O'Brien FJ. Biomaterials and scaffolds for tissue engineering. *Mater Today* 2011; 14 (3): 88-95.
- Böttcher-Haberzeth S, Biedermann T, Reichmann E. *Tissue engineering of skin. Burns* 2010; 36 (4): 450-460.
- Khademhosseini A, Langer R. A decade of progress in tissue engineering. *Nat Protoc* 2016; 11 (10): 1775-1781.
- Horch RE. Tissue engineering of cultured skin substitutes. *Fundam Tissue Eng Regen Med* 2009; 9 (3): 329-343.

17. Clark RAF, Ghosh K, Tonnesen MG. Tissue engineering for cutaneous wounds. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (5): 1018-1029.
18. MacNeil S. Biomaterials for tissue engineering of skin. *Mater Today* 2008; 11 (5): 26-35.
19. Zhong SP, Zhang YZ, Lim CT. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology* 2010; 2 (5): 510-525.
20. Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, et al. Advances in skin regeneration using tissue engineering. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (4).

Abstract in English

Application of stem cells and tissue engineering in wound management

Saeed Farzad Mohajeri^{1*}, Seyed Mehdi Ghamsari^{1, 2}

1. Institute of Biomedical Research, University of Tehran, Tehran, Iran

2. Department of Surgery and Radiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran

*saeedfarzad@ut.ac.ir

Optimum healing of a cutaneous wound involves a cascade of biologic cellular and molecular processes. When the normal biological process fails for any reason, healing process can cease resulting in chronic wounds. In Addition, the body cannot repair some extensive wounds without problem. These Issues surrounding wound healing as well as increased medical healthcare in this field, developed novel wound therapies. Regardless of the type of these specific advanced wound care methods, the ideal goal would be to regenerate tissues such that both the structural and functional properties of the wounded tissue are restored to the levels before injury. Tissue engineering and stem cells may be the solution. A range of cell based therapies and tissue engineered scaffolds have begun to cross the rift from bench to bedside. These therapies have been heralded as a promising means by which to surpass current limitations in wound management. The wide differentiation potential of stem cells allows for the possibility of regenerating lost or damaged skin, while their ability to immunomodulate the wound bed from afar suggests that their clinical applications need not be restricted to direct tissue formation. The data suggests that the appropriate application of stem cells and scaffolds can accelerate wound healing. The clinical utility of stem cells and tissue engineering has been demonstrated across dozens of clinical trials in wound therapy.

Key words: Wound management, Stem cells, Tissue Engineering, Scaffold