

کاربرد سلول‌های بنیادی بالغ در درمان بیماری‌های پوستی

پوست به‌عنوان لایه بیرونی، بدن را در برابر عوامل خارجی محافظت می‌کند و زخم‌ها می‌توانند بر عملکرد آن تأثیر منفی بگذارند. ترمیم زخم شامل سه مرحله التهاب، تکثیر و بازسازی است که بلافاصله پس از ایجاد آسیب آغاز می‌شود. همچنین برخی از عوامل مانند عفونت، چاقی و دیابت می‌توانند روند طبیعی بهبودی که منجر به زخم‌های مزمن می‌شود را مختل کنند. درمان‌های مختلف جراحی و غیرجراحی برای مدیریت زخم‌های مزمن شامل اکسیژن‌درمانی، هایپرباریک، سونوگرافی درمانی، لیزر درمانی و پیوند پوست استفاده شده است. این درمان‌ها مزایا و معایبی دارند.

اخیراً از سلول‌های بنیادی برای بهبود زخم مزمن به‌عنوان یک روش درمانی استفاده می‌شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مزایای زیادی مانند سهولت برداشت، در دسترس بودن و پتانسیل تمایزی برای سلول درمانی دارند. علاوه بر این، آن‌ها برخی از خواص را نشان دادند که می‌تواند در کاربرد بالینی ASCs (adult stem cells) مفید باشد مثل رگ‌زایی، تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی و بهبود بازسازی بافت. این مطالعه با جمع‌آوری داده‌ها از منابع معتبر علمی از فروردین ماه سال ۱۴۰۱ تا دی ماه ۱۴۰۲ در پژوهشکده علوم اعصاب، مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. مطالعات متعددی نشان داده است که ASCs با توجه به خصوصیات ویژه‌ای که دارند، می‌توانند به‌عنوان یک کاندید مناسب برای بهبود زخم باشند. هدف از این بررسی، بحث در مورد کاربرد ASCs در ترمیم و بهبود زخم به‌عنوان یک استراتژی جدید در درمان مشکلات پوستی است.

کلیدواژه‌ها: سلول بنیادی مزانشیمی، پوست، ترمیم زخم، سلول درمانی

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۳۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۳/۲۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۱): ۱۴-۳۰

مهدیه قیائی^{*۱}

سیدخلیل پسته‌ای^۲

سیدامیرحسین جوادی^۳

سیدایمان سیحون^{۴و۵}

۱. مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵. مرکز تحقیقات و بانک فرآورده‌های پیوندی ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

مهدیه قیائی

تهران، بلوار کشاورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم اعصاب
پست الکترونیک:
mahdieh.ghiasi@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

فیزیکی، شیمیایی و بیوشیمیایی سد پپتیدهای ضد میکروبی (Antimicrobial Peptides (AMPs)، PH اسیدی و میکروبیوتای طبیعی است. دومی شامل ایمنی تطبیقی است که شامل لنفوسیت‌های T و B و ترشحات آن‌ها می‌شود. پوست از سه لایه تشکیل شده است: اپیدرم، درم (پاپیلاری و رتیکولاریس) و لایه چربی زیرجلدی. بافت پوست شامل اجزای مختلفی

پوست از نظر مساحت و وزن، یکی از بزرگ‌ترین اندام‌های بدن است و تعدادی از عملکردهای اساسی را انجام می‌دهد. عملکرد اولیه و اصلی پوست محافظت است^۱. پوست به‌عنوان اولین سد دفاعی از محیط داخلی بدن از عوامل خارجی محافظت می‌کند. عملکرد حفاظتی پوست از طریق هر دو بخش ذاتی و اکتسابی سیستم ایمنی عمل می‌کند. اولی شامل سدهای

مانند کلاژن است. در میان انواع مختلف کلاژن، نوع I و III در درم پاپیلاری و لایه چربی زیرجلدی غالب است. گاهی آسیب‌های شیمیایی، فیزیکی و حرارتی می‌تواند تمامی عملکردهای پوست به‌ویژه نقش محافظتی را مختل کرده و منجر به انواع زخم‌ها شود.

زخم آسیبی است که ساختار آناتومیک طبیعی و عملکرد پوست را با ازدست‌دادن تداوم لایه‌های پوست مختل می‌کند. سیستم‌های مختلفی برای طبقه‌بندی زخم‌ها وجود دارد. براساس علت شناسی، زخم‌ها به سه نوع تقسیم می‌شوند: جراحی، تروما و مزمن. با توجه به عمق ازدست‌دادن بافت، زخم‌ها به سه نوع تقسیم می‌شوند: (۱) زخم‌های سطحی: از بین رفتن اپیدرم و درم پاپیلاری وجود دارد؛ اسکار باقی مانده و انقباض زخم ناچیز است. اگر یک پیشگیری دقیق از عفونت وجود داشته باشد، ۱۰ روز طول می‌کشد تا بهبود یابد (زمان کوتاه)؛^۳ (۲) زخم‌های پوستی با ضخامت جزئی یا عمیق: در این زخم‌ها با در معرض قرار گرفتن غشای پایه و انتهای عصبی از بین رفتن اپیدرم و ازدست‌دادن جزئی درم رخ می‌دهد. روند بهبودی ۱۰ تا ۲۱ روز با اپیتلیازاسیون مجدد، درجه‌ای از تشکیل اسکار و انقباض زخم ادامه می‌یابد^{۳،۴} و (۳) زخم‌های ضخامت کامل: در این نوع لایه درم از بین می‌رود و برخی از لایه‌های عمیق‌تر دیگر می‌توانند نیز آسیب ببینند. تشکیل گرانول در امتداد با اپیتلیازاسیون مجدد برای بهبودی این زخم‌ها لازم است. این زخم‌ها را می‌توان به صورت حاد و مزمن طبقه‌بندی کرد^{۳،۴}.

به‌طور کلی، سه نوع بسته‌شدن زخم وجود دارد: اولیه، ثانویه و اولیه یا سوم تأخیری. در روش اولیه، بسته‌شدن زخم جراحی از طریق اتصال لبه‌های زخم توسط بخیه / منگنه اتفاق می‌افتد یا نوار که خطر عفونت و ازدست‌دادن بافت را کاهش می‌دهد. بسته‌شدن ثانویه یک انتخاب درمانی مناسب برای زخم‌هایی است که ازدست‌دادن بافت قابل توجهی دارند یا زخم‌های مزمن که عمدتاً دارای آلودگی

هستند. این نوع زخم‌ها می‌توانند با گرانولاسیون بیش از حد و اپیتلیازاسیون مجدد، انقباض در اثر اسکار باقی‌مانده بیش از حد بهبود یابد. در سوم تأخیری، بخیه‌زدن زخم‌ها پس از مدت کوتاهی اتفاق می‌افتد. در این مدت زخم‌ها باز می‌مانند که تمیز شوند^۲.

ترمیم زخم یک فرآیند بیولوژیکی طبیعی است که از سه مرحله تشکیل شده است: التهاب، تکثیر و بازسازی بافت. در بهبود عادی این زخم‌ها، فازها در زمان و ترتیب بهینه رخ می‌دهند؛ اما گاهی اوقات، عوامل مختلفی مانند سن، جنسیت، عفونت و داروها می‌توانند بر روند طبیعی فرایند نرمال تأثیر بگذارند و منجر به زخم‌های مزمن شوند. به دلیل تأثیرات زخم‌های مزمن بر کیفیت زندگی، بار اقتصادی بر سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و هزینه‌های فردی یکی از مهم‌ترین مسائل در حوزه علم پزشکی است.^۵ داده‌های کشورهای توسعه‌یافته حاکی از آن است که ۱ تا ۲ درصد از جمعیت یک زخم مزمن در طول زندگی خود تجربه خواهند کرد. در سطح جهان، ۲۵ درصد از افراد دیابتی از زخم‌های مزمن رنج می‌برند. زخم‌های مزمن می‌توانند به گروه‌های مختلف طبقه‌بندی شوند: زخم پای دیابتی (Diabetic Foot Ulcers (DFU))، زخم وریدی پا (Venous Leg Ulcers (VLU)) و زخم فشاری، عفونت محل جراحی، آبسه یا زخم تروما^۶.

در سطح جهانی، میزان بروز و میزان شیوع DFU در آمریکای شمالی، آسیا، اروپا، آفریقا، اقیانوسیه و عربستان سعودی به ترتیب ۱۳، ۵/۵، ۵/۱، ۷/۲، ۳ و ۱۶/۸ درصد تخمین زده شده است.^۷ انتظار می‌رود در سراسر جهان، افزایش جمعیت سالمند، چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن مانند بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت، میزان زخم‌های مزمن را افزایش دهد. در نهایت، زخم مزمن یک مشکل جهانی است که هنوز به راه‌حل‌ها و درمان‌های جدید نیاز دارد.

بهبود زخم یک مکانیسم فیزیولوژیکی است که به دنبال آسیب بافتی برای بازیابی عملکرد و ساختار

ماکروفاژها (Polymorphonuclear (PMNs)) و لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای را می‌دهد. اولین جمعیت سلولی برای ترمیم زخم PMNs است. PMNs سیتوکین‌ها و آنزیم‌های پروتئولیتیکی دخیل در حذف بافت‌های از کار افتاده، مواد خارجی را آزاد می‌کنند.^۹ PMNs نمی‌توانند برای مدت طولانی فعال باشند و پس از این مرحله، ماکروفاژها نقش خود را آغاز کنند. لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای جمعیت سلولی بعدی در زخم‌ها هستند. آن‌ها می‌توانند، جذب‌کننده‌های شیمیایی فیبروبلاست را آزاد می‌کنند و همچنین زخم را از نوتروفیل‌های قدیمی پاک می‌کنند. بعد از فرونشست التهاب، فیبروبلاست‌ها به سلول‌های بعدی غالب در زخم‌ها تبدیل می‌شوند.

در دو فاز بعدی، عملکرد فیبروبلاست‌ها و بیان (Extracellular Matrix (ECM)) نقش مهمی در ترمیم پوست بازی می‌کنند. رگ‌زایی، مهاجرت سلولی، اپیتلیزاسیون مجدد، تشکیل بافت گرانولاسیون، تشکیل کلاژن و انقباض به‌عنوان اتفاقات اساسی هستند که در مرحله تکثیر اتفاق می‌افتد. آنژیوژنیز عامل اصلی این مرحله است که نیازهای اکسیژن و متابولیک را تأمین می‌کند. سلول‌های اندوتلیال نقش کلیدی در این فرآیند دارند و باعث تکثیر آنها توسط فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor (VEGF)) و فاکتور رشد فیبروبلاست (Fibroblast growth factor (FGF2)) می‌شوند.

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) پروتئینی است که در کراتینوسیت‌ها در سطح و حاشیه زخم بیان و باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود که فاکتور توانایی نفوذ عروقی (Vascular Permeability (VPF)) نیز گفته می‌شود و می‌تواند میزان نفوذپذیری ریز عروق موضعی را افزایش دهد. سنتز کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها فرآیند اساسی این مرحله است. این فرآیند نیاز به محیط اسیدی دارد

شروع می‌شود. ترمیم زخم معنای مبهم ترمیم و بازسازی دارد. بین این دو اصطلاح تفاوت‌هایی وجود دارد. اگرچه بازسازی، جایگزین دقیق بافت‌های آسیب‌دیده است، اما ترمیم فقط یک سازگاری فیزیولوژیک بدون مراقبت جایگزینی دقیق بافت‌هایی است که همراه با تشکیل اسکار و فیبروز است.^{۱۰} به‌طور کلی، ترمیم زخم فرآیند پیچیده‌ای است که در آن بافت یا اندام آسیب‌دیده ترمیم و همچنین بازسازی می‌شود. کیفیت و زمان لازم برای بهبودی و خطر عفونت به عمق زخم‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده یا ازدست‌رفته بستگی دارد. این فرآیند از سه مرحله متوالی شامل التهاب، تشکیل بافت (تکثیر)، بازسازی بافت تشکیل شده است.

هموستاز و فاگوسیتوز دو رویداد مهم التهاب هستند. ازهم‌گسیختگی عروقی و خارج‌شدن عروق باعث تحریک پلاکت‌ها می‌شود. فعال‌شدن پلاکت و ترشح سیتوکین پلاگ پلاکت اولیه را القا می‌کند که با دو عملکرد اصلی عمل می‌کند: (۱) خونریزی را متوقف می‌کند و (۲) ماتریکسی برای سلول‌های التهابی و سایر سلول‌های مورد نیاز برای مراحل بعدی فراهم می‌کند. شبکه‌ای از الیاف فیبرینی پلاگ پلاکتی را تثبیت می‌کند. در طول مرحله التهاب، پلاکت‌ها و سلول‌های ایمنی فاکتورهای رشد و سیتوکین‌هایی مانند (Transforming Growth Factor Beta (TGF-β))، (Interleukin-1 Alpha (IL-1α))، (Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF-α))، (Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)) و غیره را آزاد می‌کنند. این عوامل باعث تحریک فیبروبلاست‌ها برای القای سنتز کلاژن، گلیکوزامینو گلیکان پروتئوگلیکان‌ها می‌شوند.

هیستامین به‌عنوان یک واسطه شیمیایی باعث اتساع عروقی و افزایش میزان نفوذپذیری عروق می‌شود که اجازه نفوذ سلول‌های مختلف مانند لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار (نوتروفیل‌ها و

می‌شوند.^{۱۰} بتا کانتین فاکتوری است که در سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مرحله تکثیر افزایش می‌یابد. این عامل تکثیر فیروبلاست‌های پوستی را تنظیم می‌کند و از مهاجرت کراتینوسیت‌ها جلوگیری می‌کند. مطالعات نشان داده است که بین β -کانتین و TGF- β ارتباط وجود دارد. اندازه زخم به بیان β -کانتین در زخم بستگی دارد. β -کانتین همچنین می‌تواند یک پروتئین ساختاری به‌عنوان جزئی از اتصال چسبنده‌های سلولی باشد.^{۱۱} رسوب ECM و رگ‌زایی توسط TGF β 1 تنظیم می‌شود. بازسازی پس از تعادل سنتز و تخریب کلاژن آغاز خواهد شد. در طی این مرحله، فیبرهای ECM و کلاژن تهیه شده در مرحله تکثیر مجدداً بازسازی و تراز می‌شوند. تنظیم مجدد شبکه کلاژنی به شکل کششی‌تر با کاهش کلاژن قبلی و ECM همراه است از این رو، اسکارهای بالغ نسبت طبیعی کلاژن نوع I و III را نشان می‌دهند که می‌توان آن‌را در پوست‌های دست نخورده مشاهده کرد.

متالوپروتئیناز (Matrix Metalloproteinases (MMPs)) مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها آنزیم‌های کلیدی Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMPs) بازسازی هستند. یک عدم تعادل بین این دو آنزیم می‌تواند باعث اسکار هیپرتروفیک به‌عنوان یک ویژگی بارز زخم‌های مزمن شود. TGF- β می‌تواند از عملکرد پروتئازی MMPs با فعال کردن TIMPs جلوگیری کند. این فرآیند توسط سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مختلف تنظیم می‌شود. خانواده فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal Growth Factor (EGF)) یازده عضو دارد؛ EGF یا فاکتور رشد شبه EGF متصل به هیپارین، تبدیل‌کننده فاکتور رشد α -، آمفیرگولین، اپی‌ژن، اپیرگولین، بتا سلولین و نورولین‌ها NRG-1 (Neuregulin 1 (NRGs))، NRG-2، NRG-3 و NRG-4. این اعضای خانواده در ترمیم زخم و اپیتلیزاسیون مجدد بسیار مهم هستند زیرا برهمکنش

از این رو متابولیت‌هایی بی‌هوازی و هیپوکسی مانند اسید لاکتیک که باعث آزاد شدن عوامل رشد به‌عنوان محرک برای این سنتز می‌شوند. این کلاژن‌ها استحکام کششی بافت را افزایش می‌دهند. ۱۳ نوع کلاژن در بدن انسان وجود دارد که نوع I و III بیشتر مسئول استحکام کششی بدن هستند. در پوست معمولی نسبت نوع I تا III به‌طور قابل توجهی بالا است. در طول این مرحله نوع III در مقایسه با نوع I درصدی افزایش را نشان می‌دهد. فیروبلاست‌ها ماده زمینی فیبرونکتین و هیالورونات را فراهم می‌کنند که به‌عنوان یک داربست برای رسوب کلاژن، گلیکوزامینوگلیکان‌ها و سلول‌های ضروری برای ترمیم زخم عمل می‌کنند. از سوی دیگر، ماکروفاژها این‌را توسط انتشار Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) و PDGF آغاز می‌کنند. فیروبلاست‌های بعدی PDGF را خودشان ترشح می‌کنند. انباشتگی فیروبلاست‌ها، مویرگ‌ها، ماکروفاژهای زخم در داربست کلاژن و سایر اجزای ECM (گلیکوزامینوگلیکان‌ها (Glycosaminoglycan (GAGs)) از جمله HA و گلیکوپروتئین‌های فیبرونکتین و تناسین) «گرانول» نامیده می‌شود.

حضور مویرگ‌ها باعث رنگ صورتی این دانه‌ها می‌شود.^{۱۲} همچنین انقباض به‌عنوان یک ویژگی خاص زخم‌های مزمن نیز در این مرحله دیده می‌شود. میوفیبروبلاست‌ها با تمایز فیروبلاست به میوفیبروبلاست به دست می‌آیند که مسئول انقباض هستند. فاکتور رشد TGF- β عامل محرک اصلی فیروبلاست‌ها برای انقباض کلاژن است. لخته‌های فیبرونکتین در آخرین فاز آماده شده برای این مرحله ضروری است. فعال‌سازی، مهاجرت، تکثیر کراتینوسیت‌ها باعث بسته شدن زخم با تولید یک لایه جدید از اپیتلیوم می‌شود. رسوب ECM توسط سلول‌های استرومایی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells (MSC)) هدایت

بیشتر مربوط به تجزیه آن توسط پروتئینازهای سرین به جای کمبود سنتز آن هست.

مواد حاصله از تجزیه فیبرونکتین منجر به فعال‌سازی MMPs می‌شود. سطوح افزایش یافته MMPs مختلف و پروتئازهای سرین و سطوح کاهش یافته بازدارنده بافتی متالوپروتئینازها (TIMPs) باعث اختلال در فرایندهای بهبودی به‌ویژه فاز بازسازی با غیرفعال‌سازی فاکتورهای رشد و فیبرونکتین می‌گردد. تحقیقات پیشنهاد کرده است با تنظیم غلظت TIMPs به‌عنوان یک درمان، ما می‌توانیم از تخریب بیشتر فاکتورهای رشد درون‌زا و بیرونی جلوگیری کنیم. مطالعات گزارش کرده‌اند همبستگی بین بیان بیش از حد IL-6 به‌عنوان یک سیتوکین تنظیم‌کننده ایمنی و اسکارهای سوختگی هیپرتروفیک (HBSS) که توسط تجمع کلاژن مشخص می‌گردد. بیان کافی اینتگرین $\alpha 5\beta 1$ توسط کراتینوسیت‌های مهاجر که وظیفه خود را در اپیتلیزاسیون مجدد انجام می‌دهد، منجر به ترمیم طبیعی زخم می‌شود درحالی که بیان کم این پروتئین به‌عنوان یکی از علل اصلی زخم‌های مزمن گزارش شده است.^{۱۳}

چندین روش برای غلبه بر مشکلات زخم مزمن ارائه شده است. به‌عنوان مثال، درمان‌های ضد میکروبی، زخم‌درمانی منفشار منفی (Negative Pressure Wound Therapy (NPWT))، استفاده موضعی از عوامل رشد، اکسیژن‌درمانی هیپرباریک (Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT))، جایگزین‌های پوستی مهندسی شده زیستی، سونوگرافی و درنهایت سلول‌های بنیادی، بخشی از راه‌حل درمان برای زخم‌های مزمن هستند. با توجه به ویژگی خاص سلول‌های بنیادی مانند خود نوسازی، پتانسیل تمایزی، استفاده از سلول‌های بنیادی به یک رویکرد درمانی جدید برای زخم‌های مزمن تبدیل شده است. چندین مطالعه انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی مانند (Bone Marrow

بین این عوامل می‌تواند بر تشکیل اسکار نهایی تأثیر بگذارد.^{۱۴}

زخم‌ها در سه مرحله فوق ترمیم می‌یابند. نتیجه ترمیم بستگی به زمان و کیفیت فرآیند دارد. جامعه ترمیم زخم معیارهایی را برای تشخیص زخم‌های حاد و مزمن از یکدیگر تعریف کرده است. اگر فرآیند به‌موقع و منظم با بازگشت به ساختار و عملکرد طبیعی نسبی این زخم‌ها رخ دهد، به‌عنوان زخم‌های حاد در نظر گرفته می‌شود. زخم‌هایی که هنوز فرایند ترمیم آنها به‌موقع و منظم کامل نشده‌اند یا اینکه نتیجه آن از نظر ساختار و عملکرد کافی نباشد، زخم مزمن نامیده می‌شود. به‌نظر می‌رسد این زخم‌ها در یکی از فازهای بهبودی زخم‌ها به‌ویژه در فاز التهاب «گیر» می‌کنند و معمولاً بهبودی بیش از ۱۲ هفته طول می‌کشد. گاهی، وجود اجسام خارجی در نواحی زخم عمیق می‌توانند علت التهاب مزمن باشند. بهبود زخم مزمن همان روند بهبود زخم حاد را دنبال می‌کند؛ اما با تفاوت کمی در تشکیل بافت گرانوله فراوان و اغلب با فیبروز بیش از حد، منجر به انقباض اسکار و ازدست‌دادن عملکرد می‌شود. انقباض زخم و حجم بیش از حد بافت گرانوله از ویژگی‌های خاص زخم‌های مزمن است که باعث می‌شود آن‌ها را از زخم‌های حاد متمایز کنند. همان‌طور که در بالا توضیح داده شد، عوامل مختلفی می‌توانند از طریق تغییر وضعیت فرآیندهای بهبود یا وضعیت سلامت شخصی، علل زخم‌های مزمن باشند. سطوح بالای از سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، اینترلوکین 1β (IL- 1β) و β و $TGF-\beta 1$ باعث اختلال تکثیر و مورفولوژی طبیعی فیبروبلاست‌های پوست در طول فرآیند بهبود شده و سبب زخم مزمن می‌شود. مطالعات گزارش شده است که فیبروبلاست‌ها در زخم‌های مزمن مشابه به زخم‌های کنترل شده هستند و هر دوی آنها می‌توانند تمام اجزای ECM مانند فیبرونکتین را تولید کنند. اگرچه در زخم‌های مزمن کمبود فیبرونکتین وجود دارد و این کمبود

مداوم در زخم‌های بیماران دیابتی وجود دارد که در اکثر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در زخم‌ها منعکس می‌شود و روند بهبود طبیعی را پیچیده می‌کند.

وضعیت تغذیه یکی از عوامل کلیدی مؤثر بر بهبود زخم است. به دلیل جراحی و ضربه، بیماران مبتلا به زخم همچنان در حالت متابولیسم بالا هستند که منجر به مصرف بیش از حد چربی و پروتئین ذخیره شده در بدن و در نتیجه سوءتغذیه می‌شود^{۱۵}. کمبود پروتئین مستقیماً منجر به رسوب کلاژن در سطح زخم می‌شود. به‌طور خاص، فقدان آرژنین و متیونین به‌طور مستقیم با مشکل مرتبط با بهبود ضعیف زخم مرتبط است و مکانیسم‌های اصلی درگیر طولانی‌شدن فاز التهابی و انسداد رگ‌زایی هستند.

در حال حاضر، چالش‌های متعددی در درمان زخم‌های مزمن وجود دارد که عمدتاً به دلیل پاسخ التهابی غیرقابل کنترل در محل زخم، مسدودشدن فرآیند عروق، مشکل در اپیتلیزاسیون طبیعی و بازسازی پوست و اثرات نامطلوب میکروب‌های زخم و ارگانسیم‌های پیری است. بیماری‌های زمینه‌ای که به احتمال زیاد باعث ایجاد زخم‌های مزمن می‌شوند؛ مانند زخم پای دیابتی، زخم وریدی ساق پا و زخم فشاری، می‌توانند منجر به تغییرات پاتولوژیک فوق‌شده و باعث زخم‌های مزمن شوند.

واکنش التهابی غیرقابل کنترل یکی از چالش‌های اصلی در درمان آسیب‌های مزمن است. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های التهابی مختلفی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در محل زخم باقی می‌مانند. افزایش نفوذ این سلول‌های التهابی ممکن است عملکرد ضدالتهابی سلول‌های ایمنی طبیعی مانند ماکروفاژهای M2 را سرکوب کند. رگ‌زایی تنها راه طبیعی ترمیم زخم است و رگ‌زایی ناکافی نیز درمان زخم‌های مزمن را پیچیده می‌کند. زخم‌های مزمن به‌دلیل عدم تعادل بین پیشبرد و مهار رگ‌زایی، به سختی عروقی می‌شوند. علاوه بر این، تغییر ماکروفاژها از ماکروفاژهای

(Mesenchymal Stem Cells (BMSCs)) سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان، ASCs بالغ را به‌منظور تسریع بهبود زخم نشان داده‌اند. BMSCs ثابت شده است که با آزادسازی فاکتورهای رشد نقش مهمی در ترمیم بافت دارند. این نوع از سلول‌های بنیادی دارای محدودیت‌هایی مانند نیاز به تعداد زیادی از سلول‌های مغز استخوان و روش‌های تهاجمی برای برداشت هستند. برای فائق‌آمدن بر این محدودیت‌ها، دانشمندان منابعی دیگر مانند ASCs را معرفی کرده‌اند. برخی از خواص ASCs مانند ظرفیت چندتوانی، خواص تعدیل‌کنندگی ایمنی، قابلیت برداشت با روش‌های تهاجمی کمتر و مسائل اخلاقی کمتر در مقایسه با انواع دیگر سلول‌های بنیادی، امتیازی برای آنها ایجاد نموده است.

از نظر بالینی، چندین عامل خطر برای آسیب مزمن وجود دارد. بیماران مسن بیشتر مستعد ابتلا به زخم‌های مزمن هستند. از آنجایی که افزایش سن با کاهش فعالیت سلولی همراه است، بیماران مسن کمتر به فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) که باعث رشد رگ‌های خونی زخم می‌شود، واکنش نشان می‌دهند^{۱۴}. علاوه بر این، بهبود زخم با تغییر بیان گیرنده‌های فاکتور رشد (TGF) و بیان بیش از حد متالوپروتئین‌های ماتریکس در سلول‌های پیر بدتر می‌شود. همچنین برخلاف سلول‌های پوست جوان، سلول‌های پوست مسن‌تر نمی‌توانند ماتریکس خارج سلولی کافی (ECM) تولید کنند. مکانیسم‌های فوق‌ممكن است دلایلی برای بهبود ضعیف زخم‌ها در میان سالمندان باشد.

بهبود زخم در بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای دشوارتر است. به‌عنوان مثال، در بیماران دیابتی، قند خون بالا حلالیت ECM را کاهش می‌دهد که حاوی سیتوکین‌های متعددی است که سبب بهبود زخم می‌شود و به‌طور غیرمستقیم منجر به بهبود ضعیف زخم می‌شود. علاوه بر این، یک پاسخ التهابی

عملکرد سلول‌های اپیدرم، کراتینوسیت‌ها و ملانوسیت‌ها می‌شوند.

به‌تازگی، جایگزین‌های پوستی بافت مهندسی درمو - اپیدرم (DESS) به‌عنوان یک جایگزین آلترناتیو در درمان سوختگی‌های عمیق و ناهنجاری‌های مختلف مرتبط با پوست با تقلید از ظاهر تقریباً طبیعی پوست با توجه به بافت پوست، رنگ و خواص مکانیکی پدیدار شده‌اند. با توجه به کمبود سایت‌های اهداکننده پوست به‌دنبال صدمات پوستی با ضخامت بزرگ، منابع سلولی جدید برای بازسازی بافت پوست مورد استفاده قرار می‌گیرد. بافت چربی به‌عنوان یک منبع فراوان و قابل دسترس از سلول‌های بنیادی بالغ برای رویکردهای بالینی از جمله مهندسی بافت پوست است.

بخش عروقی استرومایی (Stromal Vascular Fraction (SVF)) یک جمعیت سلولی ناهمگن تازه جدا شده است که از بافت چربی یا لیپوساکشن به‌دست می‌آید. SVF ممکن است بیشتر برای انتخاب و تکثیر یک جمعیت چسبنده استفاده شود که به اصطلاح سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (Adipose Derived Stem Cells (ASCs)) نامیده می‌شوند. ASCs با بیان نشانگرهای خاص و توانایی آنها برای تمایز به سلول‌هایی از دودمان مزو، اکتو و اندودرم مشخص می‌شوند. BMMSCs به یک استاندارد طلایی در پزشکی بازساختی تبدیل شدند. درحالی که آنها هنوز در سطح اول برای درمان چندین بیماری باقی می‌مانند؛ اما معایبی مانند روش جداسازی دردناک، نیاز به بیهوشی عمومی و بازده سلولی پایین دارند. در مقایسه، ASCs را می‌توان در مقادیر زیاد طی یک لیپوساکشن و بدون بیهوشی عمومی به‌دست آورد. هر دو جمعیت سلول‌های بنیادی BMSCs و ASCs، منشأ مزانشیمی دارند و نشان داده شد که خواص مشابهی در خودنوسازی و پتانسیل چندتمایزی دارند.^{۱۸}

زیرمجموعه ASCs را می‌توان پس از کشت و تکثیر در فلاسک کشت از SVF جدا کرد. ترکیب مراحل

نوع M1 که التهاب را تحریک می‌کنند به ماکروفاژهای نوع M2 که ترمیم را بهبود می‌بخشند، دشوار است که منجر به ترشح ناکافی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی انسان (Human Vascular Endothelial Growth Factor (hVEGF)) و سایر عوامل پیش‌رگ‌زایی توسط ماکروفاژهای نوع M2 می‌شود.^{۱۶}

ترویج عروق طبیعی زخم‌ها یک چالش بزرگ در درمان زخم‌های مزمن است. پیچیدگی اپیتلیزاسیون مجدد و بازسازی پوستی زخم‌های مزمن چالش دیگری در درمان زخم است. یک مطالعه نشان داد که بیان β -کاتینین در لبه زخم‌های مزمن پای دیابتی افزایش یافته است. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که β -کاتینین عملکرد فاکتور رشد اپیدرمی را مسدود می‌کند و در نتیجه از بهبود زخم جلوگیری می‌کند.

میکروارگانیزم‌ها در زخم‌های مزمن نیز تأثیر مستقیمی بر ترمیم زخم دارند. در درمان زخم‌های مزمن، بیوفیلم‌های تشکیل‌شده توسط میکروارگانیزم‌های مختلف منجر به مقاومت میکروارگانیزم‌های زخم در برابر آنتی‌بیوتیک‌های سنتی و دفاع میزبان می‌شود.

علی‌رغم پیشرفت‌های فوق‌العاده، نقص‌های بزرگ پوستی با ضخامت زیاد همچنان با مرگ و میر ناشی از دسترس‌بودن مناطق کم پوست در فرد اهداکننده همراه است. اتوگرافت اپیدرمی کشت‌شده اتولوگ (CEA) برای اولین بار به‌عنوان جایگزین اپیدرمی مورد استفاده قرار گرفت. با این حال، نتایج عملکردی و زیبایی شناختی آنها به علت انقباض پیوند، اسکار و عفونت رضایت‌بخش نبود.^{۱۷}

علاوه‌بر این یک جزء پوستی سلولی برای آن جایگزین‌های پوستی منجر به بهبود عملکرد و زیبایی ظاهر شد. این پیشرفت‌ها به دلیل وجود فیبروبلاست‌ها است که پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) مانند کلاژن، الاستین، لامینین و فیبرونکتین تولید می‌کنند و سبب ایجاد ثبات مکانیکی درم و تنظیم

بهبود زخم یک فرآیند مداوم و پیچیده است که برای حفظ عملکرد مانع پوست بسیار مهم است. ترمیم زخم پوست یک فرآیند پاسخ فیزیولوژیکی پویا پیچیده و منظم است که پس از آسیب توسط بدن تولید می‌شود که اغلب شامل سه مرحله است: التهاب، تکثیر و مهاجرت سلولی و بازسازی بافت. در سال‌های اخیر، مطالعات نشان داده‌اند که ADSCs با تأثیر بر جنبه‌های متعدد بهبود زخم، نقش درمانی دارند.

مکانیسم‌هایی که ADSCs از طریق آنها باعث بهبود زخم می‌شوند را می‌توان تقریباً به دو جنبه تقسیم کرد. اولین مورد، عملکرد تمایز ADSCs است که می‌تواند به فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های عصبی، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های عضلانی اسکلتی، کندروسیت‌ها و کاردیومیوسیت‌ها تمایز یابد. دوم عملکرد برون‌ریز ADSCs است. سلول‌های ADSC می‌توانند سیتوکین‌های پیش‌رگزایی مانند hVEGF ترشح کنند، در نتیجه رگزایی و سایر فعالیت‌ها را برای ترویج بهبود زخم تنظیم می‌کنند. ADSCs همچنین می‌توانند انواع سیتوکین‌ها را برای تنظیم ماکروفاژها و ایمنی سلولی و همچنین آگروزوم‌ها برای تنظیم روند بهبود زخم ترشح کنند.^{۱۹}

یکی از دلایل ایجاد زخم‌های مزمن این است که زخم‌ها در مرحله پاسخ التهابی باقی می‌مانند و ماکروفاژها می‌توانند نقش مهمی در پاسخ التهابی داشته باشند. ADSCs می‌توانند تجمع، تعداد و نوع ماکروفاژها را با ترشح سیتوکین‌های مختلف تنظیم کنند و در نهایت ماکروفاژها را برای بهبود زخم تنظیم کنند. M1 نوع ماکروفاژ غالب در بافت در هنگام ترمیم زخم و التهاب است که عوامل بیماری‌زا مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها را حذف می‌کند. با پیشرفت ترمیم زخم، ماکروفاژهای M1 شروع به تبدیل شدن به ماکروفاژهای ضدالتهابی (نوع M2) می‌کنند. با این حال، زمانی که بدن دارای عواملی مانند ایمنی پایین، اختلال در سطح هورمون، محیط گلوکز بالا و غیره باشد، تغییر از M1

شست‌وشو، تکثیر در شرایط آزمایشگاهی و خالص‌سازی توسط حذف گلبول‌های قرمز غیرچسبنده و سلول‌های خون‌ساز، از جمله مراحل می‌باشند. در ابتدا، کشت‌های ASCs یک جمعیت ناهمگن شامل سلول‌های استرومایی را در مراحل تمایزی مختلف نشان می‌دهد. علاوه بر این، ASCs کشت‌شده به‌طور چشم‌گیری فنوتیپ و بیان آنتی‌ژن خود را در طی *in vitro* تغییر می‌دهند. به‌طور کلی، ASCs را می‌توان با آنتی‌بادی‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن‌های CD73، CD90، D105 و CD36 مشخص کرد. آنتی‌ژن سطحی CD36 به تمایز بین ASCs و BMSCs اجازه می‌دهد. تجلی ویژگی‌های فوق‌الذکر و سایر ویژگی‌ها مفید دیگر، ASCs را به شدت برای استفاده در طب ترجمه‌ای و ترمیمی مورد توجه قرار داده‌اند.

با این حال، تشخیص SVF به‌عنوان منبع اولیه ASCs و تمایز بین این دو جمعیت بسیار مهم است. با این وجود، نام‌گذاری متنوعی در ادبیات استفاده شده است. واژه‌های زیر برای سلول‌های انتخاب شده از SVF با خصیت چسبندگی استفاده شده است: «سلول‌های بنیادی بالغ مشتق از چربی، سلول‌های استرومای مشتق از چربی»، «سلول‌های استرومای از چربی»، «سلول‌های بنیادی مزانشیمی چربی»، «سلول‌های لیپواسپیریت فرآوری شده یا سلول‌های استرومایی/بنیادی».

برای جلوگیری از سوء تفاهم با کاربرد این اصطلاحات مختلف، فدراسیون بین‌المللی برای درمان‌ها و علم مرتبط با چربی (International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS)) می‌کند از اصطلاح «سلول‌های بنیادی مشتق از چربی» استفاده شود که فقط برای شناسایی سلول‌های کشت‌شده و چسبنده، جمعیت سلولی تکثیرشده در شرایط آزمایشگاهی و تشخیص آن از سلول‌های SVF تازه برداشت شده و کشت نشده استفاده شود.

ارائه‌دهنده ضدالتهاب را مهار می‌کند. سلول‌های دندریتیک بیش از حد بالغ می‌شوند تا تکثیر لنفوسیت T و ترشح سیتوکین و در نتیجه پاسخ التهابی را کاهش دهند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که ADSCs دارای اثر مهاری بر تمایز و فعال‌سازی سلول‌های T هستند و بیان برون‌تنی سلول‌های T را به‌وسیله شناسایی فنوتیپی و تجزیه و تحلیل عملکردی تکثیر سلول‌های T سیتوتوکسیک و کمکی (فعال‌سازی و تمایز سلول‌های T نشانگر) و آزادسازی اینترفرون کاهش می‌دهند.^{۲۵} مطالعات دیگر نشان داده‌اند که اگزوزوم‌های ADSCs همچنین می‌توانند تمایز سلول‌های CD4+T و CD8+ را به فنوتیپ‌های سلولی اثربخش یا سلول حافظه با واسطه‌گری محرک‌های ضد CD3، CD2 و CD28 مهار کنند، التهاب را کاهش دهند و بهبود زخم را تقویت کنند.^{۲۶}

شواهد در حال افزایش نشان می‌دهد که ADSCs در رگزایی جدید در ترمیم بافت و بهبود زخم نقش دارند. رگزایی موضعی بر دو جنبه تأثیر می‌گذارد؛ اولاً، منبع خون غنی می‌تواند مواد مغذی و اکسیژن را برای زخم فراهم کند و دوم، شبکه عروقی غنی نقش مهمی در جذب مواد نکروزه و کنترل عفونت موضعی زخم دارد.^{۲۷} مطالعات نشان داده است که ارتقای رگزایی عمدتاً با ترشح و تنظیم فعالیت سیتوکین‌های مختلف حاصل می‌شود. hVEGF و TGF- β ترشح شده توسط ADSCs ارتباط نزدیکی با رگزایی دارند.^{۲۸} علاوه بر hVEGF، سیتوکین IL-6 ترشح شده توسط ADSCs نیز تأثیر مثبتی بر رگزایی دارد. در مطالعه‌ای که موش‌های IL-6 Knockout و موش‌های معمولی را مقایسه کردند، مشخص شد که بهبود زخم در موش‌های IL-6 Knockout حذف شده به تأخیر می‌افتد. حدس زده می‌شود که IL-6 ممکن است نقش مستقیم و حیاتی در بهبود زخم با ترویج رگزایی داشته باشد.^{۲۹} حتی در ایسکمی شدید اندام، ADSCs همچنان می‌توانند از آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال

به M2 برای ماکروفاژها دشوار است و تعادل بین پیش‌التهابی و ضدالتهابی به‌هم‌خورده و در نتیجه یک حالت التهابی طولانی مدت زخم و تشکیل زخم‌های مزمن ایجاد می‌شود.^{۲۰}

به‌طور خاص، در محیط با گلوکز بالا، ۱۳ عامل پیش‌التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور α (TNF α)، اینترلوکین ۱ (IL-1)، IL-6 وجود دارد. زیرا ماکروفاژهای M1 در محیط هایپرگلیسمی فعال‌تر هستند و پلاریزه‌شدن آن‌ها به ماکروفاژهای M2 دشوارتر است.^{۲۱} علاوه بر این، آزمایش‌های قبلی نشان داده‌اند که محیط شرطی شده ADSCs می‌تواند ماکروفاژها را تحریک کرده و ترشح سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند TNF و IL-10 را افزایش دهد و در نتیجه ترمیم زخم را تحریک کند.^{۲۲} این مطالعه نشان داد زمانی که ADSCs با ماکروفاژها کشت می‌شوند، اگزوزوم‌های ADSC باعث افزایش تعداد ماکروفاژهای M2 می‌شوند که منجر به سطوح بالاتر آرژینیناز نوع 1 (Arginase-1)، Arginemia-1 (Arg-1) می‌شود.^{۲۳} پاسخ‌های التهابی سلول‌ها، واکنش التهابی و هموستاز متابولیک را تنظیم و بهبود زخم را تسهیل می‌کند.

زخم‌های مقاوم چالشی مهم برای مداخله بالینی هستند و می‌توانند به دلایل زیادی ایجاد شوند. به‌عنوان مثال، پاسخ ایمنی به‌تدریج بدون بازخورد منفی پس از دوره التهابی تضعیف می‌شود و منجر به تداوم سلول‌های ایمنی می‌شود و وجود غیرطبیعی سلول‌های ایمنی باعث اختلال در ترمیم بافت می‌شود که به‌طور جدی بر سرعت ترمیم بافت تأثیر می‌گذارد.^{۲۴} ADSCs می‌توانند پاسخ التهابی را از طریق تماس مستقیم با سلول و ترشح سیتوکین‌ها کاهش دهند و در تنظیم قدرت ایمنی برای بهبود زخم نقش داشته باشند. اثر لنفوسیت‌های T بر ایمنی سلولی تأیید شده است. مطالعات نشان داده‌اند که پروستاگلاندین (E2 (Prostaglandin (PGE2)) از ADSCs یک عامل تنظیم‌کننده است که سلول‌های

عروقی جلوگیری کنند و از طریق فاکتورهای رشد ترشح شده و سایتوکین‌های ضدالتهابی، رگزایی جدید را القا کنند که نشان می‌دهد ADSCs طیف وسیعی از اثرات را در پیشرفت عروقی شدن زخم دارند.^{۳۰} علاوه بر اثرات غیرمستقیم سایتوکین‌ها، ADSCs همچنین می‌توانند مستقیماً با سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژها تعامل داشته باشند و ترشح پروتئین کموترکت ماکروفاژ انسانی — ۱ (Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)) و hVEGF را افزایش دهند و در نتیجه رگزایی را ترویج کنند.^{۳۱}

اپیتلیزاسیون یک نشانگر مهم برای بهبود زخم است و تنها اپیتلیزاسیون کامل زخم می‌تواند از هدر رفتن آب جلوگیری کرده و در برابر عفونت‌های بیماری‌زا مقاومت کند. طبق مطالعات قبلی، اپیتلیزاسیون مزمن زخم‌ها با عفونت‌های باکتریایی و پاسخ‌های التهابی پیچیده بود.^{۳۲} از نظر عفونت‌های باکتریایی، باکتری‌هایی که باعث تاخیر در بهبود زخم می‌شوند، عمدتاً باکتری‌های گرم مثبت مانند استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوک پیوژنز هستند. تا آنجا که به شدت عفونت باکتریایی مربوط می‌شود، به جنبه‌های زیر می‌توان اشاره کرد: مدت زمان عفونت، حدت باکتری‌ها، محل عفونت و قدرت ایمنی بدن. پس از درمان با ADSCs، بیان فیبرونکتین در بافت زخم افزایش یافت و فیبرونکتین در نهایت با شناسایی توالی اسید اسپارتیک آرژنین - گلیسین گیرنده پروتئین $\alpha 5\beta 1$ سلول‌های اپیتلیال پوست، اپیتلیزاسیون زخم را ارتقا داد.^{۳۳} علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که فراکسیون‌های خارج سلولی بافت چربی حاوی ADSCs جدا شده از لیپواسپیریت نیز پتانسیل ارتقای اپیتلیزاسیون زخم را دارند که در آن، فراکسیون‌های خارج سلولی بافت چربی تکثیر سلول‌های پوستی و اپیدرمی را به روشی وابسته به دوز و در نتیجه اپیتلیزاسیون را افزایش می‌دهند.^{۳۴}

ECM نقش اسکلتی در ترمیم زخم ایفا می‌کند و در نتیجه باعث تسریع تشکیل اسکار و کوتاه شدن زمان بهبود زخم می‌شود. در ترمیم زخم، ECM متشکل از کلاژن نوع I اسکار تشکیل می‌دهد که به طور موقت زخم را می‌بندد. با این حال، در فرآیند بعدی، ECM به تدریج توسط متالوپروتئینازهای ماتریکس تخریب می‌شود که بهبود زخم را دشوار می‌کند.^{۳۵} نشان داده شده است که ADSCs فرآیند بازسازی ECM را تنظیم می‌کنند. افزایش منظمی در رسوب کلاژن نوع III در محل زخم و بازسازی زائده‌های پوستی در زخم‌های درمان شده با ADSC وجود دارد. به طور خاص، ADSCs بازسازی ECM را در طول ترمیم زخم با افزایش نسبت کلاژن نوع III به کلاژن نوع I تسریع می‌کنند و در نتیجه بهبود زخم را بهبود می‌بخشند.^{۳۶}

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) را می‌توان از بافت‌های مختلفی مانند مغز استخوان، چربی، جفت، بند ناف، خون بند ناف، غشای آمیوتیک و پالپ دندان استحصال نمود.^{۳۷} بنابراین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان تقریباً به ADSCs، BMMSCs و Umbilical Cord blood UCMSCs (UC-MSCs) تقسیم کرد.

برای محل اکتساب، BMMSCs را فقط می‌توان از مغز استخوان به دست آورد و موفقیت فراوری و تعداد فراوری به وضعیت بیمار و میزان اسپیراسیون مغز استخوان بستگی دارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی UCMSCs را فقط می‌توان از بند ناف نوزادان تازه متولد شده استخراج کرد و محل برداشت نسبتاً محدود است.^{۳۸} ADSCs را می‌توان از محل‌های غنی از چربی مانند شکم و سینه‌ها استخراج کرد. در مقایسه با سایر منابع سلول‌های بنیادی مزانشیمی، ADSCs را می‌توان از مناطق فراوان تری به دست آورد.^{۳۹} از نقطه نظر عملکردی، BMMSCs تا حد زیادی تحت تأثیر سن بیمار قرار می‌گیرند. تعداد استخراج و پتانسیل تمایز با افزایش سن کاهش می‌یابد.^{۴۰} با این

ASCs را نشان داده‌اند.^{۴۶} این مشاهدات ASCs را کاندیدهای قابل قبولی برای درمان‌های سلولی آلوژنیک می‌کند و در نهایت باعث استفاده از آنها در پیوند اعضا کرده است. براساس مطالعات متعدد، ASCs فاکتورهای زیر را در محیط کشت ترشح می‌کنند: فاکتور رشد تبدیل‌کننده ۱ (TGF-1)، (TNF- α)، پروستاگلاندین E2 (PGE2)، فاکتور محرک کلنی ماکروفاژ گرانولوسیت (Granulocyte-macrophage Colony-stimulating factor (GM-CSF)) و اینترلوکین‌های ۶، ۷، ۸، و ۱۱. چندین گروه تحقیقاتی تأیید کرده‌اند که تجویز ASCs برای رگ‌زایی مفید است.

مطالعات بیشتر در مورد مکانیسم‌های مولکولی بر روی این پدیده نشان داده‌اند که عوامل ترشح شده توسط ASCs مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد هیپاتوسیت (Hepatocyte Growth Factor (HGF))، فاکتور رشد فیروبلست پایه (Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)) یا آنژیوپوپیتین ۱ - و ۲ (Ang-1 و ۲) نقش مهمی در این فرآیند دارند. این یافته‌ها ارتباط نزدیکی با مطالعات انجام‌شده بر روی بازسازی قلبی دارند که نشان می‌دهد VEGF و فاکتور رشد انسولین ۱ (IGF-1) ترشح‌شده توسط ASCs به افزایش بازسازی بافت پس از انفارکتوس میوکارد کمک می‌کند. به‌طور مشابه، نشان داده شده است که ASCs بازسازی بافت پوست را به‌دنبال صدمات تقویت می‌کند.^{۴۷} علاوه بر این، اثرات ASCs بر روی سیستم اعصاب مرکزی مورد ارزیابی قرار گرفته است. داده‌های اخیر در شرایط درون تنی نقش مهمی از فاکتور نوروتروفیک مشتق‌شده از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF))، فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor (NFG)) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال (Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF)) در تمایز، محافظت و بقای نورون‌ها نشان

حال، UCMSCs مشکوک به تفاوت‌های جنسیتی هستند که دامنه کاربرد آنها را محدود می‌کند و توانایی تمایز آنها بحث‌برانگیز است.^{۴۱}

ADSCs می‌توانند زنده‌ماندن سلولی بالا و ایمنی‌زایی پایین را برای مدت طولانی حفظ کنند. علاوه بر این، دوز ADSCs استخراج‌شده با افزایش سن کاهش نمی‌یابد. ADSCs در هر دو حالت اتولوگ و آلوژن قابل پیوند هستند.^{۴۲} گزارش‌هایی در مورد کاربرد ADSCs در درمان زخم‌های مزمن وجود دارد. دنگ و همکاران یک کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده برای مقایسه زخم‌های تریقی ADSCs، مقایسه تزریق ADSCs همراه با درمان پانسمان استاندارد و درمان پانسمان استاندارد به‌تنهایی انجام داده‌اند.^{۴۳} نتایج نشان داد که میانگین میزان ترمیم هفتگی زخم در گروه آزمایش و گروه کنترل به ترتیب ۳۴/۵۵ و ۱۰/۱۶ درصد بود. علاوه بر این، تانیوس و همکاران نشان دادند که ۹۲ درصد از زخم‌های مزمن در گروه آزمایش (درمان ADSCs) به طور کامل بهبود یافتند، در حالی که تنها ۶۰ درصد در گروه کنترل (درمان پانسمان استاندارد) بهبود یافتند و زمان بهبودی گروه آزمایش (۷/۸۷ هفته) کوتاه‌تر از گروه کنترل (۱۳/۸۷ هفته) بود.

با این حال، کاربرد ADSCs در ترمیم زخم محدودیت‌های متعددی دارد. در حال حاضر، استفاده از ADSCs آلوژنیک شامل انجماد ADSCs است. با این حال، دستورالعمل‌هایی برای پارامترهای بهینه و استانداردسازی برای حفظ انجماد ADSCs تا حد زیادی وجود ندارد بنابراین، ADSCs بدون آلودگی و تعداد کافی قابل استفاده را نمی‌توان تضمین کرد.^{۴۴}

علاوه بر این، نشان داده شده است که ADSCs مهاجرت سلولی تومور پستان را افزایش می‌دهند.^{۴۵} اخیراً پتانسیل بازسازی ترشح ASCs مشتق از چربی به‌عنوان یک مکانیسم احتمالی، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. مطالعات اخیر ویژگی آنتی‌ژنیسته کم و اثرات تعدیل‌کننده ایمنی قوی

می‌دهد.

ASCs مزایای عملی در پزشکی بالینی و تحقیقات دارند و کاربرد آنها را امکان‌پذیرتر کرده است ASCs می‌توانند فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های متعددی که برای ترمیم زخم حیاتی هستند، ترشح کنند. علاوه بر این، افزایش گرانولاسیون بافت، افزایش جذب ماکروفاژ و بهبود رگ‌زایی توسط ASCs باعث ایجاد درمان مؤثر زخم‌ها می‌شود. در مطالعه‌ای ۲۰ بیمار را برای دریافت لیپواسپیریت حاوی ASCs به‌طور مکرر طی یک دوره انتخاب کردند. تا ۳۱ ماه بهبودی بافت فراساختاری با تشکیل عروق جدید در بیماران مشاهده شد که نشان‌دهنده معنی‌دار بودن بهبود بالینی است.^{۴۸} ASCs نیز برای درمان زخم‌هایی با ایسکمی مفید هستند. برای مثال در بیماران دیابتی یا ترومبوآنژیوت انسدادی این یافته‌ها نشان می‌دهد که ASCs ممکن است برای درمان علائم شدید مانند آتروفی، فیبروز، انقباض و زخم‌های ناشی از پرتودرمانی مؤثر باشند. علاوه بر این، ASCs نشان داده شده است که برای درمان زخم پاتولوژیک مانند تشکیل اسکار نابه‌جا مفید است.

در مدل‌های حیوانی، اسکارهای تزریق‌شده با ASCs کاهش سطح و بهبود از نظر رنگ و انعطاف‌پذیری در مقایسه با گروه کنترل را نشان دادند.^{۴۹} برخی از نویسندگان به این نتیجه رسیدند که درمان با ASCs ممکن است فرآیندهای التهابی مرتبط با تشکیل اسکار را هدف قرار دهد؛ زیرا ثابت شده است که ASCs دارای اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و ضدالتهابی هستند. در دو مطالعه، انفوزیون داخل وریدی ASCs آلونژیک نشان داده شده است که ASCs در درمان GVHD حاد مقاوم به درمان و اختلالات خونی و ایمنی مانند پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک و آپلازی گلبول قرمز خالص مقاوم به درمان مؤثر هستند که نشان می‌دهد که ASCs ممکن است اثرات تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی داشته باشند. گرایش ASCs به بافت‌های

آسیب‌دیده و محل‌های تومور، آن‌ها را به ناقلی امیدوارکننده برای حامل‌های درمانی برای تومورها و نیچ‌های متاستاتیک تبدیل می‌کند.

جراحی پلاستیک یک زمینه رو به رشد است که به‌طور منحصربه‌فرد برای کاربرد ASCs مورد توجه قرار گرفته است. پیوند چربی پتانسیل بازسازی ASCs را در بالین نشان می‌دهد. چندین پروتکل استاندارد جهت پیوند چربی براساس روش‌های ساده مانند لیپواسپیریت، جداسازی گرادیان و فیلتراسیون یا سانتریفیوژ برای حذف ناخالصی‌ها و به‌دست‌آوردن نمونه‌های نسبتاً خالص با SVF با کیفیت بالا به‌عنوان منبع ASCs در دسترس هستند. در سال ۲۰۰۶ انتقال چربی به کمک سلول (CAL) برای غنی‌سازی چربی آسپیره‌شده با SVF حاصل‌شده پس از جداسازی آنزیمی پیشنهاد شد که به‌طور قابل‌توجهی نرخ بقای چربی پیوندی را با جذب کمتر چربی بهبود می‌بخشد و کاهش قابل توجه اثرات نامطلوب تزریق چربی، مانند تشکیل کیست و فیبروز را به‌دنبال دارد.

گزارش شده است که پیوند چربی ممکن است تصویربرداری پستان و نظارت بر سرطان سینه را به‌دلیل نکروز چربی و کلسیفیکاسیون در بافت پستان پیچیده کند. با این حال در سال ۲۰۰۸، محققان از CAL برای بزرگ‌کردن سینه‌ها به جهت زیبایی در ۴۰ بیمار استفاده کردند. هیچ عارضه عمده‌ای مشاهده نشد و از نظر زیبایی نتیجه مطلوبی در پی داشت.^{۵۰} پس از آن، CAL به‌طور گسترده‌ای در بزرگ‌کردن سینه و برای لیپوآتروفی و بزرگ‌کردن صورت در طی جراحی‌های لیفت صورت و کانتورینگ صورت استفاده شده است.^{۵۱} آیا استفاده از ASCs در قالب CAL برای بزرگ‌کردن سینه می‌تواند پس از درمان سرطان سینه استفاده کرد. چندین مطالعه نامشخص نشان داده‌اند که MSCs پتانسیل متاستاتیک سلول‌های سرطانی سینه در صورت مخلوط‌شدن با آنها می‌تواند افزایش دهند. با این حال، تعامل بین ASC و سلول‌های

تنظیم زخم و ریزمحیط اطراف آن، بهبود شکل و عملکرد زخم کمک کنند. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده است که ADSCs دارای مولکول‌های تشخیص سیگنالی متعدد بر روی غشای سلولی هستند که می‌توانند به‌عنوان حامل‌های بالقوه برای تحویل دارو مورد استفاده قرار گیرند بنابراین، درمان ADSCs یک روش مؤثر و امیدوارکننده برای بهبود زخم هستند. اگرچه کاربرد تجربی ADSCs در بیماران مبتلا به زخم‌های مزمن نتایج اولیه را به همراه داشته است. هنوز چندین مشکل وجود دارد که قبل از کاربرد بالینی در مقیاس بزرگ باید حل شود. ازمنظر کلی، در حال حاضر تنها کاربردهای تجربی در مقیاس کوچک از ADSCs در درمان زخم‌های مزمن وجود دارد که به‌دست‌آوردن شواهد در سطح بالاتر برای حمایت از ایمنی و کارایی ADSCs را دشوار می‌کند. ازمنظر جمع‌آوری و پردازش ADSCs، سن، جنسیت، نمایه توده بدنی یا محل جمع‌آوری چربی افراد ثبت‌نام شده بر تعداد و قابلیت زنده‌ماندن ADSCs نیز اثر حمایتی دارد. علاوه بر این، پتانسیل تومورزایی ADSCs نیز نیاز به توجه دارد بنابراین، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده در مقیاس بزرگ‌تر با استانداردهای گزارش‌دهی یکپارچه و تحقیقات پایه عمیق‌تر برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی ADSCs در ترویج بهبود زخم مزمن مورد نیاز است.

References

1. Clark RA, Ghosh K, Tonnesen MG. Tissue engineering for cutaneous wounds. *J Investig Dermatol* 2007; 127:1018–029.
2. Harder J, Dressel S, Wittersheim M, et al. Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury. *J Investig Dermatol* 2010;130:1355-364.
3. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J Cell Commun Signal* 2016; 10(2):103–120.
4. Bryant R, Nix D. *Acute and chronic wounds-Ebook*. Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri. 2015.
5. Kapp S, Santamaria N. The financial and quality-of-life cost to patients living with a chronic wound in the community. *Int Wound J* 2017; 14:1108.

سرطانی به طور کامل درک نشده است. به خوبی شناخته شده است که ASCs قادر به تمایز به استئوبلاست و کندروبلاست‌ها هستند و درمان‌های بالینی سلول‌های بنیادی فعلی برای بازسازی استخوان نتایج هیجان‌انگیز و امیدوارکننده‌ای را نشان داده است. در سال ۲۰۰۴، اولین استفاده بالینی ASCs در گزارش موردی، دختر ۷ ساله با نقص جمجمه وسیع پس از آسیب شدید سر همراه با شکستگی‌های مختلف را گزارش کردند^{۵۲}. SVF در مکان‌های مناسب قرار داده شد بود و اسکن توموگرافی کامپیوتری تشکیل استخوان جدید را ۳ ماه پس از بازسازی نشان داد. اشاره شد که در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، ASCs مزیت‌های بیشتری از نظر تولید سلولی به‌ویژه برای بیماران اطفال دارند. مطالعات نشان داده‌اند که ASCs می‌توانند استخوان جدید تشکیل دهند و نقایص بزرگ جمجمه و همچنین نقایص مربوط به فک بالا و فک پایین را ترمیم کنند.

نتیجه‌گیری

فرایند بهبود زخم‌های مزمن بسیار پیچیده است و درمان ADSCs مزایای و پتانسیل زیادی را در ارتقای بهبودی زخم‌ها نشان می‌دهند. ADSCs می‌توانند مستقیماً به فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و سایر انواع سلول‌ها تمایز پیدا کنند تا با تسریع روند ترمیم و

6. Di Rocco G, Gentile A, Antonini A, et al. Enhanced healing of diabetic wounds by topical administration of adipose tissue-derived stromal cells overexpressing stromal-derived factor-1: biodistribution and engraftment analysis by bioluminescent imaging. *Stem Cells Int* 2011; 2011:1.
7. Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2017; 49:106–116.
8. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther* 2017; 34:599–610.
9. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: Past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17:24–35.
10. Boink MA, van den Broek LJ, Roffel S, et al. Different wound healing properties of dermis, adipose, and gingiva mesenchymal stromal cells. *Wound Repair Regen* 2016; 24(1):100–109.
11. Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2017; 49:106–116.
12. Gomathysankar S, Halim AS, Yaacob NS. Proliferation of keratinocytes induced by adipose-derived stem cells on a chitosan scaffold and its role in wound healing, A review. *Arch Plast Surg* 2014;41:452–457.
13. Margadant C, Sonnenberg A. Integrin–TGF- β crosstalk in fibrosis, cancer and wound healing. *EMBO Rep* 2010; 11:97–105.
14. Cerny M. K, Wiesmeier A, Hopfner U, et al. Wound fluid under occlusive dressings from diabetic patients show an increased angiogenic response and fibroblast migration. *J Tissue Viability* 2021; 30, 446–453.
15. Grada A, Phillips TJ. Nutrition and cutaneous wound healing. *Clin Dermatol* 2022; 40: 103–113.
16. Michaels Jt, Churgin SS, Blechman KM, et al. Db/Db mice exhibit severe wound-healing impairments compared with other murine diabetic strains in a silicone-splinted excisional wound model. *Wound Repair Regen* 2007; 15: 665–70.
17. Atiyeh BS, Costagliola M, “Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: Three decades later,” *Burns* 2007;33: 405–13.
18. Choi SA, Lee JY, Wang KC, et al. Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells: Characteristics and therapeutic potential as cellular vehicles for prodrug gene therapy against brainstem gliomas,” *Euro J Cancer* 2012; 48 (1):129–137.
19. Xiong J, Liu Z , Wu M, et al. Comparison of proangiogenic effects of adipose-derived stem cells and foreskin fibroblast exosomes on artificial dermis prefabricated flaps. *Stem Cells Int* 2020; 1–14.
20. Borthwick L A, Barron L, Hart KM, et al. Macrophages are critical to the maintenance of IL-13-dependent lung inflammation and fibrosis. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 38–55.
21. Morey M, O’Gaora P, Pandit A, H elary C. Hyperglycemia acts in synergy with hypoxia to maintain the pro-inflammatory phenotype of macrophages. *PLoS One* 2019;14: e0220577.
22. Stojanović S, Najman S. The effect of conditioned media of stem cells derived from lipoma and adipose tissue on macrophages’ response and wound healing in indirect Co-culture system in vitro. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1671.
23. Sin Y Y, Price PR, Ballantyne LL, et al. Proof-of-Concept gene editing for the murine model of inducible arginase-1 deficiency. *Sci Rep* 2017; 7: 2585.

24. Gieseck RL, Wilson MS, Wynn T A. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol* 2018 ; 18: 62–76.
25. Blazquez R, Sanchez-Margallo FM, de la Rosa O, et al. Immunomodulatory potential of human adipose mesenchymal stem cells derived exosomes on in vitro stimulated T cells *Front Immunol* 2014;5 : 556.
26. Ren S, Chen J, Duscher D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10: 47.
27. Guan, Y, Niu H, Liu Z, et al. Sustained oxygenation accelerates diabetic wound healing by promoting epithelialization and angiogenesis and decreasing inflammation. *Sci Adv* 2021; 7: eabj0153.
28. Hsu LC, Peng BY, Chen MS, et al. The potential of the stem cells composites hydrogel wound dressings for promoting wound healing and skin regeneration: In vitro and in vivo evaluation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2019; 107: 278–85.
29. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y, et al. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice *J Leukoc Biol* 2003; 73: 713–21.
30. Liang J, Zhang H, Kong W, et al. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: A long-term retrospective study. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9: 312.
31. Bachmann S, Jennewein M, Bubel M, et al. Interacting adipose-derived stem cells and microvascular endothelial cells provide a beneficial milieu for soft tissue healing. *Mol. Biol. Rep* 2020; 47: 111–22.
32. Li Q, Zhao H, Xia S, et al. RUNX2 promotes epithelial differentiation of ADSCs and burn wound healing via targeting E-cadherin. *Oncotarget* 2018; 9: 2646–659.
33. Zang X, He L, Zhao L, et al. Adipose-derived stem cells prevent the onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw through transforming growth factor β -1-mediated gingival wound healing. *Stem Cell Res Ther* 2019;10: 169.
34. Bellei B, Migliano E, Tedesco M, et al. Adipose tissue-derived extracellular fraction characterization: Biological and clinical considerations in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9: 207.
35. Keskin ES, Keskin ER, Öztürk MB, et al. The effect of MMP-1 on wound healing and scar formation. *Aesthetic Plast Surg* 2021; 45: 2973–979.
36. Wang C, Wang M, Xu T, et al. Engineering bioactive self-healing antibacterial exosomes hydrogel for promoting chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration. *Theragnostic* 2019; 9 (1): 65–76.
37. Liu J, Gao J, Liang Z, et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res. Ther* 2022; 13: 429.
38. Balzano F, Bellu E, Basoli V, et al. Lessons from human umbilical cord: Gender differences in stem cells from Wharton’s jelly. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 234:143–48.
39. Khazaei S, Keshavarz G, Bozorgi A, et al. Adipose tissue-derived stem cells: A comparative review on isolation, culture, and differentiation methods. *Cell Tissue Bank* 2022; 23: 1–16.
40. Azizi Z, Abbaszadeh R, Sahebhasagh R, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells for diabetes therapy: Touch, fuse, and fix? *Stem Cell Res Ther* 2022; 13: 348.

41. Abbaspanah B, Reyhani S, Mousavi SH. Applications of umbilical cord derived mesenchymal stem cells in autoimmune and immunological disorders: From literature to clinical practice. *Curr Stem Cell Res Ther* 2021;16: 454–64.
42. Mazini L, Rochette L, Admou B, et al. Hopes and limits of adipose-derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing. *Int J Mol Sci* 2020; 21, 1306.
43. Deng C, Wang L, Feng J, et al. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Med Baltim* 2018; 97: e11667.
44. Qayyum AA, Kaur KP, Mathiasen AB, et al. Influence of patient related factors on number of mesenchymal stromal cells reached after in vitro culture expansion for clinical treatment. *Scand. J Clin Lab Invest* 2017; 77: 541–48.
45. Challapalli RS, Dwyer RM, McInerney N, et al. Effect of breast cancer and adjuvant therapy on adipose-derived stromal cells: Implications for the role of ADSCs in regenerative strategies for breast reconstruction. *Stem Cell Rev Rep* 2021; 17: 523–38.
46. Aso K, Tsuruhara A, Takagaki K, et al. “Adipose-derived mesenchymal stem cells restore impaired mucosal immune responses in aged mice,” *Plos One* 2016; 11: e0148185.
47. Gao WC, Qiao X, Ma SL, et al. “Adipose-derived stem cells accelerate neovascularization in ischaemic diabetic skin flap via expression of hypoxia-inducible factor-1 α ,” *J Cell Mol Med* 2011;15: 2575–585.
48. Rigotti G, Marchi A, Galie M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells, *Plast. Reconstr Surg* 2007;119: 1409–422.
49. Yun IS, Jeon YR, Lee WJ, et al. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: A pilot study. *Dermatol Surg* 2012; 38:1678–688.
50. Tiryaki T, Findikli N, Tiryaki D. Staged stem cell-enriched tissue (SET) injections for soft tissue augmentation in hostile recipient areas: A preliminary report. *Aesthetic Plast Surg* 2011; 35: 965–71.
51. Kolle SF, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB, et al. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 38: 21113–1120.
52. Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P, et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: Case report. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32: 370-73.

The use of adult stem cells in the treatment of skin diseases

Mahdieh Ghiasi, PhD^{1*}
Seyedkhalil Pestehei, MD, MPH²
Seyedamirhossein Javadi, MD³
Seyediman Seyhoun, PhD^{4,5}

1. Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Anesthesiology, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
3. Department of Neurosurgery, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
4. Department of Tissue Engineering and Applied Cellular Sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
5. Transplantation Products Research Center and Bank, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: May 20, 2024
Accepted: Jun 09, 2024
Pages: 14-30

Corresponding Author:
Mahdieh Ghiasi, PhD

Keshavarz Blvd., Neuroscience Institute,
Tehran University of Medical Sciences,
Tehran, Iran
Email: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

Conflict of interest: None to declare

The skin, as the outer layer, protects the body against external factors. Wounds can negatively affect its performance. Wound healing includes three stages of inflammation, proliferation, and regeneration, which begin immediately after injury. Also, some factors such as infection, obesity and diabetes can disrupt the natural healing process that leads to chronic wounds. Various surgical and non-surgical treatments have been used to manage chronic wounds, including hyperbaric oxygen therapy, ultrasound therapy, laser therapy, and skin grafting. These treatments have advantages and disadvantages. Recently, stem cells have been used as a surgical treatment for chronic wound healing. Stem cells are highly proliferative cells that can maintain their ability to divide and regenerate for a long time. Among the different types of stem cells, MSCs have many advantages such as ease of harvest, availability, and multilineage differentiation capacity for cell therapy. In addition, they showed some properties that could be useful in the clinical application of ASCs, including angiogenesis, immune system modulation, and improved tissue regeneration. This study was conducted by collecting data from reliable scientific sources from April 1401 to January 1402 at the Research Institute of Neurosciences, Brain and Spinal Cord Injury Research Center of Tehran University of Medical Sciences. Several studies have shown that ASCs can be a suitable candidate for wound healing due to their special characteristics. The purpose of this review is to discuss the use of ASCs in wound repair and healing as a new strategy in the treatment of skin problems.

Keywords: mesenchymal stem cell, skin, wound healing, cell therapy

