

ظرفیت درمان سلول‌های بنیادی در زخم دیابتی

دکتر حمیدرضا احمدی آشتیانی^{۱و۲}
دکتر علیرضا فیروز^{۳و۴}
دکتر حسین رستگار^{۴و۵}
امیرحسین عسکری پور^{۱و۲}

۱. گروه علوم پایه، دانشکده‌ی علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات علوم و فناوری فرآورده‌های آرایشی، بهداشتی و شوینده، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
۳. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. مرکز تحقیقات فرآورده‌های آرایشی و بهداشتی، سازمان غذا و دارو، تهران، ایران
۵. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر حمیدرضا احمدی آشتیانی

تهران، خیابان یخچال، کوچه‌ی یاسمن،
واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی
پست الکترونیک:

ahmadi@iaups.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است

زخم به‌صورت گسستگی در ساختار و عملکرد پوست تعریف می‌شود. به زخم‌هایی که با روند تریبی و زمانی ترمیم زخم بهبود پیدا نکرده و بیش از ۳ ماه بهبود نمی‌یابند زخم مزمن گفته می‌شود. ترمیم زخم‌های دیابتی با توجه به مزمن بودن این نوع از زخم؛ به‌معنی توقف فرایند بهبودی در یکی از فازهای سه‌گانه‌ی ترمیم زخم (هموستاز/التهابی، بازآرایی، تولید و تمایز بافتی) فرایندی پیچیده است که منجر به شکست و تکرارپذیری درمان می‌شود. از این‌رو درمان زخم‌های دیابتی چالشی مهم برای نظام سلامت می‌باشد. با شناخت توانایی‌های سلول‌های بنیادی در ترمیم بافت‌های مختلف، به‌کارگیری این سلول‌ها یا مشتقات استخراج‌شده از آن‌ها در کانون توجه درمانگران و محققان قرار گرفته است. با توجه به فقدان درمان و دستورالعمل کارآمد برای درمان این نوع از زخم دیابتی، با در نظر گرفتن روش‌ها و درمان‌های موجود و ظهور داروهای بازسازی‌کننده (Regenerative medicine) و درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی در حوزه‌ی زخم، بستری جدید و امیدوارکننده برای درمان این نوع زخم فراهم آمده و پژوهش‌های فراوانی در ارتباط با آن در حال انجام است. در این مقاله به معرفی و بررسی اجمالی روش‌های جدید درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی پرداخته می‌شود.

کلیدواژه‌ها: زخم، دیابت، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، زخم دیابتی، داروهای نوسازی‌کننده

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۸/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۹/۲۰

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۸، دوره‌ی ۱۰ (۴): ۲۷۰-۲۵۲

مقدمه

نگاهی کوتاه به زخم و انواع آن

زخم به‌عنوان گسستگی در ساختار بافت‌های نرم تعریف شده که منجر به از بین رفتن پیوستگی آن بافت می‌شود.^۱ از نگاه دیگر، زخم باعث تغییر سازمان‌دهی سلولی، بیوشیمیایی، ایمنی‌شناسی و فیزیولوژی بافت می‌شود. بازگشت گسستگی به حالت پایدار اولیه،

نتیجه‌ی فعل و انفعال پلاکت‌ها و سلول‌ها از قبیل نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و کراتینوسیت‌ها است. هم‌چنین در روند ترمیم زخم اجزای ماتریکس بین سلولی (ECM) مثل فیبرونکتین، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، تناسین‌ها، ویترونکتین‌ها و کلاژن‌ها

کراتینوسیت‌ها، رگ‌زایی و بسته‌شدن زخم می‌شود.^۴ از آنجا که در تعریف زخم یاد شد، زخم با تغییر شرایط ساختاری همراه است. با تغییر شرایط ساختاری و بیوشیمیایی چنانچه هر عامل درون‌زاد یا آسیب‌زای داخلی نیز که منجر به این تغییر شود مثل دیابت، ونوس استازیس و هم‌چنین بیماری‌های خودایمنی مثل کرون، روماتیسم و لوپوس ایجاد می‌تواند شرایط را به سمت ایجاد زخم مزمن سوق دهد.^۵ از بین رفتن عروق در مبتلایان به بیماری‌های خودایمنی در نهایت منجر به شرایط سختی مثل حس درد شدید و بازماندن از فعالیت‌های روزانه می‌شود.^{۹،۱۰} درمان زخم‌های مزمن فرایندی طولانی و هزینه‌بر بوده طوری که تخمین زده می‌شود سالانه ۲۵ میلیارد دلار در آمریکا هزینه بر نظام سلامت تحمیل می‌کند.^{۱۱} این شرایط منجر به عدم حضور درمانی مؤثر برای زخم‌های مزمن گشته است. زخم‌های مزمن به شدت بر کیفیت زندگی بیمار مؤثر بوده و منجر به کاهش قابل توجه عملکرد وی می‌شود.

اهمیت زخم دیابتی

تا سال ۲۰۱۵، حدود ۴۱۵ میلیون نفر در دنیا به دیابت مبتلا بوده و طبق پیش‌بینی انجمن بین‌المللی دیابت در صورت پیشرفت با این نرخ تعداد مبتلایان به ۶۴۲ میلیون در سال ۲۰۴۰ رسیده که ده درصد جمعیت جهان خواهد بود.^{۱۲} در ایران نیز مطالعات انجام‌شده در سال ۸۸ از شیوع ۷٫۷ درصدی در افراد ۲۵ تا ۶۴ ساله خبر داده است.^{۱۳} زخم پای دیابتی مشکلی جدی در بیماران بوده و دلیل اصلی قطع عضو بدون آسیب می‌باشد. به بیان دیگر ۸۵٪ قطع عضوها در بیماران دیابتی بوده و ۱۵٪ بیماران در طول زندگی به زخم پای دیابتی مبتلا می‌شوند. طبق آمارها در دنیا هر ۳۰ ثانیه یک پا به‌خاطر دیابت قطع می‌شود. در ایران نیز فراوانی قطع عضو ۵۸ درصد گزارش شده است.^{۱۴} زخم پای دیابتی حدود ۲۲٪ هزینه‌های درمان را شامل می‌شود. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۰

هم مشارکت دارند.^۳ مراحل ترمیم زخم در انسان را می‌توان در به مرحله تقسیم کرد. ترتیب مراحل، زمان شروع و طول مدت آن‌ها جهت جایگزینی کامل بافت زنده با بافت آسیب‌دیده ضروری می‌باشد. ترمیم زخم با پاسخ التهابی که با آزادسازی تعدیل‌کننده‌های شیمیایی، سایتوکاین‌ها و هورمون‌های رشد همراه است شروع می‌شود.^۴ مرحله اول که پاسخ التهابی است، در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اولیه شروع می‌شود. طی آن پلاکت‌های حاصل از ترومبوز اولیه، فاکتورهای رشدی را که باعث تحریک کموتاکسی و تولید نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌شود ترشح می‌کنند. ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌توانند با ترشح فاکتورهای مختلف محیط بدون سلول را به محیطی غنی از سلول تبدیل کنند.^۵ در واقع پلاکت‌ها را می‌توان به‌عنوان اولین تنظیم‌کننده‌های روند ترمیم در نظر گرفت. تماس پلاکت‌ها با کلاژن‌های رگ‌های آسیب‌دیده منجر به فعال‌سازی، چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها شده که در ادامه با آزادسازی گلیکوپروتئین‌های چسبنده‌ای که تجمع پلاکتی را پشتیبانی می‌کنند همراه است.^۶ از گلیکوپروتئین‌های اساسی می‌توان به فیبرینوژن و فیبرونکتین اشاره کرد.^۷ در مرحله دوم فیبروبلاست‌ها فاز تکثیر و تمایز را شروع می‌کنند. کلاژن تولیدی توسط فیبروبلاست‌ها ساختار زخم را تشکیل داده و جایگزین شبکه‌ی فیبرونکتین - فیبرین می‌شود. رگ‌زایی و بازآرایی کلاژن‌ها نیز توسط فیبروبلاست‌ها انجام می‌شود. در مرحله آخر ترمیم زخم سنتز و تخریب کلاژن به تعادل رسیده و فیبروبلاست‌ها نحوه‌ی قرارگیری آن‌ها را کنترل کرده و قرارگیری آن‌ها را مرتب می‌کنند.^۵ از نظر زمان بهبودی زخم‌ها به دو دسته‌ی مزمن و حاد تقسیم می‌شوند. به زخمی که در یکی از مراحل ترمیمی روند زخم متوقف شده است زخم مزمن گفته می‌شود که در نتیجه‌ی آن، زخمی باز در درجه‌های مختلف باقی می‌ماند.^۸ ترمیم کامل زخم شامل رفع التهاب، بازسازی بافتی، تولید

است^{۲۶}. این ویژگی از طریق مکانیسم‌هایی از قبیل مهار اینترفرون گامای مشتق شده از سلول‌های T ایمنی^{۲۷} و گریز از لیز شدن توسط سلول‌های NK و T می‌باشد^{۲۸}. ویژگی‌های دیگر سلول‌های بنیادی مغز استخوان جهت ترمیم زخم دیابتی را می‌توان در چند دسته تقسیم‌بندی کرد؛ مهاجرت سلولی، رگ‌زایی و بازسازی مجدد بافتی که توسط آن‌ها انجام می‌شود^{۲۶}. در سال ۲۰۱۳ وان و همکاران بیان کردند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، باعث افزایش بیان فاکتور رشد رگ (VEGF) باعث رگ‌زایی در موش‌های دیابتی شدند^{۲۹}. در سال ۲۰۱۱ لو و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی اثر تزریق سلول بنیادی مزانشیمی بافت مغز استخوان انسان در زخم دچار شرایط کم‌اکسیژنی در بیماران دیابتی شدند که درمان سریع‌تر نسبت به گروه کنترل در ۶ هفته پس از تزریق و درمان کامل ۴ هفته سریع‌تر از گروه کنترل از نتایج آن بود^{۳۰}. مطالعه‌ی سال ۲۰۱۲ کرانا و همکاران ترمیم کامل زخم پای دیابتی در ۴۵ هفته در ۱۸ بیمار را نشان داد و از ایمن بودن پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان انسان پرده برداشت^{۳۱}. در سال ۲۰۱۹ فریدونی و همکاران اثر سلول بنیادی مزانشیمی بافت مغز استخوان انسان و فوتوتراپی را بر موش بررسی کرده که کاهش معنادار میزان نوتروفیل و ماکروفاژ در گروه محیط کشت و افزایش معنادار فیبروبلاست و رگ‌زایی در محیط کشت از نتایج گزارش شده‌ی آن بود^{۳۲}. اگرچه مغز استخوان به‌عنوان منبع اصلی سلول‌های بنیادی در نظر گرفته می‌شود، تهاجمی بودن اخذ سلول از بافت، مقدار کم و کاهش توانایی تمایز با افزایش سن از جمله محدودیت‌های استفاده از آن‌ها است^{۳۳،۳۴}. در مطالعات انجام‌گرفته توانایی ترمیم بافت آسیب‌دیده توسط این دسته از سلول‌ها از طریق تمایز و ترشح فاکتورهای بین سلولی نشان داده شده است^{۳۴،۳۵}.

سلول‌های بنیادی خون جفت (UCB-MSC)

جمع‌آوری سلول‌های بنیادی از خون جفت، آسان‌تر

حدود ۲۲ بلیون دلار هزینه‌ی درمان زخم‌های مزمن دیابتی در دنیا خواهد شد. درمان‌های امروزی و سنتی تغییر اساسی را در آسیب‌شناسی بیماری ایجاد نمی‌کنند^{۱۵}. به‌خاطر هزینه‌های درمانی بسیار بالا و سختی درمان، نگاه‌های محققان و درمان‌گران معطوف به سمت درمان‌های بیولوژیکی و نوین شده است.

ویژگی‌های متمایزکننده‌ی زخم دیابتی

در پوست فرد دیابتی به‌علت کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، مقادیر چربی کم شده و میزان آزادسازی رطوبت کاهش یافته که در نهایت منجر به خشکی پوست می‌شود^{۱۶}. کمبود کلاژن به‌خاطر کاهش تولید آن در پوست‌های دیابتی منجر به آسیب‌پذیری بیشتر پوست نسبت به عوامل خارجی می‌شود^{۱۷}. تخمین زده می‌شود که مشکلات پوستی بین ۱۰۰٪-۳۰٪ افراد مبتلا به بیماری دیابت را به خود درگیر می‌کند^{۱۸}. مقادیر بالای گلوکز (۲۰ میلی‌مول در لیتر) که در بیمار دیابتی وجود دارد منجر به خشکی و شکنندگی پوست، عفونت و در نهایت زخم شده و هم‌چنین التیام زخم را طولانی می‌کند^{۱۹}. زخم پای دیابتی به‌خاطر عدم کنترل قند خون، بیماری عروق محیطی، نفروپاتی محیطی و سرکوب سیستم ایمنی ایجاد می‌شود. طبقه‌بندی و گتر، زخم پای دیابتی را به شش دسته تقسیم‌بندی کرده که براساس میزان آسیب و بافت‌های درگیر شدت آن افزایش می‌یابد.

دسته‌بندی سلول‌های بنیادی با رویکرد محل اخذ آن‌ها

سلول‌های بنیادی از بافت‌های مختلفی از قبیل بافت چربی، مغز استخوان، خون، جفت، اندومتر، درم، مایع آمنیوتیک^{۲۰-۲۲}، مغز دندان، تومورها^{۲۳}، ریه^{۲۴} و شیر انسان تهیه می‌شوند^{۲۵}.

سلول‌های بنیادی بافت مغز استخوان (BM-MSC)

مغز استخوان یکی از بافت‌های متداول جهت اخذ سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد. ویژگی مهم این بافت، گریز از سیستم ایمنی و عدم تحریک ایمنی آن

نشان داد که اثر مشابه در بهبود زخم بین دو گروه سلول بنیادی و کوت شده از نتایج آن بود.^{۴۶}

سلول‌های بنیادی بافت اندومتر (E-MSC)

منبع دیگری برای به دست آوردن سلول‌های بنیادی بافت اندومتر بوده که از طریق هیستریکتومی (عمل خروج رحم) و خون قاعدگی قابل برداشت است.^{۴۷} این سلول‌ها توانایی بالایی تقسیم در محیط‌های در مواجهه با اکسیژن کم داشته و در این محیط‌ها به رگ‌زایی می‌پردازند که این ویژگی در مطالعه‌ی مورفی و همکاران به اثبات رسیده است.^{۴۸} سلول‌های بنیادی مشتق اندومتر توانایی‌هایی از قبیل تولید رگ‌های جدید، کاهش التهاب مزمن، حفظ یکپارچگی بافتی و هم‌چنین انبساط شبکه‌های مصنوعی می‌شوند.^{۴۹،۵۰} نتایج مطالعه‌ی سال ۲۰۱۸ قبادی و همکاران بیان کرد رشد سلول‌های بنیادی بافت اندومتر در مدل حیوانی با افزایش سن کاهش می‌یابد.^{۵۱} تحقیقات ژانگ و همکاران نیز به رگ‌زایی در بافت‌ها توسط سلول‌های بنیادی بافت اندومتر اشاره دارد.^{۵۲}

سلول‌های بنیادی تحریک‌شده (Induced pluripotent stem cells)

به سلول‌های بنیادی چندتوانه‌ای که به صورت مصنوعی در محیط آزمایشگاهی توسط سلول‌هایی مثل سلول‌های پیکری، از طریق تحریک فاکتورهای رونویسی معین تولید می‌شوند، گفته می‌شود. این سلول‌ها اولین بار در سال ۲۰۰۶ از موش^{۵۳} و سال بعد از سلول انسانی^{۵۴} تولید شدند. از ویژگی بسیار مهم این سلول‌های مصنوعی می‌توان به تومورزانبودن آن‌ها اشاره کرد. هم‌چنین در حوزه‌ی زخم بعد از پیوند، آن‌ها به محل آسیب‌دیده بدون رد ایمنی پیوند، ترمیم زخم مشاهده شد.^{۵۵} در سال ۲۰۱۰ نتیجه‌ی تحقیقات لیان و همکاران از تولید کلون‌های کارای سلول‌های بنیادی از تنها یک سلول بنیادی تحریک‌شده‌ی انسانی در نتایج خود سخن به میان آوردند.^{۵۶} در مطالعه‌ی کاشپور و همکاران در سال ۲۰۱۸ ترمیم زخم پای این سلول‌ها با فیبروبلاست‌ها مورد مقایسه قرار گرفت و

از مغز استخوان است^{۳۷}. درمان زخم توسط سلول‌های بنیادی این بافت در مطالعات زیادی مثل جراحی به اثبات رسیده است.^{۳۸} در مطالعه‌ی انجام‌شده در سال ۲۰۱۸ توسط ژونگ و همکاران، اثربخشی بیشتر این دسته از سلول‌ها در مقابل فیبروبلاست‌ها نشان داده شده است.^{۳۹} هم‌چنین در مطالعه‌ی دیگر از ژونگ و همکاران اثر سلول‌های بنیادی خون ناف انسانی بر فعالیت فیبروبلاست زخم دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفت که تکثیر سلولی و سنتز کلاژن بیشتر در گروه‌های درمانی و میزان بیشتر گلیکوزآمینوگلیکان از نتایج حاصل از آن بود.^{۴۰} در سال ۲۰۱۶ نیز میلان و همکاران تسریع در روند بسته‌شدن زخم و بازسازی بافتی را در موش‌های دیابتی نشان دادند. هم‌چنین در بررسی‌های ایمنی شناختی بیان VEGFR-2 و افزایش چگالی رگی را نشان دادند.^{۴۱} نتیجه‌ی مطالعه سال ۲۰۱۴ سانگ ژو و همکاران بیان داشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی جفت توانایی قرارگیری در محل آسیب و زخم را دارند و از طریق تحریک ترشح فاکتور سیتوکراتین^{۱۹} از کراتینوسیت‌ها باعث تحریک ساخت بافت می‌شوند.^{۴۲} در مطالعه‌ی هوانگ یانگ و همکاران در سال ۲۰۱۴، تزریق سوسپانسیون UCB-MSC به ناحیه‌ی زخم پای دیابتی باعث کاهش درد و ترمیم زخم در بررسی سه ماهه شده است.^{۴۳} در مطالعه‌ی دیگر که توسط گوکسینگ و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام شد، استفاده‌ی موضعی این سلول‌ها در مدل زخم دیابتی در موش سوری باعث ترمیم زخم و هم‌چنین کاشت این سلول‌ها در ناحیه‌ی زخم باعث تبدیل آن‌ها به کراتینوسیت در بافت زخمی شده است.^{۴۴} مطالعه‌ی سال ۲۰۱۷ ژنگ و همکاران که هیدروژل سلول‌های بنیادی جفت بر زخم پای دیابتی انسانی را بررسی می‌کرد ترمیم کامل زخم بعد از ۳ هفته، کاهش ترشح چرک از زخم بعد از ۳ روز و کاهش ترشحات زخم را نشان داد.^{۴۵} مطالعه‌ی سال ۲۰۱۹ ونگ و همکاران ترمیم زخم دیابتی در موش را با سلول‌های روکش‌شده به وسیله‌ی ماتریکس سلولی را

کو و همکاران نشان داد که سلول‌های بنیادی بافت چربی انسانی می‌توانند منجر به بهبود زخم دیابتی در مدل حیوانی از طریق مکانیسم‌های بین سلولی و اتوکراین شوند و کاهش قابل توجه در واکنش‌های التهابی و افزایش قابل توجه میزان EGF، VEGF، rPH و Ki-67 از نتایج مهم آن بود.^{۶۹} در طراحی‌های فرمولاسیون‌ها نیز مطالعات زیادی، سلول‌های بنیادی بافت چربی را مورد استفاده قرار داده‌اند. ترکیب هیدروژل آلژینات و هیالورونیک اسید به همراه سلول‌های بنیادی بافت چربی منجر به ترمیم موفق زخم در مطالعه‌ی کیم و همکاران گردید.^{۷۰}

سلول‌های بنیادی دندان

بیش از یک دهه از کشف و معرفی این سلول‌ها به‌عنوان سلول‌های بنیادی می‌گذرد. پالپ دندانی منبع دسترسی آسانی برای سلول‌های بنیادی انسانی را فراهم می‌آورد. در مطالعه‌ی انجام‌شده در سال ۲۰۱۷ توسط مارتینز و همکاران اثرات مهمی در ترمیم زخم از قبیل بهبود رگ‌زایی و بازآرایی کلاژن‌ها نشان داده شد.^{۷۱} طی مطالعه‌ای که یودا نیشینو و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام دادند سلول‌های بنیادی حاصل از دندان باعث ترمیم زخم داشته است^{۷۲}؛ هم‌چنین توانایی بازسازی خود و تبدیل شدن به دیگر سلول‌های بنیادی را دارد.^{۷۳}

توان سلول‌های بنیادی در حوزه زخم

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌خاطر پتانسیل تمایزی آن‌ها به سلول‌های مختلف در محیط‌های مختلف به‌خصوص برون‌تن شناخته می‌شوند. با این وجود اثرهای تغذیه‌ای و تعدیل‌کننده‌ی ایمنی و پاراکرین آن‌ها بر سلول‌های مجاور، می‌تواند نقشی درمانی برای آن‌ها در نظر گرفته شود.^{۷۴} سلول‌های بنیادی با منشأهای متفاوت در درمان انواع زخم مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. میزان قابلیت‌های این سلول‌ها براساس منشأ آن‌ها، کمی متفاوت است و هم‌چنین بیماری‌های زمینه‌ای فرد اهداکننده از قبیل دیابت در

اثربخشی ایده‌آل آن‌ها تأیید شد.^{۵۷} مطالعه‌ی دیگر انجام‌گرفته در سال ۲۰۱۸ توسط هیتوشی و همکاران تأثیر بیشتر اگزوزوم (سوپرناتانت) این سلول‌ها نسبت به خود آن‌ها در مهاجرت فیبروبلاست‌ها و بسته‌شدن زخم را نشان دادند؛ جهت مهاجرت فیبروبلاست‌ها در این مطالعه از روش خراش‌دادن استفاده شد.^{۵۸} از نتایج دیگر مطالعات می‌توان به افزایش رگ‌زایی، تسریع روند بسته‌شدن زخم، افزایش رسوب کلاژن و فاکتور رگ‌زایی در مطالعه‌ی ۲۰۱۸ کلایتون و همکاران اشاره کرد.^{۵۹} در مطالعه‌ی تن و همکاران، مقایسه‌ی اثر این سلول‌ها در دو گروه چارچوب‌های ژلاتینی و تزریق به محل زخم انجام شد و افزایش طول عمر سلول‌ها در چارچوب‌های ژلاتینی به همراه افزایش رگ‌زایی گزارش گردید.^{۶۰} با وجود درک توانایی‌های گسترده و مهم این سلول‌ها، پروفایل ایمنی آن‌ها، به‌خصوص در زمینه‌ی تومورزایی نیاز به تفهیم کامل دارد.^{۶۱}

سلول‌های بنیادی مشتق‌شده از بافت چربی (ADSC)

دلایل زیادی مبنی بر ایده‌آلی این بافت هم به‌عنوان منبع و هم به‌عنوان کمک در ترمیم زخم وجود دارد. توانایی تمایز در چند رده‌ی سلولی^{۶۲}، توانایی توقف سلول‌های ایمنی فعال‌شده^{۶۳}، مهاجرت به محل آسیب^{۶۴} و توانایی بازسازی شرایط فیزیولوژیکی بدن بعد از تزریق به محیط آسیب‌دیده^{۶۵} از ویژگی‌های مهم سلول‌های مزانشیمی بافت چربی می‌باشد. برخلاف سلول‌های بنیادی مشتق مغز استخوان این سلول‌ها می‌توانند در مقادیر بیشتری و با خطر کمتری به‌دست آیند.^{۶۶} در انسان این بافت می‌تواند با خطر کمتری از طریق لیپوساکشن یا عمل‌های ترمیمی به‌دست آید. نتایج مطالعه‌ی سال ۲۰۱۸ گو و همکاران اثر ترمیمی یکسان زخم دیابتی بین سلول‌های بنیادی بافت چربی انسانی و سلول‌های بنیادی مشتق مغز استخوان انسان را نشان داد.^{۶۷} در مطالعه‌ای بر روی زخم ایسکمیک انسانی که قابلیت رگ‌زایی نداشت، بهبود زخم مشاهده گردید.^{۶۸} مطالعه‌ی سال ۲۰۱۵

در نتیجه افزایش نفوذپذیری رگ‌ها که مورد نیاز رگ‌زایی است می‌شود که در مطالعه‌ی ژو لی در سال ۲۰۱۸ نشان داده شد.^{۸۶} در مطالعه‌ی سال ۲۰۱۹ توسط دلیرفرد و همکاران، افزایش رگ‌زایی توسط سلول‌های بنیادی مستخرج از بافت خونی قاندرگی در درمان زخم دیابتی موش نشان داده شد.^{۸۷} هم‌چنین بررسی‌ها نشان داده است سلول‌های بنیادی بافت چربی با مشخصه‌ی CD34⁻ و CD146⁺ توانایی رگ‌زایی بیشتری دارند.^{۸۸}

مهاجرت به محل آسیب‌دیده

سلول‌های بنیادی بافت چربی در پاسخ به آسیب رگ‌ها به محل‌های آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند که این ویژگی بسیار حائز اهمیت است در استفاده سلول‌های بنیادی در پیوند می‌باشند.^{۸۹، ۹۰، ۹۱} مهاجرت به محل آسیب‌دیده دو مکانیسم غیرسیستمی و سیستمی دارد؛ در مکانیسم اول سلول‌های بنیادی به‌واسطه‌ی کموکاین‌ها و پس از پیوند در محل آسیب خود را به بافت هدف می‌رسانند؛ در مکانیسم سیستمی اما از طریق گردش خون و طی روندهای پیچیده‌ی خارج‌شدن از آن به بافت هدف می‌رسند.^{۹۰} در مطالعه‌ی چاپل و همکاران مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی به بافت آسیب‌دیده نشان داده شد.^{۹۱}

تمایز به سلول‌های مختلف

این سلول‌ها توانایی تمایز به سلول‌های رده‌ی مزودرمال از قبیل سلول‌های سازنده‌ی استخوانی (استئوسیت)، سلول‌های مولد بافت چربی (آدیپوسیت)، سلول‌های غضروف‌ساز (کندروسیت)، سلول‌های سازنده‌ی بافت ماهیچه (میوبلاست)، سازنده‌ی تاندون (تنوسیت) و سلول‌های اکتودرمال را دارند.^{۹۲، ۹۳} اما توجه به این نکته که این تمایز به‌خاطر بافت مبدأ این سلول‌ها بوده یا مواد محیط پیرامونی هم تأثیرگذار هستند حائز اهمیت است. در مطالعه‌ی علامه و همکاران، تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های هیپاتوسیت (کبدی) مورد بررسی قرار

توانایی تمایز این سلول‌ها تأثیرگذار هستند. مطالعات زیادی از توانایی بازسازی بافت آسیب‌دیده توسط سلول‌های بنیادی سخن به میان آورده‌اند زیرا آن‌ها می‌توانند در پاسخ به التهاب به محل‌های آسیب‌دیده مهاجرت کنند و به سلول‌های مختلف تمایز یابند و بر محیط پیرامونی از طریق ترشح مواد و سایتوکاین‌های مختلف (PGE2، GM-CSF، RA، IL1، IL7، IL8 و IL10) تأثیر گذارند.^{۷۴-۷۷} علاوه بر این سلول‌های بنیادی می‌توانند از مسیرهای رگ‌زایی، جلوگیری از فیبروز شدن بافتی و آپوپتوز سلولی به نجات بافت آسیب‌دیده پردازند.^{۷۸-۸۰} سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فاز پایانی ترمیم زخم را از طریق ترشح PGE2، افزایش IL-10، کاهش IL-6 و IL-8 و کاهش تولید کلاژن، کنترل و تعدیل می‌کنند.^{۸۱-۸۳}

افزایش گردش خون مویرگی

خون، فراهم‌آورنده‌ی مواد مورد نیاز برای رشد و بازسازی و پاکسازی بافت از مواد سمی و مضر است. در مطالعه‌ی انجام‌شده سال ۲۰۱۹ توسط مون و همکاران نشان داده شد که SVF حاصل از سلول‌های بنیادی بافت چربی انسانی، باعث افزایش گردش خون مویرگی در زخم ایسکمیک (کمبود اکسیژن) پای دیابتی می‌شود.^{۸۴} افزایش جریان خون در محل توسط سلول‌های بنیادی جفت که در مطالعه‌ی فرانکی و همکاران نشان داده شد این ویژگی حیاتی سلول‌های بنیادی در ترمیم زخم را نشان می‌دهد.^{۸۵}

رگ‌زایی و ساخت بافت مویرگی

کمبود اکسیژن در زخم‌های دیابتی منجر به شرایط ایسکمیک و در پی آن آسیب بافت‌ها و اندام‌های انتهایی شده که در نهایت منجر به قطع عضو می‌شود. در مطالعه‌ی فرانکی و همکاران در ۲۰۱۶ هم‌چنین نشان داده شد که سلول‌های بنیادی جفت منجر به افزایش رگ‌زایی و چگالی رگ در محل آسیب در زخم دیابتی شد.^{۸۵} افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز منجر به افزایش رهاسازی نیتریک اکساید و

شبهات به حدی زیاد است که احتمالاً فیبروبلاست‌ها سلول‌های بنیادی پیرشده می‌باشند^{۱۰۰}. فیبروبلاست‌ها مارکرهای سلولی مشابه سلول‌های بنیادی را نشان داده و توانایی تمایز به بافت‌های مختلفی را داشته و سیستم ایمنی را نیز تعدیل می‌کنند^{۱۰۱}. توصیف فیبروبلاست‌ها به‌عنوان سلول بنیادی یا سلول مشابه سلول‌های بنیادی به تعریف سلول بنیادی مزانشیمی دارد. جامعه‌ی بین‌المللی سلول‌درمانی در سال ۲۰۰۶ ضوابط زیر را جهت ارزیابی این سلول‌ها بیان کرده است: در شرایط استاندارد سلول‌ها باید به پلاستیک بچسبند؛ سلول‌ها باید CD105، CD73 و CD90 را بیان کرده و CD45، CD34 و CD14 را بیان نکنند. همین‌طور سلول‌های بنیادی مزانشیمی باید توانایی تمایز به استئوبلاست، آدیپوسیت و کندروسیت را داشته باشند^{۱۰۲}. فیبروبلاست‌ها مسئول حفظ ساختار سلول بوده و ماتریکس سلولی را می‌سازند. نقش اساسی در مرحله‌ی دوم ترمیم زخم ایفا کرده و مسئول اسکار باقی‌مانده‌ی زخم می‌باشند^{۱۰۳، ۱۰۴}. تشابهات زیاد سلول‌های بنیادی با فیبروبلاست‌ها امکان انجام عملکردهای آن‌ها را به این سلول‌ها داده است.

معرفی درمان‌های نوین، روش‌ها و چالش‌ها

با توجه به خصوصیات یادشده و ویژگی‌های منحصر به فرد سلول‌های بنیادی، امروزه توجه گروه‌های مختلف تحقیقاتی، درمانی و دارویی به استفاده از آن‌ها یا مشتقاتشان معطوف شده است. در ترمیم انواع زخم - که نوع دیابتی هم زیرمجموعه‌ی بسیار مهمی از آن می‌باشد - روش‌های مختلف درمانی تحقیقاتی از تزریق مستقیم سلول‌ها به محل اثر^{۱۰۵} گرفته تا استفاده از آن‌ها در پانسمان و چارچوب‌های مختلف از طریق مهندسی بافت^{۱۰۶، ۱۰۷} یا به‌کارگیری اگزوزوم حاصل از محیط کشت رشد آن‌ها به‌کار برده می‌شوند^{۱۰۸}. در روش تزریق (پیوند) سلول‌های بنیادی جداسازی شده از بافت را پس از خالص‌سازی در محل زخم وارد کرده

گرفت و بیان شد که این میزان به صورت معکوس با سطح گلوکوتایون در ارتباط است^{۹۴}. هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر توسط احمدی آشتیانی و همکاران اثر تنظیم سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی توسط گلوکوتایون مورد بررسی قرار گرفت^{۹۵}. تحقیقات احمدی آشتیانی و همکاران افزایش سرعت رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی در حضور سیلیمارین حاصله از گیاه خار مریم را نشان داد^{۹۶}. در مطالعه‌ی اسوالد و همکاران توانایی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های اندوتلیالی مختلف در محیط برون‌تن نشان داده شد^{۹۷}.

تنظیم سیستم ایمنی

سلول‌های بنیادی فقط با تمایز به رده‌های مختلف تأثیرگذاری نکرده بلکه از طریق ترشحات پاراکرائینی هم به ترمیم و کنترل می‌پردازند^{۹۸}. سکر توم (غشای دربرگیرنده‌ی مواد مترشح‌ه از سلول) سلول‌های بنیادی دارای مولکول‌های مختلف مفید در ترمیم بافتی می‌باشد. این مواد شامل لیگاندهایی است که باعث افزایش تقسیم و تمایز سلول‌های دیگر می‌شود^{۹۸}. تنظیم رفتار سلول‌های کشنده‌ی ایمنی (NK) سلول‌های دندریتیک، سلول‌های B، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها از طریق فعالیت بعضی مولکول‌ها مثل پروستاگلندین E2 و اینترلوکین ۱۰ و مولکول‌های دیگر می‌باشد^{۹۸، ۹۹}. نکته‌ی قابل توجه، در نظر گرفتن اثر این سلول‌ها به‌عنوان اثری ضدالتهابی است چون در مواردی این سلول‌ها خود به نشان دادن آنتی‌ژن به سلول‌های تی CD8+ و CD+ و افزایش بیان MHCD2 می‌شوند^{۹۹}.

تشابه فیبروبلاست و سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی را از لحاظ ریخت‌شناسی نمی‌توان از فیبروبلاست‌ها تمایز داد و توانایی تمایز با متیلاسیون DNA آن‌ها ممکن است. تفاوت بین فیبروبلاست و سلول‌های بنیادی نظیر تفاوت بین سلول‌های بنیادی پیر و جوان است. این

فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد مختلفی برای درمان زخم‌های دیابتی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. فاکتورهای رشد، تولید سلول‌های جدید را تحریک کرده و در تسریع درمان زخم‌های دیابتی تأثیر بسزایی دارند.

فاکتورهای رشد پلاکتی (PDGF)

مشخص شده که پلاکت‌ها فاکتورهای رشد داشته که PDGF یکی از آن‌ها می‌باشد. تحریک تمایز سلول‌های مزانشیمی تمایز نیافته به بافت بالغ و تحریک مهاجرت بافتی و رگ‌زایی جزو توانایی‌های این فاکتورها بوده که باعث جایگزینی بافتی و رگ‌های آسیب‌دیده می‌شود.^{۱۱۹} فاکتورهای رشد پلاکتی به شکل صنعتی هم ارائه شده‌اند که داروی بکاپلرمین در فرم کرم یکی از انواع آن است. بکاپلرمین در چهار ماه تا ۶۶ درصد و ۷۷ درصد بهبودی زخم پای دیابتی را در ۹ ماه به همراه داشته است.^{۱۲۰} همراه‌سازی فاکتور PDGF و TGF- اثر هم‌افزایی را در درمان زخم موش‌های دیابتی ژنتیکی نشان داد.^{۱۲۱} در مطالعه‌ی طراحی‌شده توسط گوکشن و همکاران اثر قابل توجه PDGF روی تنظیم شرایط اکسیداسیون و کاهش سریع گروه‌های نیتروژن اکساید نشان داده شد.^{۱۲۲}

فاکتور رشد اندوتلیال رگ (VEGF)

انتقال اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز دلیل اهمیت تحریک رگ‌زایی می‌باشد. چهار نوع از این فاکتورها شناسایی شده که با نام‌های A، B، C و D شناسایی می‌شوند. VEGF-A در تحریک رگ‌زایی نقش دارد.^{۱۱۲} تلبرمین داروی ساخته‌شده از این دسته فاکتورهای رشد است که در دز ۷۲ میکروگرم در سانتی‌متر مربع ۴۴٪ بهبودی را نشان داده است.^{۱۲۳، ۱۲۴}

فاکتور رشد روپوستی انسانی (hEGF)

از بین رفتن لایه‌ی پوستی که اولین سد دفاعی بدن در برابر میکروارگانیسم‌ها بوده زخم دیابتی را در ریسک عفونت قرار می‌دهد از این‌رو در مطالعات تلاش شده که با فاکتورهای رشدی اپیتلیالی (روپوستی) این

تا سلول به بازسازی بافت‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده از طریق ترشحات و تقسیم سلولی بپردازد. در روش‌های گسترده‌تر، سلول‌های بنیادی را از طریق دانش مهندسی بافت وارد پانسمان‌ها و چارچوب‌های با مواد و ساختار پیشرفته که با محیط زنده ساگاری دارند کرده و برای ترمیم زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند.^{۴۱} اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های ترشح‌شده از سلول‌ها برای ارتباط و تأثیرگذاری بر سلول‌های دیگر بوده که درون‌شان غنی از فاکتورهای مختلف^{۱۰۸} از قبیل فاکتور رشد و فاکتورهای تعدیلی التهابی است.^{۱۰۸} با توجه به میزان کم سلول‌های بنیادی در بافت‌ها، محدودیت مقدار منابع قابل استخراج سلول‌ها و هم‌چنین عمر پایین این سلول‌ها در تزریق به محل آسیب، روش پیوند و تزریق سلولی به‌صورت مستقیم، قابلیت استفاده در همه‌ی بیماران را ندارد. روش استفاده از اگزوزوم محیط کشت با توجه به وجود فاکتورهای مترشحه^{۱۰۸} اگر با فرمولاسیون‌های زیست‌سازگار که این فاکتورها را تخریب نکنند، همراه شود قابلیت صنعتی و درمانی‌شدن خوبی را فراهم خواهد آورد. PRP به‌عنوان محصولی بیولوژیکی و حجمی از پلاسمای اوتولوگ که غلظت پلاکت در آن بیشتر از حد پایه است تعریف می‌شود.^{۱۰۹} بهره‌گیری از این روش که از سال ۱۹۷۰ در دنیا مطرح شده^{۱۱۰} و در زمینه‌های مختلف استفاده می‌شود در ایران هم در کلینیک‌های تخصصی همانند مرکز پوست و مو و سلول‌های بنیادی دانشگاه تهران انجام می‌شود. از انواع داروهای مشتق سلولی برای درمان زخم می‌توان به داروهای مشتق‌شده از فاکتورهای پلاکتی اشاره کرد که البته با وجود اثبات تأثیرگذاری محدودیت‌هایی از قبیل وسعت زخم دارند^{۱۱۱}. فاکتورهای رشد پلاکتی از کراتینوسیت‌ها فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیومی به‌دست می‌آیند^{۱۱۲-۱۱۷} و در بهبود انواع زخم مؤثر بوده‌اند اما نتایج استفاده از آن‌ها در زخم‌های دیابتی متغیر بوده است.^{۱۱۸}

توجه زخم‌های دیابتی را در پیوند سلول‌های بنیادی بیان کرده‌اند. کو و همکاران ترمیم کامل زخم دیابتی در مقایسه با گروه کنترل را در زخم موش‌های دیابتی با استرپتوزوتوسین بیان کردند. در این مطالعه نشان داده شد که گروه‌های تحت درمان سلول‌های بنیادی افزایش چشمگیر فاکتورهای EGF، VEGF، rPH و Ki67 و منجر به افزایش رگ‌زایی و بازسازی مجدد بافتی از طریق ترشح فاکتورهای بین سلولی شدند.^{۶۹} در مطالعه‌ی انسانی انجام‌شده در سال ۲۰۱۸ توسط آن و همکاران رگ‌زایی سلولی پس از تزریق سلولی به محل زخم را نشان دادند.^{۱۳۴} نکته قابل توجه در پیوند سلولی، رساندن سلول‌های زنده به محل برای گرفتن اثر مطلوب می‌باشد.^{۱۵}

استفاده از چارچوب‌ها در مهندسی بافت

فراهم کردن بستری با شرایط بیولوژیکی برای نگهداری سلول‌های بنیادی راهی مناسب برای درمان زخم‌ها می‌باشد. در طراحی این چارچوب‌ها می‌توان با بهره‌گیری از مهندسی بافت چارچوب‌هایی طراحی کرد تا ویژگی‌های سلول‌ها را تقویت و هدایت کنند. به‌طور مثال آسی و همکاران در مطالعه‌ی طراحی‌شده بر روی زخم موش‌های دیابتی با استفاده از چارچوبی کلاژنی افزایش چشمگیر بهبود زخم را نشان دادند؛ هم‌چنین این چارچوب‌ها با ایجاد شرایط هایپوکسی، تحریک سنتز سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ترشح VEGF باعث بهبود نتیجه می‌شوند.^{۱۴۵} در مطالعه‌ی انجام‌شده توسط شکرگزار و همکاران، سلول‌های بنیادی مزانشیمی قرار گرفته در چارچوب کلاژن موجب بازسازی پوست شدند.^{۱۳۶} چارچوب‌های دیگر دارای فاکتورهای رشد rhEGF و rhbFGF در بازسازی پوست توسط میردیلمی و همکاران انجام شد.^{۱۳۷}

اگزوزوم‌ها

در سال ۲۰۱۰ لی و همکاران دریافتند که غشای سلولی در شرایط فیزیولوژیک یا پاتولوژیکی خاص توانایی ترشح پروتئین‌ها و مواد خاصی را دارند.

هدف تحقق یابد. تزریق زیرپوستی rh-EGF برای درمان زخم پای دیابتی مورد استفاده قرار گرفته است. ۷۵ میکروگرم دارو به‌صورت سه بار در هفته باعث بسته‌شدن ۶۶/۷ درصدی زخم با تزریق داخل ضایعه‌ای (IL) در بیماران شد.^{۱۳۵} این فاکتور به‌صورت هیدروکلئید نیز فرموله شده است.^{۱۳۶}

فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)

فیبروبلاست‌ها مسئول ساخت ماتریکس پوستی کلاژن هستند. اوشی و همکاران کاهش سه برابری قطر زخم با پماد ۰/۰۱ درصدی bFGF را گزارش دادند.^{۱۳۷} در مؤثر بودن این فاکتور تضادهایی در گزارش‌ها وجود دارد؛ بعضی گزارش‌ها آن را بی‌اثر دانسته در حالی که بعضی دیگر درمان زخم دیابتی عمیق را با آن گزارش کرده‌اند.^{۱۳۸، ۱۳۹}

فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF)

این فاکتور در بیماران دیابتی باعث فیبروبلاست‌های معیوب شده بنابراین فاکتورهای تأثیرگذار بر آن می‌توانند بر روند بهبودی زخم مؤثر باشند.^{۱۳۶} فاکتورهای رشد انسولینی یک و دو باعث تمایز فیبروبلاست‌ها و عملکردشان در مراحل بعدی ترمیم زخم می‌شود.^{۱۳۰} در مطالعه‌ی سال ۲۰۱۴ آرچار و همکاران استفاده‌ی موضعی کرم یک و سه درصد IGF-1 باعث بیان میوفیبروبلاست‌ها در فرایند ترمیم زخم شد.^{۱۳۱}

فاکتور رشد تغییریابنده‌ی بتا (TGF-β)

تنظیم منفی این فاکتور در بافت‌های زخمی شده نشان داده شده است.^{۱۳۲} کمک به فیبروبلاست‌ها در شکل‌دهی ماتریکس سلولی و کلاژن‌سازی برای آن ثابت شده است.^{۱۱۳}

پیوند سلول‌های بنیادی

پیوند سلول‌های بنیادی در محل آسیب که به نام بای‌پس سلول‌های بنیادی هم شناخته می‌شود^{۱۳۳}، یکی از روش‌های مؤثر درمانی بوده است. نتایج مطالعات مختلف بر روی حیوان و انسان ترمیم قابل

آن‌ها قابل ارائه می‌باشد اما شواهد و مطالعات توانایی و اثربخشی فراتری را نشان داده‌اند. دانش به‌کارگیری سلول‌ها و فرآورده‌های تولیدی بدن به‌منظور بازسازی بافت‌ها و ارگان‌های آسیب‌دیده (Regenerative medicine) به‌صورت گسترده در درمان بیماری‌های مزمن که درمان آن‌ها با داروهای شیمیایی و گیاهی غیر قابل انجام بوده یا به‌سختی صورت می‌گیرد در مراکز تحقیقاتی و پژوهشی کشورهای پیشرفته در حال گسترش و آزمایش می‌باشد. کشورهای بزرگ صنعتی بودجه‌های عظیم پژوهشی و صنعتی را برای به‌ثمررساندن این دانش هر ساله هزینه کرده و طرح‌های عظیمی را در حال اجرا دارند. تولید محصولات بر پایه‌ی این دانش نیازمند دانش بسیار پیشرفته و انجام مطالعات و تحقیقات گسترده‌ای است. کشورهای ژاپن، آمریکا، کره‌ی جنوبی و اتحادیه‌ی اروپا به‌ترتیب با تولید ۲۰، ۱۴، ۹ و ۲ محصول و داشتن تعداد بیشتری محصول در مراحل آزمایشات بالینی جزو پیشگامان این علم محسوب شده و به‌دنبال اختصاص قسمت بیشتری از بازار دارویی برای خود می‌باشند. با توجه به ویژگی‌های ذکرشده درمان‌های بازسازی‌کننده و سلول‌های بنیادی و با دانستن مشکلات پیرامون زخم‌های دیابتی، حرکت به‌سمت تولید محصولات درمانی بر پایه‌ی سلول‌های بنیادی امری ارزشمند و ضروری به‌نظر می‌رسد که امکان ارائه درمان‌های کارآمدتر به بیماران و کاهش هزینه‌های نظام سلامت ملی را به همراه دارد. تکیه بر این دانش امکان ایجاد بازار ارزشمند در منطقه را نیز فراهم می‌آورد.

هم‌چنین این آگروزوم‌ها می‌توانند RNA نیز داشته باشند و باعث فعال شدن سلول هدف یا انتقال پیامی خاص به آن می‌شوند. این پیام می‌تواند باعث ترمیم بافتی به همراه تنظیم سیستم ایمنی شود^{۱۳۸}. براساس نوع سلول منشأگرفته، عملکرد آگروزوم‌ها متغیر است. غنی‌ترین منبع آگروزوم‌ها هم سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشند^{۱۳۹}.

محدودیت‌ها

اگرچه مطالعات زیادی بر روی سلول‌های بنیادی در محیط‌های برون‌تن انجام گرفته اما ایمنی آن‌ها در مطالعات درون‌تن باید مورد بررسی قرارگیرد. به‌طور مثال در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط کتلین مک‌اندروز و همکاران صورت گرفت، به تحریک مهاجرت سلول‌های مهاجم سرطان سینه از طریق $TGF-\beta$ اشاره شده است^{۱۴۰}. همین‌طور در مطالعات درون‌تن و برون‌تن از تأثیر احتمالی سلول‌های بنیادی چربی در تومورزایی سخن گفته شده است^{۱۴۱،۱۴۲}. بنابراین با وجود ویژگی‌های منحصربه‌فرد این سلول‌ها استفاده‌ی درمانی از این سلول‌ها در هر بیمار باید به‌طور دقیق ارزیابی شود. با توجه به میزان کم این سلول‌ها گسترش پروتکل‌های تکثیر آن‌ها در محیط برون‌تن ضروری به‌نظر می‌رسد. خطر آلودگی، هرچند کم، در طول پروتکل‌های تکثیر این سلول‌ها و نیز خطر آلودگی با پرپیون‌ها و محرک‌های ایمنی (با توجه به منشأ حیوانی آن‌ها) وجود دارد^۵.

نتیجه‌گیری

در ابتدا با معرفی سلول‌های بنیادی، به‌نظر می‌رسید که کاربردهای مفید و گسترده بسیاری از

References

1. Atiyeh BS, Ioannovich J, Al-Amm CA, et al. Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing. *Curr Pharm Biotechnol*. 2002; 3(3): 179-95.
2. Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE, Tjib, et al. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol*; 2004; 36(6): 1031-7.

3. Raghov RJTFj. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J*; 1994; 8(11): 823-31.
4. Hackam DJ, Ford HRJSi. Cellular, biochemical, and clinical aspects of wound healing. *Surg Infect (Larchmt)*; 2002; 3(S1): s23-s35.
5. Marfia G, Navone SE, Di Vito C, et al. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis*; 2015;11(4): 183-206.
6. Wu Y-S, Chen S-NJFip. Apoptotic cell: linkage of inflammation and wound healing. *Front Pharmacol*; 2014; 5:1.
7. Brass LFJC. Thrombin and platelet activation. *Chest*; 2003; 124(3): 18S-25S.
8. Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, et al. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. *Burns*. 2009; 35(2): 171-80.
9. Roufosse CA, Direkze NC, Otto WR, et al. Circulating mesenchymal stem cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36(4): 585-97.
10. Meng X, Ichim TE, Zhong J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J Transl Med*. 2007; 5: 57.
11. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*; 2009; 17(6): 763-71.
12. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*; 2017; 128: 40-50.
13. Keshavarzi A, Larijani B, Mohajerani Tehrani M. Novel treatments of diabetic foot ulcer. *Journal of Medical Council of IRI*. (Persian)
14. Mashayekhi M, Larijani B, Mohajerani Tehrani M et al. Frequency check of amputation in hospitalized diabetic foot ulcer patients in Shariati hospital 1381-1390. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2013; Sep 15;12(6): 543-54. (Persian)
15. Wu Q, Chen B, Liang ZJSci. Mesenchymal stem cells as a prospective therapy for the diabetic foot. *Stem Cells Int*; 2016; 2016.
16. Duff M, Demidova O, Blackburn S, et al. JJCD. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Clin Diabetes*; 2015;33(1): 40-8.
17. Argyropoulos AJ, Robichaud P, Balimunkwe RM, et al. Alterations of dermal connective tissue collagen in diabetes: molecular basis of aged-appearing skin. *Argyropoulos AJ*; 2016;11(4):e0153806.
18. Bristow I. Non-ulcerative skin pathologies of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24 Suppl 1:S84-9.
19. Spravchikov N, Sizyakov G, Gartsbein M, et al. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes*; 2001;50(7): 1627-35.
20. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001; 7(2): 211-28.
21. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(25): 13625-30.
22. Sessarego N, Parodi A, Podesta M, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells from amniotic fluid: solid perspectives for clinical application. *Haematologica*. 2008; 93(3): 339-46.
23. Yan XL, Fu CJ, Chen L, et al. Mesenchymal stem cells from primary breast cancer tissue promote cancer proliferation and enhance mammosphere formation partially via

- EGF/EGFR/Akt pathway. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 132(1): 153-64.
24. Hua J, Yu H, Dong W, et al. Characterization of mesenchymal stem cells (MSCs) from human fetal lung: potential differentiation of germ cells. *Tissue Cell.* 2009; 41(6): 448-55.
 25. Patki S, Kadam S, Chandra V, et al. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. *Hum Cell;* 2010; 23(2): 35-40.
 26. Cao Y, Gang X, Sun C, et al. Mesenchymal stem cells improve healing of diabetic foot ulcer. *J Diabetes Res;* 2017; 2017.
 27. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon- in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells;* 2006;24(2): 386-98.
 28. Le Blanc KJC. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy ;* 2003; 5(6): 485-9.
 29. Wan J, Xia L, Liang W, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes delayed wound healing in diabetic rats. *J Diabetes Res;* 2013; 2013.
 30. Lu D, Chen B, Liang Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract;* 2011;92(1): 26-36.
 31. Kirana S, Stratmann B, Prante C, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract;* 2012; 66(4): 384-93.
 32. Fridoni M, Kouhkeheil R, Abdollahifar MA, Amini A, Ghatrehsamani M, et al. Improvement in infected wound healing in type 1 diabetic rat by the synergistic effect of photobiomodulation therapy and conditioned medium. *J Cell Biochem;* 2019; 120(6): 9906-16. (Persian)
 33. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999; 284(5411): 143-7.
 34. Rao MS, Mattson MP. Stem cells and aging: expanding the possibilities. Mechanisms of ageing and development. *Mech Ageing Dev;* 2001;122(7): 713-34.
 35. Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol.* 2006;208(1):64-76.
 36. Wu Y, Wang J, Scott PG, et al. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound Repair Regen.* 2007;15 Suppl 1:S18-26.
 37. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hango G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A;* 1989;86(10): 3828-32.
 38. Valbonesi M, Giannini G, Migliori F, et al. Cord blood (CB) stem cells for wound repair. Preliminary report of 2 cases. *Transfus Apher Sci.* 2004; 30(2): 153-6.
 39. Jung JA, Yoon YD, Lee HW, et al. Comparison of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells with healthy fibroblasts on wound-healing activity of diabetic fibroblasts. *Int Wound J.* 2018;15(1): 133-9.
 40. Milan PB, Lotfibakhshaiesh N, Joghataie M, et al. Accelerated wound healing in a diabetic rat model using decellularized dermal matrix and human umbilical cord perivascular cells. *Acta Biomater;* 2016;45:234-46.

41. Zhao Q-S, Xia N, Zhao N, et al. Localization of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and their role in repair of diabetic foot ulcers in rats. *Int J Biol Sci*; 2014;10(1):80.
42. Yang H, Dongsheng L, Ling D, et al. Literature review on treatment of type 2 diabetic foot cases with umbilical cord blood mesenchymal stem cell transplantation. 2010; 26(9): 918-20.
43. Luo G, Cheng W, He W, et al. Promotion of cutaneous wound healing by local application of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. *Wound Repair Regen*; 2010;18(5): 506-13.
44. Zeng X, Tang Y, Hu K, et al. Three-week topical treatment with placenta-derived mesenchymal stem cells hydrogel in a patient with diabetic foot ulcer: A case report. *Medicine Baltimore*; 2017; 96:51.
45. Wang L, Wang F, Zhao L, al. Mesenchymal Stem Cells Coated by the Extracellular Matrix Promote Wound Healing in Diabetic Rats. *Stem Cells Int* 2019; 3(3): 1-7.
46. Lin J, Xiang D, Zhang JL, et al. Plasticity of human menstrual blood stem cells derived from the endometrium. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12(5): 372-80.
47. Murphy MP, Wang H, Patel AN, et al. Allogeneic endometrial regenerative cells: An "Off the shelf solution" for critical limb ischemia? *J Transl Med*; 2008; 6(1): 45.
48. Ulrich D, Edwards SL, White JF, et al. A preclinical evaluation of alternative synthetic biomaterials for fascial defect repair using a rat abdominal hernia model. *PLoS One*; 2012;7(11): e50044.
49. Edwards SL, Werkmeister JA, Rosamilia A, et al. Characterisation of clinical and newly fabricated meshes for pelvic organ prolapse repair. *J Mech Behav Biomed Mater*; 2013; 23: 53-61.
50. Ghobadi F, Rahmanifar F, Mehrabani D, al. Endometrial mesenchymal stem stromal cells in mature and immature sheep: An in vitro study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*; 2018; 16(2): 83. (Persian)
51. Zhang Y, Lin X, Dai Y, et al. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways. *Reproduction*; 2016;152(5): 389-402.
52. Zhou H, Wu S, Joo JY, et al. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell*; 2009;4(5): 381-4.
53. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5): 861-72.
54. Lian Q, Zhang Y, Zhang J, et al. Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. *Circulation*. 2010;121(9): 1113-23.
55. Wu X, Lam FF-Y, Kang S, et al. Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. 2010;121: 1113-23.
56. Kashpur O, Smith A, Gerami-Naini B, al. Differentiation of diabetic foot ulcer-derived induced pluripotent stem cells reveals distinct cellular and tissue phenotypes. *FASEB J*. 2019;33(1): 1262-77.
57. Kobayashi H, Ebisawa K, Kambe M, et al. <Editors' Choice> Effects of exosomes derived from the induced pluripotent stem cells on skin wound healing. *Nagoya J Med Sci*; 2018; 80(2): 141.

58. Clayton ZE, Tan RP, Miravet MM, et al. Induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells promote angiogenesis and accelerate wound closure in a murine excisional wound healing model. *Biosci Rep*; 2018; 38(4): BSR20180563.
59. Tan RP, Chan AH, Lennartsson K, et al. Integration of induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells with polycaprolactone/gelatin-based electrospun scaffolds for enhanced therapeutic angiogenesis. *Stem Cell Res Ther*; 2018; 9(1): 70.
60. Gorecka J, Kostiuk V, Fereydooni A, et al. The potential and limitations of induced pluripotent stem cells to achieve wound healing. *Stem Cell Res Ther*; 2019; 10(1): 87.
61. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*; 2002; 13(12): 4279-95.
62. McIntosh KR, Frazier T, Rowan BG, et al. Evolution and future prospects of adipose-derived immunomodulatory cell therapeutics. *McIntosh KR*; 2013; 9(2): 175-84.
63. Qin J-B, Li K-A, Li X-X, et al. Long-term MRI tracking of dual-labeled adipose-derived stem cells homing into mouse carotid artery injury. *Int J Nanomedicine*; 2012;7: 5191.
64. Marfia G, Campanella R, Navone SE, et al. Potential use of human adipose mesenchymal stromal cells for intervertebral disc regeneration: a preliminary study on biglycan-deficient murine model of chronic disc degeneration. *Arthritis Res Ther*; 2014;16(5): 457.
65. Gomillion CT, Burg KJJB. Stem cells and adipose tissue engineering. *Biomaterials*; 2006; 27(36): 6052-63.
66. Guo J, Hu H, Gorecka J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells. *Am J Physiol Cell Physiol*; 2018;315(6): C885-C96.
67. Valorani M, Montelatici E, Germani A, et al. Pre-culturing human adipose tissue mesenchymal stem cells under hypoxia increases their adipogenic and osteogenic differentiation potentials. *Cell Proliferation* 2012;45(3): 225-38.
68. Kuo Y-R, Wang C-T, Cheng J-T, et al. Adipose-derived stem cells accelerate diabetic wound healing through the induction of autocrine and paracrine effects. *Cell Transplant*; 2016; 25(1): 71-81.
69. Kim YM, Oh SH, Choi JS, et al. Adipose-derived stem cell-containing hyaluronic acid/alginate hydrogel improves vocal fold wound healing. *Laryngoscope*; 2014;124(3): E64-E72.
70. Castro-Manrreza ME, Montesinos JJJoir. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications. *J Immunol Res*; 2015; 12(3): 36-9
71. Nishino Y, Yamada Y, Ebisawa K, et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) enhance wound healing and the possibility of novel cell therapy. *Cytotherapy*; 2011;13(5): 598-605.
72. Gronthos S, Brahim J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*; 2002;81(8): 531-5.
73. García-Gómez I, Elvira G, Zapata AG, et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*; 2010;10(10): 1453-68.
74. Phinney DG, Prockop DJJSc. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. 2007;25(11): 2896-902.

75. da Silva Meirelles L, Fontes AM, Covas DT, et al. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev*; 2009;20(5-6): 419-27.
76. Rani S, Ryan AE, Griffin MD, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther*; 2015;23(5): 812-23.
77. Caplan AITe. Mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng*; 2005;11(7-8):1198-211.
78. Aronin CEP, Tuan RSJBDRPCETR. Therapeutic potential of the immunomodulatory activities of adult mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res C Embryo Today*; 2010;90(1): 67-74.
79. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AIJocp. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: Effects of dexamethasone and IL-1 . *J Cell Physiol*; 1996;166(3): 585-92.
80. Nuschke AJO. Activity of mesenchymal stem cells in therapies for chronic skin wound healing. *Organogenesis*; 2014;10(1): 29-37.
81. Wang Y, Crisostomo PR, Wang M, et al. TGF- increases human mesenchymal stem cell-secreted VEGF by MEK-and PI3-K-but not JNK-or ERK-dependent mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 2008;295(4):R1115-R23.
82. Aggarwal S, Pittenger MFJB. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*; 2005;105(4): 1815-22.
83. Moon K-C, Chung H-Y, Han S-K, et al. Possibility of Injecting Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells to Accelerate Microcirculation in Ischemic Diabetic Feet: A Pilot Study. *Int J Stem Cells*; 2019; 12(1):107.
84. Francki A, Labazzo K, He S, Baum EZ, et al. Angiogenic properties of human placenta-derived adherent cells and efficacy in hindlimb ischemia. *J Vasc Surg*; 2016;64(3): 746-56. e1.
85. Li X, Xie X, Lian W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model. *Exp Mol Med*; 2018; 50(4):29.
86. Dalirfardouei R, Jamialahmadi K, Jafarian AH, et al. Promising effects of exosomes isolated from menstrual blood-derived mesenchymal stem cell on wound healing process in diabetic mouse model. *J Tissue Eng Regen Med*; 2019. (Persian)
87. Lee NE, Kim SJ, Yang S-J, et al. Comparative characterization of mesenchymal stromal cells from multiple abdominal adipose tissues and enrichment of angiogenic ability via CD146 molecule. *Cytotherapy*; 2017;19(2): 170-80.
88. Mouiseddine M, Francois S, Semont A, et al. Human mesenchymal stem cells home specifically to radiation-injured tissues in a non-obese diabetes/severe combined immunodeficiency mouse model. *Br J Radiol*; 2007;80 (special_issue_1): S49-S55.
89. Sackstein RJCoih. The lymphocyte homing receptors: gatekeepers of the multistep paradigm. *Curr Opin Hematol*; 2005;12(6): 444-50.
90. Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J Gene Med*; 2003;5(12): 1028-38.
91. Jackson L, Jones D, Scotting P, et al. Adult mesenchymal stem cells: differentiation potential and therapeutic applications. *J Postgrad Med*; 2007; 53(2):121.

92. Sessarego N, Parodi A, Podestà M, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells from amniotic fluid: solid perspectives for clinical application. *Haematologica*; 2008;93(3): 339-46.
93. Allameh A, Ahmadi-Ashtiani H, Emami Aleagha, et al. HJCb, function. The metabolic function of hepatocytes differentiated from human mesenchymal stem cells is inversely related to cellular glutathione levels. *Cell Biochem Funct*; 2014; 32(2): 194-200. (Persian)
94. Ahmadi-Ashtiani H-R, Allameh A, Rastegar H, et al. Immunoregulatory effects of glutathione during mesenchymal stem cell differentiation to hepatocyte-like cells. *Iran J Immunol*; 2012;9(3): 175-87. (Persian)
95. Ahmadi Ashtiani H-R, Allameh A, Hamidi Pour N. Increase the slope of growth rate and proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cell in the presence of silymarin. *Journal of Medicinal Plants*; (Persian)
96. Oswald J, Boxberger S, Jørgensen B, et al. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells*; 2004; 22(3): 377-84.
97. Fitzsimmons RE, Mazurek MS, Soos A, et al. Mesenchymal stromal/stem cells in regenerative medicine and tissue engineering. *Stem Cells Int*; 2018; 2018.
98. Chan WK, Lau AS-Y, Li JC-B, et al. MHC expression kinetics and immunogenicity of mesenchymal stromal cells after short-term IFN- challenge. *Exp Hematol*; 2008;36(11): 1545-55.
99. Soundararajan M, Kannan SJJocp. Fibroblasts and mesenchymal stem cells: Two sides of the same coin?. *J Cell Physiol*; 2018;233(12): 9099-109.
100. Cappellesso-Fleury S, Puissant-Lubrano B, Apoil P-A, et al. Human fibroblasts share immunosuppressive properties with bone marrow mesenchymal stem cells. *J Clin Immunol*; 2010;30(4): 607-19.
101. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*; 2006;8(4): 315-7.
102. Landén NX, Li D, Ståhle MJC, Sciences ML. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*; 2016;73(20): 3861-85.
103. Reinke J, Sorg HJEs. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*; 2012;49(1): 35-43.
104. Wu Q, Lei X, Chen L, Zheng Y, Huang H, Qian C, et al. Autologous platelet-rich gel combined with in vitro amplification of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to treat the diabetic foot ulcer: a case report. *Ann Transl Med*; 2018; 6(15).
105. Rajabian MH, Ghorabi GH, Geramizadeh B, et al. Evaluation of bone marrow derived mesenchymal stem cells for full-thickness wound healing in comparison to tissue engineered chitosan scaffold in rabbit. *Tissue Cell*; 2017; 49(1): 112-21. (Persian)
106. Alapure BV, Lu Y, He M, Chu C-C, et al. Accelerate Healing of Severe Burn Wounds by Mouse Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Seeded Biodegradable Hydrogel Scaffold Synthesized from Arginine-Based Poly (ester amide) and Chitosan. *Stem Cells Dev*; 2018; 27(23): 1605-20.
107. Yu B, Zhang X, Li XJljoms. Exosomes derived from mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci*; 2014;15(3): 4142-57.
108. Alves R, Grimalt RJSad. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord*; 2018; 4(1): 18-24.
109. Andia I, Abate MJRm. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med*; 2013;8(5): 645-58.

110. Gilligan AM, Waycaster CR, Motley TAJWR, Regeneration. Cost-effectiveness of becaplermin gel on wound healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*; 2015; 23(3): 353-60.
111. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, MJWR, regeneration. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*; 2008;16(5): 585-601.
112. Bennett S, Griffiths G, Schor A, SJBJoS. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg*; 2003;90(2): 133-46.
113. Wu L, Pierce GF, Galiano RD, et al. Keratinocyte growth factor induces granulation tissue in ischemic dermal wounds: Importance of epithelial-mesenchymal cell interactions. *Arch Surg*; 1996; 131(6): 660-6.
114. Ceccarelli S, Cardinali G, Aspite N, et al. Cortactin involvement in the keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor 10 promotion of migration and cortical actin assembly in human keratinocytes. *Exp Cell Res*; 2007;313(9): 1758-77.
115. Gallucci RM, Sloan DK, Heck JM, et al. SJJJoID. Interleukin 6 indirectly induces keratinocyte migration. *J Invest Dermatol*; 2004; 122(3): 764-72.
116. Sato M, Sawamura D, Ina S, et al. In vivo introduction of the interleukin 6 gene into human keratinocytes: induction of epidermal proliferation by the fully spliced form of interleukin 6, but not by the alternatively spliced form. *Arch Dermatol Res*; 1999; 291(7-8): 400-4.
117. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, et al. MJWR, Regeneration. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*; 2014; 22(5): 569-78.
118. Hoch RV, Soriano PJD. Roles of PDGF in animal development. *Development*; 2003;130(20): 4769-84.
119. Fang RC, Galiano RDJBt, therapy. A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Biologics*; 2008; 2(1):1.
120. Brown RL, Breeden MP, Greenhalgh DGJJoSR. PDGF and TGF- act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Surg Res*; 1994;56(6):562-70.
121. Gök en S, Balabanlı B, Co kun-Cevher JFrr. Application of platelet derived growth factor-BB and diabetic wound healing: the relationship with oxidative events. *Free Radic Res*; 2017; 51(5):498-505.
122. Kusumanto Y, Van Weel V, Mulder N, et al. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum Gene Ther*; 2006;17(6): 683-91.
123. Hanft J, Pollak R, Barbul A, et al. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. *J Wound Care*; 2008;17(1): 30-7.
124. Ertugrul BM, Buke C, Ersoy OS, et al. Intralesional epidermal growth factor for diabetic foot wounds: the first cases in Turkey. *Diabet Foot Ankle*; 2015; 6(1): 28419.
125. Adeghate J, Nurulain S, Tekes K, et al. EJEoobt. Novel biological therapies for the treatment of diabetic foot ulcers. *Expert Opin Biol Ther*; 2017;17(8): 979-87.
126. Uchi H, Igarashi A, Urabe K, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *Eur J Dermatol*; 2009;19(5): 461-8.
127. Richard J-L, Parer-Richard C, Daures J-P, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*;1995;18(1): 64-9.

128. Han S-K, Choi K-J, Kim W-KJP, surgery r. Clinical application of fresh fibroblast allografts for the treatment of diabetic foot ulcers: a pilot study. *Plast Reconstr Surg*; 2004;114(7): 1783-9.
129. Gartner MH, Benson JD, Caldwell MDJJoSR. Insulin-like growth factors I and II expression in the healing wound. *J Surg Res*; 1992;52(4):389-94.
130. Achar RAN, Silva TC, Achar E, et al. Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cir Bras*; 2014;29(2): 125-31.
131. Jude E, Blakytyn R, Bulmer J, et al. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med*; 2002;19(6):440-7.
132. Subramaniam V, Waller EK, Murrow JR, et al. Bone marrow mobilization with granulocyte macrophage colony-stimulating factor improves endothelial dysfunction and exercise capacity in patients with peripheral arterial disease. *Am Heart J*; 2009;158(1): 53-60. e1.
133. An Y, Liu W, Xue P, et al. Autophagy promotes MSC-mediated vascularization in cutaneous wound healing via regulation of VEGF secretion. *Cell Death Dis*; 2018;9(2): 58.
134. Assi R, Foster TR, He H, et al. Delivery of mesenchymal stem cells in biomimetic engineered scaffolds promotes healing of diabetic ulcers. *Regen Med*; 2016;11(3): 245-60.
135. Shokrgozar MA, Fattahi M, Bonakdar S, et al. Healing potential of mesenchymal stem cells cultured on a collagen-based scaffold for skin regeneration. *Iran Biomed J*; 2012;16(2): 68. (Persian)
136. Mirdailami O, Soleimani M, Dinarvand R, et al. Controlled release of rh EGF and rhb FGF from electrospun scaffolds for skin regeneration. *J Biomed Mater Res A*; 2015;103(10): 3374-85. (Persian)
137. Lai RC, Tan SS, Teh BJ, et al. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome. *Int J Proteomics*; 2012;2012.
138. Yeo RWY, Lai RC, Zhang B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*; 2013; 65(3): 336-41.
139. McAndrews KM, McGrail DJ, Ravikumar N, et al. MRJSr. Mesenchymal stem cells induce directional migration of invasive breast cancer cells through TGF- . *Sci Rep*; 2015; 5: 16941.
140. Ra JC, Shin IS, Kim SH, et al. Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. *Stem Cells Dev*; 2011; 20(8): 1297-308.
141. Zimmerlin L, Donnenberg AD, Rubin JP, et al. VSJTEPA. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates. *Tissue Eng Part A*; 2010; 17(1-2): 93-106.

Healing potential of stem cells for diabetic ulcers

Hamidreza Ahmadi Ashtiani, PhD^{1,2}
Alireza Firooz, MD^{3,4}
Hossein Rastegar, PhD^{2,4,5}
Amirhossein Askaripour, MSc^{1,2}

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Cosmetic, Hygienic and Detergent Sciences and Technology Research Center, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Center for Research and Training in Skin Disease and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Cosmetic Products Research Center, Iranian Food and Drug Administration, Tehran, Iran
5. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran

A wound is described as any laceration in normal anatomic structure and functional integrity of the skin. Chronic wounds don't progress through the normal wound healing process in 3 months leaving open laceration of different degrees of severity. Diabetic wound healing is an insurmountable process due to the chronic nature of diabetic wounds. For these complications, this has been a challenge in the health care system. By the appearance of regenerative medicine, advisedly stem cell-based therapies and ingredients have been gained the focus of researchers and professionals as well. As there is no definite cure for diabetic wounds and forasmuch as the appearance of regenerative medicine and cell-based therapies there is a big hope to find a definite treatment for diabetic wounds. In this article novel therapies based on stem cells were observed.

Keywords: ulcer, diabetes, mesenchymal stem cells, diabetic ulcer, regenerative medicine

Received: Nov 10, 2019 Accepted: Dec 11, 2019

Dermatology and Cosmetic 2019; 10 (4): 252-270

Corresponding Author:

Hamidreza Ahmadi Ashtiani, PhD

Yasaman Alley, Yakhchal St.,
Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic
Azad University, Tehran
Email: ahmadi@iaups.ac.ir

Conflict of interest: None to declare