TUMJ مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرداد ۱۳۹۷، دوره ۷۶، شماره ۵، صفحه‌های ۲۹۵ تا ۳۰۳

پیشرفت‌های سلول‌های بنیادی مشتق از چربی در بازسازی غضروف: *مقاله مروری*

محسن شیخ‌حسن[۱]
مهدیه سادات قیاثی[۲و۳*]

۱- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲- مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳- شرکت آوای مهدسلول ایرانیان، قم، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات دارویی رازی. تلفن: ۸۸۷۶۳۱۳٤-۰۲۱
E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹٦/۱۱/۰۸ ویرایش: ۱۳۹٦/۱۱/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۵/۰۸ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۵/۱۸

فرآیند بازسازی آسیب‌های عضلانی-اسکلتی (ارتوپدی)، به‌دلیل توانایی خودنوزایی ذاتی بسیار ضعیف بافت بالغ غضروفی، باعث ایجاد مشکلاتی در زمینه پزشکی شده است. بنابراین، پژوهش‌هایی بر روی گسترش استراتژی‌های نوین بازساختی با استفاده از ترکیب نمودن کندروسیت‌ها یا سلول‌های بنیادی با داربست‌ها و فاکتورهای رشد با هدف حل این مشکلات تمرکز یافته است. به‌دلیل قابلیت تکثیری به‌نسبت پایین کندروسیت‌های پیوند شده، مدل‌های جدید ساخت غضروف، استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی را تحت بررسی قرار داده‌اند. سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به‌راحتی بدون هیچ‌گونه عوارض جدی قابل دسترس بوده و قدرت تمایزی به چندین رده سلولی شامل تمایز خودبه‌خودی به غضروف را زمانی که در داربست‌های ژلی همچون کلاژن به دام انداخته می‌شود دارا می‌باشد. همچنین، مطالعات اخیر برخی از مکانیسم‌های دخیل در فرآیند ساخت غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی را در شرایط آزمایشگاهی و همچنین قابلیت ترمیمی آن‌ها را در داربست‌های مهندسی‌شده زیستی و در حضور فاکتورهای رشد نشان داده است. افزون‌براین، نقش مهم مولکول‌های mRNA کوچک غیر کدکننده (miRNAs)، در فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به رده غضروفی مشخص شده است. به‌طوری‌که طی مطالعات مختلف، تاثیر چندین miRNAs بر روی تنظیم فرآیند تمایز به غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی تایید شده است. در این مقاله مروری، به بررسی پیشرفت‌های صورت‌پذیرفته در زمینه استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی در بازسازی غضروف پرداخته خواهد شد.

کلمات کلیدی: ساخت غضروف، سلول‌های بنیادی، داربست‌های بافت.

بافت چربی، یک اندام چندین عملکردی است که شامل انواع مختلف سلول‌ها همچون آدیپوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضلانی صاف، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیالی و پیش آدیپوسیت‌ها یا سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌باشد.[۱] همچنین، این بافت قابلیت تبدیل به بافت چربی، استخوان، غضروف و عضله را داراست.[۱] ذخیره‌های چربی زیرپوستی و احشایی نشان دادند که حاوی سلول‌های پیش‌سازی هستند که قادر به تمایز به رده‌های سلولی چندگانه هستند.[۲] بافت چربی احشایی توسط ذخیره‌های مزانتریک و اومنتال مشخص می‌گردند درحالی‌که بافت چربی زیرپوستی شامل ذخیره‌های استخوان ران (Femoral) و چربی Gluteal و شکمی می‌باشند.[۳] بااین‌حال، سلول‌های بنیادی مشتق از چربی زیرپوستی، میزان توانایی تکثیری و تمایزی بالاتری را در مقایسه با سلول‌های مشتق از بافت چربی احشایی نشان داده‌اند.[۲] سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌توانند به آسانی از بخش عروق استرومای دریافت‌شده توسط روش هضم آنزیمی از بافت چربی زیرپوستی به‌دست‌آمده از نواحی شکمی، Glute و ران (Thighs) جداسازی شوند.[٤] سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌توانند پس از سانتریفوژ نمودن بافت چربی هضم‌شده به‌راحتی از جمعیت باقیمانده‌ی ناهمگون بخش عروق استروما توسط کشت بر روی پلیت‌های

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

پلاستیکی در شرایط برون‌تنی جداسازی شوند.[۱] پیش از کشف ویژگی‌های چسبندگی (Plasticity) سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به‌عنوان مهم‌ترین سلول‌های بنیادی بالغ انسانی در نظر گرفته می‌شدند.[۵] سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی و مغز استخوان در قابلیت تمایز به چندین رده سلولی با هم اشتراک داشته و فاقد ریسک سرطان‌زایی که در سلول‌های بنیادی جنینی دیده می‌شود، می‌باشند.[۶و۷] ایمنوفنوتایپ سلول‌های بنیادی مشتق از چربی در شرایط برون‌تنی به زمان یا مرحله تعداد پاساژ کشتی که در آن قرار دارد، وابسته است.[۸] پس از رسیدن به پاساژ دو یا بالاتر از آن، آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند تشخیص داده شده و یک بیان بیش از ۹۰ درصدی را نشان دهد.[۹] سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، نشانگرهای استرومایی سطحی همچون CD44، CD90، CD73، CD166 و CD29 و همچنین نشانگرهای اسکلت سلولی همچون اکتین عضله صاف-آلفا را نشان می‌دهند.[۱و۸] تفاوت‌های بین سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و مشتق از مغز استخوان طی پژوهش‌های تحقیقاتی مختلفی شرح داده شده است که به‌طور ویژه، گلیکوپروتیین CD34 موجود در سطح سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسانی بیان می‌گردد، اما در سطح سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان بیان نمی‌گردد.[۹] سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، سطح بیان بالاتری را نسبت به سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان در شرایط برون‌تنی نشان داده و می‌توانند به رده‌های غضروفی یا استخوانی تمایز یابند.[۹] بااین‌حال، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که آن‌ها پتانسیل پایین‌تری را در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارند.[۱۰] به‌ویژه، حضور ابرخانواده TGF-β و دیگر فاکتورهای رشد جهت تولید پروتئوگلیکان در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی کشت شده مورد نیاز می‌باشند، همان‌طوری که این رخداد به‌صورت همزمان در کشت سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان نیز روی می‌دهد.[۱۱] یک دلیل احتمالی، ریزمحیط‌های مختلف و حضور کنام‌های (Niches) مغز استخوان می‌باشد که به‌نظر می‌رسند در دستیابی و جستجوی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به رده غضروفی و استخوانی کاربرد دارند.[۹] فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به غضروف در شرایط برون‌تنی، در حضور فاکتور رشد TGF-β، IGF-1، دگزامتازون یا آسکوربات-۲-فسفات، بهبود گسترده‌ای را نشان می‌دهد.[۱۲و۱۳]

ساخت غضروف یک فرآیند چندمرحله‌ای و به‌خوبی تنظیم‌شده می‌باشد که شامل فرآیندهای تراکم مزانشیمی، تکثیر، تمایز و بلوغ پیش‌سازهای غضروف‌ساز می‌باشد.[۱۴] مکانیسم‌های مولکولی دخیل در تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به رده غضروفی به‌خوبی تعریف و مشخص نشده‌اند. در میان فاکتورهای رشد، مشهورترین محرک ساخت غضروف به ابرخانواده فاکتور رشد انتقالی بتا (TGF-β) تعلق دارد.[۱۳] این ابرخانواده شامل بیشتر از پنج عضو است که میان آن‌ها، TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3 به‌صورت عمومی به‌عنوان محرک‌های پرقدرت در سنتز کلاژن نوع II و پروتئوگلیکان‌ها و فرآیند تمایز به غضروف محسوب می‌گردند.[۱۳] TGF-β1، فرآیند تنظیم چرخه‌های سیگنال‌دهنده سلول‌های بنیادی مشتق از چربی را توسط فعال‌سازی گیرنده‌های قرار گرفته در سرتاسر غشای TGF-β نوع I و II کاهش می‌دهد.[۱۵] در اثر اتصال لیگاند، TGF-β نوع II گیرنده‌های نوع I را فعال‌سازی می‌نمایند که باعث فسفوریله شدن فرودست Smad می‌شود و بنابراین نسخه‌برداری ژن‌های دخیل در ساخت غضروف شامل Sox9 را افزایش می‌دهد. مولکول‌های Smad نوع دو، سه و چهار به هسته منتقل شده و نسخه‌برداری ژن‌های خاصی را فعال‌سازی می‌نماید[۱۶] که شامل چرخه p38MAPK می‌باشد. در حقیقت، مهار فعالیت P38، باعث مهار بیان ژن‌های خاص ساخت غضروف و تولید ماتریکس می‌گردد.[۱۷] ترکیب‌های TGF-β3 می‌تواند باعث آغاز فرآیند تمایز به غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی گردد. متاسفانه، TGF-β3 می‌تواند فرآیندهای هیپرتروفی و کلسیفیکه شدن کندروسیت‌ها را نیز القا نماید و پس از آن، یک سیگنال تنظیمی را در طول استخوانی شدن اندوکندرال توسعه‌یافته، ایجاد نماید.[۱۸] Racl یک G پروتیین کوچک است که به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت دخیل در هیپرتروفی، بلوغ و کلسیفیکه شدن کندروسیت عمل نماید.[۱۹] تعدیل فعالیت Racl باعث سرکوب هیپرتروفی سلولی بدون تاثیر بر روی توانایی ساخت غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌گردد.[۲۰] بنابراین، TGF-β3 و مهارکننده Racl می‌توانند به‌طور ویژه‌ای سلول‌های بنیادی مشتق از چربی را به‌سمت فرآیند تمایز به رده غضروفی سوق دهند و در نتیجه Racl به‌عنوان یک هدف درمانی در جهت درمان ضایعات غضروفی معرفی می‌گردد. پروتیین مورفوژنتیک استخوان (BMPs)، یک زیررده بزرگ از ۲۰ پلی‌پپتید می‌باشد که یک نقش اساسی در فرآیند ساخت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

غضروف و استخوان‌سازی در طول نمو اسکلت بازی می‌کند. چندین پروتیین BMP شامل نوع دو، چهار، شش، هفت، ۱۳ و ۱٤، فرآیند تمایز به رده غضروفی را تحریک نموده و سنتز کلاژن نوع II و اگریکان را توسط کندروسیت‌ها در شرایط برون‌تنی افزایش می‌دهند.[۲۱] بهبود ضایعات غضروفی ضخیم در مدل حیوانی خرگوشی، زمانی که از پروتیین BMP-7 نوترکیب یا اسفنج کلاژنی نوع I شامل DNA پلاسمیدی حاوی BMP-2 استفاده شد، بهبود بیشتری یافت.[۲۲و۲۳] BMP2، BMP4 و BMP7 با هدف کاربرد بالینی معرفی شده‌اند، اما ظرفیت و کارایی آن‌ها جهت افزایش فرآیند تمایز غضروفی هنوز هم نیازمند مطالعات بیشتری جهت تایید آن می‌باشد.[۲۱] القای فرآیند ساخت غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی هنگامی که TGF-β3 در ترکیب با دگزامتازون و BMP-6 مورد استفاده قرار گیرد، موفقیت بیشتری را نشان خواهد داد.[۱۳و۲٤] چرخه‌های سیگنال‌دهنده Wnt/ بتا-کاتنین، یک نقش اساسی را در فرآیندهای خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی بازی می‌نمایند. فعال‌سازی چرخه سیگنال‌دهنده Wnt/ بتا-کاتنین جهت پیشرفت فرآیند ساخت غضروف، شامل بلوغ و حفظ فنوتیپ سلول‌های کندروییدی مورد نیاز می‌باشد.[۲۵] خانواده FGF شامل ۲۲ پروتیین مرتبط از لحاظ ساختاری می‌باشد که چندین FGFR را به هم متصل می‌کنند. بیشتر FGFها ترشح شده و اتصال آن‌ها با FGFR ها، چرخه‌های چندگانه انتقال سیگنال (Signal-transduction) را فعال می‌نمایند. در میان آن‌ها، بهترین چرخه تعیین خصوصیت شده، چرخه فعال‌شده پروتیین کیناز Ras-mitogen می‌باشد که شامل ERK-1 و ERK-2، P38 و c-Jun N-terminal kinase، PI3k-Akt و PLCγ می‌باشد.[۱۵] FGF-2 پتانسیل ساخت غضروف را از طریق بیان N-cadherin، FGFR2 و فاکتور رونویسی Sox9 در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی القا می‌نماید و همچنین باعث حفظ فرآیند تکثیر سلولی می‌شود.[۲٦] این نکته قابل توجه است که Akt و mTOR نیز اساسا در تنظیم چرخه‌های زیست مولکولی فرآیند چربی‌سازی سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسان دخیل هستند.[۲۷و۲۸]

اتصال سلول-ماتریکس، یک تنظیم‌کننده مهم فرآیندهای بقا، خودنوزایی و تمایز سلول بنیادی می‌باشد.[۱٤] به‌طورکلی، فرآیند ساخت غضروف نیازمند یک سیستم کشت سه‌بعدی می‌باشد. نوع مواد زیستی مورد استفاده به‌عنوان داربست در طول فرآیند ساخت غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی اساسی به‌نظر می‌رسد و اندازه منفذ داربست و سختی آن می‌بایستی به‌عنوان عوامل تعیین‌کننده‌ای در نظر گرفته شود.[۲۹] پلیمرهای طبیعی و مطلوب از لحاظ اتصال سلولی، فرآیندهای تکثیر و رشد، خواص تجزیه‌پذیر بودن زیستی داشته و امکان جایگزینی سلول‌ها را زمانی که داربست تجزیه می‌شود را فراهم می‌سازد.[۳۰] افزون‌براین، کشت سلول‌ها بر روی داربست‌های طبیعی، سلول‌ها را به‌سمت تولید ترکیبات ساختاری غضروف از جمله کلاژن نوع II، اگریکان و گلیکوزآمینوگلیکان سوق می‌دهد.[۳٤-۳۰] سلول‌های بنیادی مشتق از چربی زمانی که در ماتریکس سه‌بعدی یا در حضور فاکتورهای رشدی همچون TGF-β3 کشت می‌شوند، به سلول‌های شبه‌غضروفی تمایز می‌یابند.[۱٤و۳۳] یک ریزمحیط غنی از هیالورونان، فرآیند ساخت غضروف را در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی از طریق تعامل هیالورونان با آنتی‌ژن سطحی CD44 افزایش می‌دهد.[۳۵] سیستم‌های کشت سه‌بعدی که در مطالعات پیش‌بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، شامل سیستم کشت پلت می‌باشند که تعامل‌های بین سلول-سلول را ایجاد می‌نماید و همچنین کپسوله‌شدن سلول‌ها در داربست‌های هیدروژلی همچون کلاژن، آگارز، آلژینات، کیتوزان، فیبرین، پلاسمای غنی از پلاکت و پلی لاکتیک-گلیکولیک اسید (PLGA) از دیگر استراتژی‌های سیستم‌های کشت سه‌بعدی بودند که مورد بررسی قرار گرفته‌اند.[۳۷-۳۰] به‌عنوان نمونه، در یک آزمایش انجام‌شده نشان داده شد که سلول‌های بنیادی مشتق از چربی انسانی زمانی که در یک داربست سه‌بعدی فیبرینی محبوس می‌گردند، یک مورفولوژی کروی شبیه به کندروسیت را ایجاد می‌نمایند. افزون‌براین، آنالیز هیستولوژی به‌وسیله رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ ائوزین، تشکیل مورفولوژی غضروفی را در داربست سه‌بعدی فیبرینی مشخص نمودند. همچنین، روش ایمونوهیستوشیمی، تجمع کلاژن نوع II را در اطراف سلول‌های بنیادی نشان داد.[۳۲] در این مطالعه، حضور رونوشت ژن‌های خاص غضروفی کلاژن نوع II و اگریکان توسط روش RT-PCR نشان داده شد. همچنین، توسط آنالیز Real-time PCR بیان ژن‌های اگریکان و کلاژن نوع II نیز مورد تایید قرار گرفت و پیشنهاد گردید که سیستم کشت سه‌بعدی می‌تواند بر روی تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی تاثیرگذار باشد.[۳۸و۳۹] کلاژن نوع I، به‌دلیل ویژگی‌های مطلوب آن از جمله پاسخ التهابی پایین و سازگارپذیری

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

بالا، یک داربست ایده‌آل و مناسب را در مهندسی بافت غضروف تولید نموده است. در داربست‌های PLGA کشت‌شده با سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، بیان گیرنده‌های اینتگرینی خاص غضروف به تکثیر و تمایز مناسب این سلول‌ها وابسته است.[۳۶] افزایش فرآیند تمایز به غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی در یک داربست هیدروژلی کلاژن، با بازآرایی ماتریکس خارج سلولی مرتبط بوده و بر روی فرآیند بیش‌تنظیمی بیان اینتگرین نیز فارغ از میزان افزایش تکثیر یا تمایز به فیبروبلاست تاثیر می‌گذارد.[۳۷] یک جایگزین مناسب برای داربست‌های طبیعی، استفاده از مواد سنتتیک همچون مواد زیستی مبتنی بر پپتیدها و پلیمرها می‌باشد. مزایای این داربست‌ها به اندازه منافذ مناسب و سختی آن‌ها وابسته است، بنابراین تنظیم مناسب خواص مکانیکی و کنتیک مطلوب تجزیه‌پذیری زیستی در آن‌ها از اهداف مهم ساخت این عناصر جهت استفاده در مهندسی بافت غضروف به‌شمار می‌رود.[۴۲-۴۰] چندین مطالعه نیز بر روی داربست PLGA با هدف مهندسی بافت صورت پذیرفت. بااین‌حال، PLGA یک سطح مطلوب را با هدف اتصال سلولی، تکثیر و تمایز مناسب به‌دلیل خواص سطحی آبگریز خود نمی‌تواند ایجاد نماید.[۴۲] جهت غلبه بر این مشکل، یک روش جایگزین با استفاده از ترکیب نمودن داربست‌ها و در نهایت تولید داربست هیبرید با استفاده از ژل فیبرین یا کیتوزان پیشنهاد می‌گردد که این داربست هیبرید، فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی را به‌صورت مناسب‌تری هم در شرایط برون‌تنی و هم در شرایط درون‌تنی تحریک نموده و این فرآیند توسط سطح بالاتری از تجمع گلیکوزآمینوگلیکان، کلاژن نوع II و اگریکان در داربست هیبرید در مقایسه با دیگر داربست‌های سنتتیک مورد تایید قرار گرفت.[۴۴-۴۲] بااین‌حال، برخی از مشکلات شامل خطر رد پیوند و تولید محصولات نهایی در طول تجزیه داربست وجود دارد که ممکن است اثرات منفی بر روی سلول‌ها و بافت‌های اطراف محل پیوند بگذارد.[۴۵]

مولکول‌های mRNAی کوچک غیرکدکننده (miRNAs) در فرآیند خاموش‌سازی RNA و همچنین تنظیم فرآیندهای پس از رونویسی بیان ژن شرکت می‌کنند. نقش miRNA در طول فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به رده غضروفی به‌تازگی مورد توجه قرار گرفته است (جدول ۱).[۴۶] چندین miRNA در تنظیم چرخه‌های مولکولی فرآیند تمایز به غضروف توسط تهییج یا ممانعت از فرآیند ساخت غضروف شرکت می‌نمایند. برخی از miRNAها در طول نمو غضروف به‌میزان بالایی بیان می‌گردند.[۴۷] بیش تنظیم نمودن miR-140 یک نقش اساسی را در طول نمو غضروف توسط تنظیم نمودن برخی از ژن‌های مورد نظر از جمله ژن‌های HDAC4 و Smad3 (که در فرآیند تمایز سلولی دارای اهمیت هستند) در مدل حیوانی موشی دارا می‌باشد.[۴۸و۴۹] همچنین، miR-574-3p در مراحل اولیه غضروف‌سازی بیش بیان گردیده و افزایش خود را در سراسر فرآیند تمایز حفظ می‌کند. تحریک اولیه بیان miR-574-3p به‌صورت مستقیم بر روی کاهش تنظیم Sox9 و RXRα تاثیرگذار می‌باشند.[۵۰] برخلاف آن، بیان miR-199 در طول مراحل اولیه تولید غضروف کاهش یافته و همچنین به موازات آن یک افزایش بیان در Smad1 صورت می‌پذیرد، اما به‌صورت موفقیت‌آمیزی میزان بیان miR-199 به‌تدریج افزایش می‌یابد. این پیشنهاد که miR-199 جهت مراحل انتهایی تولید غضروف لازم و ضروری می‌باشد، از فرآیند هایپرتروفی و بلوغ کندروسیت‌ها نتیجه‌گیری شده است.[۵۱] همچنین گزارش شده است که افزایش بیان miR-145 و miR-495 باعث ممانعت از سطح بیان Sox9 پس از انجام فرآیند رونویسی می‌شود، بنابراین باعث کاهش بیان در برخی از نشانگرهای خاص غضروف همچون COL2A1 و COL9A2 می‌گردد.[۵۲و۵۳] غضروف مغز استخوان murine با کاهش تنظیم miR-145 ارتباط دارد.[۵۲] miR-335-5P، دیگر miRNAی دخیل در القای فرآیند غضروف‌سازی می‌باشد که در طول فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان murine به غضروف بیش تنظیم گردیده و باعث تهییج فرآیند بیش تنظیم شدن Sox9 و دیگر نشانگرهای دخیل در فرآیند تمایز به غضروف می‌شود.[۵۴] همچنین، براساس گزارشات حاصل از مطالعات مشخص شد که miR-30a در طول فرآیند ساخت غضروف توسط DLL4 موردنظر که یک لیگاند Notch می‌باشد و فرآیند تمایز به غضروف را تعدیل می‌نماید، بیش بیان می‌گردد.[۵۵] در مورد فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به رده غضروفی، حداقل ۲۰ miRNA مورد بررسی قرار گرفته‌اند که ۱۲ تا از این miRNAها طی این فرآیند تمایز در سلول‌های تمایزیافته در مقایسه با سلول‌های تمایزنیافته بیش بیان شده و هشت تای دیگر کاهش بیان را نشان می‌دهند.[۴۶] miR-193b به‌دلیل انجام ممانعت از فرآیند فسفوریله شدن Smad3 و غیر فعال نمودن فرآیند سیگنال‌دهندگی TGF-β، باعث

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

ایجاد تاثیری منفی در تنظیم مراحل اولیه فرآیند ساخت غضروف می‌شود.[۵۶] همچنین، کاهش تنظیم miR-490-5P پتانسیل ممانعت از فرآیند تمایز غضروفی را توسط سرکوب بیان BMPR2 دارا می‌باشد. به‌تبع آن، بیش بیان شدن miR-490-5P با افزایش بیان نشانگرهای غضروفی همچون COL2A1، COL10A1 و اگریکان مرتبط می‌باشد. افزون‌برآن، miR-490-5P به‌صورت مستقیم BMPR4 را مورد هدف قرار می‌دهد.[۴۶] همچنین، برخی از مطالعات، نقش miR-194 را در طول فرآیند ساخت غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی نشان دادند. miR-194 به‌صورت مستقیم باعث بیان Sox5 که یکی از کلیدی‌ترین فاکتورهای دخیل در نسخه‌برداری مرتبط با ساخت غضروف به‌شمار می‌رود، می‌شود.[۵۷] Sox5، باعث فعال‌شدن ژن‌های COL2A1 و اگریکان شده و یک نقش مهم را در تنظیم تجمع ماتریکس خارج‌سلولی بازی می‌کند.[۵۸] در طول القای فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی به غضروف، کاهش مقدار miR-194 باعث تحریک افزایش در بیان Sox5 می‌گردد که بنابراین فرآیند ساخت غضروف سلول‌های بنیادی مشتق از چربی را تسهیل می‌نماید.[۵۷] مطالعه دیگری گزارش نمود که افزایش بیان miR-92a در طول فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به رده غضروفی، باعث القای افزایش در بیان COL9A2 و اگریکان می‌شود. به‌نظر می‌رسد که شرکت مثبت miR-92a در فرآیند ساخت غضروف به‌واسطه افزایش در بیان PI3k-Akt و mTOR صورت می‌پذیرد.[۵۹]

اگر چه، اطلاعات حاصل از تعیین ویژگی فرآیند تولید غضروف در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی در شرایط برون‌تنی بسیار جالب و قابل‌توجه می‌باشد، اما می‌بایستی به این نکته توجه نمود که برخی از آن‌ها توسط استفاده از پروتکل‌های القاکننده پیچیده و ترکیبی از عوامل تحریک‌کننده بسیار قوی و فاکتورهای خارجی حاصل می‌گردد. این محرک قوی به‌احتمال نمی‌تواند از چرخه‌های سیگنال‌دهنده صحیح که در شرایط درون‌تنی رخ می‌دهد، تقلید نماید و همچنین فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به رده غضروفی نیاز به ارزیابی در مدل‌های حیوانی دارد.[۱و۱۲] یک مطالعه پیلوت نشان داد که یک داربست کلاژنی کشت شده با سلول‌های بنیادی مشتق از چربی/ بخش عروقی استروما، فرآیند بازسازی غضروفی را در شرایط درون‌تنی بهبود می‌بخشد.[۶۰] پس از گذشت چهار ماه، افزایشی در تجمع گلیکوزآمینوگلیکان، کلاژن نوع II و غضروف شبه‌هیالنی (شفاف) مشاهده شد.[۶۰] در بسیاری از آزمایشات که با هدف تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به رده غضروفی و در شرایط درون‌تنی انجام شد، از ترکیب فاکتورهای رشد ابرخانواده TGF-β همچون TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3 جهت تحریک سلول‌ها استفاده گردید.[۱۵] فرآیند غضروف‌سازی با استفاده از تعداد زیادی از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و داربست سه‌بعدی روند بهبودیافته‌ای را به‌خود می‌گیرد.[۶۱]

بیشتر درمان‌های مبتنی بر سلول نیازمند تعداد زیادی از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌باشند و گسترش آن‌ها نیازمند انجام و اجرا تحت راهنمایی‌های شرایط خوب تولید (GMP) پیش از استفاده بالینی از آن‌ها می‌باشد. هنوز هم کمبود روش‌ها و طبقه‌بندی استانداردشده بر اساس پروتکل‌های جداسازی، کشت و تعیین خصوصیت سلول‌ها، مانع اصلی و مهم در هر دو تحقیقات بالینی و پایه بر روی سلول‌های بنیادی مشتق از چربی با هدف بازسازی غضروف می‌باشد.[۶۲] چندین مطالعه امکان درمان با استفاده از سلول‌های بالغ کندروسیتی را با هدف طب ترمیمی غضروف مورد بررسی قرار داده است. بااین‌حال، پیوند کندروسیت شامل روش‌های جراحی می‌باشد که به‌منظور گردآوری بافت کندروسیتی با هدف پیوند آن می‌شود.[۶۳] به‌دست آوردن تعداد کافی کندروسیت از نمونه‌ها بسیار مشکل می‌باشد، ازاین‌رو گسترش و توسعه کشت سلول‌ها در شرایط برون‌تنی ضروری بوده و به‌آسانی با کشت کندروسیت قابل انجام نمی‌باشد. افزون‌برآن، کندروسیت‌های گسترش‌یافته و کشت‌شده به‌تدریج به‌سمت از دست دادن حالت تمایزی غضروفی‌شان پیش رفته و در نهایت ویژگی‌های مورفولوژیک و عملکرد اختصاصی‌شان را از دست می‌دهند.[۶۳] همچنین، پیوند کندروسیت در عمل‌های بالینی معایب بیشتری را از خود نشان می‌دهد.[۶۴] برخی از پژوهشگران نتایج خوبی را جهت درمان بیماران مبتلا به ضایعه غضروفی یا حتی عدم وجود بخش غضروفی با تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از چربی داخل مفصل زانو گزارش نمودند.[۶۵] بااین‌حال، این تجربیات بر پایه هیچ‌گونه کارآزمایی بالینی در سطح وسیعی به‌دست نیامده است. بازسازی غضروف مفصلی پس از تزریق سلول‌های بنیادی مشتق از چربی حاصل می‌گردد، در نتیجه اثرات چندین عامل بیولوژیکی به تعداد تزریق آن عوامل ارتباط دارد.[۶۶] همچنین گزارش شد که مزیت تزریق سلول‌های مشتق از چربی، به فرآیند تمایز مستقیم آن‌ها به

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

کندروسیت و همچنین به یک اثر پاراکرینی احتمالی که توسط مولکول‌های زیست فعال شامل واسطه‌های حفاظت‌کننده از غضروف و واسطه‌های ضد التهابی ترشح می‌گردد، ارتباط دارد.[۶۷] یک مطالعه اخیر بر روی زمان پیگیری طولانی‌مدت، امنیت درمان با بخش عروقی استروما به‌همراه PDGF جهت درمان بیماری‌ها و آسیب‌های مرتبط با زانوی انسان تاکید دارد. بااین‌وجود، برخی از اثرات ناخواسته گزارش شده‌اند که شامل درد، ورم و التهاب تاندون در بیماران سالمند می‌باشند.[۶۸] این اثرات این پیشنهاد را ایجاد می‌نمایند که پروتکل‌های مبتنی بر PDGF نیازمند یک تایید پیش‌بالینی با جزییات بیشتر شامل جزییات وظایف مرتبط با روش‌های انتقال و میزان دوز مورد نیاز می‌باشند.

بیشتر دهه گذشته، طب ترمیمی توجه خود را بر روی پژوهش‌های سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و پتانسیل استفاده بالینی از آن‌ها معطوف ساخته است. همچون سلول‌های بنیادی دیگر، سلول‌های بنیادی مشتق از چربی قابلیت تمایز به چندین رده سلولی را نشان می‌دهند. سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به‌آسانی از بافت چربی زیرشکمی قابل دریافت و در دسترس بوده و قابلیت تکثیر را در شرایط برون‌تنی دارا می‌باشند، بنابراین یک منبع مناسب را جهت استفاده به‌منظور بازسازی غضروف فراهم می‌سازند. فرآیند غضروف‌سازی در شرایط برون‌تنی، نیازمند یک سیستم کشت سه‌بعدی و گزینش مواد زیستی کاربردی بوده و نقش مهمی را در بهبود فرآیندهای سلولی بازی می‌کند. یافته‌های حاصل از درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی که بر روی داربست سه‌بعدی کلاژنی همراه با PDGF اتولوگ کشت داده شده‌اند، باعث بهبود فرآیند ساخت غضروف گردیده و می‌تواند زمینه‌ساز پیشنهاد فرآیند ترجمه بالینی باشد. اگر چه، طرح این موضوع که نتایج پیش‌بالینی امیدوارکننده و همچنین دانش و درک مکانیسم‌های زیست مولکولی به‌دست‌آمده از طریق این داربست‌ها چه تاثیری را بر روی فرآیند تمایز به غضروف می‌تواند ایجاد کند، هنوز هم به‌خوبی درک و شناخته نشده است. به‌تازگی، حضور miRNAهای مختلف در مکانیسم تعدیل‌سازی فرآیند تولید غضروف از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی گزارش شده است. روش‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی به‌طور کلی در کاربردشان محدودیت دارند و این محدودیت به‌دلیل نیاز به تعداد بالای سلول جهت درمان بهینه، پروتکل‌های القایی پیچیده، ضرورت توسعه سلول‌ها تحت شرایط GMP و اثرات جانبی احتمالی می‌باشد.

References

1. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007;100(9):1249-60.
2. Macotela Y, Emanuelli B, Mori MA, Gesta S, Schulz TJ, Tseng YH, et al. Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots. *Diabetes* 2012;61(7):1691-9.
3. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(3):377-92.
4. Yu G, Floyd ZE, Wu X, Halvorsen YD, Gimble JM. Isolation of human adipose-derived stem cells from lipoaspirates. *Methods Mol Biol* 2011;702:17-27.
5. Izadpanah R, Trygg C, Patel B, Kriedt C, Dufour J, Gimble JM, et al. Biologic properties of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem* 2006;99(5):1285-97.
6. Spitalieri P, Quitadamo MC, Orlandi A, Guerra L, Giardina E, Casavola V, et al. Rescue of murine silica-induced lung injury and fibrosis by human embryonic stem cells. *Eur Respir J* 2012;39(2):446-57.
7. Heng BC, Liu H, Cao T. Transplanted human embryonic stem cells as biological 'catalysts' for tissue repair and regeneration. *Med Hypotheses* 2005;64(6):1085-8.
8. Mitchell JB, McIntosh K, Zvonic S, Garrett S, Floyd ZE, Kloster A, et al. Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. *Stem Cells* 2006;24(2):376-85.
9. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013;15(6):641-8.
10. Huang JI, Kazmi N, Durbhakula MM, Hering TM, Yoo JU, Johnstone B. Chondrogenic potential of progenitor cells derived from human bone marrow and adipose tissue: a patient-matched comparison. *J Orthop Res* 2005;23(6):1383-9.
11. Im GI, Shin YW, Lee KB. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells? *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(10):845-53.
12. Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, Rice HE, Awad H, Guilak F. Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells in vitro and In Vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290(2):763-9.
13. Puetzer JL, Petitte JN, Loboa EG. Comparative review of growth factors for induction of three-dimensional in vitro chondrogenesis in human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and adipose tissue. *Tissue Eng Part B Rev* 2010;16(4):435-44.
14. Xu Y, Balooch G, Chiou M, Bekerman E, Ritchie RO, Longaker MT. Analysis of the material properties of early chondrogenic differentiated adipose-derived stromal cells (ASC) using an in vitro three-dimensional micromass culture system. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359(2):311-6.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

15. Kang SW, Do HJ, Han IB, Shin DA, Kim HO, Kim JH, et al. Increase of chondrogenic potentials in adipose-derived stromal cells by co-delivery of type I and type II TGFβ receptors encoding bicistronic vector system. *J Control Release* 2012;160(3):577-82.
16. Lee HL, Yu B, Deng P, Wang CY, Hong C. Transforming growth factor-β-induced KDM4B promotes chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2016;34(3):711-9.
17. Yu B, Yu D, Cao L, Zhao X, Long T, Liu G, et al. Simulated microgravity using a rotary cell culture system promotes chondrogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via the p38 MAPK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;414(2):412-8.
18. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003;423(6937):332-6.
19. Woods A, Wang G, Dupuis H, Shao Z, Beier F. Rac1 signaling stimulates N-cadherin expression, mesenchymal condensation, and chondrogenesis. *J Biol Chem* 2007;282(32):23500-8.
20. Zhu S, Chen P, Wu Y, Xiong S, Sun H, Xia Q, et al. Programmed application of transforming growth factor β3 and Rac1 inhibitor NSC23766 committed hyaline cartilage differentiation of adipose-derived stem cells for osteochondral defect repair. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(10):1242-51.
21. Gründer T, Gaissmaier C, Fritz J, Stoop R, Hortschansky P, Mollenhauer J, et al. Bone morphogenetic protein (BMP)-2 enhances the expression of type II collagen and aggrecan in chondrocytes embedded in alginate beads. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(7):559-67.
22. Kuo AC, Rodrigo JJ, Reddi AH, Curtiss S, Grotkopp E, Chiu M. Microfracture and bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) synergistically stimulate articular cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(11):1126-35.
23. Di Cesare PE, Frenkel SR, Carlson CS, Fang C, Liu C. Regional gene therapy for full-thickness articular cartilage lesions using naked DNA with a collagen matrix. *J Orthop Res* 2006;24(5):1118-27.
24. Garrison KR, Donell S, Ryder J, Shemilt I, Mugford M, Harvey I, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review. *Health Technol Assess* 2007;11(30):1-150, iii-iv.
25. Luo S, Shi Q, Zha Z, Yao P, Lin H, Liu N, et al. Inactivation of Wnt/β-catenin signaling in human adipose-derived stem cells is necessary for chondrogenic differentiation and maintenance. *Biomed Pharmacother* 2013;67(8):819-24.
26. Chiou M, Xu Y, Longaker MT. Mitogenic and chondrogenic effects of fibroblast growth factor-2 in adipose-derived mesenchymal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343(2):644-52.
27. Scioli MG, Bielli A, Gentile P, Mazzaglia D, Cervelli V, Orlandi A. The biomolecular basis of adipogenic differentiation of adipose-derived stem cells. *Int J Mol Sci* 2014;15(4):6517-26.
28. Cervelli V, Scioli MG, Gentile P, Doldo E, Bonanno E, Spagnoli LG, et al. Platelet-rich plasma greatly potentiates insulin-induced adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells through a serine/threonine kinase Akt-dependent mechanism and promotes clinical fat graft maintenance. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(3):206-20.
29. Kuboki Y, Jin Q, Takita H. Geometry of carriers controlling phenotypic expression in BMP-induced osteogenesis and chondrogenesis. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S105-15.
30. Gasparotto VP, Landim-Alvarenga FC, Oliveira AL, Simões GF, Lima-Neto JF, Barraviera B, et al. A new fibrin sealant as a three-dimensional scaffold candidate for mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2014;5(3):78.
31. Spoliti M, Iudicone P, Leone R, De Rosa A, Rossetti FR, Pierelli L. In vitro release and expansion of mesenchymal stem cells by a hyaluronic acid scaffold used in combination with bone marrow. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013;2(4):289-94.
32. Sheykhhasan M, Qomi RT, Ghiasi M. Fibrin scaffolds designing in order to human adipose-derived mesenchymal stem cells differentiation to chondrocytes in the presence of TGF-β3. *Int J Stem Cells* 2015;8(2):219-27.
33. Ghiasi M, Sheykhhasan M, Qomi RT, Kalhor N. Comparison of the ability to make a suitable environment for the growth and differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells among various biological scaffolds. *Razi J Med Sci* 2015;22(135):18-28.
34. Ghiasi M, Kalhor N, Tabatabaei Qomi R, Sheykhhasan M. The effects of synthetic and natural scaffolds on viability and proliferation of adipose-derived stem cells. *Front Life Sci* 2016;9(1):1-12.
35. Wu SC, Chen CH, Chang JK, Fu YC, Wang CK, Eswaramoorthy R, et al. Hyaluronan initiates chondrogenesis mainly via CD44 in human adipose-derived stem cells. *J Appl Physiol (1985)* 2013;114(11):1610-8.
36. Mehlhorn AT, Zwingmann J, Finkenzeller G, Niemeyer P, Dauner M, Stark B, et al. Chondrogenesis of adipose-derived adult stem cells in a poly-lactide-co-glycolide scaffold. *Tissue Eng Part A* 2009;15(5):1159-67.
37. Scioli MG, Bielli A, Gentile P, Cervelli V, Orlandi A. Combined treatment with platelet-rich plasma and insulin favours chondrogenic and osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in three-dimensional collagen scaffolds. *J Tissue Eng Regen Med* 2017;11(8):2398-410.
38. Ghiasi M, Tabatabaei Qomi R, Nikbakht M, Sheykhhasan M. Expression of collagen type I and II, aggrecan and SOX9 genes in mesenchymal stem cells on different bioscaffolds. *Tehran Univ Med J* 2015;73(3):158-67.
39. Sheykhhasan M, Ghiasi M, Bakhtiyari Pak H. The assessment of natural scaffolds ability in chondrogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Internet J Med Update* 2016;11(2):11-6.
40. Oh SH, Kim TH, Im GI, Lee JH. Investigation of pore size effect on chondrogenic differentiation of adipose stem cells using a pore size gradient scaffold. *Biomacromolecules* 2010;11(8):1948-55.
41. Shi Z, Neoh KG, Kang ET, Poh CK, Wang W. Enhanced endothelial differentiation of adipose-derived stem cells by substrate nanotopography. *J Tissue Eng Regen Med* 2014;8(1):50-8.
42. Wei Y, Hu H, Wang H, Wu Y, Deng L, Qi J. Cartilage regeneration of adipose-derived stem cells in a hybrid scaffold from fibrin-modified PLGA. *Cell Transplant* 2009;18(2):159-70.
43. Sheykhhasan M, Qomi RT, Kalhor N, Mehdizadeh M, Ghiasi M. Evaluation of the ability of natural and synthetic scaffolds in providing an appropriate environment for growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Indian J Orthop* 2015;49(5):561-8.
44. Ahtiainen K, Sippola L, Nurminen M, Mannerström B, Haimi S, Suuronen R, et al. Effects of chitosan and bioactive glass modifications of knitted and rolled polylactide-based 96/4 L/D scaffolds on chondrogenic differentiation of adipose stem cells. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;9(1):55-65.
45. Cao H, Kuboyama N. A biodegradable porous composite scaffold of PGA/beta-TCP for bone tissue engineering. *Bone* 2010;46(2):386-95.
46. Yang Z, Hao J, Hu ZM. MicroRNA expression profiles in human adipose-derived stem cells during chondrogenic differentiation. *Int J Mol Med* 2015;35(3):579-86.
47. Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E, Alvarez-Saavedra E, Berezikov E, de Bruijn E, et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science* 2005;309(5732):310-1.
48. Tuddenham L, Wheeler G, Ntounia-Fousara S, Waters J, Hajihosseini MK, Clark I, et al. The cartilage specific microRNA-140 targets histone deacetylase 4 in mouse cells. *FEBS Lett* 2006;580(17):4214-7.
49. Pais H, Nicolas FE, Soond SM, Swingler TE, Clark IM, Chantry A, et al. Analyzing mRNA expression identifies Smad3 as a microRNA-140 target regulated only at protein level. *RNA* 2010;16(3):489-94.
50. Guérit D, Philipot D, Chuchana P, Toupet K, Brondello JM, Mathieu M, et al. Sox9-regulated miRNA-574-3p inhibits chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS ONE* 2013;8(4):e62582.
51. Lin EA, Kong L, Bai XH, Luan Y, Liu CJ. MiR-199a, a bone morphogenic protein 2-responsive MicroRNA, regulates chondrogenesis via direct targeting to Smad1. *J Biol Chem* 2009;284(17):11326-35.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

52. Yang B, Guo H, Zhang Y, Chen L, Ying D, Dong S. MicroRNA-145 regulates chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by targeting Sox9. *PLoS One* 2011;6(7):e21679.
53. Lee S, Yoon DS, Paik S, Lee KM, Jang Y, Lee JW. MicroRNA-495 inhibits chondrogenic differentiation in human mesenchymal stem cells by targeting Sox9. *Stem Cells Dev* 2014;23(15):1798-808.
54. Lin X, Wu L, Zhang Z, Yang R, Guan Q, Hou X, et al. MiR-335-5p promotes chondrogenesis in mouse mesenchymal stem cells and is regulated through two positive feedback loops. *J Bone Miner Res* 2014;29(7):1575-85.
55. Tian Y, Guo R, Shi B, Chen L, Yang L, Fu Q. MicroRNA-30a promotes chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells through inhibiting Delta-like 4 expression. *Life Sci* 2016;148:220-8.
56. Hou C, Yang Z, Kang Y, Zhang Z, Fu M, He A, et al. MiR-193b regulates early chondrogenesis by inhibiting the TGF-beta2 signaling pathway. *FEBS Lett* 2015;589(9):1040-7.
57. Xu J, Kang Y, Liao WM, Yu L. MiR-194 regulates chondrogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by targeting Sox5. *PLoS One* 2012;7(3):e31861.
58. Chimal-Monroy J, Rodriguez-Leon J, Montero JA, Gañan Y, Macias D, Merino R, et al. Analysis of the molecular cascade responsible for mesodermal limb chondrogenesis: Sox genes and BMP signaling. *Dev Biol* 2003;257(2):292-301.
59. Hou C, Zhang Z, Zhang Z, Wu P, Zhao X, Fu M, et al. Presence and function of microRNA-92a in chondrogenic ATDC5 and adipose-derived mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep* 2015;12(4):4877-86.
60. Jurgens WJ, Kroeze RJ, Zandieh-Doulabi B, van Dijk A, Renders GA, Smit TH, et al. One-step surgical procedure for the treatment of osteochondral defects with adipose-derived stem cells in a caprine knee defect: a pilot study. *Biores Open Access* 2013;2(4):315-25.
61. Estes BT, Guilak F. Three-dimensional culture systems to induce chondrogenesis of adipose-derived stem cells. *Methods Mol Biol* 2011;702:201-17.
62. Patrikoski M, Juntunen M, Boucher S, Campbell A, Vemuri MC, Mannerström B, et al. Development of fully defined xeno-free culture system for the preparation and propagation of cell therapy-compliant human adipose stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2013;4(2):27.
63. Dehne T, Schenk R, Perka C, Morawietz L, Pruss A, Sittinger M, et al. Gene expression profiling of primary human articular chondrocytes in high-density micromasses reveals patterns of recovery, maintenance, re- and dedifferentiation. *Gene* 2010;462(1-2):8-17.
64. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(10):2105-12.
65. Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, Shahram F, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis* 2011;14(2):211-5.
66. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 2014;32(5):1254-66.
67. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl Med* 2016;5(7):847-56.
68. Pak J, Chang JJ, Lee JH, Lee SH. Safety reporting on implantation of autologous adipose tissue-derived stem cells with platelet-rich plasma into human articular joints. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:337.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]

TUMJ Tehran University Medical Journal, August 2018; Vol. 76, No. 5: 295-303 Review Article

Advances in adipose-derived stem cells and cartilage regeneration: *review article*

Mohsen Sheykhhasan Ph.D.[1]
Mahdieh Sadat Ghiasi Ph.D.[2,3*]

1- Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2- Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Avay Mahd Cell Iranian Company, Qom, Iran.

[*] Corresponding author: Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 88763134
E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

Abstract

Received: 28 Jan. 2018 Revised: 04 Feb. 2018 Accepted: 30 Jul. 2018 Available online: 09 Agu. 2018

The cartilage is a connective tissue that, due to the strength of its extracellular matrix, allows the tissue to tolerate mechanical stress without undergoing permanent deformation. It is responsible for the support of soft tissues and due to its smooth surface and elasticity, gives the joints the ability to slip and bend. excessive weight, excessive activity, or trauma can all cause cartilage to injury. The injury can lead to swelling, pain and varying degrees of mobility loss. The process of repairing musculoskeletal (orthopedic) injuries has led to problems in the medical field, which can be attributed to the inherent weakness of adult cartilage tissue. Therefore, this necessitates research focused on the development of a new restructuring strategy by combining chondrocytes or stem cells with scaffolds and growth factors to address these problems. Correspondingly, the recent tissue engineering strategies strongly support the simultaneous use of stem cells, scaffolds and growth factors. It has also been observed that due to the relatively low proliferation of transplanted chondrocytes, new cartilage models construction have examined the use of adipose-derived stem cells. Mature adipose tissue is produced as an important source of multi-functional stem cells that can be easily separated from the stromal vascular fraction (SVF) by adipose liposuction digestion. The adipose-derived stem cells are easily accessible without any serious complications and have the power to differentiate into several cell lines, including chondrocytes as well as, they evidence self-renewal when trapped in gel scaffolds such as collagen. Also, recent studies demonstrate some of the mechanisms involved in the process of making cartilage of adipose-derived stem cells in vitro and their restorative ability in bio-engineered scaffolds in the presence of growth factors. In addition, the important role of non-encoding mRNA molecules (miRNAs) has been identified in the process of chondrogenic differentiation of adipose-derived stem cells. Furthermore, in several studies, the effect of several miRNAs has been confirmed on the regulation of the cartilage differentiation of the adipose-derived stem cells and has also been associated with effective results. In this article, we will present an overview of the advance in adipose-derived stem cells application in cartilage regeneration.

Keywords: chondrogenesis, stem cells, tissue scaffolds.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-02]