خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۸ شماره ۴ زمستان ۹۰ (۳۲۰-۳۰۶)
مقاله مروری

سلول بنیادی مزانشیمال: بیولوژی، کاربرد و نقش آن در طب ترمیمی

علی دهقانی فرد[۱]، نجم‌الدین ساکی[۲]، محمد احمدوند[۳]، مریم محمودی‌نیا میمند[۴]، مجید مصاحبی محمدی[۱]، مسعود سلیمانی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

سلول‌های بنیادی مزانشیمال(MSC)، سلول‌های بنیادی چند قوه‌ای بوده که دارای قدرت تکثیر و خودنوسازی بالا و هم چنین پتانسیل تمایز به رده‌های مختلف سلولی می‌باشند. قدرت تمایزی این سلول‌ها در محیط‌های *in vivo* و *in vitro* باعث شده که این سلول‌ها به عنوان ابزار مناسبی برای مهندسی بافت و طب ترمیمی مورد توجه قرار بگیرند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه به دنبال مرور بیش از ۱۰۰ مقاله منتشر شده در سال‌های اخیر در مورد جداسازی، کشت و تمایز سلول‌های MSC ، سعی شده است که به طور اجمالی به ارزیابی و بررسی اهمیت استفاده از این سلول‌ها در طب ترمیمی و مهندسی بافت پرداخته شود.

یافته‌ها

رویکرد استفاده بالینی از سلول‌های MSC ، نیازمند توجه به دو مبحث کلیدی و مهم می‌باشد؛ طراحی داربست‌های زیست سازگار که استفاده بالینی آن‌ها دارای کمترین میزان عوارض و فاقد هرگونه پاسخ ایمونولوژیک باشد، استفاده از سلول‌های بنیادی که با وجود توان بالا در ترمیم آسیب‌ها، کمترین عوارض بالینی را به همراه داشته باشند.

نتیجه گیری

با توجه به قدرت بالای تکثیری و توانایی تمایز چند رده‌ای سلول‌های MSC و خصوصاً به دلیل نقش بارز آن‌ها در اثرات تعدیل ایمنی بدن، از این سلول‌ها می‌توان به عنوان ابزاری کاربردی در جهت اهداف سلول درمانی و ژن درمانی به منظور درمان تعداد زیادی از اختلالات مادرزادی و بیماری‌های ناشی از تخریب بافت استفاده نمود.

کلمات کلیدی: **سلول‌های بنیادی مزانشیمی، طب، مهندسی بافت**

تاریخ دریافت : ۹۰/۳/۸
تاریخ پذیرش : ۹۰/۷/۳

۱ـ کارشناس ارشد هماتولوژی ـ دانشگاه تربیت مدرس ـ تهران ـ ایران
۲ـ دانشجوی دکترای خون شناسی و هماتولوژی- مربی دانشگاه جندی شاپور اهواز- مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی- اهواز- ایران
۳- کارشناس ارشد هماتولوژی ـ دانشگاه علوم پزشکی زاهدان ـ ایران
۴- کارشناس ارشد زیست شناسی تکوین ـ مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی بیمارستان صارم ـ تهران ـ ایران
۵- مؤلف مسؤول: PhD هماتولوژی ـ استادیار دانشگاه تربیت مدرس ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۱-۱۴۱۱۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

مقدمه

مغز استخوان حاوی دو نوع سلول بنیادی هماتوپوئتیک و مزانشیمال می‌باشد(۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSC)، سلول‌های بنیادی چند قوه‌ای بوده که دارای قدرت تکثیر و خودنوسازی بالا و هم چنین پتانسیل تمایز به رده‌های مختلف سلولی از جمله سلول‌های استئوبلاست، کندروسیت، آدیپوسیت، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عصبی، سلول‌های میوسیت قلبی، سلول‌های هپاتوسیت و سلول‌های پانکراس می‌باشند(۱۰-۲). قدرت تمایزی این سلول‌ها در محیط‌های *in vivo* و *in vitro* و همین طور در کشت‌های *ex vivo* مشاهده شده است. از سلول‌های MSC به نام‌های سلول‌های استرومایی مغز استخوان(Bone Marrow Stromal Cell)، سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان (Bone Marrow Stromal Stem Cell)، سلول‌های فیبروبلاستی کلونزا (Colony-Forming Fibroblastic Cell) و سلول‌های پیشتاز مزانشیمی (Mesenchymal Progenitor Cell) نیز یاد می‌شود(۱۲، ۱۱). بافت مزانشیم، بافت پیوندی رویانی مشتق از مزودرم است که دارای قدرت تمایز به سایر بافت‌های پیوندی از جمله رده سلول‌های خونی می‌باشد، در حالی که سلول‌های MSC فاقد توان تمایز به سمت سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشند. سلول‌های استرومایی نیز از سلول‌های بافت پیوندی هستند که ساختار حمایت‌کننده ویژه‌ای را شکل می‌دهند و در آن سلول‌های عملکردی نیز یافت می‌شود. به هر حال در نام‌گذاری صحیح این سلول‌ها، تناقض وجود دارد. هم چنین واژه‌ای برای سلول‌هایMSC به منظور این که پتانسیل سلول‌ها را در ترمیم آسیب‌های بافتی در طب ترمیمی توصیف کند، به کار برده نمی‌شود(۱۴، ۱۳). از لحاظ ریخت‌شناسی، سلول MSC همانند سلول USSC (Unrestricted Somatic Stem Cell)، سلولی کوچک و دوکی شکل، دارای هسته بزرگ و گرد با هستک واضح و مشخص، تعدادی اندامک داخل سلولی و زوایید سلولی بلند و کوتاه می‌باشد. تعداد قابل توجهی از این سلول‌ها در مغز استخوان توسط ماتریکسی با الیاف رتیکولار احاطه شده‌اند(۱۶، ۱۵). مغز استخوان به عنوان مهم‌ترین منبع جداسازی سلول‌های MSC به شمار می‌رود. این در حالی است که فرآیند جداسازی و تخلیص سلول‌های MSC از مغز استخوان و به دست آوردن جمعیتی هموژن از این سلول‌ها، به دلیل نبود روشی مناسب جهت جلوگیری از رشد سایر سلول‌ها در کشت اولیه و پاساژهای سلولی، بسیار مشکل است(۱۹-۱۷). بنابراین توجه به منابع جایگزین جهت جداسازی سلول‌های MSC ، بسیار مورد نیاز می‌باشد. اخیراً از مایع آمنیوتیک به عنوان یک منبع جایگزین مهم برای جداسازی این سلول‌ها یاد شده است. طی مطالعه‌هایی، جداسازی سلول‌های MSC از مایع آمنیوتیک انسانی در سه ماهه دوم بارداری و هم چنین از مایع آمنیوتیک موش C57BL/6 انجام گرفته است(۲۱، ۲۰). تلاش‌های دیگری نیز در زمینه جداسازی سلول‌های MSC از خون بندناف و خون محیطی صورت گرفته که نتایج متناقضی را به همراه داشته است. برخی از تحقیقات، عدم وجود سلول‌های MSC در خون بند ناف را گزارش نموده‌اند(۲۳، ۲۲)، در حالی که تحقیقات دیگری حاکی از حضور این سلول‌ها در خون بند ناف و در دیواره اندوتلیال عروق بند ناف می‌باشد(جدول۱)(۲۷-۲۴). در بررسی‌های ما نیز سلول‌های MSC موجود در مایع آمنیوتیک موش(Naval NMRI (Medical Research Institute در هفته دوم بارداری جداسازی شد به طوری که سلول‌های MSC مایع آمنیوتیک و سلول‌های MSC مغز استخوان از لحاظ پتانسیل تمایز با هم مقایسه شدند. نتایج نشان داد که هر دو گروه سلولی، دارای پتانسیل بالای تمایزی به سمت سلول‌های استئوبلاست و کندروسیت می‌باشند. هم چنین یافته‌های ما حاکی از عدم وجود پتانسیل آدیپوژنز در سلول‌های MSC مایع آمنیوتیک بود(۲۸). صحت یافته اخیر با توجه به این که سلول‌های آدیپوسیت موجود در مغز استخوان دوران بلوغ، در دوران جنینی یافت نمی‌شود و هم چنین وجود ارتباط مستقیم بین افزایش سن با افزایش میزان آدیپوژنز، بیشتر تایید می‌شود(۱۸).

این در حالی است که نتایج مطالعه دیگری نشان‌دهنده وجود پتانسیل تمایز به سمت سلول‌های آدیپوسیت در یک رده سلول بنیادی c-kit+ جداسازی شده از مایع آمنیوتیک با روش ایمونوسلکشن می‌باشد(۲۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

جدول ۱: سایر منابع استفاده شده در جداسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمال

بافت	نحوه جداسازی	ویژگی سلول‌های جداسازی شده	مارکر مورد بررسی در سلول‌های جداسازی شده	منبع
ژل وارتون بند ناف	قرارگیری قطعات ژل وارتون بند ناف در محیط کشت، خارج کردن قطعات پس از ۵ روز از ظروف و ادامه کشت سلول های جدا شده تا ۵ روز دیگر	احتمالاً سلول‌های MSC به دست آمده با توجه به عدم بیان ژن نانوگ در کشت نهم فاقد خاصیت پرتوانی می‌باشند	بررسی هیستوشیمیایی از نظر وجود فعالیت آلکالین فسفاتازی، استفاده از روش RT-PCR برای بررسی وجود mRNA ژن نانوگ، بررسی منحنی رشد سلول‌های جدا شده	۲۹
سینوویوم زانو	تیمار بافت سینوویوم زانوی انسان با آنزیم کلاژناز، انجام کشت سلولی و اتصال سلول‌های MSC به کف فلاسک کشت	جداسازی از بافت سینوویوم کنده شده طی عمل جراحی زانو، قدرت تکثیر بالا در مقایسه با انواع مشابه، قدرت تمایز بالا به بافت چربی و غضروف	ایمونوهیستوشیمی و فلوسیتومتری برای CD73 و CD105 ، بررسی ژن توسط روش RT-PCR و انجام رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی سلول‌های القا شده به سمت استئوسیت و آدیپوسیت	۳۰
آمنیون	تیمار آمنیون با تریپسین و EDTA، انجام کشت سلولی در محیط کشت حاوی DMEM با ۱۰٪ FBS	سلول‌های MSC به دست آمده طی ۱۸ تا ۲۰ مرحله پاساژ سلولی به صورت تمایز نیافته باقی می‌مانند. این سلول‌ها علاوه بر توان بالای تمایزی به رده سلول‌های مزودرمی، دارای توان تمایز به سلول‌های شبه عصبی نیز می‌باشند	بررسی فلوسایتومتریک برای مارکرهای CD34, CD45, CD73, CD90 و CD 105 و به دنبال آن تمایز به رده‌های استئوبلاستی، آدیپوسیت و عصبی	۳۱
ملتحمه چشم	بعد از بیوپسی، بخش استرومائی بافت ملتحمه چشم کشت داده شد	این سلول‌ها علاوه بر قابلیت تمایزی به سلول‌های استئوبلاستی، کندروبلاستی و آدیپوژنیک، به سلول‌های عصبی نیز تمایز می‌یابند	مارکرهایی نظیر CD29+ CD44+, CD166+ و CD13+, SH2+, SH3+, و هم چنین ژن‌های Oct-4, Nanog, Rex-1 را بیان می‌کنند	۳۲
اندومتر	تیمار بافت اندومتر با دو آنزیم کلاژناز ۳ و ریبونوکلئاز ۱ جهت تهیه سوسپانسیون تک سلولی، حذف لکوسیت‌ها با استفاده از anti-PTPRC (anti-CD45)، انجام کشت سلولی سلول‌های MSC و اپی‌تلیال در محیط DMEM/F-12 حاوی ۱۰٪ FBS ، جداسازی سلول‌های اپی‌تلیال با استفاده از anti-EpCAM	سلول‌های MSC به دست آمده دارای توان خودنوسازی بالا و توان تمایز به رده‌های سلولی استئوبلاست، کندروسیت، آدیپوسیت و عضلات صاف می‌باشند	فلوسیتومتری و ایمونوسیتوشیمی برای بیان ITGB1 (CD29)، CD44، NT5E (CD73)، THY1 (CD90) ، ENG (CD105)، PDGFRB (CD140B)، MCAM (CD146) و عدم بیان PECAM1 (CD31)، CD34، PTPRC (CD45)، EpCAM	۳۳
بافت چربی	تیمار بافت چربی با کلاژناز ۳ جهت تهیه سوسپانسیون تک سلولی، کشت در محیط کشت Ultra Culture حاوی ۲٪ Ultroser G	سلول‌های MSC به دست آمده دارای توان تکثیر سریع و توان تمایز به استئوبلاست و آدیپوسیت می‌باشد	فلوسیتومتری برای بیان CD73، CD90، CD105، CD44، CD166 و عدم بیان CD45، CD34، CD14	۳۴

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

هم چنین دیده شده است کـه سـلول‌هـای MSC مـایع آمنیوتیک در مقایسه با سلول‌های MSC مغز استخوان، بـه لحاظ تکاملی تمایز نیافته‌تر بـوده و زمـان دو برابـر شـدن کوتاه‌تری دارند. این ویژگی‌ها سبب توجه بیشـتر بـه ایـن سلول‌ها در تحقیقات آزمایشگاهی می‌شود(۵).

علـی‌رغـم ایـن کـه شناسـایی مـارکر هـای سـطحی سـلول‌هـای MSC جهـت جداسـازی ایـن سـلول‌هـا از بافت‌های مورد نظـر لازم اسـت، ولـی نتـایج متناقضـی از معرفی آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌هـای MSC وجـود دارد. برخی از مطالعه‌هـا، مارکرهـایی مثـل Vcam-1، Thy1,2 و sca-1 را بـه عنـوان مارکرهـای سـطحی مشـترک در سلول‌های هماتوپوئتیک، سـلول‌هـای غیـر هماتوپوئتیـک، سـلول‌هـای انـدوتلیالی و لنفوسـیت‌هـای T بـالغ معرفـی می‌کنند(۳۵، ۱۲). مطالعه‌های دیگری از عدم بیـان CD45، CD11b و c-kit بـه عنـوان شـاخص‌هـای جداسـازی سلول‌های MSC مغز استخوان موشـی یـاد مـی‌کننـد(۳۷، ۳۶). در مطالعه‌هایی نیز به معرفی سلول‌های STRO-1+ به عنوان یک جمعیت سلولی هموژن بـا پتانسـیل اتصـالی و تکثیری بالا پرداخته شده است(۳۹، ۳۸).

البته هنوز تفاوت‌های دقیق بین سـلول‌هـای STRO-1+ و سـلول‌هـای MSC مشـخص نیسـت. هـم چنـین از مارکرهای سطحی نظیر CD29 ، CD44 ، CD73 ، CD90 ، CD105، CD166 و MHC کـلاس یـک نیـز بـه عنـوان مارکرهای مزانشیمی مشهور یاد مـی‌شـود. بـا ایـن وجـود اسـتفاده از یـک پروفایـل اختصاصـی آنتـی‌بـادی علیـه مارکرهـای سـطحی بـه منظـور جداسـازی و تخلـیص سلول‌های MSC از سایر جمعیت‌های سـلولی، هـم چنـان میسر نیست(۴۰). در دو مطالعه اخیـر نیـز از گانگلیوزیـد عصـبی GD-2 و SSEA-4 بـه عنـوان مارکرهـای سـطحی سلول‌های MSC یاد شده است(۴۲، ۴۱).

هم‌چنین بررسی حاضـر، حـاکی از وجـود تفـاوت در مارکرهای اختصاصـی در سـلول‌هـای MSC جـداسـازی شـده از منابع مختلف می‌باشد(جدول ۲)(۲۸).

جداسازی و تخلیص سلولی:

فـرآینـد جـداسـازی سلول‌های MSC از مغز استخوان موش به کمک روش‌های مختلفی از جمله روش اسـتفاده از مواد سیتوتوکسیک در محیط کشت،جداسـازی سـلولی (cell sorting) ، کشت در محیط DMEM با دانسیته بـالا و پایین و گزینش مثبت و منفـی انجـام مـی‌گیـرد(۴۸- ۴۳، ۱۹). اسـاس ایـن روش‌هـا بـرای جداسـازی و تخلـیص سلول‌های MSC، بر مبنای تمایل فیزیکی این سلول‌هـا در اتصال به کف پلاستیکی پلیت کشت سلول مـی‌باشـد. امـا مشاهده شده است که به دنبـال اسـتفاده از ایـن روش‌هـا، رده‌های مختلف خونساز روی لایه استرومایی کف پلیـت متصل شده و به همراه سلول‌های MSC جداسـازی شـده، تکثیر مـی‌یابنـد. در نتیجـه همـواره جمعیـت هتروژنـی از سلول‌ها در پلیت کشت سلول تشکیل خواهد شد. البته در تعـدادی از ایـن روش‌هـا، مراحلـی بـه منظـور حـذف سلول‌های غیر MSC از کف پلیت قـرار داده شـده اسـت، که این مراحل نیز نهایتـاً سـبب کـاهش پتانسـیل تکثیـر و تمایز سـلول‌هـای MSC خواهنـد شـد(۴۸، ۴۷). در یـک مطالعه نیز به وجود جمعیتی از سـلول‌هـای غیـر چسـبنده MSC در مغـز اسـتخوان اشـاره شـده کـه در مقایسـه بـا روش‌های استفاده شده در مطالعه ما، روشی ساده و مـؤثر جهت جداسازی سلول‌های MSC به کار برده اسـت و در آن به دنبال ایجاد تغییراتی در محیط کشت و کاهش زمـان تریپسینه کردن، جمعیت تخلیص شده از این سـلول‌هـا در پاساژ اول به دست آمد(۱۳). به هر صورت در حداقل یک مطالعه نیز به وجود جمعیتی از سـلول‌هـای غیـر چسـبنده MSC در مغز استخوان اشاره شده است که بـا روش‌هـایی بر پایه چسبندگی سلولی قابل جداسازی نیستند(۴۹).

نانوفیبرها و داربست‌های سلولی:

اغلب روش‌های نوین کشـت سـلول‌هـای MSC مغـز استخوان، بر مبنای جداسازی سـلول‌هـای تـک هسـته‌ای، انتقال سلول‌ها به محیط کشت سلولی و به دنبال آن اتصال سلول‌های MSC به کف پلاستیکی ظـرف کشـت سـلولی می‌باشد(۵۱، ۵۰، ۲۷). هم چنـین طراحـی داربسـت‌هـای سلولی زیست سازگار، به عنـوان بخـش مهمـی در بحـث طب ترمیمی و مهندسی بافت مطـرح مـی‌باشـد. هـدف از طراحـی داربست‌هـای مختلف ، شبیه‌سازی بهترین الگوی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

جدول ۲: مارکرهای بیان شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمال

مارکر	نام	کروموزوم	سلول بیان‌کننده	نقش	عامل افزایش دهنده بیان
CD9	motility related protein 1 (MRP1)	12 p 13.3	B1,MZ, pre-B cell	Cell adhesion, proliferation, motility, osteoclastogenesis, metastasis supresor, signal transduction	SDF1
CD13	Aminopeptidase N (APN)	15 q 25–q 26	Myeloid antigen, Fibroblasts, osteoclasts, endothelial cells, BM stromal cells, Neuronalssynaptic membranes	Presenting Antigens, regulatory role in T cells, angiogenesis	TGFβ1, c-Maf
CD29	Integrin β1	10 p 11.2	Th17, Fibroblasts, monocytes, mast cells, endothelial cells	Cell-cell & cell-matrix interaction, adhision	–––––––––––––––
CD44	H-CAM	11 p 13	–––––––––––––––	Cell adhesion & migration, secration& activation of MMP-2, T cell accumulation	–––––––––––––––
CD49e	Integrin α5 (VLA-5)	12 q 11- q 13	T cells, B cells, monocytes	Cell migration, development & survival, signal transduction(RTK/Ras/Erk)	–––––––––––––––
CD54	ICAM1	19 p 13.3-p 13.2	leukocyte	Innate & adaptive immune, tumor cell growth arrest	–––––––––––––––
CD55	decay-accelerating factor(DAF)	1q32	Many cell type(RBC,WBC)	Inhibition of complement activation	–––––––––––––––
CD71	Transferrin receptor	3 q 29	Erythroidlineage	Iron uptake, Erk-MAPK signaling	–––––––––––––––
CD73	5-terminal nucleotidase	6 q 14-q 21	B cells & T cells, lymphatic vessels	Prevent TRALI-induced apoptosis, suppression of proinflammatory prosses	HIF-1
CD90	Thy1 glycoprotein	11 q 23.3	Neurons, fibroblasts	Apoptotic signaling, tumor suppression , Thy1 signaling,	Iron level
CD105	Endoglin	9 q 33-q 34.1	Endothelial cell, monocytes,	Angiogenesis, TGFβ/ALK1 signaling, anti apoptotic effect	Hypoxia, TGFβ1
CD123	IL3RA	Xp22.3 or Yp11.3	plasmacytoid dendritic cells	STAT5 & c-fos activation	----------
CD124	IL4R	16 p 12.1-p 11.2	B & T cells	IL4Rα signaling, immune modulation	----------
CD126	IL6R	1q21	Hepatocytes, neutrophils, Monocytes/macrophage, lymphocytes	Signal transduction, JAK1/Tyk2 &Ras activation	----------
CD127	IL7R	5p13	Naïve T cell, granulose cells, cumulus cells, preovulatory oocytes	T cell survival, upregulation of Bcl2 and Glut1	Foxo1
CD166	ALCAM (Activated leukocyte cell adhesion molecule)	3 q 13.1	neurons, T cells,monocytes	–––––––––––––––	–––––––––––––––
ASMA	α-smooth muscle actin	10 q 23.3	–––––––––––––––	–––––––––––––––	–––––––––––––––
CD271	LNGFR	17 q 21- q 22	–––––––––––––––	–––––––––––––––	–––––––––––––––

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

ساختاری و محیطی برای ماتریکس خارج سلولی است(۴). در مطالعه‌های مختلف از داربست‌های سلولی متفاوتی نظیر داربست هیبریدی متخلخل و زیست تخریب‌پذیر بر پایه کیتوسان ـ ژلاتین ـ تری فسفات کلسیم، داربست سرامیکی متخلخل و دوفازی هیدروکسی آپاتیت/تری‌کلسیم فسفات(HA/TCP) به منظور اتصال، تکثیر و تمایز سلول‌های MSC به رده‌های مختلف بافتی و استفاده در مهندسی بافت و طب ترمیمی استفاده شده است(۵۳، ۵۲). اخیراً استفاده از فرآیند الکترو اسپینینگ(Electro Spinning) که به عنوان یک فرآیند آسان و مقرون به صرفه به منظور طراحی داربست‌های سلولی سه بعدی نانوفیبری به کار می‌رود، در مهندسی بافت بسیار مورد توجه می‌باشد. در این فرآیند، پلی‌مرهای زیستی تجزیه‌پذیر برای تولید نانو فیبرها استفاده می‌شود. داربست‌های طراحی شده، یک ماتریکس سه بعدی متخلخل که ابعاد منافذ آن کمتر از ۱۰ میکرومتر است را فراهم می‌کنند. ماتریکس مذکور مانع عبور راحت سلول‌ها از فضاهای خالی می‌شود و شرایط مناسبی برای اتصال، تکثیر و رشد سلول‌های MSC فراهم می‌کند(۵۵، ۵۴). داربست نانوفیبری زیستی تخریب‌پذیر بر پایه پلی ε- کارپولاکتون (PCL) و پلی L – لاکتیک اسید(PLLA)، در تحقیقات مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در مجموع استفاده از داربست‌های سلولی در مهندسی بافت از طریق دو روش مختلف انجام می‌شود: ۱- ابتدا سلول‌های MSC در داربست قرار می‌گیرند و سپس مجموعه داربست و سلول‌های MSC کشت می‌شوند. ۲- ابتدا سلول‌های MSC کشت می‌شوند و سپس در داربست قرار می‌گیرند(جدول۳)(۵۸-۵۶).

جدول ۳: داربست‌ها و منابع سلول بنیادی مزانشیمال مورد استفاده در طب ترمیمی

منبع سلول مزانشیمال	مارکر تمایزی	بیماری	اسکفلد و نانوفیبر	منبع
مغز استخوان انسان	albumin, AFP & CK-19	ضایعات کبدی	PCL/collagen/PES nanofiber scaffold	۵۹
مغز استخوان	calponin-I, α-smooth muscle actin, collagen and elastin	ضایعات عروقی	1- PLGA, PGS, P-PGS, Pl-P-PGS	۶۰
مغز استخوان	SDF-1	ضایعات پوستی	Integra(®) , an artificial dermal matrix	۶۱
مغز استخوان	----------	ضایعات استخوانی	chitosan-based scaffolds	۶۲
مغز استخوان و بافت چربی	----------	ضایعات استخوانی	SPCL	۶۳
مغز استخوان	PECAM & vWF expressions and NO production	ضایعات عروقی	PMF	۶۴
مغز استخوان	----------	ضایعات استخوانی	thin film of pegylated multiwalled carbon nanotubes spray dried onto preheated coverslips	۶۵
سلول‌های پرتوان القایی	----------	ضایعات استخوانی و غضروفی	Calcified Structures in Scaffolds	۶۶
جفت	----------	ضایعات سلول‌های لانگرهانس (انسولین ساز)	----------	۶۷
مغز استخوان سگ	----------	ضایعات استخوانی	----------	۶۸

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

مغز استخوان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	3-D woven fabric Scaffold	۶۹
مغز استخوان موش	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات پوستی	pullulan-collagen composite hydrogel matrices	۷۰
ـــــــــــــــــــــــــــــ	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوان سر و صورت	ـــــــــــــــــــــــــــــ	۷۱
مغز استخوان گوسفند	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات دریچه‌های قلبی	PGA:PLLA scaffolds	۷۲
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات عروقی	PLLA/ PCL	۷۳
مغز استخوان انسان	collagen II gene, aggrecan gene	ضایعات غضروفی	Fresh fibrin (FG) and platelet-rich fibrin (PR-FG) glues produced by the CryoSeal(®) FS System	۷۴
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	coral scaffold	۷۵
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی و غضروفی	LIFT three-dimensional scaffold	۷۶
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات عروقی	heparin-releasing PLLA	۷۷
بافت چربی	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات اسکلتی عضلانی	biomaterial scaffolds consisting of native tissue matrices derived from cartilage	۷۸
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	3D silk Scaffolds	۷۹
بافت چربی انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	trabecular titanium scaffolds	۸۰
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	Scaffold-free cell sheet	۸۱
مغز استخوان انسان	uroplakin-Ia, cytokeratin-7, and cytokeratin-13	ضایعات بافت مثانه	nanofibrous poly-l-lactic acid scaffolds	۸۲
ریه گوسفند	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات ریوی	fibrinogen-fibronectin-vitronectin hydrogel (FFVH) scaffolds	۸۳
بافت چربی خوک، خرگوش و موش صحرایی	alkaline phosphatase, extracellular calcium deposition, osteocalcin and osteonectin	ضایعات استخوانی	Hydroxyapatite scaffolds	۸۴
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات بافت مثانه	highly porous PLLA scaffold	۸۵
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	cell-scaffold construct composed of gelatin-based hydrogel and ceramic ($CaCO_3$/beta-TCP) particles	۸۶
مغز استخوان سگ	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	Pura Matrix (PM)	۸۷
ـــــــــــــــــــــــــــــ	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات کبدی، غضروفی، عصبی و پوستی	benzyl ester of hyaluronan	۸۸
مغز استخوان موشی	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات استخوانی	ـــــــــــــــــــــــــــــ	۸۹
مغز استخوان انسان	ـــــــــــــــــــــــــــــ	ضایعات غضروفی	3D chitosan scaffold	۹۰
مغز استخوان انسان	Runx2, collagen I, bone sialoprotein (BSP) and	ضایعات استخوانی	biodegradable chitosan/polyester scaffolds	۹۱

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

	osteocalcin			
مغز استخوان انسان	----------	ضایعات اسکلتی	----------	۹۲
مغز استخوان انسان	----------	----------	PLLA	۹۳
مغز استخوان موش صحرایی	----------	ضایعات استخوانی	nonporous, smart, and stimulus responsive chitosan-based scaffolds	۹۴
مغز استخوان انسان	----------	----------	macroporous poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogel scaffold	۹۵
مغز استخوان انسان	----------	ضایعات عروقی	3D calcium phosphate (CP) scaffolds	۹۶
مغز استخوان انسان	----------	----------	Hydroxyapatite scaffolds	۹۷
مغز استخوان انسان	----------	ضایعات استخوانی	Porous hydroxyapatite ceramics	۹۸
مغز استخوان انسان	----------	ضایعات دندانی	Collagen scaffold carrier	۹۹
بافت چربی	----------	ضایعات استخوانی	----------	۱۰۰
مغز استخوان انسان	mRNA of ALP, osteopontin, Runx2, Twist 1 and 2, Notch-1/2, osteonectin, osteocalcin, BSP, and collagen-A1	ضایعات استخوانی	porous collagen I/III scaffold	۱۰۱
موش صحرایی	----------	----------	PLGA polymer scaffold	۱۰۲
مغز استخوان بز	----------	ضایعات استخوانی	ceramic scaffolds	۱۰۳
مغز استخوان انسان	----------	ضایعات استخوانی	PLA	۱۰۴

کاربرد در طب ترمیمی:

رویکرد استفاده از طب ترمیمی و مهندسی بافت، نیازمند توجه به دو مبحث کلیدی و مهم می‌باشد: ۱)طراحی داربست‌های زیست سازگار که استفاده بالینی از آن‌ها دارای کمترین میزان عوارض و فاقد هرگونه پاسخ ایمونولوژیک باشد. ۲) استفاده از سلول‌های بنیادی که با وجود توان بالا در ترمیم آسیب‌ها، کمترین عوارض بالینی را به همراه داشته باشند. با توجه به توانایی بالای تکثیری و توانایی تمایز چند رده‌ای سلول‌های MSC و خصوصاً به دلیل نقش بارز آن‌ها در اثرات تعدیل ایمنی، از این سلول‌ها می‌توان به عنوان ابزاری کاربردی در جهت اهداف سلول درمانی و ژن درمانی به منظور درمان تعداد زیادی از اختلالات مادرزادی و بیماری‌های دژنراتیو استفاده نمود(۱۰۶، ۱۰۵). بررسی‌های کلینیکی نشان می‌دهند سلول‌های MSC ، در بهبود وضعیت پیوند آلوژنی سلول‌های بنیادی و کاهش عوارض ناشی از واکنش مزمن پیوند علیه میزبان(cGVHD) دارای توانایی بالا می‌باشند. در حقیقت این سلول‌ها از طریق فعال کردن لنفوسیت‌های T مهارکننده و ترشح برخی مواد تعدیل کننده ایمنی، اثرات ضد التهابی و تعدیل ایمنی خود را بروز می‌دهند. از طرفی این سلول‌ها با اثرات پاراکرین خود، ناحیه آسیب دیده را شناسایی کرده، در آن لانه گزینی کرده و با ترشح فاکتورهای مختلف، سبب تسریع روند ترمیم ضایعه می‌شوند(۱۰۸، ۱۰۷). تاکنون از سلول‌های MSC جهت درمان شماری از بیماری‌های انسانی در مدل‌های حیوانی از قبیل بیماری استئوژنز ایمپرفکتا(osteogenesis imperfecta)، ضایعات نخاعی، بیماری پارکینسون و سکته مغزی نتایج قابل قبولی گزارش شده است(۱۱۳-۱۰۹، ۱۴).

با این وجود، گسترش استفاده از کاربردهای بالینی سلول‌های MSC به طور روتین در نمونه‌های انسانی، منوط به انجام تحقیقات بیشتر روی مدل‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک سایر پستانداران و پیگیری نتایج آن می‌باشد(۴۸). تحقیقات نشان می‌دهند که سلول‌های MSC جداسازی شده از بافت‌های مختلف، همانند سلول‌های بنیادی رویانی (ESC)، دارای قدرت بالای تمایزی به رده سلول‌های هپاتوسیت انسانی می‌باشند(۱۱۵، ۱۱۴). این در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

حالی است که استفاده از سلول‌های MSC در مقایسه با سلول‌های ESC به دلیل تمایز یافتگی بیشتر و در نتیجه کاهش قدرت تومورزایی، بیشتر مورد توجه می‌باشند(۱۱۶). در تحقیقات مختلف، قدرت تمایزی سلول‌های MSC به سمت سلول‌های هپاتوسیت و سلول‌های شبه هپاتوسیت که در ترمیم بافت کبد ایفای نقش می‌کنند، مورد بررسی قرار گرفته است. به طوری که سلول‌های شبه‌هپاتوسیت با عملکرد بیولوژیک و متابولیک مناسب، از سلول‌های MSC انسانی تمایز یافته‌اند و می‌توانند به مدت ۲۱ روز روی داربست سلولی سه بعدی، فعال باقی بمانند(۱۱۸، ۱۱۷). بر اساس یافته دیگری مشخص شده است که الگوی گلوبال بیان ژنی در سلول‌های شبه هپاتوسیت مشتق از سلول‌های MSC انسانی، به طور مشخصی متفاوت از الگوی گلوبال بیان ژنی در سلول‌های MSC تمایز نیافته‌تر می‌باشد(۱۱۹). سلول‌های هپاتوسیت مشتق از سلول‌های MSC ، علاوه بر بیان مارکرهای اختصاصی نظیر آلبومین، AFP، CK-18 و CK-19 ، باید از لحاظ عملکرد بیولوژیکی که با بیان آنزیم‌های سیتوکروم P450 (زیر واحدهای CYP1B1 و CYP2B6) ارزیابی می‌گردد، نیز فعال باشند(۱۲۰). در حقیقت آنزیم‌های سیتوکروم P450 که نقش مهمی در متابولیسم داروها و مواد کارسینوژن ایفا می‌کنند ، در سلول‌های هپاتوسیت و شبه هپاتوسیت فعال مشتق از سلول‌های MSC، میزان بیان بالایی دارند(۱۲۱).

از کاربردهای دیگر سلول‌های MSC در مهندسی بافت، رویکرد استفاده از این سلول‌ها جهت تمایز به رده سلول‌های استخوانی و به منظور درمان ضایعات استخوانی وسیع ناشی از تروما و یا آسیب‌های پاتولوژیک دژنراتیو است. از آن جایی که استفاده از پیوند استخوانی اتولوگ دارای محدودیت هایی است، به کارگیری مهندسی بافت جهت ترمیم ضایعات استخوانی با استفاده از داربست‌های سه بعدی طراحی شده برای تکثیر و تمایز سلول‌های MSC مورد بحث می‌باشد(۱۲۲). در حقیقت طراحی داربستی که بتواند به عنوان پشتوانه‌ای مناسب برای اتصال و تکثیر سلولی، القای تمایز به رده استخوانی و ایجاد فضایی متخلخل به منظور ارتباط مناسب سلول‌های استخوانی تولید شده عمل نماید، به عنوان بحثی مهم و ضروری برای رسیدن به هدف طب ترمیمی استخوان مطرح می‌باشد. در یکی از کاربردهای بالینی می‌توان مجموعه داربست و سلول‌های MSC را به منظور بررسی توان استخوان‌سازی سلول‌های MSC ، زیر استخوان جمجمه موش قرار داد. نتایج تحقیقات ما حاکی از تسریع ترمیم بافت استخوانی سینوس فکی با استفاده از سلول‌های MSC می‌باشد. در واقع بررسی‌های هیستومورفولوژیکی، نشان دهنده ایجاد سلول‌های استئوبلاستی که قدرت تشکیل یک ماتریکس استئوئید را دارند، به کمک داربست‌های دوفازی HA/TCP است(۱۲۳).

با این وجود، کاربرد مهندسی بافت در ترمیم ضایعات استخوانی به دلیل تعداد کم سلول‌های بنیادی جداسازی شده از آسپیراسیون مغز استخوان، دارای محدودیت‌هایی می‌باشد(۴۰). هم‌چنین بررسی‌های بیشتری در زمینه استفاده از داربست‌های مختلف جهت تکثیر و تمایز سلول‌های MSC و نیز پیگیری وضعیت سلول‌های MSC ایمپلنت شده از لحاظ بالینی مورد نیاز است(۱۲۵، ۱۲۴).

نتیجه‌گیری

در این تحقیق به اهمیت استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان راه کار درمانی جهت ترمیم ضایعات بافتی پرداخته شد. برای رسیدن به این هدف، انتخاب منابع مناسب جهت جداسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و هم چنین طراحی داربست‌های زیست سازگار و زیست تخریب‌پذیر مناسب جهت انجام تکثیر و تمایز به رده‌های مختلف سلولی حایز اهمیت می‌باشند. تحقیقات بیشتر در این زمینه می‌تواند مسیر استفاده از طب ترمیمی بر مبنای استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی را هموارتر سازد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

References :

1- Yin T, Li L. The stem cell niches in bone. J Clin Invest 2006; 116(5): 1195-201.
2- Mohammadi Y, Mirzadeh H, Moztarzadeh F, Soleimani M, Jabbari E. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells on novel three-dimensional poly (L-lactic acid)/chitosan/gelatin/β-tricalcium phosphate hybrid scaffolds. Iranian Polymer Journal 2007; 19(1): 57-69.
3- Risbud MV, Shapiro IM, Guttapalli A, Di Martino A, Danielson KG, Beiner JM, *et al*. Osteogenic potential of adult human stem cells of the lumbar vertebral body and the iliac crest. Spine (Phila Pa 1976) 2006; 31(1): 83-9.
4- Worster AA, Nixon AJ, Brower-Toland BD, Williams J. Effect of transforming growth factor beta1 on chondrogenic differentiation of cultured equine mesenchymal stem cells. Am J Vet Res 2000; 61(9): 1003-10.
5- Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. Aging Cell 2004; 3(6): 379-89.
6- Yue WM, Liu W, Bi YW, He XP, Sun WY, Pang XY, *et al*. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, reduce neointimal formation, and enhance endothelial function in a rat vein grafting model. Stem Cells Dev 2008; 17(4): 785-93.
7- Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, *et al*. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells *in vitro*. Exp Neurol 2000; 164(2): 247-56.
8- Strem BM, Zhu M, Alfonso Z, Daniels EJ, Schreiber R, Beygui R, *et al*. Expression of cardiomyocytic markers on adipose tissue-derived cells in a murine model of acute myocardial injury. Cytotherapy 2005; 7(3): 282-91.
9- Aurich H, Sgodda M, Kaltwasser P, Vetter M, Weise A, Liehr T, *et al*. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from human adipose tissue *in vitro* promotes hepatic integration *in vivo*. Gut 2009; 58(4): 570-81.
10- Sun Y, Chen L, Hou XG, Hou WK, Dong JJ, Sun L, *et al*. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from diabetic patients into insulin-producing cells *in vitro*. Chin Med J (Engl) 2007; 120(9): 771-6.
11- Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Exp Hematol 1976; 4(5): 267-74.
12- Sun S, Guo Z, Xiao X, Liu B, Liu X, Tang PH, *et al*. Isolation of mouse marrow mesenchymal progenitors by a novel and reliable method. Stem Cells 2003; 21(5): 527-35.
13- Soleimani M, Nadri S. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse bone marrow. Nat Protoc 2009; 4(1): 102-6.
14- Schwarz EJ, Alexander GM, Prockop DJ, Azizi SA, *et al*. Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA: engraftment in a rat model of Parkinson disease. Hum Gene Ther 1999; 10(15): 2539-49.
15- Alhadlaq A, Mao JJ. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. Stem Cells Dev 2004; 13(4): 436-48.
16- Brighton CT, Hunt RM. Early histologic and ultrastructural changes in microvessels of periosteal callus. J Orthop Trauma 1997; 11(4): 244-53.
17- Meirelles Lda S, Nardi NB. Murine marrow-derived mesenchymal stem cell: isolation, in vitro expansion, and characterization. Br J Haematol 2003; 123(4): 702-11.
18- Peister A, Mellad JA, Larson BL, Hall BM, Gibson LF, Prockop DJ. Adult stem cells from bone marrow (MSCs) isolated from different strains of inbred mice vary in surface epitopes, rates of proliferation, and differentiation potential. Blood 2004; 103(5): 1662-8.
19- Eslaminejad MB, Nikmahzar A, Taghiyar L, Nadri S, Massumi M. Murine mesenchymal stem cells isolated by low density primary culture system. Dev Growth Differ 2006; 48(6): 361-70.
20- Tsai MS, Lee JL, Chang YJ, Hwang SM. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol. Hum Reprod 2004; 19(6): 1450-6.
21- De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, *et al*. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. Nat Biotechnol 2007; 25(1): 100-6.
22- Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal 'stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. Br J Haematol 2003; 121(2): 368-74.
23- Yu M, Xiao Z, Shen L, Li L. Mid-trimester fetal blood-derived adherent cells share characteristics similar to mesenchymal stem cells but full-term umbilical cord blood does not. Br J Haematol 2004; 124(5): 666-75.
24- Lee OK, Kuo TK, Chen WM, Lee KD, Hsieh SL, Chen TH. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. Blood 2004; 103(5): 1669-75.
25- Wang JF, Wang LJ, Wu YF, Xiang Y, Xie CG, Jia BB, *et al*. Mesenchymal stem/progenitor cells in human umbilical cord blood as support for *ex vivo* expansion of CD34(+) hematopoietic stem cells and for chondrogenic differentiation. Haematologica 2004; 89(7): 837-44.
26- Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. Stem Cells 2003; 21(1): 105-10.
27- Covas DT, Siufi JL, Silva AR, Orellana MD. Isolation and culture of umbilical vein mesenchymal stem cells. Braz J Med Biol Res 2003; 36(9): 1179-83.
28- Nadri S, Soleimani M. Comparative analysis of mesenchymal stromal cells from murine bone marrow and amniotic fluid. Cytotherapy 2007; 9(8): 729-37.
29- Maleki M, Parivar K, Nabiouni M, Yaghmaei P, Naji M. Isolation of mouse umbilical cord mesenchymal stem cells and its differentiation to lens fiber cells. JAUMS 2009; 9(2): 164-170.
30- Kadivar M , Darvishi M , Salehi Moghadam M . Isolation , culture and characterization of human

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

synovium derived mesenchymal stem cells. Cell Journal (Yakhteh) 2009; 11(2): 160-167.
31- Manochantr S, Tantrawatpan C, Kheolamai P, U-pratya Y, Supokawej A, Issaragrisil S. Isolation, characterization and neural differentiation potential of amnion derived mesenchymal stem cells. J Med Assoc Thai 2010; 93 Suppl 7: S183-91.
32- Nadri S, Soleimani M, Kiani J, Atashi A, Izadpanah R. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human eye conjunctiva stromal cells. Differentiation 2008; 76(3): 223-31.
33- Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. Biol Reprod 2009; 80(6): 1136-45.
34- Pourhabibi Zarandi N, Attar A, Khosravi M, Monabatti A. Serum-Free Isolation of Adipose Tissue Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. Cell Journal (Yakhteh) 2010; 12(1).
35- Kinashi T, St Pierre Y, Springer TA. Expression of glycophosphatidylinositol-anchored and -non-anchored isoforms of vascular cell adhesion molecule 1 in murine stromal and endothelial cells. J Leukoc Biol 1995; 57(1): 168-73.
36- Schrepfer S, Deuse T, Lange C, Katzenberg R, Reichenspurner H, Robbins RC, *et al*. Simplified protocol to isolate, purify, and culture expand mesenchymal stem cells. Stem Cells Dev 2007; 16(1): 105-7.
37- Huss R. Perspectives on the morphology and biology of CD34-negative stem cells. J Hematother Stem Cell Res 2000; 9(6): 783-93.
38- Brusnahan SK, McGuire TR, Jackson JD, Lane JT, Garvin KL, O'Kane BJ. Human blood and marrow side population stem cell and Stro-1 positive bone marrow stromal cell numbers decline with age, with an increase in quality of surviving stem cells: correlation with cytokines. Mech Ageing Dev 2010; 131(11-12): 718-22.
39- Gronthos S, Simmons PJ. The growth factor requirements of STRO-1-positive human bone marrow stromal precursors under serum-deprived conditions *in vitro*. Blood 1995; 85(4): 929-40.
40- Xiao Y, Mareddy S, Crawford R. Clonal characterization of bone marrow derived stem cells and their application for bone regeneration. Int J Oral Sci 2010; 2(3): 127-35.
41- Martinez C, Hofmann TJ, Marino R, Dominici M, Horwitz EM. Human bone marrow mesenchymal stromal cells express the neural ganglioside GD2: a novel surface marker for the identification of MSCs. Blood 2007; 109(10): 4245-8.
42- Gang EJ, Bosnakovski D, Figueiredo CA, Visser JW, Perlingeiro RC. SSEA-4 identifies mesenchymal stem cells from bone marrow. Blood 2007; 109(4): 1743-51.
43- Modderman WE, Vrijheid-Lammers T, Löwik CW, Nijweide PJ. Removal of hematopoietic cells and macrophages from mouse bone marrow cultures: isolation of fibroblastlike stromal cells. Exp Hematol 1994; 22(2): 194-201.
44- Falla N, Van Vlasselaer, Bierkens J, Borremans B, Schoeters G, Van Gorp U. Characterization of a 5-fluorouracil-enriched osteoprogenitor population of the murine bone marrow. Blood 1993; 82(12): 3580-91.
45- Van Vlasselaer P, Falla N, Snoeck H, Mathieu E. Characterization and purification of osteogenic cells from murine bone marrow by two-color cell sorting using anti-Sca-1 monoclonal antibody and wheat germ agglutinin. Blood 1994; 84(3): 753-63.
46- Wang QR, Wolf NS. Dissecting the hematopoietic microenvironment. VIII. Clonal isolation and identification of cell types in murine CFU-F colonies by limiting dilution. Exp Hematol 1990; 18(4): 355-9.
47- Nadri S, Soleimani M. Isolation murine mesenchymal stem cells by positive selection. *In Vitro* Cell Dev Biol Anim 2007; 43(8-9): 276-82.
48- Tropel P, Noël D, Platet N, Legrand P, Benabid AL, Berger F. Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from adult mouse bone marrow. Exp Cell Res 2004; 295(2): 395-406.
49- Wan C, He Q, McCaigue M, Marsh D, Li G. Nonadherent cell population of human marrow culture is a complementary source of mesenchymal stem cells (MSCs). J Orthop Res 2006; 24(1): 21-8.
50- Majumdar MK, Thiede MA, Mosca JD, Moorman M, Gerson SL. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. J Cell Physiol 1998; 176(1): 57-66.
51- Phinney DG. Building a consensus regarding the nature and origin of mesenchymal stem cells. J Cell Biochem Suppl 2002; 38: 7-12.
52- Mohammadi Y, Mirzadeh H, Moztarzadeh Fath E, Soleymani M, Jabari E. Design and Fabrication of Biodegradable Porous Chitosan/Gelatin/ Tricalcium Phosphate Hybrid Scaffolds for Tissue Engineering, Iranian Journal of Polymer Science and Technology 2007; 20 (3): 297-308.
53- Arinzeh TL, Peter SJ, Archambault MP, van den Bos C, Gordon S, Kraus K, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cells regenerate bone in a critical-sized canine segmental defect. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(10): 1927-35.
54- Ifkovits JL, Sundararaghavan HG, Burdick JA. Electrospinning fibrous polymer scaffolds for tissue engineering and cell culture. J Vis Exp 2009(32). pii: 1589
55- Liao S, Murugan R, Chan CK, Ramakrishna S. Processing nanoengineered scaffolds through electrospinning and mineralization suitable for biomimetic bone tissue engineering. J Mech Behav Biomed Mater 2008; 1(3): 252-60.
56- Li WJ, Tuli R, Okafor C, Derfoul A, Danielson KG, Hall DJ, *et al*. A three-dimensional nanofibrous scaffold for cartilage tissue engineering using human mesenchymal stem cells. Biomaterials 2005; 26(6): 599-609.
57- Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, *et al*. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. Circulation 2000; 102(4): 399-404.
58- Kazemnejad S, Allameh A, Gharehbaghian A, Soleimani M, Amirizadeh N, Jazayeri M. Efficient replacing of fetal bovine serum with human platelet releasate during propagation and differentiation of human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

to functional hepatocyte-like cells. Vox Sang 2008; 95(2): 149-58.
59- Wu W, Allen R, Gao J, Wang Y. Artificial Niche Combining Elastomeric Substrate and Platelets Guides Vascular Differentiation of Bone Marrow Mononuclear Cells. Tissue Eng Part A 2011; 17(15-16): 1979-92.
60- Li C, Zheng Y, Wang X, Xia W, Wang X, Gao H, *et al*. Bone marrow-derived stem cells contribute skin regeneration in skin and soft tissue expansion. J Cell Physiol 2011; 226(11): 2834-40.
61- Costa-Pinto AR, Correlo VM, Sol PC, Bhattacharya M, Srouji S, Livne E, *et al*. Chitosan-poly(butylene succinate) scaffolds and human bone marrow stromal cells induce bone repair in a mouse calvaria model. J Tissue Eng Regen Med 2011.
62- Rada T, Santos TC, Marques AP, Correlo VM, Frias AM, Castro AG, *et al*. Osteogenic differentiation of two distinct subpopulations of human adipose-derived stem cells: an *in vitro* and *in vivo* study. J Tissue Eng Regen Med 2011.
63- Moby V, Labrude P, Kadi A, Bordenave L, Stoltz JF, Menu P. Polyelectrolyte multilayer film and human mesenchymal stem cells: an attractive alternative in vascular engineering applications. J Biomed Mater Res A 2011; 96(2): 313-9.
64- Nayak TR, Jian L, Phua LC, Ho HK, Ren Y, Pastorin G. Thin films of functionalized multiwalled carbon nanotubes as suitable scaffold materials for stem cells proliferation and bone formation. ACS Nano 2011; 4(12): 7717-25.
65- Bilousova G, Hyun Jun D, King KB, Delanghe S, Chick WS, Torchia EC, *et al*. Osteoblasts Derived from Induced Pluripotent Stem Cells form Calcified Structures in Scaffolds both *in vitro* and *in vitro*. Stem Cells 2010.
66- Suşman S, Soriţău O, Rus-Ciucă D, Tomuleasa C, Pop VI, Mihu CM. Placental stem cell differentiation into islets of Langerhans-like glucagon-secreting cells. Rom J Morphol Embryol 2010; 51(4): 733-8.
67- Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Sugito T, Yoshimi R, Nagasaka T, *et al*. A feasibility of useful cell-based therapy by bone regeneration with deciduous tooth stem cells, dental pulp stem cells, or bone-marrow-derived mesenchymal stem cells for clinical study using tissue engineering technology. Tissue Eng Part A 2010; 16(6): 1891-900.
68- Baba S, Inoue T, Hashimoto Y, Kimura D, Ueda M, Sakai K, *et al*. Effectiveness of scaffolds with pre-seeded mesenchymal stem cells in bone regeneration - Assessment of osteogenic ability of scaffolds implanted under the periosteum of the cranial bone of rats. Dent Mater J 2010; 29(6): 673-81.
69- Wong VW, Rustad KC, Galvez MG, Neofyotou E, Glotzbach JP, Januszyk M, *et al*. Engineered pullulan-collagen composite dermal hydrogels improve early cutaneous wound healing. Tissue Eng Part A 2011; 17(5-6): 631-44.
70- Taylor JA. Bilateral orbitozygomatic reconstruction with tissue-engineered bone. J Craniofac Surg 2010; 21(5): 1612-4.
71- Eckert CE, Mikulis BT, Gottlieb D, Gerneke D, LeGrice I, Padera RF, *et al*. Three-dimensional quantitative micromorphology of pre- and post-implanted engineered heart valve tissues. Ann Biomed Eng 2011; 39(1): 205-22.
72- Centola M, Rainer A, Spadaccio C, De Porcellinis S, Genovese JA, Trombetta M. Combining electrospinning and fused deposition modeling for the fabrication of a hybrid vascular graft. Biofabrication 2010; 2(1): 014102.
73- Ahmed TA, Giulivi A, Griffith M, Hincke M. Fibrin glues in combination with mesenchymal stem cells to develop a tissue-engineered cartilage substitute. Tissue Eng Part A 2010; 17(3-4): 323-35.
74- Tran CT, Gargiulo C, Thao HD, Tuan HM, Filgueira L, Michael Strong D. Culture and differentiation of osteoblasts on coral scaffold from human bone marrow mesenchymal stem cells. Cell Tissue Bank 2011; 12(4):247-61.
75- Gruene M, Deiwick A, Koch L, Schlie S, Unger C, Hofmann N, *et al*. Laser Printing of Stem Cells for Biofabrication of Scaffold-Free Autologous Grafts. Tissue Eng Part C Methods 2010.
76- Spadaccio C, Rainer A, Centola M, Trombetta M, Chello M, Lusini M, *et al*. Heparin-releasing scaffold for stem cells: a differentiating device for vascular aims. Regen Med 2010; 5(4): 645-57.
77- Guilak F, Estes BT, Diekman BO, Moutos FT, Gimble JM. Nicolas Andry Award: Multipotent adult stem cells from adipose tissue for musculoskeletal tissue engineering. Clin Orthop Relat Res 2010; 468(9): 2530-40.
78- Park SH, Gil ES, Kim HJ, Lee K, Kaplan DL. Relationships between degradability of silk scaffolds and osteogenesis. Biomaterials 2010; 31(24): 6162-72.
79- Gastaldi G, Asti A, Scaffino MF, Visai L, Saino E, Cometa AM, *et al*. Human adipose-derived stem cells (hASCs) proliferate and differentiate in osteoblast-like cells on trabecular titanium scaffolds. J Biomed Mater Res A 2010; 94(3): 790-9.
80- Akahane M, Shigematsu H, Tadokoro M, Ueha T, Matsumoto T, Tohma Y, *et al*. Scaffold-free cell sheet injection results in bone formation. J Tissue Eng Regen Med 2010; 4(5): 404-11.
81- Tian H, Bharadwaj S, Liu Y, Ma PX, Atala A, Zhang Y. Differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into bladder cells: potential for urological tissue engineering. Tissue Eng Part A 2010; 16(5): 1769-79.
82- Ingenito EP, Sen E, Tsai LW, Murthy S, Hoffman A. Design and testing of biological scaffolds for delivering reparative cells to target sites in the lung. J Tissue Eng Regen Med 2010; 4(4): 259-72.
83- Arrigoni E, Lopa S, de Girolamo L, Stanco D, Brini AT. Isolation, characterization and osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells: from small to large animal models. Cell Tissue Res 2009; 338(3): 401-11.
84- Tian H, Bharadwaj S, Liu Y, Ma H, Ma PX, Atala A, *et al*. Myogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells on a 3D nano fibrous scaffold for bladder tissue engineering. Biomaterials 2010; 31(5): 870-7.
85- Ben-David D, Kizhner T, Livne E, Srouji S. A tissue-like construct of human bone marrow MSCs composite scaffold support *in vivo* ectopic bone formation. J

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

Tissue Eng Regen Med 2010; 4(1): 30-7.
86- Yoshimi R, Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Abe A, Nagasaka T, *et al*. Self-assembling peptide nanofiber scaffolds, platelet-rich plasma, and mesenchymal stem cells for injectable bone regeneration with tissue engineering. J Craniofac Surg 2009; 20(5): 1523-30.
87- Vindigni V, Cortivo R, Iacobellis L, Abatangelo G, Zavan B. Hyaluronan benzyl ester as a scaffold for tissue engineering. Int J Mol Sci 2009; 10(7): 2972-85.
88- Juffroy O, Noël D, Delanoye A, Viltart O, Wolowczuk I, Verwaerde C. Subcutaneous graft of D1 mouse mesenchymal stem cells leads to the formation of a bone-like structure. Differentiation 2009; 78(4): 223-31.
89- Breyner NM, Hell RC, Carvalho LR, Machado CB, Peixoto Filho IN, Valério P, *et al*. Effect of a three-dimensional chitosan porous scaffold on the differentiation of mesenchymal stem cells into chondrocytes. Cells Tissues Organs 2010; 191(2): 119-28.
90- Costa-Pinto AR, Correlo VM, Sol PC, Bhattacharya M, Charbord P, Delorme B, *et al*. Osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells seeded on melt based chitosan scaffolds for bone tissue engineering applications. Biomacromolecules 2009; 10(8): 2067-73.
91- Panetta NJ, Gupta DM, Quarto N, Longaker MT. Mesenchymal cells for skeletal tissue engineering. Panminerva Med 2009; 51(1): 25-41.
92- D'Alessandro D, Battolla B, Trombi L, Barachini S, Cascone MG, Bernardini N, *et al*. Embedding methods for poly(L-lactic acid) microfiber mesh/human mesenchymal stem cell constructs. Micron 2009; 40(5-6): 605-11.
93- Martins AM, Pham QP, Malafaya PB, Raphael RM, Kasper FK, Reis RL, *et al*. Natural stimulus responsive scaffolds/cells for bone tissue engineering: influence of lysozyme upon scaffold degradation and osteogenic differentiation of cultured marrow stromal cells induced by CaP coatings. Tissue Eng Part A 2009; 15(8): 1953-63.
94- Keskar V, Marion NW, Mao JJ, Gemeinhart RA. *In vitro* evaluation of macroporous hydrogels to facilitate stem cell infiltration, growth, and mineralization. Tissue Eng Part A 2009; 15(7): 1695-707.
95- Moioli EK, Clark PA, Chen M, Dennis JE, Erickson HP, Gerson SL, *et al*. Synergistic actions of hematopoietic and mesenchymal stem/progenitor cells in vascularizing bioengineered tissues. PLoS One 2008; 3(12): e3922.
96- Ciocca L, De Crescenzio F, Fantini M, Scotti R. CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: a pilot study. Comput Med Imaging Graph 2009; 33(1): 58-62.
97- Yoshikawa H, Tamai N, Murase T, Myoui A. Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering. J R Soc Interface 2009; 6 Suppl 3: S341-8.
98- Li H, Yan F, Lei L, Li Y, Xiao Y. Application of autologous cryopreserved bone marrow mesenchymal stem cells for periodontal regeneration in dogs. Cells Tissues Organs 2009; 190(2): 94-101.
99- Kwan MD, Slater BJ, Wan DC, Longaker MT. Cell-based therapies for skeletal regenerative medicine. Hum Mol Genet 2008; 17(R1): R93-8.
100- Jäger M, Fischer J, Dohrn W, Li X, Ayers DC, Czibere A. Dexamethasone modulates BMP-2 effects on mesenchymal stem cells *in vitro*. J Orthop Res 2008; 26(11): 1440-8.
101- Rooney GE, Moran C, McMahon SS, Ritter T, Maenz M, Flügel A, *et al*. Gene-modified mesenchymal stem cells express functionally active nerve growth factor on an engineered poly lactic glycolic acid (PLGA) substrate. Tissue Eng Part A 2008; 14(5): 681-90.
102- Olivo C, Alblas J, Verweij V, Van Zonneveld AJ, Dhert WJ, Martens AC. *In vivo* bioluminescence imaging study to monitor ectopic bone formation by luciferase gene marked mesenchymal stem cells. J Orthop Res 2008; 26(7): 901-9.
103- Kanczler JM, Ginty PJ, Barry JJ, Clarke NM, Howdle SM, Shakesheff KM, *et al*. The effect of mesenchymal populations and vascular endothelial growth factor delivered from biodegradable polymer scaffolds on bone formation. Biomaterials 2008; 29(12): 1892-900.
104- Kazemnejad S, Allameh A, Soleimani M, Gharehbaghian A, Mohammadi Y, Amirizadeh N, *et al*. Development of a novel three-dimensional biocompatible nanofibrous scaffold for the expansion and hepatogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. Iranian Journal of Biotechnology 2007; 5(4): 201-211.
105- Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchi A, Khoshzaban A, Keshel SH, *et al*. Secondary repair of alveolar clefts using human mesenchymal stem cells. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009; 108(2): e1-6.
106- Justesen J, Stenderup K, Kassem MS. Kassem, [Mesenchymal stem cells. Potential use in cell and gene therapy of bone loss caused by aging and osteoporosis]. Ugeskr Laeger 2001; 163(40): 5491-5.
107- Battiwalla M, Hematti P. Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. Cytotherapy 2009; 11(5): 503-15.
108- Bonfield TL, Nolan Koloze MT, Lennon DP, Caplan AI. Defining human mesenchymal stem cell efficacy *in vivo*. J Inflamm (Lond) 2010; 7: 51.
109- Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, Marx JC, Neel MD, McNall RY, *et al*. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(13): 8932-7.
110- Sasaki M, Honmou O, Akiyama Y, Uede T, Hashi K, Kocsis JD. Transplantation of an acutely isolated bone marrow fraction repairs demyelinated adult rat spinal cord axons. Glia 2001; 35(1): 26-34.
111- Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, *et al*. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(4): 2199-204.
112- Schindehütte J, Paulus W, Mansouri A. [Stem cell therapy in Parkinson disease]. Pharm Unserer Zeit 2006; 35(3): 250-4.
113- Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang L, Xu YX, Gautam SC,

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

et al. Intravenous administration of human bone marrow stromal cells induces angiogenesis in the ischemic boundary zone after stroke in rats. Circ Res 2003; 92(6): 692-9.
114- Suzuki A, Zheng YW, Kaneko S, Onodera M, Fukao K, Nakauchi H, *et al*. Clonal identification and characterization of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver. J Cell Biol 2002; 156(1): 173-84.
115- Huang S, Yam H, Pang C, Chen M, Gong Z, Zeng F, *et al*. [The expression of human specific proteins in liver tissue of chimeric goats engrafted with human hematopoitic stem cells]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002; 82(13): 894-8.
116- O'Donoghue K, Fisk NM. Fetal stem cells. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18(6): 853-75.
117- Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, *et al*. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. Nat Med 2000; 6(11): 1229-34.
118- Kazemnejad S, Allameh A, Soleimani M, Gharehbaghian A, Mohammadi Y, Amirizadeh N, *et al*. Biochemical and molecular characterization of hepatocyte-like cells derived from human bone marrow mesenchymal stem cells on a novel three-dimensional biocompatible nanofibrous scaffold. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24(2): 278-87.
119- Stock P, Staege MS, Müller LP, Sgodda M, Völker A, Volkmer I, *et al*. Hepatocytes derived from adult stem cells. Transplant Proc 2008; 40(2): 620-3.
120- Allameh A, Esmaeli S, Kazemnejad S, Soleimani M. Differential expression of glutathione S-transferases P1-1 and A1-1 at protein and mRNA levels in hepatocytes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells. Toxicol *In Vitro* 2009; 23(4): 674-9.
121- Raucy JL, Mueller L, Duan K, Allen SW, Strom S, Lasker JM. Expression and induction of CYP2C P450 enzymes in primary cultures of human hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302(2): 475-82.
122- Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K, *et al*. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. J Craniomaxillofac Surg 2003; 31(1): 27-33.
123- Shayesteh YS, Khojasteh A, Soleimani M, Alikhasi M, Khoshzaban A, Ahmadbeigi N. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a beta-tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 106(2): 203-9.
124- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, *et al*. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284(5411): 143-7.
125- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. J Bone Joint Surg Am 2002; 84-A(6): 1032-44.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]

Review Article

Mesenchymal stem cell; biology, application and its role in regenerative medicine

Dehghani Fard A.[1], Saki N.[2], Ahmadvand M.[3], Mahmoodinia Maymand M.[4], Mosahebi Mohammadi M.[1], Soleimani M.[1]

[1]*Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
[2]*Research Center of Thalassemia & Hemoglobinopathy, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran*
[3]*Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran*
[4]*Sarem Hospital Stem Cell Research Center, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Mesenchymal Stem Cells have extensive potential to proliferate and differentiate into different cell lineages. Their differentiation capability *in vivo* and *in vitro* makes them ideal tools for tissue engineering and regenerative medicine.

Materials and Methods

In the present study more than 100 recent published articles which are about isolation, culture and differentiation of MSCs were reviewed for application of MSC in regenerative medicine and tissue engineering.

Results

Clinical applications of MSCs seem to be in two distinctive lines: bio-scaffold design without immunological responses as well as multipotent stem cell without clinical obstacles.

Conclusions

MSCs due to their capacity of self-renewability, multilineage differentiation and immune modulatory effects are of great therapeutic potential for cell and gene therapy of congenital and degenerative disorders.

Key words: Mesenchymal Stem Cells, Medicine, Tissue Engineering
Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012; 8(4):306-320

Received: 12 May 2011
Accepted: 26 Oct 2011

Correspondence: Soleimani M, PhD of Hematology. Assistant Professor of Tarbiat Modares University
P.O.Box: 14115-111, Tehran, Iran.Tel: (+9821) 88011001; Fax: (+9821)88013030
E-mail: *soleimani.masoud@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-12-07]