

# بررسی اثر تزریق همزمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و فیبروبلاست‌های پوستی اتولوگ بر سنتز کلاژن در مدل زخم پوستی موش‌های مبتلا به دیابت

## خلاصه

زمینه و هدف: دیابت یکی از مهمترین عوامل زمینه‌ساز برای ایجاد زخم‌های مزمن است. یکی از چالش‌های اصلی ترمیم در زخم‌های مزمن، اختلال در سنتز کلاژن همراه است. این مطالعه با هدف بررسی اثر تزریق همزمان سلول بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BM-MSCs) و فیبروبلاست پوستی اتولوگ (به‌عنوان سلول‌های اصلی ترشح‌کننده کلاژن)، بر میزان سنتز و ذخیره‌ی کلاژن در مدل زخم پوستی موش‌های مبتلا به دیابت انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، موش‌های مدل دیابتی به کمک تزریق STZ ایجاد شده و سپس به چهار گروه تقسیم شدند: گروه تزریق BM-MSCs، گروه تزریق فیبروبلاست، گروه تیمار همزمان با BM-MSCs و فیبروبلاست، کنترل (گروه بدون تیمار) میزان سنتز و ذخیره‌ی کلاژن با استفاده از رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که گروه تزریق همزمان BM-MSCs و فیبروبلاست بیشترین میزان سنتز و ذخیره‌ی کلاژن را داشت. پس از آن به ترتیب، گروه تزریق BM-MSCs به تنهایی، گروه تزریق فیبروبلاست به تنهایی و در نهایت گروه کنترل کمترین میزان کلاژن را نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** تزریق همزمان BM-MSCs و فیبروبلاست پوستی اتولوگ می‌تواند به‌عنوان یک روش مؤثر در بهبود ترمیم زخم‌های پوستی در بیماران دیابتی مورد توجه قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** ترمیم، زخم مزمن، سلول بنیادی مزانشیمی، فیبروبلاست پوستی اتولوگ، کلاژن

شقایق غلامی<sup>۱</sup>

مسعود حبیبی<sup>۲</sup>

اعظم کوهکن<sup>۳</sup>

علیرضا پرتوآذر<sup>۴</sup>

ناهد نصیری<sup>۵</sup>

۱. دانشکده علوم و فناوری نوین زیستی دانشگاه علم و فرهنگ، تهران، ایران

۲. گروه پژوهشی پزشکی بازساختی و زیست فناوری در ترمیم زخم، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یار، سازمان جهاددانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. پژوهشگاه رویان، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری جهاددانشگاهی، گروه تحقیقات پایه و جمعیتی بیماری‌های غیرواگیر، تهران، ایران

۴. مرکز تحقیقات طب تجربی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵. گروه پژوهشی لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یار، سازمان جهاددانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: اعظم کوهکن تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۲۹۱۵  
پست الکترونیکی: azamkouhkan@yahoo.com

نویسنده مسئول: ناهید نصیری تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۲۹۱۵  
پست الکترونیکی: anahid.1333@yahoo.com

## مقدمه

باعث تمایز فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها شده و در انقباض زخم و بازسازی بافت نقش مؤثری ایفا می‌کند. یکی دیگر از فاکتورهای مهم، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) است که توسط MSCs ترشح شده و باعث افزایش تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها به محل زخم می‌شود. این فاکتور همچنین تولید کلاژن و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی (ECM) را تحریک کرده و در روند ترمیم زخم نقش مهمی ایفا می‌کند. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) نیز با افزایش آنژیوژنز و بهبود خون‌رسانی به بافت آسیب‌دیده، تأمین اکسیژن و مواد مغذی مورد نیاز فیبروبلاست‌ها را تسهیل می‌کند که برای عملکرد آن‌ها ضروری است (۸). علاوه بر این، MSCs با ترشح فاکتورهای ضدالتهابی مانند IL-10 و  $TGF-\beta$ ، التهاب مزمن را کاهش داده و از تأثیرات منفی آن بر عملکرد فیبروبلاست‌ها جلوگیری می‌کنند. التهاب مزمن می‌تواند فرآیند ترمیم زخم را مختل کرده و بهبود زخم را به تأخیر بیندازد، بنابراین کنترل آن نقش کلیدی در ترمیم دارد (۹).

MSCs با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ سلولی نیز نقش مهمی در تنظیم عملکرد فیبروبلاست‌ها ایفا می‌کنند. این مسیرها بر تکثیر، تمایز و فعالیت فیبروبلاست‌ها تأثیر گذاشته و در فرآیند ترمیم بافتی نقش حیاتی دارند. یکی از مسیرهای مهم، مسیر  $TGF-\beta$ /Smad است که نقش کلیدی در تولید کلاژن و تمایز فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها دارد. MSCs با فعال‌سازی این مسیر، تولید اجزای ماتریکس خارج سلولی (ECM) را تقویت کرده و فرآیند بازسازی بافت را بهبود می‌بخشند. علاوه بر این، مسیر  $Wnt/\beta$ -catenin نیز در تنظیم تکثیر و تمایز فیبروبلاست‌ها نقش دارد. MSCs با تعدیل این مسیر، تکثیر سلولی را کنترل کرده و موجب تنظیم عملکرد فیبروبلاست‌ها در روند ترمیم زخم می‌شوند (۱۰).

ترکیب این دو نوع سلول می‌تواند اثرات سینرژیک در بهبود زخم ایجاد کند. با این حال، تا کنون مطالعه‌ای که مستقیماً به بررسی اثرات همزمان تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی و فیبروبلاست‌ها بر ترمیم زخم‌های پوستی در شرایط دیابتی پرداخته باشد، وجود ندارد. این مطالعه با هدف ارزیابی اثر تزریق همزمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و فیبروبلاست‌های پوستی اتولوگ بر میزان سنتز و ذخیره‌ی کلاژن در مدل زخم پوستی موش‌های مبتلا به دیابت طراحی شد. نتایج این مطالعه می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مؤثر در ترمیم زخم و توسعه‌ی روش‌های درمانی نوین برای بیماران دیابتی کمک کند.

## مواد و روش‌ها

## حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه از ۲۵ موش نر نژاد سوری (NMRI) با سن ۸-۶ هفته

زخم‌های پوستی به‌ویژه در بیماران مبتلا به دیابت، یکی از چالش‌های مهم در حوزه‌ی پزشکی و سلامت هستند. دیابت با ایجاد اختلال در فرآیندهای التهابی، آنژیوژنز و بازسازی بافتی، منجر به تأخیر در بهبود زخم و افزایش خطر عفونت می‌شود (۱). یکی از مکانیسم‌های اصلی این اختلال، کاهش سنتز و تجمع کلاژن در ماتریکس خارج سلولی است. کلاژن به‌عنوان یکی از اجزای کلیدی بافت همبند، نقش اساسی در حفظ ساختار و عملکرد بافت‌های آسیب‌دیده ایفا می‌کند. در بیماران دیابتی، اختلال در تولید کلاژن و تجزیه‌ی بیش‌ازحد آن توسط آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs)، منجر به تشکیل بافت گرانولاسیون ضعیف و بهبود ناقص زخم می‌شود (۲). در سال‌های اخیر، سلول‌درمانی به‌ویژه استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و فیبروبلاست‌ها، به‌عنوان یک راهکار نویدبخش در بهبود زخم‌های مزمن مطرح شده است (۳،۴). سلول‌های بنیادی مزانشیمی با توانایی تمایز به انواع سلول‌های بافتی و ترشح فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های ضدالتهابی، نقش مهمی در تعدیل پاسخ التهابی و تحریک بازسازی بافت ایفا می‌کنند (۵). از سوی دیگر، فیبروبلاست‌ها به‌عنوان سلول‌های اصلی تولیدکننده‌ی کلاژن و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی، در فرآیند ترمیم زخم نقش کلیدی دارند (۶).

MSCs به‌عنوان سلول‌های چندتوان<sup>۱</sup> با توانایی تمایز به انواع سلول‌های مزانشیمی (مانند استئوبلاست‌ها<sup>۲</sup>، کندروسیت‌ها<sup>۳</sup>، سلول‌های چربی) و همچنین توانایی تعدیل پاسخ‌های ایمنی و التهابی، نقش مهمی در ترمیم بافت‌ها و بهبود زخم ایفا می‌کنند. در ساختار پوست، MSCs حضور دارند که با ترشح مجموعه‌ای از فاکتورهای رشد، نقش مهمی ایفا می‌کنند. این سلول‌ها می‌توانند در فرآیندهایی نظیر تکثیر، مهاجرت و آنژیوژنز (رگ‌زایی) شرکت کرده و ممکن است به سلول‌هایی مانند فیبروبلاست تمایز یابند. علاوه بر این، یکی از قابلیت‌های کلیدی آن‌ها در ترمیم زخم، تنظیم فعالیت و عملکرد فیبروبلاست‌ها است (۷).

MSCs با ترشح طیف وسیعی از فاکتورهای رشد و سایتوکین‌ها، عملکرد فیبروبلاست‌ها را تنظیم می‌کنند. این فاکتورها شامل فاکتور رشد تبدیل‌کننده‌ی بتا ( $TGF-\beta^4$ )، فاکتور رشد فیبروبلاست ( $FGF^5$ )، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ( $VEGF^6$ ) و اینترلوکین‌ها (IL-6, IL-10) می‌باشند.  $TGF-\beta$  یکی از مهم‌ترین فاکتورهای رشد ترشح‌شده توسط MSCs است که نقش کلیدی در تحریک فیبروبلاست‌ها برای تولید کلاژن و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی (ECM) دارد. این فاکتور همچنین

1. Multipotent cell
2. Osteoblasts
3. Chondrocytes
4. Transforming growth factor beta
5. Fibroblast growth factor
6. Vascular endothelial growth factor

از ۱۰-۷ روز، سلول‌های چسبنده به‌عنوان سلول‌های بنیادی مزانشیمی شناسایی و برای تزریق آماده شدند.

### فیبروبلاست‌های پوستی اتولوگ

نمونه‌های پوستی از ناحیه‌ی پشتی موش‌ها برداشته شد و پس از هضم آنزیمی با کلاژناز نوع IV، فیبروبلاست‌ها جدا و در محیط کشت DMEM حاوی ۱۰٪ FBS کشت داده شدند.

### ایجاد زخم پوستی

پس از القای دیابت و اطمینان از پایداری سطح گلوکز خون، موش‌ها تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) قرار گرفتند. ناحیه‌ی پشتی موش‌ها تراشیده و ضدعفونی شد. سپس با استفاده از قیچی استریل، یک زخم پوستی با قطر ۸ میلی‌متر ایجاد گردید.

### گروه‌بندی و تیمار

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند:

#### • گروه MSC

(تزریق سلول بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان به تنهایی): هر موش  $10^6 \times 4$  سلول بنیادی مزانشیمی به‌صورت تزریق موضعی در اطراف زخم دریافت کرد.

#### • گروه AF

(تزریق فیبروبلاست پوستی اتولوگ به تنهایی): هر موش  $10^6 \times 4$  سلول فیبروبلاست پوستی به‌صورت تزریق موضعی در اطراف زخم دریافت کرد.

#### • گروه MSC+AF

(گروه تزریق همزمان سلول بنیادی مزانشیمی و سلول فیبروبلاست پوستی اتولوگ):

هر موش تعداد  $10^6 \times 2$  سلول بنیادی مزانشیمی و تعداد  $10^6 \times 2$  سلول فیبروبلاست پوستی به‌صورت تزریق موضعی در اطراف زخم دریافت کرد.

#### • گروه Untreated

(گروه کنترل تحت تیمار با نرمالین سالین): هیچ تیمار سلولی دریافت نکرد و تنها نرمال سالین به‌عنوان کنترل منفی تزریق شد.

#### • گروه کنترل مثبت (Ctrl+)

موش‌های دیابتی و بدون ایجاد زخم، نمونه‌ی دست‌نخورده یا همان Intact که هیچ‌گونه زخمی در آنها ایجاد نشد. شکل ۱: مدل سازی دیابت با استفاده از تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) در موش‌ها

استفاده شد. موش‌ها در شرایط استاندارد (دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۶۰-۵۰٪ و چرخه‌ی نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. به تمام موش‌ها دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد داده شد.

### جداسازی و کشت سلول‌ها

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BM-MSCs) و فیبروبلاست‌های پوستی اتولوگ از موش‌ها جداسازی و در شرایط استاندارد کشت شدند.

برای استخراج سلول‌های فیبروبلاست پوستی اتولوگ از موش، ابتدا از پماد لیدوکائین-پریلوکائین به‌عنوان بی‌حس‌کننده موضعی و سپس از ترکیب کتامین و زایلازین به‌صورت درون صفاقی برای بیهوشی استفاده شد. پس از بیهوشی، موی ناحیه پشت گردن موش تراشیده و با الکل ضدعفونی شد. سپس، قطعه‌ای از پوست (قطر حدود ۵ میلی‌متر) از ناحیه پشتی-قدامی نزدیک گردن برداشته شد و پس از ضدعفونی با الکل، به فالکون حاوی محیط کشت منتقل گردید و به آزمایشگاه کشت سلول انتقال یافت. موش‌ها تا زمان به‌هوش آمدن کامل روی هات‌استیج (۳۷ درجه سانتی‌گراد) گرم نگه داشته شدند و پس از ریکاوری به حیوان‌خانه منتقل شده و آب و غذا در اختیار آنها قرار گرفت.

برای جداسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی از مغز استخوان موش، موش‌ها با استنشاق  $CO_2$  کشته شدند و پوست آن‌ها با الکل ۷۰٪ ضدعفونی شد. استخوان‌های فمور و تیبیا با ابزار استریل جدا شده، بافت‌های نرم اطراف آن‌ها حذف و با الکل شسته شد. سپس استخوان‌ها در فالکون حاوی محیط کشت قرار گرفته و برای کشت سلولی به آزمایشگاه منتقل شدند.

### القای دیابت

برای القای دیابت در موش‌ها، استرپتوزوتوسین (STZ) به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت درون صفاقی (Intraperitoneal) تزریق شد. STZ در بافر سیترات (pH ۴.۵) حل شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق، سطح گلوکز خون از طریق نمونه‌گیری از ورید دمی اندازه‌گیری شد. موش‌هایی که سطح گلوکز خون ناشتای آن‌ها بالای ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، به‌عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند و وارد مطالعه شدند.

### جداسازی و کشت سلول‌ها

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BM-MSCs)

مغز استخوان از استخوان ران و درشت‌نی موش‌ها استخراج شد. سلول‌ها در محیط کشت DMEM/F12 حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاوی (FBS) و ۱٪ آنتی‌بیوتیک (پنی‌سیلین-استرپتومایسین) کشت داده شدند. پس

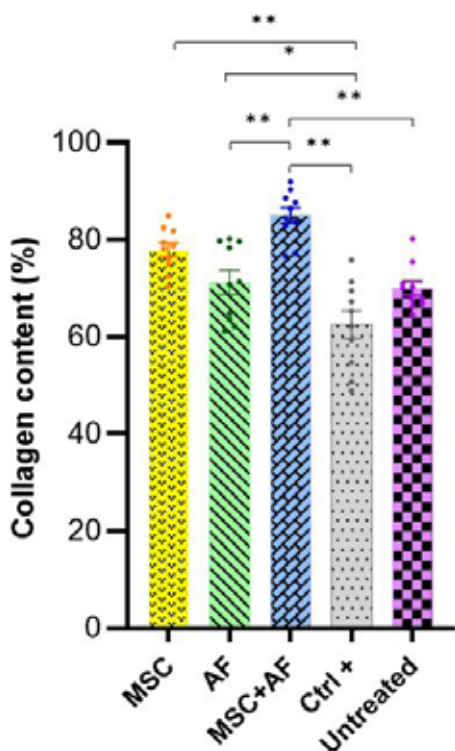
### یافته‌ها

نتایج رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم نشان داد که گروه تزریق همزمان MSC و فیبروبلاست بیشترین میزان سنتز و ذخیره‌ی کلاژن را داشت. در گروه تزریق MSC به تنهایی، میزان کلاژن نسبت به گروه تزریق همزمان کمتر بود اما همچنان بیشتر از گروه تزریق فیبروبلاست به تنهایی و گروه Untreated و گروه کنترل مثبت بود.

گروه کنترل مثبت، کمترین میزان کلاژن را نشان داد. این نتایج حاکی از اثر سینرژیک تزریق همزمان سلول بنیادی و فیبروبلاست در بهبود ترمیم زخم است.

### بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تزریق همزمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و فیبروبلاست‌های پوستی اتولوگ به‌طور معناداری باعث افزایش سنتز و ذخیره‌ی کلاژن در مدل زخم پوستی موش‌های مبتلا به دیابت می‌شود. این نتایج حاکی از اثر سینرژیک این دو نوع سلول در بهبود فرآیند ترمیم زخم است. در ادامه، مکانیسم‌های احتمالی این اثرات و نقش جداگانه‌ی هر یک از سلول‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.



نمودار ۱: نتایج میزان کلاژن در گروه‌های مختلف درمان با MSC، درمان با AF، درمان با MSC + AF، گروه کنترل مثبت (گروه بدون زخم) و گروه Untreated. نمودار بر اساس میانگین داده‌ها ± انحراف معیار رسم شده است. \* نشان دهنده‌ی اختلاف آماری بین گروه‌ها است. (\*  $P < 0.05$  و \*\*  $P < 0.01$ )

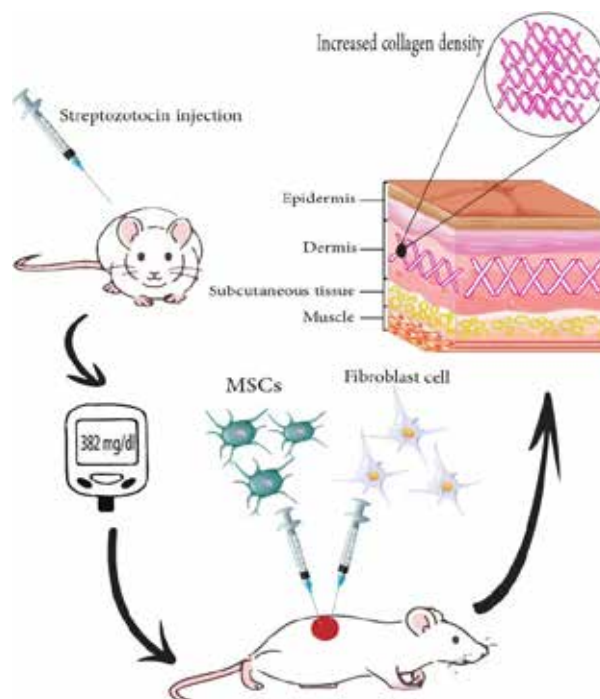
انجام شد. پس از تزریق، سطح گلوکز خون موش‌ها با استفاده از روش گلوکومتری اندازه‌گیری گردید. موش‌هایی که سطح گلوکز خون آن‌ها بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شده و وارد مطالعه شدند. سپس، بر اساس گروه‌بندی‌های تعیین‌شده، تیمارهای مورد نظر انجام شد. در ادامه، نمونه‌های بیوپسی با استفاده از روش رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم مورد بررسی قرار گرفتند.

### ارزیابی بافت‌شناسی

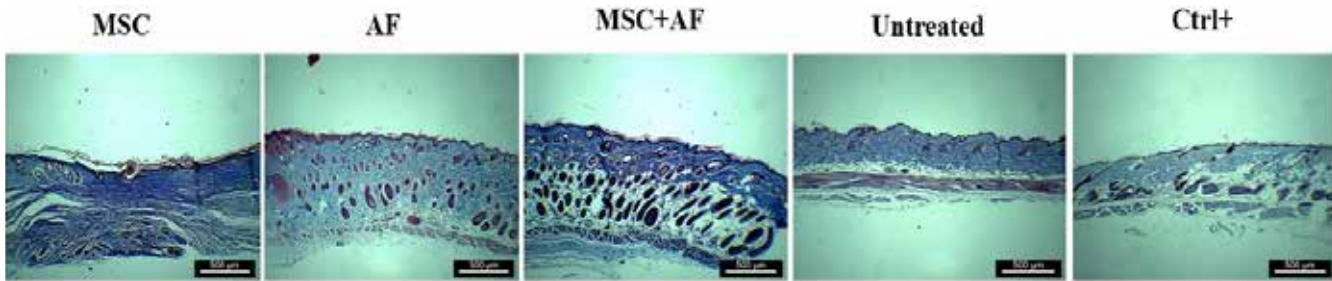
پس از ۱۴ روز، موش‌ها با تزریق بیش‌ازحد کتامین بیهوش شده و نمونه‌های بافتی از ناحیه‌ی زخم جمع‌آوری شد. نمونه‌ها در فرمالین ۱۰٪ فیکس شده و پس از پردازش بافتی، برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه شد. برای ارزیابی میزان سنتز و ذخیره‌ی کلاژن، از رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم استفاده شد. تصاویر با میکروسکوپ نوری بررسی و میزان کلاژن با استفاده از نرم‌افزار ImageJ کمی‌سازی شد.

### تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون ANOVA یک‌طرفه تحلیل شدند. مقادیر  $p$  کمتر از ۰.۰۵ به‌عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شدند.



شکل ۱: مدل‌سازی دیابت با استفاده از تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) در موش‌ها انجام شد. پس از تزریق، سطح گلوکز خون موش‌ها با استفاده از روش گلوکومتری اندازه‌گیری گردید. موش‌هایی که سطح گلوکز خون آن‌ها بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شده و وارد مطالعه شدند. سپس بر اساس گروه‌بندی‌های تعیین‌شده، تیمارهای مورد نظر انجام شد. در ادامه، نمونه‌های بیوپسی با استفاده از روش رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم مورد بررسی قرار گرفتند.



شکل ۲: تصاویر رنگ‌آمیزی Masson's Trichrome از میزان کلاژن در برش‌های پوستی پس از ترمیم زخم در گروه‌های آزمایشی (MSC , AF , MSC+AF , Untreated , Ctrl+) با بزرگنمایی ۴۰X تحت میکروسکوپ نوری بررسی شد و مقیاس اندازه‌گیری در تمامی تصاویر ۵۰۰ میکرومتر است.

گروه کنترل که هیچ تیمار سلولی دریافت نکرد، کمترین میزان سنتز و ذخیره‌ی کلاژن را نشان داد. این نتایج تأیید می‌کند که در شرایط دیابتی، فرآیند ترمیم زخم به‌طور طبیعی مختل شده و نیاز به مداخلات درمانی مانند سلول‌درمانی دارد (۱۵).

اگرچه نتایج این مطالعه امیدوارکننده است، اما محدودیت‌هایی نیز وجود دارد. اولاً، مدت زمان مطالعه کوتاه بود و اثرات بلندمدت تزریق سلول‌ها بررسی نشد. ثانیاً، مکانیسم‌های دقیق تعامل بین سلول‌های بنیادی و فیبروبلاست‌ها نیاز به بررسی‌های بیشتر در سطح مولکولی دارد. ثالثاً، استفاده از مدل حیوانی ممکن است به‌طور کامل شرایط بالینی در انسان را منعکس نکند.

بهبود حال برای توسعه‌ی این روش درمانی، مطالعات آینده باید بر روی بهینه‌سازی دوز و زمان تزریق سلول‌ها، بررسی اثرات بلندمدت و ارزیابی ایمنی این روش متمرکز شوند. همچنین، استفاده از روش‌های پیشرفته‌تر مانند مهندسی ژنتیک برای افزایش پتانسیل درمانی سلول‌ها می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که تزریق همزمان سلول بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و فیبروبلاست پوستی اتولوگ می‌تواند به‌عنوان یک روش مؤثر در بهبود ترمیم زخم‌های پوستی در بیماران دیابتی مورد توجه قرار گیرد. این یافته‌ها می‌تواند زمینه‌ساز تحقیقات بیشتر در زمینه‌ی سلول‌درمانی و کاربردهای بالینی آن باشد.

### تشکر و قدردانی

از تمامی همکاران پژوهش‌کننده‌ی ترمیم زخم و بافت یارا و همچنین مرکز تحقیقات طب تجربی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران که در انجام این مطالعه همکاری کردند، تشکر می‌شود.

اثرات همزمانی تزریق سلول‌های بنیادی و فیبروبلاست‌ها

تزریق همزمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی و فیبروبلاست‌های پوستی به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های مکملی را برای بهبود ترمیم زخم فعال می‌کند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ترشح فاکتورهای رشد مانند  $VEGF$ ،  $TGF-\beta$  و  $FGF$ ، باعث تحریک آنژیوژنز (تشکیل عروق جدید)، کاهش التهاب و افزایش تکثیر سلول‌های پوستی می‌شوند (۱۱). از سوی دیگر، فیبروبلاست‌ها به‌عنوان سلول‌های اصلی تولیدکننده‌ی کلاژن و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی، نقش مستقیمی در بازسازی بافت آسیب‌دیده ایفا می‌کنند (۱۲).

ترکیب این دو نوع سلول نه تنها باعث افزایش تولید کلاژن می‌شود، بلکه کیفیت و سازمان‌دهی ماتریکس خارج سلولی را نیز بهبود می‌بخشد.

### نقش جداگانه‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

در گروهی که تنها سلول‌های بنیادی مزانشیمی دریافت کردند، افزایش قابل توجهی در میزان کلاژن مشاهده شد. این اثر احتمالاً ناشی از توانایی سلول‌های بنیادی در تعدیل پاسخ التهابی و ترشح فاکتورهای رشد است که باعث تحریک فیبروبلاست‌های اندوژن و افزایش تولید کلاژن می‌شود (۱۳). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی ممکن است به‌طور مستقیم به سلول‌های مشابه فیبروبلاست تمایز یافته و در تولید ماتریکس خارج سلولی مشارکت کنند (۱۴).

### نقش جداگانه‌ی فیبروبلاست‌های پوستی

در گروهی که تنها فیبروبلاست‌های پوستی دریافت کردند، به نسب دو گروه قبل، به میزان کمتری افزایش در میزان کلاژن مشاهده شد. این نتایج نشان می‌دهد که فیبروبلاست‌ها به تنهایی نیز قادر به بهبود ترمیم زخم هستند، اما اثر آن‌ها در مقایسه با گروه تزریق همزمان سلول‌های بنیادی و فیبروبلاست‌ها کمتر است. این ممکن است به دلیل عدم وجود فاکتورهای رشد و سیگنال‌های ضدالتهابی باشد که توسط سلول‌های بنیادی ترشح می‌شوند و برای تحریک کامل فرآیند ترمیم ضروری هستند.

## References:

1. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
2. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1219-22.
3. Spence S, Gallicchio VS. Mesenchymal Stem Cell Therapy For Chronic Wound Healing. *Journal of Stem Cell Research*. 2022.
4. Nilforoushzadeh MA, Ashtiani HRA, Nickhah N, Fard M, Mahmoudbeyk M, Jahangiri F, et al. Application of dermal fibroblast cells in cell therapy of wound. *J Skin Stem Cell*. 2017;4:1-6.
5. Sanjari T, Hajjar T, Momeni-Moghaddam M. The Role of Mesenchymal Stem Cells in Skin Wound Healing. *Journal of Cell and Molecular Research*. 2015;7(2):70-5.
6. Cialdai F, Risaliti C, Monici M. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:958381.
7. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, Leroux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(2):142-9.
8. Ayala-Cuellar AP, Kang JH, Jeung EB, Choi KC. Roles of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration and Immunomodulation. *Biomol Ther (Seoul)*. 2019;27(1):25-33.
9. Soleymanejadian E, Pramanik K, Samadian E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: cytokines and factors. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(1):1-8.
10. Liu IM, Schilling SH, Wang X-F. Cooperation Between TGF- $\beta$  and Wnt Pathway Components in Regulating Mesenchymal Stem Cell Function. In: Jakowlew SB, editor. *Transforming Growth Factor- $\beta$  in Cancer Therapy, Volume I: Basic and Clinical Biology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 293-303.
11. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213(2):341-7.
12. Bainbridge P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*. 2013;22(8):407-8, 10-12.
13. Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One*. 2008;3(4):e1886.
14. Lee CH, Muioli EK, Mao JJ. Fibroblastic differentiation of human mesenchymal stem cells using connective tissue growth factor. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;2006:775-8.
15. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina*. 2021;57(10):1072.