

درمان آسیب‌های عضلانی با استفاده از سلول‌های بنیادی

فریبرز سهیلی^۱

دانشگاه دریانوردی و علوم دریایی چابهار دانشکده علوم-گروه زیست دریا

کد مقاله: ۹۵۰۲

تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۵/۰۷/۲۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۲/۰۱

چکیده

بازسازی عضلات اسکلتی، یک فرآیند پیچیده است که هنوز به طور کامل شناخته نشده است. سلول‌های ماهواره ای یا سلول‌های بنیادی عضله اسکلتی پس از ضربه فعال، تکثیر و به محل آسیب مهاجرت می‌کند. بسته به شدت ترومای عضلانی، سلول‌های ماهواره ای فعال شده، تارچه‌های عضلانی جدید چند هسته‌ای تشکیل و یا در تارچه‌های عضلانی آسیب دیده ادغام می‌شود. ریز محیط‌های خاص از سلول‌های ماهواره ای، کنام، رفتار خود را کنترل می‌کنند. کنام شامل اجزای مختلف است که حالت خفتگی سلول‌های ماهواره ای تا زمانی که فعال می‌شوند را حفظ می‌کند. به علاوه بر این، انواع زیادی از عوامل تحریک و مهار رشد مانند *TGF-β1* و *IGF-1* تنظیم فعالیت‌های سلول‌های ماهواره ای بر عهده دارند. سلول‌های ماهواره ای مشتق شده از دهنده قادر به بهبود بازسازی عضلانی هستند، اما مهاجرت آنها از طریق بافت عضله و از امتداد لایه‌های اندوتلیال است محدود است. کمتر از ۱٪ از دودمان سلولی، میوبلاست، روزهای اول پس از تزریق داخل عضلانی زنده می‌مانند. با این حال، طیف وسیعی از دیگر سلول‌های بنیادی چند توان عضلانی و سلول‌های بنیادی غیر مشتق از عضلات در بازسازی عضلات اسکلتی نقش دارد. این سلول‌های بنیادی می‌تواند نیش سلول‌های ماهواره ای را اشغال کند و پتانسیل زیادی برای درمان آسیب‌های عضلانی اسکلتی دارد. هدف از این بررسی است برای بحث در مورد عوامل کنام، فاکتورهای رشد، و سلول‌های بنیادی دیگر، که درگیر در بازسازی عضلات اسکلتی می‌باشد. دانش در مورد عوامل فعالیت سلول‌های ماهواره ای تنظیم و بازسازی عضلات اسکلتی را می‌توان برای بهبود درمان صدمات و بیماری‌های عضلانی استفاده می‌شود.

کلیدواژه: سلول‌های ماهواره ای، بازسازی عضلات اسکلتی، سلول‌های بنیادی

¹ Corresponding author

E-mail address: sohiligenetic@gmail.com

Postal Address: Chabahar Maritime University, Chabahar, Iran, 99717-56499

مقدمه

عضلات اسکلتی شامل سلول های بنیادی مزانشیم^۲، که همچنین به عنوان سلول های ماهواره ای^۳ (SC) شناخته شده است. این سلولها بین غشاء پلاسمای میوفیبریل و غشاء بازال قرار دارند. این سلول به طور معمول غیرفعال هستند و پس از تروما فعال، تکثیر، خود را تجدید و در نهایت به تارچه های عضلانی چند هسته ای تمایز پیدا می کنند. شناسایی اصلی SC در سال ۱۹۶۱ صورت گرفت. این فرضیه ارائه شده است که SC از باقی مانده میوبلاست جنینی سومایتها در حال توسعه هستند. چند مطالعات نشان داده اند که سلولهای اجدادی در موموتوم باعث ایجاد سلولهای ساتلایت می شود، اما هنوز معلوم نیست که آیا این سلولها تنها پیش ساز SC هستند. پس از تولد، SC به شدت تکثیر و نقش عمده ای در رشد ماهیچه های اسکلتی و بازسازی بسیاری از فرآیندهای نظارتی در بازسازی عضلات اسکلتی را بازی می کنند. عمدتاً میکرو فاکتورهای محیطی خاص از SC، کنام^۴، و بسیاری از عوامل رشد، نقش عمده ای بازی می کنند. کنام یک سلول در حقیقت مجموعه ای از عوامل فیزیکی و شیمیایی است که سلول را احاطه می کنند. در حقیقت می توان از کنام به عنوان ابرحجم چند بعدی که سلول را احاطه کرده است نام برد. اینکه چه عواملی کنام سلول های مزانشیم را تشکیل می دهند، یکی از مباحثی است که تحقیق در این زمینه را جذاب تر می کند. علاوه بر این، به نظر می رسد طیف گسترده ای از دیگر سلول های بنیادی چند توان^۵ در عضلات اسکلتی در ترمیم عضله نقش داشته باشد. هدف از این بررسی است برای بحث در مورد عواملی که تنظیم فعالیت های SC و بازسازی عضله اسکلتی، و نقش مناسب در بهبود آسیب های عضلانی اسکلتی و نقش دیگر سلولهای بنیادی است [۱-۳].

از طرفی آسیب های عضله اسکلتی می تواند ناشی از مکانیسم های متعددی باشد و شامل کوفتگی، ضربه، کشش، پارگی و یا ترکیبی از این مکانیسم ها باشد [۲-۵]. همچنین امکان آسیب عضله اسکلتی ممکن ناشی از پیامد غیر مستقیم تمرینات بیش از حد یا آسیب های مستقیم از قبیل ایسکمیا و اختلالات نورولوژیک یا تروما باشد [۸-۱۰]. آسیب های عضله اسکلتی بسیار شایع هستند و تقریباً بیش از ۳۵ تا ۵۰ درصد کل آسیب های ورزشی و کل تراژومی عضله اسکلتی را شامل می شود [۱۱-۱۵]. پیامدهای این

Mesenchymal stem cell^۲satellite cell^۳Niche^۴Multipotent^۵

آسیب‌ها برای ورزشکاران حرفه‌ای از قبیل انقباضات دردناک مزمن و آتروفی عضلات باعث نیاز به یک درمان و بهبود طولانی مدت، افزایش ریسک بازگشت آسیب‌ها و در بعضی موارد باعث محدود شدن توانایی‌های بیمار برای بازگشت به سطوح پایه یا قبل از آسیب دیدگی می‌شود [۱، ۶، ۱۷]. بنابراین بهبود این اثرات بارز نیازمند درمان‌های رایج و پیشرفته است.

اخیرا درمان این آسیب‌ها بوسیله استراحت، یخ و دیگر درمان‌های اختصاص داده شده شامل بکارگیری گرما موضعی، استفاده از داروهای استروئیدی و غیر استروئیدی و جراحی امکانپذیر است [۱-۴]. اما در بعضی موارد این درمان‌ها کاملا موثر نیستند. طی دهه گذشته یک پیشرفت پیچیده در توان بخشی، روش‌های بیومکانیک، سلول درمانی و مهندسی بافت با هدف افزایش اثر درمانی حاصل شده است. تحقیقات و پیشرفت در زمینه سلول درمانی و مهندسی بافت در حال افزایش به سوی جلو است. و درمان موفق باید بر اساس یک مفهوم پاتوفیزیولوژی پایه آسیب عضله اسکلتی باشد.

سلولهای ماهواره ای

سلول‌های ماهواره ای همانطور که قبلا ذکر شد، SCها به طور معمول غیر فعال، اما در پاسخ به آسیب، تکثیر، تمایز و فیوز برای تعمیر یا تعویض تارچه‌های عضلانی آسیب دیده فعال می‌شوند. در این فرآیند عوامل درکنام سلول‌های بنیادی، رشد، سیتوکین، و عوامل نوروتروفیک نقش برجسته بازی می‌کنند. در کنار عوامل محلول، عملکرد SCها توسط کنام خاص خود کنترل می‌شوند. رایج ترین تعریف کنام سلول‌های بنیادی یک محل خاص در یک بافت که در آن سلول‌های بنیادی می‌تواند برای یک دوره نامحدود از زمان، اقامت و تولید نسل سلولی کنند در حالی که توانایی تجدید خود را داشته باشند. بارز ترین تفاوت کنام SC در مقایسه با سایر کنام‌های سلولی، این است که SC رادر بیشتر اوقات به شکل غیر فعال حفظ می‌کند. در کنام SC بسیاری از عوامل رفتار این سلولها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. عوامل ساختاری کنام سلولهای ماهواره‌های غشاء پایه و میوفیبرها هستند. رفتار SC نیز توسط محصولات مترشحه از سلول‌های محلی، مانند سلول‌های بینابینی، مویرگها، محل اتصال عصب و عضله، و سلول‌های ایمنی ... تحت تاثیر قرار می‌گیرد. علاوه بر این، آزمایش با استفاده از جفت شدن پارابوتیک نشان داد که عوامل سیستمیک در سرم یک اثر عمده ای بر فعالیت SC دارند. با این حال، هنوز مشخص نیست که چگونه همه این عوامل بطور هماهنگ تنظیم غیر فعال شدن و فعال سازی SCها را انجام می‌دهند. در بخش بعدی ما به برخی از عناصر کنام که در تماس مستقیم با، و یا در مجاورت SC توضیح داده می‌شود. کنام این سلولها به طور مستقیم توسط غشا پایه و میوفیبرهای تمایز یافته مجاور احاطه شده است. نشان داده شده است، که سیگنال‌های الکتریکی، مکانیکی، و مواد شیمیایی از میوفیبر مجاور و غشاء پایه، که یک جزء از ماتریکس خارج سلولی (ECM) هستند، سلولهای بنیادی عضلانی را

تنظیم می کند. همچنین microvasculature به نظر می رسد نقش عمده ای بازی می کنند [۱،۲]، ۱۷-۲۴].

در انسان و موش، به ترتیب ۶۸٪ و ۸۲٪ از SC ها در عرض ۵ میکرومتر از مویرگ های همسایه و یا سلول های اندوتلیال عروقی (EC) قرار گرفتند. علاوه بر این، همچنین ارتباط و همبستگی بین تعداد مویرگ ها در هر فیبر عضلانی و تعداد SC وجود دارد. این به شدت ارتباط بین SC و EC را در میوژنز نشان می دهد. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داد که ماکروفاژها، که جذب محل آسیب دیده می شوند. نقش بسیار مهمی در ترمیم عضله اسکلتی بازی می کند. در داخل بدن، سرکوب ماکروفاژ منجر به ناقص بازسازی عضلات اسکلتی می شود. علاوه بر این، جلوگیری از بکارگیری مونوسیت به محل آسیب دیدگی به طور کامل بازسازی عضلات اسکلتی جلوگیری می کند. تحقیقات نشان می دهد که ماکروفاژها را به طور مستقیم توسط دو مکانیزم های مختلف SC تحت تاثیر قرار می دهد. اول، ماکروفاژها می توانند عوامل محلول موثر بر SC ترشح و دوم، ماکروفاژها می توانند با SC از طریق تماس سلول با سلول تداخل ایجاد کنند، و در نتیجه مانع از آپوپتوز آنها شوند. با این حال، ماکروفاژها نقش دوگانه بسته به فعالیت هایشان را بازی می کنند. ماکروفاژهای التهابی باعث تکثیر سلولی های پیش ساز میوژنیک می شود، در حالی که ماکروفاژها ضد التهابی باعث القاء تمایز و تلفیقی از این سلول ها می شود. سوئیچ بین ماکروفاژهای التهابی و ضد التهابی که در داخل بدن پس از آسیب و در طول دوره از دیستروفی عضلانی مشاهده می شود. تخلیه ماکروفاژها ضد التهابی قطر میوفیبر های عضلانی در حال بازسازی را کاهش می دهد. علاوه بر این، ترکیبی از عوامل اتوکراین، عوامل فیلتر کننده سلول های التهابی، به نظر می رسد حاکم بر رفتار SC باشد [۳-۲، ۳۰-۲۴].

فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد در کنترل SC بسیار مهم می باشد. مسیرهای فعال شده انتقال پیام توسط فاکتورهای رشد (به عنوان مثال، رشد انسولین عامل-۱، IGF-1) در هر دو کنترل افزایش و کاهش بیان ژنهای مخصوص عضلات را بر عهده دارند. عوامل رشد عمدتاً توسط سلول های ایمنی فعال و توسط سلول های عضلانی پس از ضربه ترشح می شود. علاوه بر این، عروق، خود SC، و نورونهای حرکتی همچنین مسئول تولید عامل رشد هستند. عوامل رشد غیر مستقیم در ECM با اتصال به پروتئوگلیکانها ذخیره پس از آسیب عضلات اسکلتی از ECM منتشر می شوند. برای این منظور، SCs ممکن است متالوپروتئینازهای ۹ و ۲ (MMP-2,9) ماتریکس افزایش یابد و بعد از آسیب عضلات آزاد شود. این MMP ها در تخریب ECM درگیر عوامل رشد و سایتوکاین را آزاد می کند. در این راه، SC ها می توانند

خود را به طور غیر مستقیم را فعال کنید. علاوه بر این، MMP ها در مهاجرت myoblast در بازسازی نقش دارد [۲۰-۲۱].

فاکتورهای رشد محرک

بسیاری از عوامل رشد، از جمله به عنوان مثال HGF، FGF-2,6، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت AA- و BB (AA-PDGF و BB)، استرومال مشتق فاکتور ۱ (SDF-1) و IGF-1 و-۲ نقش عمده ای در تکثیر و تمایز سلولهای myogenic بازی کند. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی VEGF با تحریک رگ زایی باعث ترمیم عضلانی می شود. این فرایند برای افزایش مواد مغذی و اکسیژن، که برای فرایند درمان ضروری است بکار می رود. VEGF همراه با PDGF، در تنظیم SC عمل می کنند [۲۰-۲۲].

فاکتورهای بازدارنده بازسازی

عمده ترین عوامل بازدارنده در بازسازی عضلات اسکلتی، myostatin، فاکتور رشد ترانسفورمیشن a,B1، (TGF-a,B1)، و پروتئین های مورفولوژیکی مغز استخوان (BMPs)، که تمامی از اعضای ابر خانواده TGF-B هستند. این خانواده شامل بسیاری از عوامل تنظیم کننده، که بسته به بافت، رفتار سلولی را تحت تاثیر قرار دهد. در عضله اسکلتی، اعضای ابر خانواده TGF-B اثرات مهارتی قوی در هر دوفرایند توسعه عضلانی و بازسازی پس از تولد عضله اسکلتی دارد. در نتیجه، B1-TGF بارز ترین اثر در تکثیر و تمایز SCs دارد و به نظر می رسد مهار کننده های اصلی در بازسازی عضلات اسکلتی باشد. علاوه بر این، سایر عوامل رشد در توسعه و بازسازی عضله اسکلتی درگیر هستند [۲۰-۲۱].

انواع دیگر سلولهای بنیادی

علاوه بر SCs، چند سلول های بنیادی دیگر در عضله اسکلتی پتانسیل میوژنیک نشان می دهد با توجه به نشانه های زیست محیطی آنها می توانند به مزوآنژیوبلاست^۶ (سلول های بنیادی همراه رگ)، سلول های جمعیت جانبی^۷ (سلول های SP)، سلول های بنیادی مشتق از عضله^۸ (MDSCs)، پری

mesoangioblast^۶

Side population cells^۷

6 muscle-derived stem cells

7 pericyte

سیت^۹، و سلول های بنیادی CD133^b. تقسیم شود. اگر چه منشاء، هویت، و جایگاه از این سلول ها کاملا شناخته شده نیست. مطالعات اخیر نشان می دهد که مزوآنژیوبلاست و پری سیت از دیواره های رگ های خون منشا می گیرند.

مزوآنژیوبلاست سلول های بنیادی همراه عروقی هستند که از آئورت پستی جنین مشتق شده است. و قادر به تمایز به چند نوع سلول مزودرمی از جمله عضلات اسکلتی هستند. به عنوان یک جایگزین برای پیوند میوبلاست، پیوند آلوژن مزوآنژیوبلاست به گردش خون موش دیستروفیک پتانسیل زیادی برای باز سازی عضلات اسکلتی نشان داده است. یک اثر درمانی متوسط این سلولها پس از پیوند به خاطر توانایی محدود جهت مهاجرت و اسکان در عضله است. که یک چسبندگی ناقص ایجاد می شود. علاوه بر این، پیوند اتولوگ مزوآنژیوبلاست ترانسفکت شده با ژن دیستروفین کوچک به سگ دیستروفیک باعث افزایش شکل گیری عضله و بیان دیستروفین در بافت عضله میزبان شده است. سلول های (SP) جمعیت جانبی سلول های بنیادی / پیشرو را تشکیل می دهند. جمعیت سلولی در بافتهای بالغ از جمله مغز استخوان و ماهیچه های اسکلتی ساکن هستند. تعداد سلول های SP در آسیب عضلانی افزایش می یابد، که مارکرهای مولکولی مجزا دارد و در بازسازی عضلات شرکت می کند [۷-۵، ۱۰].

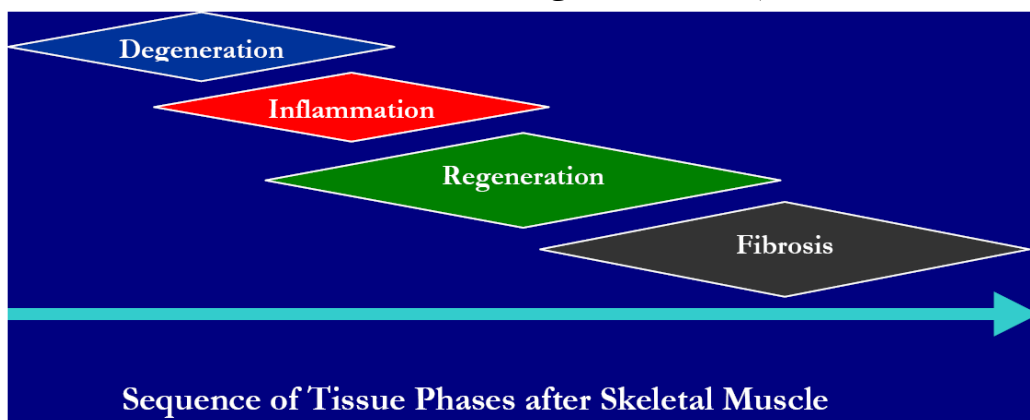
MDSCs یک جمعیت از سلولهای اجدادی میوژنیک اولیه هستند که، در مقایسه با SCS، پتانسیل تبدیل به چند دودمان سلولی دارند و پیوند MDSCs به عضله اسکلتی در موش نتایج بهتری نسبت به SC به را می دهد. یکی از مزایای استفاده از MDSCs، تکثیر طولانی مدت در داخل بدن است. این ظرفیت، همراه با تمایل قوی برای خود بازسازی، تمایز به چند دودمان سلولی و و تحمل ایمنی، بهبود مشاهده پس از پیوند سیستمیک MDSCs توضیح می دهد [۷، ۱۰، ۲۶-۲۵].

پریسیت ها، زیر لایه بازال میکرو وازکولار و به سلولهای اندوتلیال متصل شده است. آنها باعث پایداری مویرگها و همچنین جریان خون و نفوذ پذیری عروق را تنظیم می کند. پیشنهاد شده است که پریسیت ها در حال رشد و نمو از مزوآنژیوبلاست مشتق شده اند. آنها در شرایط آزمایشگاهی میوژنیک هستند و هنگام القا تمایز به عضله تبدیل می شوند. بعد از تزریق داخل شریانی به موش دیستروفیک باعث باز سازی عضله می شود. هنگامی که پریسیت بطور سیستمیک را به موش با نقص ایمنی با عضلانی شدید دیستروفی (موش SCID - MDX) تزریق شود، آنها به سیستم عضلانی موش مهاجرت نموده و تولید بسیاری از فیبرهای عضلانی (غنی از دیستروفین) می کند. علاوه بر این، برخی از پریسیت در

موقعیت سلول های ماهواره ای ساکن می شود که این سلول ها، اگر چه دارای بهره وری کم، قادر به دوباره پر کردن مخزن سلول های ماهواره هستند. بنابراین این ویژگی این سلو لها نامزد بالقوه برای سلول درمانی آسیبهای عضلانی در آینده می کند [۲-۱، ۵، ۱۰].

پاتوفیزیولوژی آسیب عضله اسکلتی

پاتوفیزیولوژی آسیب عضله اسکلتی بوسیله نتیجه حوادثی پی در پی شامل دژنراسیون، التهاب، احیا یا باز سازی میو فیبریل، تشکیل زخم های فیبروتیک بافتی مشخص شده است. شکل (۱) [27-30]



شکل (۱) بعد از آسیب یک فاز تخریب (degeneration) وجود دارد که به وسیله التهاب دنبال می شود. این پاسخ التهابی به طور موضعی سلولهای اجدادی (progenitor cells) به منطقه آسیب دیده برای ترمیم عضله فرا می خواند. این فاز جبرانی می تواند تا سه هفته طول بکشد. و بعد از آن افزایش مخرب TGF-B اتفاق می افتد که منجر به فیبروزیس می شود که بیمار را در معرض خطر عود آسیب، افزایش انقباضات درد ناک، و نیاز به یک دوره بهبودی طولانی مدت که اغلب یک بازگشت ناقص به سطح پایه عملکردی دارد.

مهندسی عضلات اسکلتی با سلو لهای بنیادی مشتق شده از سلولهای بنیادی

پیوند سلول های بنیادی به درون بافت آسیب دیده یا غیر نرمال هدف اصلی مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی^{۱۰} است. پزشکان برای درمان با استفاده از سلول های بنیادی (الف) سن بازیکن (ب) قابلیت دسترسی به رو شهای آلترناتیو (ج) شدت صدمه (د) بهبود و درمان موفقیت آمیز صدمات مشابه با استفاده از سلول های بنیادی بررسی کنند. علاوه بر این ها برای جلوگیری از خطرات احتمالی لیگ ها باید ورزشکار را به استفاده از سلول های بنیادی خودشان محدود کنند. از انواع سلول های بنیادی شامل سلول بنیادی جنینی، سلول های بنیادی بالغ مانند سلول های مزانشیمی بنیادی، سلول های بنیادی بانک بند ناف و می توان برای سلول درمانی استفاده کرد. اما با توجه به موارد بالا سلول های مزانشیمی کاندیدای بهتری هستند. بافت های مزانشیمی در کنار اعمال مخصوص به خود (مفاصل استخوانها و عضلات) در بسیاری از موارد در پشتیبانی عملکرد سایر بافت ها عمل می نمایند. به عنوان مثال سیستم استرومایی مغز استخوان نقش بسیار حیاتی در فرآیند تمایز سلول های بنیادی خون ساز به زاده های تمایز یافته آن مانند سیستم لنفوسیتی و دیگر سلول ها دارد. گستره پراکندگی سلول های بافت مزانشیمی بسیار وسیع بوده و بسیاری از اندام های بدن را شامل می شود. این سلول ها نیز مانند سایر انواع سلول های تمایز یافته برای عملکرد بهینه نیاز به وجود تمهیداتی برای حفظ و بازسازی جمعیت خود خواهند داشت. وظیفه بازسازی جمعیت های سلولی بر عهده سلول های بنیادی مزانشیمی می باشد. استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و بند ناف و دیگر بافت ها این پتانسیل را فراهم آورده که از آن ها برای درمان طیف وسیعی از بیماری ها استفاده کنیم. یک تجربه سلول درمانی برای یک دوره یک ساله که سلول های بنیادی به عضلات آسیب دیده ۸ زن پیوند زدند که ۵ تا از آنها بهبود نسبی و یک مورد بهبود کامل نشان دادند و هیچکدام عوارض جانبی نشان ندادند. همچنین موفقیت های نیز در درمان دیستروفی عضلانی دوشن با استفاده از سلول درمانی بدست آمده است [۲۶-۲۱].

مهندسی عضلات اسکلتی با تنظیم آنژیوژنز: تمرین و تحریک الکتریکی عصبی-عضلانی

علاوه بر پیوند مستقیم سلول های بنیادی به عضله اسکلتی، حالا توجه زیادی در تحریک فرایند رگ زایی برای فعال کردن سلول های اجدادی میوژنیک (سلول های ماهواره ای ساکن) و ایجاد پورتال با دوام که از طریق آن سلول های بنیادی مزانشیمی یا سلول های بنیادی مشتق شده از عضله (MDSCs) می تواند جریان پیدا کند. که می تواند منجر به بهبود عضلات شود. شواهد واضحی وجود دارد که تمرینات ورزشی باعث تحریک perfusion عضله اسکلتی و قلبی می شود. حالا چندین مطالعه که انقباض ماهیچه از

طریق تمرینات ورزشی یا تحریک الکتریکی عصبی-ماهیچه ای باعث شکل گیری رگ های جدید و گسترش رگ های موجود می شود [۳۰-۲۷].

علاوه بر تحریک رگ زایی چندین مکانیسم دیگر وجود دارد که تمرینات ورزشی می تواند منجر به بهبود شود. برای مثال تمرینات ورزشی غلظت سرمی متالوپروتیناز ماتریکسی (MMPs) افزایش پیدا می کند که مستقیماً اسکار های فیبروتیک را هضم می کند. تنظیم ترشح فاکتورهای رشد پیش-احیا مجدد از قبیل فاکتورهای رشد شبیه انسولینی و ممکن همچنین باعث به حرکت در آوردن سلول های بنیادی می شود [۳۲-۳۰].

چندین مطالعه دیگر نشان می دهد که تمرینات ورزشی باعث القا حالت هیپوکسی می شود که این باعث بهبود عضلات اسکلتی بوسیله افزایش غلظت فاکتور القا کننده هیپوکسی جریان خون، فاکتور مشتق شده از سلول استروما، اریتروپوئیتین که باعث به حرکت در آوردن سلولهای بنیادی و اجدادی اندوتلیالی از مغز استخوان به منظور همکاری در ایجاد رگ های جدید (neovascularization) در بافت های هیپوکسی شود [۳۷-۳۲].

نتیجه گیری

بازسازی عضلات اسکلتی توسط SCs و کنام آنها، طیف گسترده ای از عوامل رشد، و احتمالاً توسط دیگر سلول های بنیادی است. نقش فاکتورهای کنام SC به طور فزاینده ای در سال های اخیر روشن است. پایه اصلی برای حفظ حالت خفته سلولهای ساتلیت اتصال آنها به کنام شان همچنین ماتریکس خارج سلولی (ECM) کنام در حالت خفتگی سلولهای ماهوارهای از طریق بدام انداختن فاکتور های تحریکی HGF نقش دارند. پس از آسیب دیدگی، ECM فاکتور HGF، را آزاد می کند و microvasculature و سلول های التهابی دیگر فاکتورهای رشد فعال کننده مانند IGF-1 را آزاد کند. HGF باعث آغاز تکثیر سلولهای ماهواره ای، در حالی که IGF-1 باعث تحریک هر دو تکثیر و تمایز این سلولها می شود. TGF- B1 بطور منفی این فرآیند، تحت تاثیر قرار می دهد و موجب تشکیل اسکار بافت می شود. تزریق داخل عضلانی از HGF، IGF، و یا decorin، به نظر می رسد باعث بهبود بازسازی عضلات می شود. در حالت دوم با اتصال و غیر فعال TGF- B1 این امکان پذیر است. زمان صحیح تزریق امری ضروری است برای بهبود بازسازی عضلات است. علاوه بر SCs، چند جمعیت از سلولهای بنیادی دیگر در عضله ممکن است در روند بازسازی عضلات در گیر باشند. در حال حاضر برای درمان، SC ها نامناسب هستند، چرا که آنها فاقد توانایی عبور لایه های اندوتلیالی، و کمتر از ۱٪ از myoblasts مشتق شده از SC روز های اول پس از تزریق زنده می ماند. با توجه به محدودیت های سلولهای ماهواره ای، MDSCs، pericytes، mesoangioblasts، سلول های CD133⁺، و HSCs غیر مشتق از عضله ممکن

است مناسب برای درمان آسیب های عضلانی و اسکلتی بیشتر مناسب باشند. MDSCs ممکن است برای درمان مورد استفاده قرار بگیرد، چرا که توانایی تکثیر طولانی مدت در داخل بدن را دارند. همچنین Pericytes، که قادر به مهاجرت به عضلات اسکلتی پس از تزریق سیستمیک هستند، همچنین ممکن مناسب باشد. پژوهش های آینده باید در بهینه سازی هدف گیری دقیق این سلول ها به عضله آسیب دیده بعد از تزریق موضعی یا سیستمیک متمرکز شود. علاوه بر این، تحقیقات طولانی مدت برای درمان دیستروفی عضلانی با این سلولها بنیادی که آیا آنها قادرند در کنار سلولهای ماهوارهای قرار گیرند و در چرخه بازسازی عضلات شرکت کنند. در نهایت، دانش در مورد عوامل تنظیم فعالیت SC، و پتانسیل سلولهای بنیادی دیگر در بازسازی عضلات به درمان های جدید برای بیماری های عضلانی اسکلتی منجر خواهد شد مثلاً به گفته دانشمندان، پیوند هزار سلول میوآندوتلیال به ماهیچه عضلانی آسیب دیده موشهایی که دچار نقص ایمنی بودند بطور متوسط ۸۹ الیاف عضلانی تولید کرد. این در حالی است که پیوند سلولهای آندوتلیال و بنیادی ماهواره ای به ترتیب پنج و نه الیاف عضلانی تولید می کند. سلولهای میوآندوتلیال همچنین گرایشی به تشکیل تومورها نشان ندادند. این در حالی است که تشکیل تومور در سایر درمانها با سلولهای بنیادی یک موضوع نگران کننده است.

منابع

- Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* 2002, 84:822–832.
- Adams GR, McCue SA. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J Appl Physiol* 1998, 84:1716–1722.
- Jarvinen MJ, Lehto MU. The effects of early mobilisation and immobilisation on the healing process following muscle injuries. *Sports Med* Feb; 1993 15(2):78–89.
- Hurme T, Kalimo H, Lehto M, Jarvinen M. Healing of skeletal muscle injury: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Med Sci Sports Exerc* Jul; 1991 23(7):801–810.
- Jarvinen TA, Jarvinen TL, Kaariainen M, Kalimo H, Jarvinen M. Muscle injuries: biology and treatment. *Am J Sports Med* May; 2005 33(5):745–764.
- Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* May; 2002 84-A (5):822–832.
- Li Y, C J, Huard J. Muscle Injury and Repair. *Curr Opin Orthop* 2001; 12:409–415.
- Cetinus E, Uzel M, Bilgic E, Karaoguz A, Herdem M. Exercise induced compartment syndrome in a professional footballer. *Br J Sports Med* Apr; 2004 38(2):227–229.

- Edmundsson D, Toolanen G, Sojka P. Chronic compartment syndrome also affects nonathletic subjects: a prospective study of 63 cases with exercise-induced lower leg pain. *Acta Orthop* Feb; 2007, 78(1):136–142.
- Howard JL, Mohtadi NG, Wiley JP. Evaluation of outcomes in patients following surgical treatment of chronic exertional compartment syndrome in the leg. *Clin J Sport Med* Jul; 2000 10(3):176–184.
- Leppilahti J, Tervonen O, Herva R, Karinen J, Puranen J. Acute bilateral exercise-induced medial compartment syndrome of the thigh. Correlation of repeated MRI with clinicopathological findings. *Int J Sports Med* Nov; 2002 23(8):610–615.
- Levine WN. Exercise-induced compartment syndrome. *Am J Knee Surg* Fall; 1995 8(4):119.
- Litwiller DV, Amrami KK, Dahm DL, et al. Chronic exertional compartment syndrome of the lower extremities: improved screening using a novel dual birdcage coil and in-scanner exercise protocol. *Skeletal Radiol* Nov; 2007 36(11):1067–1075.
- Robinson MS, Parekh AA, Smith WR, Shannon MJ, Morgan SJ. Bilateral Exercise Induced Exertional Compartment Syndrome Resulting In Acute Compartment Loss: A Case Report. *J Trauma*. Mar 14; 2007
- Schissel DJ, Godwin J. Effort-related chronic compartment syndrome of the lower extremity. *Mil Med* Nov; 1999 164(11):830–832.
- Dyson R, Buchanan M, Hale T. Incidence of sports injuries in elite competitive and recreational windsurfers. *Br J Sports Med* Apr; 2006 40(4):346–350.
- Stevenson MR, Hamer P, Finch CF, Elliot B, Kresnow M. Sport, age, and sex specific incidence of sports injuries in Western Australia. *Br J Sports Med* Jun; 2000 34(3):188–194.
- Brooks JH, Fuller CW, Kemp SP, Reddin DB. Incidence, risk, and prevention of hamstring muscle injuries in professional rugby union. *Am J Sports Med* Aug; 2006 34(8):1297–1306
- Garrett WE Jr. Muscle strain injuries: clinical and basic aspects. *Med Sci Sports Exerc* Aug; 1990 22 (4):436–443.
- Mbebi C, Hantai D, Jandrot-Perrus M, Doyennette MA, Verdiere-Sahuque M. Protease nexin I expression is up-regulated in human skeletal muscle by injury-related factors. *J Cell Physiol* Jun; 1999 179(3):305–314.
- Orimo S, Hiyamuta E, Arahata K, Sugita H. Analysis of inflammatory cells and complement C3 in bupivacaine-induced myonecrosis. *Muscle Nerve* Jun; 1991 14(6):515–520.
- Tidball JG, Berchenko E, Frenette J. Macrophage invasion does not contribute to muscle membrane injury during inflammation. *J Leukoc Biol* Apr; 1999 65(4):492–498.
- Warren GL, Hulderman T, Jensen N, et al. Physiological role of tumor necrosis factor alpha in traumatic muscle injury. *Faseb J* Oct; 2002 16(12):1630–1632.
- Mitchell CA, McGeachie JK, Grounds MD. Cellular differences in the regeneration of murine skeletal muscle: a quantitative histological study in SJL/J and BALB/c mice. *Cell Tissue Res* Jul; 1992 269(1):159–166.

- Carr LK, Steele D, Steele S, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* Jan 19; 2008
- Torrente Y, Tremblay JP, Pisati F, et al. Intraarterial injection of muscle-derived CD34(+)Sca-1(+) stem cells restores dystrophin in mdx mice. *J Cell Biol* Jan 22; 2001 152(2):335–348.
- Bachrach E, Perez AL, Choi YH, et al. Muscle engraftment of myogenic progenitor cells following intraarterial transplantation. *Muscle Nerve* Jul; 2006 34(1):44–52.
- Cooper RN, Tajbakhsh S, Mouly V, Cossu G, Buckingham M, Butler-Browne GS. 1999. In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle. *J Cell Sci* 112:2895–2901
- Corsi KA, Pollett JB, Phillippi JA, Usas A, Li G, Huard J. Osteogenic potential of postnatal skeletal muscle-derived stem cells is influenced by donor sex. *J Bone Miner Res* Oct; 2007 22(10):1592–1602.
- Brooks SV. 2003. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Adv Physiol Educ* 27:171–182.
- Bellafore M, Sivverini G, Palumbo D, et al. Increased cx43 and angiogenesis in exercised mouse hearts. *Int J Sports Med* Sep; 2007 28(9):749–755.
- Efthimiadou A, Asimakopoulos B, Nikolettos N, et al. The angiogenetic effect of intramuscular administration of b-FGF and a-FGF on cardiac muscle: the influence of exercise on muscle angiogenesis. *J Sports Sci* Aug; 2006 24(8):849–854.
- Ju Ang Kim, MYOD mediates skeletal myogenic differentiation of human amniotic fluid stem cells and regeneration of muscle injury *Stem Cell Research & Therapy* 2013, 4:147
- Suhr F, Brixius K, de Marees M, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during highintensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *J Appl Physiol* Aug; 2007 103(2):474–483.
- Bedair H, Liu TT, Kaar JL, et al. Matrix metalloproteinase-1 therapy improves muscle healing. *J Appl Physiol* Jun; 2007 102(6):2338–2345.
- Fowlkes JL, Serra DM, Nagase H, Thraillkill KM. MMPs are IGFBP-degrading proteinases: implications for cell proliferation and tissue growth. *Ann N Y Acad Sci* Jun 30; 1999 878:696–699.
- Fowlkes JL, Serra DM, Bunn RC, Thraillkill KM, Enghild JJ, Nagase H. Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-I action by matrix metalloproteinase-3 involves selective disruption of IGF-I/IGF-binding protein-3 complexes. *Endocrinology* Feb; 2004 145(2):620–626