

An Overview of Stem Cells Applications in Military Medicine

Mostafa Akbariqomi¹, Taher Elmi², Mohsen Chamanara³, Reza Heidari^{4*}

¹*Applied Biotechnology Research Centre, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

²*Department of Laboratory Sciences, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Iran*

³*Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

⁴*Research Center for Cancer Screening and Epidemiology, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 4 September 2022 **Accepted:** 22 September 2022

Abstract

War's nature is constantly changing over time with the progress in military technology and weapons of war, which has led to a diverse pattern of tissue injuries. Developments in personal protective equipment and body armor, rapid transfer from the battlefield to medical centers, improved resuscitation measures, bleeding control, and wound management have increasingly contributed to the wounded survival. However, the injured suffer tissue injuries of various degrees, thereby undergoing complicated and prolonged treatments. An increasing incidence of injuries caused by explosive devices in modern wars has more complicated treatment and recovery of the injured, highlighting the need for modern treatment methods based on stem cells in military medicine. Stem cells can be harvested from various sources such as bone marrow, adipose tissue, skeletal muscle, skin, umbilical cord blood and Wharton's jelly, placenta and amniotic fluid, and with the ability of self-renewal, proliferation, and differentiation into functional cells of different tissues, anti-inflammatory, paracrine and immune system modulating activities have been considered as a promising therapeutic approach to many battlefield injuries and their complications. Recent research in this area reveals the development of solutions to reduce critical consequences when facing the injuries caused by warfare. Thereby, in this review, in addition to outlining the most important tissue injuries in modern combat, recent developments in the use of stem cells for the regeneration of injured tissues have been highlighted.

Keywords: Stem Cells, Regenerative Medicine, Tissue Regeneration, Military Medicine, War Injuries.

مروری بر کاربرد سلول‌های بنیادی در طب نظامی

مصطفی اکبری قمی^۱، طاهر علمی^۲، محسن چمن‌آرا^۳، رضا حیدری^{۴*}

^۱مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۲گروه علوم آزمایشگاهی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران

^۳گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۴مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی و پایش سرطان، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

چکیده

ماهیت جنگ‌ها در طول زمان با پیشرفت فناوری نظامی و تسلیحات جنگی همواره در حال تغییر است که منجر به الگوی متنوعی از آسیب‌های بافتی شده است. پیشرفت در تجهیزات حفاظت فردی و زره بدن، انتقال سریع از میدان جنگ به مراکز درمانی، بهبود اقدامات احیا، کنترل خونریزی و مدیریت زخم به‌طور قابل توجهی به بقای مجروحین جنگی کمک کرده است. با این حال مصدومین متحمل آسیب‌های بافتی با درجات مختلف می‌شوند که به موجب آن تحت درمان‌های پیچیده و طولانی مدت قرار می‌گیرند. افزایش بروز آسیب‌های ناشی از ادوات انفجاری در جنگ‌های مدرن، درمان و بهبودی مصدومین را پیچیده‌تر کرده است که نیاز به شیوه‌های نوین درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی را در طب نظامی برجسته می‌کند. سلول‌های بنیادی از منابع مختلفی مانند مغز استخوان، بافت چربی، عضله اسکلتی، پوست، بافت ژله‌وارتون و خون بندناف، جفت و مایع آمنیوتیک قابل حصول هستند و با قابلیت خودتجدیدشوندگی، تکثیر و تمایز به سلول‌های عملکردی بافت‌های مختلف، فعالیت‌های ضد التهابی، پاراکرینی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، به عنوان یک رویکرد درمانی امیدبخش در رابطه با بسیاری از آسیب‌های میدان نبرد و عوارض ناشی از آن‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. تحقیقات اخیر در این زمینه، توسعه روش‌هایی برای کاهش پیامدهای بحرانی در مواجهه با آسیب‌های ناشی از جنگ را نشان می‌دهد. در همین راستا، در این مطالعه علاوه بر تشریح مهمترین آسیب‌های بافتی در جنگ‌های مدرن، پیشرفت‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی برای بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده بررسی شده است.

کلیدواژه‌ها: سلول‌های بنیادی، پزشکی بازساختی، بازسازی بافت، طب نظامی، آسیب‌های جنگی.

مقدمه

اجتناب‌ناپذیر بودن وقوع جنگ‌ها در طول تاریخ بشری و اتخاذ راهبردهای دفاعی، دولت‌ها را برای تحقق ثبات و امنیت خود به سمت ساخت و توسعه تجهیزات نظامی سوق داده است. با پیشرفت قابل توجه فناوری و تحول دانش بشری بویژه در قرن گذشته، تسلیحات مدرن جنگی ماهیت پیچیده‌تر و مخرب‌تری به خود گرفته‌اند که بارزترین نتیجه آن تلفات گسترده انسانی است (۱،۲). امروزه ماهیت پیچیده قابلیت‌های نظامی و گسترش فناوری هسته‌ای، افزایش گروه‌های تروریستی و استفاده احتمالی از سلاح هسته‌ای، ضرورت توسعه پروتکل‌های درمانی برای مقابله با قربانیان چنین حوادثی را می‌طلبد.

الگوی آسیب‌های جنگی در طول زمان به علت استفاده از تجهیزات نظامی پیشرفته تغییر کرده است، بر همین مبنا در طول جنگ‌های مدرن، مراقبت‌های پزشکی متناسب با شرایط و نیازهای مجروحین سازماندهی مجدد شده است (۳). جراحات ناشی از آسیب‌های متحمل شده در طول خدمت پرسنل نظامی، چالش‌های بزرگی را برای سیستم‌های بهداشتی دفاعی در سراسر جهان ایجاد کرده است (۴). سربازانی که در عملیات نظامی شرکت می‌کنند ممکن است در معرض طیف وسیعی از آسیب‌های بافتی با درجات مختلف قرار گیرند که به دنبال آن تحت درمان‌های پزشکی پیچیده و توانبخشی‌های طولانی مدت قرار می‌گیرند (۵). در حال حاضر گزینه‌های درمانی موجود شامل دارو، جراحی، پیوند بافت و پروتزهای مصنوعی می‌باشند. بیشتر این روش‌ها نمی‌توانند بافت یا اندام زخمی را در طولانی مدت ترمیم یا حفظ کنند و در بسیاری از موارد بهبودی کافی صورت نمی‌گیرد و سربازان به دلیل عدم امکان ادامه خدمت دچار آسیب روحی بیشتری می‌شوند. علاوه بر این بسیاری از صدمات شدید منجر به ناتوانی سربازان حتی در انجام ابتدایی‌ترین فعالیت‌های روزمره زندگی می‌شود. درمان حال حاضر برای آسیب‌های جنگی، عمدتاً با هدف تسکین درد و محدود کردن آسیب‌های بافتی ناشی از عفونت‌های ثانویه ارائه می‌شود (۴،۵).

به دنبال محدودیت‌های درمانی و نیاز جدی برای رفع آن‌ها و پیدا کردن راهکارهای درمانی نوین، شاخه جدیدی در علم پزشکی به نام پزشکی بازساختی (Regenerative medicine) ایجاد شد که هدف آن بکارگیری اصول مهندسی و علوم زیستی برای بازسازی، ترمیم یا جایگزینی سلول‌ها، بافت‌ها یا ارگان‌هایی است که در اثر سن، بیماری، تروما یا نقائص مادرزادی آسیب دیده‌اند، که تا حد امکان به ساختار و عملکرد فیزیولوژیکی آن‌ها نزدیک باشد (۶). پزشکی بازساختی در برگیرنده چندین روش درمانی شامل پرولوتراپی، درمان با پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)، سلول درمانی، ژن درمانی و مهندسی بافت و اندام است. با این حال تمرکز اصلی پزشکی بازساختی بر روی درمان مبتنی بر سلول بویژه سلول‌های بنیادی به عنوان عامل احیاکننده می‌باشد (۶،۷). عمدتاً سه دسته از سلول‌های بنیادی وجود دارد: سلول‌های بنیادی بالغ

(ASCs)، سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs). سلول‌های بنیادی توانایی منحصربه‌فردی برای تجدید خود (Self-renew) به‌طور نامحدود و حفظ پتانسیل تمایز به طیف وسیعی از انواع رده سلولی تخصصی بدن را دارند. این پلاستیسیته سلولی آن‌ها را به منبع سلولی امیدبخشی برای جایگزینی و/یا بازسازی بافت‌های آسیب دیده تبدیل کرده است (۸،۹). تقریباً تمام بافت‌ها و ارگان‌های بدن به دلیل ماهیت متنوع صدمات مرتبط با ترومای جنگی مورد توجه طب نظامی هستند. افزایش حملات انفجاری در میدان‌های نبرد اغلب منجر به زخم‌های عظیمی می‌شود که اندام‌های متعددی را درگیر می‌کند، و همه حوزه‌های بازسازی بافت را به هدف اصلی کاربرد سلول‌های بنیادی در طب نظامی تبدیل می‌کند. از این رو در این مطالعه پیشرفت‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان مجموعه‌ای از آسیب‌های بافتی شامل آسیب به اندام‌های حسی، بافت‌های سیستم عصبی، سیستم اسکلتی عضلانی و پوست که معمولاً در جنگ‌های مدرن دیده می‌شوند بررسی شده است.

تاریخچه سلول‌های بنیادی

ظهور واژه سلول بنیادی به یک قرن و نیم پیش بر می‌گردد. این واژه اولین بار در سال ۱۸۶۸ توسط بیولوژیست آلمانی Ernst Haeckel در نشریه‌های علمی بکار برده شد، زمانی که او این نظریه را مطرح کرد که همه موجودات چند سلولی از اجداد تک سلولی (تخم) منشا می‌گیرند، و آن را "Stammzelle" (در زبان آلمانی به معنای سلول بنیادی) نامید (۱۰). در سال ۱۹۰۸ در کنگره انجمن هماتولوژی در برلین یک بافت‌شناس روسی به نام Alexander Maksimov واژه سلول بنیادی را برای تشریح فرضیه خود مبنی بر وجود سلول‌های خونساز در بدن مطرح کرد و در آن جا این اصطلاح برای استفاده علمی پیشنهاد شد (۱۱). بعدها در سال ۱۹۲۴ نوع خاصی از سلول‌های پیش‌ساز را در مغز استخوان شناسایی کرد که می‌توانستند به انواع مختلف سلول‌های خونی تبدیل شوند (۱۱،۱۲). این سلول‌ها که توسط Caplan در سال ۱۹۹۱ سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) نام گرفت آغازگر عصر سلول‌های بنیادی بود و انقلابی را در حوزه پزشکی به پا کرد (۱۳). نخستین پیوند مغز استخوان، هرچند ناموفق، با استفاده از سلول‌های بنیادی در سال ۱۹۳۹ در یک بیمار مبتلا به کم خونی آپلاستیک گزارش شد (۱۴). در ۱۶ جولای ۱۹۴۵ با انفجار بمب پلوتونیومی ۲۰ کیلوتنی در بیابان نیومکزیکو جهان وارد عصر هسته‌ای شد. پس از انفجارهای مشابه برفراز کشور ژاپن که به جنگ جهانی دوم پایان داد، برنامه تحقیقاتی برای بازگرداندن عملکرد مغز استخوان در بیماران مبتلا به آپلازی ناشی از تشعشعات تولید شده توسط بمب اتم شکل گرفت. پس از یک دهه، در سال ۱۹۵۶ نخستین پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی توسط Donnall Thomas در نیویورک انجام شد. او از سلول‌های

آن‌ها نشان دادند که چگونه سلول‌های بالغ را برنامه‌ریزی کنند تا به سلول‌های پرتوان تبدیل شوند (۲۳). iPSCها آخرین پلتفرم در تحقیقات سلول‌های بنیادی هستند که تمام قابلیت‌های سلول‌های بنیادی جنینی را دارند با این تمایز که سلول‌های مشتق از iPSC اتولوگ هستند، بنابراین مشکلات ایمونولوژیک و رد پیوند و یا نیاز به درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در مورد آن‌ها مطرح نمی‌باشد و همچنین تحقیقات بر روی این سلول‌ها با مباحث قانونی و اخلاقی مرتبط با دستکاری جنین روبرو نمی‌باشد (۲۴). اولین کارآزمایی بالینی با استفاده از iPSC انسانی در سال ۲۰۱۴ با پیوند سلول‌های اپی‌تلیال رنگدانه شبکه (RPE) مشتق از iPSC انسانی برای درمان یک زن ژاپنی مبتلا به دژنراسیون ماکولا (AMD) انجام شد (۲۵). و با پیشرفت تحقیقات در این حوزه، تعداد کارآزمایی‌های بالینی iPSC تا سال ۲۰۲۱ به ۵۴ کارآزمایی افزایش یافت.

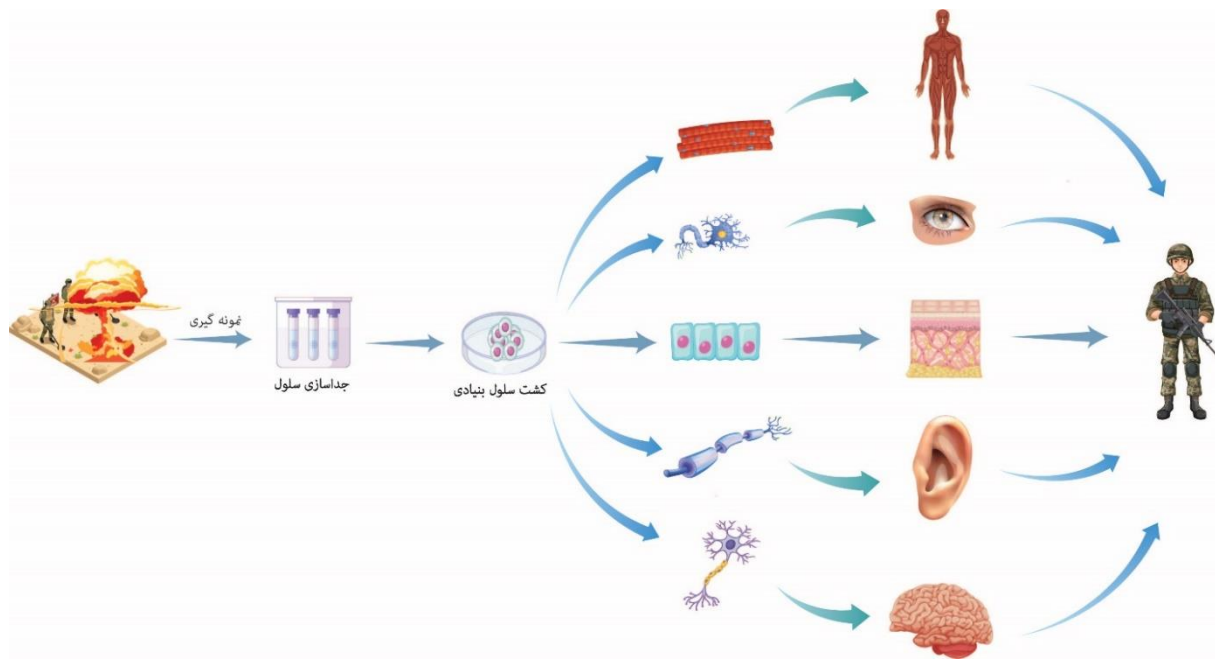
کاربرد سلول‌های بنیادی در درمان انواع آسیب‌های بافتی در جنگ‌های مدرن آسیب‌های چشمی

آسیب‌های نافذ چشمی با ورود اجسام خارجی به داخل چشم (Intra Ocular Foreign Bodies; IOFBs) یکی از علل مهم از دست دادن بینایی است (۲۶). قبل از ظهور جنگ‌های مدرن قرن بیستم، آسیب‌های چشمی در میدان جنگ نسبتاً نادر بود. با افزایش روزافزون مدل‌های پیشرفته مواد منفجره، مهمات و پرتابه‌های فلزی علی‌رغم استفاده از زره چشمی پلی‌کربنات در کاهش تعداد صدمات چشمی، اطلاعات پایگاه‌های جنگی حاکی از افزایش بروز آسیب‌های چشمی در مقایسه با مجموع صدمات است (۲۷). به‌طوری که بروز آسیب‌های چشمی در جنگ جهانی اول (۱۹۱۸-۱۹۱۴) و جنگ جهانی دوم (۱۹۴۵-۱۹۳۹) ۲-۲/۵ درصد، در جنگ کره (۱۹۵۰-۱۹۵۳) ۲-۳ درصد، در جنگ اعراب و اسرائیل (۱۹۷۳-۱۹۶۷) ۵-۷ درصد، در جنگ ویتنام ۹-۵ درصد و در عملیات طوفان صحرا (Operation Desert Storm) (۱۹۹۰-۱۹۹۱) ۱۳ درصد گزارش شده است (۵،۲۸). همچنین در جنگ ایران و عراق بسیاری از رزمندگان دچار آسیب‌های چشمی به دلیل IOFB شدند. این در حالی است که تنها بین سال‌های ۱۳۵۹ تا ۱۳۶۵ بیش از ۱۰ هزار نفر به دلیل آسیب‌های چشمی ناشی از جنگ در تهران تحت درمان قرار گرفتند (۲۶). علاوه بر صدمات مخرب چشمی ناشی از گلوله و ترکش، بسیاری از رزمندگان در معرض عوامل شیمیایی مانند گاز خردل قرار گرفتند که منجر به اپی‌اسکلریت، کراتیت و ورم ملتحمه شیمیایی گردید. بر همین اساس اعتقاد بر این است که جنگ ایران و عراق بالاترین موارد ترومای چشمی را در میان جنگ‌های مدرن ایجاد کرده است.

این نوع تروماهای نافذ چشمی باعث آسیب جبران‌ناپذیر به اجزای داخلی چشم از جمله شبکه، ششیمیه، عصب بینایی و همچنین قرنیه و صلبیه می‌شوند و از آنجایی که گیرنده‌های نوری

بنیادی مغز استخوان یکی از دوقلوهای همسان برای درمان دیگری که مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک بود استفاده کرد و به این ترتیب نوع جدیدی از درمان را ارائه داد که امروزه با عنوان سلول‌درمانی شناخته می‌شود (۱۴،۱۵). اساس و پایه علوم سلول‌های بنیادی در اوایل دهه ۱۹۶۰ توسط دو دانشمند کانادایی McCulloch و Till ایجاد شد. آن‌ها اولین گزارشی از فعالیت خود تجدیدشوندگی سلول‌های بنیادی را ثبت کردند که موجب اثبات وجود و درک بیشتر این سلول‌ها گردید (۱۶). Robert Good در سال ۱۹۶۸ به دنبال شناسایی سیستم آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی (HLA)، نخستین پیوند موفقیت‌آمیز مغز استخوان را در بیمار غیر سرطانی انجام داد که مبتلا به نقص ایمنی مختلط شدید به نام "سندرم پسر حبیبی" بود (۱۷).

در سال ۱۹۸۱ دو گروه مستقل از محققین موفق به جداسازی سلول‌های بنیادی پرتوان از توده سلولی داخلی بلاستوسیت موش شدند و نشان دادند این سلول‌ها را می‌توان در شرایط آزمایشگاهی به‌طور نامحدود در حالت تمایز نیافته تکثیر کرد که پس از تزریق دوباره در بلاستوسیت در حال رشد منجر به تشکیل تراژوم حاوی هر سه لایه زایا می‌شوند. جداسازی این سلول‌ها، که توسط Gail Martin سلول‌های بنیادی جنینی نام گرفت، نوید یک پیشرفت بزرگ در بیولوژی تکوینی بود زیرا یک سیستم مدل ساده برای مطالعه فرایندهای اولیه رشد جنینی و تمایز سلولی ارائه داد (۱۸،۱۹). پس از آن Thomson و همکارانش در اوایل سال ۱۹۹۸ نخستین سلول‌های بنیادی جنینی انسانی را از بلاستوسیت‌های تولید شده از طریق کشت و لقاح آزمایشگاهی استخراج کردند. در این مرحله پنج رده سلولی مختلف به‌دست آمد که با موفقیت به مدت ۶ ماه در یک حالت تمایز نیافته در کشت نگهداری شدند که پس از تزریق به موش‌های دارای نقص ایمنی ظرفیت تشکیل تراژوم را حفظ کرده بودند (۲۰). این دستاورد علمی امکان توسعه رویکردهای جایگزین سلولی برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌های انسانی و غربالگری داروها را فراهم کرد. در سال ۲۰۰۶، پژوهشگران ژاپنی Yamanaka و Takahashi برای اولین بار سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) را توسط فناوری برنامه‌ریزی مجدد (Reprogramming) سلول‌های سوماتیک بالغ (فیبروبلاست موش) با انتقال رتروویروسی چهار فاکتور رونویسی (Oct3/4، Sox2، Klf4 و c-Myc) تولید کردند (۲۱). یکسال بعد تیم تحقیقاتی Yamanaka تولید iPSCهای انسانی را با استفاده از برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک انسان گزارش کردند (۲۲). این کشف بزرگ در حالی بود که برای اولین بار Gurdon در سال ۱۹۶۲ نشان داد که هسته سلول سوماتیک می‌تواند دوباره برنامه‌ریزی شود تا مانند هسته یک سلول تخم رفتار کند، لذا با قرار دادن هسته سلول اپی‌تلیال روده در یک سلول تخم موفق به شبیه‌سازی قورباغه شد. بدین ترتیب جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی سال ۲۰۱۲ به‌طور مشترک به Gurdon و Yamanaka اهدا شد، زیرا



شکل-۱. پزشکی بازساختی مبتنی بر سلول‌های بنیادی در درمان مهمترین آسیب‌های بافتی در جنگ‌های مدرن

بررسی ایمنی و توانایی تمایز MSCهای مشتق از ژل وارزون بندناف نشان داده است که این سلول‌ها می‌توانند گزینه مناسبی برای سلول درمانی آسیب‌های استرومایی باشند (۳۴). توانایی تولید چنین طیف وسیعی از انواع سلول‌های حیاتی، انگیزه بزرگی برای درمان ترمیمی حتی برای شدیدترین آسیب‌های چشمی فراهم می‌کند.

آسیب‌های شنوایی

صدمات ناشی از انفجار شایع‌ترین مکانیسم آسیب در میدان جنگ در سراسر جهان است. آسیب‌های شنوایی یکی از شایع‌ترین صدمات سیستم حسی ناشی از ترومای انفجاری در جنگ‌های مدرن هستند و به عنوان معلولیت اصلی در جنگ علیه تروریسم شناخته می‌شوند (۳۵،۳۶). در طول جنگ ایران و عراق نیز موج شوک ناشی از انفجار مهمترین مکانیسم آسیب گوش در جانبازان بوده است. سرگیجه، وزوز گوش، پارگی پرده تپمان و اختلالات شنوایی ناشی از آسیب گوش داخلی و میانی از جمله شکایات رایج جانبازان این حوادث است و کم‌شنوایی حسی عصبی دوطرفه شایع‌ترین الگوی آسیب‌های گوش در بین جانبازان می‌باشد (۳۵،۳۷).

بر اساس گزارش موسسه ملی بهداشت (NIH) قرار گرفتن طولانی مدت یا مکرر در معرض صداهای ۸۵ دسی‌بل یا بالاتر از آن می‌تواند منجر به کاهش یا از دست دادن شنوایی شود. انفجار از دو طریق ترومای صوتی و باروتروما (Barotrauma) منجر به آسیب‌های مکانیکی و بیوشیمیایی به سیستم شنوایی می‌شود که معمولاً به شکل آسیب به سلول‌های مویی حسی ظاهر می‌یابد (۳۶،۳۷). این سلول‌ها مسئول درک صدا و تبدیل ارتعاشات صوتی به سیگنال‌های الکتریکی هستند که از طریق سلول‌های عصبی گانگلیونی ماریچی به ساقه مغز منتقل می‌شوند. سلول‌های مویی

شبکیه و نورون‌های بینایی نمی‌توانند خودبخود بازسازی شوند، از دست دادن دائمی بینایی محتمل‌ترین نتیجه است. با این حال پیشرفت قابل توجهی در تمایز iPSC به سلول‌های RPE و بازسازی سلول‌های آسیب‌دیده از طریق تشکیل تک‌لایه انجام شده است (۲۹). همچنین تولید گیرنده‌های نوری مخروطی و استوانه‌ای از سلول‌های بنیادی پروتون و نیز ادغام این سلول‌ها در شبکه میزبان این خوش‌بینی را ایجاد کرده است که می‌توان گام‌های اساسی در بازسازی بینایی برداشت (۳۰). گروه دیگر از سلول‌های شبکه که از سلول‌های بنیادی پروتون انسانی تولید شده‌اند، سلول‌های گانگلیون هستند که اطلاعات بینایی را از گیرنده‌های نوری به مغز منتقل می‌کنند. تولید این سلول‌ها مسیری را برای شبیه‌سازی ریزمحیط شبکیه فراهم کرده است (۳۱). اخیراً در یک کارآزمایی بالینی صفحه‌ای از سلول‌های RPE تمایز یافته از iPSCهای اتولوگ که از بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولا وابسته به سن مشتق شده بودند، با موفقیت به اهداکنندگان آن‌ها پیوند زده شد. در این آزمایش بالینی انسانی سلول‌ها بدون عوارض جانبی زنده ماندند و بخوبی با چشم ادغام شدند (۳۲).

در دهه اخیر، باتوجه به محدودیت‌های پیوند قرنیه، سلول درمانی با استفاده از تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعات مختلف توانایی تمایز انواع سلول‌های بنیادی به سلول‌های کراتوسایت، اپی‌تلیال و اندوتلیال قرنیه نشان داده شده است. در این میان سلول‌های بنیادی مزانشیمی جدا شده از چربی (ASCs) به دلیل دسترسی آسان، بازدهی جداسازی بالا و توانایی بسیار زیاد در تمایز به رده‌های سلولی مختلف به‌ویژه کراتوسایت، به عنوان یک منبع مناسب و ایده‌آل برای سلول درمانی استرومای قرنیه شناخته شده‌اند (۳۳). همچنین در یک مطالعه

آسیب‌های بافت عصبی

آسیب به سیستم عصبی مرکزی و محیطی از آسیب‌های مضاعف است و در نتیجه عملکرد صحیح جسمی و روانی را مختل می‌کند. براساس گزارشات اخیر، باتوجه به بهبود تجهیزات حفاظتی در برابر شکستگی و صدمات نافذ، ترومای عصبی ناشی از انفجار آسیب اصلی جنگ‌های کنونی در سراسر جهان است (۴۶،۴۷). معمولاً به دنبال ضربات جنگی سه نوع آسیب عمده در سیستم عصبی ایجاد می‌شود که شامل: آسیب تروماتیک مغزی (Traumatic Brain Injury; TBI)، آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury; SCI) و آسیب اعصاب محیطی است. پرتابه‌ها، مواد منفجره و عوامل رادیواکتیو و شیمیایی خطرات زیادی را برای سیستم عصبی نیروهای نظامی مستقر ایجاد می‌کنند. در محیط‌های نظامی بیشتر آسیب‌های مغزی پس از مواجهه با مواد منفجره ایجاد می‌شوند، که عمدتاً آسیب تروماتیک مغزی خفیف (mTBI) تشخیص داده می‌شوند و ممکن است منجر به ضربه مغزی شوند. علی‌رغم پیشرفت در تجهیزات نظامی و روش‌های نوین جنگی، شیوع TBI نظامی در نبردهای مدرن بسته به مناطق جنگی و نحوه عملیات همچنان قابل توجه است، به‌طوری‌که در طول جنگ عراق حدود ۲۰۰۰ (۲۳ درصد) نیروی آمریکایی دچار TBI شدند. در آسیب‌های نخاعی، ستون فقرات گردنی و کمری شایع‌ترین مناطق آسیب‌دیده هستند و می‌تواند باعث بی‌حرکتی کامل شود و افراد آسیب‌دیده را از عملکردهای حسی و حرکتی محروم نماید. آسیب‌های ثانویه در TBI و SCI به دنبال التهاب گسترده، مرگ سلول‌های عصبی، عدم تعادل مایعات و الکترولیت‌ها، آسیب رادیکال‌های آزاد، ادم مغزی و سایر مکانیسم‌های موضعی ایجاد می‌شود که منجر به آسیب‌های مزمن و پایدار می‌گردد. آسیب اعصاب محیطی نیز از انواع آسیب‌های رایج در زمان جنگ است که ناشی از زخم‌های گلوله با سرعت بالا و ترکش‌های انفجاری است و می‌تواند منجر به معلولیت‌های قابل ملاحظه‌ای گردد (۴،۵). در برخی موارد، اعصاب محیطی دچار پارگی می‌شوند و قابل ترمیم مستقیم هستند، اما بیشتر آن‌ها ناحیه‌ای از آسیب را شامل می‌شوند که به استراتژی‌های پیچیده برای تسهیل عصب‌سازی مجدد اندام انتهایی نیاز دارند. همچنین تثبیت شکستگی، ترمیم آسیب عروقی و دبریدمان بافت اغلب بر ترمیم عصب اولویت دارد و ممکن است منجر به تأخیر در رسیدگی به اعصاب آسیب‌دیده شود و درمان اعصاب محیطی را پیچیده‌تر کند. برای نیروهای دفاعی بسیار مهم است که یک سرباز پس از انجام عملیات نظامی بتواند با سلامت جسمی و روانی به جامعه بازگردد. در همین راستا، حتی ترمیم نسبی آسیب‌های سیستم عصبی به دلیل اثرات دردناک نوروپاتی یک دستاورد قابل توجه به حساب می‌آید.

در حال حاضر، هیچ درمانی برای محافظت از بافت عصبی آسیب‌دیده یا جایگزینی بافت از دست رفته وجود ندارد. از آنجایی که سلول‌های بنیادی دارای پتانسیل خود تجدید و تمایز به دودمان

در پستانداران برخلاف پرندگان قدرت بازسازی و جایگزینی با دیگر سلول‌های اپی‌تلیال را ندارند و لذا نقص دائمی شنوایی و تعادل، نتیجه معمول آسیب به اپی‌تلیوم حسی است (۳۸،۳۹).

پیشرفت در سلول درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی اندوژن (سلول‌های بنیادی عصبی مشتق از گانگلیون ماریپچی) و اگزوژن (iPSCs, ESCs)، یکی از روش‌های نوین‌بخش جایگزینی و ترمیم سلول‌های مویی و سلول‌های عصبی گانگلیون ماریپچی برای بازیابی عملکرد شنوایی حسی عصبی در گوش داخلی انسان می‌باشد. به‌طور کلی دو روش برای درمان ناشنوایی با استفاده از سلول‌های بنیادی وجود دارد: (۱) بازسازی سلول‌های بنیادی گوش داخلی با تحریک سلول‌های بنیادی موجود در ارگان کورتی (Corti) که به سلول‌های بنیادی اجازه می‌دهد جایگزین سلول‌های مویی آسیب دیده شوند. مشکل عمده این روش تعداد ناکافی سلول‌های بنیادی موجود در گوش داخلی است که قادر به بازگرداندن شنوایی نیستند. (۲) پیوند سلول‌های بنیادی به گوش داخلی که با تزریق به اسکالا تیمپانی (Scala tympani) و تحریک این سلول‌ها برای مهاجرت به اپی‌تلیوم حسی حلزون و یا پیوند مستقیم سلول‌های بنیادی به اسکالا مدیا (Scala media) انجام می‌شود. مشکل این روش غلظت بالای پتاسیم و اتصالات محکمی است که محیط اندولنف را برای بقای سلول‌های بنیادی نامناسب می‌کند. به همین منظور از جایگزینی مایع اسکالا مدیا، تجویز داروهای مدر (Diuretic) برای کاهش غلظت پتاسیم و نیز کاپرات سدیم (Sodium coprate) برای اختلال در اتصالات محکم حلزون گوش استفاده می‌شود (۴۰،۴۱).

به تازگی تولید سلول‌های حسی عصبی از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی (hPSCs) گزارش شده است. سلول‌های عصبی مشتق از hPSC نشان دادند که می‌توانند با سلول‌های مویی گوش داخلی و نورون‌های هسته حلزون ارتباط سیناپسی ایجاد کنند (۴۲). در گزارش دیگری از هیدروژل نانوفیبریل سلولز (NFC) به عنوان ماتریکس خارج سلولی استفاده شده است که با عرضه فاکتورهای نوروتروفیک در شرایط *in vitro* و *in vivo* بقا و تمایز سلول‌های بنیادی جنینی انسانی را به پیش‌سازهای عصبی گوش ارتقا داده است (۴۳). با تولید iPSC و رفع نگرانی‌های اخلاقی، روش‌های متعددی با موفقیت تدوین شده‌اند که تمایز این سلول‌ها را بتدریج و گام‌به‌گام به سلول‌های مویی گوش داخلی انسان القا کنند (۴۴). فاکتورها و سیگنال‌های مختلفی برای هدایت تمایز iPSC‌های انسانی به سلول‌های پیش‌ساز حسی گوش (OSPC) به منظور بازیابی عملکرد سلول‌های مویی آسیب دیده گزارش شده است. OSPC‌ها را می‌توان به‌طور کارآمد با تغییر مسیرهای سیگنالینگ سلولی مانند: Wnt, Notch, FGF و TGF- β از طریق کشت تک‌لایه به دست آورد که به‌طور موثر در مدل‌سازی بیماری و سلول درمانی جهت بهبود عملکرد شنوایی استفاده شوند (۴۵).

Wnt3a باعث بهبود عملکردهای شناختی شود (۵۷). همچنین بهبود عملکرد حرکتی پس از پیوند داخل وریدی MSC در SCI مزمن نیز نشان داده شده است (۵۸). اگرچه پروفایل درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در آسیب‌های حاد و مزمن امیدوارکننده است، اما مطالعات بیشتری برای مقایسه انواع مختلف MSC و درک مکانیسم‌های درمانی مبتنی بر آن در ترومای عصبی نیاز است.

باوجود اینکه پیوند سلول‌های بنیادی اگزوژن نتایج امیدوارکننده‌ای را در آسیب‌های بافت عصبی ارائه کرده‌اند، اما نگرانی‌هایی همچون عوارض جراحی، سرکوب طولانی‌مدت سیستم ایمنی، مسائل اخلاقی و تشکیل تومور همچنان وجود دارد. در سال‌های اخیر، مطالعه NSC و NPC اندوژن بالغ و نقش آن‌ها در بازسازی سیستم اعصاب مرکزی، استراتژی دیگری برای درمان ترومای عصبی ارائه کرده است. به دلیل فقدان ابزار مناسب، قبلاً تعیین دقیق انواع سلول‌های دارای پتانسیل سلول‌های بنیادی و اینکه چگونه پیش‌سازهای عصبی مختلف می‌توانند باعث بهبودی پس از SCI و TBI شوند، دشوار بود. از سال ۲۰۰۵، NSC‌ها و NPC‌های مختلف را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های ردیابی بر اساس سیستم Cre/loxP برای تعیین منشا و پتانسیل آن‌ها پس از آسیب‌های عصبی، در داخل بدن شناسایی کرد (۵۹). علاوه بر این، زیرمجموعه‌ای از آستروسیت‌های فعال شناسایی شده‌اند که به عنوان سلول‌های بنیادی نهفته در قشر مغز عمل می‌کنند. مهار مسیر سیگنالینگ Notch در آستروسیت‌های قشر مغز می‌تواند موجب القای برنامه‌ریزی مجدد نوروبلاست‌ها شود، و در شرایط *in vivo* بیان القایی فاکتور رونویسی NeuroD1 در آستروسیت‌ها مستقیماً آن‌ها را به نورون تبدیل کند (۶۰، ۶۱).

مطالعه بر روی مدل‌های موش نشان داده است که سلول‌های اپاندیمی (Ependymal Cells) توانایی خود تجدیدشوندگی دارند و به نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها در شرایط *in vitro* تمایز می‌یابند، اما در شرایط سالم در داخل بدن تکثیر کمی دارند. در موارد SCI این سلول‌ها به محل ضایعه مهاجرت می‌کنند و با ترشح فاکتورهای نوروتروفیک به بهبود آسیب نخاعی کمک می‌کنند (۶۲). مکانیسم عملکردی این سلول‌ها توسط فاکتور رونویسی (Forkhead Box J1; FoxJ1) تنظیم می‌شود. بنابراین، سلول‌های اپاندیمی و FoxJ1 اهداف درمانی بالقوه‌ای در SCI هستند. علاوه بر این، بیان بالای olig2 در سلول‌های اپاندیمی باعث تمایز به الیگودندروسیت‌ها برای بازسازی مجدد آکسون‌ها و بهبود رسانایی آن‌ها پس از SCI می‌شود (۶۳).

آسیب‌های اسکلتی عضلانی

پیشرفت در تجهیزات حفاظت فردی و زره بدن، پزشکان آموزش دیده و آماده میدان نبرد، نظارت بر آسیب دیدگی و بهبود مدیریت زخم و فناوری‌های پیشرفته جراحی به‌طور قابل توجهی به بقای سربازان در نبرد کمک کرده است. با این وجود آسیب‌های

سلولی متعدد هستند، درمان با استفاده از آن‌ها به یکی از استراتژی‌های اصلی برای توسعه درمان‌های ترومای عصبی تبدیل شده است و بیش از ۳۰ سال است که پیوند سلولی به عنوان یک درمان احتمالی در ترومای عصبی مورد مطالعه قرار گرفته است. در این زمینه انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی اگزوژن در کشت سلولی تولید و به مناطق آسیب‌دیده پیوند می‌شوند، و یا سلول‌های بنیادی اندوژنی که به آسیب پاسخ می‌دهند برای درمان استفاده می‌شوند. سلول‌های بنیادی پتانسیل کاهش آسیب‌های اولیه در مراحل حاد- تحت حاد و جایگزینی بافت از دست‌رفته در آسیب‌های مزمن را دارند (۴۸).

نتایج مطالعات نشان می‌دهد iPSC‌ها پس از پیوند می‌توانند تعداد زیادی سلول بنیادی عصبی (NSC) تولید کنند که به نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها تمایز یابند. نورون‌های مشتق شده از iPSC باعث گسترش آکسون‌ها و سیناپس‌ها و ادغام در شبکه‌های عصبی و در نتیجه ترمیم بافت آسیب‌دیده می‌شوند (۴۹). اخیراً نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد پیوند سلول‌های پیش‌ساز عصبی (NPC) مشتق از iPSC انسانی به مدل موش SCI مزمن در ترکیب با مهارکننده گاما سکریتاز (Gamma secretase) موجب بهبودی قابل توجهی در عملکرد بافت عصبی می‌شود (۵۰). یکی از محدودیت‌های استفاده از iPSC برای درمان مراحل حاد- تحت حاد، مدت زمان برنامه‌ریزی مجدد و گسترش سلولی است. تولید NPC‌های مشتق شده از iPSC بافت بیمار ممکن است ماه‌ها طول بکشد و در نتیجه پیوند اتولوگ را به مراحل مزمن محدود می‌کند. برای این منظور، مؤسسه تحقیقاتی iPSC در دانشگاه کیوتو، یک بانک سلولی از iPSC‌ها با درجه بالینی ایجاد کرده است و سلول‌هایی با آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) سازگار با جمعیت ژاپنی ارائه می‌دهد که در نتیجه نیاز به درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی را نیز کاهش می‌دهند (۵۱). روش دیگر استفاده از سلول‌های هیپوایمونوژنیک با ژن‌های غیرفعال MHC و بیان بالای CD47 ذخیره شده در کرایوبانک است که به راحتی می‌توانند در موارد SCI، TBI و سایر اختلالات استفاده شوند (۵۲). مطالعه بر روی مدل موش آسیب اعصاب محیطی نشان می‌دهد پیوند نوروسفرهای ثانویه مشتق از iPSC می‌تواند باعث بهبود عملکرد عصب سیاتیک آسیب‌دیده شود (۵۳).

هدف از پیوند MSC در TBI و SCI معمولاً سرکوب فعالیت سلول‌های ایمنی و کاهش التهاب و تسریع بازسازی بافت آسیب‌دیده است (۵۴). برخی از داده‌ها نشان می‌دهد که MSC مشتق از بند ناف بیشترین اثرات تعدیل‌کننده ایمنی و قدرت تمایز عصبی را دارند (۵۵). پیوند MSC ممکن است روند دژنراسیون ثانویه را از طریق ترشح فاکتورهای تروفیک از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد عصبی (NGF)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال (GDNF) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) کاهش دهد (۵۶). تزریق داخل وریدی MSC انسانی در فاز حاد TBI می‌تواند نورون‌ها را تحریک کند و با ترشح

مستمر در حال شناسایی و بررسی هستند، که آن‌ها را براساس در دسترس بودن و پروفایل تمایزی، به گروه سلولی امیدوارکننده برای درمان‌های آینده تبدیل کرده است (۷۳). انواع سلول‌های اصلی مورد نیاز برای درمان آسیب‌های اسکلتی عضلانی شامل میوسیت‌ها، استئوکلاست‌ها، استئوبلاست‌ها و کندروسیت‌ها هستند که همگی از دودمان مزودرمی مشتق شده‌اند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ انجام شد، iPSC‌های موش با استفاده از شرایط کشت تعریف شده بدون سرم، به اجداد مزودرمی PDGFR- α +/Flk-1-پارااکسیال تمایز داده شدند. اجداد مزودرم پارااکسیال پتانسیل تمایز غضروفی، میوزیک و استخوانی را در *in vivo* و *in vitro* نشان دادند. در همان مطالعه، جمعیت PDGFR- α +/Flk-1 اجداد مزودرم پارااکسیال مشتق از iPSC انسانی، پتانسیل تمایز را به سلول‌های غضروفی، استئوسیت‌ها و میوسیت‌های اسکلتی در *in vitro* نشان دادند. این سلول‌های دودمان مزودرمی می‌توانند در ترکیب با بیومواد سه بعدی، بازسازی عضلات و استخوان را ارتقا دهند (۷۴). در مطالعه دیگری، کشت مشترک سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ماکروفاژهای مشتق از iPSC انسانی بر روی داربست کامپوزیت سه بعدی مبتنی بر هیدروکسی آپاتیت، نه تنها باعث تمایز استئوکلاستیک ماکروفاژها شد، بلکه فعالیت استخوان‌سازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را ارتقا داد و یک مدل موفقیت آمیز از تشکیل استخوان را نشان داد (۷۵). در یک مطالعه پتانسیل استخوان‌سازی کامپوزیت‌های کیتوزان بتا تری کلسیم فسفات برای بازسازی نقایص استخوان‌های بلند ارزیابی شد و در آن از سلول‌های بنیادی با فرم تزریقی کامپوزیت به عنوان یک استراتژی درمانی استفاده گردید. نتایج نشان داد کاشت سلول‌های بنیادی با کامپوزیت حامل به‌طور موثری در ترمیم نقایص استخوان‌های بلند عمل می‌کند. مقاطع هیستولوژی نشان داده است که عروق مغزی به داخل اندوستال و پریوستال گسترش یافته و کانال‌های هاورسین در لاملاهای میانی، داخلی و خارجی با عروق خونی شبیک قابل مشاهده هستند (۷۶). به‌طور کلی، روش‌های مهندسی بافت در آسیب‌های اسکلتی عضلانی امیدوارکننده بوده است، و بسیاری از مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نشان داده‌اند که ترکیبی از سلول‌ها و داربست‌ها می‌تواند تکنیک ایده‌آلی برای ترمیم و بازسازی بافت‌های اسکلتی عضلانی باشد (۷۷).

آسیب‌های پوستی

پوست بزرگترین اندام بدن و دارای ساختار پیچیده چند لایه‌ای است که از عضلات، رباط‌ها، استخوان‌ها و دیگر اندام‌های حساس محافظت می‌کند. پوست از سه لایه اصلی اپیدرم، درم و هیپودرم تشکیل شده است و به عنوان اولین خط دفاع در برابر هر محرک خارجی عمل می‌کند، بنابراین آسیب‌پذیرترین عضو بدن به شمار می‌آید و هرگونه آسیب به آن ممکن است دروازه بالقوه‌ای برای عفونت باشد (۷۸). آسیب به پوست تقریباً در هر جراحی جنگی وجود دارد. جراحات ناشی از شلیک گلوله، انفجار، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی، هسته‌ای و هر عامل جنگی دیگر می‌تواند

ارتوپدی همچنان شایع‌ترین نوع آسیب در صحنه نبرد هستند و حدود ۶۵ درصد از کل تلفات را تشکیل می‌دهند (۶۴). تقریباً تمام آسیب‌های ایجادشده در نبردهای مدرن شامل درجاتی از آسیب‌های اسکلتی عضلانی (استخوان، غضروف، تاندون، بافت چربی و عضله) هستند که آن را به یکی از اولویت‌های طب نظامی تبدیل کرده است. ادوات انفجاری از جمله نارنجک‌های راکتی، مین‌های زمینی و پرتابه‌های منفجره به‌عنوان علت اصلی تمام آسیب‌های اسکلتی عضلانی در جنگ‌های اخیر گزارش شده است. نیروی مخرب این وسایل به‌گونه‌ایست که منجر به زخم‌های اسکلتی و عفونت بافت‌های نرم می‌شود که در اکثر مواقع اندام‌ها را درگیر می‌کند و دراز مدت باعث ایجاد عوارضی مانند استخوان‌سازی هتروتوپیک، استئومیلیت و انقباضات عضلانی می‌شود (۶۵).

آسیب‌های اسکلتی عضلانی به دلیل دردت طاقت‌فرسای ناشی از قطعات ترکش، گلوله و التهاب ناشی از انفجار، توانایی و آمادگی رزمی نیروهای نظامی را محدود می‌کند. اعتقاد بر این است که شیوع بالای استخوان‌سازی هتروتوپیک به دنبال آسیب‌های ناشی از انفجار، نتیجه فعال شدن و تبدیل سلول‌های بنیادی موضعی به سلول‌های استئوبلاست است که این امر باعث ایجاد توده دردناک، محدودیت حرکت مفصل و اتصال ضعیف پروتز شده و در اغلب موارد نیاز به جراحی‌های ثانویه برای خروج توده استخوانی دارد. همچنین بنا بر اطلاعات موجود تا ۱۵ درصد از آسیب‌های استخوان‌های بلند در جنگ به‌طور مزمین به استئومیلیت مبتلا می‌شوند (۶۶). توانایی سلول‌های بنیادی در افزایش پاسخ به عفونت‌ها و همچنین بهبود درمان بیماری‌های مزمین مانند استئومیلیت و آرتروز اثبات شده است، و بر همین اساس مطالعات گسترده‌ای بر روی بازسازی استخوان و غضروف در مدل‌های استئوآرتریت انجام شده است (۶۷-۶۹).

از دیگر کانون‌های مورد توجه در آسیب‌های اسکلتی عضلانی، سندرم کمپارتمان (Compartment syndrome) است. به دنبال آسیب‌های عضلانی ناشی از انفجار، التهاب و فشار میان بافتی در اندام‌های فوقانی یا تحتانی ایجاد می‌شود و از جریان خون جلوگیری می‌کند. این حالت می‌تواند منجر به ایسکمی، میوپاتی و نکروز شود و اگر درمان فوری انجام نشود، ممکن است منجر به قطع عضو گردد. بر اساس گزارش‌های نیروهای آمریکایی، جنگ عراق منجر به قطع عضو بیش از ۸۰۰ نفر در شرایط مشابه شده است (۷۰). علاوه بر این، نقایص استخوانی سگمنتال چالش دیگری در مدیریت ترومای مربوط به آسیب‌های انفجاری با انرژی بالا است. تکنیک‌های مختلفی برای درمان نقایص استخوانی با درجات مختلف استفاده شده است. از جمله پیوندهای استخوانی با پایه عروقی که به‌طور موفقیت‌آمیزی در محیط‌های غیرنظامی برای درمان استئونکروز سر استخوان ران، بازسازی نقایص سگمنتال ناشی از ضربه، عفونت یا برداشتن تومور مورد استفاده قرار گرفته است (۷۱، ۷۲).

منابع سلول‌های بنیادی جدید در بافت اسکلتی عضلانی به‌طور

فیبروبلاست‌های پوستی که کلاژن نوع VII تولید می‌کنند به منظور درمان RDEB ارائه دادند. آن‌ها از محیط حاوی اسید آسکوربیک و فاکتور رشد تومور $\beta 2$ (TGF $\beta 2$) برای تسریع تمایز مزودرمی استفاده کردند و نشان دادند iPSC‌های اتولوگ این پتانسیل را دارند که منبع سلولی مناسبی برای درمان‌های بازسازی‌کننده بیماری‌های پوستی خاص ارائه دهند (۸۴، ۸۵).

اخیراً ظرفیت درمانی MSC در بازسازی و جوانسازی پوست نشان داده شده است. در بازسازی پوست، تکثیر سلولی و نتوواسکولاریزاسیون را افزایش داده و التهاب را در آسیب‌های پوستی کاهش می‌دهد. در جوانسازی پوست، منجر به تولید کلاژن و الیاف الاستیک، مهار فعال‌سازی متالوپروتئیناز و محافظت در برابر پیری ناشی از اشعه ماوراء بنفش می‌شود.

MSCها در تمام مراحل روند بهبود زخم نقش موثری دارند. این سلول‌ها هنگام وقوع جراحی پوستی به محل آسیب مهاجرت کرده و التهاب را مهار می‌کنند، و پتانسیل تکثیر و تمایز فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اپیدرمی و سلول‌های اندوتلیال را افزایش می‌دهند و در روند بهبود زخم و کاهش ایجاد اسکار موثر واقع می‌شوند (۸۶). فاز التهابی در روند بهبود زخم اهمیت دارد، زیرا منجر به جذب سلول‌های ایمنی و کاهش عوامل بیماری‌زا می‌شود. با این حال، التهاب مزمن می‌تواند بهبود پوست را به تعویق بیندازد. MSCها به روش‌های مختلفی می‌توانند پاسخ‌های التهابی را مهار کنند. این سلول‌های بنیادی پلاریزاسیون ماکروفاژها را به فنوتیپ شبه M2 (فنوتیپ ضدالتهاب) افزایش می‌دهند. ماکروفاژهای القا شده از بیان پروتئین‌های فعال‌کننده سلول‌های کشنده طبیعی (NK) مانند CD44، NKp44، CD25، CD69 و γ -IFN جلوگیری کرده و با القای سلول‌های T تنظیمی (Regulatory)، تکثیر سلول‌های T را مهار می‌کنند. همچنین ترشح آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱ (IL1RA) توسط MSC، فعالیت IL-1 و TNF- α را که سیتوکین‌های پیش التهابی هستند، مهار می‌کند و تمایز سلول‌های Th17 را کاهش می‌دهد و باعث افزایش اثر ضد التهابی سلول‌ها می‌شود (۸۷، ۸۸).

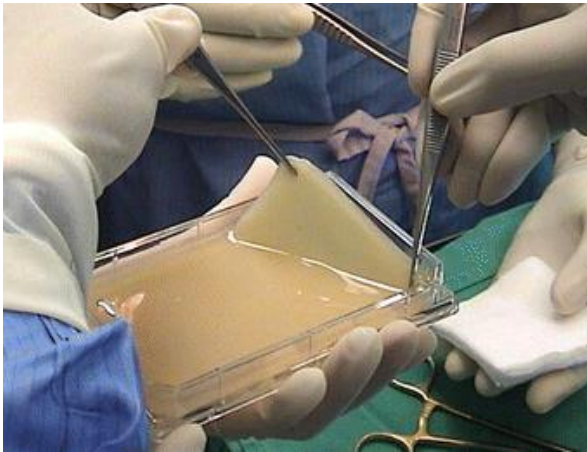
در مرحله تکثیر، ماکروفاژهای القا شده توسط MSC با ترشح فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و فاکتور رشد تغییردهنده (TGF- α) باعث تحریک مهاجرت و تکثیر کراتینوسیت‌ها می‌شوند. کراتینوسیت‌ها نیز با بیان فیبرونکتین، لامینین ۳۳۲ و تناسین مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کنند (۸۹). آگروزم‌های مشتق از MSC با القای آنژیژنز، تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و بهینه‌سازی رسوب کلاژن نقش مهمی در بهبود زخم ایفا می‌کنند (۹۰، ۹۱). همچنین در هیدروژل‌های حاوی MSC سطح بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) افزایش یافته که نسبت به تزریق MSC به تنهایی باعث تسریع در بهبود زخم و ترمیم پوست می‌شود (۹۲). بازبایی عملکرد عصب یکی دیگر از جنبه‌های مهم در بهبود آسیب‌های پوستی و زخم است. زمانی که پوست آسیب می‌بیند،

آسیب شدیدی به پوست وارد کند و منجر به تشکیل بافت اسکار شود (۷۹). آسیب‌ها و سوختگی‌های بسیار بزرگ نه تنها بر روی پوست و عضلات، بلکه بر سایر اعضای بدن نیز اثر می‌گذارند و فرد آسیب‌دیده ممکن است در معرض خطر نارسایی تنفسی، نارسایی کلیه، نارسایی غدد درون ریز قرار گیرد.

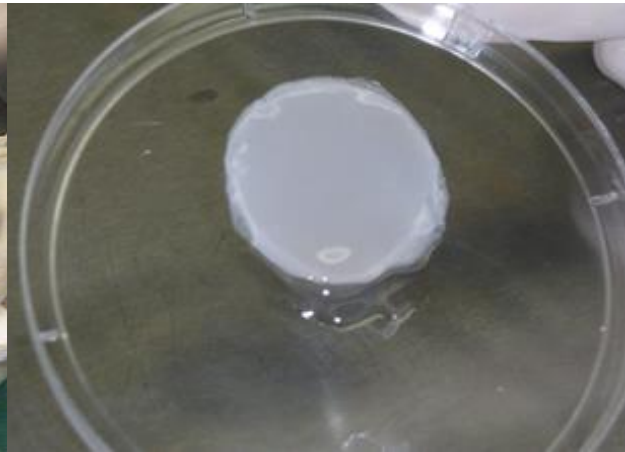
بر خلاف اکثر سیستم‌های بافتی، پوست دارای مخزن بزرگی از سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز مختلف است که تمایل به تولید اپیدرم جدید در هنگام آسیب را دارند و باعث می‌شوند پوست تحت بازسازی مداوم قرار گیرد. بسته به نوع و میزان آسیب، بدن خود را از طریق فرآیندی پویا که شامل سلول‌های بنیادی، سلول‌های پیش‌ساز، سلول‌های پارانشیمی، ماتریکس خارج سلولی، سلول‌های خونی و واسطه‌های محلول است ترمیم کرده و باعث بهبود طبیعی زخم در چهار مرحله: هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی می‌شود (۸۰، ۸۱). با این حال، صدمات نافذ، آسیب‌های شیمیایی و درجات بالاتر سوختگی ممکن است باعث از بین رفتن سلول‌های پیش‌ساز پوست و کاهش ظرفیت بازسازی شوند و ممکن است در هر مرحله از بهبود زخم عوارضی مانند عفونت باکتریایی و اسکار هیپرتروفیک (تشکیل کلوئید) رخ دهد. در چنین مواردی، پیوند اتولوگ با سلول‌های پوستی حاصل از تمایز iPSC‌های بیمار می‌تواند به روند بهبودی کمک کند.

گزارشات تحقیقات اخیر امکان‌سنجی استفاده از iPSC برای درمان پوست را تایید می‌کنند. در سال ۲۰۱۱، تبدیل 4F-iPSC به ملانوسیت و متعاقب آن کشت در یک محیط متمایز گزارش شد که برای مارکرهای ملانوسیت مانند SLIV، S100، TYRP1، MITF و TYR مثبت بودند. همچنین با استفاده از میکروگرافی الکترونی عبوری تشکیل ملانوزوم را در سلول‌های پیگمانته ملانوسیت‌های حاصل نشان دادند (۸۲). در سال ۲۰۱۹، مطالعه پروتکل‌های مختلف برای تمایز iPSC به ملانوسیت‌ها منجر به شناسایی دودمان سلولی متمایز و خود تجدیدشونده‌ای به نام سلول‌های پیش‌ساز ملانوسیت (MPCs) شد. MPCها فاقد ساختار ملانوزومی و مارکرهای اختصاصی ملانوسیت مانند TYR، MITF و SOX10 بودند. تمایز آن‌ها به ملانوسیت با فعال کردن مسیر متعارف WNT با استفاده از مهارکننده GSK3 β نشان داده شد (۸۳).

درمان بیماری‌های پوستی مبتنی بر iPSC مستلزم تمایز موفقیت‌آمیز آن‌ها به اجزای سلولی پوست، از جمله کراتینوسیت‌های اپیدرمی است. در همین راستا، در مطالعه دیگری، iPSC‌های حاصل از فیبروبلاست افراد سالم و بیماران مبتلا به نوع مغلوب بیماری پروانه‌ای (RDEB)، با استفاده از پروتکل تطبیقی که قبلاً برای تمایز ESC به دودمان اپی‌تلیال استفاده می‌شد، به کراتینوسیت‌ها تمایز داده شدند. سلول‌های حاصل، ماکرهای کراتینوسیت از جمله KRT14، p63 و DSG3 را بیان می‌کردند و از آن‌ها برای تولید معادل‌های پوستی سه بُعدی استفاده کردند. همچنین این گروه تحقیقاتی روشی را برای تمایز iPSC‌ها به



(ب)



(الف)

شکل-۲. بافت پوست دو لایه مهندسی شده. (الف) قبل پردازش، (ب) بعد از پردازش.

نتیجه‌گیری

صدمات جنگی همیشه منعکس‌کننده ترکیبی از آسیب‌های بافتی است که اهمیت ابداع روش‌های درمانی نوین در طب نظامی را نشان می‌دهند. در طول تاریخ، مهمترین پیشرفت‌ها در تحقیقات طب نظامی ماحصل آنالیز دقیق جراحات جنگی نیروهای نظامی در میدان نبرد بوده است که بسیاری از آن‌ها در مراقبت‌های پزشکی جمعیت غیرنظامی کاربردهای مستقیم پیدا کرده‌اند. پیشرفت‌های پیش‌بالینی و بالینی پزشکی بازساختی، پتانسیل درمان بیماری‌های مختلف با نیازهای بالینی برآورده نشده را نوید می‌دهند. در همین راستا تأثیر بالقوه پزشکی بازساختی مبتنی بر سلول‌های بنیادی به یکی از حوزه‌های مورد علاقه طب نظامی در سراسر دنیا تبدیل شده است. اگرچه در ابتدا استفاده از سلول‌های بنیادی به عنوان یک روش درمانی محتمل برای بیماری‌های خاص در جمعیت غیرنظامی مورد بررسی قرار گرفت، مطالعات اخیر در زمینه فیزیولوژی آسیب‌های جنگی نشان می‌دهد که این سلول‌ها می‌توانند روش‌های درمانی کارآمدی را برای آسیب‌های تروماتیک در پرسنل نظامی ارائه دهند. چالش‌های پزشکی پیش‌روی نیروهای نظامی در جنگ‌های اخیر موج جدیدی از تحقیقات طب نظامی را برانگیخته است که به موجب

ابتدا فاکتور ۱ مشتق از سلول استرومایی (SDF-1) به عنوان یک پروتئین جاذب شیمیایی باعث مهاجرت MSCهای اندوژن به سمت محل آسیب می‌شود و در مرحله بعد، MSCها با ترشح فاکتورهای تروفیک شامل bFGF، NGF و BDNF موجب تحریک نورون‌ها و بازسازی سلول‌های عصبی می‌شوند (۹۳).

در سال ۲۰۰۸، موسسه پزشکی بازساختی نیروهای مسلح ایالات متحده (AFIRM) شروع به استفاده از فناوری سلول‌های بنیادی برای بازسازی اعضای بدن، از جمله پوست کرد. بیش از ۲۲۵۰ میلیون دلار در بودجه دولتی و خصوصی برای ۵ سال اول این پروژه تخصیص یافت و نتایج دلگرم‌کننده‌ای ارائه دادند. همچنین مؤسسه تحقیقات جراحی ارتش ایالات متحده (USAISR) یک جایگزین پوستی با تکنیک مهندسی زیستی برای درمان بیماران دچار سوختگی با زخم‌های شدید و تهدیدکننده ایجاد کرد. این درمان که جایگزین پوست مهندسی شده (ESS) نام دارد، از بافت‌های ساخته شده از سلول‌های تولیدکننده کلاژن اتولوگ برای جایگزینی دو لایه بالایی پوست (اپیدرم و درم) استفاده می‌کند (شکل ۲). این روش که از سلول‌های خود بیمار استفاده می‌کند نیازی به سرکوب‌کننده‌های ایمنی ندارد و احتمال ایجاد عفونت و تعداد جراحی‌های مورد نیاز را کاهش داده است. ماتریکس اپیدرمی و درمی حاصل از ESS این پتانسیل را دارد که ترمیم دائمی و موثری از ساختار و عملکرد پوست با ضخامت کامل را با کمترین جای زخم ارائه دهد. شیوه درمانی دیگر، استفاده از اسپری ReCell در سوختگی‌های شدید است. ReCell برای اولین بار در سال ۲۰۰۲ با موفقیت برای درمان قربانیان سوختگی حملات تروریستی بالی در اندونزی مورد استفاده قرار گرفت. در این فناوری سلول‌های سالم اتولوگ که در یک محلول فیزیولوژیکی رشد کرده و معلق شده‌اند، پس از برداشتن سلول‌های مرده و آسیب‌دیده، روی زخم اسپری می‌شوند (۹۴،۹۵).

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- پزشکی بازساختی مبتنی بر سلول‌های بنیادی می‌تواند یک درمان کارآمد و طولانی مدت برای آسیب‌های نظامی باشد.
- تنوع آسیب‌های جنگی و افزایش بروز آن‌ها نیاز به گزینه‌های بازسازی بافت و نقش سلول‌های بنیادی برای طب نظامی را تشدید کرده است.
- سیستم بیوبانک iPSCهای اتولوگ می‌تواند به عنوان یک مخزن سلولی برای سلول‌های درمانی فوری آسیب‌های جنگی در آینده نزدیک مورد استفاده گیرد.

به پرسنل نظامی را فراهم کند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Moniri K, Mirzakhani Silab R. Analytical review of S-300PMU-2 air defense system in the military doctrine of the Islamic Republic of Iran with a regional deterrence approach. *Journal Strategic Studies of Public Policy*. 2020;10(37):360-83. [In Persian]
2. Five thousand years' history of humanity and passive defense. Available from: <https://mahabad.umsu.ac.ir/uploads/tarikhche.pdf>.
3. Manring MM, Hawk A, Calhoun JH, Andersen RC. Treatment of war wounds: a historical review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2009;467(8):2168-91. doi:10.1007/s11999-009-0738-5
4. Ude CC, Miskon A, Idrus RB, Abu Bakar MB. Application of stem cells in tissue engineering for defense medicine. *Military Medical Research*. 2018; 5(1):7. doi:10.1186/s40779-018-0154-9
5. Saha B, Kumar HK, Borgohain MP, Thummer RP. Prospective applications of induced pluripotent stem cells in military medicine. *Medical Journal Armed Forces India*. 2018;74(4):313-20. doi:10.1016/j.mjafi.2018.03.005
6. Öztürk S, Elçin AE, Koca A, Elçin YM. Therapeutic applications of stem cells and extracellular vesicles in emergency care: futuristic perspectives. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2021;17(2):390-410. doi:10.1007/s12015-020-10029-2
7. DeChellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy—Theory and evidence. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2011;15(2):74-80. doi:10.1053/j.trap.2011.05.002
8. Christopherson GT, Nesti LJ. Stem cell applications in military medicine. *Stem Cell Research & Therapy*. 2011;2(5):40. doi:10.1186/scrt81
9. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 2013;85:3-10. doi:10.1159/000345615
10. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term "stem cell". *Cell stem cell*. 2007;1(1):35-8. doi:10.1016/j.stem.2007.05.013
11. Sell S, editor. *Stem cells handbook*. Springer Science & Business Media; 2013. doi:10.1007/978-1-4614-7696-2
12. Silva LB, Neto AP, Pacheco RG, Júnior SA, de Menezes RF, Carneiro VS, et al. The promising applications of stem cells in the oral region: literature review. *The Open Dentistry Journal*. 2016;10:227. doi:10.2174/1874210601610010227
13. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic research*. 1991;9(5):641-50. doi:10.1002/jor.1100090504
14. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell

آن از شیوه‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی بهره‌مند خواهند شد. اگرچه در حال حاضر، کارآمدی این درمان‌ها همچنان محل بحث است، اما می‌توان امیدوار بود که در آینده نزدیک، پیشرفت‌های چشمگیر در فناوری سلول‌های بنیادی، ارائه بهترین خدمات درمانی

- transplantation—50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2014;5(4):e0028. doi:10.5041/RMMJ.10162
15. Armstrong L, Lako M, Buckley N, Lappin TR, Murphy MJ, Nolte JA, et al. Our top 10 developments in stem cell biology over the last 30 years. *Stem Cells*. 2012;30(1):2-9. doi:10.1002/stem.1007
16. Becker AJ, Mc CE, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*. 1963;197(4866):452-4. doi:10.1038/197452a0
17. ASBMT and CBMTG Release Choosing Wisely BMT Recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(4):880-1. doi:10.1016/j.bbmt.2018.03.020
18. Rippon HJ, Bishop AE. Embryonic stem cells. *Cell Proliferation*. 2004;37(1):23-34. doi:10.1111/j.1365-2184.2004.00298.x
19. Aleckovic M, Simón C. Is teratoma formation in stem cell research a characterization tool or a window to developmental biology?. *Reproductive Biomedicine Online*. 2008;17(2):270-80. doi:10.1016/S1472-6483(10)60206-4
20. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-7. doi:10.1126/science.282.5391.1145
21. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024
22. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861-72. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019
23. Colman A. Profile of John Gurdon and Shinya Yamanaka, 2012 Nobel laureates in medicine or physiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(15):5740-1. doi:10.1073/pnas.1221823110
24. Verma A, Verma N. Induced pluripotent stem cells and promises of neuroregenerative medicine. *Neurology India*. 2011;59(4):555-7. doi:10.4103/0028-3886.84337
25. Kimbrel EA, Lanza R. Current status of pluripotent stem cells: moving the first therapies to the clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015; 14(10):681-92. doi:10.1038/nrd4738
26. Nguyen QD, Kruger EF, Kim AJ, Lashkari MH, Lashkari K. Combat eye trauma: intraocular foreign

- body injuries during the Iran-Iraq war (1980–1988). *International Ophthalmology Clinics*. 2002;42(3): 167-77. doi:10.1097/00004397-200207000-00018
27. Weichel ED, Colyer MH. Combat ocular trauma and systemic injury. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2008;19(6):519-25. doi:10.1097/ICU.0b013e3283140e98
28. Scott R. The injured eye. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011;366(1562):251-60. doi:10.1098/rstb.2010.0234
29. Kokkinaki M, Sahibzada N, Golestaneh N. Human induced pluripotent stem-derived retinal pigment epithelium (RPE) cells exhibit ion transport, membrane potential, polarized vascular endothelial growth factor secretion, and gene expression pattern similar to native RPE. *Stem Cells*. 2011;29(5):825-35. doi:10.1002/stem.635
30. Lamba DA, McUsic A, Hirata RK, Wang PR, Russell D, Reh TA. Generation, purification and transplantation of photoreceptors derived from human induced pluripotent stem cells. *PLoS One*. 2010;5(1):e8763. doi:10.1371/journal.pone.0008763
31. Parameswaran S, Balasubramanian S, Babai N, Qiu F, Eudy JD, Thoreson WB, et al. Induced pluripotent stem cells generate both retinal ganglion cells and photoreceptors: Therapeutic implications in degenerative changes in glaucoma and age-related macular degeneration. *Stem Cells*. 2010;28(4):695-703. doi:10.1002/stem.320
32. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1038-46. doi:10.1056/NEJMoa1608368
33. Jahed V, Daryabari SH, Jadidi K, Aghamollaei H. Application of Cell Therapy for Treatment of Chemical and Traumatic Corneal Injuries. *Journal of Military Medicine*. 2021;23(6):518-28. doi:10.30491/JMM.23.6.518 [In Persian]
34. Aghamollaei H, Hashemian H, Safabakhsh H, Halabian R, Baghersad M, Jadidi K. Safety of grafting acellular human corneal lenticule seeded with Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells in an experimental animal model. *Experimental Eye Research*. 2021;205:108451. doi:10.1016/j.exer.2021.108451
35. Ghazaleh AH, Khosravi Z. Mechanism and type of ear injuries among Iranian veterans during Iraq-Iran war. *Canon Journal of Medicine*. 2019;1(2):70-2. doi:10.30477/CJM.2019.91742
36. Edge AS, Chen ZY. Hair cell regeneration. *Current Opinion in Neurobiology*. 2008;18(4):377-82. doi:10.1016/j.conb.2008.10.001
37. Astaraki P, Falahi E, Narimani S, Ahadi M. Evaluating of frequency of auditory system damage in the wounded of explosive remnants of war in Ilam. *Scientific Journal of Forensic Medicine*. 2008;14(2):77-81. [In Persian]
38. Niknazar S, Simani L, Peyvandi H, Peyvandi AA. Therapeutic potential of cell therapy in the repair of hair cells and spiral ganglion neurons. *Tehran University Medical Journal*. 2019;77(8):469-75. [In Persian]
39. Huang YB, Ma R, Yang JM, Han Z, Cong N, Gao Z, et al. Cell proliferation during hair cell regeneration induced by Math1 in vestibular epithelia *in vitro*. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(3):497-501. doi:10.4103/1673-5374.228734
40. Johnson KR, Gagnon LH, Tian C, Longo-Guess CM, Low BE, Wiles MV, et al. Deletion of a long-range Dlx5 enhancer disrupts inner ear development in mice. *Genetics*. 2018;208(3):1165-79. doi:10.1534/genetics.117.300447
41. Lee MY, Hackelberg S, Green KL, Lunghamer KG, Kurioka T, Loomis BR, et al. Survival of human embryonic stem cells implanted in the guinea pig auditory epithelium. *Scientific Reports*. 2017;7(1): 46058. doi:10.1038/srep46058
42. Hyakumura T, McDougall S, Finch S, Needham K, Dottori M, Nayagam BA. Organotypic cocultures of human pluripotent stem cell derived-neurons with mammalian inner ear hair cells and cochlear nucleus slices. *Stem Cells International*. 2019;2019: 8419493. doi:10.1155/2019/8419493
43. Chang HT, Heuer RA, Aleksijew AM, Coots KS, Roque CB, Nella KT, et al. An engineered three-dimensional stem cell niche in the inner ear by applying a nanofibrillar cellulose hydrogel with a sustained-release neurotrophic factor delivery system. *Acta Biomaterialia*. 2020;108:111-27. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.007
44. Ohnishi H, Skerleva D, Kitajiri SI, Sakamoto T, Yamamoto N, Ito J, Nakagawa T. Limited hair cell induction from human induced pluripotent stem cells using a simple stepwise method. *Neuroscience Letters*. 2015;599:49-54. doi:10.1016/j.neulet.2015.05.032
45. Lahlou H, Nivet E, Lopez-Juarez A, Fontbonne A, Assou S, Zine A. Enriched differentiation of human otic sensory progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11:452. doi:10.3389/fnmol.2018.00452
46. Desmoulin GT, Dionne JP. Blast-induced neurotrauma: surrogate use, loading mechanisms, and cellular responses. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;67(5):1113-22. doi:10.1097/TA.0b013e3181bb8e84
47. Przekwas A, Somayaji MR, Gupta RK. Synaptic mechanisms of blast-induced brain injury. *Frontiers in Neurology*. 2016;7:2. doi:10.3389/fneur.2016.00000
48. Houlé JD, Reier PJ. Transplantation of fetal spinal cord tissue into the chronically injured adult rat spinal cord. *Journal of Comparative Neurology*. 1988;269(4):535-47. doi:10.1002/cne.902690406
49. Lu P, Wang Y, Graham L, McHale K, Gao M, Wu D, et al. Long-distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury. *Cell*. 2012;150(6):1264-73. doi:10.1016/j.cell.2012.08.020
50. Okubo T, Nagoshi N, Kohyama J, Tsuji O, Shinozaki M, Shibata S, et al. Treatment with a gamma-secretase inhibitor promotes functional

- recovery in human iPSC-derived transplants for chronic spinal cord injury. *Stem Cell Reports*. 2018; 11(6):1416-32. doi:10.1016/j.stemcr.2018.10.022
51. Hanatani T, Takasu N. CiRA iPSC seed stocks (CiRA's iPSC stock project). *Stem Cell Research*. 2021;50:102033. doi:10.1016/j.scr.2020.102033
52. Deuse T, Hu X, Gravina A, Wang D, Tediashvili G, De C, et al. Hypoimmunogenic derivatives of induced pluripotent stem cells evade immune rejection in fully immunocompetent allogeneic recipients. *Nature Biotechnology*. 2019;37(3):252-8. doi:10.1038/s41587-019-0016-3
53. Uemura T, Takamatsu K, Ikeda M, Okada M, Kazuki K, Ikada Y, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres for peripheral nerve repair. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;419(1):130-5. doi:10.1016/j.bbrc.2012.01.154
54. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, et al. Traumatic spinal cord injury—repair and regeneration. *Neurosurgery*. 2017;80(3S):S9-22. doi:10.1093/neuros/nyw080
55. Liu AM, Chen BL, Yu LT, Liu T, Shi LL, Yu PP, et al. Human adipose tissue-and umbilical cord-derived stem cells: which is a better alternative to treat spinal cord injury?. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(12):2306-17. doi:10.4103/1673-5374.284997
56. Hofer HR, Tuan RS. Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):131. doi:10.1186/s13287-016-0394-0
57. Zhao Y, Gibb SL, Zhao J, Moore AN, Hylin MJ, Menge T, et al. Wnt3a, a protein secreted by mesenchymal stem cells is neuroprotective and promotes neurocognitive recovery following traumatic brain injury. *Stem Cells*. 2016;34(5):1263-72. doi:10.1002/stem.2310
58. Morita T, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Nakazaki M, Nagahama H, Oka S, et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a model of chronic spinal cord injury. *Neuroscience*. 2016;335:221-31. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.08.037
59. Branda CS, Dymecki SM. Talking about a revolution: The impact of site-specific recombinases on genetic analyses in mice. *Developmental Cell*. 2004;6(1):7-28. doi:10.1016/S1534-5807(03)00399-X
60. Zamboni M, Llorens-Bobadilla E, Magnusson JP, Frisén J. A widespread neurogenic potential of neocortical astrocytes is induced by injury. *Cell Stem Cell*. 2020;27(4):605-17. doi:10.1016/j.stem.2020.07.006
61. Guo Z, Zhang L, Wu Z, Chen Y, Wang F, Chen G. In vivo direct reprogramming of reactive glial cells into functional neurons after brain injury and in an Alzheimer's disease model. *Cell Stem Cell*. 2014; 14(2):188-202. doi:10.1016/j.stem.2013.12.001
62. Li X, Floriddia EM, Toskas K, Chalfouh C, Honore A, Aumont A, et al. FoxJ1 regulates spinal cord development and is required for the maintenance of spinal cord stem cell potential. *Experimental Cell Research*. 2018;368(1):84-100. doi:10.1016/j.yexcr.2018.04.017
63. Llorens-Bobadilla E, Chell JM, Le Merre P, Wu Y, Zamboni M, Bergensträhle J, et al. A latent lineage potential in resident neural stem cells enables spinal cord repair. *Science*. 2020;370(6512):eabb8795. doi:10.1126/science.abb8795
64. Murray CK, Hsu JR, Solomkin JS, Keeling JJ, Andersen RC, Ficke JR, et al. Prevention and management of infections associated with combat-related extremity injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2008;64(3):S239-51. doi:10.1097/TA.0b013e318163cd14
65. Schoenfeld AJ, Belmont PJ. Traumatic combat injuries. In: Cameron KL, Owens BD, eds. *Musculoskeletal injuries in the military*. Springer; 2016. doi:10.1007/978-1-4939-2984-9_2
66. Casey K, Demers P, Deben S, Nelles ME, Weiss JS. Outcomes after long-term follow-up of combat-related extremity injuries in a multidisciplinary limb salvage clinic. *Annals of Vascular Surgery*. 2015; 29(3):496-501. doi:10.1016/j.avsg.2014.09.035
67. Al Faqeh H, Hamdan BM, Chen HC, Aminuddin BS, Ruzzymah BH. The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Experimental gerontology*. 2012; 47(6):458-64. doi.org/10.1016/j.exger.2012.03.018
68. Ude CC, Sulaiman SB, Min-Hwei N, Hui-Cheng C, Ahmad J, Yahaya NM, et al. Cartilage regeneration by chondrogenic induced adult stem cells in osteoarthritic sheep model. *PLoS One*. 2014; 9(6):e98770. doi:10.1371/journal.pone.0098770
69. Ude CC, Ng MH, Chen CH, Htwe O, Amaramalar NS, Hassan S, et al. Improved functional assessment of osteoarthritic knee joint after chondrogenically induced cell treatment. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(8):1294-306. doi:10.1016/j.joca.2015.04.003
70. Holden C. Rebuilding the Injured Warrior. *Science*. 2008;320(5875):437. doi:10.1126/science.320.5875.437a
71. 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. *Journal of Cellular Physiology*. 1998;176(1):57-66. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(199807)176:1<57::AID-JCP7>3.0.CO;2-7
72. Pollak AN, Ficke JR, Injuries III EW. Extremity war injuries: challenges in definitive reconstruction. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2008;16(11):628-34. doi:10.5435/00124635-200811000-00003
73. Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow. *Stem Cells*. 2007; 25(6):1384-92. doi:10.1634/stemcells.2006-0709
74. Sakurai H, Sakaguchi Y, Shoji E, Nishino T, Maki I, Sakai H, et al. In vitro modeling of paraxial mesodermal progenitors derived from induced

- pluripotent stem cells. *PloS One*. 2012;7(10): e47078. doi:10.1371/journal.pone.0047078
75. Jeon OH, Panicker LM, Lu Q, Chae JJ, Feldman RA, Elisseeff JH. Human iPSC-derived osteoblasts and osteoclasts together promote bone regeneration in 3D biomaterials. *Scientific Reports*. 2016;6(1): 26761. doi:10.1038/srep26761
76. Yang L, Wang Q, Peng L, Yue H, Zhang Z. Vascularization of repaired limb bone defects using chitosan- β -tricalcium phosphate composite as a tissue engineering bone scaffold. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12(2):2343-7. doi:10.3892/mmr.2015.3653
77. Bueno EM, Glowacki J. Cell-free and cell-based approaches for bone regeneration. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009;5(12):685-97. doi:10.1038/nrrheum.2009.228
78. Vijayavenkataraman S, Lu WF, Fuh JY. 3D bioprinting of skin: a state-of-the-art review on modelling, materials, and processes. *Biofabrication*. 2016;8(3):032001. doi:10.1088/1758-5090/8/3/032001
79. Mayet N, Choonara YE, Kumar P, Tomar LK, Tyagi C, Du Toit LC, et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;103(8): 2211-30. doi:10.1002/jps.24068
80. Shi C, Zhu Y, Su Y, Cheng T. Stem cells and their applications in skin-cell therapy. *TRENDS in Biotechnology*. 2006;24(1):48-52. doi:10.1016/j.tibtech.2005.11.003
81. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):94. doi:10.1186/s13287-019-1203-3
82. Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Kuwahara R, Ohshima M, et al. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. *PloS One*. 2011;6(1):e16182. doi:10.1371/journal.pone.0016182
83. Hosaka C, Kunisada M, Koyanagi-Aoi M, Masaki T, Takemori C, Taniguchi-Ikeda M, et al. Induced pluripotent stem cell-derived melanocyte precursor cells undergoing differentiation into melanocytes. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2019;32(5):623-33. doi:10.1111/pcmr.12779
84. Itoh M, Kiuru M, Cairo MS, Christiano AM. Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(21):8797-802. doi:10.1073/pnas.1100332108
85. Itoh M, Umegaki-Arao N, Guo Z, Liu L, Higgins CA, Christiano AM. Generation of 3D skin equivalents fully reconstituted from human induced pluripotent stem cells (iPSCs). *PloS One*. 2013;8(10):e77673. doi:10.1371/journal.pone.0077673
86. Hu MS, Borrelli MR, Lorenz HP, Longaker MT, Wan DC. Mesenchymal stromal cells and cutaneous wound healing: a comprehensive review of the background, role, and therapeutic potential. *Stem Cells International*. 2018;2018:6901983. doi:10.1155/2018/6901983
87. Chirossone L, Conte R, Spaggiari GM, Serra M, Romei C, Bellora F, et al. Mesenchymal stromal cells induce peculiar alternatively activated macrophages capable of dampening both innate and adaptive immune responses. *Stem Cells*. 2016;34(7):1909-21. doi:10.1002/stem.2369
88. Zhao MM, Cui JZ, Cui Y, Li R, Tian YX, Song SX, et al. Therapeutic effect of exogenous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on silicosis via paracrine mechanisms in rats. *Molecular Medicine Reports*. 2013;8(3):741-6. doi:10.3892/mmr.2013.1580
89. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Current Dermatology Reports*. 2018;7(4): 350-8. doi:10.1007/s13671-018-0234-9
90. Qiu X, Liu J, Zheng C, Su Y, Bao L, Zhu B, et al. Exosomes released from educated mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing via promoting angiogenesis. *Cell Proliferation*. 2020;53(8):e12830. doi:10.1111/cpr.12830
91. Zhang W, Bai X, Zhao B, Li Y, Zhang Y, Li Z, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway. *Experimental Cell Research*. 2018;370(2):333-42. doi:10.1016/j.yexcr.2018.06.035
92. Rustad KC, Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, Major MR, Rajadas J, et al. Enhancement of mesenchymal stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold. *Biomaterials*. 2012;33(1):80-90. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.09.041
93. Cooney DS, Wimmers EG, Ibrahim Z, Grahmmer J, Christensen JM, Brat GA, et al. Mesenchymal stem cells enhance nerve regeneration in a rat sciatic nerve repair and hindlimb transplant model. *Scientific Reports*. 2016;6(1):31306. doi:10.1038/srep31306
94. William Saletan. Rearing America: The military's plan to regrow body parts. Available: http://www.slate.com/articles/health_and_science/human_nature/2008/04/rearming_america.html. [accessed 21 December 2016]
95. Kime P. Bio-engineering skin to treat severe burns. Available: <http://www.militarytimes.com/story/military/benefits/health-care/2015/10/11/bio-engineering-skin-treat-severe-burns/73511584/>. [accessed 21 December 2016]