

## توظيف الخلايا الجذعية في تطوير مستحضرات جلدية علاجية

د . نتالي موسى\* ، أديب أمين ابراهيم\*\*

\* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: [Nathali.moussa@manara.edu.sy](mailto:Nathali.moussa@manara.edu.sy))

\*\* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: [adeebraham1112@gmail.com](mailto:adeebraham1112@gmail.com))

### الملخص

تُعتبر الخلايا الجذعية من أبرز الاكتشافات العلمية في مجال الطب الحديث، نظراً لقدرتها الفائقة على التجدد الذاتي والتمايز إلى أنواع متعددة من الخلايا. ومنذ اكتشافها، أظهرت الخلايا الجذعية إمكانيات واسعة في علاج العديد من الأمراض المزمنة، لاسيما الأمراض الجلدية. في هذا السياق، يُعد علاج قرحة القدم السكرية أحد أبرز التطبيقات الطبية الحديثة للخلايا الجذعية. تمثل قرحة القدم السكرية تحدياً كبيراً للأطباء، حيث إنها من المضاعفات الشائعة لمرض السكري. ومع تطور الأبحاث في هذا المجال، برزت الخلايا الجذعية كأداة فعالة في تحفيز عملية الشفاء والتجديد الجلدي، من خلال آليات معقدة تتضمن تحفيز نمو الأنسجة وإعادة بناء الأوعية الدموية. يهدف هذا المقال إلى استعراض دور الخلايا الجذعية في علاج الأمراض الجلدية، مع التركيز بشكل خاص على تطبيقاتها في علاج قرحة القدم السكرية، والفرص التي تقدمها هذه التقنية في المستقبل.

**كلمات مفتاحية** – الخلايا الجذعية الجلدية - قرحة القدم السكرية – انحلال البشرة الفقاعي RDEB

### ABSTRACT

Stem cells are considered one of the most prominent scientific breakthroughs in modern medicine due to their remarkable capacity for self-renewal and differentiation into various cell types. Since their discovery, stem cells have demonstrated extensive potential in the treatment of numerous chronic diseases, particularly dermatological conditions. In this context, the treatment of diabetic foot ulcers stands out as one of the most advanced medical applications of stem cell therapy.

Diabetic foot ulcers pose a significant challenge for healthcare professionals, as they are among the most common complications of diabetes.

With the advancement of research in this field, stem cells have emerged as an effective tool for promoting wound healing and skin regeneration.

This occurs through complex mechanisms involving tissue growth stimulation and neovascularization.

This article aims to review the role of stem cells in the treatment of skin diseases, with a particular focus on their application in managing diabetic foot ulcers, and to explore the future opportunities presented by this therapeutic technology.

## I. مقدمة

في العقود الأخيرة، برزت الخلايا الجذعية كأحد أكثر الابتكارات الواعدة في مجالات الطب التجديدي والعلاجات التجميلية. تتميز هذه الخلايا بقدرتها الفريدة على الانقسام والتميز إلى أنواع مختلفة من الخلايا، ما يتيح استخدامها في تجديد الأنسجة وعلاج التلف الجلدي وتحفيز التئام الجروح. لم تعد هذه التطبيقات محصورة في المجال العلاجي السريري فقط بل امتدت إلى صناعة مستحضرات التجميل الجلدية التي تشهد ثورة علمية في دمج الخلايا الجذعية أو المكونات المشتقة منها، مثل الإكسوسومات، في تركيبات متطورة تهدف إلى مكافحة علامات الشيخوخة وتحسين مظهر البشرة.

من هنا، يهدف هذا البحث إلى استكشاف دور الخلايا الجذعية في تطوير مستحضرات جلدية علاجية، من خلال تحليل آلياتها الحيوية، وتطبيقاتها الحالية، واستشراف مستقبل استخدامها ضمن المعايير العلمية والأخلاقية المقبولة.

## II. تاريخ اكتشاف الخلايا الجذعية

ظهر مصطلح "الخلايا الجذعية" لأول مرة في الأدبيات العلمية في ستينيات القرن التاسع عشر، كمحاولة لتفسير نظرية داروين في التطور. حيث قام عالم الأحياء الألماني إرنست هيكلم بإنشاء شجرة تطورية (شجرة النسب)، واستخدم مصطلح "Stammzelle" (الخلايا الجذعية) لوصف الكائن أحادي الخلية الأصلي الذي اقترح أنه المصدر الذي تطورت منه جميع الكائنات متعددة الخلايا [1]. ومنذ ذلك الحين، خضع مفهوم "الخلايا الجذعية" لصفى منهجي دقيق، حتى تبلور إلى المصطلح الحيوي الدقيق والمحدود الذي نستخدمه اليوم.

وعند استعراض تاريخ أبحاث الخلايا الجذعية، يُعد عام 2010 محطة بارزة، حيث استُخدمت الخلايا الجذعية الجنينية لأول مرة لعلاج مريض مصاب بإصابة في الحبل الشوكي [2]. وقد شكّل هذا الحدث إنجازاً في التغلب على التحديات النظرية والتقنية والأخلاقية التي واجهت تقدم التطبيقات العلاجية المعتمدة على الخلايا الجذعية من المختبر إلى السرير. ونتيجة لذلك، شهدت التطبيقات الانتقالية للخلايا الجذعية توسعاً سريعاً لتشمل الاستخدامات العلاجية وغير العلاجية، وبدأت أخبار أبحاث الخلايا الجذعية تُعرض ضمن تغطيات الإعلام العام.

## III. الخلايا الجذعية و آلية إصلاح الجلد :

الخلايا الجذعية هي خلايا تمتلك خاصية التجديد الذاتي (Self-renewal)، أي القدرة على إنتاج خلايا مماثلة لها، بالإضافة إلى قدرتها على التمايز (Differentiation) إلى أنواع مختلفة من الخلايا في بيئة مناسبة. ونظراً لهذه الخصائص، تلعب الخلايا الجذعية دوراً مهماً في تجديد الأنسجة التالفة، وقد أجريت أبحاث مكثفة لاستغلال هذه الخصائص في المجال الطبي، إلا أن لكل نوع من هذه الخلايا مزايا وقيود مختلفة، مما يجعل من الضروري اختيار المصدر الأنسب حسب الغرض العلاجي المستهدف.

تتميز الخلايا الجذعية بميزتين رئيسيتين: قدرتها على التمايز إلى خلايا متخصصة، وقدرتها على تجديد نفسها ذاتياً لفترات طويلة [3] [4]. تقليدياً، تُصنّف الخلايا الجذعية إلى مجموعتين: الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية الجسدية.

الخلايا الجذعية الجنينية ESCs تستخلص من الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأرومية في الأجنة الثديية. وتُعد خلايا متعددة القدرات، لذا فهي قادرة على إنتاج خلايا تنتمي إلى الطبقات الجنينية الثلاث: الأديم الظاهر، الأديم الباطن، والأديم المتوسط [5].

أما الخلايا الجذعية البالغة أو الجسدية ASCs فتوجد في الأعضاء أو الأنسجة الناضجة، وقد تكون متعددة القدرات في بعض الأحيان، لكن معظمها محدود التمايز، فمثلاً، الخلايا الجذعية المكوّنة للدم قادرة فقط على توليد خلايا دم ناضجة [6]، في حين أن الخلايا الجذعية العصبية

تنقسم فقط إلى خلايا عصبية ودبقية [7] .

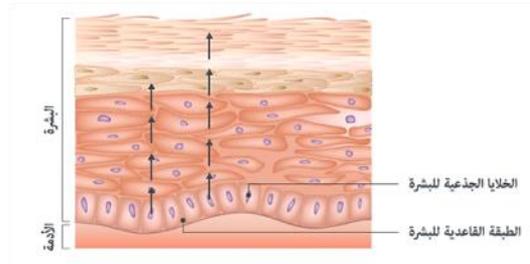
وبفضل النجاح الكبير الذي حققه مختبر البروفيسور ياماناكا في كويتو، أصبح من الممكن إعادة برمجة الخلايا الجسدية البالغة المتميزة لإنتاج خلايا جذعية محفزة متعددة القدرات (iPSCs) ، وهي الآن فئة جديدة ناشئة من الخلايا الجذعية . تتم عملية إعادة البرمجة بإضافة أربعة عوامل نسخ خارجية Oct-3/4 ، Sox2 ، c-Myc ، Klf4 باستخدام ناقلات فيروسية. وقد ثبت أن هذه الخلايا المحفزة متعددة القدرات ويمكنها التمايز إلى أنواع مختلفة من الخلايا الناضجة [8] .

الخلايا الجذعية الجلدية تُصنّف ضمن الخلايا الجذعية الجسدية. وبسبب التنوع الخلوي في الجلد، تم التعرف على أنواع متعددة من الخلايا الجذعية الجلدية خلال العقود الماضية [9] .

مؤخرًا، تم إحراز تقدم كبير في تحديد هذه الأنواع المختلفة باستخدام أدوات جزيئية. وفيما يلي بعض المجموعات الفرعية منها:

- الخلايا الجذعية للبشرة (Epidermal Stem Cells)
- الخلايا الجذعية للجريب الشعري (Follicular Stem Cells)
- الخلايا الجذعية الميلانينية (Melanocyte Stem Cells)
- خلايا جذعية للغدد الدهنية (Sebaceous Gland Stem Cells)
- خلايا شبيهة بالخلايا الجذعية الميزنشيمية (Mesenchymal Stem-Cell-Like Cells)
- الخلايا السلفية العصبية (Neural Progenitor Cells)
- الخلايا الجذعية المكوّنة للدم (Hematopoietic Stem Cells)

من بين جميع هذه المجموعات الفرعية المختلفة، تُعد الخلايا الجذعية للبشرة الأهم من حيث ارتباطها بإصلاح الأنسجة وتجديد الجلد. تشير التقارير العلمية إلى أن خلايا البشرة الجذعية نادرة، تنقسم بشكل بطيء، وتنتج خلايا سريعة الانقسام قصيرة العمر مسؤولة عن تجديد البشرة. وتُعتبر هذه الخلايا البطيئة الانقسام هي الخلايا الرئيسية المسؤولة عن إصلاح إصابات الجلد. توجد معظم هذه الخلايا في الطبقة القاعدية من البشرة، لاحظ الشكل (1) ، وقد توجد أيضًا في منطقة نتوء الجريب وقاعدة الغدد الدهنية [10] [11] .



الشكل 1 : الخلايا الجذعية للبشرة ( البشرية )

#### IV. دور الخلايا الجذعية الجلدية ومنتجاتها الخلوية في المساهمة في ترميم الجلد:

فيما يخص إصابات الجلد، تساهم كل من الخلايا الجذعية للبشرة والخلايا الجذعية الجريبية في إعادة تكوين الظهارة (re-

epithelialization) في مواضع الجروح [12] [13]. في حالات الجروح ذات السماكة الكاملة، تهاجر الخلايا الجذعية البشرية والخلايا

الجذعية الجريبية من البشرة والجريب الشعري باتجاه موضع الإصابة. وقد أظهرت الدراسات أن الخلايا الجذعية للبشرة يُعاد تنشيطها استجابةً لإصابة الجلد، وتلعب دوراً في ترميم الجلد على المستوى الخلوي. كما أشارت الأدلة السريرية إلى أن الخلايا الجذعية للبشرة والجريب الشعري تشارك في إعادة تكوين الظهارة لتقرحات الساق المزمنة. وقد بيّنت دراسة تجريبية انخفاضاً في حجم التقرحات [14]. كما تم تعزيز التطهير، وتكوّن الأوعية الدموية، وإعادة تنظيم الأدمة في تلك المناطق.

بفضل التقدم الكبير في علم الأحياء الجزيئي، أصبح العلماء يعرفون أن هناك جزيئات صغيرة تُدعى "الميكرو RNA (miRNAs)" تلعب دوراً مهماً في شفاء الجلد بعد الإصابات. هذه الجزيئات تعمل كمنظم رئيسي داخل الخلية، حيث يمكنها تشغيل أو إيقاف عمل بعض الجينات، مما يؤثر على حياة الخلية وتوازنها ونموها.

وقد وجد الباحثون أن بعض أنواع هذه الميكرو RNAs توجد فقط في الخلايا الجذعية الموجودة في الجلد، ومنها miR-200 و miR-141 وغيرها [15] [16]. كما لاحظوا أن بعض أنواع الميكرو RNA الأخرى يزداد نشاطها عندما تبدأ خلايا الجلد في التمايز.

إضافة إلى ذلك، عملية ترميم الجلد تعتمد على توازن دقيق بين مواد تُنشّط الخلايا الجذعية مثل بروتينات Wnt و COL17A1، ومواد تُثبّت نشاطها مثل DKK1 و Bmps. ومع تقدم العمر، تزداد نسبة المواد المثبطة في الجلد، مما يُبطئ عملية الشفاء، لكن في التجارب تمكّن العلماء من عكس هذه الحالة جزئياً عند زرع جلد صغير السن في جلد متقدم بالعمر.

من المعروف أن بعض أنواع الخلايا الجذعية الأخرى (مثل الخلايا الميزنشيمية) تفرز مواد تُنظّم الجهاز المناعي، وهذا قد يفسر لماذا تختلف نتائج زراعة أنواع مختلفة من الخلايا في علاج إصابات الجلد. ورغم أن العلماء لم يفهموا بعد كل تفاصيل كيفية شفاء الجلد على المستوى الجزيئي، فإن هذه الأبحاث قدمت فكرة عامة مهمة عن دور الخلايا الجذعية في تجديد الجلد، وساعدت في رسم الطريق لتطوير منتجات طبية تعتمد على هذه الخلايا لعلاج الجلد.

نظراً لقدرة الخلايا الجذعية البشرية على تجديد الجلد، فقد ركزت عدة تجارب سريرية على استخدامها كخيار علاجي بديل. على سبيل المثال، تُجرى حالياً تجربة سريرية من المرحلة الأولى لعلاج مرضى انحلال البشرة الفقاعي المتحدي (RDEB) باستخدام رقع خلوية بشرية ذاتية مدعمة بالكولاجين [17] [18]. كما استخدم الباحثون خلايا كيراتينية معدّلة وراثياً (قد يكون لها القدرة على أن تكون خلايا جذعية بشرية) مأخوذة من مرضى مصابين بانحلال البشرة الفقاعي الوصلي، لاحظ الشكل (2)، وزُرعت في نموذج فأري معدوم المناعة لتحقيق تجديد جلدي فعال [19].



الشكل 2 : علاج مرضى انحلال البشرة الفقاعي المتنحي (RDEB) بالخلايا الجذعية

#### V. دور الخلايا الجذعية في علاج قرحة القدم:

وفقاً للاتحاد الدولي للسكري، يوجد حالياً ما يقارب 415 مليون شخص في جميع أنحاء العالم مصابون بداء السكري (DM) تتراوح أعمارهم بين 20 و79 عاماً [20] ، ويُقدَّر انتشار المضاعفات المرتبطة بالسكري بحوالي 70%، ومن أبرز هذه المضاعفات قرحة القدم السكرية، التي ترتبط بمعدلات عالية من البتر وتكاليف علاجية باهظة. قرحة القدم السكرية (DFU) : حالة مزمنة ومعقدة و واسعة الانتشار و هي مرض مزمن ومعقد وشائع عالمياً، يتطلب رعاية طبية مستمرة، وقد أصبحت حالياً أحد الأسباب الرئيسية عالمياً للبتر غير الناتج عن الصدمات، إذ تُسهم في حوالي 85% من حالات البتر غير الرضحي [21].

كشفت الدراسات الحديثة أن الأساليب التجديدية باستخدام عوامل النمو و العلاجات الخلوية المتعددة أصبحت تُطوَّق سريراً لعلاج DFU. إذ تم التعرف على أن الخلايا الجذعية الميزنكيمية (MSCs) الموجودة في الجلد الطبيعي تُشارك في عملية التئام الجروح [22]. ومن هنا، بدأ الباحثون في دراسة تطبيق الخلايا الجذعية الميزنكيمية المشتقة من أنسجة أخرى. الخلايا الجذعية الميزنكيمية (MSCs) هي خلايا متعددة القدرات (multipotent stromal cells) اكتشفت أول مرة في نخاع العظام عام 1966 بواسطة فريدينشتاين وآخرين.

كشفت الدراسات الحديثة أن الأساليب التجديدية باستخدام عوامل النمو و العلاجات الخلوية المتعددة أصبحت تُطبّق سريريّاً لعلاج DFU. إذ تم التعرف على أن الخلايا الجذعية الميزنكيميية (MSCs) الموجودة في الجلد الطبيعي تُشارك في عملية التئام الجروح [22]. ومن هنا، بدأ الباحثون في دراسة تطبيق الخلايا الجذعية الميزنكيميية المشتقة من أنسجة أخرى.

الخلايا الجذعية الميزنكيميية (MSCs) هي خلايا متعددة القدرات (multipotent stromal cells) اكتشفت أول مرة في نخاع العظام عام 1966 بواسطة فريدنشتاين وآخرين. ولاحقاً وُجدت في أنواع أخرى من الأنسجة مثل دم الحبل السري، والمشيمة، والأنسجة الدهنية، والغشاء الأمنيوسي. تم استخلاص PDMSCs من أنسجة المشيمة البشرية عبر عمليات تشمل: الغسل، الطرد المركزي، الزراعة الخلوية، التوسع الخلوي. ثم تم تنشيط هذه الخلايا وخلطها بنسبة محددة من بودة أجنينات الصوديوم لتشكيل مركب هلامي من PDMSCs.

من المهم اختيار أفضل مصدر للخلايا. حاليّاً، نخاع العظام هو المصدر الرئيسي لـ MSCs، لكن المشيمة البشرية تمثل خياراً أفضل، وذلك لأن:

- إمكانية الحصول عليها بسهولة و بأعداد كبيرة وبدون مشكلات أخلاقية.
  - طريقة الاستخلاص غير جراحية مقارنة بالخلايا المأخوذة من نخاع العظم أو الأنسجة الأخرى.
  - انخفاض المناعية بسبب أصلها الجنيني (الجنينيات الوسيطة).
  - إفراز السيتوكينات وعوامل النمو الهامة لترميم الأنسجة [24] [23].
  - تُقلل نشاط السيتوكينات الالتهابية مثل: TNF- $\alpha$ ، IL-6، IL-8، IL-1، ICAM-1 [25].
  - وتُعزز السيتوكين المضاد للالتهاب IL-10.
- مما يزيد من النشاط المناعي ويقلل الالتهاب أثناء شفاء الجروح.
- و يُعتقد أن مركب PDMSCs الهلامي يُساهم في تنظيم الاستجابة الالتهابية من خلال تنشيط عامل النسخ NF- $\kappa$ B في الخلايا الليفية. لذا، يُمكن القول إن أحد آليات دعم التئام الجروح عبر PDMSCs هو كبح الاستجابة الالتهابية الأولية وتعزيز التعبير عن IL-10 المهم في المراحل المبكرة من التئام الجروح.

يُفرز مركب PDMSCs الهلامي مجموعة من عوامل النمو والسيتوكينات والكيماكينات، تشمل: عامل نمو بطانة الأوعية الدموية، عامل النمو المشتق من الصفائح، عامل النمو الليفية الأساسي، عامل النمو البشري، عامل نمو الخلايا الكيراتينية، عامل النمو المحوّل-بيتا.

وهذه العوامل تُعزز جميعها تسريع شفاء الجروح.

و بفضل هذه الخصائص الفريدة، يُعتبر هذا المركب شكلاً محتملاً من العلاج الخلوي لقرحة القدم السكري.

#### A. تقرير الحالة:

نقدّم هنا تقرير حالة لقرحة قدم سكرية لمريضة سكري تم علاجها بمركب PDMSCs الهلامي، بهدف تقييم السلامة والجدوى السريرية لهذا العلاج الخلوي [26].

**B. الفحص السريري:** بلغ وزن المريضة 73 كجم، وطولها 155 سم، ومؤشر كتلة الجسم 31.21 كجم/م<sup>2</sup>، وكان ضغط الدم 88/151 ملم زئبقي،

ومعدل النبض 84 ضربة في الدقيقة، وتشبع الأكسجين 99%.

كان هناك جرح في ظهر القدم اليمنى بأبعاد تقريبية 8.0 × 4.0 × 3.0 سم. لوحظ وجود مسامير جلدية حول الجرح وحواف ملتقطة. كان هناك إفراز قليل ذو رائحة كريهة خفيفة بدون رائحة مميزة. كما أظهرت الأشعة السينية وجود ظلال منخفضة الكثافة مع وذمة في الأنسجة الرخوة حول الإصبع الأول والإصبع الخامس من القدم اليمنى، دون وجود تلف عظمي، لاحظ الشكل (3).

تم تحسس نبض الشريان الكعبري ضعيف وغير قوي (يشير إلى ضعف التروية الدموية في الطرف السفلي).

بناءً على هذه النتائج، تم تأكيد تشخيص قرحة قدم سكرية لمريضة سكري (تصنيف واغنا III)



الشكل 3 : قرحة القدم السكرية لمريضة سكري نمط ثاني

#### C. هلام PDMCS:

تم توفير الهلام الخلوي للخلايا الجذعية الميزنكيمية المشتقة من المشيمة (PDMSs) (عدد الخلايا: 1 × 10<sup>6</sup> خلايا/سم<sup>2</sup>)، إذ تم الحصول على

المشيمات البشرية من أمهات سليمة (38-40 أسبوعاً من الحمل)، تم التعامل مع أنسجة المشيمة وعزل الخلايا الجذعية الميزنكيميائية المشتقة منها في مختبرات الممارسات التصنيعية الجيدة (GMP) بشركة Beijing Health-biotech المحدودة، وفقاً لطريقة موصوفة سابقاً.

تم حصاد الخلايا الميزنكيميائية لتخزينها في بنك الخلايا، تلاه إجراء سلسلة من الفحوصات المتعلقة بالسلامة.

تم استزراع وتوسيع PDMSCs المحفوظة في بنك الخلايا في مختبر GMP حتى تحضير المنتج النهائي، الذي يجب أن يكون معقماً وخالياً من الميكوبلازما، والتهاب الكبد الفيروسي B و C ، فيروس نقص المناعة البشرية، فيروس إبشتاين-بار، فيروس المضخم للخلايا، مرض الزهري، والسموم الداخلية.

تم تنشيط خلايا PDMSCs النهائية ومزجها مع بودة ألبينات الصوديوم لتكوين مركب هلامي.

#### D. العلاج:

تلقى المريض علاجاً موضعياً لهلام الخلايا الجذعية الميزنكيميائية المشتقة من المشيمة (PDMSCs) بتركيز  $1 \times 10^6$  خلايا لكل  $1 \text{ cm}^2$  على سطح القرحة، مع تغيير الضمادات يومياً لمدة ثلاثة أسابيع متواصلة. تم ملء كامل سطح الجرح بهذا الهلام و تغطيته بالضمادات، مع إجراء تنظيف (تقليم) للجرح يومياً. تم إعطاء المضاد الحيوي سيفوبيرازون وسولباكتام (كل منهما بجرعة 4 جم يومياً) عن طريق الوريد لمدة 7 أيام، حتى عادت علامات التورم والاحمرار في ظهر القدم الأيسر إلى وضعها الطبيعي، وعادت مؤشرات الالتهاب إلى المستويات الطبيعية.

#### E. النتائج:

تمت مراقبة شفاء الجرح يومياً.

بعد 48 ساعة من تنظيف الجرح، لوحظ تحسن واضح في آلام القدم وارتفاع ملموس في درجة حرارة الجلد، مما يعكس تحسن الدورة الدموية والالتهاب. لم تُلاحظ أي ردود فعل تحسسية على الجلد أو أعراض محلية غير طبيعية، وكانت نتائج تحاليل الدم والبول والبراز وكذلك الفحوصات الكيميائية الحيوية (بما في ذلك وظائف الكبد والكلية) ضمن المعدلات الطبيعية.

بعد 72 ساعة، لوحظ انخفاض واضح في الإفرازات القيحية من الجرح، وتخفف التورم المحلي، وبدأ الجرح يتقلص حجمه. لاحظ الشكل (4)



الشكل 4 : قرحة القدم السكرية بعد مرور 72 ساعة

بعد مرور 3 أسابيع، التئم الجرح بالكامل ، لاحظ الشكل (5) .



الشكل 5 : قرحة القدم السكرية بعد مرور 3 أسابيع

بناءً عليه، أدى استخدام هلام PDMSCs الموضعي إلى شفاء سريع للجرح، وتم خروج المريض من المستشفى.

#### متابعة الحالة:

خلال فترة المتابعة التي استمرت 6 أشهر بعد العلاج، لم يحدث أي انتكاس للحالة عند المريض. نُصح المريض باتباع نظام غذائي خاص لمرضى السكري، وتم تسجيل متابعة دورية للعلاج والفحوصات المتعلقة بمرض السكري. كما تم تجهيز زوج من الأحذية القطنية الناعمة لقدم المريض. شملت التوعية الصحية المقدمة معلومات عن مرض السكري وقدام السكري، منها على سبيل المثال تجنب الضغط أو الإصابة على الطرف المصاب، العناية بالقدم لدى مرضى السكري، وتقليل الأنشطة البدنية المجهدة.

**G مناقشة الحالة:** في هذه الدراسة السريرية، تم التحقيق في تأثير هلام الخلايا الجذعية الميزنكيمية المشتقة من المشيمة (PDMSCs) على شفاء

تقرحات القدم السكري (DFU) . وأظهرت نتائجنا لأول مرة أن هلام PDMSCs يسرع من شفاء الجروح ويحسن حالة الجرح لدى مريض سكري خلال 3

يُعتقد أن آلية عمل هلام PDMSCs في شفاء الجروح السكرية مرتبطة بإفراز عوامل باراكريينية (paracrinefactors) وتحفيز التمايز الوعائي (vascular differentiation). لذلك، توفر نتائجنا دليلاً مفاهيمياً على فعالية هلام PDMSCs في إصلاح الأنسجة .

يمكن تفسير فعالية هذا العلاج بعدة آليات، أهمها الآثار الباراكريينية والتنظيم المناعي. في هذه الدراسة، حفزت خلايا PDMSCs نسيج الجرح لتكوين نسيج الحبيبات. وبما يتوافق مع نتائجنا، أظهر دو وآخرون أن PDMSCs تفرز مجموعة متنوعة من السيتوكينات [28] ، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، وعامل النمو الليفي الأساسي (bFGF) ، وتعمل بطريقة باراكريينية لتحفيز تكوين الأوعية الدموية الجديدة ونسيج الحبيبات ، وتحفيز هجرة الخلايا الكيراتينية والفيبروبلاستية لتحسين شفاء القرح.

و بالتالي أظهرت هذه الدراسة أن هلام PDMSCs قد يوفر طريقة علاجية جديدة لتقرحات القدم السكري ، ولكن هناك حاجة لإجراء دراسات أوسع تشمل عددًا أكبر من المرضى لتأكيد النتائج

## VI. الاستنتاجات:

قامت هذه الدراسة بتقييم سلامة وفعالية هلام PDMSCs في علاج تقرحات القدم السكري. وعلى حد علمنا ، هذه هي المرة الأولى عالمياً التي يُستخدم فيها هلام PDMSCs لعلاج DFU. لاحظنا أن الهلام قلل بشكل كبير من حجم الجرح ، قصر فترة الشفاء ، زاد من تكوين نسيج الحبيبات، ونجح في تجنب بتر الأطراف السفلية في المريض. يدعم عملية الشفاء هلام PDMSCs المُحصّر الذي يعزز التكوين الوعائي الجديد (neovascularization) ، ويتميز بقدرة على التمايز إلى أنواع خلوية مختلفة، وإفراز عوامل النمو.

## المراجع:

- [1]. Dröschner A. Images of cell trees, cell lines, and cell fates: the legacy of Ernst Haeckel and August Weismann in stem cell research. *Hist Philos Life Sci.* 2014;36:157–186. doi: 10.1007/s40656-014-0028-8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [2]. Mayor S. First patient enters trial to test safety of stem cells in spinal injury. *BMJ.* 2010;341:c5724. doi: 10.1136/bmj.c5724. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [3]. Arias AM. *Drosophila melanogaster* and the development of biology in the 20th century. *Methods Mol Biol.* 2008;420:1–25. doi: 10.1007/978-1-59745-583-1\_1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [4]. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term “stem cell”. *Cell Stem Cell.* 2007;1:35–8. doi: 10.1016/j.stem.2007.05.013. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [5]. 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;282:1145–7. doi: 10.1126/science.282.5391.1145. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [6]. Till JE, Mc CE. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res.* 1961;14:213–22. [PubMed] [Google Scholar]
- [7]. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science.* 2000;288:1660–3. doi: 10.1126/science.288.5471.1660. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [8]. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663–76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [9]. Shi C, Zhu Y, Su Y, Cheng T. Stem cells and their applications in skin-cell therapy. *Trends Biotechnol.* 2006;24:48–52. doi: 10.1016/j.tibtech.2005.11.003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [10]. Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:518–24. doi: 10.1016/j.gde.2006.08.006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [11]. Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol.* 2008;180:273–84. doi: 10.1083/jcb.200708185. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [12]. Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol.* 2008;128:1059–61. doi: 10.1038/jid.2008.86. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [13]. Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med.* 2005;11:1351–4. doi: 10.1038/nm1328. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [14]. Jimenez F, Garde C, Poblet E, Jimeno B, Ortiz J, Martinez ML, et al. A pilot clinical study of hair grafting in chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2012;20:806–14. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00846.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [15]. Andl T, Murchison EP, Liu F, Zhang Y, Yunta-Gonzalez M, Tobias JW, et al. The miRNA-processing enzyme dicer is essential for the morphogenesis and maintenance of hair follicles. *Curr Biol.* 2006;16:1041–9. doi: 10.1016/j.cub.2006.04.005. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- [16]. Yi R, O'Carroll D, Pasolli HA, Zhang Z, Dietrich FS, Tarakhovsky A, et al. Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs. *Nat Genet.* 2006;38:356–62. doi: 10.1038/ng1744. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [17]. Siprashvili Z, Nguyen NT, Bezchinsky MY, Marinkovich MP, Lane AT, Khavari PA. Long-term type VII collagen restoration to human epidermolysis bullosa skin tissue. *Hum Gene Ther.* 2010;21:1299–310. doi: 10.1089/hum.2010.023. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [18]. Uitto J, McGrath JA, Rodeck U, Bruckner-Tuderman L, Robinson EC. Progress in epidermolysis bullosa research: toward treatment and cure. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1778–84. doi: 10.1038/jid.2010.90. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [19]. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med.* 2006;12:1397–402. doi: 10.1038/nm1504. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [20]. Da RF, Ogurtsova K, Linnenkamp U, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:48–54. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [21] Pedras S, Carvalho R, Pereira MG. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with diabetic foot ulcer. *Rev Assoc Med Bras* 2016;62:171–8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [22]. Fukuchi Y, Nakajima H, Sugiyama D, et al. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential. *Stem Cells* 2004;22:649–58. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [23]. Chang CJ, Yen ML, Chen YC, et al. Placenta-derived multipotent cells exhibit immunosuppressive properties that are enhanced in the presence of interferon-gamma. *Stem Cells* 2006;24:2466–77. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [24]. Mihiu CM, Mihiu D, Costin N, et al. Isolation and characterization of stem cells from the placenta and the umbilical cord. *Rom J Morphol Embryol* 2008;49:803–8. [PubMed] [Google Scholar]
- [25]. Kong P, Xie X, Li F, et al. Placenta mesenchymal stem cell accelerates wound healing by enhancing angiogenesis in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;438:410–9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- [26]. Zeng X, Tang Y, Hu K, Jiao W, Ying L, Zhu L, Liu J, Xu J. Three-week topical treatment with placenta-derived mesenchymal stem cells hydrogel in a patient with diabetic foot ulcer: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9212. doi: 10.1097/MD.0000000000009212. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(10):e14869. doi: 10.1097/MD.0000000000014869. PMID: 29390468; PMCID: PMC5758170.
- [27]. Wang H, Chen L, Liu Y, et al. Implantation of placenta-derived mesenchymal stem cells accelerates murine dermal wound closure through immunomodulation. *Am J Transl Res* 2016;8:4912–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [28]. Du WJ, Chi Y, Yang ZX, et al. Heterogeneity of proangiogenic features in mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord, and placenta. *Stem Cell Res Ther* 2016;7:163–74. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

