The Use of Stem Cells in nonunion of fractures

Essay

Submitted for partial fulfillment of master degree in Orthopedic Surgery

By

Mahmoud Mohamed Abdelwahab
(M.B., B.Ch)
Ain Shams University

Supervised by

Prof. Dr. Mohamed Reda Abdelwahab
Professor of orthopedic surgery
Ain Shams university

Dr. Mohamed Hassan Sobhy
Lecturer of orthopedic surgery
Ain Shams University

Orthopaedic Department
Faculty of medicine
Ain Shams university
2010

CONTENTS

This essay will be presented under the following topics:

-Aim of the work……

-Introduction……..

-Basics of stem cells……

-Pathology of nonunion……

-Stem cells in nonunion……..

-Summary & conclusion…….

-References……..

-Arabic summary…….

AIM OF THE WORK

The aim of this study is to review the recent literatures regarding use of stem cells in nonunion in orthopaedics, so as to understand the pathology of nonunion and basic science of stem cells and their therapeutic use in nonunion of fractures.

INTRODUCTION

As individuals grow older & lead more active life styles, orthopaedic surgeons are increasingly being called on to use their surgical techniques to improve patients' quality of life. Earlier solutions to orthopaedic disorders required the use of instrumentation to improve the mechanical environment for orthopaedic tissues. Newer research has aimed to improve biologic environment for healing. One area that has shown a promising future is the use of stem cells to regenerate or repair tissues [(1)].

In several areas of medicine such as cardiac surgery, plastic surgery, angiology, and abdominal surgery, tissue engineering approaches to enhance repair have been employed. Orthopaedic surgery has also benefited from tissue engineering in many areas, including repair of long bone defect and cartilage defects. Ligaments and tendons, with impaired ability to fully heal lend themselves well to tissue engineering applications [(2)].

Stem cells are cells characterized by the ability to renew themselves through mitotic cell division and differentiating into a diverse range of specialized cell types. They may be totipotent (capable of forming every type of body cell and could differentiate and become a human being), pleuripotent (cannot grow into a whole organism, but they are able to differentiate into cells derived from any of the three germ layers) or multipotent (can only become some types of cells) depending on the type of stem cells. Only the embryo is totipotent. The embryonic

stem cells (ESC) are pleuripotent as they are capable of differentiating into many tissue types, whereas differentiation of adult stem cells is generally restricted to the tissue in which they reside, as with hepatocytes in the liver and haemopiotic stem cells in blood [(3)].

Mesenchymal stem cells (MSCs) are present in a variety of tissues during human development, and in adults they are prevalent in bone marrow. From that readily available source, MSCs can be isolated, expanded in culture, and stimulated to differentiate into bone, cartilage, muscle, marrow stroma, tendon, fat and a variety of other connective tissues [(4)].

Recent progress in human embryonic and adult stem cell research is a cause for much enthusiasm in bone and joint surgery. Stem cells have therapeutic potentials in the realm of orthopaedic surgery because of their capacity to self-renew and differentiate into various types of mature cells and tissues, including bone. Because nonunion remains a clinically important problem, there is an interest in the use of cell-based strategies to augment fracture repair. Such strategies are being investigated with variations in the model systems, sources of stem cells, and methods for the application and enhancement of osseous healing, including genetic modifications and tissue-engineering [(5)].

REFERENCES

1-Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda T, et al Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *New England Journal of Medicine 2001; 344: 385-6.*

2-Stefan Hankemeier, Christof Hurschler et al Bone marrow stromal cells in a liquid fibrin matrix improve the healing process of patellar tendon window defect. *Tissue engineering*: *part a vol. 15, 2009.*

3-Bongso A, Lee E H. Stem cells: their definition classification & sources In: *Stem cells from bench to bedside. (Bongso A, lee E H, eds) Singapore World Scientific Publishing, 2005:1.*

4-Caplan AI, Bruder SP Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends in molecular Medicine 1june2001; 7: 259-64.*

5-Susan S. Tseng, MD, Mark A. Lee, MD and A. Hari Reddi Nonunion and the Potential of Stem Cells in Fracture-Healing *J Bone Joint Surg Am.2008;90:92-8*

استخدام الخلايا الجذعية في حالات عدم التئام الكسور

رسالة

مقدمة توطئة للحصول على درجة الماجستير بجراحة العظام

بواسطة

طبيب/محمود محمد عبد الوهاب
بكالوريوس طب و جراحة عامة

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور/محمد رضا عبد الوهاب
أستاذ جراحة العظام بكلية الطب جامعة عين شمس

الدكتور/ محمد حسن صبحي
مدرس جراحة العظام بكلية الطب جامعة عين شمس

قسم جراحة العظام
كلية الطب
جامعة عين شمس
2010

الهدف من البحث

الهدف من هذة الدراسة هو القاء الضوء على اخر الدراسات المتعلقة بشأن استخدام الخلاية الجذعية فى حالات عدم الالتئام فى العظام ,و ذلك من خلال معرفة كيفية عدم الالتئام و العلوم الاساسية للخلايا الجذعية و استخدامها في علاج عدم التئام الكسور.

الملخص العربى

كلما زاد الناس فى السن وأصبحت حياتهم أكثر نشاطآ كلما أصبح جراحى العظام مطالبين باستخدام تقنياتهم الجراحية لتحسين جودة حياة مرضاهم . الحلول السابقة لتقويم اضطرابات العظام تتضمن استخدام أجهزة لتحسين البيئة الميكانيكية للأنسجة العظمية ، أما الأبحاث الحديثة فتهدف إلى تحسين البيئة البيولوجية من أجل الشفاء. و أحد المجالات التي قد تظهر مستقبلا واعدا هو استخدام الخلايا الجذعية لتجديد أو إصلاح الأنسجة.

العديد من المجالات الطبية مثل جراحة القلب و جراحة التجميل وجراحة الأوعية الدموية استفادت من هندسة الأنسجة لتحسين الشفاء، وأيضآ جراحة العظام استفادت منها فى مجالات كثيرة منها إصلاح العيوب الكبيرة فى العظام و الغضاريف و إصلاح الأربطة والأوتار ذات القدرة الضعيفة على الالتئام .

والخلايا الجذعية هي الخلايا التي تتسم القدرة على تجديد نفسها من خلال انقسام الخلايا التفتلي والتميز في مجموعة متنوعة من أنواع الخلايا المتخصصة. وهذه الخلايا تنقسم إلى أنواع حسب سعة قدرتها على التميز: خلايا الجنين تتميز بأوسع قدرة على التميز أما الخلايا الجذعية الموجودة فى أجسام البالغين فقدرتها على التميز محدودة بحسب الأنسجة الموجودة بها مثل خلايا الكبد وخلايا الدم الجذعية .

تتواجد الخلايا الجذعية فى البالغين فى أنسجة متنوعة خصوصآ فى النخاع العظمى الذى يمكن استخراجها منه وحفزها للتميز لأنسجة عظمية وغضروفية ودهنية و أنسجة الأربطة و الأوتار وغير ذلك من الأنسجة الضامة.

التقدم الذى احرز مؤخرا فى ابحاث الخلايا الجذعية المستخرجة من الجنين او البالغين هو سبب الكثير من الحماس فى مجال جراحة العظام و المفاصل. فللخلايا الجذعية قدرة علاجية عالية فى عالم جراحة العظام نظرا لقدرتها على تجديد نفسها و التطور الى انواع مختلفة من الخلايا و الانسجة الناضجة بما فيها العظام.و نظرا لان عدم الالتئام لا يزال مشكلة هامة, يوجد اهتمام باستخدام الاستراتجيات القائمة على الخلايا لزيادة اصلاح الكسور.و تخضع هذة الاستيراتيجات الى البحث مع التنوع فى النماذج و مصادر الخلايا الجذعية و وسائل التطبيق و تعزيز التئام العظام بما فيها التعديلات الوراثية وهندسة الأنسجة.

Acknowledgement

Praying thanks to ***Allah***, the most gracious and the most merciful.

My gratitude and appreciation is due to ***Professor Dr. Mohammed Reda Abdel-wahab, professor of Orthopaedics, Ain Shams University*** for his valuable supervision and generous support.

I would like to express my deepest thanks to ***Dr. Mohammed Hassan Sobhy, lecturer of Orthopaedics, Ain Shams University*** for his assistance, effort and advice during this study.

Thanks to all the ***Staff of Orthopaedic department Ain-Shams University and my Colleagues*** for their useful instructions and cooperation in giving this work the best chance to be up-to-date, worthful and interesting.

Finally, I cannot forget my ***parents*** for their support, kindness and patience.

CONTENTS

Content	Page
Basics of stem cells	*1*
Pathology of nonunion	*28*
Stem cells in nonunion	*54*
Summary	*103*
References	*105*
Arabic summary	*1*

List of figures

No. of fig.	figure	Page
1	Stem cells potency	6
2	Embryogenesis and stem cell potency	6
3	Types and sources of stem cells	8
4	embryonic stem cell	10
5	embryonic stem cell cultivation	12
6	Progenitor Cells and Stem Cells.	19
7	Plasticity of Adult Stem Cells	21
8	Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation	24
9	Haematoma formation	29
10	Callus formation	31
11	Consolidation	32
12	Hypertrophic and atrophic non union	50
13	Paley classification	51
14	Gene- and stem cell–based approaches for bone regeneration	56
15	Scott P. et al study 1	61
16	Scott P. et al study 2	61
17	Scott P. et al study 3	62
18	In vivo and Ex vivo gene therapy	67

19	Rat bone-marrow cells transduced with a lentivirus vector encoding BMP 1	*82*
20	Rat bone-marrow cells transduced with a lentivirus vector encoding BMP 2	*83*
21	Radiographic evidence of healing of segmental bone defects after implantation of muscle-derived cells expressing BMP4 or LacZ.	*95*

List of tables

No. of table	Table	Page
1	Terminology of Potential(Plasticity)	7
2	Direct gene therapy for bone regeneration and repair	71
3	Osteoinductive growth factors	79
4	viral and nonviral vectors	85
5	Summary of selected reports on Ex Vivo Gene Therapy	90