Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Volume 21, Issue 3 (Summer 2019), 395- 578

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:
Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

کومش- جلد ۲۱، شماره ۳ (پیاپی ۷۵)، تابستان ۱۳۹۸

مقاله مروری

چالش‌های درمان بیماری‌های قلبی و عروقی مبتنی بر سلول‌های بنیادی

سعید شهرابی [۱](Ph.D)، سمیه منصور نژاد [۲](M.Sc)، شیرین عزیزی دوست [۲](Ph.D)، فاطمه جرفی [۳](M.D)، نجم‌الدین ساکی [*۲](Ph.D)

۱- دپارتمان بیوشیمی و خون‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲ - مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، مرکز تحقیقات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- مرکز تحقیقات آترواسکلروز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهوز، اهواز، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۳۳۷۳۸۳۱۷-۰۶۱ najmaldinsaki@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۴/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۲۶

چکیده

هدف: بیماری‌های قلبی و عروقی علت اولیه مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشند که عامل اصلی بروز آن ایجاد اسکار در میوکارد قلب و تخریب برگشت‌ناپذیر میوسیت‌های قلبی می‌باشد. با وجود پیشرفت‌های بسیار در زمینه‌ی دارودرمانی و جراحی برای بیماری‌های قلبی و عروقی اما هنوز درمان در این زمینه با معظلاتی همراه است. خصوصیات منحصر به فرد سلول‌های بنیادی باعث شد این سلول‌ها اخیراً در آزمایشات بالینی و پیش‌بالینی مختلف به منظور شناسایی توانایی بالقوه آن‌ها در درمان بیماری قلبی و عروقی مختلف مورد بررسی قرار گیرند. اما نتایج حاصل از آزمایشات بالینی بر روی نمونه‌های انسان ناسازگار و نتایج بهبودی حاصل محدود بود. برای غلبه بر این محدودیت‌ها تشخیص دقیق نوع بیماری، شناسایی سلول‌های بنیادی، نحوه تزریق و مکانیسم اثر آن‌ها و هم‌چنین شناسایی مشخصات فردی بیمار به منظور پیش‌بینی پاسخ به درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی و ارائه بالاترین کیفیت درمان و کاهش عوارض جانبی ضروری است. در تحقیق حاضر به شناسایی انواع مختلف سلول‌های بنیادی، روش‌های تزریق و مکانیسم اثر آن‌ها جهت سلول‌درمانی بیماری‌های قلبی و عروقی و چالش‌های مطرح در این زمینه پرداخته شده است. هم‌چنین به راه‌کارهایی هم‌چون تغییرات ژنتیکی و غیرژنتیکی برای افزایش بقاء و کارایی سلول‌های بنیادی اشاره شده است. به این منظور مقالات سال ۲۰۱۸-۱۹۹۲ با استفاده از واژه‌های کلیدی "سلول بنیادی"، "سلول‌درمانی"، "تزریق"، "مهندسی بافت" و "ژنتیک" مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند.

واژه‌های کلیدی: سلول بنیادی، سلول‌درمانی، تزریق، مهندسی بافت، ژنتیک

مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی ناشی از گروهی اختلالات بوده که قلب و عروق خونی را درگیر کرده و تقریباً ۳۰٪ از آمار مرگ و میر جهانی را به‌خود اختصاص می‌دهد. عوامل مختلفی هم‌چون ایجاد اسکار در میوکارد قلب و تخریب برگشت‌ناپذیر کاردیومیوسیت‌ها با ایجاد آریتمی‌های بطنی نهایتاً منجر به نارسایی قلبی می‌شوند [۲،۱].

با وجود پیشرفت‌های بسیار در روش‌های دارودرمانی و جراحی در چند دهه گذشته، بیماری‌های قلبی هنوز به‌عنوان یکی از مشکل‌سازترین عوامل تهدیدکننده سلامت در دنیا محسوب می‌شوند. این امر شاید به علت محدودیت تقسیم میتوز در سلول‌های قلبی باشد. در حال حاضر تنها درمان قطعی برای نارسایی قلبی، پیوند قلب می‌باشد که آن نیز به علت هزینه زیاد، کمبود اهداءکننده عضو و عوارضی که استفاده از داروهای سرکوب‌گر ایمنی بعد از پیوند ایجاد می‌کنند، محدود می‌باشد [۳].

خصوصیات ویژه سلول‌های بنیادی از جمله توانایی خودنوزایی و تمایز به سلول اختصاصی بافت ویژه باعث شد که به‌عنوان کاندید بالقوه جهت درمان بیماری‌های قلبی محسوب شوند. این رویکرد درمانی مستلزم پیوند سلول‌های سالم و عملکردی به بافت قلب جهت افزایش خودنوزایی سلول‌های آسیب‌دیده و ترمیم بافت آسیب‌دیده می‌باشد [۵،۴،۱]. این سلول‌ها بر اساس پتانسیل تمایزی به سلول‌های بنیادی همه‌توان، پرتوان،

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

چندتوان و تک‌توان تقسیم می‌شوند [۶]. سلول‌های بنیادی پیش‌ساز مغز استخوان و سلول‌های میوبلاست اسکلتی، اولین نوع سلولی مورد مطالعه در آزمایشات بالینی و پیش‌بالینی بودند که استفاده از آن‌ها با کاهش فیبروز بطنی باعث ترمیم میوکارد و بهبود عملکرد قلب شد. پس از آن، مطالعات بالینی به استفاده از جمعیت‌های مختلف سلول‌های بنیادی گسترش یافت [۸،۷].

در مطالعه حاضر به بررسی انواع سلول‌های بنیادی استفاده شده در آزمایشات بالینی مختلف، استراتژی‌های انتقال این سلول‌ها به بافت قلب، مکانیسم‌های اثر سلول‌های بنیادی و راه‌کارهایی جهت افزایش بقاء آن‌ها بعد از پیوند و چالش‌های مطرح در این زمینه پرداخته می‌شود.

انواع سلول‌های بنیادی و پتانسیل آن‌ها جهت استفاده در پیوند

در این بخش به انواع سلولهای بنیادی و پتانسیل آنها جهت استفاده در پیوند اشاره می شود (جدول ۱).

سلول‌های بنیادی پرتوان

سلول‌های بنیادی پرتوان از زادگان سلول‌های بنیادی همه توان هستند که دارای توانایی تمایز به سه لایه اکتودرم، اندودرم و مزودرم می‌باشند [۹]. از انواع این سلول‌ها می‌توان سلول‌های بنیادی جنینی را نام برد که از بلاستوسیت اولیه مشتق می‌شوند و خاصیت پرتوانی خود را هم در داخل بدن و هم در محیط آزمایشگاه حفظ می‌کنند [۱۱،۱۰]. اما اصول اخلاقی جداسازی این سلول‌ها و واکنش‌های ایمونولوژیک آن‌ها، کاربرد این سلول‌های بنیادی را در تحقیقات محدود کرد و باعث شد دانشمندان به تهیه سلول‌هایی فکر کنند که این محدودیت‌ها را نداشته باشند [۱۲]. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی از انواع دیگر سلول‌های بنیادی پرتوان هستند که به‌واسطه‌ی القاء بیان فاکتورهای رونویسی مختلف که به‌طور نرمال در سلول‌های بنیادی جنینی حضور دارند مانند C-Myc، Oct-4 و Klf-4 در سلول‌های سوماتیکی انسان بالغ (مانند فیبروبلاست) ایجاد می‌شوند [۱۴،۱۳].

استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی در مطالعات بیماری‌های قلبی باعث جذب و تمایز موفق به کاردیومیوسیت‌ها همراه با افزایش کسری خروج و کاهش فیبروز اما تشکیل تراتوم در مکان‌های پیوند شد [۱۶،۱۵]، که از این جهت نیازمند کنترل تمایز مستقیم این سلول‌ها به سلول‌های پروژنیتور قلب قبل از پیوند می‌باشد [۱۷].

سلول‌های بنیادی چندتوان و تک‌توان

این سلول‌ها توانایی تمایز به یک یا چند دودمان سلولی را دارند و از بافت‌های بالغ مختلف مشتق می‌شوند. در سال‌های اخیر سلول‌های بنیادی چندتوان هم‌چون سلول‌های بنیادی هماتوپوئتی‌ک، سلول‌های بنیادی پیشرو اندوتلیال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی درون‌زاد قلب و سلول‌های بنیادی تک‌توان هم‌چون سلول‌های میوبلاست اسکلتی برای درمان آسیب‌های قلبی به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۸-۲۰] (جدول ۱).

سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک: سلول‌های بنیادی هماتوپوئتی‌کسلول‌هایی چندتوان هستند که دارای پتانسیل تمایز به رده‌های میلوئیدی و لنفوئیدی می‌باشند. این سلول‌ها قابلیت جداسازی از مغز استخوان و خون محیطی را دارند اما تعداد آن‌ها در گردش خون محیطی بسیار کم‌تر از مغز استخوان است [۲۲،۲۱].

در آزمایشات بالینی مختلف مشخص شد که استفاده از این سلول‌ها باعث بهبود عملکرد بطن چپ می‌شود اما این‌که عملکرد بهبودی آن‌ها ناشی از تمایز به کاردیومیوسیت‌ها باشد مشخص نیست [۲۳-۲۵]. هم‌چنین گزارش شده است که سلول‌های هماتوپوئتی‌کاز طریق مکانیسم وابسته به هم‌جوشی سلولی با واسطه‌های میلوئیدی باعث تولید کاردیومیوسیت‌ها می‌شوند [۲۶].

سلول‌های بنیادی پیشرو اندوتلیال: این سلول‌ها اگرچه در مغز استخوان تولید می‌شوند اما در خون محیطی و خون بند ناف نیز یافت می‌شوند [۲۶]. این سلول‌ها قادر به تمایز به کاردیومیوسیت‌ها نمی‌باشند اما توانایی آن‌ها در تمایز به سلول‌های اندوتلیال منجر به بهبود آنژیوژنز و متعاقباً با افزایش انتقال اکسیژن و مواد مغذی به کاردیومیوسیت‌ها و سلول‌های بنیادی اندوژن باعث بهبود عملکرد قلب می‌شود [۲۷].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی مجموعه‌ای از سلول‌های بنیادی غیر خون‌سازند که دارای توانایی تمایز به رده‌های مزودرمی، اکتودرمی و اندودرمی می‌باشند [۲۹،۲۸]. این سلول‌ها اولین بار از مغز استخوان جدا شدند اما قابلیت جداسازی از بافت‌های دیگر هم‌چون بافت چربی، خون بند ناف، ژله وارتون، خون محیطی، ریه، ماهیچه اسکلتی، پالپ دندان، سینوویوم، جفت را نیز دارند [۳۱،۳۰]. سلول‌های بنیادی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

مزانشیمی مشتق از بافت چربی نسبت به انواع مشتق شده از مغز استخوان قدرت تمایز بیش‌تری به کاردیومیوسیت‌ها دارند [۳۲]. CD29، CD44، CD73، CD90، CD105، CD166 و MHCI از جمله مارکرهای سطحی ویژه سلول‌های مزانشیمی می‌باشند [۳۳].

جداسازی آسان سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع اتولوگ، عدم بیان مارکرهای سطحی تحریکی همچون CD40، CD80 و CD86 باعث شده که این سلول‌ها حتی در شرایط التهاب نیز بدون واکنش با سلول‌های T میزبان امکان زنده ماندن و بقاء را داشته باشند و این موضوع کاربرد آن‌ها را به منظور اهداف درمانی میسر می‌سازد [۳۵،۳۴].

علی‌رغم توانایی تکثیر و تمایز ضعیف سلول‌های بنیادی مزانشیمی به کاردیومیوسیت‌ها، بهبود عملکرد قلبی مشاهده شده در مطالعات بالینی مختلف [۳۲] احتمالاً ناشی از ترشح پاراکرین فاکتورهای آنژیوژنیک، آپوپتوتیک، میتوژنی و فاکتورهای لانه‌گزینی می‌باشد [۳۶]. این سلول‌های پیوند شده با آزادسازی فاکتورهای HGF، VEGF و IGF-1 باعث فعال‌سازی تکثیر و مهاجرت سلول‌های پروژنیتور قلبی و تمایز به کاردیومیوسیت‌ها می‌شوند [۳۷].

سلول‌های بنیادی درون‌زاد قلبی: محققان با بررسی بیوپسی بافت قلب افراد بالغ نشان دادند که اجزای سلولی بافت قلب در افراد بالغ به‌طور مداوم در حال نوسازی می‌باشند که این رویداد با واسطه سلول‌های بنیادی درون‌زاد قلبی اتفاق می‌افتد [۱۰،۱]. این سلول‌ها شامل C-kit+، Sca-1+، Is1+، سلول‌های بنیادی کاردیوسفر، سلول‌های بنیادی مزوآنژیوبلاست قلبی و اپی‌کارد قلبی می‌باشند که قادر به بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی مزانشیمی (CD90، CD105)، سلول‌های بنیادی جنینی (Rex-1، Nanog، Sox2) و مارکر کاردیوژنز (PDGFR-α) می‌باشند و مارکرهای قلبی و عروقی را مؤثرتر از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در محیط آزمایشگاه بیان می‌کنند [۳۸-۴۰]. هم‌چنین این سلول‌ها دارای توانایی تمایز به میوسیت‌ها، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و سلول‌های اندوتلیال عروق می‌باشند و افزایش تکثیر و تمایز آن‌ها در نواحی ایسکمی قلبی عامل مهمی در ترمیم و بهبود آسیب قلبی می‌باشد [۴۱].

استفاده از این سلول‌ها در کارآزمایی بالینی نشان از افزایش میزان حجم ضربه‌ای بطن چپ، کاهش سایز ناحیه انفارکته و افزایش توده زنده قلب پس از تزریق این سلول‌ها می‌باشد [۴۳،۴۲].

سلول‌های میوبلاست اسکتی:

سلول‌های میوبلاست اسکلتی از انواع سلول‌های بنیادی تک‌توان و از جمله اولین سلول‌هایی هستند که در مطالعات کارآزمایی بالینی به عنوان یک بافت جایگزین در انفارکتوس میوکارد استفاده شدند. زیرا این سلول‌ها در برابر ایسکمی مقاوم و دارای پتانسیل بالای تکثیر در محیط کشت می‌باشند. هم‌چنین می‌توان آن‌ها را از منبع اتولوگ هم‌چون بیوپسی ماهیچه‌ای جداسازی کرد که در این‌صورت استفاده از آن‌ها نیازمند سرکوب ایمنی نمی‌باشد [۶]. نتایج نشان داد که استفاده از این سلول‌ها علی‌رغم بهبود عملکرد قلبی، منجر به افزایش آریتمی قلبی نیز می‌شود [۴۴].

روش‌های تزریق سلول‌های بنیادی

گذشته از انتخاب منبع سلولی مناسب، انتخاب بهترین راه انتقال سلول‌های بنیادی به بافت قلب جهت ترمیم فیزیکی یکی از مسائلی است که برای اثرگذاری بیش‌تر استفاده از سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های قلبی باید به آن پرداخته شود.

هدف اصلی استراتژی‌های انتقال سلول، تزریق تعداد کافی سلول در ناحیه‌ای از میوکارد است که دچار آسیب شده و تجمع حداکثر تعداد سلول در آن ناحیه می‌باشد [۵۴]. چندین روش انتقال سلولی جهت انتقال سلول‌های بنیادی به ناحیه‌ای از قلب که دچار آسیب شده وجود دارد (جدول ۲).

تزریق داخل وریدی: تزریق وریدی ساده‌ترین تکنیک انتقال سلولی جهت ترمیم قلب می‌باشد [۶۴]. این تکنیک فقط بعد از انفارکتوس میوکارد حاد قابل استفاده است زیرا اثربخشی آن بستگی به لانه‌گزینی و احتباس سلول‌ها قبل از ترشح فاکتورهای پاراکرین و تمایز سلولی دارد و سلول‌های بنیادی تنها زمانی که فقط چند روز از انفارکتوس میوکارد حاد گذشته باشد قادر به لانه‌گزینی خواهند بود و این استراتژی جهت درمان ایسکمی میوکارد مزمن کارآمد نمی‌باشد [۶۵،۶۴].

تزریق داخل کرونری: این روش محبوب‌ترین مدل انتقال سلولی انتخاب شده در آزمایشات کلینیکی، به‌خصوص بعد از انفارکتوس میوکارد حاد می‌باشد [۶۶]. در این روش سلول‌ها طی انسداد کوتاه‌مدت عروق کرونر و به‌وسیله‌ی یک بالون متصل به کاتتر به‌طور مستقیم در داخل عروق کرونر تزریق می‌شوند [۵۸،۵۷،۵۴].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

کارایی این تکنیک نیز به سیگنال‌های فیزیولوژیک هم‌چون مولکول‌های چسبندگی و سایتوکاین‌ها بستگی دارد و به همین دلیل تزریق سلول‌ها نهایتاً تا ۹-۴ روز پس از انفارکتوس میوکارد حاد قابلیت لانه‌گزینی در بافت انفارکته را دارند، بنابراین استفاده از این استراتژی انتقال سلولی برای ایسکمی میوکارد مزمن مناسب نمی‌باشد [۶۲].

تزریق در میوکارد: در این تکنیک با مشاهده مستقیم محل آسیب با استفاده از عکس‌برداری الکترومکانیکی، فلوروسکوپی یا سونوگرافی داخل عروقی تزریق هدفمند سلول‌ها از طریق اپی‌کاردی (به‌عنوان یک روش مکمل در جراحی بای‌پس سرخرگ کرونری)، اندوکاردی و وریدی- کرونری به داخل بافت میوکارد صورت می‌گیرد [۶۹-۶۷]. این روش بیش‌تر در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد مزمن، انسداد کامل و مزمن تمام عروق کرونر و افراد با نارسایی احتقانی قلبی که سیگنال‌های لانه‌گزینی سلولی در آن‌ها ضعیف‌تر می‌باشد کاربرد دارد. در این تکنیک سلول‌ها تحت فشار و توسط یک سوزن به ناحیه میوکارد قلبی انتقال می‌یابند. یکی از مزیت‌های این روش، انتقال سلول‌های بزرگی هم‌چون میوبلاست‌های اسکلتی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد که انتقال وریدی آن‌ها باعث انسداد مویرگ شده و انتقال آن‌ها به بافت هدف کاهش می‌یابد [۷۲،۶۷-۷۰].

مکانیسم‌های درمانی بالقوه سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی از طریق مکانیسم‌های غیر مستقیم (پاراکرین) و مستقیم شامل تمایز به سلول‌های قلب و عروق و ادغام با سلول‌های میوکارد برای جبران کسری کاردیومیوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال، باعث بهبود عملکرد قلبی می‌شوند [۷۳] (جدول ۳).

اگرچه تمایز سلولی تنها توضیح واضح برای اثرات درمانی قابل ملاحظه سلول‌های بنیادی می‌باشد اما شواهد به‌دست آمده تاکنون، از این فرضیه که تمایز تنها مکانیسم عمل یا حتی مکانیسم مهمی برای اثرات درمانی سلول‌های بنیادی باشد حمایت نمی‌کند [۷۳]. در حالی‌که مطالعات خاصی مبتنی بر نشانگرهای ژنتیکی و فلورورسنتی، از تمایز به‌عنوان یک مکانیسم مهم برای بازسازی قلب حمایت می‌کند [۷۴،۷-۷۶]، مطالعات دیگر با این ایده علی‌رغم بهبود عملکرد بطن چپ در حال چالش هستند [۷۳،۲۵] یا هم‌جوشی سلولی با کاردیومیوسیت‌های میزبان را عامل توانایی کاردیوژنیک سلول‌های بنیادی پیوندی می‌دانند [۷۷].

ناتوانی در توضیح اثرات سودمند سلول‌های بنیادی پیوند شده بر اساس تمایز آن‌ها منجر به بیان فرضیه پاراکرین شد [۷۸]. بر اساس این مفهوم، اثرات پاراکرین سلول‌های بنیادی اشاره به روندی است که طی آن سلول‌های بنیادی پیوند شده باعث آزادسازی چندین فاکتور شامل سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، اگزوزوم‌های حاوی فاکتورهای رشد یا میکروپارتیکل‌ها در اطراف ناحیه آسیب قلبی می‌شوند که متعاقباً با فعال‌سازی روندهای مختلف بازسازی شامل فعال‌سازی سلول‌های بنیادی درون‌زاد قلبی، رگ‌زایی، مهار آپوپتوز و هایپرتروفی، تغییرات مطلوب ماتریکس خارج سلولی و تعدیل ایمنی باعث ترمیم آسیب می‌شوند [۷۹،۷۸].

پاسخ‌های التهابی پس از آسیب‌های قلبی طی سه مرحله شامل تولید واسطه‌های التهابی هم‌چون سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها، به‌کارگیری و فعال‌سازی سلول‌های ایمنی و در نهایت تولید فاکتورهای ضد التهابی اتفاق می‌افتد [۸۰]. سلول‌های MSC در واکنش با سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی با فعالیت تعدیل ایمنی خود روندهای التهابی پس از AMI و HF را تحت تاثیر قرار می‌دهد. خصوصیات تعدیل ایمنی سلول‌های MSC تحت تأثیر محیط اطراف می‌باشد از این جهت در پاسخ به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی INF-γ، TNF-α تبدیل به سلول‌هایی با توانایی سرکوب ایمنی می‌شوند [۸۱] و سطح بالایی از فاکتورهای مهارکننده Tcellها و مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها شامل CXCR3، CCR5، ICAM-1 و VCAM-1 را برای جذب سلول‌های T ترشح می‌کنند [۸۲،۸۱]. در غیاب یک محیط التهابی سلول‌های MSC فقط سطح پایینی از فاکتورهای مهار ایمنی را تولید می‌کنند که نتیجه آن افزایش پاسخ Tcellها می‌باشد.

نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که سلول‌های MSCاز طریق واکنش‌های مستقیم سلول به سلول و آزادسازی فاکتورهای محلول هم‌چون IDO، NO، HGF، TGF-β، HLA-G5 و PD-1 قادر به مهار تکثیر، فعالیت و هم‌چنین القاء آپوپتوز در سلول‌های T می‌باشد [۸۳]. علاوه بر این سلول‌ها از طریق ترشح فاکتورهای TGF-β و IL-10 باعث تحریک سلول‌های Treg و گذر از مرحله اولیه التهاب به مرحله بهبود التهاب بعد از AMI و متعاقباً بهبود آسیب می‌شود [۸۴]. علاوه بر این نتایج مطالعات

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

هم کشتی و invivo نشان داد که سلول‌های MSC و CDCقادر به تسهیل تبدیل فنوتیپ ماکروفاژها از حالت پیش‌التهابی به فنوتیپ ضدالتهابی می‌شود که باعث تسریع روند بهبود آسیب می‌شود.

علاوه بر تنظیم فعالیت Tcellها و ماکروفاژها، سلول‌های MSC در مهار سلول‌های دیگر درگیر در پاسخ ایمنی هم‌چون B cell، NK cell، DC و Mast cellها نیز نقش دارند [۸۶،۸۵].

استراتژی‌های مورد استفاده جهت بهبود عملکرد سلول‌های بنیادی

صرف نظر از نوع سلول، دوز و نحوه تزریق، کاهش تعداد سلول‌ها بعد از پیوند و زمان محدود بیان فاکتورهای لانه‌گزینی بعد از انفارکتوس میوکارد باعث محدود شدن کارایی سلول‌درمانی می‌شود [۱۰۰]. استراتژی‌های متعددی جهت بهبود لانه‌گزینی، بقاء و جذب سلولی در ناحیه ایسکمیک در حال بررسی می‌باشند که شامل تغییرات غیر ژنتیکی و روش‌های مهندسی ژنتیک می‌باشد (جدول ۴).

تغییرات غیر ژنتیکی

از آن‌جا که سلول‌های بنیادی اثرات درمانی خود را عمدتاً توسط سیگنالینگ پاراکرین اعمال می‌کنند مجاورت دارویی برای ارتقاء فعالیت ترشحی آن‌ها کاربردی است [۱۰۱]. علاوه بر عوامل دارویی، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد نیز برای تغییر فعالیت سلول‌های بنیادی قبل از تزریق [۱۰۲] و تعیین سرنوشت سلولی و تمایز به رده سلولی قلبی دخیل هستند این روش در مدل‌های حیوانی ثابت شده است [۱۰۳]. هم‌چنین نتایج مطالعات متعدد نشان داد که مجاورت سلول‌ها با فاکتورهای محیطی هم‌چون شرایط هیپوکسی و شوک حرارتی با تحریک مکانیزم‌های دفاع سلولی و بهبود بقاء سلولی اثرات مثبتی بر روی کارایی سلول‌های بنیادی دارد [۱۰۴-۱۰۶].

جدول ۱. انواع سلول‌های بنیادی، مزایا و محدودیت‌های آن‌ها جهت سلول درمانی

پتانسیل تمایزی	سلول	مزایا	معایب	منابع
پرتوان	سلول‌های بنیادی جنینی	– فعالیت تلومرازی بالا و ایجاد منبع نامحدود سلولی – توانایی تمایز به کاردیومیوسیت‌ها – آزادسازی فاکتورهای مرتبط با آنژیوژنز و حفاظت کننده قلبی شامل فاکتور رشد اندوتلیال عروق و فاکتور ۱ مشتق از سلول استرومال	– مشکلات اخلاقی – آلوگراف بودن پیوند واکنش‌های ایمنولوژیک و رد پیوند – ایجاد تراتوم – ناپایداری ژنتیکی	(۴۶، ۴۵، ۱۱، ۶)
	سلول‌های بنیادی پرتوان القایی	– مشکلات اخلاقی و رد پیوند درمورد آن‌ها مطرح نیست – توانایی بازسازی بالا و برقراری ارتباطات الکترومکانیکی با کاردیومیوسیت‌های میزبان	– انتقال فاکتورهای رونویسی جهت برنامه‌ریزی مجدد باعث ایجاد تراتوم می‌شود – انتقال لنتی‌ویروس‌ها و رتروویروس‌ها جهت انتقال ژن ممکن است باعث جهش ژنی و ایجاد بدخیمی شود – نیاز به تمایز مستقیم به سلول‌های قلبی قبل از پیوند می‌باشد که بسیار هزینه‌بر است.	(۴۸، ۴۷، ۱۷)
چندتوان	سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک	– مهاجرت به ناحیه آسیب و تمایز به میوسیت‌های جدید در پاسخ به سایتوکاین‌ها ومحرک‌های ایسکمی – دارای توانایی میوژنز و آنژیوژنز	– تکثیر و نگهداری آن‌ها مشکل است – فرکانس پایین – مسیرهای سیگنالینگ ناشناخته که باعث تنظیم تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک می‌شود.	(۲۶، ۲۱)
	سلول‌های بنیادی پروژنیتور اندوتلیال	– مهاجرت به ناحیه آسیب و تمایز به میوسیت‌های جدید در پاسخ به سایتوکاین‌ها ومحرک‌های ایسکمی – بهبود آنژیوژنز	– تعداد آن‌ها در خون محیطی بسیار اندک می‌باشد و تکثیر آن‌ها از مغز استخوان در شرایط آزمایشگاهی مشکل است	(۴۹)
	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	– استفاده در پیوند آلوژنیک بدون نیاز به استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی – توانایی خودنوزایی، تکثیر و تمایز – تحریک رشد سلول‌های مجاور – کمتر مستعد جهش	– مدت اثر بخشی بعد از پیوند کم است – برای استفاده در سلول درمانی نیاز به تحقیقات بیشتر است	(۵۰)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

پتانسیل تمایزی	سلول	مزایا	معایب	منابع
		– جمع آوری آسان		
	سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی	– دسترسی آسان بدنبال لیپوساکشن – منبع غنی از سلول‌های بنیادی	–نیاز به تحقیقات بیشتر جهت سلول‌درمانی	(۵۱، ۵۲)
	سلول‌های بنیادی درون‌زای قلبی	– بدلیل بیان مارکرهای اختصاصی سلول‌های قلبی نسبت به سایر سلول‌ها مؤثرتر عمل می‌کند – استفاده از آن‌ها مشکل اخلاقی ندارد – ریسک پایین رد پیوند	– تمایز غیر اختصاصی به سلول‌های رده‌ی آدیپوسیتی و ماهیچه اسکلتی – ظرفیت بازسازی طبیعی سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی بسیار محدود است – جداسازی مشکل – احتیاج به تکثیر و گسترش در محیط آزمایشگاه قبل از پیوند می‌باشد که بسیار هزینه بر است	(۴۸)
تک‌توان	سلول‌های میوبلاست اسکلتی	– مقاوم در برابر ایسکمی – قابلیت جداسازی از منبع اتولوگ همچون بیوپسی ماهیچه‌ای – عدم نیاز به سرکوب ایمنی	– کاهش اتصالات الکترومکانیکی با بافت میوکارد – افزایش آریتمی قلبی – رد پیوند	(۶، ۵۳)

جدول۲. خلاصه روش‌های مهم انتقال سلول‌های بنیادی به بافت قلب و مزایا و معایب

روش تزریق		معایب	مزایا	منابع
وریدی		–احتباس سلول‌ها در ریه، کبد و بافت‌های لنفاوی –کارآمدی کمتر	–حداقل تهاجم	(۵۵، ۵۶)
کرونری		– احتمال تجمع فوری سلول‌ها در ناحیه آسیب کم است – انسداد عروق کوچک توسط سلول‌های بزرگ	– توزیع یکنواخت سلول‌ها در ناحیه آسیب – سادگی تکنیک انتقال و عدم نیاز به تجهیزات تخصصی	(۵۴، ۵۷، ۵۸)
میوکاردی	ترانس اپی‌کاردی	– عدم انتقال سلول‌ها به همه‌ی نواحی میوکارد مانند سپتوم – مستلزم استرنوتومی، بشدت تهاجمی همراه با عوارض جراحی	– انتقال تعداد زیاد سلول به ناحیه آسیب – امکان هدفگیری ناحیه خاص – امکان انتقال سلول‌های بزرگ همچون میوبلاست اسکلتی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی	(۵۹)
	ترانس اندوکاردی	– توزیع ناهمگن سلول‌ها در ناحیه انفارکته – اختلال در ساختار بافتی قلب	– امکان هدفگیری ناحیه اسکار یا ایسکمی میوکارد با عکس‌برداری الکترومکانیکی – امکان تزریق سلولی در صورت انسداد کامل عروق کرونر	(۶۰، ۶۱)
	وریدی– کرونری	– امکان خونریزی عروق کرونری – فقدان هدفگیری اختصاصی – تغییر پذیری و پیچیدگی سیستم عروق کرونری دسترسی به برخی عروق میوکارد را مشکل می‌کند	– احتباس سلولی بیشتر نسبت به روش ترانس اندوکاردی	(۱، ۶۲، ۶۳)

جدول ۳. مکانیسم‌های درمانی بالقوه سلول‌های بنیادی

مکانیسم	نوع سلول پیوندی	عملکرد	نتایج	منابع
تمایز سلولی	سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی سلول‌های مغز استخوان	–تمایز به کاردیومیوسیت‌ها و ساختار عروقی	–بازسازی ناحیه آسیب دیده و عروق بدون نیاز به تشکیل میوسیت‌های قلبی جدید، و بهبود عملکرد قلبی	(۷۵، ۸۷)
رگ‌زایی	سلول‌های بنیادی بافت چربی سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی	– ترشح VEGF – تمایز به سلول‌های اندوتلیال عروق، سلول‌های ماهیچه صاف و میوسیت‌های قلبی	– بهبود آنژیوژنز – بهبود عملکرد قلبی	(۸۸ – ۹۱)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

مکانیسم	نوع سلول پیوندی	عملکرد	نتایج	منابع
	سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های CD34+			
اثرات پارکرین	سلول‌های بنیادی درون‌زاد قلبی	– ترشح فاکتور رشد کبدی – فاکتور رشد انسولینی	– تحریک مهاجرت سلول‌های بنیادی اندوژن میوکارد و تکثیر و تمایز به میوسیت‌های قلبی و ساختار عروقی – فعالسازی سلول‌های بنیادی اندوژن قلبی و فراخوانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی توسط آن‌ها	(۹۲)
	– سلول‌های بنیادی تک هسته ای مغز استخوان – سلول‌های پروژنیتور اندوتلیال سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های میوبلاست اسکلتی	–ترشح SDF-1 و فاکتورهای پروآنژیوژنیک (فاکتور رشد اندوتلیال عروق، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه، فاکتور رشد هپاتوسیتی، فاکتور رشد انسولینی-۱، فاکتور رشد بافتی-β، آنژیوپویتین-۱)	– القاء بازسازی عروق – مهار آپوپتوز میوسیت‌های قلبی	(۹۵ – ۹۳)
	سلول‌های پروژنیتور اندوتلیال در ناحیه ایسکمی	– ترشح اندوتلیال و ایزوفرم‌های نیتریک اکسید سنتتاز	– افزایش تکثیر سلول‌های اندوتلیال – بهبود رگ‌زایی و بهبود خونرسانی به سلول‌های زنده موجود در ناحیه انفارکته و بدنبال آن بهبود عملکرد قلبی در انسداد عروق کرونر	(۹۶)
	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	–افزایش بیان Akt	–کاهش آپوپتوز میوسیت‌های قلبی در انفارکتوس میوکارد	(۹۷، ۷۸)
	میوبلاست‌های اسکلتی	–تعدیل بیان MMP-2 ماتریکس و MMP-4 در ناحیه انفارکتوس	– تعدیل ماتریکس خارج سلولی ، حفظ بافت ماتریکس کلاژن، کاهش فیبروز در ناحیه انفارکتوس – محدود کردن سایز انفارکتوس و بازسازی بطن چپ	(۹۸)
همجوشی‌سلولی	سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان	–همجوشی سلولی سلول‌های تک هسته ای مغز استخوان با کاردیومیوسیت‌ها	–تشکیل سلول‌های چند هسته ای و بافت‌های بالغ	(۹۹)

جدول ۴. خلاصه راهکارهای مورد استفاده جهت افزایش بقاء ، جذب و افزایش عملکرد سلول‌های بنیادی

استراتژی	محرک	سلول	فاکتور مؤثر	نتایج	میزبان	منابع
تغییرات غیر ژنتیکی	مجاورت دارویی	مجاورت MSCs با اکسی‌توسین	–آزادسازی سایتوکاین‌های bFGF، EGF ،CXCR4	–افزایش ۵۰٪ بقاء در کاردیومیوسیت های هم کشتی با MSCs	رت	(۱۲۴)
	مجاورت با سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد	تیمار سلول‌های Sca 1+ مغز استخوان با IGF-1		–بهبود بقاء سلولی و جذب در میوکارد افزایش تراکم رگ‌های خونی کاهش سایز انفارکت و بهبود LVEF در رت	رت	(۱۲۵)
	مجاورت با شرایط محیطی	مجاورت CDC با شرایط هیپوکسی		–افزایش ۲۵٪ آنژیوژنز –بهبود کلی عملکرد قلبی	موش	(۱۲۶)
		مجاورت Sca-1+ مشتق از مغز استخوان با شوک حرارتی	–ترشح اگزوزوم‌های حاوی فاکتورهای شوک حرارتی HSF-1 و HSP70	–کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها –بهبود کلی عملکرد قلبی	انسان	(۱۰۵)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

استراتژی	محرک	سلول	فاکتور مؤثر	نتایج	میزبان	منابع
	مواد بیولوژیکی	پوشش اپی‌کارد با سلول‌های MSC محصور در ورقه‌ی هیدروژل پپتیدی	افزایش بیان ژن های مرتبط با ترمیم مانند IL-10، HIF-1α، IGF-1، SDF-1	افزایش عملکرد قلبی و کاهش انقباظ بطنی افزایش بقای سلول‌های پیوندی (۵۰٪ در مقابل ۳۰٪ بعد از سه روز) نسبت به تزریق داخل میوکاردی سلول‌های MSC در رت با AMI و ایسکمی شد	رت	(۱۲۷)
	هدفگذاری مغناطیسی	نشاندار کردن سلول‌های MSC با نانوذرات مغناطیسی اکسید		افزایش ۳ برابری توان ذخیره سلول‌های قلبی افزایش تراکم مویرگی افزایش عملکرد قلبی	رت	(۱۲۸)
	سلول های بنیادی سنتتیک	تزریق سلول‌های بنیادی سنتتیک در میوکارد انفارکت شده	فعالسازی سلول‌های C-kit+ القاء آنژیوژنز	کاهش سایز انفارکت افزایش ضخامت دیواره	موش	(۱۱۴)
تغییرات ژنتیکی	تغییرات ژنوم سلول	انتقال ژن SDF-1 به سلول‌های CSCs انسان از طریق لنتی ویروس و انتقال این سلول‌ها به موش		افزایش قابل توجه EF کاهش قابل توجه اسکار افزایش ۲ برابری کاردیومیوسیت‌های موش	موش	(۱۲۹)
	تنظیم بیان ژن پس از رونویسی	انتقال miR-146 به سلول‌های MSC و انتقال این سلول‌ها به رت	آزادسازی فاکتورVEGF	بهبود آنژیوژنز بهبود عملکرد قلبی	رت	(۱۳۰)

محصور کردن سلول‌ها در مواد زیستی طبیعی (مانند ماتریژل، کلاژن، فیبرین، آلژینات) و یا مصنوعی (مانند نانوفیبرهای پپتیدی) روشی دیگر برای بهبود نتایج درمانی پیوند سلول‌های بنیادی و جلوگیری از نقایص تزریق با سوزن می‌باشد [۱۰۷]. داربست‌های تزریقی با تشکیل یک ECM موقتی باعث محافظت سلول‌ها در مقابل شرایط سخت محیطی و جلوگیری از کاهش و از بین رفتن مقدار قابل توجهی از سلول‌ها بعد از تزریق، بهبود جذب، بقاء و افزایش عملکرد قلبی می‌شوند [۱۰۷]. مواد بیولوژیکی می‌توانند به‌عنوان حامل‌هایی حاوی مولکول‌های عملکردی هم‌چون VEGF، bFGF، HGF، ICF-1، TGF-β عمل کنند که باعث افزایش توان بازسازی سلول‌های بنیادی می‌شود [۱۰۸،۱۰۹]. علاوه بر تولید ورقه‌های سلولی، مواد بیولوژیکی برای ساختن سازه‌های بافتی سه‌بعدی با استفاده از سلول‌های قلبی و عروقی مشتق از سلول‌های بنیادی همه‌توان (هم‌چون iPCsو ESCs) استفاده می‌شود که یک فرآیند مهندسی بافت قلبی است اگر چه برای طراحی قلب انسان برای پیوند راه طولانی باقی است [۱۱۰].

برای تسهیل هدایت سلول‌های پیوندی به ناحیه مورد نظر و بهبود جذب سلولی از تکنیک هدف‌گذاری سلولی مغناطیسی نیز استفاده می‌شود [۱۱۱]. در این تکنیک استفاده از نانوذرات مغناطیسی، امکان ردیابی سلولی را از طریق MRI فراهم می‌کند [۱۱۲] اما مشکلی که در این روش وجود دارد این است که سیگنال‌های MRI نه تنها از سلول‌های بنیادی نشان‌دار شده بلکه از ذرات مغناطیسی جذب شده توسط ماکروفاژها و ذرات خارج سلولی نیز ساطع می‌شود [۱۱۳].

در رویکرد غیر ژنتیکی دیگر دانشمندان موفق به تقلید از فعالیت پاراکرین سلول‌های CSC مشتق از کاردیوسفر و سلول‌های MSC موفق به ساخت میکروپارتیکل‌هایی به‌نام سلول‌های بنیادی سنتتیک (Synthetic SCs)از طریق بسته‌بندی سلول‌های بنیادی در پوشش PLGA زیست تخریب‌پذیر شدند. برای اثرات درمانی بهتر و تعاملات با بافت میزبان، میکروپارتیکل‌ها با قطعات غشایی مشتق از سلول‌های بنیادی پوشش داده شدند. استفاده از این تکنیک باعث غلبه بر چندین محدودیت ناشی از استفاده سلول‌های بنیادی طبیعی هم‌چون ثبات ذخیره‌سازی و تومورزایی می‌شود [۱۱۴].

تغییرات ژنتیکی سلول‌های بنیادی

در مقابل روش‌های غیر ژنتیکی، دستکاری سلول‌های بنیادی مبتنی بر مهندسی ژنتیک اثرات طولانی‌تری بر سلول‌های بنیادی دارد. تغییرات ژنتیکی بر اساس تغییرات ژنوم سلول (ویرایش ژنوم، DNA) یا تنظیم بیان ژن پس از رونویسی (miRNA، SiRNA) می‌باشد [۱۱۵،۱۱۶].

تغییرات مبتنی بر DNA با افزایش بیان فاکتورهای موثر در درمان و سیگنال‌های پاراکرین و کاهش بیان فاکتورهای آنتی‌آپوپتوتیک باعث افزایش بقاء و کارایی مؤثر سلول‌های بنیادی و افزایش روند بازسازی بافت

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

آسیب‌دیده بعد از MI می‌شود [۱۱۸،۱۱۷]. از جمله محدودیت‌های این روش در طب ترمیمی، فعال‌سازی انکوژن‌ها می‌باشد. از این جهت برای درج دقیق ژن‌های درمانی در جایگاه دقیق ژنوم بدون ایجاد اختلال در ژن‌های مجاور و کاهش خطر جهش‌زایی و ایجاد تومور از تکنولوژی ویرایش ژن هم‌چون TALEN و نوکلئازهای CRISPR-cas استفاده می‌شود [۱۱۹]. استفاده از miRها روشی دیگر برای افزایش کارایی سلول‌های بنیادی بدون ایجاد تغییر در ژنوم هدف است. در مطالعات مختلف نشان داده شد که انتقال miRهای مختلف به سلول‌های بنیادی باعث تعدیل فعالیت پاراکرین سلول‌های بنیادی، بهبود آنژیوژنز، تنظیم آپوپتوز و افزایش تمایز سلول‌های بنیادی به رده‌ی قلبی می‌شود [۱۲۱،۱۲۰].

علاوه بر تغییرات ژنتیکی که باعث بهبود کارایی سلول‌های بنیادی می‌شود شواهدی مبنی بر این‌که خصوصیات فردی بیمار هم‌چون سن، فشار خون بالا، هایپرکلسترولمیا و مصرف سیگار نه تنها توانایی بالقوه سلول‌های بنیادی را تحت تاثیر قرار می‌دهند بلکه بر محیط بافتی که سلول‌های پیوندی در آن قرار دارند نیز اثرگذار است. بنابراین شناسایی خصوصیات فردی هر بیمار و بیومارکرهای موجود در خون برای پیش‌بینی پاسخ به درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی و ارائه بالاترین کیفیت درمانی و کاهش عوارض جانبی ضروری است [۱۲۳،۱۲۲].

بحث و نتیجه‌گیری

علی‌رغم نتایج امیدوارکننده استفاده از سلول‌های بنیادی در مطالعات پیش‌بالینی بر روی نمونه‌های حیوانی، متاسفانه داده‌های مطالعات انسانی متناقض هستند و به‌طور قطعی هیچ نوع سلولی به‌عنوان بهترین کاندید جهت کاهش نارسایی قلبی معرفی نشده است [۱۳۱].

بنابراین یک مسئله حیاتی در طراحی روش منطقی مبتنی بر سلول برای درمان بیماری‌های قلبی، درک مکانیسم‌هایی است که هر کدام از سلول‌های بنیادی یا پروژنیتور می‌توانند با استفاده از آن‌ها بر عملکرد میوکارد اثر بگذارند. بنابراین در درمان بیماری‌های قلبی و عروقی مختلف مانند انفارکتوس قلبی حاد یا کاردیومیوپاتی ایسکمی مزمن ممکن است استفاده از نوع سلول بنیادی خاصی مد نظر باشد [۱۳۳،۱۳۲].

از جمله چالش‌های دیگر مطرح در بحث سلول‌درمانی بیماری‌های قلبی و عروقی استفاده از دوز سلولی بهینه، مسیر بهینه تزریق سلولی و حفظ بقاء و جذب سلولی پس از انتقال به میزبان می‌باشد. در عرصه بالینی، مقایسه انواع مختلف سلول یا دوز استفاده از آن‌ها هزینه بر و وقت‌گیر است. هم‌چنین انجام چنین مطالعاتی از آن جهت که نیاز است روابط دوز و پاسخ سلولی برای هر نوع سلول تعریف و مقایسه شود (مطالعه یک دوز سلولی ناکافی است) دشوار می‌باشد [۷۳] به همین ترتیب، مطالعات اندکی که انواع مختلف سلول را مقایسه کرده‌اند روابط پاسخ و دوز را برای هر نوع سلول ارزیابی نکرده‌اند [۱۳۴،۹۵،۹۳].

اگرچه به‌نظر می‌رسد که اثرات درمان مبتنی بر سلول به تعداد سلول‌ها بستگی دارد، اما ماهیت این ارتباط هنوز برای بسیاری از انواع سلول‌ها مانند سلول‌های میوبلاست اسکلتی [۱۳۵] و سلول‌های بنیادی مزانشیمی [۱۳۶،۶۱] شناخته نشده است.

یک مسئله مرتبط و حل نشده دیگر این است که آیا ترکیب انواع مختلف سلول ممکن است کارآمدتر از یک نوع سلول باشد. مطالعات پیش‌بالینی سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان، میوبلاست‌های اسکلتی [۱۳۷]، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی اندوژن قلبی [۱۳۸] نشان می‌دهد که رویکرد ترکیب سلولی، از آن جهت که ممکن است فعالیت سلول‌های مختلف مکمل و یا حتی ترکیبی باشد، ممکن است مزایایی را به همراه داشته باشد [۱۳۸].

چالش دیگر مطرح شده در زمینه درمان مبتنی بر سلول، تعیین مسیر تزریق سلولی مطلوب می‌باشد. با توجه به این مسئله که حفظ سلول‌ها بلافاصله بعد از انتقال به‌شدت وابسته به روش انتقال سلولی می‌باشد [۱۳۹]، انتخاب روش تزریق سلولی بهینه، با توجه به نوع بیماری قلبی، نوع سلولی که برای سلول‌درمانی به‌کار می‌رود و مزایا و معایبی که برای هر کدام از روش‌ها مطرح است، ضروری می‌باشد. تاکنون در مطالعات مختلف از طیف وسیع دوز سلولی که برای دستیابی به نتایج معتبر ضروری است، استفاده نشده است. برای حل این مسئله، مقایسه مسیرهای تزریق سلولی مختلف در مدل‌های حیوانی بالغ با استفاده از طیف وسیعی از دوزهای سلولی ضروری است [۷۳].

صرف نظر ازمسائل ذکر شده، کاهش تعداد سلول‌ها بعد از پیوند و زمان محدود بیان فاکتورهای لانه‌گزینی بعد از انفارکتوس میوکارد باعث محدود شدن کارایی سلول‌درمانی می‌شود [۱۰۰،۷۳،۶۵]. که می‌توان با اصلاح

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

سلول‌ها قبل از پیوند با استفاده از رویکردهای ژنتیکی و غیر ژنتیکی و استفاده از داربست‌های زیست سازگار و مهندسی بافت قلبی تا حدودی زمان بقاء سلولی را افزایش داد. اما با این حال شواهدی وجود دارد مبنی بر این‌که در درمان‌های شخصی مبتنی بر سلول‌های بنیادی، انتخاب منبع سلولی، اصلاح و کاربرد آن‌ها برای درمان تحت تاثیر ویژگی‌های فردی بیمار قرار می‌گیرد. بنابراین در تحقیقات آینده برای کسب نتایج بهتر باید با شناسایی ویژگی‌های فردی و بیومارکرهای پیش‌آگهی بیماری میزان پاسخ به درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی پیش‌بینی شود و بهترین روش درمان مبتنی بر سلول با کم‌ترین عوارض درمانی و مداخلات انتخاب شود [۸۶].

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

[1] Sun R, Li X, Liu MIN, Zeng YI, Chen S, Zhang P. Advances in stem cell therapy for cardiovascular disease (Review). Int J Mol Med 2016; 38: 23-29.

[2] Sheng CC, Zhou L, Hao J. Current Stem cell delivery methods for myocardial repair. Bio Med Res Int 2013; 2013: 15.

[3] Russo MJ, Iribarne A, Easterwood R, Ibrahimiye AN, Davies R, Hong KN, et al. Post–heart transplant survival is inferior at low-volume centers across all risk strata. Circulation 2010; 122: S85-S91.

[4] Murry CE, Field LJ, Menasché P. Cell-based cardiac repair: reflections at the 10-year point. Circulation 2005; 112: 3174-3183.

[5] Saki N, Jalalifar MA, Soleimani M, Hajizamani S, Rahim F. Adverse effect of high glucose concentration on stem cell therapy. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2013; 7: 34.

[6] Penn MS, Mal N. Stem cells in cardiovascular disease. cardiovascular disease. Springer 2006; p: 329-351.

[7] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410: 701.

[8] Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. Physiol Rev 2013; 93: 23-67.

[9] Ilic D, Polak JM. Stem cells in regenerative medicine: introduction. Br Med Bull 2011; 98: 117-126.

[10] Bernal A, Gálvez BG. The potential of stem cells in the treatment of cardiovascular diseases. Stem Cell Rev 2013; 9: 814-832.

[11] Barzilay R, Levy YS, Melamed E, Offen D. Adult stem cells for neuronal repair. Isr Med Assoc J 2006; 8: 61-66.

[12] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663-676.

[13] Li J, Wang T, Zhang X, Yang X. The contribution of next generation sequencing technologies to epigenome research of stem cell and tumorigenesis. Human Genet Embryol 2011; 2: 001.

[14] Ma T, Xie M, Laurent T, Ding S. Progress in the reprogramming of somatic cells. Circulation Res 2013; 112: 562-574.

[15] Carpenter L, Carr C, Yang CT, Stuckey DJ, Clarke K, Watt SM. Efficient differentiation of human induced pluripotent stem cells generates cardiac cells that provide protection following myocardial infarction in the rat. Stem Cell Dev 2011; 21: 977-986.

[16] Ahmed RP, Ashraf M, Buccini S, Shujia J, Haider HK. Cardiac tumorigenic potential of induced pluripotent stem cells in an immunocompetent host with myocardial infarction. Regen Med 2011; 6: 171-178.

[17] Lin Q, Fu Q, Zhang Y, Wang H, Liu Z, Zhou J, et al. Tumourigenesis in the infarcted rat heart is eliminated through differentiation and enrichment of the transplanted embryonic stem cells. Eur J Heart Fail 2010; 12: 1179-1185.

[18] Hansson EM, Lindsay ME, Chien KR. Regeneration next: toward heart stem cell therapeutics. Cell Stem Cell 2009; 5: 364-377.

[19] Murry CE, Reinecke H, Pabon LM. Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1777-1785.

[20] Wollert KC. Cell therapy for acute myocardial infarction. Curr Opin Pharmacol 2008; 8: 202-210.

[21] Asahara T, Kalka C, Isner J. Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. Gene Ther 2000; 7: 451.

[22] Soleimani M, Aghayan HR, Goodarzi P, Hagh MF, Lajimi AA, Saki N, et al. Stem Cell Therapy– Approach for Multiple Sclerosis Treatment. Arch Neurosci 2016; 3: 1-9. (Persian).

[23] Mansour S, Roy DC, Bouchard V, Nguyen BK, Stevens LM, Gobeil F, et al. COMPARE-AMI trial: comparison of intracoronary injection of CD133+ bone marrow stem cells to placebo in patients after acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction: study rationale and design. J Cardiovasc Transl Res 2010; 3: 153-159.

[24] Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. Nature 2004; 428: 668.

[25] Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. Nature 2004; 428: 664.

[26] Borlongan CV, Glover LE, Tajiri N, Kaneko Y, Freeman TB. The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain: therapeutic implications for stroke and other neurological disorders. Prog Neurobiol 2011; 95: 213-228.

[27] Gruh I, Beilner J, Blomer U, Schmiedl A, Schmidt-Richter I, Kruse M-L, et al. No evidence of transdifferentiation of human endothelial progenitor cells into cardiomyocytes after coculture with neonatal rat cardiomyocytes. Circulation 2006; 113: 1326-1334.

[28] Wei X, Yang X, Han Zp, Qu Ff, Shao L, Shi Yf. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. Acta Pharmacol Sin 2013; 34: 747.

[29] Dehghanifard A, Shahjahani M, Soleimani M, Saki N. The emerging role of mesenchymal stem cells in tissue engineering. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2013; 7: 46-47.

[30] Locke M, Windsor J, Dunbar P. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. ANZ J Surg 2009; 79: 235-244.

[31] Rahim F, Saki N, Mousavi SH, Soleimani M, Khamisipour G. A review of biology and clinical use of mesenchymal stem cell: an immune-modulator progenitor cell. Apadana J Clin Res 2012; 1: 3-16. (Persian).

[32] Zhang Y, Zhang Z, Gao F, Tse HF, Tergaonkar V, Lian Q. Paracrine regulation in mesenchymal stem cells: the role of Rap1. Nat Publ Group 2015.

[33] Dehghani Fard A, Saki N, Ahmadvand M, Mahmoodinia Maymand M, Mosahebi Mohammadi M, Soleimani M. Mesenchymal stem cell; biology, application and its role in regenerative medicine. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012; 8: 306-320. (Persian).

[34] Rastegar F, Shenaq D, Huang J, Zhang W, Zhang BQ, He BC, et al. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. World J Stem Cell 2010; 2: 67.

[35] Chen Sl, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 94: 92-95.

[36] Zhang M, Mal N, Kiedrowski M, Chacko M, Askari AT, Popovic ZB, et al. SDF-1 expression by mesenchymal stem cells results in trophic support of cardiac myocytes after myocardial infarction. FASEB J 2007; 21: 3197-3207.

[37] Nakanishi C, Yamagishi M, Yamahara K, Hagino I, Mori H, Sawa Y, et al. Activation of cardiac progenitor cells through paracrine effects of mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Commun 2008; 374: 11-16.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[38] Rossini A, Frati C, Lagrasta C, Graiani G, Scopece A, Cavalli S, et al. Human cardiac and bone marrow stromal cells exhibit distinctive properties related to their origin. Cardiovasc Res 2010; 89: 650-660.

[39] Tateishi K, Ashihara E, Honsho S, Takehara N, Nomura T, Takahashi T, et al. Human cardiac stem cells exhibit mesenchymal features and are maintained through Akt/GSK-3β signaling. Biochem Biophys Res Commun 2007; 352: 635-641.

[40] Chong JJ, Reinecke H, Iwata M, Torok-Storb B, Stempien-Otero A, Murry CE. Progenitor cells identified by PDGFR-alpha expression in the developing and diseased human heart. Stem Cells Dev 2013; 22: 1932-1943.

[41] Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 2003; 114: 763-776.

[42] Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, Mewton N, Elmore JB, Kajstura J, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. Circulation 2012; 126: S54-S64.

[43] Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. Lancet 2012; 379: 895-904.

[44] Wang CH, Cherng WJ, Verma S. Drawbacks to stem cell therapy in cardiovascular diseases. Future Cardiol 2008; 4: 399-408.

[45] 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: 1145-1147.

[46] Heidari Keshel S, Rezaei Tavirani M, Ebrahimi M, solimani M, Roozafzoon R, kaviani S, et al. Ability of conservation embryonic stem cells, umbilical cord blood mesenchymal stem cells as a feeder layer. Scie J Ilam Univ Med Sci 2013; 20: 243-252. (Persian).

[47] Seifinejad A, Tabebordbar M, Baharvand H, Boyer LA, Salekdeh GH. Progress and promise towards safe induced pluripotent stem cells for therapy. Stem Cell Rev 2010; 6: 297-306.

[48] Faiella W, Atoui R. Therapeutic use of stem cells for cardiovascular disease. Clin Translat Med 2016; 5: 34.

[49] Sun Q, Zhang Z, Sun Z. The potential and challenges of using stem cells for cardiovascular repair and regeneration. Genes Dis 2014; 1: 113-119.

[50] Thakker R, Yang P. Mesenchymal stem cell therapy for cardiac repair. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2014; 16: 323.

[51] Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, Karp JM. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. Cell Stem Cell 2012; 10: 244-258.

[52] Solali S, Kaviani S, Soleimani M, Zonoubi Z. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue. Koomesh 2015; 16: 505-511. (Persian).

[53] MacCalman CD, Bardeesy N, Holland PC, Blaschuk OW. Noncoordinate developmental regulation of N-cadherin, N-CAM, integrin, and fibronectin mRNA levels during myoblast terminal differentiation. Dev Dyn 1992; 195: 127-132.

[54] Bui QT, Gertz ZM, Wilensky RL. Intracoronary delivery of bone-marrow-derived stem cells. Stem Cell Res Ther 2010; 1: 29.

[55] Hoover-Plow J, Gong Y. Challenges for heart disease stem cell therapy. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 99-113.

[56] Gao J, Dennis JE, Muzic RF, Lundberg M, Caplan AI. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. Cells Tissues Organs 2001; 169: 12-20.

[57] Strauer B, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg R, et al. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 932-938.

[58] Wojakowski W, Tendera M, Cybulski W, Zuba-Surma EK, Szade K, Florczyk U, et al. Effects of intracoronary delivery of allogenic bone marrow-derived stem cells expressing heme oxygenase-1 on myocardial reperfusion injury. Thromb Haemost 2012; 107: 464-475.

[59] Thompson CA, Nasseri BA, Makower J, Houser S, McGarry M, Lamson T, et al. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty: a novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1964-1971.

[60] Klemm HU, Franzen O, Ventura R, Willems S. Catheter based simultaneous mapping of cardiac activation and motion: a review. Indian Pacing Electrophysiol J 2007; 7: 148-159.

[61] Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, Velazquez DLD, Zambrano JP, Suncion VY, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow–derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. JAMA 2012; 308: 2369-2379.

[62] Perin EC, López J. Methods of stem cell delivery in cardiac diseases. Nat Rev Cardiol 2006; 3: S110.

[63] Smits P, Reijs A, van der Giessen W, editors. Efficiency and retention of a percutaneous transendomyocardial injection of VEGF165 by a fluoroscopy guided transendomyocardial injection catheter. XIVth World Congress of Cardiology, Sydney, Australia; 2002.

[64] Wu K, Mo X, Lu S, Han Z. Retrograde delivery of stem cells: promising delivery strategy for myocardial regenerative therapy. Clin Transplant 2011; 25: 830-833.

[65] Schenk S, Mal N, Finan A, Zhang M, Kiedrowski M, Popovic Z, et al. Monocyte chemotactic protein-3 is a myocardial mesenchymal stem cell homing factor. Stem Cells 2007; 25: 245-251.

[66] Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Lichtenberg SR, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 2004; 364: 141-148.

[67] Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, John MS, Xie JS, Cattaneo S, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 11474-11479.

[68] Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, Jerzykowska O, Rzeźniczak J, Rozwadowska N, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. Am Heart J 2004; 148: 531-537.

[69] Laham RJ, Post M, Rezaee M, Donnell-Fink L, Wykrzykowska JJ, Lee SU, et al. Transendocardial and transepicardial intramyocardial fibroblast growth factor-2 administration: myocardial and tissue distribution. Drug Metab Dispos 2005; 33: 1101-1107.

[70] Herreros J, Prósper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. Eur Heart J 2003; 24: 2012-2020.

[71] Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. Circulation 2005; 112: 1748-1755.

[72] Smits PC, van Geuns R-JM, Poldermans D, Bountioukos M, Onderwater EE, Lee CH, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 2063-2069.

[73] Sanganalmath SK, Bolli R. Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. Circulation Res 2013; 113: 810-834.

[74] Limbourg FP, Ringes-Lichtenberg S, Schaefer A, Jacoby C, Mehraein Y, Jäger MD, et al. Haematopoietic stem cells improve cardiac function after infarction without permanent cardiac engraftment. Eur J Heart Fail 2005; 7: 722-729.

[75] Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. Physiol Rev 2005; 85: 1373-1416.

[76] Humar R, Kiefer F, Battegay E. Formation of new blood vessels in the heart can be studied in cell cultures. ALTEX 2007; 24: 35-38.

[77] Kajstura J, Rota M, Whang B, Cascapera S, Hosoda T, Bearzi C, et al. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion. Circulation Res 2005; 96: 127-137.

[78] Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. Circulation Res 2008; 103: 1204-1219.

[79] Kinnaird T, Stabile E, Burnett M, Lee C, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. Circulation Res 2004; 94: 678-685.

[80] Martini E, Stirparo GG, Kallikourdis M. Immunotherapy for cardiovascular disease. J Leukoc Biol 2018; 103: 493-500.

[81] Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. Cell Mol Life Sci 2017; 74: 2345-2360.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[101] Der Sarkissian S, Lévesque T, Noiseux N. Optimizing stem cells for cardiac repair: Current status and new frontiers in regenerative cardiology. World J Stem Cells 2017; 9: 9-25.

[102] Pasha Z, Wang Y, Sheikh R, Zhang D, Zhao T, Ashraf M. Preconditioning enhances cell survival and differentiation of stem cells during transplantation in infarcted myocardium. Cardiovasc Res 2007; 77: 134-142.

[103] Emmert MY, Wolint P, Jakab A, Sheehy SP, Pasqualini FS, Nguyen TDL, et al. Safety and efficacy of cardiopoietic stem cells in the treatment of post-infarction left-ventricular dysfunction–From cardioprotection to functional repair in a translational pig infarction model. Biomaterials 2017; 122: 48-62.

[104] Dall C, Khan M, Chen CA, Angelos MG. Oxygen cycling to improve survival of stem cells for myocardial repair: a review. Life Sci 2016; 153: 124-131.

[105] Feng Y, Huang W, Meng W, Jegga AG, Wang Y, Cai W, et al. Heat shock improves Sca-1+ stem cell survival and directs ischemic cardiomyocytes toward a prosurvival phenotype via exosomal transfer: A critical role for HSF1/miR-34a/HSP70 pathway. Stem Cells 2014; 32: 462-472.

[106] Kadivar M, Masoumi Ganjgah F. Effects of% 1 acute hypoxia on gene expression of connexin43 and CXCR4 in human bone marrow derived mesenchymal stem cells. Koomesh 2012; 13: 382-390. (Persian).

[107] Segers VF, Lee RT. Biomaterials to enhance stem cell function in the heart. Circulation Res 2011; 109: 910-922.

[108] Madonna R, Petrov L, Teberino MA, Manzoli L, Karam J-P, Renna FV, et al. Transplantation of adipose tissue mesenchymal cells conjugated with VEGF-releasing microcarriers promotes repair in murine myocardial infarction. Cardiovasc Res 2015; 108: 39-49.

[109] Fakoya AO. New delivery systems of stem cells for vascular regeneration in ischemia. Front Cardiovasc Med 2017; 4: 7.

[110] Smith AS, Macadangdang J, Leung W, Laflamme MA, Kim DH. Human iPSC-derived cardiomyocytes and tissue engineering strategies for disease modeling and drug screening. Biotechnol Adv 2017; 35: 77-94.

[111] Silva LH, Cruz FF, Morales MM, Weiss DJ, Rocco PR. Magnetic targeting as a strategy to enhance therapeutic effects of mesenchymal stromal cells. Stem Cell Res Ther 2017; 8: 58.

[112] Rojas SV, Meier M, Zweigerdt R, Eckardt D, Rathert C, Schecker N, et al. Multimodal imaging for in vivo evaluation of induced pluripotent stem cells in a murine model of heart failure. Artif Organs 2017; 41: 192-199.

[113] Huang Z, Li C, Yang S, Xu J, Shen Y, Xie X, et al. Magnetic resonance hypointensive signal primarily originates from extracellular iron particles in the long-term tracking of mesenchymal stem cells transplanted in the infarcted myocardium. Int J Nanomedicine 2015; 10: 1679-1690.

[114] Tang J, Shen D, Caranasos TG, Wang Z, Vandergriff AC, Allen TA, et al. Therapeutic microparticles functionalized with biomimetic cardiac stem cell membranes and secretome. Nature Commun 2017; 8: 13724.

[115] Tam C, Wong JH, Cheung RCF, Zuo T, Ng TB. Therapeutic potentials of short interfering RNAs. Appl Microbiol Biotechnol 2017; 101: 7091-7111.

[116] Lemcke H, Voronina N, Steinhoff G, David R. Recent progress in stem cell modification for cardiac regeneration. Stem Cells Int 2018; 2018: 1909346.

[117] Karpov AA, Udalova DV, Pliss MG, Galagudza MM. Can the outcomes of mesenchymal stem cell-based therapy for myocardial infarction be improved? Providing weapons and armour to cells. Cell Prolif 2017; 50: e12316.

[118] Li W, Ma N, Ong LL, Nesselmann C, Klopsch C, Ladilov Y, et al. Bcl-2 engineered MSCs inhibited apoptosis and improved heart function. Stem Cells 2007; 25: 2118-2127.

[119] Cornu TI, Mussolino C, Cathomen T. Refining strategies to translate genome editing to the clinic. Nature Med 2017; 23: 415.

[120] Jakob P, Landmesser U. Role of microRNAs in stem/progenitor cells and cardiovascular repair. Cardiovasc Res 2011; 93: 614-622.

[121] Zhang Ll, Liu JJ, Liu F, Liu WH, Wang YS, Zhu B, et al. MiR-499 induces cardiac differentiation of rat mesenchymal stem cells through wnt/β-catenin signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun 2012; 420: 875-881.

[122] Dimmeler S, Leri A. Aging and disease as modifiers of efficacy of cell therapy. Circulation Res 2008; 102: 1319-1330.

[123] Jokerst JV, Cauwenberghs N, Kuznetsova T, Haddad F, Sweeney T, Hou J, et al. Circulating biomarkers to identify responders in cardiac cell therapy. Sci Rep 2017; 7: 4419.

[82] Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. Cell Stem Cell 2013; 13: 392-402.

[83] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. Blood 2002; 99: 3838-3843.

[84] Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction. Circulation Res 2015; 116: 354-367.

[85] YlÖstalo JH, Bartosh TJ, Coble K, Prockop DJ. Human mesenchymal stem/stromal cells cultured as spheroids are self-activated to produce prostaglandin E2 that directs stimulated macrophages into an anti-inflammatory phenotype. Stem Cells 2012; 30: 2283-2296.

[86] Müller P, Lemcke H, David R. Stem cell therapy in heart diseases–cell types, mechanisms and improvement strategies. Cell Physiol Biochem 2018; 48: 2607-2655.

[87] Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sakai T, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. Circulation 1999; 100: II-247-Ii-256.

[88] Silva GV, Litovsky S, Assad JA, Sousa AL, Martin BJ, Vela D, et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. Circulation 2005; 111: 150-156.

[89] Valina C, Pinkernell K, Song YH, Bai X, Sadat S, Campeau RJ, et al. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodelling after acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2667-2677.

[90] Wang J, Zhang S, Rabinovich B, Bidaut L, Soghomonyan S, Alauddin MM, et al. Human CD34+ cells in experimental myocardial infarction: long-term survival, sustained functional improvement, and mechanism of action. Circulation Res 2010; 106: 1904-1911.

[91] Tillmanns J, Rota M, Hosoda T, Misao Y, Esposito G, Gonzalez A, et al. Formation of large coronary arteries by cardiac progenitor cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 1668-1673.

[92] Rota M, Padin-Iruegas ME, Misao Y, De Angelis A, Maestroni S, Ferreira-Martins J, et al. Local activation or implantation of cardiac progenitor cells rescues scarred infarcted myocardium improving cardiac function. Circulation Res 2008; 103: 107-116.

[93] Mathieu M, Bartunek J, El Oumeiri B, Touihri K, Hadad I, Thoma P, et al. Cell therapy with autologous bone marrow mononuclear stem cells is associated with superior cardiac recovery compared with use of nonmodified mesenchymal stem cells in a canine model of chronic myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138: 646-653.

[94] Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. J Mol Cell Cardiol 2005; 39: 733-742.

[95] Shintani Y, Fukushima S, Varela-Carver A, Lee J, Coppen SR, Takahashi K, et al. Donor cell-type specific paracrine effects of cell transplantation for post-infarction heart failure. J Mol Cell Cardiol 2009; 47: 288-295.

[96] Jujo K, Ii M, Losordo DW. Endothelial progenitor cells in neovascularization of infarcted myocardium. J Mol Cell Cardiol 2008; 45: 530-544.

[97] Gnecchi M, He H, Noiseux N, Liang OD, Zhang L, Morello F, et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. FASEB J 2006; 20: 661-669.

[98] Farahmand P, Lai TY, Weisel RD, Fazel S, Yau T, Menasche P, et al. Skeletal myoblasts preserve remote matrix architecture and global function when implanted early or late after coronary ligation into infarcted or remote myocardium. Circulation 2008; 118: S130-S137.

[99] Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. Nature 2003; 425: 968.

[100] Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. Lancet 2003; 362: 697-703.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[124] Noiseux N, Borie M, Desnoyers A, Menaouar A, Stevens LM, Mansour S, et al. Preconditioning of stem cells by oxytocin to improve their therapeutic potential. Endocrinology 2012; 153: 5361-5372.

[125] Lu G, Haider HK, Jiang S, Ashraf M. Sca-1+ stem cell survival and engraftment in the infarcted heart: dual role for preconditioning-induced connexin-43. Circulation 2009; 119: 2587-2596.

[126] Hosoyama T, Samura M, Kudo T, Nishimoto A, Ueno K, Murata T, et al. Cardiosphere-derived cell sheet primed with hypoxia improves left ventricular function of chronically infarcted heart. Am J Transl Res 2015; 7: 2738-2751.

[127] Ichihara Y, Kaneko M, Yamahara K, Koulouroudias M, Sato N, Uppal R, et al. Self-assembling peptide hydrogel enables instant epicardial coating of the heart with mesenchymal stromal cells for the treatment of heart failure. Biomaterials 2018; 154: 12-23.

[128] Huang Z, Shen Y, Sun A, Huang G, Zhu H, Huang B, et al. Magnetic targeting enhances retrograde cell retention in a rat model of myocardial infarction. Stem Cell Res Ther 2013; 4: 149.

[129] Tilokee EL, Latham N, Jackson R, Mayfield AE, Ye B, Mount S, et al. Paracrine engineering of human explant-derived cardiac stem cells to over-express stromal-cell derived factor 1α enhances myocardial repair. Stem Cells 2016; 34: 1826-1835.

[130] Seo HH, Lee SY, Lee CY, Kim R, Kim P, Oh S, et al. Exogenous miRNA-146a enhances the therapeutic efficacy of human mesenchymal stem cells by increasing vascular endothelial growth factor secretion in the ischemia/reperfusion-injured heart. J Vasc Res 2017; 54: 100-108.

[131] Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. Circulation Res 2005; 96: 151-163.

[132] Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. Nat Biotechnol 2005; 23: 845-856.

[133] Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. J Clin Invest 2005; 115: 572-583.

[134] Mazo M, Gavira JJ, Abizanda G, Moreno C, Ecay M, Soriano M, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells exerts a greater long-term effect than bone marrow mononuclear cells in a chronic myocardial infarction model in rat. Cell Transplant 2010; 19: 313-328.

[135] Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. Circulation 2008; 117: 1189-1200.

[136] Schuleri KH, Feigenbaum GS, Centola M, Weiss ES, Zimmet JM, Turney J, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce reverse remodelling in chronic ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2009; 30: 2722-2732.

[137] Ott H, Bonaros N, Marksteiner R, Wolf D, Margreiter E, Schachner T, et al. Combined transplantation of skeletal myoblasts and bone marrow stem cells for myocardial repair in rats. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 627-634.

[138] Williams AR, Hatzistergos KE, Addicott B, McCall F, Carvalho D, Suncion V, et al. Enhanced effect of human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and restore cardiac function after myocardial infarction. Circulation 2013; 127: 213-223.

[139] Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. Nature 2008; 451: 937.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Review article

Challenges for treatment of cardiovascular diseases based on stem cells

Saeid Shahrabi (Ph.D)[1], Somayeh Mansournezhad (M.Sc)[2], Shirin Azizidoost (Ph.D)[2], Fatemeh Jorfi (M.D)[3], Najmaldin Saki (Ph.D)[*2]

1 -Dept. of Biochemistry and Hematology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 -Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Research Institute of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Atherosclerosis research center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

* Corresponding author. +98 61-33738317 najmaldinsaki@gmail.com

Received: 2 Jul 2018; Accepted: 17 Mar 2019

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are the primary cause of death worldwide, and the development of scar tissue in myocardium and also the irreversible destruction of cardiomyocytes are the main factors in their development. There are still limitations in medical treatment of CVD, despite the advances in the field of drug therapy and surgery for CVD. In recent years, research on stem cells has led to potential application of them in in various clinical and pre-clinical trials to treat various cardiovascular diseases given the unique features of stem cells. However, the results of clinical trials have been inconsistent on human samples and have had limited therapeutic effects. To overcome these limitations, the exact diagnosis of disease, identification of stem cells, their method of injection and mechanism of action, as well as patient's individual profile are necessary to predict the response to stem cell therapy, provide the highest quality of treatment and reduce the side effects. In the present study, we have introduced different types of stem cells, their injection methods and mechanisms of action for cell therapy in CVD as well as the challenges posed in this field. Also, solutions for genetic and non-genetic manipulations are suggested to increase the survival and efficiency of stem cells. For this purpose, the articles published between 1992 and 2018 were studied using the following keywords: "stem cell", "cell therapy", "injection", "tissue engineering" and " Gene therapy".

Keywords: Stem Cell, Cell- and Tissue-Based Therapy, Injection, Tissue Engineering, Genetics.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]