مقاله مروری

نقش سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های ایسکمیک قلبی: مطالعه مروری

آیسا رضابخش[۱]، رضا رهبرقاضی[۲،۳×]

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۵/۲۵ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۱۲/۱۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: بیماری‌های قلبی- عروقی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جهان است که یک‌سوم کل مرگ‌ومیرهای روزانه را به خود اختصاص داده است. امروزه درمان از طریق سلول‌های بنیادی[۴] به‌عنوان یکی از روش‌های نوپا و مطمئن در درمان بیمارهای ایسکمیک قلبی[۵] و عروق خون محیطی[۶] مطرح شده است. رهیافت‌های مبتنی بر درمان‌های با سلول‌های بنیادی به‌منظور افزایش و یا بهبود میزان خون‌رسانی (رگ‌زایی) به نواحی آسیب‌دیده بافت قلب مدنظر متخصصین بالین و علوم پایه است. نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی چند توانه[۷] و سلول‌های بنیادی و پیش‌سازهای مشتق از بافت‌های مختلف ازجمله مغز استخوان می‌توانند با افزایش توان رگ‌زایی[۸] باعث برگشت فعالیت فیزیولوژیک اندام‌های ایسکمیک گردند.

مواد و روش کار: تحقیق حاضر یک مطالعه مروری توصیفی بوده و مقالات متعدد نمایه شده در پایگاه‌های علمی PubMed، ISI و Scopus در خصوص نقش مؤثر سلول‌های بنیادی از منابع گوناگون در تحریک روند رگ‌زایی در بافت آسیب‌دیده قلبی با تکیه‌بر مکانیسم‌های ترمیمی انجام شده است. علاوه بر این سعی شده است که توان سلول‌های بنیادی در افزایش و یا بهبود وضعیت رگ‌زایی در شرایط ایسکمیک ازنظر مکانیسم پایه‌ای مولکولی به نحو مؤثری توضیح داده شود.

یافته‌ها: نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی از طریق روش‌های ترشحی (پاراکرینی) و تمایز به رده سلولی آندوتلیال در افزایش میزان خون‌رسانی به ناحیه ایسکمیک قلبی مؤثر بوده و موجب تسریع روندترمیم نواحی آسیب‌دیده می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از روش‌های مبتنی بر درمان سلولی جهت افزایش میزان خون‌رسانی به نواحی آسیب‌دیده قلبی به‌عنوان یک استراتژی کارآمد جهت بهبود عملکرد بافت قلبی می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: بیماری‌های ایسکمیک قلب، رگ‌زایی، سلول‌های بنیادی، تمایز، ترشحات و تمایز سلولی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره نهم، ص ۷۰۶-۶۹۱، آذر ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: تبریز، فلکه دانشگاه، خیابان دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده علوم نوین پزشکی، گروه علوم سلولی کاربردی، کد پستی: ۵۱۶۶۶۵۳۴۳۱، تلفن ۳۳۵۵۷۸۹-۰۴۱

Email: rahbarghazir@tbzmed.ac.ir

مقدمه

بیماری‌های کرونری قلب[۹] و عروق خون محیطی در حدود بیش از نیمی از جمعیت انسانی در سراسر دنیا گزارش شده است (۱). اگرچه کیفیت زندگی افراد با بیماری‌های قلبی- عروقی در سال‌های اخیر رو به بهبود بوده است اما همچنان نیاز مبرم به توسعه و استفاده از درمان‌های نوپا برای درمان بیماری‌های ایسکمیک قلبی بیش‌ازپیش احساس می‌گردد (۲). رهیافت‌های مبتنی بر درمان‌های با سلول‌های بنیادی به‌منظور افزایش و یا بهبود میزان خون‌رسانی (رگ‌زایی) به نواحی آسیب‌دیده بافت قلب مدنظر متخصصین بالین و علوم پایه است (۲). از میان انواع سلول‌های بنیادی شناخته‌شده، سلول‌های بنیادی بالغین، سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی، سلول‌های

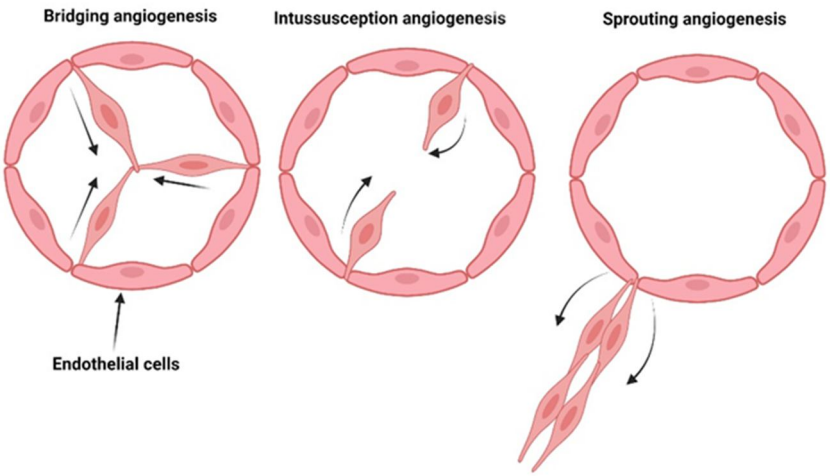
[۱] مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲] مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳] گروه علوم سلولي كاربردي، دانشكده علوم نوين پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تبريز، ايران (نويسنده مسئول)

4. Stem Cells
5. Myocardial infarction
6. Peripheral arterial disease
7. Pluripotent stem cells
8. Angiogenesis
9. Coronary heart disease

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]

[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

تک‌هسته‌ای[1] مغز استخوان و سلول‌های بنیادی مزانشیمی[2] در انواع کارآزمایی‌های بالینی استفاده شده‌اند (۳). رگ‌زایی یا نو عروق زایی فرآیند تشکیل عروق خونی جدید از بستر عروقی قبلی است (۲). در طی فرآیند رگ‌زایی، سلول‌های آندوتلیال دیواره داخلی عروق با عملکرد خاص خود روند تولید عروق جدید را آغاز می‌کنند (۳). با ایجاد شرایط ایسکمیک و یا نیاز مبرم به اکسیژن، سلول‌های آندوتلیال فعال‌شده و با مهاجرت، تکثیر سلولی و تمایز به سلول‌های آندوتلیال بالغ روند نوزایی عروقی را تسریع می‌کنند. بر اساس یافته‌های مولکولی و مطالعات سلولی، روند رگ‌زایی بسیار پیچیده و نظام‌یافته بوده و وابسته به شبکه آبشار مولکولی گسترده است. تعامل بین سلول‌های دیواره داخلی رگ با سلول‌های عضلانی دیواره (پریسیت یا سلول‌های عضلات صاف[3]) به همراه سلول‌های ایمنی نقش مهمی در پیشرفت رشد رگی دارد. برای ایجاد ساختار رگی مناسب، سلول‌های آندوتلیال رگی بایستی از بند اتصـــالات پیرامونی ازجمله غشاء پایه زیرین[4] رها گردند (۴, ۵). به دنبال شل شدن اتصالات سلول‌های آندوتلیال با غشاء زیرین، این سلول‌ها به سمت محرک‌های رگ‌زایی از منشأ سلول‌های هیپوکسیک و یا سلول‌های ایمنی (ماکروفاژها مرتبط با زخم، لنفوسیت‌های فعال) مهاجرت می‌کنند. سپس، سلول‌های آندوتلیال وارد فرآیند تقسیم سلولی شده تا تعداد سلول‌های موردنیاز برای تشکیل شبکه عروقی موردنیاز را تأمین کنند. در ادامه روند رگ‌زایی، سلول‌های آندوتلیال مهاجر و سلول‌های آندوتلیال تولیدشده در طی تقسیم سلولی ایجاد ساختار سه‌بعدی لوله‌ای[5] خواهند کرد. هرکدام از این مراحل (تخریب غشاء پایه، مهاجرت، تکثیر سلولی و ایجاد ساختار لومنی) را می‌توان در شرایط پاتولوژیک ازنظر مکانیسم‌های درمانی نیز موردبررسی قرار داد. بر اساس مطالعات مولکولی و بافتی، انواع اشکال رگ‌زایی از طرق جوانه‌زنی[6]، تورفتگی[7] و یا ایجاد پل داخل رگی[8] در داخل بافت‌های گوناگون در شرایط فیزیولوژیک به وقوع می‌پیوندد (شکل ۱).



شکل (۱): انواع فرم‌های رگ‌زایی در شرایط درون‌تنی

بر اساس مطالعات بافتی مشخص شده است که عروق خونی از طریق جوانه‌زنی (Budding)، تورفتگی (Intussusception) و ایجاد پل داخل رگی (Bridging) باعث ایجاد عروق خونی تازه می‌شوند.

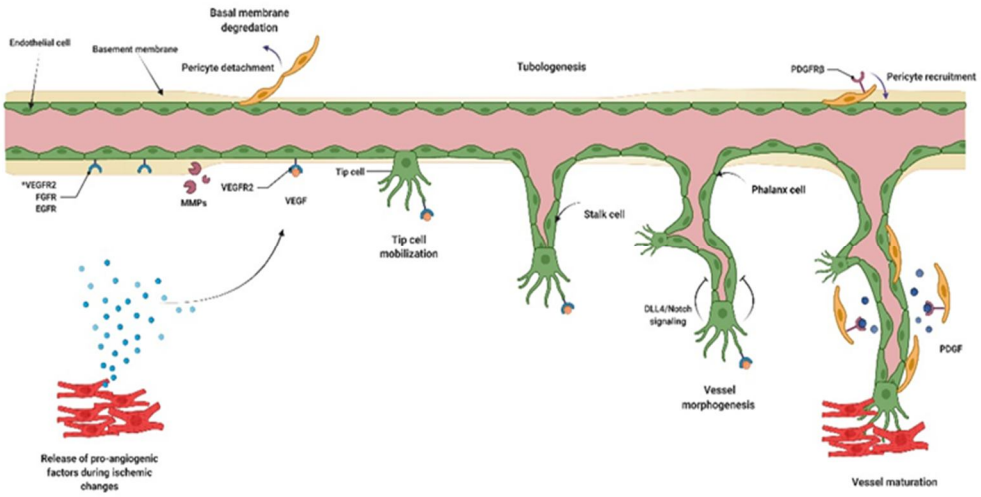
در تولید رگ با استفاده از روش جوانه‌زنی، جوانه‌های رگی از بستر عروقی موجود به وجود می‌آیند (۶). مکانیسم ایجاد رگ از طریق روش جوانه‌زنی به‌صورت پاراکرینی توسط فاکتورهای رگ‌زایی با منشأ بافت‌های هیپوکسیک کنترل می‌شود. به دنبال تأثیر فاکتورهای رگ‌زا، قطر رگ‌ها گسترش یافته و با افزایش نفوذپذیری عروقی ارتشاح پروتئین‌های سرمی به فضای بیرون رگی ادامه می‌یابد (۴). در ادامه‌ی فرآیندهای مولکولی و سلولی، غشاء پایه دور عروقی از بین رفته و داربست اولیه برای هدایت سلول‌های آندوتلیال مهاجر

1. Bone marrow mononuclear cells
2. Mesenchymal stem cells
3. Vascular smooth muscle cells (pericytes)
4. Basement membrane
5. Three-dimensionally tubular structure
6. Sprouting angiogenesis
7. Intussusceptive angiogenesis
8. Bridging angiogenesis

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

تشکیل می‌شود. تأثیر فاکتورهای رگ‌زا، باعث شل شدن ارتباطات سلول‌های آندوتلیال، پریسیت‌ها و سلول‌های عضلات صاف دور رگی

و مهاجرت در جهت شیب غلظتی فاکتورها می‌شود. سلول‌های آندوتلیال تکثیر یافته لومن رگی را تشکیل می‌دهند (۷). در اثر اتصال جوانه‌های رگی با جوانه‌های رگی مجاور، بستر عروقی تشکیل می‌گردد. اتصال سلول‌های آندوتلیال به یکدیگر، فراخوانی سلول‌های پریسیتی و تشکیل دوباره غشاء پایه موجب توقف رشد سلول‌های آندوتلیال و بلوغ عملکردی این سلول‌ها می‌شود. جالب است که بدانیم رگ‌زایی از طریق جوانه‌زنی روند تهاجمی است و در نتیجه اجازه تشکیل عروق خونی در بافت‌های متراکم بدون رگ از قبیل غضروف و استخوان به هنگام رخداد تغییرات توموری را می‌دهد (۸). این نوع رگ‌زایی در ایجاد بستر عروقی در استرومای تومورها نیز مشارکت می‌کند. ساختار جوانه‌های عروقی به‌صورت گسترده موردبحث و بررسی قرار گرفته است (۹). تاکنون، سه نوع سلول در جوانه‌های عروقی زایا شناسایی‌شده است. سلول‌های آندوتلیال انتهایی نوک رگ، سلـــول‌های ساقه‌ایی یا تنه ایی[1] و سلول‌های بندی و یا ریشه ایی[2] از آن جمله‌اند (۱۰). سلول‌های انتهایی نوک رگ در قسمت جوانه رگ‌های در حال تشکیل قابل‌شناسایی می‌باشند (شکل ۲).



شکل (۲): روند رگ‌زایی در بافت قلب به دنبال تغییرات ایسکمیک

به دنبال ایجاد شرایط ایسکمیک و آسیب سلول‌های قلبی، انواع فاکتورهای رگ‌زایی از قبیل VEGF، EGF، FGF و غیره در محیط بافت قلبی آزاد می‌شوند. در اثر تماس این فاکتورها با سلول‌های آندوتلیال عروقی و اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی سیگنالینگ رگ‌زایی فعال می‌شود. به دنبال این تغییرات و آزاد شدن آنزیم‌های پرتولیتیک از قبیل MMPs ها غشاء پایه عروقی را سست و ارتباط سلول‌های آندوتلیال از بین می‌برد. پریسیت های دور رگی رها و در نتیجه سلول‌های آندوتلیال رها شده تکثیر می‌یابند. در اثر اتصال فاکتورهای VEGF به گیرنده VEGFR-2 و VEGFR-3 سلول-های آندوتلیال به سلول‌های نوک رگ (Tip cells) تبدیل می‌شوند. همزمان با فعال شدن این سیگنال، آبشار DDL4/Notch در سلول-های ساقه‌ایی (Stalk cells) فعال شده و از تولید بیش از حد سلول-های نوک رگ جلوگیری می‌کند. سلول‌های ساقه ایی به دنبال سلول‌های نوک رگ واقع شده‌اند. این سلول‌ها قدرت تکثیر بالای دارند. وجود فاکتور Jagged-1 در سلول‌های ساقه ایی از کاهش حساسیت این سلول‌ها به فاکتور VEGF ممانعت به عمل می‌آورد. در حقیقت سلول‌های نو رگ رشد رگ را به سمت ناحیه ایسکمیک را هدایت کرده و سلول‌های ساقه‌ایی با تکثیر موجب رشد طویل شدن ساختار رگی می‌شوند. همچنین سلول‌های ساقه‌ایی دارای مقادیر زیادی گیرنده تیروزین کینازی Tie-2 بوده و در ایجاد ساختار لومنی (لوله‌ایی) شکل رگ ایفای نقش می‌کنند. به دنبال ایجاد ساختار لومنی، پریسیت‌ها، سلول‌های آندوتلیال رگی را احاطه نموده و موجب بلوغ و تثبیت واحد رگی می‌شوند.

با استفاده از زوائد سلولی متعدد، این سلول‌ها می‌توانند محیط پیرامونی را بر اساس گرادیانت غلظتی فاکتورهای رگ‌زایی رصد کنند؛ و رگ جوان در حال تشکیل را در جهت و همسو با فاکتورهای

[1]. Stalk cells

[2]. Phalanx cells

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

رگ‌زایی هدایت کنند. سلول‌های ساقه‌ای به دنبال سلول‌های نو رگ قرار داشته و فاقد زوائد سلولی می‌باشند. این سلول‌های دارای قدرت تکثیر بالایی بوده و باعث تشکیل لومن و غشاء پایه رگی می‌شوند. در ادامه روند بلوغ سلولی، سلول‌های ساقه‌ایی به سلول‌های بندی تبدیل می‌شوند. ویژگی عمده سلول‌های بندی تشکیل لایه منفرد از سلول‌های آندوتلیال است. این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های ساقه ایی دارای روند تکثیر کمتری بوده و به‌عنوان سلول‌های آندوتلیال خاموش تلقی می‌شوند. از ویژگی‌های بارز این سلول‌ها ایجاد اتصالات محکم بین سلولی[1] و تشکیل غشاء پایه است (۱۱). این سلول‌ها در ایجاد سد خونی و بافت‌های اطرافی مشارکت می‌کنند. به دنبال فعال شدن و ترشح فاکتور رشد سلول‌های آندوتلیال[2]، سلول‌های آندوتلیال برای تصاحب موقعیت نو رگی با هم رقابت می‌کنند. این رقابت از طریق فعال شدن آبشار داخل سلولی فاکتور VEGF و بیان پروتئین DLL4[3] از طریق گیرنده فاکتور VEGF (VEGFR-2) صورت می‌گیرد. با بیان فاکتور DLL4، مسیر آبشار مولکولی Notch در سلول‌های مجاور فعال می‌شود. به دنبال فعالیت Notch، بیان گیرنده VEGFR-1 افزایش می‌یابد در حالی‌که بیان گیرنده‌های VEGFR-2 و VEGFR-3 مهار می‌شود (۱۲). این فرآیند از تبدیل سلول‌های آندوتلیال به سلول‌های نوک رگی جلوگیری می‌کند. در نتیجه تعداد رگ‌های در حال تشکیل به دنبال فعال ترشح فاکتورهای رگ‌زایی کنترل می‌گردد. علاوه برگیرنده‌های VEGFR-2 و VEGFR-3، سلول‌های آندوتلیال نوک رگی مقادیر زیادی از فاکتور رشد مشتق از پلاکت بتا (PDGFB)[4] را ترشح می‌کنند که نقش محوری در فراخوانی پریسیت‌ها دارد (شکل ۲). سلول‌های آندوتلیال ساق‌هایی دارای توان تکثیری بالایی بوده ولی به سمت فاکتورهای رگ‌زای پیرامونی مهاجرت نمی‌کنند. این سلول‌ها فاقد گیرنده‌های غشاء سلولی VEGFR-2 و VEGFR-3 می‌باشند. اشاره شده است که وجود مقادیر زیادی از فاکتور Jagged1 در سلول‌های آندوتلیال ساق‌هایی، از برهمکنش این Notch با فاکتور DLL4 جلوگیری می‌کند (۱۳). بنابراین سلول‌های آندوتلیال ساقه ایی تا حدودی به فاکتور VEGF حساس بوده و امکان تکثیر سلولی را تسهیل می‌کند. این روند احتمال تغییر فنوتیپی این سلول‌ها به سلول‌های آندوتلیال نو رگی کاهش می‌دهد. با ادامه روند رگ‌زایی، سلول‌های آندوتلیال ساق‌هایی روند ایجاد لومن رگی و غشاء پایه را پیش می‌برند. این سلول‌ها دارای مقادیر بالای گیرنده Tie-2 و APJ[5] می‌باشند. تصور می‌گردد که ساختار APJ به‌عنوان گیرنده مولکول آپلین بوده و در تحریک ساختار لومنی در مسیر پایین‌دست گیرنده Tie-2 و لیگاند آنژیوتانسین-۱[6] ایفای نقش کند. فاکتورهای آنژیوتانسین-۱ و ۲ لیگاند گیرنده Tie-2 می‌باشند (۱۳, ۱۴). تحریک گیرنده Tie-2 توسط آنژیوتانسین-۱ باعث بلوغ رگی و افزایش اتصال سلولی بین آندوتلیال می‌گردد. علاوه بر این، آنژیوتانسین-۱ مهاجرت پریسیت‌های دور رگی را به فضای پیرامونی رگی افزایش می‌دهد. این فرآیند توسط آنژیوتانسین-۲ در رقابت با آنژیوتانسین-۱ مهار می‌گردد. پیشنهاد شده است که تعادل لیگاندهای آنژیوتانسین-۱/ آنژیوتانسین-۲ در پاسخ‌های رگ‌زایی نقش بسزایی داشته باشد. افزایش میزان آنژیوتانسین-۲ از بلوغ رگی جلوگیری و باعث افزایش تکثیر سلول‌های آندوتلیال ساقه ایی می‌شود. برای ایجاد ساختار لومن رگی، پنج مکانیسم متوالی وجود دارد. در ابتدا سلول‌های آندوتلیال بندی ساختار لومنی اولیه توپر را به وجود می‌آورند. سپس ساختارهای رگی نوزا از لومن‌های در حال تشکیل به وجود می‌آید. در ادامه روند بلوغ رگی ساختار لومنی اولیه از طریق القاء آپاپتوزیس سلولی در ناحیه مرکزی باعث ایجاد حفرات و ساختار لومنی اولیه می‌گردد. سلول‌های پیرامون لومنی کشیده شده و لومن از طریق ایجاد واکوئل‌های داخل سلولی کامل‌تر می‌گردد (۱۳, ۱۴). در خلال روند واکوئله شدن، ویزیکول‌های پینوسیتوزی با هم ممزوج شده و واکوئل‌های بزرگ‌تری را به وجود می‌آورند. این واکوئل‌ها با واکوئل‌های سلول‌های مجاور از طریق روند اگزوسیتوز یکی شده و ساختار لومنی را به وجود می‌آورند. در نهایت، جوان‌های رگی با دیگر ساختار رگی در حال تشکیل ارتباط سلولی برقرار کرده تا باعث ایجاد جریان خون شوند. رگ‌زایی تورفتگی تحت عنوان رگ‌زایی شکافتی[7] و یا رگ‌زایی غیر جوانه‌ایی نیز اطلاق می‌گردد. به نظر می‌رسد این نوع رگ‌زایی در رشد و بازسازی اکثریت بسترهای عروقی توموری نقش داشته باشد. ویژگی عمده این نوع رگ‌زایی با تشکیل ستون‌های داخل لومنی رگ در اثر تورفتگی دیواره مویرگ‌ها به فضای لومنی رخ می‌دهد. این فرآیند به‌صورت چند مرحله ایی می‌باشد. در ابتدا سلول‌های آندوتلیال در دو قطب مخالف به سمت همدیگر مهاجرت می‌کنند تا ستون‌های داخل لومنی را تشکیل دهند. با رسیدن سلول‌ها به همدیگر ارتباطات بین سلولی برقرار و موجب ایجاد ستون مرکزی در میانه رگ می‌شود. در ادامه، پریسیت‌ها و سلول‌های عضلات صاف دور رگی نفوذ کرده و ماتریکس خارج سلولی ترشح می‌گردد (۱۵).

۱. انواع سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز

1. Tight junctions
2. Vascular endothelial growth factor (VEGF)
3. Delta-like ligand 4
4. Platelet-derived growth factor beta
5. Apelin
6. Angiotensin 1 (Ang-1)
7. Splitting angiogenesis

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

سلول‌های بنیادی و پیش‌سازها بر اساس پروفایل مولکول‌های غشاء سلولی طبقه‌بندی می‌شوند (۱۶). اگرچه یک مارکرمشخص برای تشخیص قطعی این سلول‌ها از سایر سلول‌ها وجود ندارد. بر اساس مطالعات سلولی، تعیین هویت سلول‌های بنیادی بر اساس بیان گیرنده‌های سطح سلولی، بیان فاکتورهای اختصاصی و پروتئین‌های سیتوزولی، به همراه مشخصات عملکردی و ریخت‌شناسی سلولی استوار است (۱۷).

۱-۳- سلول‌های تک‌هسته‌ایی[1]

تاکنون، سلول‌های تک‌هسته‌ایی مغز استخوان و خون محیطی به‌صورت گسترده برای درمان بیماری‌های قلبی- عروقی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۱۸). استحصال این سلول‌ها از طریق روند آسپیراسیون و یا خون‌گیری از سیستم عروق خونی و جداسازی از طریق سانتریفیوژ بر اساس چگالی سلولی باعث شده است این سلول‌ها در انواع روندهای درمانی سلولی مورد استفاده قرار بگیرند. از دیگر مزایای این سلول‌ها این است که در مدت زمان کوتاه جداسازی شده و بدون انجام تیمارهای برون‌تنی بلافاصله به بیمار تزریق می‌گردند. سلول‌های تک‌هسته‌ایی مغز استخوان و خون محیطی در حقیقت جمعیت ناهمگونی از سلول‌های بنیادی خون ساز[2]، سلول‌های بنیادی مزانشیمی[3] و سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی[4] می‌باشند. مشخصه بارز اولیه همه این سلول‌ها دارا بودن هسته منفرد می‌باشد. به نظر می‌رسد که تنوع ترکیب سلولی بستگی زیادی به روش‌های جداسازی سلولی دارد. برای مثال؛ عنوان شده است که جداسازی سلول‌ها توسط سانتریفیوژ چگالی سلولی با استفاده از فایکول[5] نسبت به روش‌های مبتنی بر جداسازی لنفوسیتی نتایج بهتری ازنظر عملکرد سلولی را دارد. در روش‌های مبتنی بر جداسازی لنفوسیتی سلول‌ها، تعداد سلول‌ها با مارکرهای سطحی CD133 و CD34 نسبت به روش جداسازی فایکول کمتر است. این یافته‌ها تأثیر بالقوه روش‌های جداسازی سلولی بر ترکیب سلول‌های بنیادی و نتایج ترمیمی را نشان می‌دهد (۱۹).

۲-۳- سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی

این سلول‌ها برای اولین بار توسط آساهارا[6] و همکاران توصیف شد (۳، ۲۰). سلول‌های پیش ساز آندوتلیالی جدا شده از مغز استخوان و یا خون محیطی می‌توانند به مناطق آسیب‌دیده مهاجرت کرده و با افزایش رگ‌زایی باعث‌ترمیم بافتی می‌شوند. این سلول‌ها تنها کمتر از ۱٪ کل سلول‌های خون محیطی را به خود اختصاص می‌دهند (۲۱، ۲۲). همان طوری که قبلاً اشاره شده این سلول‌ها را می‌توان از طریق روش فایکول جداسازی کرد. بر اساس روش‌های کشت سلولی خاص و قدرت چسبندگی به سطوح دارای فیبرونکتین[7] سلول‌های پیش ساز آندوتلیالی تکثیر و تزاید می‌یابند. اگرچه اجماع مشخصی بر پروفایل سطحی سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی وجود ندارد اما این سلول‌ها را می‌توان بر اساس وجود شاخص‌های سطحی سلول از قبیل FLK1 (گیرنده تیپ ۲ VEGF)[8]، CD133، CD34 و مورفولوژی کلونی‌های سلول در محیط کشت تشخیص داد. بعد از کشت به مدت چند هفته، کلونی‌ها حاوی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی پیرامونی انواع شاخص‌های اختصاصی آندوتلیالی از قبیل کادهرین-V[9] و فون ویل‌براند[10] را بیان می‌کنند (۲۳). مطالعات نشان داده است که سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی می‌توانند گیرنده تیپ ۴ کموکینی (CXCR-4)[11] با قابلیت اتصال به فاکتور مشتق استرومایی[12] را بیان کنند. فاکتور مشتق استرومایی از بافت‌های آسیب‌دیده آزاد می‌شود (۲۴). بر اساس شیب غلظتی این فاکتور سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی به بافت مذکور مهاجرت و به طور مستقیم در تشکیل رگ شرکت کرده و یا با ترشح فاکتورهای رگ‌زایی این روند را بهبود می‌بخشند.

۳-۳- سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان رده‌ایی از سلول‌های استرومال مغز استخوان هستند این سلول‌ها با ظاهر دوکی شکل دارای توان اتصال به سطوح کشت سلولی را دارند. این سلول‌ها را می‌توان از انواع بافت‌ها از قبیل کبد، مغز استخوان، بافت چربی، خون محیطی، بافت همبند جدا کرد (۲۵). تخمین زده می‌شود که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان تنها در حدود ۰۱/.٪ کل جمعیت سلول را به خود اختصاص می‌دهند. این سلول‌ها دارای توان خود نوسازی[13] را داشته و می‌توانند به انواع سلول‌های تخصصی از قبیل سلول‌های استخوانی، غضروفی و چربی تمایز یابند. بعد از استحصال نمونه مغز استخوان از طریق آسپیراسیون، سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از طریق سانتریفیوژ فایکول و کشت در ظروف پلاستیکی جداسازی کرد. اگرچه فنوتیپ سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بافت‌های مختلف متفاوت می‌باشد اما این سلول‌ها

1. Mononuclear cells
2. Hematopoietic stem cells
3. Mesenchymal stem cells
4. Endothelial progenitor cells
5. Ficoll-Hypaque
6. Asahara
7. Fibronectin
8. Vascular endothelial growth factor receptor-2
9. Vascular endothelial cadherin (V-Cadherin)
10. von Willebrand factor
11. C-X-C chemokine receptor type 4 receptors
12. Stromal-derived factor-1α (SDF-1α)
13. Self-renewal

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

فاکتورهایی از قبیل CD29[1]، CD44، CD166، STRO-1 و CD105 را بیان می‌کنند. به طور کلی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمایل زیادی برای تمایز به رده‌های سلولی اسکلت-عضلانی و چربی دارند؛ اما در حضور فاکتورهای اختصاصی، تنش‌های جریان مایعات[2] و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی می‌توانند به رده‌ی آندوتلیال نیز تمایز یابند (۲۶). علاوه بر تمایز یه رده‌های آندوتلیالی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با ترشح فاکتورهای رگ‌زایی از قبیل فاکتور رشد آندوتلیال رگی[3]، فاکتور رشد فیبروبلاستی[4] و فاکتور رشد مشتق از پلاکت[5] از طرق روش پاراکرینی باعث تحریک رگ‌زایی گردند (۲۷).

۴-۳-سلول‌های بنیادی پرتوان[6]

سلول‌های بنیادی جنینی[7] از توده داخلی پلاستوسیت‌های جنینی مشتق می‌شوند. این سلول‌ها دارای توان تکثیر نامحدود بوده و به تمام سلول‌های لایه‌های مزودرمی، آندودرمی و اکتودرمی تمایز می‌یابند (۲۸). ازنظر ریخت شناسی سلولی، سلول‌های بنیادی جنینی به‌صورت کلونی‌های فشرده بوده و برای رشد و بقاء نیازمند لایه سلولی فیبروبلاستی جنین موشی (لایه تأمین کننده فاکتورهای رشد) و یا ماتریکس خارج سلولی (ماتریژل[8]) می‌باشند. مطالعات مولکولی نشان داده است که سلول‌های بنیادی جنینی ازنظر فنوتیپی دارای توان تولید مارکرهای پرتوان از قبیل Oct3/4، Sox2، TRA-1-81 و SSEA-1 را دارند. وجود نگرانی‌ها اخلاقی در خصوص استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی و احتمال تشکیل بافت‌های توموری تراتوم از عوامل ممانعت کننده در استفاده گسترده از این سلول‌ها خواهد بود (۲۹, ۳۰).

سلول‌های پرتوان القایی[9] به‌عنوان منبع جایگزین برای سلول‌های بنیادی جنینی می‌باشند. این سلول‌ها، از سلول‌های بالغ سوماتیک بعد از تغییرات ژنتیکی به دست می‌آیند. در حقیقت افزایش بیان ژن‌های Oct3/4، c-Myc، Klf4 و Sox2 باعث القاء خواص بنیادینگی در سلول‌های بالغ خواهد شد. بر اساس مطالعات انجام شده نشان داده شده است که سلول‌های پرتوان القایی بسیاری از ویژگی‌های سلول‌های بنیادی جنینی از قبیل ظرفیت نامحدود خودبازسازی و توان تمایز به انواع رده‌های سلولی لایه‌های مزودرمی، اکتودرمی و آندودرمی را دارند (۳۱). بر خلاف سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های پرتوان القایی نگرانی‌های مربوط به واکنش‌های سیستم ایمنی بعد از پیوند را ندارند. با توجه به ورود انواع تکنولوژی‌های پیشرفته، امکان تولید سلول‌های پروتوان القایی از طریق روش‌های غیر ژنتیکی می‌تواند باعث افزایش میزان کارایی و کاهش عوارض درمانی گردد. بنابراین تصور بر این است که سلول‌های پرتوان القایی می‌تواند به‌عنوان منبع سلولی مطمئن برای پزشکی بازساختی تلقی گردد (۳۰).

مکانیسم ترمیمی سلول‌های بنیادی:

سلول‌های بنیادی به‌صورت غیر مستقیم (پاراکرینی) و مستقیم (تمایز سلولی) می‌توانند مکانیسم‌های ترمیم بافت قلبی را کنترل نمایند (۲, ۳۲). تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های کاردیومیوست و ایجاد ارتباطات بین سلولی می‌تواند سلول‌های کاردیومیوست و آندوتلیال آسیب‌دیده را جبران نماید (۳۳). با توجه به مطالعات گوناگون در این زمینه به نظر می‌رسد که آبشارهای مولکولی پاراکرینی نقش اساسی در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی دارند (۲, ۳۲). نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان بعد از تزریق از طریق ارتباطات الکترومکانیکی فنوتیپ کاردیومیوسیتی را به دست آورده و با تمایز به سلول‌های آندوتلیال موجب افزایش رگ‌زایی در ناحیه آسیب‌دیده می‌شوند (۳۴). امروز توان تمایزی سلول‌های بنیادی به سلول‌های هدف در بافت قلبی مورد مناقشه و بحث است. در حقیقت، مطالعات گوناگونی نشان داده است که سلول‌های مشتق از بافت مغز استخوان می‌توانند فنوتیپ-های آندوتلیالی و عضلات صاف عروقی رو به دست آورند ولی توان کاردیوژنیکی این سلول‌ها برجسته نمی‌باشد (۳۵, ۳۶). در خصوص توان تمایزی سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز قلبی به سلول‌های کاردیومیوسیتی نیز همچنین تناقضی به چشم می‌خورد (۳۷). با وجود این، بررسی‌های درون تنی در انواع مدل حیوانی نشان داده است که سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز قلبی به سهولت به سلول‌های کاردیومیوست بالغ تمایز یافته و به نحو موثری با سلول‌های مجاور فیوز می‌شوند (۳۸, ۳۹). ولی میزان تمایز کاردیوژنیکی این سلول‌ها در محیط بروتنی بسیار متغیر (از کم تا زیاد) است (۳۸-۴۰). بنابراین، اطلاعات ناکافی در خصوص تمایز عملکردی این سلول‌ها با قابلیت انقباضی وجود دارد. برای مثال؛ تزریق سلول‌های دارای شاخص سطحی C-kit بعد از چند سال باعث تمایزی کاردیومیوستی نشده است. سلول‌های C-kit قلبی تزریق شده به بافت قلب بالغ به ندرت به کاردیومیوست‌ها تمایز می‌یابند، این سلول‌ها در موارد نادری جمعیت آندوتلیال قلبی را به وجود می‌آورند (۴۱). این یافته‌ها

1. Integrin β1
2. Shear stress
3. Vascular endothelial growth factor receptor
4. Basic fibroblast growth factor
5. Platelet-derived growth factor
6. Pluripotent stem cells
7. Embryonic stem cells
8. Matrigel®
9. Induced pluripotent stem cells

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

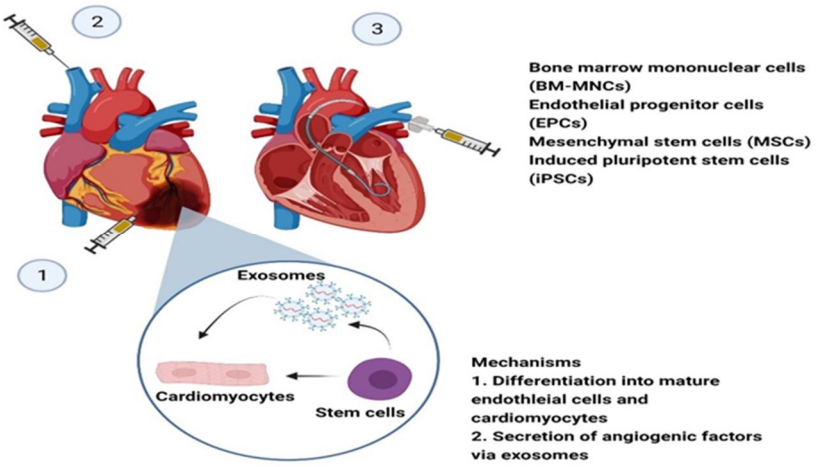
نشان می‌دهد که تمایز سلول‌های بنیادی به کاردیومیوست‌ها اگر هم رخ دهد در سطح عملکرد قلبی ناچیز است و بنابراین فرآیند تمایز در روند بهبودی بافت آسیب‌دیده در بافت قلب ناچیز می‌باشد. امروزه مشخص شده است که ترشح فاکتورهای محلول به‌عنوان مکانیسم غالب در خواص ترمیمی قلب می‌باشد (۴۲). سلول‌های بنیادی به واسطه ویژگی پاراکرینی قادر هستند اثرات مثبتی از طریق تنظیم مسیرهای سیگنالی متعدد بر بافت قلب گذارند. این فرآیندها مستقل از ارتباطات سلول به سلول در بافت هدف می‌باشد (۴۲). سلول‌های بنیادی می‌توانند با ترشح فاکتورهای رگ‌زایی و یا تمایز به سلول‌های آندوتلیال عروقی روندترمیم را در بافت‌های ایسکمیک تسریع کنند (۴۳). برای مثال مشخص شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با استفاده از روش پاراکرینی انواع فاکتورهای رگ‌زایی از قبیل فاکتور رشد آندوتلیال رگی، فاکتور رشد فیبروبلاستی و فاکتور رشد مشتق از پلاکت را ترشح می‌کنند که در تشکیل واحدهای نو رگ‌زایی نقش بسزایی دارد. این سلول‌ها با ترشح ویزیکول‌های لیپیدی نانومتری (اگزوزوم‌ها) حاوی miRNA، مولکول‌های مختلف بیولوژیکی این مهم را انجام می‌دهند (۴۴). نشان داده شده است که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی انواع فاکتورهای رگ‌زایی را در خود جای داده‌اند. علاوه بر این فاکتورهایی نظیر گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی[1]، گیرنده فاکتور رشد مشتق پلاکتی (PDGFRB)، RHO،Cdc42 ، RAS-MAPK و انواع مولکول‌های القاگر رشد استخوانی در اگزوزوم‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی شناسایی شده است (۴۵). مطالعات گوناگون نفش ترمیمی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی را در شرایط پاتولوژیکی مختلف ازجمله بیماری‌های ایسکمیک قلب، آسیب حاد ریوی، بیماری‌های روماتوئید، تومورهای گلیوبلاستوما و مولتیپل میلوما نشان داده شده است (۴۵). در بررسی‌های برون‌تنی[2] نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند انواع فاکتورهای از قبیل Ang-1/Tie2، VEGFR2، MCP-1[3]، SDF-1α، فاکتور رشد هپاتوسیتی[4] (HGF)، فاکتور رشد شبه انسولینی[5] (IGF-1)، thymosin-b4، Wnt5a به محیط کشت رویی ترشح کنند (۴۶). فاکتور VEGF مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند رشد و رفتار عملکردی سلول‌های آندوتلیال عروقی را در مناطق آسیب‌دیده بهبود بخشد (۴۷). برخی از محققین اشاره کرده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای توان تمایز به سلول‌های آندوتلیال و بیان مارکرهای تخصصی را نیز دارند. این سلول‌ها از یک سو باعث تحریک فرآیندهای ترمیم بافتی شده و از سوی دیگر می‌توانند به‌عنوان منبع سلولی تأمین کننده سلول‌های آندوتلیال عروقی وارد عمل شوند (۴۸). وجود برخی از فاکتورهای رگ‌زایی از قبیل VEGF روند تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به رده‌های آندوتلیالی افزایش می‌دهد. این فاکتور رشد از طریق تحریم مسیر سیگنالینگ مولکولی MRTF-A[6] عمل می‌کند. وانگ[7] و همکاران نشان داده‌اند که مهار فاکتور MRTF-A اثرات بالقوه فاکتور VEGF بر روند تمایزی سلول‌های بنیادی مزانشیمی تأثیر منفی دارد (۴۹). سلول‌های پرتوان القایی همانند سلول‌های آندوتلیال بالغ فاکتور رشد آندوتلیال رگی، فاکتور رشد فیبروبلاستی و آنژیوپوئیتین-۱[8] را ترشح می‌کنند (۵۰). مضاف بر این که سلول‌های آندوتلیال مشتق از سلول‌های القایی پرتوان به‌صورت فعال با سلول‌های دیگر در تشکیل واحدهای رگی مشارکت می‌کنند (۵۱). سلول‌های تک‌هســـــته‌ایی مغز استخوان و سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی می‌توانند به سهولت به سلول‌های آندوتلیال بالغ تمایز یابند که در ایجاد واحدهای رگی با توان آناستوموزی به واحدهای رگی قبلی مشارکت می‌نمایند. به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های رگ‌زایی انواع سلول‌های بنیادی بر اساس نوع، مرحله و شدت بیماری متفاوت می‌باشد (۵۲).

در طی سال‌های گذشته، ویزیکول‌های خارج سلولی[9] به‌عنوان عوامل رابط بین سلول‌های مختلف معرفی شده‌اند (۵۳). در حقیقت ویزیکول‌های خارج سلولی جمعیت ناهمگونی از اجزاء غشاء سلولی از جنس فسفولسپید می‌باشند که قابلیت حمل مولکول‌های زیستی از قبیل پروتیئن، لیپید، mRNA و miRNA را دارند (۵۳). حتی در مواردی هم وجود اجزاء و توالی‌های کوتاه DNA نیز در لومن این ویزیکول‌ها گزارش شده است. یکی از اجزاء بسیار مهم ویزیکول-های خارج سلولی تحت عنوان اگزوزوم‌ها[10] می‌باشند که در اثر تغییرات آندوزوم‌های داخل سلولی و اجسام چند ویزیکولی[11] به وجود می‌آیند (۵۴). در حقیقت تشکیل اجسام چند ویزیکولی در داخل سیتوزول سلول و الحاق این اجسام با غشاء سیتوپلاسمی موجب آزاد شدن اگزوزوم‌ها به فضای خارج سلولی می‌شود. در مطالعات فراساختاری میکروسکوپ الکترونی، اگزوزوم‌ها دارای ساختار کروی تا فنجانی شکل بوده و ابعاد ذرات بین ۴۰-۱۵۰ نانومتر تخمین زده می‌شود (۵۵). بسیاری از مطالعات طبقه بندی و

1. Epidermal growth factor receptor (EGFR)
2. In vitro
3. Monocyte-chemoattractant protein-1
4. Hepatocyte growth factor
5. Insulin-like growth factor-1
6. Rho/myocardin-related transcription factor-A
7. Wang
8. Angiopoietin-1
9. Extracellular vesicles
10. Exosomes
11. Multivesicular body

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

ورود انواع ترکیبات و مولکول‌های زیستی را در مرحله سنتز اگزوزومی اثبات کرده‌اند. علاوه بر انواع سلول‌های سوماتیک و بالغ، انواع سلول‌های بنیادی دارای توان بالقوه برای سنتز و آزادسازی اگزوزوم‌ها می‌باشند (۵۳) (شکل ۳).



شکل (۳): انواع روش‌های تزریق سلول‌های بنیادی به بافت قلب ایسکمیک و مکانیسم‌های احتمالی‌ترمیم به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی. ۱. داخل میوکارد ۲. تزریق سیستمیک و ۳ تزریق به ناحیه آندوکارد قلبی از طریق کاتتر وریدی. سلول‌های بنیادی تزریق شده به بافت قلب از طریق تمایز مستقیم به سلول‌های شبه کاردیومیوسیتی و یا به صورت پاراکرینی از طریق آزادسازی اگزوزوم ها موجب کاهش آسیب میوکاردی و ترمیم قسمت ایسکمیک می‌شوند.

اگزوزوم‌ها نقش بیولوژیکی را در شرایط عادی و بیمارهای‌ها به اثبات رسانده‌اند. توان اگزوزوم ها در انتقال مواد و مولکول‌های زیستی به سایر سلول‌ها مجاور و یا دوردست، امکان تغییر سیگنال‌های آبشاری مختلف را در سلول‌های میزبان تسهیل می‌کند (۵۵). هر چند که رخداد شرایط گوناگون هم می‌تواند به نوبه خود در تغییر ترکیب بار مولکولی اگزوزومی نیز مؤثر باشد (۵۶). نشان داده شده است که سلول‌های پیش‌ساز قلبی می‌توانند مقادیر قابل‌توجهی اگزوزوم حاوی انواع فاکتورهای رشد را در محیط خارج سلولی آزاد نمایند که بر سلول‌های مجاور اثر گذار باشد (۵۷). برای مثال؛ کشت همزمان سلول‌های پیش‌ساز قلب رت با کاردیومویسیت‌ها موجب مهار روند مرگ آپوپتوزیس می‌شود (۵۸). گزارش شده است که وجود فاکتور رشد آندوتلیال رگی، فاکتور رشد شبه انسولینی و فاکتور رشد تغییردهنده بتا[1] باعث توقف و یا کند شدن روند مرگ در کاردیومیوسیت‌ها می‌شود (۵۸). علاوه بر این مهاجرت سلول‌های آندوتلیال قلبی نیز به ناحیه آسیب‌دیده بعد از مواجه به اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های پیش‌ساز قلبی تشدید می‌گردد. در مطالعه‌ایی مشابه، مشخص شده است که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های پیش‌ساز قلبی انسانی حاوی انواع miRNAهایی می‌باشد که میزان آپوپتوزیس سلولی کاردیومیوسیت‌ها را کاهش می‌دهد (۵۹). به نظر می‌رسد که مواجه سلول‌های پیش‌ساز قلبی انسان با شرایط هیپوکسی باعث افزایش بیان انواع miRNA های تأثیر گذار در بهبود عملکرد قلبی شده و میزان فیبروز را تا حد امکان کاهش می‌دهد (۶۰). تزریق اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های پیش‌ساز قلبی در مدل انفارکت تجربی رت موجب بهبود عملکرد قلبی، کاهش مرگ آپوپتوزیس و افزایش تراکم عروقی به ناحیه آسیب‌دیده می‌گردد. یکی دیگر از ویژگی‌های منحصر به فرد اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی، خواص ضد التهابی در ناحیه آسیب‌دیده بعد از تزریق می‌باشد (۶۱). نشان داده شده است که تزریق سیستمیک اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجب کاهش التهاب در مدل آسیب ناشی از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون می‌شود. به نظر می‌رسد که تغییر در بیان ژن‌های مرتبط با مسیر آبشاری Wnt/β-catenin، Bcl-2، cyclin-D1 می‌تواند از تغییرات دژنراتیو سلول‌های قلبی جلوگیری کند (۶۲). ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی اگزوزوم‌ها، امکان بارگذاری مولکول‌های زیستی در شرایط برون‌تنی به منظور افزایش ضریب درمانی خواص پاراکرینی سلول‌های بنیادی برای ما فراهم کرده است. برای مثال؛ در مطالعه‌ایی، فاکتور GATA-4 به منظور کاهش میزان مرگ آپوپتوزیس کاردیومیوسیت‌ها، در مجموعه ژنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی وارد

[1]. Transforming growth factor-β

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

شد. افزایش بیان این فاکتور در سلول‌های میزبان میزان GATA-4 اگزوزومی را نیز به سطوح قابل توجهی رساند (۶۳). تزریق اگزوزوم‌ها با میزان بالای GATA-4 موجب تغییر در بیان miRNA کنترل کننده آپوپتوز در ناحیه ایسکمیک قلبی گردید. علاوه بر این میزان فاکتور رشد آندوتلیال رگی و شبه انسولینی، Akt فسفوریله افزایش یافته و از سوی دیگر فعالیت کاسپاز سه قلبی دچار افت شدیدی می‌شود (۶۳). بنابراین با توجه به مشکلات پیش‌روی در استفاده مستقیم از سلول‌های بنیادی در آسیب‌های ایسکمیک قلبی و عدم ترمیم مؤثر، به نظر می‌رسد که ویژگی‌های پاراکرینی سلول‌های بنیادی با استفاده از ترشحات خارج سلولی و اگزوزوم‌ها به نحو موثری در تحریک روندهای ترمیمی ایفای نقش کنند.

کاربرد سلول‌های بنیادی و ترشحات آن‌ها در بیماری‌های قلبی عروقی:

درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی به‌منظور افزایش میزان خون‌رسانی در بافت قلب صورت می‌گیرد. برای این منظور، سلول‌های بنیادی اتولوگ[1] بعد از آسپیراسیون مغز استخوان از ستیغ خاصره‌ای[2] و غنی‌سازی به روش روش فایکول به بیماران تجویز می‌شوند. در بیماران با انفارکت حاد قلبی، استفاده از این سلول‌ها ۷-۴ روز بعد از رخداد انفارکت صورت می‌گیرد. بعد از غنی‌سازی، تزریق این سلول‌ها از طریق کاتتراسیون داخل شریان کرونری و یا به تزریق مستقیم به ناحیه آسیب صورت می‌گیرد (شکل ۳). در برخی مطالعات به‌منظور افزایش میزان مهاجرت سلولی و رگ‌زایی در بافت از روش‌های مهندسی ژنتیک برای افزایش بیان فاکتور VEGF و نتیریک اکساید سنتتاز آندوتلیالی استفاده شده است (۶۴). سایر انواع سلول‌های بنیادی از بافت‌هایی چون عضلات (سلول‌های پیش ساز عضلانی[3])، سلول‌های پیش‌ساز قلبی و یا سلول‌های بنیادی جنینی نیز دارای توان بالقوه در زمینه ترمیم بافت قلبی می‌باشند. با این وجود، کاربرد این سلول‌ها هنوز به صورت گسترده در بالین مطرح نمی‌باشد. کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی در کارآزمایی بالینی (سطح یک و دو)، توان بالقوه این سلول‌ها را درترمیم کاردیومیوسیت‌های آسیب‌دیده نشان داده است (۶۵). در برخی از مطالعات، انفوزیون چند مرحله‌ایی سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی به همراه روش استاندارد آنژیوپلاستی شریان کرونری از راه پوست[4] مطرح شده است. این روش امکان دسترسی سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی به مکان‌های آسیب‌دیده از طریق عروق خونی را می‌دهد. البته تزریق این سلول‌ها به ورید کرونری چندان مؤثر نخواهد بود. به منظور تعیین محل دقیق تزریق سلول، استفاده از سیستم نقشه‌برداری الکترومکانیکی بسیار مفید است. در این سیستم نواحی ایسکمیک، سکته و اسکار (بافت همبند) مشخص و برای تزریق مستقیم سلول‌ها به بافت میوکارد قلبی، سیستم‌های مبتنی بر کاتتر با سوزن‌های انتهایی قابل تغییر و سیستم نقشه برداری الکترومکانیکی امکان دسترسی به بافت عروقی مجاور ناحیه آسیب‌دیده در فاصله ۱ سانتی متری فراهم می‌کنند. تصور بر این است که تزریق مستقیم سلولی به بافت میوکارد باعث افزایش خون‌رسانی در ناحیه می‌گردد. در یک کارآزمایی بالینی با استفاده از سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی اتولوگ کاهش ۷۵٪ اختلالات خون‌رسانی و بهبود ۲۵٪ عملکرد بطنی (کسر تخلیه بطن چپ) گزارش شد. سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی را می‌توان در محیط برون تنی تکثیر داده و از طریق روش‌های مهندسی ژنتیکی دستکاری کرد (۶۶, ۶۷). به منظور افزایش میزان و مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی در مغز استخوان از فاکتورهایی چون VEGF، فاکتور رشد محرک کلونی ماکروفاژ-گرانولوسیت[5] نیز استفاده شده است. در شرایط برون تنی سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی به مدت ۱۴-۷ روز در محیط کشت نگهداری می‌شوند (۶۸). برای افزایش تراکم موضعی سلول‌های پیش‌ساز آندوتلیالی در محل تزریق می‌توان فاکتور SDF-1α را نیز در نزدیکی محل آسیب‌دیده به طور همزمان استفاده می‌شود (۶۹). علاوه بر این در مدل‌های حیوانی، استفاده از روش‌های مبتنی بر انتقال ژن برای افزایش توان سلول‌های ناکارآمد در شرایط دیابتی نیز مؤثر است. گفته شده است که فعالیت بیولوژیکی سلول‌های پیوند زده شده بر اساس نوع سلول، روش‌های جداسازی و تزریق و فاکتورهای محرک سلولی متفاوت است. علاوه بر این، دز سلول می‌تواند میزان خون‌رسانی به بافت آسیب‌دیده میوکارد و کاهش بافت اسکار را در بلند مدت به دنبال داشته باشد (۷۰). بررسی‌های متاآنالیزی نشان می‌دهد که در بین ۵۸ مطالعه پایه‌ایی در مدل‌های حیوانی با انفارکت حاد تجربی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی اندازه بافت انفارکت را در حدود ۷٪ و عملکرد قلب را به طور میانگین ۱۱٪ بهبود داده است (۷۱). نقش مکانیسم‌های ترمیمی سلول‌های بنیادی بعد از تزریق به نواحی آسیب‌دیده قلبی به‌قدری اهمیت دارد که در ابداع و توسعه روش‌های درمانی می‌تواند مفید واقع گردد. به نظر می‌رسد که ترکیب هم‌زمان دو یا چند رده سلول بنیادی می‌تواند در بازیابی فعالیت قلبی به دنبال آسیب‌ها موثرتر باشد. برای مثال؛ نشان داده شده است که ترکیب همزمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی به

1. Autologous
2. Iliac crest
3. Skeletal myoblasts (Satellite cells)
4. Percutaneous coronary angioplasty
5. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

همراه سلول‌های کاردیوسفر قلبی با شاخص سطحی C-kit در مدل آسیب خوکی بسیار موثرتر است (۷۲).

در اکثر مطالعات پیش بالینی انجام شده، منبع سلولی لازم برای تزریق به محل‌های آسیب‌دیده قلبی به صورت اتولوگ از خود فرد استخراج شده است؛ اما سلول‌های آلوژنیک نیز امروزه جایگاه ویژه-ایی در طب بالینی باز کرده است. مشکل عمده این است که با تزریق این سلول‌های به محل‌های آسیب‌دیده، واکنش‌های موضعی ایمنی القاء می‌گردد به صورتی که این سلول‌های با تمایز به رده بالغ خاصیت آنتی ژنیک پیدا کرده و در نتیجه موجب موضعی بافت هدف می‌شوند؛ بنابراین کاربرد این سلول‌ها نیز در قلب با احتیاط بیشتری دنبال گردد (۷۳). در مطالعات گسترده حیوانی مشخص شده است پیوند سلول‌های زنوژنیک باعث ایجاد التهاب مزمن گسترده در محل می‌شود (۷۴, ۷۵). برخلاف منبع زنوژنیک، واکنش ایمنی ایجاد شده در مقابل سلول‌های آلوژنیک کمتر بوده و این سلول‌ها توان نفوذ عمق بافت بیشتری را دارند. با وجود شروع پاسخ‌های ایمنی به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی در آسیب‌های قلبی، نشان داده شده است که یکی از مکانیسم‌های ترمیمی برای این سلول‌ها (به خصوص مدل‌های اتولوگ)، تنظیم پاسخ‌های ایمنی است که می‌تواند باعث تسریع روند بهبودی قلب گردد. برای مثال؛ سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث بی پاسخی لنفوسیت‌های T شده و در نتیجه موجب فروکش کردن پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی می‌شوند. وجود انواع فاکتورها در ترشحات پاراکرینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی ازجمله PGE2، فاکتور رشد هپاتوسیتی، نیتریک اکساید نیز می‌تواند موجب القاء بی پاسخی در لنفوسیت‌های T شود (۷۶).

یکی دیگر از پارامترهای بسیار مهم در زمینه پیوند سلولی در قلب، تعیین دز مناسب سلولی برای تزریق می‌باشد. بر اساس مطالعات انجام گرفته دز سلولی بین $۱۰^{۷}$-$۱۰^{۹}$ برای سلول‌های تک-هسته‌ایی مغز استخوان مورد استفاده قرار گرفته است (۷۷). به نظر می‌رسد افزایش دز برای زیر رده‌های سلولی $CD34^{+}$ نقش چندانی در بهبود وضعیت آسیب‌های قلبی ندارد. امروزه یافتن جمعیت سلولی و دز مناسب برای بیماری‌های ایسکمیک قلبی مورد توجه متخصصین علوم سلولی و بالینی است. به نظر می‌رسد وجود پارامترهای گوناگون از قبیل تکنیک‌های آزمایشگاهی کشت و تکثیر، هزینه‌ها، انتخاب فاکتورهای سطحی مناسب برای بررسی خلوص سلولی و پیگیری‌های بالینی دقیق در افراد گیرنده پیوند سلولی باعث شده است که روش‌های مبتنی بر درمان سلولی با احتیاط بیشتر نسبت به روش‌های روتین درمانی پیگیری گردد.

با وجود مزیت‌های استفاده از سلول درمانی در زمینه بیماری‌های قلبی وجود برخی از مشکلات احتمالی و پیش رو باعث بروز سوالاتی در این زمینه شده است (۷۸). با توجه به ویژگی‌های بنیادینگی سلول‌های بنیادی جنینی و القایی پرتوان، احتمال تغییرات آناپلاستیک و توموری برای این سلول‌ها وجود دارد. البته میزان ریسک تغییرات توموری بعد از پیوند سلول‌های بنیادی بالغین به مراتب کمتر می‌باشد. هرچند که گزارش‌های بسیار نادری در خصوص استفاده از سلول‌های بنیادی بالغین و خواص توموزایی در منابع وجود دارد. مشکل عمده و اصلی بعد از تزریق سلول‌های بنیادی به بافت قلبی بقاء این سلول‌ها برای مدت طولانی است. به نظر می‌رسد که وجود ناحیه ایسکمی گسترده و آسیب‌های ناشی از برقراری مجدد جریان خون و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن از عوامل اصلی افزایش مرگ‌ومیر موضعی سلول‌ها در بافت هدف باشند. به‌منظور رساندن دز مناسب سلولی به بافت آسیب‌دیده قلبی اغلب روش‌های تهاجمی قلب از قبیل جراحی باز قفسه صدری برای تزریق مستقیم سلول‌ها به ناحیه نواحی مرزی آسیب در میوکارد انجام می‌گیرد (۷۹). علاوه بر این تزریق سیستمیک از طریق شریان‌های کرونری و یا وریدهای اصلی آورنده خون به قلب نیز می‌تواند مشکلات ناشی از جراحی سنگین را به حداقل برساند ولی در بیشتر مواقع این روش‌ها برای رساندن دزهای مناسب سلولی مؤثر نیستند. روش‌های آماده‌سازی سلول قبل از طریق نیز می‌تواند در کیفیت بازسازی این سلول‌ها بسیار مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری

با وجود نزدیک به بیش از ۲۰ سال از زمان کارآزمایی سلول درمانی در بافت قلب، استفاده از سلول‌ها برای کاهش آسیب‌های قلبی کم اهمیت نبوده و در حال بررسی است. با وجود چالش‌های اساسی در این زمینه، ابداع روش‌های نوین برای سلول درمانی در زمینه قلبی بسیار حیاتی است. بسیاری از بیماران قلبی در سراسر جهان به‌منظور افزایش کیفیت زندگی در حال یافتن و امتحان روش‌های درمانی جایگزین هستند. به نظر می‌رسد استفاده ترکیبی از ابزارهای مهندسی بافتی، اگزوزوم‌ها و سلول‌های بنیادی دستکاری شده امیدها را برای درمان بیماری‌های قلبی با استفاده از این علم زنده نگه داشته است.

References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol 2020;76(25):2982-3021.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]

[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

2. Rahbarghazi R, Nassiri SM, Ahmadi SH, Mohammadi E, Rabbani S, Araghi A, et al. Dynamic induction of pro-angiogenic milieu after transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction. Int J Cardiol 2014;173(3):453-66.
3. Amini H, Rezaie J, Vosoughi A, Rahbarghazi R, Nouri M. Cardiac progenitor cells application in cardiovascular disease. J Cardiovasc Thorac Res 2017;9(3):127-32
4. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med 2000;6(4):389-95.
5. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature 2011;473(7347):298-307.
6. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 2005;438(7070):932-6.
7. Bouïs D, Kusumanto Y, Meijer C, Mulder NH, Hospers GA. A review on pro-and anti-angiogenic factors as targets of clinical intervention. Pharmacol Res 2006;53(2):89-103.
8. De Spiegelaere W, Cornillie P, Casteleyn C, Burvenich C, Van Den Broeck W. Detection of hypoxia inducible factors and angiogenic growth factors during foetal endochondral and intramembranous ossification. Anat Histol Embryol 2010;39(4):376-84.
9. Eilken HM, Adams RH. Dynamics of endothelial cell behavior in sprouting angiogenesis. Curr Opin Cell Biol 2010;22(5):617-25.
10. De Smet F, Segura I, De Bock K, Hohensinner PJ, Carmeliet P. Mechanisms of vessel branching: filopodia on endothelial tip cells lead the way. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29(5):639-49.
11. Mazzone M, Dettori D, de Oliveira RL, Loges S, Schmidt T, Jonckx B, et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization.Cell 2009;136(5):839-51.
12. Blanco R, Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3(1):a006569-a.
13. Chen W, Xia P, Wang H, Tu J, Liang X, Zhang X, et al. The endothelial tip-stalk cell selection and shuffling during angiogenesis. J Cell Commun Signal 2019;13(3):291-301.
14. De Spiegelaere W, Casteleyn C, Van den Broeck W, Plendl J, Bahramsoltani M, Simoens P, et al. Intussusceptive angiogenesis: a biologically relevant form of angiogenesis. J Vasc Res 2012;49(5):390-404.
15. Bahramsoltani M, Plendl J, Janczyk P, Custodis P, Kaessmeyer S. Quantitation of angiogenesis and antiangiogenesis in vivo, ex vivo and in vitro–an overview. ALTEX Altern Anim Exper 2009;26(2):95-107.
16. Ghaneialvar H, Soltani L, Rahmani HR, Lotfi AS, Soleimani M. Characterization and Classification of Mesenchymal Stem Cells in Several Species Using Surface Markers for Cell Therapy Purposes. Indian J Clin Bioch 2018;33(1):46-52.
17. Wakao S, Kitada M, Kuroda Y, Ogura F, Murakami T, Niwa A, et al. Morphologic and Gene Expression Criteria for Identifying Human Induced Pluripotent Stem Cells. PLOS ONE 2012;7(12):e48677.
18. Goumans M-J, Maring JA, Smits AM. A straightforward guide to the basic science behind cardiovascular cell-based therapies. Heart 2014;100(15):1153-7.
19. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28(6):766-72.
20. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997;275(5302):964-6.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]

[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

21. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. Circ Res 2001;89(1):e1-e7.
22. Hou L, Kim JJ, Woo YJ, Huang NF. Stem cell-based therapies to promote angiogenesis in ischemic cardiovascular disease. Am J Physiol Heart Circ 2016;310(4):H455-H65.
23. Siavashi V, Nassiri SM, Rahbarghazi R, Vafaei R, Sariri R. ECM-Dependence of endothelial progenitor cell features. J Cell Biochem 2016;117(8):1934-46.
24. Patry C, Stamm D, Betzen C, Tönshoff B, Yard BA, Beck GC, et al. CXCR-4 expression by circulating endothelial progenitor cells and SDF-1 serum levels are elevated in septic patients. J Inflamm 2018;15:10
25. Salehinejad P, Moshrefi M, Eslaminejad T. An Overview on Mesenchymal Stem Cells Derived from Extraembryonic Tissues: Supplement Sources and Isolation Methods. Stem Cells Cloning: Adv Appl 2020;13:57.
26. L Ramos T, Sánchez-Abarca LI, Muntión S, Preciado S, Puig N, López-Ruano G, et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived extracellular vesicles by conventional flow cytometry. Cell Commun Signal 2016;14(1):1-4
27. 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(6):661-9.
28. Mahla RS. Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. Int J Cell Biol 2016;2016:6940283-.
29. Soong B-W, Syu S-H, Wen C-H, Ko H-W, Wu M-L, Hsieh PCH, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from a patient with spinocerebellar ataxia type 3. Stem Cell Res 2017;18:29-32.
30. Ghosh D, Mehta N, Patil A, Sengupta J. Ethical issues in biomedical use of human embryonic stem cells (hESCs). J Reprod Health Med 2016;2:S37-S47.
31. Romito A, Cobellis G. Pluripotent Stem Cells: Current Understanding and Future Directions. Stem Cells Int 2016;2016:9451492-.
32. Sid-Otmane C, Perrault LP, Ly HQ. Mesenchymal stem cell mediates cardiac repair through autocrine, paracrine and endocrine axes. J Transl Med 2020;18(1):336.
33. Yu H, Lu K, Zhu J, Wang Ja. Stem cell therapy for ischemic heart diseases. Br Med Bull 2017;121(1):135-54.
34. Miao C, Lei M, Hu W, Han S, Wang Q. A brief review: the therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in myocardial infarction. Stem Cell Res Ther 2017;8(1):242.
35. Rota M, Kajstura J, Hosoda T, Bearzi C, Vitale S, Esposito G, et al. Bone marrow cells adopt the cardiomyogenic fate in vivo. Proc Natl Acad Sci 2007;104(45):17783-8.
36. Quevedo HC, Hatzistergos KE, Oskouei BN, Feigenbaum GS, Rodriguez JE, Valdes D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. Proc Natl Acad Sci 2009;106(33):14022-7.
37. Bai X, Yan Y, Song Y-H, Seidensticker M, Rabinovich B, Metzele R, et al. Both cultured and freshly isolated adipose tissue-derived stem cells enhance cardiac function after acute myocardial infarction. Eu Heart J 2010;31(4):489-501.
38. D'Alessandro DA, Kajstura J, Hosoda T, Gatti A, Bello R, Mosna F, et al. Progenitor cells from the explanted heart generate immunocompatible myocardium within the transplanted donor heart. Am Heart Assoc; 2009: 1128-1140.
39. Wang X, Hu Q, Nakamura Y, Lee J, Zhang G, From AH, et al. The role of the sca-1+/CD31− cardiac progenitor cell population in postinfarction left

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]
[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

ventricular remodeling. Stem cells 2006;24(7):1779-88.

40. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. Proc Natl Acad Sci 2003;100(21):12313-8.
41. Tang X-L, Li Q, Rokosh G, Sanganalmath SK, Chen N, Ou Q, et al. Long-term outcome of administration of c-kitPOS cardiac progenitor cells after acute myocardial infarction: transplanted cells do not become cardiomyocytes, but structural and functional improvement and proliferation of endogenous cells persist for at least one year. Cir Circ Res 2016;118(7):1091-105.
42. Rezaie J, Rahbarghazi R, Pezeshki M, Mazhar M, Yekani F, Khaksar M, et al. Cardioprotective role of extracellular vesicles: a highlight on exosome beneficial effects in cardiovascular diseases. J Cell Physiol 2019;234(12):21732-45.
43. Makridakis M, Roubelakis MG, Vlahou A. Stem cells: insights into the secretome. BBA-Proteins Proteom 2013;1834(11):2380-4.
44. Rezaie J, Nejati V, Khaksar M, Oryan A, Aghamohamadzadeh N, Shariatzadeh MA, et al. Diabetic sera disrupted the normal exosome signaling pathway in human mesenchymal stem cells in vitro. Cell Tissue Res 2018;374(3):555-65.
45. Nassiri SM, Rahbarghazi R. Interactions of mesenchymal stem cells with endothelial cells. Stem cells Dev 2014;23(4):319-32.
46. Baraniak PR, McDevitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. Regen Med 2010;5(1):121-43.
47. Kaigler D, Krebsbach PH, Polverini PJ, Mooney DJ. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells. Tissue Eng 2003;9(1):95-103.
48. König J, Huppertz B, Desoye G, Parolini O, Fröhlich JD, Weiss G, et al. Amnion-derived mesenchymal stromal cells show angiogenic properties but resist differentiation into mature endothelial cells. Stem cells Dev 2012;21(8):1309-20.
49. Wang N, Zhang R, Wang S-J, Zhang C-L, Mao L-B, Zhuang C-Y, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates endothelial differentiation from mesenchymal stem cells via Rho/myocardin-related transcription factor-A signaling pathway. The international Int J Biochem Cell Biol 2013;45(7):1447-56.
50. Olgasi C, Cucci A, Follenzi A. iPSC-Derived Liver Organoids: A Journey from Drug Screening, to Disease Modeling, Arriving to Regenerative Medicine. Int J Mol Sci 2020;21(17):6215.
51. Clayton ZE, Tan RP, Miravet MM, Lennartsson K, Cooke JP, Bursill CA, et al. Induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells promote angiogenesis and accelerate wound closure in a murine excisional wound healing model. Biosci Rep 2018;38(4):BSR20180563.
52. Terriaca S, Fiorelli E, Scioli MG, Fabbri G, Storti G, Cervelli V, et al. Endothelial Progenitor Cell-Derived Extracellular Vesicles: Potential Therapeutic Application in Tissue Repair and Regeneration. Int J Mol Sci 2021;22(12):6375.
53. Amini H, Rezabakhsh A, Heidarzadeh M, Hassanpour M, Hashemzadeh S, Ghaderi S, et al. An Examination of the Putative Role of Melatonin in Exosome Biogenesis. Front. Cell Dev. Biol 2021;9:1396.
54. Heidarzadeh M, Gürsoy-Özdemir Y, Kaya M, Eslami Abriz A, Zarebkohan A, Rahbarghazi R, et al. Exosomal delivery of therapeutic modulators through the blood–brain barrier; promise and pitfalls. Cell Biosci 2021;11(1):142.
55. Hassanpour M, Rezabakhsh A, Rezaie J, Nouri M, Rahbarghazi R. Exosomal cargos modulate autophagy in recipient cells via different signaling pathways. Cell Biosci 2020;10(1):92.
56. Bagheri HS, Mousavi M, Rezabakhsh A, Rezaie J, Rasta SH, Nourazarian A, et al. Low-level laser

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]

[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

irradiation at a high power intensity increased human endothelial cell exosome secretion via Wnt signaling. Lasers Med Sci 2018;33(5):1131-45.

57. Chen L, Wang Y, Pan Y, Zhang L, Shen C, Qin G, et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury. Biochem Biophys Res Commun 2013;431(3):566-71.
58. Xiao J, Pan Y, Li XH, Yang XY, Feng YL, Tan HH, et al. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. Cell Death Dis 2016;7(6):e2277-e.
59. Xiao J, Pan Y, Li X, Yang X, Feng Y, Tan H, et al. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. Cell Death Dis 2016;7(6):e2277-e.
60. Vicencio JM, Yellon DM, Sivaraman V, Das D, Boi-Doku C, Arjun S, et al. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury. J Am Coll Cardiol 2015;65(15):1525-36.
61. Andriolo G, Provasi E, Lo Cicero V, Brambilla A, Soncin S, Torre T, et al. Exosomes from human cardiac progenitor cells for therapeutic applications: development of a GMP-grade manufacturing method. Front Physio 2018;9:1169.
62. Cui X, He Z, Liang Z, Chen Z, Wang H, Zhang J. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury through Wnt/β-catenin signaling pathway. J Cardiovasc Pharmacol 2017;70(4):225.
63. Yu B, Kim HW, Gong M, Wang J, Millard RW, Wang Y, et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. Int J Cardiol 2015;182:349-60.
64. Sasaki K-i, Heeschen C, Aicher A, Ziebart T, Honold J, Urbich C, et al. Ex vivo pretreatment of bone marrow mononuclear cells with endothelial NO synthase enhancer AVE9488 enhances their functional activity for cell therapy. Proc Natl Acad Sci 2006;103(39):14537-41.
65. Chou S-H, Lin S-Z, Kuo W-W, Pai P, Lin J-Y, Lai C-H, et al. Mesenchymal stem cell insights: prospects in cardiovascular therapy. Cell Transplant 2014;23(4-5):513-29.
66. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Pirr J, Rager U, Lippolt P, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. Eu Heart J 2009;30(24):2978-84.
67. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation 2003;107(18):2294-302.
68. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. Nature 1996;380(6573):435-9.
69. Yamaguchi J-i, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, et al. Stromal cell–derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. Circulation 2003;107(9):1322-8..
70. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. Circulation 2006;113(10):1287-94.
71. Kanelidis AJ, Premer C, Lopez J, Balkan W, Hare JM. Route of delivery modulates the efficacy of mesenchymal stem cell therapy for myocardial infarction: a meta-analysis of preclinical studies and clinical trials. Circulation Res 2017;120(7):1139-50.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]

[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

72. Karantalis V, Suncion-Loescher VY, Bagno L, Golpanian S, Wolf A, Sanina C, et al. Synergistic Effects of Combined Cell Therapy for Chronic Ischemic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2015;66(18):1990-9.
73. Madigan M, Atoui R. Therapeutic Use of Stem Cells for Myocardial Infarction. Bioeng 2018;5(2):28.
74. Buja LM, Vela D. Immunologic and Inflammatory Reactions to Exogenous Stem Cells: Implications for Experimental Studies and Clinical Trials for Myocardial Repair. J Am Coll Cardio 2010;56(21):1693-700.
75. Galow A-M, Goldammer T, Hoeflich A. Xenogeneic and Stem Cell-Based Therapy for Cardiovascular Diseases: Genetic Engineering of Porcine Cells and Their Applications in Heart Regeneration. Int J Mol Sci 2020;21(24):9686.
76. Fan X-L, Zhang Y, Li X, Fu Q-L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. Cell Mol Life Sci 2020;77(14):2771-94.
77. Xu J-Y, Cai W-Y, Tian M, Liu D, Huang R-C. Stem cell transplantation dose in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis. Chronic Diseases and Translational Medicine 2016;2(2):92-101.
78. Heslop JA, Hammond TG, Santeramo I, Tort Piella A, Hopp I, Zhou J, et al. Concise review: workshop review: understanding and assessing the risks of stem cell-based therapies. Stem Cells Transl Med 2015;4(4):389-400.
79. Tang J-N, Cores J, Huang K, Cui X-L, Luo L, Zhang J-Y, et al. Concise Review: Is Cardiac Cell Therapy Dead? Embarrassing Trial Outcomes and New Directions for the Future. Stem Cells Transl Med 2018;7(4):354-9.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]

[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]

Review Article

PUTATIVE ROLE OF STEM CELLS IN THE ALLEVIATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE; A REVIEW ARTICLE

Aysa Rezabakhsh[1], Reza Rahbarghazi[2,3]*

Received: 16 August, 2021; Accepted: 10 March, 2022

Abstract

***Background & Aims**:* Cardiovascular disease is touted as one of the leading casualties in the world and accounts for a third of all deaths. In recent years, stem cells have been introduced as a novel and reliable therapeutic approach for the alleviation of cardiovascular disease. In cell-based therapies, induction of angiogenesis into the ischemic areas is at the center of attention of clinical and basic science specialists. It has been shown that pluripotent stem cells as well as stem cells and progenitor cells drived from tissues like bone marrow are eligible to stimulate angiogenesis to return functionality of ischemic tissues.

Materials & Methods: The present study is a descriptive review study and several articles indexed in PubMed, ISI and Scopus databases on the effective role of stem cells from various sources in stimulating angiogenesis in damaged heart tissue based on repair mechanisms. Has been reviewed. In addition, an attempt has been made to effectively explain the ability of stem cells to increase or improve angiogenic status in ischemic conditions in terms of basic molecular mechanisms.

***Results*:** The results has been shown that stem cells could increase blood flow to the ischemic region of the heart through secretory (paracrine) methods as well as differentiation into the endothelial cell line and accelerate the healing process of damaged areas.

Conclusion: The use of cell therapy-based methods to increase blood flow to the affected areas of the heart is an effective strategy to improve cardiac tissue function.

***Keywords*:** Ischemic Heart Disease; Angiogenesis; Stem Cells; Paracrine And Juxtacrine Activity

Address: Department of Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences; Daneshgah St., Tabriz, Iran
Tel: +98413355789
Email: rezarahbardvm@gmail.com; rahbarghazir@tbzmed.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(9): 706 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2021 Studies in Medical Sciences
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[1] *Cardiovascular Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
[2] *Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
[3] *Department of Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding author)*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-09-30]

[DOI: 10.52547/umj.32.9.691]