سلول‌های بنیادی: چشم اندازی برای بازسازی قلب

یک مرور کلی

علیرضا رضاپور [۱]، سید محمد امین حرمشاهی [۲]، سپیده موسی‌زاده [۳]، آرزو مهرابی [۳]، جعفر کیانی [۴]، وحید حسین‌پور سرمدی [۲*]، مازیار ملک‌زاده کبریا [۳]، حمیده ولی‌زاده [۳]، پیمان بروکی میلان [۵، ۶*]

۱. استادیار، گروه مهندسی بافت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۲. استادیار، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. دانشجوی دکترای تخصصی مهندسی بافت، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۴. دانشیار، گروه پزشکی مولکولی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵. استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۶. دانشیار، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

* نویسندگان مسئول: پیمان بروکی میلان، Email: brouki.p@iums.ac.ir؛ وحید حسین‌پور سرمدی، Email: vahidsarmadi@gmail.com

چکیده

رویکرد اصلی مهندسی بافت قلب ترمیم و بازسازی ناحیه آسیب‌دیده می‌باشد تا از نارسایی قلبی متعاقب سکته قلبی جلوگیری شود. برای جایگزینی کاردیومیوسیت‌های نکروزه و ماتریکس خارج سلولی آسیب‌دیده بعد از سکته قلبی، مهندسین بافت قلبی روی استراتژی‌هایی مختلفی برای بهبود نواحی آسیب دیده تمرکز کرده‌اند. رویکردهای حال حاضر در مهندسی بافت قلب که مورد بررسی قرار گرفته‌اند شامل: تزریق سلول‌ها به تنهایی یا همراه با داربست‌های ساخته شده (پچ قلبی) و کارگزاری آن‌ها در محل آسیب، کاشت گرفت‌های قلبی و استفاده از سلول‌های میزبان و تحریک آن‌ها به حرکت به سمت محل آسیب می‌باشد که هدف همه این رویکردها جایگزینی سلول‌های از دست رفته و بازگرداندن عملکرد بافت قلب می‌باشد که در تمام روش‌ها سلول‌ها نقش اصلی و مهم را در ترمیم بافت بازی می‌کند. عوامل دیگری از جمله نوع داربست، محیط کشت سلول و روش تزریق و کاشت سلول نیز در افزایش پتانسیل ترمیم عضلات قلبی کمک کننده می‌باشند.

واژگان کلیدی: مهندسی بافت قلب، سلول درمانی، بیماری‌های قلب، سلول بنیادی.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۲۶ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۳ | تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۲/۲۳

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

مقدمه

سکته و بیماری‌های قلبی از علل شایع مرگ و میر در جوامع مختلف می‌باشند. انفارکتوس میوکارد یا سکته قلبی عبارت است از انهدام و مرگ سلولی دائم و غیرقابل برگشت در بخشی از عضله قلب (میوکارد) که به‌علت از بین‌رفتن جریان خون و وقوع یک ایسکمی شدید در آن قسمت از قلب روی می‌دهد. بعد از وقوع سکته قلبی،کاردیومیوسیت‌ها می‌میرند و نکروزه می‌شوند (۱). کاردیومیوسیتهای نکروزه در قلب آسیب‌دیده به‌طور پیش‌رونده‌ای به‌وسیله سلول‌های غیرانقباضی فیبروبلاستی جایگزین می‌شوند و در محل آسیب، بافت اسکار تشکیل می‌گردد. نارسایی قلبی که بعد از سکته قلبی رخ می‌دهد در نهایت ممکن است به مرگ افراد بیانجامد (۲، ۳).

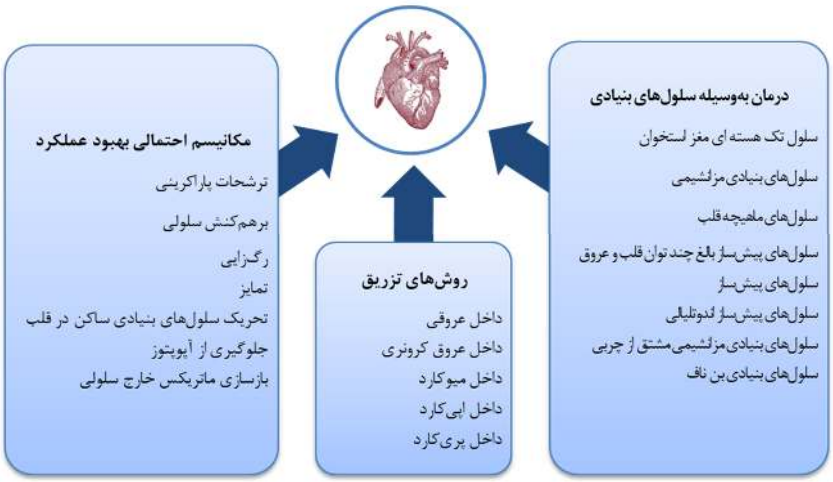
از آن‌جا که عضله قلبی قادر به نوسازی خود به‌طور کامل نمی‌باشد (سلول‌های کاردیومیوسیت آخرین مرحله تمایز سلولی هستند و قادر به تکثیر و تمایز مجدد به میزان زیاد نمی‌باشند)، پس بنابراین پیوند قلب درمان موفقیت‌آمیز و قطعی افراد با مشکلات حاد قلبی بعد از سکته می‌باشد؛ ولی به هرحال این روش هم با مشکلاتی همراه است که اصلی‌ترین آن پیدا کردن دهنده مناسب به جهت پیوند می‌باشد و هم‌چنین مصرف طولانی مدت داروهای سرکوبگر ایمنی خود باعث ایجاد مشکلاتی عدیده می‌شود (۴). بنابراین نیاز است که رویکردهای جایگزینی برای درمان این بیماران مورد توجه قرار گیرند که به‌همین دلایل توجهات به سمت مهندسی بافت قلب و سلول درمانی معطوف شده است (۵). محققین بسیاری در سراسر دنیا در این زمینه مطالعات فراوانی را انجام داده‌اند و می‌توان گفت انواع وسیعی از سلول‌ها برای درمان امتحان شده‌اند. از جمله این سلول‌ها می‌توان به کاردیومیوسیت‌های جنینی و نوزادی، کاردیومیوسیت‌های مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی و بزرگسال، سلول‌های عضله صاف، فیبروبلاست و میوبلاست‌های اسکلتی اشاره نمود. هم‌چنین پیشرفت سریع در زمینه زیست‌شناسی تکوینی و علوم سلولی باعث شناسایی چندین نوع از سلول‌ها گردیده است که پتانسیل حمایت از آنژیوژنزیز و میوژنزیز و یا هر دوی آن‌ها را دارا هستند (۶، ۷). پس می‌توان عنوان کرد که روش درمانی توصیه شده، ترمیم سلولی عضله قلب است. در این روش سلول‌های مورد نظر به نحوی (تزریق داخل عضله قلب، تزریق داخل عروق، انتقال از طریق پچ قلبی و ...) به داخل عضله قلب انتقال می‌یابند و با فراهم کردن شرایط مناسب سعی می‌شود تولید سلول‌های جدید قلبی و رگ‌سازی مجدد در ناحیه آسیب دیده انجام شود (۷) (شکل ۱).

نکته مهمی که باید مورد توجه قرار گیرد، ایجاد تحمل ایمنولوژیک علیه سلول مورد استفاده است که ایده‌آل آن استفاده از سلول اتولوگ می‌باشد تا از ایجاد پاسخ ایمنی فرد میزبان علیه سلول مورد استفاده جلوگیری شود. امروزه استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسال از منابع مختلف بیشتر مورد توجه می‌باشد چون ریسک عدم پذیرش ایمنی و انتقال بیماری کمتری دارند. اوایل سلول‌های بنیادی بزرگسال را فقط از مغز استخوان جدا می‌کردند ولی امروزه

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که علاوه بر مغز استخوان سلول‌های بنیادی بزرگسال را می‌توان از منابع دیگری مثل بافت چربی، پالپ دندان، خون محیطی، مایع آمنیوتیک و سینوویال مفاصل جدا کرد (۸، ۹). البته با بررسی‌هایی که روی سلول‌های بنیادی بزرگسال انجام گرفته است، عملاً آن‌ها هم دارای محدودیت‌هایی می‌باشند. مثلاً سلول‌های بنیادی مزانشیمی فقط می‌توانند باعث رگ‌زایی شوند و لزوماً باعث میوژنزیز نمی‌شوند و همچنین عدم توانایی میوسیت‌های اسکلتی در برقراری ارتباط الکتریکی مناسب با کاردیومیوسیت‌ها از دیگر مشکلات می‌باشد. استفاده از سلول‌های بنیادی قلبی موجود در بافت قلب میزبان می‌تواند راه جایگزینی در بازسازی سیستم قلبی عروقی باشد ولی تعداد اندک و محدود این نوع سلول‌ها نیز خود مانع بزرگی می‌باشد (۹).

تهیه جمعیت سلول‌های موجود در بافت قلبی از جمله میوسیت، فیبروبلاست و سلول‌های عروقی از موارد مهم است که باید مورد توجه قرار گیرد. سلول‌های بنیادی جنینی تنها منبعی از سلول‌ها هستند که به‌طور ذاتی هم خاصیت کاردیوژنیک و هم خاصیت رگ‌زایی را دارند (۷، ۱۰). سلول‌های بنیادی جنینی توانایی تمایز به انواع سلول‌های دیگر را دارند و هم‌چنین می‌توانند در محیط کشت به آسانی تکثیر شوند، منتها استفاده از این سلول‌ها این ریسک را به همراه دارد که ممکن است به‌صورت کنترل‌نشده به رده‌های مختلف سلولی تمایز یابند. اخیراً بحث استفاده از سلول‌های پرتوان القایی نیز مورد توجه واقع شده است. سلول‌هایی که از بافت‌های مختلف انسان گرفته می‌شوند و این امکان را به‌وجود می‌آورند تا سلول‌هایی اتولوگ شبیه به سلول‌های جنینی برای بازسازی بافت قلبی به‌دست آید. در کل برای عملکرد صحیح و مناسب سلول‌های بنیادی برای بازسازی بافت قلبی باید در خلال رسیدن و ارتباط با بافت میزبان کاملاً مورد حمایت و حفاظت قرار گیرند (۱۱).



شکل ۱- تصویر شماتیک از سلول‌های مختلف مورد استفاده در مهندسی بافت قلب، روش پیوند و مکانیسم‌های دخیل درتأثیر درمانی سلول‌های بنیادی

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

استراتژی جستجو

مطالعات و بررسی مقالات در بازه زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۲ و از پایگاه داده‌های پابمد[1] و گوگل اسکالر[2] و یا کلیدواژه‌های مهندسی بافت قلب، سلول‌درمانی، بازسازی قلب، سلول بنیادی انجام شده است.

سلول‌های بنیادی بزرگسال گرفته شده از مغز استخوان شناسایی سلول‌های اجدادی اندوتلیال واقع در خون محیطی (۱۲) و به حرکت درآمدن آن‌ها در پاسخ به ایسکمی (۱۳) و هم‌چنین جداسازی آن‌ها از مغز استخوان (۱۴) باعث شده است که استفاده از این سلول‌ها برای درمان ایسکمی میوکارد مدنظر قرار گیرد. مغز استخوان دارای دو فضای وابسته به هم می‌باشد: قسمت سلول‌های خون ساز و قسمت استروما که حاوی سلول‌های مزانشیمی می‌باشد. در فضای سلول‌های خون‌ساز روزانه حدود ۵۰۰ میلیارد سلول تولید می‌شود که در سیستم گردش خون به کار گرفته می‌شوند (۱۵، ۱۶). قسمت استروما نیز از فیبروبلاست‌ها، سلول‌های چربی، اعصاب و همچنین سیستم عروقی (شبکه‌ای از عروق با دیواره‌های نازک که به وسیله سلول‌های خون‌ساز حمایت می‌شوند) تشکیل شده است.

قسمت سلول‌های خون‌ساز مغز استخوان حاوی جمعیت کثیری از انواع سلول‌ها می‌باشد که در مراحل مختلف رشد خود قرار دارند. برای انجام پیوند، سلول‌های این ناحیه می‌توانند به‌صورت مستقیم از خود مغز استخوان آسپیره شوند و یا به‌صورت غیر مستقیم از خون محیطی جدا شوند. اخیراً از فاکتور تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت‌ها استفاده می‌کنند تا باعث تحریک و به حرکت درآمدن سلول‌ها شود و سپس به وسیله آفرزیس سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی از سیستم گردش خون جدا می‌شوند. معمولاً سلول‌های تک هسته‌ای آسپیره شده از مغز استخوان نیز به وسیله گرادیان چگالی جداسازی می‌شوند. هر دو روش باعث جداسازی جمعیتی هتروژن از سلول‌هایی مثل مونوسیت‌ها، سلول‌های بنیادی خون‌ساز، پیش‌سازهای سلول‌های اندوتلیال می‌گردند (۱۶).

هر دو نوع سلول‌های تک هسته‌ای جداشده از خون محیطی و مغز استخوان یک‌سری از مارکرهای سطحی را بیان می‌کنند که از این مارکرها می‌توان برای جداسازی صحیح سلول‌های اجدادی عروقی استفاده نمود. یکی از این مارکرها CD34 می‌باشد که از مارکرهای اصلی جهت شناسایی سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشد که به‌جهت تأیید هماتوپوئز بعد از Myeloablative Therapy کاربرد دارد (۱۷)، هم‌چنین این مارکر (CD34) توسط سلول‌های اجدادی اندوتلیال موجود در مغز استخوان و خون محیطی نیز بیان می‌شوند (۱۲، ۱۴). مارکر بعدی AC133 می‌باشد که در ارتباط با یک پروتئین غشایی به نام پرومینین-۱ (Prominin-1) می‌باشد و از این مارکر نیز برای جداسازی

[1] Pubmed

[2] Google Scholar

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

و شناسایی سلول‌های خون‌ساز و اندوتلیال استفاده می‌شود (۱۸).

از آن‌جا که سلول‌هایی که مارکرهای CD34 و AC133 را بیان می‌کنند، بخش کوچکی از کل سلول‌های تک هسته‌ای جدا شده از خون محیطی و مغز استخوان را تشکیل می‌دهند. اجرای یک مرحله جداسازی باعث افزایش هموژنیسیته سلول‌ها می‌گردد ولی تعداد مطلق سلول‌های مناسب برای تزریق کاهش پیدا می‌کند. در مدل‌های مختلف حیوانی دارای ایسکمی میوکارد حاد و مزمن نشان داده شده است که استفاده از سلول‌های تک‌هسته‌ای باعث القای آنژیوژنز در مرز ناحیه آسیب دیده، کاهش آپوپتوز میوسیت‌ها و جلوگیری از بازسازی و دیلاتاسیون بطن چپ می‌شوند (۱۴). تمایز مجدد این سلول‌ها به سمت کاردیومیوسیت‌ها بسیار نادر است و در کل اعتقاد بر این است که این سلول‌ها برای عروق زایی نسبت به میوژنز مناسب‌تر می‌باشند (۱۷).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی حدود ۰.۰۰۱ ٪ تا ۰.۰۱ ٪ از کل سلول‌های هسته‌دار را در مغز استخوان یک فرد بالغ را تشکیل می‌دهند ولی به‌راحتی در محیط کشت تکثیر می‌یابند (۱۹). بر خلاف سلول‌های اندوتلیال که تمایز آن‌ها محدود به یک رده سلولی خاص می‌باشد، سلول‌های مزانشیمی به‌راحتی به سلول‌های استخوانی، چربی و غضروف تمایز می‌یابند و احتمال تمایز آن‌ها به میوسیت نیز در محیط درون تنی وجود دارد (۲۰). ماکینو[1] و همکاران برای اولین بار نشان دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان موش تحت تیمار با ۵-آزاسیتیدین (5-AZT) توانایی تمایز به کاردیومیوسیت‌های ضربان‌دار را دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان نیز تحت تیمار با ۵-آزاسیتیدین و در شرایط برون تنی به کاردیومیوسیت‌ها تمایز می‌یابند (۲۱). به‌علاوه با مطالعات بسیاری که روی سلول‌های مزانشیمی انجام گرفته است، به این نتیجه رسیده‌اند که سلول‌های مزانشیمی به‌دلیل فقدان مولکول‌های کمک تحریکی در سطح خود قابلیت عدم شناسایی توسط سیستم ایمنی بدن را دارا می‌باشند (۲۲). خاصیت فرار از سیستم ایمنی به همراه رشد و تکثیر سریع آن‌ها در محیط کشت باعث گردیده است که سلول‌های مزانشیمی گزینه مناسبی برای بازسازی دوباره عروق عضله قلبی به‌حساب آیند. مطالعات پیش‌کلینیکی نشان داده‌اند که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان ایسکمی‌های حاد و مزمن نتایج امیدوار کننده‌ای داشته است و اخیراً هم فاز دوم کارآزمایی بالینی آن نیز به پایان رسیده است. همانند سلول‌های خون ساز و اندوتلیال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز دارای پتانسیل

[1] Makino & et al

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

ایجاد آنژیوژنز بعد از انفارکتوس حاد قلبی می‌باشند. به‌علاوه با خالص‌سازی این سلول‌ها قبل از کشت و تکثیر می‌توان جمعیت سلولی خالص‌تری از سلول‌های مزانشیمی را به‌دست آورد (۲۳). هنوز به این سؤال که آیا سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بدن به سمت کاردیومیوسیت تمایز پیدا می‌کنند یا با میوسیت‌های موجود در بافت قلبی ترکیب می‌شوند، پاسخ قطعی داده نشده است (۲۴). اما آن چیزی که در عمل دیده می‌شود، این است که فارغ از این‌که کدام‌یک از این رویدادها رخ می‌دهد ولی هیچ کدام قابل توجه نمی‌باشند به طوری‌که تا به حال با استفاده از این سلول‌ها در مدل‌های پیش‌کلینیکی هیچ‌گونه بازسازی چشم‌گیری در توده عضلات دیده نشده است. مطالعات کلینیکی هم نشان داده‌اند که تزریق جمعیت سلولی گرفته شده از مغز استخوان فقط باعث افزایش حاشیه‌ای کسر جهشی به میزان ۰ تا ۵ درصد می‌شود (۲۵، ۲۶). اتفاقاتی که بعد از تزریق سلول‌ها روی می‌دهد بیشتر به خاطر ترشح فاکتورهای پاراکرین می‌باشد تا این‌که این سلول‌ها به شکل کاردیومیوسیت‌ها در بیایند و جایگزین آن‌ها در مناطق آسیب‌دیده به‌دلیل ایسکمی شوند. نکته قابل توجه این است که این نوع درمان برای بیماران با ناحیه انفارکتوس بزرگ‌تر مفیدتر از بیماران با ناحیه انفارکتوس کوچک می‌باشد (۲۷). نقش پیشنهادی برای سلول‌های گرفته شده از مغز استخوان به‌عنوان منبعی از فاکتورهای پاراکرین می‌باشد که این فاکتورها به‌صورت پیوسته از سلول‌های گرفت شده ترشح می‌شوند و در نهایت باعث القای رگ‌زایی می‌گردند. در کل این حقیقت وجود دارد که عملکرد قلبی حتی هنگامی‌که رسیدن سلول‌ها به بافت هدف کم باشد هم بهبود پیدا می‌کند (۶).

سلول‌های بنیادی بزرگسال گرفته شده از بافت چربی

بافت چربی حاوی آدیپوسیت‌های بالغ و هم‌چنین دارای یک بخش استرمای عروقی می‌باشد که در این بخش سلول‌های عروقی از جمله سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف و سلول‌های خونی مشاهده می‌شوند، علاوه بر این‌ها جمعیتی از سلول‌های بنیادی نیز در ناحیه سلول‌های عروقی بافت چربی وجود دارند که سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی نامیده می‌شوند. گزارشات متعددی نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی دارای پتانسیل آنژیوژنز می‌باشند (۸) و مشاهده شده است که سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی همانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی وقتی در معرض ۵-آزاسیتیدین قرار می‌گیرند ممکن است به سمت کاردیومیوسیت تمایز پیدا کنند. ولی در کل این نوع تمایز نادر و غیر قابل پیش‌بینی است و برای ساخت یک بافت عضلانی دارای عملکرد، نامناسب و ناکارآمد می‌باشند. به‌هر حال در دسترس‌تر بودن این بافت و جداسازی نسبتاً راحت‌تر سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی باعث شده است که یک منبع جایگزین

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

مناسبی برای سلول‌های دارای خاصیت رگ‌زایی مدنظر قرار گیرند (۲۸).

میوبلاست‌های اسکلتی فرد بالغ

میوبلاست‌های اسکلتی سلول‌های پیش‌ساز عضلات اسکلتی می‌باشند که به نام سلول‌های قمری شناخته می‌شوند و به طور معمول در زیر لایه بازال فیبرهای عضلانی به‌صورت خاموش قرار گرفته‌اند. در زمانی‌که آسیبی به عضلات وارد می‌شود، این سلول‌ها پتانسیل این را دارند که از فاز G0 خارج شده و سیکل سلولی آن‌ها ادامه یابد و در نهایت به سلول‌های عضلانی دارای عملکرد تمایز یابند. میوبلاست‌های اسکلتی به‌دلیل کمتر بودن خطر تومروی شدن، مقاومت بالا در برابر ایسکمی، پتانسیل تکثیر زیاد و دستیابی به میلیون‌ها سلول با یک بیوپسی مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲۹) و هم‌چنین میوبلاست‌های اسکلتی بر خلاف سلول‌های گرفته شده از مغز استخوان و بافت چربی دارای خاصیت میوژنیک می‌باشند و اجزای انقباضی را به‌طور کامل دارا می‌باشند. میوبلاست‌های اسکلتی اولین سلول‌هایی بودند که در این زمینه در سال ۲۰۰۰ به‌عنوان سلول درمانی وارد مرحله کلینیکی شدند (۶).

متأسفانه با انجام مطالعات پیش‌کلینیکی، توانایی میوبلاست‌های اسکلتی در برقراری ارتباط و جفت‌شدن با میوکارد در هاله‌ای از ابهام قرار گرفت. هم‌چنین نتایج کلینیکی هم یک افزایش ریسک ایجاد آریتمی بطنی بعد از تزریق این سلول‌ها را نشان دادند (۳۰). آزمایشات نمونه‌های پاتولوژیک انسانی هم نشان دادند که میوبلاست‌های زنده اغلب توسط بافت فیبروزه احاطه می‌شوند (۳۱) که این موضوع باعث عدم توانایی آن‌ها در عمل پمپ کردن کامل قلب می‌گردد. در مطالعات دیگری دیده شده است که با افزایش بیان پروتئین کانکسین ۴۳ به‌وسیله انتقال ژن در میوسیت‌های اسکلتی باعث بهبود ارتباطات الکتریکی بین منطقه آسیب‌دیده قلب و ناحیه اطراف آن می‌گردد. با این حال باید مطالعات بیشتری از قبیل تکنیک‌های پیچیده‌تر کاشت سلول، کشت‌های مختلف سلولی و رویکردهای جدیدتر مهندسی بافت در این زمینه انجام گیرد (۳۲).

سلول‌های بنیادی جنینی

آزمایش‌های حیوانی نتایج قطعی در مورد پتانسیل تمایز سلول‌های گرفته شده از مغز استخوان به کاردیومیوسیت‌ها را نشان نداند (۶). مطالعات کلینیکی روی انسان هم نشان دادند که منابع سلولی موجود در سیستم گردش خون توانایی جبران کاردیومیوسیت‌های از دست رفته را به تعداد لازم ندارند. به‌علاوه با توجه به مطالعات انجام گرفته محققین به این نتیجه رسیده‌اند که خاصیت رگ‌زایی سلول‌های بنیادی بزرگسال بسیار بیشتر از خاصیت میوژنز است ولی سلول‌های بنیادی جنینی پتانسیل و قابلیت تمایز

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

در هر دو مسیر را دارند (۳۳). در مطالعات اخیر که از محیط‌های بدون سرم برای کشت سلول‌های بنیادی جنینی استفاده کردند توانایی این سلول‌ها در تمایز به سمت کاردیومیوسیت‌ها و دیگر زیر رده‌های سلول‌های قلبی عروقی نشان داده شد (۷). در یک‌سری از مطالعات حیوانی نشان داده شده است که این سلول‌ها توانایی برقراری ارتباط الکتریکی با میوکارد طبیعی بدن را دارند (۱۰، ۳۴). ولی هنوز چندین مشکل در راه استفاده کلینیکی از این سلول‌ها وجود دارد: اول اینکه احتمال تشکیل تراتوما در هنگام استفاده از سلول‌های تمایز نیافته وجود دارد (۳۵). دومین مشکل این است که بعد از کاشت این سلول‌ها در بدن انسان نیاز به داروهای سرکوبگر ایمنی می‌باشد. حال اگر سلول‌های بنیادی جنینی قبل از کاشته شدن به تمایز نهایی خود برسند بالطبع ریسک تشکیل تراتوما از بین می‌رود ولی به هرحال نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشد تا بتوان این سلول‌ها را در کلینیک مورد استفاده قرار داد. در کل استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی انسان در ترمیم و بازسازی بافت قلبی نیازمند پیشرفت در چهار زمینه می‌باشد: (الف) جلوگیری از تشکیل تراتوما (ب) جلوگیری از پاسخ ایمنی میزبان (ج) پیشرفت در پروتکل‌های کشت سلول تا استفاده از هرگونه محصولات حیوانی از بین برود یا به حداقل برسد (د) کنترل مناسب بر روی زنده ماندن، عملکرد، حفظ و نگهداری سلول‌های تلقیح شده (۳۵).

سلول‌های پرتوان القایی

سلول‌های پرتوان القایی یک پدیده‌ای می‌باشند که شاید بتوان با استفاده از آن‌ها تا حدودی مشکل ایجاد پاسخ ایمنی علیه سلول‌های بنیادی جنینی را برطرف نمود. در تکنولوژی پرتوان القایی با فعال کردن یک‌سری از فاکتورهای رونویسی مرتبط با ژن‌های پرتوانی باعث روشن شدن آن ژن‌ها شده و در نتیجه می‌توان برنامه یک‌سری از سلول‌های کاملاً تمایز یافته مثل فیبروبلاست‌های ناحیه درم را تغییر داده و به سلول‌هایی شبیه به سلول‌های بنیادی جنینی تبدیل کرد (۳۶، ۳۷). این فرآیند باعث می‌شود که بتوان رده‌های سلولی اختصاصی خود بیمار را کشت و تکثیر کرد و سپس به صورت اتولوگ در منطقه‌ی آسیب دیده کاشت. اصولاً وارد کردن فاکتورهای رونویسی به داخل سلول‌ها از طریق وکتورهای ویروسی انجام می‌پذیرد ولی امروزه روش‌های غیر ویروسی هم مورد توجه قرار گرفته‌اند. نکته حائز اهمیت این است که کارائی تولید سلول‌های پرتوان القایی با روش‌های غیر ویروسی کلاً پائین می‌باشد (۳۸).

سلول‌های بنیادی بافت قلبی

در ابتدا وجود سلول‌های بنیادی در قلب به صورت ناشناخته و در هاله‌ای از ابهام قرار داشت ولی پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی مهندسی ژنتیک و تکنیک‌هایی مثل روش جداسازی سلول‌های نشان‌دار شده با ماده فلوروسنت (FACS) حضور سلول‌های بنیادی در بافت قلبی ثابت شده

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

است (۳۹). نتایج مطالعات محققین روی جداسازی سلول‌های بنیادی موجود در بافت قلبی بالغ یا در حال رشد کاملاً با هم متفاوت می‌باشد (۴۰). چین[1] و همکاران جمعیتی از سلول‌های islet1+ را از بافت قلب در حال رشد جداسازی کردند که قابلیت تمایز به ساختارهای عروقی و میوسیت‌ها را دارا بودند. به هر حال این سلول‌های islet1+ نیازمند تکثیر در محیط آزمایشگاه هستند تا بتوان از آن‌ها در کلینیک استفاده کرد (۴۱). ماربان[2] و همکاران رویکردهای مختلفی را به جهت تولید کاردیوسفرها از بیوپسی‌های میوکارد به‌کار گرفتند. سلول‌هایی که از این کاردیوسفرها جدا شدند یکسری از پروتئین‌های بنیادی و انقباضی را بیان می‌کردند و نشان داده شد که می‌توان این سلول‌ها را در مدل موشی ناحیه آسیب دیده قلبی کاشت (۴۲). سلول‌های موجود در بافت قلب که C-Kit+ هستند دارای قابلیت پر توانی می‌باشند و قادرند در محیط برون تنی تکثیر یابند. همچنین این سلول‌ها نه فقط می‌توانند به کاردیومیوسیت تمایز یابند بلکه توانایی تمایز به سمت سلول‌های عضلات صاف و سلول‌های اندوتلیال را هم دارند. پیوند این سلول‌ها به مدل انفارکتوس قلبی در موش تائید نمود که قابلیت تمایز به سمت کاردیومیوسیت‌ها را در محیط درون تنی دارا می‌باشند . گروهی از محققان نیز گزارش کردند که در میان سلول‌های قلبی سلول‌هایی هستند که CD31- و Sca1+ می‌باشند و بیشترین پتانسیل کاردیوژنیک را دارا می‌باشند به هر حال تولید تعداد و مقدار کافی و مناسبی از این سلول‌ها هنوز مورد بحث و بررسی می‌باشد (۴۳، ۴۴).

بحث و نتیجه‌گیری

پس از استخراج سلول‌ها و خالص سازی سلول های بنیادی به‌وسیله کشت مجدد در شرایط آزمایشگاهی، سلول را به روش‌های مختلف تلقیح می‌کنند. این کار می‌تواند همراه با انجام پیوند عروق خونی جدید در قلب یا بدون آن انجام گردد. البته درصد بهبود بیمارانی که در آن‌ها پیوند سلولی حین انجام پیوند عروق خونی قلب انجام گرفته بالاتر گزارش شده است. در جدول شماره ۱ مزایا و معایب برخی از سلول‌های رایج در مهندسی بافت قلب آورده شده است.

بیشتر مطالعات کلینیکی از منابع سلولی که خاصیت رگ‌زایی دارند استفاده می‌کنند تا اینکه خاصیت میوژنیک داشته باشد. کاردیومیوسیت‌های تمایز یافته از سلول‌های بنیادی جنینی انسانی تنها منبع خارجی سلول‌های دارای خاصیت میوژنیک به حساب می‌آیند که می‌توانند جایگزین سلول‌های عضلات قلبی شوند. اخیراً با معرفی سلول‌های پرتوان القایی که از سلول‌های سوماتیک بالغ انسان به دست می‌آیند، به‌عنوان منبع دیگری برای سلول‌های دارای خاصیت میوژنیک نام برده می‌شود ولی دستیابی به تعداد کافی و مورد نظر از محدودیت‌های آن‌ها می‌باشد.

[1] Chien

[2] Marban

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

جدول ۱- مزایا و معایب سلول‌های مختلف در ترمیم عضله قلب

سلول	اتولوگ	دسترسی راحت	قابلیت تکثیر بالا	میوژنزیز در قلب	تجربه کلینیکی	خطر استفاده
سلول‌های قلبی جنینی	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
سلول‌های بنیادی جینی	خیر	خیر	بله	بله	خیر	بله
سلول‌های ماهیچه اسکلتی	بله	بله	وابسته به سن	مورد بحث	بله	بله
سلول‌های بنیادی مغز استخوان	بله	بله	وابسته به سن	مورد بحث	بله	بله
سلول های بنیادی مزانشیمی	بله	خیر	وابسته به سن	بله	خیر	بله
سلول‌های بنیادی خون ساز	خیر	بله	بله	مورد بحث	بله	خیر
فیبروبلاست	بله	بله	بله	خیر	خیر	خیر
سلول‌های ماهیچه صاف	بله	بله	بله	خیر	خیر	خیر

فهرست منابع

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019; 40 (3): 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Chen Q-Z, Ishii H, Thouas GA, Lyon AR, Wright JS, Blaker JJ, et al. An Elastomeric Patch Derived from Poly (Glycerol Sebacate) for Delivery of Embryonic Stem Cells to the Heart. *Biomaterials*. 2010; 31 (14): 3885-3893. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.108.
3. Kompa AR, Greening DW, Kong AM, McMillan PJ, Fang H, Saxena R, et al. Sustained Subcutaneous Delivery of Secretome of Human Cardiac Stem Cells Promotes Cardiac Repair Following Myocardial Infarction. *Cardiovascular Research*. 2021; 117 (3): 918-929. doi: 10.1093/cvr/cvaa088.
4. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P, et al. Periprocedural Myocardial Infarction and Injury in Elective Coronary Stenting. *European Heart Journal*. 2018; 39 (13): 1100-1109. doi: 10.1093/eurheartj/ehx799.
5. Chi N-H, Yang M-C, Chung T-W, Chen J-Y, Chou N-K, Wang S-S. Cardiac Repair Achieved by Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells/Silk Fibroin/Hyaluronic Acid Patches in a Rat of Myocardial Infarction Model. Biomaterials. 2012; 33 (22): 5541-5551. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.04.030.
6. Passier R, Van Laake LW, Mummery CL. Stem-Cell-Based Therapy and Lessons from the Heart. *Nature*. 2008; 453 (7193): 322-329. doi: 10.1038/nature07040.

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

7. Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, Roepke TK, Kattman SJ, Kennedy M, et al. Human Cardiovascular Progenitor Cells Develop from a KDR+ Embryonic-Stem-Cell-Derived Population. *Nature*. 2008; 453 (7194): 524-528. doi: 10.1038/nature06894.

8. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine. *Circulation Research*. 2007; 100 (9): 1249-1260. doi: 10.1161/01.RES.0000265074.83288.09.

9. Zhang S, Wang D, Estrov Z, Raj S, Willerson JT, Yeh ET. Both Cell Fusion and Transdifferentiation Account for the Transformation of Human Peripheral Blood CD34-Positive Cells into Cardiomyocytes in vivo. *Circulation*. 2004; 110 (25): 3803-3807. doi: 10.1161/01.CIR.0000150796.18473.8E.

10. Caspi O, Lesman A, Basevitch Y, Gepstein A, Arbel G, Habib IHM, et al. Tissue Engineering of Vascularized Cardiac Muscle from Human Embryonic Stem Cells. *Circulation Research*. 2007; 100 (2): 263-272. doi: 10.1161/01.RES.0000257776.05673.ff.

11. Hunt JA. Materials in a Cellular World. *Nature Materials*. 2008; 7 (8): 617-618. doi: 10.1038/nmat2242.

12. 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): 964-966. doi: 10.1126/science.275.5302.964.

13. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, et al. Ischemia- and Cytokine-Induced Mobilization of Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells for Neovascularization. *Nature Medicine*. 1999; 5 (4): 434-438. doi: 10.1038/7434.

14. Kocher A, Schuster M, Szabolcs M, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of Ischemic Myocardium by Human Bone-Marrow-Derived Angioblasts Prevents Cardiomyocyte Apoptosis, Reduces Remodeling and Improves Cardiac Function. *Nature Medicine*. 2001; 7 (4): 430-436. doi:10.1038/86498.

15. Taichman RS. Blood and Bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood*. 2005; 105 (7): 2631-2639. doi: 10.1182/blood-2004-06-2480.

16. Berardi AC, Wang A, Levine JD, Lopez P, Scadden DT. Functional Isolation and Characterization of Human Hematopoietic Stem Cells. *Science*. 1995; 267 (5194): 104-108. doi: 10.1126/science.7528940.

17. Martin-Henao G, Picon M, Amill B, Querol S, Gonzalez J, Martinez C, et al. Isolation of CD34+ Progenitor Cells from

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

Peripheral Blood by Use of an Automated Immunomagnetic Selection System: Factors Affecting the Results. *Transfusion*. 2000; 40 (1): 35-43. doi: 10.1046/j.1537- 995.2000.40010035.x.

18. Shmelkov SV, Clair RS, Lyden D, Rafii S. AC133/CD133/Prominin-1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2005; 37 (4): 715-719. doi: 10.1016/j.biocel.2004.08.010.

19. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal Stem Cells and Their Potential as Cardiac Therapeutics. *Circulation Research*. 2004; 95 (1): 9-20. doi: 10.1161/01.RES.0000135902.99383.6f.

20. 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 (6983): 668-673. doi: doi.org/10.1038/nature02460.

21. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes Can be Generated from Marrow Stromal Cells in Vitro. The Journal of Clinical Investigation. 1999; 103 (5): 697-705. doi: 10.1172/JCI5298.

22. Aggarwal S, Pittenger MF. Human Mesenchymal Stem Cells Modulate Allogeneic Immune Cell Responses. *Blood*. 2005; 105 (4): 1815-1822. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.

23. Martens TP, See F, Schuster MD, Sondermeijer HP, Hefti MM, Zannettino A, et al. Mesenchymal Lineage Precursor Cells Induce Vascular Network Formation in Ischemic Myocardium. Nature Clinical Practice *Cardiovascular Medicine*. 2006; 3 (1): S18-S22. doi: 10.1038/ncpcardio0404.

24. Schulze M, Belema-Bedada F, Technau A, Braun T. Mesenchymal Stem Cells are Recruited to Striated Muscle by NFAT/IL-4-Mediated cell Fusion. *Genes & Development*. 2005; 19 (15): 1787-1798. doi: 10.1101/gad.339305.

25. Assmus B, Honold J, Schächinger V, Britten MB, Fischer-Rasokat U, Lehmann R, et al. Transcoronary Transplantation of Progenitor Cells After Myocardial Infarction. New England *Journal of Medicine*. 2006; 355 (12): 1222-1232. doi: 10.1056/NEJMoa051779.

26. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, et al. Intracoronary Bone Marrow–Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355 (12): 1210-1221. doi: 10.1056/NEJMoa060186.

27. Schächinger V, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Bone-Marrow-Derived Progenitor Cell Therapy in Need of Proof of Concept: Design of the REPAIR-AMI

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

Trial. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2006; 3 (1): S23-S28. doi: 10.1038/ncpcardio0441.

28. Planat-Benard V, Menard C, André M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo J-M, et al. Spontaneous Cardiomyocyte Differentiation from Adipose Tissue Stroma Cells. *Circulation Research*. 2004; 94 (2): 223-229. doi: 10.1038/ncpcardio0441.

29. Menasché P. Skeletal Myoblast for Cell Therapy. *Coronary Artery Disease*. 2005; 16 (2): 105-110. doi: 10.1097/00019501-200503000-00005.

30. Léobon B, Garcin I, Menasché P, Vilquin J-T, Audinat E, Charpak S. Myoblasts Ttransplanted into Rat Infarcted Myocardium are Functionally Isolated from their Host. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100 (13): 7808-7811. doi: 10.1073/pnas.1232447100.

31. 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 (12): 1748-1755. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547810.

32. Roell W, Lewalter T, Sasse P, Tallini YN, Choi B-R, Breitbach M, et al. Engraftment of Connexin 43-Expressing Cells Prevents Post-Infarct Arrhythmia. *Nature*. 2007; 450 (7171): 819-824. doi: 10.1038/nature06321.

33. Murry CE. Cardiac Aid to the Injured but not the Elderly?. *Nature medicine*. 2007; 13 (8): 901-902. doi: 10.1038/nm0807-901.

34. Van Laake LW, Passier R, Doevendans PA, Mummery CL. Human Embryonic Stem Cell–Derived Cardiomyocytes and Cardiac Repair in Rodents. *Circulation Research*. 2008; 102 (9): 1008-1010. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175505.

35. Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, Virag JA, Ware CB, Masino A, et al. Transplantation of Undifferentiated Murine Embryonic Stem cells in the Heart: Teratoma Formation and Immune Response. *The FASEB Journal*. 2007; 21 (7): 1345-1357. doi: 10.1096/fj.06-6769com.

36. Aoi T, Yae K, Nakagawa M, Ichisaka T, Okita K, Takahashi K, et al. Generation of Pluripotent Stem Cells from Adult Mouse Liver and Stomach Cells. *Science*. 2008; 321 (5889): 699-702. doi: 10.1126/science.1154884.

37. Park I-H, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, et al. Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell*. 2008; 134 (5): 877-886. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.041.

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

38. Gonzalez F, Monasterio MB, Tiscornia G, Pulido NM, Vassena R, Morera LB, et al. Generation of Mouse-Induced Pluripotent Stem Cells by Transient Expression of a Single Nonviral Polycistronic Vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106 (22): 8918-8922. doi: 10.1073/pnas.0901471106.

39. Kannan S, Miyamoto M, Lin BL, Zhu R, Murphy S, Kass DA, et al. Large Particle Fluorescence-Activated Cell Sorting Enables High-Quality Single-Cell RNA Sequencing and Functional Analysis of Adult Cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2019; 125 (5): 567-569. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315493.

40. Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA, Khalil H, Johansen AKZ, Schwanekamp JA, et al. An Acute Immune Response Underlies the Benefit of Cardiac Stem Cell Therapy. *Nature*. 2020; 577 (7790): 405-409. doi: 10.1038/s41586-019-1802-2.

41. Laugwitz K-L, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S, et al. Postnatal isl1+ Cardioblasts Enter Fully Differentiated Cardiomyocyte Lineages. *Nature*. 2005; 433 (7026): 647-653. doi: 10.1038/nature03215.

42. Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare J, Messina E, et al. Regenerative Potential of Cardiosphere-Derived Cells Expanded from Percutaneous Endomyocardial Biopsy Specimens. *Circulation*. 2007; 115 (7): 896-908. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209.

43. Pawani H, Bhartiya D. Pluripotent Stem Cells for Cardiac Regeneration: Overview of Recent Advances & Emerging Trends. *The Indian journal of Medical Research*. 2013; 137 (2): 270.

44. Zlabinger K, Spannbauer A, Traxler D, Gugerell A, Lukovic D, Winkler J, et al. MiR-21, MiR-29a, GATA4, and MEF2c Expression Changes in Endothelin-1 and Angiotensin II Cardiac Hypertrophy Stimulated Isl-1+ Sca-1+ c-kit+ Porcine Cardiac Progenitor Cells In Vitro. *Cells*. 2019; 8 (11): 1416. doi: 10.3390/cells8111416.

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]

Stem Cells: prospects for cardiac regeneration

an overview

Alireza Rezapour [1], Seyed Mohammad Amin Haramshahi [2], Sepideh Musazadeh [3], Arezoo Mehrabi [3], Jafar Kiani [4], Vahid Hosseinpour Sarmadi [2*], Maziar Malekzadeh Kebria [3], Hamideh Valizadeh [3], Peiman Brouki Milan [5, 6*]

1. Assistant Professor, Department of Tissue Engineering, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
2. Assistant Professor, Department of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. PhD Student in Tissue Engineering, Department of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Associate Professor, Department of Molecular Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Associate Professor, Cellular and Molecular Research Centre, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Associate Professor, Department of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[*] Corresponding Authors: Peiman Brouki Milan, Email: brouki.p@iums.ac.ir; Vahid Hosseinpour Sarmadi, Email: vahidsarmadi@gmail.com

Abstract

The main approach of cardiac tissue engineering is the repair and reconstruction of the affected area to prevent heart failure following a heart attack. To replace necrotic cardiomyocytes and damaged extracellular matrix after a heart attack, heart tissue engineers have focused on different strategies to improve the affected areas. Current approaches for cardiac tissue engineering that have been studied include: the transplantation of cells without using any carriers or in combination with scaffolding (cardiac patch) and their injection at the site of injury, implantation of tissue grafts and also the host cells are stimulated to move to the site of injury. The main aim of all these approaches is to replace the lost cells and restore the function of the heart tissue. In all methods, cells play an essential role in tissue regeneration. Other factors, such as scaffolding, cell culture medium and the route of cell injection and implantation may increase the potential for heart muscle repair.

Keywords: Tissue Engineering, Cell-and Tissue-Based Therapy, Heart Diseases, Stem Cells.

[Downloaded from rsj.iums.ac.ir on 2024-07-17]