



مقاله مروری

استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان سکته قلبی

ماریا ظهیری^۱، شیمیا پرویز^{۲*}، سید جواد حسینی^۳

۱- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر، بوشهر، ایران

۲- گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

۳- گروه بیوتکنولوژی، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج فارس، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۲/۲۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۰۲

چکیده

در چند دهه‌ی گذشته تحقیقات قابل توجهی در جهت درمان بیماری‌های ایسکمیک قلبی (سکته) انجام شده است. باوجوداینکه درمان‌های دارویی و دستگاه‌های درمانی، باعث بهبود تغییرات نامطلوب قلبی و کاهش میزان مرگ‌ومیر در نارسایی قلبی می‌شوند؛ اما هیچ‌کدام قادر به بازسازی بافت قلبی آسیب‌دیده نیستند. ازاین‌رو، درمان‌های بر پایه‌ی سلول‌های بنیادی، به‌عنوان روش‌های جدیدی برای بازسازی صحیح بافت قلبی به شمار می‌روند. از آنجایی‌که کاهش سلول‌های ماهیچه‌ای قلبی در آغاز فرآیند سکته‌ی قلبی به‌عنوان محرکی برای بازسازی ماهیچه‌ی قلبی عمل می‌کند، توانایی جایگزینی این سلول‌ها با سلول‌های همتای سالمشان، درمان مؤثری برای بسیاری از انواع بیماری‌های قلبی و عروقی به شمار می‌رود. در این مطالعه‌ی مروری، به بررسی پیشرفت‌های ایجادشده در درمان سکته‌ی قلبی از طریق سلول درمانی می‌پردازیم.

کلمات کلیدی: سلول‌های بنیادی، سکته قلبی، سلول درمانی

مقدمه

اسکار کلاژنی جایگزین خواهد شد (۴) در نتیجه، برای درمان موفق سکته‌ی قلبی، به نجات سلول‌های در حال مرگ و بازسازی رگ‌های خونی و بافت‌های قلبی نیاز است (۱). باوجود پیشرفت‌های درمانی اخیر در داروها و جراحی، این موارد در حال حاضر تنها پیشرفت بیماری را به تأخیر می‌اندازند و روند نارسایی قلبی را متوقف نمی‌کنند و درنهایت ما را به پیوند قلب که آخرین گزینه‌ی درمانی باقی‌مانده است می‌رسانند (۶) که با توجه به کمبود همیشگی قلب اهدایی باید به دنبال جایگزین مناسبی برای درمان بود. طبق تحقیقات انجام‌شده، سلول‌های بنیادی به‌عنوان یک کاندید امیدبخش برای درمان بیماری‌های ایسکمیک قلب محسوب می‌شوند، زیرا این سلول‌ها منبع نامحدودی از سلول‌های قلبی، سلول‌های اندوتلیال و انواع دیگر سلول‌های تمایز یافته برای استفاده در تمام مراحل ترمیم محسوب می‌شوند (۷).

سلول درمانی

حدود ۱۲۸ میلیون نفر در دنیا از بیماری‌های مزمن، تحلیل برنده و حاد رنج می‌برند که درمان‌های بر پایه‌ی سلول‌های

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است (۱). به‌طوری‌که در اروپا مسئول ۴۵ درصد کل مرگ‌ومیر محسوب می‌شود (۴۹٪ زنان و ۴۰٪ مردان) (۲). در کشور ما نیز این بیماری از شایع‌ترین عوامل مرگ‌ومیر محسوب شده و هرساله حدود ۶/۳ میلیون نفر مبتلا به بیماری قلبی و عروقی فقط در بیمارستان‌های تحت پوشش وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی بستری می‌شوند که این میزان، حدود ۴۶ درصد مرگ‌ها را به خود اختصاص داده است (۳). در سکته قلبی، انسداد عروق کرونر منجر به مرگ بیش از یک میلیارد سلول قلبی می‌شود (۴) که پیامد آن، آسیب بافت قلب، عملکرد بد بطنی، و نارسایی قلبی است. از آنجایی‌که قلب پستانداران بالغ برخلاف مهره‌داران پایین‌تر (۵)، ظرفیت احیاکنندگی ناچیزی دارد؛ سکته‌ی قلبی شدید موجب از دست دادن تعداد زیادی از سلول‌های عضله قلب می‌شود که توسط یک

*نویسنده مسئول: شیمیا پرویز، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه

Email: Shshahab5@gmail.com

خلیج فارس، بوشهر، ایران

https://orcid.org/0000-0002-5843-5352

بنیادی امید بزرگی برای درمان بسیاری از این بیماری‌ها محسوب می‌شود. سلول‌های بنیادی می‌توانند یک منبع تجدید پذیر برای درمان بیماری‌هایی مانند سرطان، دیابت، آسیب نخاعی، سکنه مغزی، سوختگی، بیماری‌های قلبی، آرتروز و آرتريت روماتوئید و هر نوع بیماری تحلیل رونده و صعب‌العلاج باشند (۸) زیرا فرصتی بزرگ برای بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده را ایجاد می‌کنند (۹). اولین تحقیقات روی سلول‌های بنیادی در سال ۱۹۶۰ میلادی انجام گرفت (۱۰).

در حوزه‌ی پزشکی بازساختی و ترمیم بافت، برای درمان بیماری‌ها، از شیوه‌هایی برای تحریک توانایی طبیعی بدن برای ترمیم خودش استفاده می‌شود که در نهایت موجب بازگشت کامل عضو و عملکرد طبیعی بدن می‌شود. این فرآیند را می‌توان از طریق انتقال سلول‌های بنیادی کشت‌شده از یک دهنده (آلوژنیک یا اگزوژنیک) و از دو روش انجام داد:

۱- استفاده از مسیر اتولوگ یا درون‌زا که در آن از سلول‌های بنیادی درون بدن خود بیمار استفاده می‌شود.

۲- از طریق پیوند اندام‌های رشد یافته از سلول‌های بنیادی در آزمایشگاه (مهندسی بافت) (۱۱).

از عوامل مؤثر در این فرآیند برای تولید فراورده‌های سلولی، می‌توان خلوص، ظرفیت، ثبوت محصول و پارامترهای مربوط به بیمار (سن، جنس، تحرک و درمان‌های هم‌زمان) را نام برد (۱۲). همچنین نشان داده‌شده که درمان هم‌زمان با آنتی‌اکسیدان‌ها، سرکوبگرهای سیستم ایمنی و فاکتورهای رشد می‌توانند مدت زنده ماندن سلول‌های بنیادی و قدرت تأثیرات درمانی آن‌ها را افزایش دهند (۱۳).

نقش سلول درمانی در درمان سکنه‌ی قلبی؛ شامل افزایش ضخامت دیواره‌ی انفراکت شده، بهبود حجم انفراکت در بطن چپ، کاهش حجم پایان سیستولی در بطن چپ، افزایش کسر جهشی بطن چپ و القای رگ‌زایی جدید است (۱۴).

مروری بر سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای با توانایی تکثیر و تولید سلول‌های تمایز یافته هستند. مغز استخوان منبع اصلی دو نوع از این سلول‌ها به نام سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی مزانشیمی به شمار می‌رود (۱۶).

سلول‌های بنیادی پرتوان فعلی و تکنیک‌های تمایز قلبی، قادر به تولید سلول‌های قلبی شبه جنینی هستند؛ هنوز جداسازی سلول‌های ماهیچه‌ای قلبی بطنی خالص مبحثی چالش‌برانگیز است (۱۸).

دسته‌ی سوم سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی^۵ (MSCs) می‌باشند که می‌توانند به تعداد زیادی از سلول‌هایی که در خانواده‌های مرتبط به هم هستند تمایز یابند.

⁵ Induced pluripotent stem cells

⁶ Multipotent stem cells

¹ Mesenchymal stem cells

² Totipotent stem cells

³ Pluripotent stem cells

⁴ Embryonic stem cells

فاکتورهای رونویسی Oct3/4, Sox2, c-Myc و Klf4 سلول‌های بنیادی پرظرفیتی‌ای که مشابه ESC هستند، از بافت پوست بالغ انسان به دست می‌آیند. iPSC‌های انسانی (hiPSCs) در مورفولوژی، تکثیر، آنتی‌ژن‌های سطحی، بیان ژن، وضعیت اپی ژنتیک ژن‌های خاص پرظرفیتی و فعالیت تلومراز مشابه ESC‌های انسانی هستند (۲۳) و مانند ESC‌ها، iPSC‌ها نیز می‌توانند به تمام سه لایه‌ی زایا تمایز یابند. علی‌رغم اینکه iPSCs به دلیل نداشتن مسائل اخلاقی و ایمونولوژیکی بر ESCs ارجحیت دارد، نگرانی‌ها در مورد بی‌خطر بودن استفاده از این سلول‌ها، کاربرد بالینی‌شان را محدود کرده است (۲۲).

۲- سلول‌های بنیادی بالغ^{۱۱} (ASCs)

سلول‌های بنیادی بالغ، از انواع MSCs هستند که با توانایی بازسازی خود، در سراسر بدن مانند عضله اسکلتی، سلول‌های پیش ساز مشتق از مغز استخوان، بافت چربی، بند ناف، مایع آمنیوتیک و سلول‌های بنیادی قلبی وجود دارند و قابلیت گسترده‌ای برای تجدید و جایگزینی مداوم سلول‌های از دست‌رفته، جهت ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده در بدن به صورت روزانه دارند.

درزمینه‌ی بیماری‌های قلبی و عروقی، بسیاری از مطالعات پیش بالینی نشان داده‌اند که همه‌ی سلول‌های بنیادی بالغ قادر به تمایز به سلول‌های قلبی و عروقی هستند و دیگر مزیت آن‌ها این است که برای پیوند نیازی به سرکوب سیستم ایمنی نیست. همچنین امکان استفاده از هردو گروه سلولی اتولوگ و آلوژن وجود دارد (۶). مطالعات انجام‌شده در مدل‌های حیوانی سکنه‌ی قلبی گزارش کرده‌اند که عوامل پاراکرین آزادشده از سلول‌های بنیادی بالغ پیوند زده‌شده، توسط چند فرآیند به بهبود عملکرد قلب کمک می‌کنند. این فرایندها شامل تقویت رگ زایی بافت آسیب‌دیده، کاهش التهاب، کاهش فیبروز و تشکیل اسکار و همچنین حفاظت سلول‌های قلبی از آپوپتوز است. این عوامل همچنین ترمیم درونی را توسط فعال‌سازی سلول‌های بنیادی قلبی تحریک می‌کنند (۶).

دراین‌بین، سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان^{۱۲} (BMCs) و MSCs به‌صورت گسترده‌ای در مطالعات بالینی

دسته پنجم، سلول‌های بنیادی الیگوظرفیتی^۷ هستند که فقط به تعداد کمی از سلول‌ها مثل لنفوتیدها یا میلوئیدها تمایز می‌یابند.

دسته ششم سلول‌های بنیادی تک‌ظرفیتی^۸ می‌باشند که فقط یک دسته‌ی سلولی (خودشان) را می‌توانند تولید کنند و این ویژگی خود بازسازی، آن‌ها را از سلول‌های غیر بنیادی متمایز می‌کند (مانند سلول‌های بنیادی عضلانی) (۱۶).

تأثیر منابع سلولی مختلف بر درمان سکنه‌ی قلبی

انتخاب‌های مختلفی برای پزشکان، جهت پیوند سلول به قلب وجود دارد که بسته به نوع سلول موردنظر؛ مراحل مختلفی برای جداسازی، گسترش و تحویل سلول‌ها در نظر گرفته می‌شود. به‌هرحال، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف، باید در جمعیت سلولی آماده‌شده برای پیوند حضورداشته باشند (۱۹). در ادامه به بررسی تأثیر انواع سلول‌های بنیادی در درمان سکنه‌ی قلبی می‌پردازیم:

۱- سلول‌های بنیادی پرظرفیتی (PSCs)

۱-۱ سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)

طی بررسی‌های انجام‌شده، ESCs می‌توانند به رده‌ی قلبی تمایز پیدا کرده و عملکرد قلبی نشان دهند و از آنجایی که تعداد زیادی از سلول‌ها در منطقه‌ی انفارکت نیاز است، ظرفیت تکثیرشان را افزایش دهند. تمایز درون آزمایشگاهی ESCs برای رده‌های سلولی موش و انسان بهینه‌سازی شده و برخی روش‌ها بر روی رده‌های موشی و برخی بر روی رده‌ی انسانی کار کرده‌اند (۲۰). به‌علاوه طی بررسی‌های انجام‌شده، اثبات‌شده که استفاده از ژلاتین، آگاروز و ریزذرات^۹ مبتنی بر PLGA^{۱۰} با توده‌های سلولی استفاده‌شده برای تمایز، بیان ژنی را در این سلول‌ها افزایش می‌دهند (۲۱).

۲-۱ سلول‌های پرظرفیتی القایی (iPSCs)

سلول‌های بنیادی القایی، سلول‌های بنیادی بالغ نیستند، اما از برنامه‌ریزی دوباره‌ی سلول‌های بالغ (مانند سلول‌های اپی تلیال) که منجر به تولید سلول‌های پرظرفیتی می‌شود ایجادشده‌اند (۲۲). با استفاده از برنامه‌ریزی مجدد ژنتیکی با

^{۱۱} Adult stem cells

^{۱۲} Bone marrow mesenchymal stem cells

^۷ Oligopotent stem cells

^۸ Unipotent stem cells

^۹ Microparticles

^{۱۰} Poly(lactic-co-glycolic acid)

حاضر، سلول‌های $CD34^+$, $c\text{-Lin-c-kit}^+$, $CD133^+$, $CD133^-$ و $Sca1^+$ و kit^+ برای بازسازی قلبی مناسب هستند (۱۹). گذشت حدود نیم قرن از استفاده‌ی موفقیت‌آمیز سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs)، منجر به ترغیب تلاش برای استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان مشکلات بالینی مختلفی شامل: آسیب ماهیچه‌ی قلب بعد از انفارکتوس قلبی، مغز پس از سکته‌ی مغزی، نخاع پس از آسیب مکانیکی، دژنراسیون وابسته به سن ماکولا، دیابت، سوختگی‌های گسترده پوست، کبد آسیب‌دیده و بیماری پارکینسون است؛ اما متأسفانه نتایج بالینی پیوندهای هماتوپویتیک در سلول درمانی تا حدی ناامیدکننده بوده و نتایج مختلف دلگرم‌کننده که در آزمایش‌های حیوانی گزارش شده‌اند، در انسان تجویز نشده‌اند (۲۷).

۲-۳ سلول‌های بنیادی قلبی

طی بررسی‌های انجام‌شده، حضور یک جمعیت دارای قابلیت خود بازسازی، همسان‌سازی یا تکثیر و چند ظرفیتی از سلول‌ها در قلب که توسط سیگنال دهی پاراکرین در زمان سکنه القا می‌شوند، به اثبات رسیده است (۱۹). ماهیچه‌ی قلبی بالغ، محل حضور جمعیتی از سلول‌های بنیادی قلبی چندتوان (CSCs) است که قادرند در شرایط تحریک مناسب، به سلول‌های ماهیچه‌ای قلبی و عروقی جدید تبدیل شوند. فاکتورهای رشد مختلف و سایتوکاین‌ها؛ بقا، تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌ها را کنترل می‌کنند و نقش مهمی در ترمیم قلبی مانند بهبود رگ زایی، بقای سلول‌های ماهیچه‌ای قلبی و کاهش فیبروز دارند (۲۸).

به دلیل توانایی تمایز سلول‌های بنیادی قلبی به سلول‌های قلبی و سایر انواع سلولی کمکی مانند سلول‌های اندوتلیوم و سلول‌های ماهیچه‌ی صاف رگ‌ها (۲۹)، امید است که چنین سلول‌هایی بتوانند به‌عنوان یک منبع درمانی سلولی اتولوگ برای ترمیم و بازسازی قلبی مورد استفاده قرار گیرند (۶). با این حال، این سلول‌ها نمی‌توانند بر از دست دادن موضعی سلول‌ها بعد از یک سکنه غلبه کنند. نرخ بازسازی این سلول‌ها، از ۱ درصد در سال، در سن ۲۵ سالگی، تا ۰/۴۵ درصد در ۷۵ سالگی کاهش می‌یابد (۱۹).

۲-۴ سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSCs)

MSCs ها توانایی تمایز به چندین خانواده سلولی از جمله

استفاده‌شده‌اند، با این وجود، سلول‌های بنیادی قلبی (CSCs) و سلول‌های مشتق شده از انواع سلولی قلبی و عروقی نیز به‌عنوان امیدی در این زمینه محسوب می‌شوند (۲۴).

۱-۲ سلول‌های بنیادی بالغ ماهیچه‌ای (مایوبلاست)

مایوبلاست‌های ماهیچه‌ای (سلول‌های ماهواره‌ای) به‌صورت یک جمعیت سلولی در عضلات غیر قلبی وجود دارند. این سلول‌ها می‌توانند به رده‌های مختلف سلولی مانند استخوان، غضروف و چربی تمایز یابند و توسط مارکر $Pax7^{13}$ شناسایی می‌شوند (۱۹). به‌تازگی جمعیت‌های سلولی غیر ماهواره‌ای $CD34^+$, $CD45^-$ و $Sca1^-$ از ماهیچه‌ی اسکلتی گرفته‌شده‌اند که در محیط کشت آزمایشگاهی، ضربان ریتمیک مشابه سلول‌های قلبی را نشان می‌دهند.

طی یک بررسی انجام‌شده، زمانی که سلول‌های مایوبلاست غیر ماهواره‌ای به موش بالغ پیوند زده شدند، تمایز مستقیم به بافت قلبی را نشان دادند (۲۵). سلول‌های ماهواره‌ای، مقاومت به ایسکمی در بدن، زمان نگهداری بیشتر و میزان بقای بالاتری را نشان داده‌اند. همچنین مناسب بودن مایوبلاست‌های اتولوگ گسترش‌یافته در شرایط آزمایشگاهی برای تشکیل ماهیچه‌ی زنده در آسیب شدید میوکارد نیز اثبات شده است. ماهیت اتولوگ سلول‌های ماهواره‌ای همراه با فواید ساختاری این سلول‌ها، آن‌ها را نمونه‌ی مناسبی برای پیوند کرده است. با این وجود به دلیل عدم تمایز مستقیم، هنوز شک بر این که آیا این سلول‌ها فقط مزایای ساختاری دارند و نمی‌توانند بافت قلبی جدید را تشکیل دهند یا نه، باقی ست (۱۹). افزون بر این مسائل دیگری هم در مورد این نوع پیوند وجود دارد، از جمله اینکه مطالعات نشان داده‌اند که این سلول‌ها، پیوند کم با مرگ بیش از ۹۰ درصد سلول‌های تزریق‌شده در روزهای ابتدایی را نشان داده‌اند و همچنین تعداد بالایی از سلول‌ها (۶۰۰ تا ۸۰۰ میلیون سلول) زمانی که پیوند زده شدند، آریتمی داده‌اند (۲۶).

۲-۲ سلول‌های بنیادی بالغ مشتق از مغز استخوان و خون

این سلول‌ها به‌عنوان تأمین‌کننده‌ی مجموعه‌ی کاملی از سلول‌ها در رده‌ی هماتوپویتیک، سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی و رده‌های مختلف دیگر شناخته‌شده‌اند که از بین جمعیت‌های

¹³ Paired box protein

بررسی‌های انجام‌شده در مورد بیماری‌های قلبی و عروقی، MSCها به دلیل ظرفیت تمایز به سلول‌های اندوتلیال، شرکت در ایجاد عروق خونی جدید در بافت‌های ایسکمیک و تقویت فعالیت سلول‌های قلبی ساکن، یک نوع امیدوارکننده سلولی در درمان سکته‌ی قلبی به شمار می‌روند (۱۲). البته ترکیبی از دو نوع سلول با تعامل مثبت نیز می‌تواند یک روش نوین درمانی باشد. همچنان که در یک مدل خوکی سکته‌ی قلبی، تأثیر مثبت ترکیبی از سلول‌های بنیادی قلبی انسان و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) انسان به اثبات رسیده و نشان داده‌شده که ترکیب دو نوع سلولی در کاهش اندازه‌ی انفارکت و بازگردانی عملکرد قلبی مؤثرتر از تنها یک نمونه‌ی سلولی است (۳۶).

تفاوت‌های بین‌گونه‌ای در بیولوژی MSCs

باوجوداینکه تمام MSCهای گرفته‌شده از گونه‌های مختلف جانداران، قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی را دارند و مارکرهای MSC مشترکی را نشان می‌دهند، اما بیان متغیر آن‌ها بین گونه‌های مختلف گزارش شده است. برای مثال درحالی که سرکوب سیستم ایمنی توسط MSCهای گرفته‌شده از انسان یا میمون توسط ایندول آمین ۲ و ۳ دی اکسیژناز انجام می‌شود، مکانیسم‌های مولکولی سرکوب سیستم ایمنی در MSCهای موش، از نیتریک اکساید استفاده می‌کند. همچنین موانع مختلفی ناشی از مشکل سیستم ایمنی در آزمایش‌های پیوند غیرخودی و پیوند MSCها از گونه‌ای به گونه‌ی دیگر وجود دارد که توسعه‌ی تغییرات ژنتیکی، غلبه بر این موانع را تضمین می‌کند (۳۲).

توان یا قدرت ساخت ماهیچه قلبی در MSCهای به‌دست‌آمده از منشأهای متفاوت

نشان داده‌شده که MSCها تقریباً در تمام بافت‌های بدن و به‌طور عمده در فضاهای دور عروقی، قرار دارند که می‌توانند بنا به کاربرد درمانی، از بافت‌های بالغ مختلف مانند خون محیطی، بافت چربی، مغز استخوان و نوزادی (بند ناف، آمنیون، خون بند ناف و جفت) به دست آیند (۳۷). اگرچه مغز استخوان، منبع اصلی MSCها در بدن است، اما شایستگی انتخاب به‌عنوان یک منبع دوام‌پذیر را ندارد، زیرا امکان بالایی برای عفونت و ویروسی داشته و با افزایش سن، کاهش اساسی در میزان استخراج آن به وجود می‌آید. همچنین استخراج MSCها از مغز استخوان یک روش تهاجمی است که درد وسیعی در بیماران ایجاد می‌کند و می‌تواند باعث عفونت شود (۳۷). ازاین‌رو MSCهای مشتق از خون

استخوان، عصب، غضروف و کبد را دارند. این سلول‌ها با اسامی دیگری از قبیل سلول‌های فیبروبلاستی تشکیل‌دهنده‌ی کلونی، سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اجدادی مزانشیمی و سلول‌های استرومایی مغز استخوان نیز خوانده‌شده‌اند. اخیراً پژوهشگران، نام MSCs را به سلول‌های پیام‌رسان دارویی، تغییر داده‌اند که بیانگر این است که این سلول‌ها به‌عنوان داروخانه‌هایی در بدن عمل می‌کنند (۳۰).

به‌طورکلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به‌عنوان یک منبع ایده‌آل برای سلول درمانی، ژن‌درمانی و به‌عنوان ابزاری برای درمان بیماری‌های مادرزادی محسوب می‌شوند (۱۵) زیرا دارای مزایای بسیاری هستند: به‌آسانی برداشت می‌شوند، قابلیت کشت و ذخیره‌سازی دارند، می‌توانند به شیوه‌های مختلف عمل کنند، قابلیت تحریک سیستم ایمنی را ندارند و دارای محدودیت‌های اخلاقی نیز نیستند (۳۱). این سلول‌ها به‌وسیله‌ی خواص چسبندگی سلول‌ها به ظرف محیط کشت پلاستیکی در شرایط کشت استاندارد، ظرفیت تمایز به استئوبلاست‌ها، آدیپوسیت‌ها و کندروبلاست‌ها در شرایط درون آزمایشگاهی، بیان شاخص‌های سطحی معمول (CD29، CD44، CD105، CD90، CD73، CD166) و فقدان مارکرهای CD45، CD34، CD14، یا CD11b، CD79α یا CD19 و مولکول‌های سطحی HLA-DR شناسایی می‌شوند (۳۲). برخلاف سایر درمان‌های بر پایه سلول‌های بنیادی، MSCs نیاز به تمایز به نوع سلولی بالغ پیشین برای استفاده ندارند و همچنین دارای توانایی لانه‌گزینی قدرتمندی در مکان‌های آسیب بعد از استفاده‌ی درون‌رگی هستند (۲۹).

تکامل درمان‌های MSCs در طول این سال‌ها، نشان‌دهنده‌ی یک تغییر و تحول در نحوه دید محققان به این سلول‌ها و کاربردهای بالینی آن‌هاست (۳۳). باوجود پیشرفت‌های قابل‌توجهی که در کمک به درک ما از رفتارها و عملکرد این سلول‌ها اتفاق افتاده است، تنها دانش محدودی در مورد چگونگی هدایت تمایز و خودبازسازی آن‌ها داریم (۳۴).

اخیراً میزان استفاده از MSCs (بر اساس آمار منتشرشده در سال ۲۰۱۴) به‌صورت تصاعدی افزایش‌یافته است و پذیرش محصولات سلولی بر پایه‌ی MSCs در سال‌های بین ۲۰۰۶ و ۲۰۱۲، با بیش از ۴۰۰ نمونه‌ی پذیرفته‌شده در پایگاه داده‌ی ClinicalTrials.gov تا سه برابر افزایش‌یافته است (۳۵). در

و می‌توانند بازسازی استخوان و ماهیچه را همراه با درمان غضروف انجام دهند. بررسی‌ها، شواهدی بر شکل‌گیری با پیوند سلول‌های ماهواره‌ای حاوی میوبلاست به یک مدل سکتی قلبی را فراهم کرده‌اند (۴۰). همچنین MSCهای به‌دست‌آمده از ماهیچه‌ی اسکلتی، بهبود چشم‌گیری در کسر جهشی بطن چپ ($LVEF^{19}$) در یک مدل سکتی قلبی شدید در رت را نشان داده‌اند که با ASCs قابل‌مقایسه است، اما آن‌ها قدرت تمایز مستقیم به سلول عضله‌ی قلبی یا هر سلول عروقی دیگر را ندارند (۴۱).

۶- جفت^{۲۰} (p-SC)

اولین بار، دانشمندان بعد از اثبات حضور MSCها در جفت، آن‌ها را به‌عنوان یک داروی بازساختی عملی پیشنهاد دادند. در این روش، سلول‌های بنیادی از دو قسمت مختلف از جفت، به نام پرزهای جنینی و صفحه‌ی جنینی به دست می‌آیند (۴۲). مطالعات نشان داده است که این سلول‌ها توانایی تمایز به استئوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها را دارند و ویژگی‌های عمومی MSCs را نشان می‌دهند. به‌علاوه، این سلول‌ها، در کنار خصوصیت غیر تومور زایی، ظرفیت تمایز به سه لایه‌ی زایا را دارند و در نتیجه ویژگی‌های هر دودسته‌ی ESCs و MSCs را نشان می‌دهند. مزیت بزرگ استفاده از این سلول‌ها این است که به‌وفور به‌عنوان زباله‌های پزشکی، بعد از زایمان در دسترس هستند و محدودیت استفاده از آن‌ها، تنها وقوع احتمال بالای ناخالصی است، زیرا جفت یک واسطه‌ی مشترک بین مادر و نوزاد است (۵).

۷- آمینیون^{۲۱} (AMCs)

AMCsها از مزودرم جنینی مشتق می‌شوند و می‌توانند با روش مکانیکی توسط برش بلانت جدا شوند (۴۳). این سلول‌ها یک منبع مناسب برای کاردیومایوپلاستی از طریق ادغام و تمایز به بافت قلبی هستند. یک بررسی انجام‌شده در بدن موجود زنده، تأثیر پیوند AMC بر یک بافت قلبی آسیب‌دیده را ارزیابی کرد و در مقایسه با UCB-MSCها و ASCها، نتایج قابل‌مقایسه‌ای در رابطه با کاهش اندازه‌ی انفارکت، تمایز سلول‌های همانند سلول‌های قلبی و بهبود عملکرد قلب را نشان داد. همچنین، این سلول‌ها به دلیل ویژگی‌های کموتاکتیک، در دسترس بودن به

محیطی، قلب، شش و بافت چربی از نظر ویژگی‌های بیولوژیکشان، ظرفیت تمایز و بیان مارکرهای سطحی موردبررسی قرار گرفته‌اند. بررسی‌ها نشان داده که سلول‌های به‌دست‌آمده از بافت‌های نوزادی، در مقایسه با MSCs مشتق از مغز استخوان به دلیل در دسترس بودن، استفاده از تکنیک‌های غیرتهاجمی و نبود مشکلات اخلاقی ارجحیت دارند (۵). در ادامه به بررسی موردی تأثیر MSCهای مشتق از منابع مختلف سلولی بر درمان سکتی قلبی می‌پردازیم:

۱- مغز استخوان^{۱۴} (BM-MSCs)

MSCهای مشتق از مغز استخوان به دلیل ظرفیت تکثیر قوی، توانایی کاهش سایز ناحیه‌ی انفارکت و توانایی تغییر بافت قلبی آسیب‌دیده، پتانسیل امیدبخشی در ترمیم قلبی دارند (۳۸).

۲- بند ناف^{۱۵} (UC-MSCs)

مشاهده‌شده که MSCهای مشتق از قسمت‌های مختلف بند ناف مانند سیاهرگ، سرخرگ‌ها، ژله‌ی وارتن، پوشش بند ناف و غیره، در بافت آسیب‌دیده جمع می‌شوند و ترمیم بافت را تقویت می‌کنند. همچنین گفته می‌شود که UC-MSCs نسبت به BM-MSCs ظرفیت خود بازسازی سریع‌تر و پتانسیل کمتری برای تشکیل تراتوما دارد (۵).

۳- خون بند ناف^{۱۶} (UCB-MSCs)

سلول‌های پیش ساز بنیادی به‌دست‌آمده از خون بند ناف، در درمان بالینی بسیار مفید واقع شده‌اند. با این حال، حضور MSCها در خون بند ناف، به دلیل ناتوانی در به دست آمدن این سلول‌ها از خون بند ناف در دوره‌ی بارداری، موردبحث است (۳۹). در مقابل بررسی‌ها به حضور MSCها در اعضای جنین، با گردش در خون جنین نارس همراه با پیش سازهای خون ساز اشاره می‌کنند (۳۹).

۴- بافت چربی^{۱۷} (ASCs)

فراوانی کلون‌های به‌دست‌آمده از بافت چربی، بیشتر از مغز استخوان و خون بند ناف است و این ASCها می‌توانند به آدیپوسیت‌ها، کندروسیت‌ها و استئوبلاست‌ها تمایز یابند (۵).

۵- ماهیچه‌ی اسکلتی^{۱۸} (MDSCs)

سلول‌های بنیادی مشتق از ماهیچه‌ی اسکلتی محدود به بافت‌های مزانشیمی یا مایوژنیک نمی‌شوند

¹⁸ Muscle-derived stem cells

¹⁹ Left ventricular ejection fraction

²⁰ Placenta-derived stem cell

²¹ Human-placenta-derived amniotic mesenchymal stem cells

¹⁴ Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells

¹⁵ Umbilical cord mesenchymal stem cells

¹⁶ Umbilical cord blood-derived MSCs

¹⁷ Adipose-Derived Stem Cells

سلول‌ها به درون قلب، انتقال مستقیم به‌وسیله‌ی تزریق درون‌رگی است (۴۷). اگرچه این روش مطلوب‌تر و به‌صرفه‌تر است، ولی سلول‌ها با موانع زیادی قبل از رسیدن به قلب آسیب‌دیده مواجه می‌شوند. یک روش تحویل موضعی‌تر، تزریق درون کرونری است که اجازه‌ی ورود مستقیم سلول‌ها به گردش خون کرونری قلب را می‌دهد. جنبه‌ی مطلوب این روش این است که تعداد زیادی از بیماران قلبی، مداخله‌ی کرونری از راه پوست یا آنژیوگرافی را می‌پذیرند (۴۸). همچنین این تزریق می‌تواند باهدف قرار دادن یک ناحیه‌ی مشخص کرونری که تحت تأثیر ایسکمی قرار گرفته است انجام شود. بااین‌حال، در این روش سلول‌های تزریق‌شده با جریان خون کرونری بالایی مواجه می‌شوند و نیاز به مهاجرت به مویرگ‌ها برای رسیدن به میوکارد پیدا می‌کنند. درنهایت تزریق درون میوکاردی، مستقیم‌ترین و مطمئن‌ترین مسیر برای هدایت سلول‌های بنیادی به بافت قلبی است. البته ممکن است نشت سلولی در محل تزریق رخ دهد و این می‌تواند بردن سلول‌ها به مکان دلخواه و انفارکت شده‌ی محروم از اکسیژن و مواد مغذی و اجتناب از ورود آن‌ها به یک منطقه‌ی دور از مکان آسیب را مشکل کند (۲۲). به‌طورکلی تحویل MSCها به میوکارد آسیب‌دیده تحت تأثیر سه فاکتور کلیدی قرار دارد: ماهیت آسیب، زمان درمان و توانایی سلول‌ها برای پیوند به میوکارد میزبان (۵).

سازوکارهای عملکرد MSCها

در شرایط طبیعی در یک قلب بدون آسیب تعداد کمی MSC یافت می‌شوند، اما در القای سکتی قلبی این سلول‌ها شروع به تکثیر سریع برای شرکت در درمان ضایعه به‌وسیله‌ی تولید فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها می‌کنند (۵).

سلول‌های بنیادی بر اساس انواع واکنش با قلب به دودسته تقسیم می‌شوند: سلول‌هایی که به‌طور غیرمستقیم در ترمیم قلبی شرکت می‌کنند (بر پایه‌ی پاراکرین) و سلول‌هایی که به‌طور مستقیم در ترمیم قلبی شرکت می‌کنند (بر پایه‌ی بازسازی عضلانی).

در درمان‌های بر پایه‌ی پاراکرین؛ فاکتورهای منتشرشده به‌وسیله‌ی سلول‌های تزریق‌شده پایه‌های درمان را شکل می‌دهد (۲۲). این فاکتورها می‌توانند موجب تحریک مسیرهای درون‌زا، القای رگ زایی، کاهش آپوپتوز و یا شاید حتی فعال‌سازی مکانیسم‌های ترمیم درونی شوند و در نتیجه باعث کاهش آسیب

میزان کافی، نبود نگرانی‌های اخلاقی و پاسخ ایمنی پایین، به‌عنوان یک پتانسیل درمانی به خدمت گرفته می‌شوند (۴۴).

۸- فیبروبلاست

فیبروبلاست‌ها، پیش سازهای مزانشیمالی هستند که شاخص‌های سطحی CD34 و CD45 را بیان می‌کنند. از طریق گردش خون به بافت‌ها مهاجرت می‌کنند و به میوفیبروبلاست‌ها (سلول‌های انقباضی درگیر در ترشح ماتریکس خارج سلولی برای بازسازی بافت و بهبود زخم) تمایز پیدا می‌کنند (۴۵).

مقایسه‌ی تأثیر سلول‌های بنیادی القایی گرفته‌شده از ماهیچه‌ی قلبی^{۲۲} (hiPSC-CMs) با سلول‌های مزانشیمال انسانی^{۲۳} (hMSCs) در درمان سکتی قلبی

بررسی انجام‌شده نشان می‌دهد که hiPSC-CMs به‌اندازه‌ی hMSCs، در بهبود عملکرد قلبی قدرتمند و حتی در کاهش فیبروز، قوی‌تر هستند. hiPSC-CMهای پیوند شده به میوکارد میزبان ملحق می‌شوند و مارکرهای عضله‌ی قلبی بالغ را بیان می‌کنند که این مسئله نشان‌دهنده‌ی جفت شدن الکترومکانیکی سلول‌های قلبی پیوند زده است. بررسی‌های انجام‌شده نشان می‌دهد که hiPSC-CM ممکن است دارای مکانیسم اتوکراین و پاراکرین قدرتمندی برای درمان سکتی قلبی بوده و در آینده دارای پتانسیل اثر بالینی برای درمان بیماران با سکتی قلبی شدید باشد (۴۶).

استراتژی‌های پیش از درمان

در ابتدا آماده‌سازی بیودارویی به‌منظور آماده‌سازی سلول‌ها برای تزریق به بدن انجام می‌گیرد. آماده‌سازی‌های فیزیکی، بیولوژیکی، یا فارماکولوژیکی می‌توانند آبشارهای سیگنالی در سلول را فعال کنند تا فرآیندهایی را به جریان بیندازند که اساساً برای بقا یا فعالیت بیولوژیکی پس‌از آن مهم است (۲۲).

روش‌های تحویل MSCها به ماهیچه قلب میزبان

روش انجام پیوند، اهمیت حیاتی برای توزیع زیستی یک دارو دارد. معمولاً استعمال خوراکی، برای ترکیبات کوچک‌تر ترجیح داده می‌شود زیرا به دلیل سهولت مصرف، برای بیماران مطلوب‌تر است. بااین‌حال، سلول‌ها نیز مانند سایر مواد زیست دارویی، قادر به زنده ماندن در محیط اسیدی ناملایم معده نیستند و به‌تبع آن حتی احتمال کمی وجود دارد که به دیواره‌ی روده نفوذ کنند تا وارد جریان خون شوند. روش کم‌تهاجم‌تر برای وارد کردن

²³ Human mesenchymal stem cells

²² Human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes

بررسی تأثیر سلول درمانی، بر آسیب قلبی و درمان آن انجام شده است (۵۲). بیشترین تمرکز این مطالعات؛ به دلیل وجود تأثیرات پاراکرین، ظرفیت بازساختی بالا، پتانسیل همیشگی و عدم وجود عکس‌العمل‌های نامطلوب اتولوگ در مقابل پیوند آلوژنیک، بر روی MSCها قرار گرفت. در این آزمایش‌ها که اغلب فاز ۲ را کامل کرده‌اند و برخی از آن‌ها حتی به فاز ۳ نیز رسیده‌اند، انواع سلول‌ها مثل سلول‌های قلبی جنینی و نوزادی، سلول‌های ماهیچه‌ای مشتق از ESCs، میوبلاست ماهیچه‌ای، انواع سلولی از مغز استخوان بالغ و سلول‌های پیشرو قلبی موردبررسی قرار گرفتند. برای مثال در یک آزمایش، سلول‌های پیش ساز مغز استخوان (تک هسته یا مزانشیمال) زمانی که در ماهیچه‌ی قلبی استفاده شدند، نتایج بهبود موضعی انقباض پذیری اسکار ماهیچه‌ی قلبی را در مدت ۳ ماه از درمان نشان دادند (۵۳). همچنین یک مطالعه‌ی انجام‌شده در کره اثبات کرد که درمان با MSCها در بهبود کسر جهشی بطن چپ برای درمان سکنه‌ی قلبی شدید، ایمن و کاملاً مؤثر است (۵۴). یک مطالعه‌ی مشابه نیز، دو نوع پیوند مغز استخوان برای بیماران با عملکرد بطن چپ به علت کاردیومیوپاتی ایسکمیک را مقایسه کرده و عکس‌العمل‌های پایین آلوایمیون در MSCهای آلوژنیک و بهبود عملکرد را نشان داد (۵۵). آزمایش دیگری که روی ۹ بیمار با سکنه‌ی قلبی شدید انجام شد، با پیگیری ۵ ساله برای بررسی امکان‌پذیری و ایمنی تزریق درون عضله‌ی قلبی (I.M^{۲۵}) نیز خروجی مثبتی برای گسترش MSC و ایمنی این روش داد (۵۶). علاوه بر این، مطالعه‌ی مشابهی بر BM-MSCهای آلوژنیک از طریق تزریق درون وریدی در بیماران سکنه‌ی قلبی انجام شد که تأثیر مساوی آن‌ها بر بهبود کسر جهشی و ظرفیت بطن چپ را ثابت کرد (۵۷). پژوهش مشابهی نیز برای بررسی ایمنی و تأثیر MSCهای مشتق از ژله‌ی وارتون از طریق تزریق درون کرونری انجام شد که برخلاف BM-MSC، هیچ محرکی در تجمع تروپونین و هیچ انسدادی در سرخرگ کرونری بعد از درمان مشاهده نشد (۵۸). اگرچه فقط تعدادی از ۴۱ آزمایش کامل شده‌اند و وضعیت برخی از آن‌ها ناشناخته باقی‌مانده است، این آزمایش‌ها نتایج مختلفی را اثبات کرده‌اند که به تقویت تحقیقات و آزمایش‌های بالینی آینده کمک می‌کند (۵).

استم سل درمانی^{۲۶} (SCT) با آماده‌سازی، نشان‌دار کردن و

ایجادشده توسط سکنه‌ی قلبی می‌شوند (۴۹) که در حال حاضر این توانایی به نام اثر پاراکرین شناخته می‌شود. در درمان‌های دسته‌ی دوم بر پایه‌ی بازسازی عضلانی، سلول‌های قلبی بیشترین سلول‌هایی هستند که مورداستفاده قرار می‌گیرند، اما سلول‌های پیش ساز (مثل سوماتیک یا سلول‌های بنیادی پرظرفیتی) نیز می‌توانند برای کمک به ترمیم قلب تزریق شوند. این درمان‌ها بر پایه‌ی ادغام سلول‌های ماهیچه‌ای به قلب آسیب‌دیده و جفت شدن الکتریکی و مکانیکی با بافت میزبان، برای بازگردانی عملکرد کلی عضو انجام می‌شود (۲۲).

لانه‌گزینی MSCها

بررسی‌ها نشان داده که در پیوند MSCها بعد از سکنه‌ی قلبی سلول‌ها از طریق تردد از میان ماتریکس خارج سلولی نفوذ پیدا می‌کنند و به طرز قابل‌ملاحظه‌ای عملکرد قلبی را ترمیم می‌کنند. برای درک مکانیسم کلی نفوذ MSCها به بافت قلبی آسیب‌دیده، برخی مطالعات، تولید HGF (فاکتور رشد هپاتوسیت) توسط سلول‌های قلبی آپوپتوز شده (و نه سلول‌های قلبی نکروز شده) را نشان می‌دهند (۵).

تحقیقات پیش بالینی زیادی با استفاده از MSCs انجام‌شده‌اند و اثرات مفید چشمگیری روی عملکرد و ساختار عضله‌ی قلبی نشان داده‌اند. برای مثال، یک بررسی نشان داد که استفاده از سلول مزانشیمال آلوژنیک موجب کاهش چشمگیری در اندازه‌ی انفارکت و بهبود قابل‌توجهی در حجم بطن چپ می‌شود (۵۰). به‌طور مشابه بررسی دیگری در مدل‌های حیوانی بزرگ نشان داد که با استفاده از سلول‌های مزانشیمال آلوژنیک در سکنه‌ی قلبی مزمن در مدل خوک، موجب بهبود انقباض منطقه‌ای و جریان خون عضله‌ی قلبی می‌شود (۵۱). بررسی دیگری در حیوانات بزرگی که تزریق درون عضله‌ای سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سه ماه بعد از سکنه‌ی قلبی دریافت کرده بودند، موجب کاهش چشمگیری در اندازه‌ی اسکار، بهبود در رد بخش و ممانعت از وخیم‌تر شدن تغییر شکل اتافک بطن چپ شد (همه‌ی این تغییرات توسط MRI^{۲۴} قلبی سنجیده شد). این تحقیقات و تحقیقات پیش بالینی فراوان دیگری، اثرات عملکردی قابل‌توجهی برای درمان با MSCها نشان داده‌اند (۵۳).

حدود ۴۱ آزمایش بالینی نیز بین سال‌های ۱۹۷۴ تا ۲۰۱۵ با مجموع ۲۷۳۳ نفر (۱۵۶۴ سلول درمانی، ۱۱۶۸ کنترل) برای

²⁶ Stem Cell Therapy

²⁴ Magnetic resonance imaging

²⁵ Intra Muscular

در برخی موارد، سلول‌های بنیادی به مقصدهای اشتباهی در بدن مهاجرت می‌کنند که منجر به ایجاد عوارضی می‌شود. از آنجایی که سلول‌های بنیادی در برخی خصوصیات مانند تقسیم سلولی نامحدود و دارا بودن فعالیت بالای تلومراز شبیه سلول‌های سرطانی هستند، در مکان‌های اشتباه می‌توانند تبدیل به فرم سرطانی یا بافت نابجا شوند؛ بنابراین برای درک نتایج درمان و بررسی بهبود نهایی بیماران، نیاز به روش‌های غیر مهاجم دقیق‌تر برای نظارت بر کیفیت و کمیت سلول‌های پیوند زده‌شده به درون بدن میزبان داریم (۶۰). ردیابی سلول‌های بنیادی اجازه می‌دهد یک تصویر دقیق‌تر از مکانیسم‌های درگیر در درمان مشخص شود. بنابراین این اطمینان را می‌دهد که سلول‌ها در مکانی که بیشترین اثر را برای حداقل میزان سلولی می‌گذارند و کمترین پتانسیل خطر را دارند انجام‌وظیفه کنند (۶۳). البته در مدل‌های حیوانی نشان داده‌شده است که لزوماً نیاز نیست که سلول‌ها به محل آسیب ختم شوند تا مؤثر باشند (بلکه رسیدن به نزدیک محل اثر نیز کافی است) (۶۱).

نتیجه‌گیری

درمان‌های موجود برای بیماری‌های ایسکمیک قلبی، محدودیت‌های زیادی دارند، به همین دلیل هم‌اکنون تلاش برای درمان‌های جدید با استفاده از سلول‌های بنیادی از طریق تعویض سلول‌های قلبی آسیب‌دیده و در نتیجه بهبود کارکرد قلبی در حال انجام است. در بازسازی بافت قلبی با سلول‌های بنیادی؛ اکسوزوم‌ها یا وزیکول‌های کوچک و مهندسی بافت، می‌توانند گزینه‌های درمانی مؤثری باشند. تطبیق درمان‌های سلولی با مهندسی بافت می‌تواند یک استراتژی برای بهبود اثربخشی تحویل و حمایت از نیازهای سلول‌های تحویل داده‌شده باشد که این موضوع می‌تواند به بقا و مستقر ساختن سلول‌های بنیادی در مکان دلخواه کمک کند.

باوجود پیوند و بقای اندک سلول‌های بنیادی پیوند زده‌شده به ماهیچه‌ی قلبی، شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که آزادسازی عوامل پاراکرین از سلول‌های بنیادی، به محافظت از قلب و بازسازی آن کمک می‌کند؛ بنابراین احتمال دارد که تحقیقات آینده بر بیولوژی این مسیرهای سیگنالینگ درونی تمرکز داشته باشد و مسیر را به سمت کاربردهای مختلف اکسوزوم‌ها و وزیکول‌های کوچک در پزشکی بازساختی هدایت کند. در آینده

مرتب کردن سلول‌ها آغاز می‌شود. ابتدا سلول‌های بنیادی از مغز استخوان تخلیص، تکثیر و نشان‌دار می‌شوند. سپس سلول‌ها دسته‌بندی‌شده و سلول‌های مرده یا در حال مرگ جدا می‌شوند و در نهایت جمعیتی که برای بیان پایدار ژن گزارشگر مثبت هستند، انتخاب می‌شوند (۵۹).

باوجود پتانسیل سلول‌های بنیادی، چندین سؤال اساسی پاسخ داده نشده باقی می‌ماند.

برای مثال: سرنوشت درازمدت سلول‌های پیوند زده چیست؟ آیا آن‌ها ادغام و تکثیرشده و تمایز می‌یابند؟ نوع مطلوب سلول، دوز سلول، مسیر تحویل و زمان تزریق چیست؟ (۷)

مهم‌ترین عامل در موفقیت سلول درمانی در مدل سکتی قلبی، بقا و حفظ سلول‌های بنیادی پیوند زده‌شده است. استفاده از تکنیک‌های مختلف تصویربرداری در بدن موجود زنده نشان داد که تنها تعداد محدودی از سلول‌ها پیوند زده می‌شوند و بسیاری از سلول در مدت کوتاهی پس از پیوند از بین می‌روند؛ بنابراین، برای حفظ سلول بعد از تزریق تعریف دوز بهینه از سلول‌های پیوندی عامل مهمی است که باید موردتوجه قرار گیرد. یکی از راه‌کارها برای کاهش این از دست دادن سلول، تزریق مقدار زیادی از آن است.

به‌طور کلی، مطالعات زیادی برای بررسی راه‌کارهای بهینه‌سازی مهاجرت سلول‌های بنیادی به بافت قلبی آسیب‌دیده انجام شده است. عوامل زیادی، مانند پروتئازها، مولکول‌های چسبندگی و اینترگرین در تنظیم این مهاجرت و بهبود سلول‌های پیوند زده‌شده، شرکت می‌کنند. بررسی‌ها نشان داد که تنها ۳/۱ تا ۲/۶ درصد از سلول‌های بنیادی نشان‌دار شده ۲ ساعت بعد از تزریق به عضله‌ی قلبی مهاجرت می‌کنند و اکثر سلول‌ها به سمت بافت‌های خارج از عضله قلب، از جمله کبد، طحال، ریه، مثانه و مغز حرکت می‌کنند؛ بنابراین کشت سلول در شرایط آزمایشگاهی و مدیریت آن در دوزهای مختلف و زمان‌های متفاوت ضروری به نظر می‌رسد (۳۶).

انتقال مؤثر سلول به ماهیچه‌ی قلب هدف، در این روش بسیار مهم است. همان‌طور که ذکر شد، چندین تکنیک برای تحویل سلول‌های پیش ساز به قلب استفاده‌شده است، اما تزریق وریدی عروق کرونر، به این دلیل که منجر به آسیب‌های بافتی کمتری می‌شود، تکرارپذیری بیشتری دارد و بقای سلول در بافت بیشتر است، مناسب‌ترین روش به شمار می‌رود.

ممکن است رویکردهای موفقیت‌آمیز بیشتری وجود داشته باشد که با استفاده از تکنولوژی سلول‌های بنیادی و ساختارهای زیست مهندسی متنوع، نه تنها بر سلول‌های ماهیچه‌ای قلبی، بلکه بر سایر سلول‌های قلبی نیز مؤثر باشند.

علی‌رغم تمام مطالعات و پیشرفت‌های انجام‌شده در ۱۵ سال گذشته در زمینه‌ی استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های قلبی و عروقی، این تلاش‌ها هنوز در مراحل ابتدایی خود هستند. اما مانند سایر تکنولوژی‌های جدید، شکست‌های اولیه در این مسیر غیرمعمول نیست و می‌تواند موفقیت‌های چشمگیری را در پی داشته باشد. درحالی‌که بسیاری از مطالعات پیش بالینی، فواید درمان با سلول‌های بنیادی در بیماری‌های ایسکمیک قلب را گزارش کرده‌اند، آزمایش‌های بالینی تاکنون تنها بهبود متوسطی را نشان داده و نتایج و انتظارات زیادی برآورده نشده است. بنابراین مهم است که به بررسی عمیق‌تر مکانیسم‌های زیر بنایی فرآیندهای ترمیم توسط سلول‌های بنیادی بپردازیم. علت سازگار نبودن خروجی‌های بسیاری از آزمایش‌های بالینی با نتایج مورد انتظار کاملاً مشخص نیست، هرچند توضیحات زیادی ارائه‌شده است. برخی از توضیحات

ارائه‌شده عبارت‌اند از:

الف) تنوع در کیفیت آماده‌سازی MSCs بین اهداکنندگان.

ب) تنوع در پروتکل‌ها برای سلول.

درنهایت با توجه به محدود بودن خواص بازساختی قلبی، درمان با سلول‌های بنیادی امید بزرگی برای درمان‌های ایسکمیک قلبی محسوب می‌شوند.

درنتیجه بیماری‌های ایسکمیک قلبی در آینده می‌توانند با محصولات سلول درمانی درمان شوند و بیماران می‌توانند یک درمان منحصربه‌فرد و مخصوص به خود را بر طبق ویژگی‌های فردی‌شان دریافت کنند که البته راه رسیدن به این هدف هنوز طولانی ست و نیاز به آزمایش‌های بالینی ارزشمند بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه‌ی عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند تقدیر و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافی توسط نویسندگان بیان‌نشده است.



جدول ۱- مقایسه‌ی انواع سلول‌های بنیادی و کاربرد بالینی آن‌ها در بازسازی قلبی (۵)

MSCs	HSCs	IPSCs	ESC	ظرفیت
چند ظرفیتی	پر ظرفیتی	پر ظرفیتی	همه ظرفیتی: زیگوت-مرولا	
مغز استخوان، بافت چربی، ماتریکس بند ناف	مغز استخوان، خون محیطی، خون بند ناف	برنامه‌ریزی دوباره‌ی سلول‌های بالغ	سلول‌های توده داخلی بلاستوسیت	منابع اصلی
CD70+, CD90+, CD105+ CD34-	CD34 CD 133+	مارکرهای آنتی‌ژنی سطح ESC ها، مانند SSEA-4 در انسان و SSEA-1 در موش	نوع انسانی: SSEA-4, Tra 1-60, Tra 1-81 نوع موشی: NANOG, OCT4, SOX2, SSEA-1	مارکرهای سطحی
* بهبود عملکرد قلبی * تقویت رگ زایی * کاهش فیبروز	هیچ تمایز مستقیمی در سلول‌های قلبی در بافت‌های ایسکمیک رخ نمی‌دهد.	ایجاد صفحات سلولی قلبی همراه با سلول‌های اندوتلیال، با استفاده از رگ زایی	* ایجاد انواع مختلف سلول‌های قلبی دهلیزی، بطنی و گره سینوسی * جداسازی جمعیت خالص سلول‌های بطنی قلبی با استفاده از وکتورهای آدنوویروسی	کاربرد بالینی در بازسازی قلبی
* امکان پیوند آلوژنیک بدون نیاز به سرکوب سیستم ایمنی * تمایل محدود نسبت به جهش	تکثیر و مهاجرت به منطقه‌ی آسیب‌دیده	تولید توسط سلول‌های بالغ و در نتیجه عدم وجود مشکلات اخلاقی	توانایی تمایز به سه لایه‌ی زایا: اکتودرم، مزودرم، آندودرم	مزیت‌ها
* نارسایی در سیستم ترمیم * اطلاعات ناکافی که کدام منبع MSC باید برای روش درمانی مربوط به یک بیماری استفاده شود. * روش اجرا برای بیماری‌های مختلف مشخص نیست.	* نارسایی در سیستم ترمیم DNA در اثر افزایش سن و در نتیجه عملکرد محدود HSCها * اطلاعات ناکافی در مسیر سیگنالینگ * امکان اختلال در عملکرد غدد جنسی و ناباروری	* تولید و تحویل امن سلول‌های قلبی مشتق از IPSCها دشوار است. * امکان ایجاد تومور وجود دارد.	* در دسترس بودن لاین‌های سلولی برای تحقیقات * خطر ایجاد ترائوما از سلول‌های بنیادی تمایز نیافته‌ی پیوندی	محدودیت‌ها
به‌طور خاص مشکلی وجود ندارد	* نیاز به تشابه بالینی * توجه مورد نیاز برای درمان کودکان مبتلا به بیماری سلول داسی شکل	به‌طور خاص مشکلی وجود ندارد	* حاوی بلاستوسیت انسانی ست * رضایت اهداکننده‌ی بلاستوسیت/ تخم نیاز است.	نگرانی‌های اخلاقی

جدول ۲- فرانکس تولید، پتانسیل تکثیر و روش‌های تحویل منابع مختلف MSCها برای بازسازی در ارگان‌های مختلف بدن، در مقایسه با BM- MSCs (۵)

منابع مختلف MSCs	فرانکس تولید	پتانسیل تکثیر	روش‌های تحویل برای بازسازی	رفرنس
مغز استخوان	۱ در $10^4 \times 3/4$ سلول	-	درون رگی	(۶۲)
ماتریکس بند ناف	کم	زیاد	مشخص نیست	(۶۴، ۶۳)
آمینون	زیاد	کم	مشخص نیست	(۶۵)
جفت	زیاد	زیاد	مشخص نیست	(۶۴)
بافت چربی	زیاد	زیاد	مشخص نیست	(۶۷، ۶۶، ۶۴)
خون محیطی	زیاد	زیاد	درون رگی	(۶۸، ۶۴)
خون بند ناف	کم	زیاد	درون میوکاردی، درون سیاهرگی، درون کرونری	(۷۱، ۶۹)

جدول ۳- انواع سلول‌های بنیادی بررسی‌شده جهت بیماری‌های قلبی ایسکمی (۷۲)

نوع سلول بنیادی	منشأ بافتی/زیرگروه سلولی	فاز تحقیقات بالینی	نتایج کلی (ایمنی/اثربخشی)
نسل اول			
میوبلاست‌های اسکلتی	ماه‌چ‌های اسکلتی	۲	مسائل آریتمی/نتایج مثبت
بخش‌های تک‌سلولی مغز استخوان	مغز استخوان	۳	ایمن/نتایج مختلف
سلول‌های خاص مشتق از مغز استخوان	CD34 ⁺	۳	ایمن/نتایج مثبت
	CD133 ⁺	۲	ایمن/نتایج مثبت
سلول‌های گردشی در خون محیطی	پیش‌ساز اندوتلیال و سلول‌های مشتق از مغز استخوان	۲	ایمن/نتایج مختلف
سلول‌های بنیادی مشتق از چربی	بافت چربی	۲	ایمن/نتایج مثبت
سلول‌های بنیادی مزانشیمال	مغز استخوان	۳	ایمن/نتایج مثبت در فاز ۲ (فاز ۳ در جریان)
	بافت چربی	۲	ایمن/نتایج مثبت
	خون بند ناف	۲	ایمن/نتایج مختلف
	پالپ دندان	۲	ایمن/نتایج مختلف
سلول‌های بنیادی اپیکاردی	قلب در حال توسعه	*	*
نسل دوم			
سلول‌های بنیادی قلبی	بیوپسی‌های قلبی	۲	ایمن/نتایج مثبت
سلول‌های مشتق از کاردیوسفر	بیوپسی‌های قلبی	۲	ایمن/نتایج مثبت
سلول‌های بنیادی جنینی	بلاستوسیت‌ها	*	*
سلول‌های بنیادی پرتوان القایی	بافت‌های بالغ سوماتیک	*	*
نسل سوم			
سلول‌های بنیادی اصلاح‌شده فنوتیپی	سلول‌های بنیادی مزانشیمی کاردیوپوتیک	۳	ایمن/نتایج مثبت در زیرگروه جمعیتی مشخص
سلول‌های بنیادی آلورژنیک	سلول‌های بنیادی مزانشیمال	۳	ایمن/نتایج مثبت در فاز ۲ (فاز ۳ در جریان)
سلول‌های بنیادی مشتق از سلول‌های پرتوان	سلول‌های بنیادی قلبی	۲	ایمن/نتایج مثبت
	سلول‌های پیش‌ساز isl1+/CD15 ⁺ جنینی	۱	هنوز نتایج در دسترس نیست

*: آزمایش‌های بالینی در حال حاضر در جریان نیست

جدول ۴- استفاده از انواع مختلف سلول‌های بنیادی در درمان نارسایی قلبی (۷۳)

MSCs	BMSCs	iPSCs	ESC	CPCs	
متنوع	محدود	متنوع	محدود	محدود	منبع سلولی (۶۰-۷۲)
مورد بحث	خیر	بله	بله	بله	تأثیر مستقیم در بدن موجود زنده
بله	بله	بله	بله	بله	اثر پاراکرین
در اتولوگ‌ها وجود ندارد	در اتولوگ‌ها وجود ندارد	وجود دارد	وجود دارد	در اتولوگ‌ها وجود ندارد	واکنش ایمنی
خیر	خیر	بله	بله	خیر	تشکیل تترامر
بله	بله	بله	بله	بله	بهبود عملکرد قلب در بدن موجود زنده
خیر	خیر	خیر	بله	خیر	نگرانی‌های اخلاقی
فاز ۱	فاز ۲	خیر	خیر	فاز ۱	آزمایش بالینی



جدول ۵- مطالعات انجام شده در درمان نارسایی قلبی (۷۴)

مطالعه	منبع سلولی استفاده شده	تعداد افراد	نتایج
Strauer BE. (2002) (۷۵)	BMC	۲۰	اندازه انفارکتوس با بهبود در انقباض LV کاهش یافته است
Wollert KC (2004) (۷۶)	BMC	۶۰	۶.۷٪ افزایش LVEF در گروه BMMC در ۶ ماه پس از MI
Schachinger V (2006) (۷۷)	BMC	204	۵/۰٪ افزایش در LVEF در گروه BMMC در ۴ ماه پس از MI
Lunde L (2006) (۷۸)	MN-BMC	۱۰۰	هیچ تغییری بین گروه کنترل و BMC وجود ندارد
Huikuri (2008) (۷۹)	BMC	۸۰	افزایش LVEF سراسری و اثرات خنثی بر خطر آریتمی
Zhao Q (2008) (۸۰)	Mono nuclear BMC	۳۶	بهبود عملکرد قلبی در ۶ ماه
Ang KL (2008) (۸۱)	BMC	۶۳	عدم بهبود عملکرد انقباضی بخش‌های اسکار قلبی
Hare JM (2009) (۸۲)	hMSC	۵۳	عوارض جانبی در هر دو گروه دارونما و درمان مشابه بود.
Pokushalov (2010) (۸۳)	BMMC	۱۰۹	عملکرد LV و بقا بهبود یافته است.
Hirsch A (2011) (۸۴)	BMC	۲۰۰	هیچ تغییری در LVEF یا حجم، اندازه، حجم و انفارکتوس وجود ندارد
Traverse JH (2011) (۸۵)	BMC	۸۷	عدم بهبود عملکرد در ۶ ماه پیگیری
Hu, S (2011) (۸۶)	CABG plus BMMC	۶۰	عملکرد LV بهبود یافت.
Perin EC (2012) (۸۷)	BMC	۹۲	هیچ تغییری در ۶ ماه مشاهده نشد.
Assmus B (2013) (۸۸)	BMC به همراه موج شوک در مقابل دارونما	۱۰۳	بهبود متوسط در LVEF در ۴ ماه در گروه BMC
Karantalis V (2014) (۸۹)	MSC اتولوگ	۶	پیشرفت در LEVF، توده اسکار و زنده ماندن
Santoso T (2014) (۹۰)	BMC اتولوگ	۲۸	عدم بهبود عملکرد سیستولیک LV یا زنده ماندن در ۱ سال پیگیری
Heldmn AW (2014) (۹۱)	BMC و MSC در مقابل دارونما	۵۹	۶/۷٪ افزایش LVEF در گروه BMMC در ۶ ماه پس از MI
Patila T (2014) (۹۲)	BMMC	۳۹	۵/۰٪ افزایش در LVEF در گروه BMMC در ۴ ماه پس از MI
Can A (2015) (۹۳)	HUC-MSC/BMC-MNC	۷۹	روند در حال انجام
Chung ES (2015) (۹۴)	SDF-1b	۹۳	تغییر قابل توجهی ندارد
Choudhury (2017) (۹۵)	G-CSF + BMC	۹۰	گروه BMC، ۴/۹۹ درصد افزایش در LVEF در ۱ سال نشان داد.
Florea V (2017) (۹۶)	hMSC	۳۰	کاهش اسکار در هر دو دوز مشاهده شد اما LVEF فقط با دوز بالاتر بهبود یافت.
Miyagawa (2017) (۹۷)	سلول عضلانی اتولوگ	۱۵ ایسکمیک در مقابل ۱۲ CM متسع شده	هر دو در ایسکمیک بهبود یافتند اما در CM متسع شده بهبودی حاصل نشد.
Basetti B (2018) (۹۸)	سلول های مشتق از BM	۱۵	پرفیوژن و بهبود عملکرد
Nicolau JC (2018) (۹۹)	BMMC	۱۲۱	بدون تغییر در میانگین LVEF در ۶ ماه پس از MI
Bolli R (۲۰۰۰)	CPC و MSC	۱۶۲	روند در حال انجام

References

1. Han J, Park J, Kim B-S. Integration of mesenchymal stem cells with nanobiomaterials for the repair of myocardial infarction. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Nov 8];95:15–28.
2. Nigro P, Bassetti B, Cavallotti L, Catto V, Carbuicchio C, Pompilio G. Cell therapy for heart disease after 15 years: Unmet expectations. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018;127:77–91.
3. Taghipour B, Sharifinia H, Soleimani M, Hekmatafshar M, Shahidifar S. Comparison of Clinical Signs of Myocardial Infarction in Adults and Children. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 1393;5:281-289[In Persian].
4. Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: Learning from past failures to meet future challenges. *Transl Res* [Internet]. 2016;167(1):152–66.
5. Singh A, Singh A, Sen D. Mesenchymal stem cells in cardiac regeneration: a detailed progress report of the last 6 years (2010-2015). *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2016;7(1):82.
6. Khanabdali R, Rosdah AA, Disting GJ, Lim SY. Harnessing the secretome of cardiac stem cells as therapy for ischemic heart disease. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2016;113(January):1–11.
7. Wu JC, Abraham MR, Kraitchman DL. Current Perspectives on Imaging Cardiac Stem Cell Therapy. *J Nucl Med* [Internet]. 2010;51(5):jnmed.109.068239.
8. Pandey T, Thomas S, Heller MT. Current Indications, Techniques, and Imaging Findings of Stem Cell Treatment and Bone Marrow Transplant. Vol. 54, *Radiologic Clinics of North America*. 2016. p. 375–96.
9. Sun QW, Zhen L, Wang Q, Sun Y, Yang J, Li YJ, et al. Assessment of Retrograde Coronary Venous Infusion of Mesenchymal Stem Cells Combined with Basic Fibroblast Growth Factor in Canine Myocardial Infarction Using Strain Values Derived from Speckle-Tracking Echocardiography. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2015;272–81.
10. Zahiri M, Shafikhodaii S, Keshavarz H. Stem cells in review. *Iran South Med J*. 1393;17(4):733-747[In Persian].
11. Wong S, Rowley JE, Redpath AN, Tilman JD, Fellous TG, Johnson JR. Pharmacology & Therapeutics Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair. *Pharmacol Ther*. 2015;151:107–20.
12. Guijarro D, Lebrin M, Lairez O, Bourin P, Piriou N, Pozzo J, et al. Intramyocardial transplantation of mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia and impaired left ventricular function: Results of the MESAMI 1 pilot trial. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;209:258–65.
13. Li X, Wang Y, Jin Z. Molecular imaging of stem cells for the treatment of acute myocardial infarction. 2015;8(6):8938–47.
14. Dai W, Kay GL, Jyrala AJ, Kloner RA. Experience from experimental cell transplantation therapy of myocardial infarction: What have we learned? *Cell Transplant*. 2013;22(3):563–8.
15. Soleimani M, Nadri S, reza izadpanah. Isolation of mesenchymal stem cells from mouse bone marrow by continuous replacement of the culture medium. *J Tehran Univ Med Sci*. 2008;4:229-236[In Persian].
16. Motwani BK, Singh M, Kaur G, Singh S, Gangde PO. Stem cells: A new paradigm in dentistry. 2016;2(1).
17. Mummery EGCL, Bellin M. Human heart disease: lessons from human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(20):3711–39.
18. Li B, Yang H, Wang X, Zhan Y, Sheng W, Cai H, et al. Engineering human ventricular heart muscles based on a highly efficient system for purification of human pluripotent stem cell-derived ventricular cardiomyocytes. 2017;1–18.
19. Carvalho E, Verma P, Hourigan K, Banerjee R. Myocardial infarction: stem cell transplantation for cardiac regeneration. *Regen Med* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Nov 8];10(8):1025–43.
20. Burrridge PW, Anderson D, Priddle H, Barbadillo Muñoz MD, Chamberlain S, Allegrucci C, et al. Improved human embryonic stem cell embryoid body homogeneity and cardiomyocyte differentiation from a novel V-96 plate aggregation system highlights interline variability. *Stem Cells* [Internet]. 2007;25(4):929–38.
21. Bratt-leal AM, Carpenedo RL, Ungrin M, Zandstra PW, Mcdevitt C. Incorporation of Biomaterials in Multicellular Aggregates Modulates Pluripotent Stem Cell Differentiation. 2012;32(1):48–56.
22. Feyen DAM, Gaetani R, Doevendans PA, Sluijter JPG. Stem cell-based therapy: Improving myocardial cell delivery. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2016;106:104–15.
23. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human



- Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007;131(5):861–72.
24. Carvalho E, Verma P, Hourigan K, Banerjee R. Myocardial infarction: stem cell transplantation for cardiac regeneration. *Regen Med* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Nov 8];10(8):1025–43.
25. Winitsky SO, Gopal T V, Hassanzadeh S, Takahashi H, Gryder D, Rogawski MA, et al. Adult murine skeletal muscle contains cells that can differentiate into beating cardiomyocytes in vitro. *PLoS Biol*. 2005;3(4):0662–71.
26. 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(9):1189–200.
27. Ratajczak MZ, Ciechanowicz AK, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J. Stem cells and their potential clinical applications in psychiatric disorders [Internet]. Vol. 80, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier; 2018. p. 3–9.
28. Lewis FC, Kumar SD, Ellison-hughes GM. Non-invasive strategies for stimulating endogenous repair and regenerative mechanisms in the damaged heart. *Pharmacol Res* [Internet]. 2018;127:33–40.
29. Kim J, Shapiro L, Flynn A. The clinical application of mesenchymal stem cells and cardiac stem cells as a therapy for cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;151:8–15.
30. Goldenberg RCS, Mello DB, Asensi KD. Mesenchymal Stem/Stromal Cells From Adult Tissues [Internet]. *Mesenchymal Stromal Cells as Tumor Stromal Modulators*. Elsevier Inc. 2017. 39–63 p.
31. Dulamea AO. Journal of the Neurological Sciences The potential use of mesenchymal stem cells in stroke therapy — From bench to bedside. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015;352(1–2):1–11.
32. Eirin A, Lerman LO. Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2014;5(4):83.
33. Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal Stem Cells as Therapeutics.
34. Hao J, Zhang Y, Jing D, Shen Y, Tang G, Huang S, et al. Acta Biomaterialia Mechanobiology of mesenchymal stem cells: Perspective into mechanical induction of MSC fate. *Acta Biomater* [Internet]. 2015;20:1–9.
35. Lai RC, Yeo RWY, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2015;40:82–8.
36. Jezierska-wo K, Wojtkiewicz J. Stem cells in clinical practice for cardiovascular diseases. 2015;3:0–7.
37. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal* [Internet]. 2011;9(1):12.
38. 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* [Internet]. 2014;173(3):453–66.
39. Garikipati VNS, Jadhav S, Pal L, Prakash P, Dikshit M, Nityanand S. Mesenchymal stem cells from fetal heart attenuate myocardial injury after infarction: An in vivo serial pinhole gated SPECT-CT study in rats. *PLoS One*. 2014;9(6):1–10.
40. Sawa Y. Current status of myocardial regeneration therapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(1):17–23.
41. Otto Beitnes J, Oie E, Shahdadfar A, Karlsen T, Müller RMB, Aakhus S, et al. Intramyocardial injections of human mesenchymal stem cells following acute myocardial infarction modulate scar formation and improve left ventricular function. *Cell Transplant* [Internet]. 2012;21(8):1697–709.
42. Passipieri JA, Kasai-Brunswick TH, Suhett G, Martins AB, Brasil G V, Campos DB, et al. Improvement of cardiac function by placenta-derived mesenchymal stem cells does not require permanent engraftment and is independent of the insulin signaling pathway. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2014;5(4):102.
43. Lindenmair A, Hatlapatka T, Kollwig G, Hennerbichler S, Gabriel C, Wolbank S, et al. Mesenchymal stem or stromal cells from amnion and umbilical cord tissue and their potential for clinical applications. *Cells* [Internet]. 2012;1(4):1061–88.
44. Fang C-H, Jin J, Joe J-H, Song Y-S, So B-I, Lim SM, et al. In vivo differentiation of human amniotic epithelial cells into cardiomyocyte-like cells and cell transplantation effect on myocardial infarction in rats: comparison with cord blood and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Cell Transplant* [Internet]. 2012;21(8):1687–96.
45. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features,

- and potential for homing. *Stem Cells* [Internet]. 2007;25(11):2739–49.
46. Citro L, Naidu S, Hassan F, Kuppusamy ML, Kuppusamy P, Angelos MG, et al. Comparison of human induced pluripotent stem-cell derived cardiomyocytes with human mesenchymal stem cells following acute myocardial infarction. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(12):e116281.
47. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM. Is stem cell therapy ready for patients? Stem cell therapy for cardiac repair: Ready for the next step. *Circulation*. 2006;114(4):339–52.
48. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, Zhang JJ, Chunhua RZ L, LM, Lin S SJ, Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, 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 Jul 1;94(1):92–5. 2004;94:92–5.
49. Baraniak, Priya R. McDevitt TC. Stem Cell Paracrine Actions and Tissue Regeneration. *Regen Med* [Internet]. 2010;5(1):121–43.
50. Mangi A a, Noiseux N, Kong D, He H, Rezvani M, Ingwall JS, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med*. 2003;9(9):1195–201.
51. 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 U S A* [Internet]. 2009;106(33):14022–7.
52. Clifford DMM, Fisher SAA, Brunskill SJJ, Doree C, Mathur A, Watt S, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015;2(9):CD006536.
53. Adam R. Williams M et Al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: Functional recovery and reverse remodeling. *Circ Res*. 2011;108(7):792–6.
54. Lee J-W, Lee S-H, Youn Y-J, Ahn M-S, Kim J-Y, Yoo B-S, et al. A randomized, open-label, multicenter trial for the safety and efficacy of adult mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2014;29(1):23–31.
55. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, 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. *JAMA* [Internet]. 2012 Dec 12 [cited 2016 Nov 18];308(22):2369.
56. Rodrigo SF, Van Ramshorst J, Hoogslag GE, Boden H, Velders MA, Cannegieter SC, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived Ex vivo expanded mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction patients is feasible and safe up to 5 years of follow-up. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(5):816–25.
57. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) after acute myocardial infarction. *Journal*. 2013;54(24):2277–86.
58. Gao LR, Chen Y, Zhang NK, Yang XL, Liu HL, Wang ZG, et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):162.
59. Wang J, Jokerst J V. Stem Cell Imaging : Tools to Improve Cell Delivery and Viability. 2016;2016.
60. Accomasso L, Gallina C, Turinetto V, Giachino C. Stem Cell Tracking with Nanoparticles for Regenerative Medicine Purposes : An Overview. 2016;2016(d).
61. Monnet E, Chachques JC. Animal models of heart failure: What is new? *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2005;79(4):1445–53.
62. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal “stem” cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Nov 17];121(2):368–74.
63. Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of Proliferative and Multilineage Differentiation Potential of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Umbilical Cord and Bone Marrow. *Stem Cells*. 2007;25(2):1384–92.
64. He J, Cai Y, Luo LM, Liu HB. Hypoxic adipose mesenchymal stem cells derived conditioned medium protects myocardial infarct in rat. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(22):4397–406.



65. Tsuji H, Miyoshi S, Ikegami Y, Hida N, Asada H, Togashi I, et al. Xenografted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells are immunologically tolerated and transdifferentiated into cardiomyocytes. *Circ Res*. 2010;106(10):1613–23.
66. Musialek P, Mazurek A, Jarocha D, Tekieli L, Szot W, Kostkiewicz M, et al. Myocardial regeneration strategy using Wharton's jelly mesenchymal stem cells as an off-the-shelf "unlimited" therapeutic agent: Results from the acute myocardial infarction first-in-man study. *Postep w Kardiol Interwencyjnej*. 2015;11(2):100–7.
67. Ayaz Hossein M, Chowdhury T, Atul B. Immortalization of bone marrow-derived porcine mesenchymal stem cells and their differentiation into cells expressing cardiac phenotypic markers. *J Tissue Eng Regen Med*. 2014;9:1217–24.
68. Mothersill C, Seymour CB, O'Apas A, Brien. Allogenic Peripheral Blood Derived Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Enhance Bone Regeneration in Rabbit Ulna Critical-Sized Bone Defect Model Chao. *Orthop Res [Internet]*. 2006;24:610–8.
69. Acosta SA, Franzese N, Staples M, Weinbren NL, Babilonia M, Patel J, et al. Human Umbilical Cord Blood for Transplantation Therapy in Myocardial Infarction. *J Stem Cell Res Ther [Internet]*. 2013;(Suppl 4).
70. Red G, Blood C. Critical Parameters for the Isolation of Mesenchymal Stem Cells from Umbilical Cord Blood. 2004;625–34.
71. Kang BJ, Kim H, Lee SK, Kim J, Shen Y, Jung S, et al. Umbilical-cord-blood-derived mesenchymal stem cells seeded onto fibronectin-immobilized polycaprolactone nanofiber improve cardiac function. *Acta Biomater [Internet]*. 2014;10(7):3007–17.
72. Sanz-Ruiz R, Fernández-Avilés F. Autologous and allogeneic cardiac stem cell therapy for cardiovascular diseases [Internet]. Vol. 127, *Pharmacological Research*. Elsevier Ltd; 2018. p. 92–100.
73. Zhang H, Wang H, Li N, Duan CE, Yang YJ. Cardiac progenitor/Stem cells on myocardial infarction or ischemic heart disease: What we have known from Current research. *Heart Fail Rev [Internet]*. 2014 Mar [cited 2016 Nov 8];19(2):247–58.
74. Nair N, Gongora E. Stem cell therapy in heart failure: Where do we stand today? *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]*. 2019;(June):165489.
75. Qiao H, Zhang H, Yamanaka S, Patel V V, Petrenko NB, Huang B, et al. Long-term improvement in postinfarct left ventricular global and regional contractile function is mediated by embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):33–41.
76. Passier R, Van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. Vol. 453, *Nature*. Nature Publishing Group; 2008. p. 322–9.
77. Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, Virag JAI, Ware CB, Masino A, et al. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J [Internet]*. 2007 May 6 [cited 2020 May 5];21(7):1345–57.
78. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg R V, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1913–8.
79. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: The BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004 Jul 10;364(9429):141–8.
80. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, et al. Intracoronary Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med [Internet]*. 2006 Sep 21 [cited 2020 May 5];355(12):1210–21.
81. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary Injection of Mononuclear Bone Marrow Cells in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med [Internet]*. 2006 Sep 21 [cited 2020 May 5];355(12):1199–209.
82. Huikuri H V, Kervinen K, Niemelä M, Ylitalo K, Säily M, Koistinen P, et al. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J [Internet]*. 2008 [cited 2020 May 5];29(22):2723–32.
83. Zhao Q, Sun Y, Xia L, Chen A, Wang Z. Randomized Study of Mononuclear Bone Marrow Cell Transplantation in Patients With Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008 Dec 1;86(6):1833–40.

84. Ang KL, Chin D, Leyva F, Foley P, Kubal C, Chalil S, et al. Randomized, controlled trial of intramuscular or intracoronary injection of autologous bone marrow cells into scarred myocardium during CABG versus CABG alone. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 Aug 19;5(10):663–70.
85. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study of Intravenous Adult Human Mesenchymal Stem Cells (Prochymal) After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 8;54(24):2277–86.
86. Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, Larionov P, Terekhov I, Artyomenko S, et al. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: A randomized study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010 Sep 24;3(2):160–8.
87. Hirsch A, Nijveldt R, Van Der Vleuten PA, Tijssen JGP, Van Der Giessen WJ, Tio RA, et al. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: Results of the randomized controlled HEBE. *Eur Heart J [Internet]*. 2011 [cited 2020 May 5];32(14):1736–47.
88. Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DXM, et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: The LateTIME randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011 Nov 16;306(19):2110–9.
89. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):93–8.
90. Hu S, Liu S, Zheng Z, Yuan X, Li L, Lu M, et al. Isolated coronary artery bypass graft combined with bone marrow mononuclear cells delivered through a graft vessel for patients with previous myocardial infarction and chronic heart failure: A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled cl. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 14;57(24):2409–15.
91. Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, Henry TD, Ellis SG, Zhao DXM, et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: The FOCUS-CCTRN trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012 Apr 25;307(16):1717–26.
92. Assmus B, Walter DH, Seeger FH, Leistner DM, Steiner J, Ziegler I, et al. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: The CELLWAVE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013 Apr 17;309(15):1622–31.
93. Santoso T, Siu CW, Irawan C, Chan WS, Alwi I, Yiu KH, et al. Endomyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in advanced ischemic heart failure: A randomized placebo-controlled trial (END-HF). *J Cardiovasc Transl Res*. 2014 Jul 31;7(6):545–52.
94. Heldman AW, DiFede DL, Fishman JE, Zambrano JP, Trachtenberg BH, Karantalis V, et al. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: The TAC-HFT randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014 Jan 1;311(1):62–73.
95. Pätälä T, Lehtinen M, Vento A, Schildt J, Sinisalo J, Laine M, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in ischemic heart failure: A prospective, controlled, randomized, double-blind study of cell transplantation combined with coronary bypass. *J Hear Lung Transplant*. 2014 Jun 1;33(6):567–74.
96. Can A, Ulus AT, Cinar O, Topal Celikkan F, Simsek E, Akyol M, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell Transplantation in Myocardial Ischemia (HUC-HEART Trial). A Study Protocol of a Phase 1/2, Controlled and Randomized Trial in Combination with Coronary Artery Bypass Grafting. *Stem Cell Rev Reports*. 2015 Oct 10;11(5):752–60.
97. Chung ES, Miller L, Patel AN, Anderson RD, Mendelsohn FO, Traverse J, et al. Changes in ventricular remodelling and clinical status during the year following a single administration of stromal cell-derived factor-1 non-viral gene therapy in chronic ischaemic heart failure patients: The STOP-HF randomized Phase II trial. *Eur Heart J [Internet]*. 2015 [cited 2020 May 5];36(33):2228–38.



98. Choudhury T, Mozid A, Hamshere S, Yeo C, Pellaton C, Arnous S, et al. An exploratory randomized control study of combination cytokine and adult autologous bone marrow progenitor cell administration in patients with ischaemic cardiomyopathy: the REGENERATE-IHD clinical trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 May 5];19(1):138–47.
99. Florea V, Rieger AC, DiFede DL, El-Khorazaty J, Natsumeda M, Banerjee MN, et al. Dose comparison study of allogeneic mesenchymal stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (The TRIDENT study). *Circ Res* [Internet]. 2017 Nov 10 [cited 2020 May 5];121(11):1279–90.
100. Miyagawa S, Domae K, Yoshikawa Y, Fukushima S, Nakamura T, Saito A, et al. Phase I Clinical Trial of Autologous Stem Cell-Sheet Transplantation Therapy for Treating Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* [Internet].



Review Article

Use of Stem Cells in the Treatment of Myocardial Infarction

Zahiri M¹, Parviz Sh^{2*}, Hosseini SJ^{2,3}

1. Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

2. Department of Cellular and Molecular Sciences, Faculty of Science, the Persian Gulf University, Bushehr, Iran

3. Department of Biotechnology, the Persian Gulf Research and Studies Center, the Persian Gulf University, Bushehr, Iran

Received: 23 Dec 2019

Accepted: 17 May 2020

Abstract

Considerable research has been done in the past few decades to treat ischemic heart disease (stroke). Although drug therapies can improve heart disease and reduce mortality in heart failure, none is able to regenerate damaged heart tissue. Therefore, stem cell-based therapies are considered as new approaches to correcting heart tissue remodeling. Since the depletion of cardiac muscle cells at the beginning of the myocardial infarction act as a stimulus for myocardial remodeling, the ability to replace these cells with their healthy counterparts is an effective treatment for many types of cardiovascular diseases.

In this study, we reviewed the advances made in the treatment of myocardial infarction through cell therapy.

Keywords: Stem cells, Myocardial infarction, Cell therapy

***Corresponding Author: Parviz Shima**, Department of Cellular and Molecular Sciences, Faculty of Science, the Persian Gulf University, Bushehr, Iran
Email: Shsahab5@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5843-5352>

Journal of Fasa University of Medical Sciences 10 (2020): 2206-2225