REVIEW ARTICLE

New Methods in Cardiac Regenerative Medicine: The Use of Induced Pluripotent Stem Cells, Exosomes, and Cardiac Patch Technology

Abdolreza Dayani[1],
Mohsen Ghiasi[2]

[1] Assistant Professor, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] PhD in Cell and Molecular Biology, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received June 6, 2023; Accepted July 3, 2024)

Abstract

Despite significant advances in the prevention, diagnosis, and treatment of cardiac diseases, this condition is still considered one of the major challenges facing the global healthcare system. According to the World Health Organization (WHO) statistics, cardiovascular diseases (CVD) are among the leading causes of mortality worldwide. It is predicted that in the future, due to population aging, urbanization, and lifestyle changes, the mortality rate from cardiac diseases will increase. Current pharmacological approaches only extend the lifespan of patients without providing cardiac tissue repair. In the advanced stages of these diseases, apart from heart transplantation, there is no curative treatment available. However, due to limited suitable donors and post-operative risks and complications such as graft rejection, primary graft failure, and common infections after heart transplant, transplantation is not always feasible. Stem cells have created a wide range of hope in the world since their discovery. With increased research on stem cells and cell therapy in recent decades, researchers have found that utilizing this innovative therapeutic approach can increase lifespan and improve patient outcomes. Various countries have invested millions of dollars in the application of stem cells for treating various diseases in recent years. Embryonic stem cells (ESCs) have great differentiation potential, but their medical application faces severe ethical and religious constraints. The identification of potent induced pluripotent stem cells has revolutionized regenerative medicine. These cells possess all the capabilities of embryonic stem cells and can easily differentiate into cardiac myocytes. Furthermore, the paracrine effects of induced pluripotent stem cells (iPSCs) and extracellular vesicles (EVs) secreted from these cells in regenerative medicine have garnered significant attention. Among extracellular secretory vesicles, researchers have focused more on exosomes. Exosomes are vesicles ranging from 30 to 100 nanometers that have a plasma membrane-like topology and can enter target cells and deliver their cargo. Cardiac patches are a novel achievement resulting from the integration of tissue engineering and cell sciences and are used to improve cardiac injuries. Cardiac patches consist of a natural or synthetic scaffold designed to support and restore myocardial tissue following injury, and they are implanted into the heart tissue. The primary approach to using cardiac patches is to provide physical support to damaged heart tissue. Nowadays, the combination of cardiomyocytes derived from potent induced pluripotent stem cells along with biocompatible materials and growth factors has created specialized cardiac patches capable of precise delivery of many cells and minimizing cellular damages *in vivo* conditions. This review article aims to explore the latest advances in cardiac regenerative medicine through the use of cardiac patches, induced pluripotent stem cells, and exosomes derived from them; as well as to assess the challenges ahead in cardiac regenerative medicine using the mentioned items to alleviate and improve tissue damage to the heart, and ultimately provide an overview of new perspectives for future research in cardiac regenerative medicine.

Keywords: induced pluripotent stem cells, cardiac patches, exosomes, tissue engineering, regenerative medicine

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (236): 158-176 (Persian).

Corresponding Author: Mohsen Ghiasi- Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (E-mail: m_ghiasi@rhc.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۶ شهریور سال ۱۴۰۳ (۱۷۶-۱۵۸)

روش های نوین در پزشکی بازساختی قلب: کاربرد سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، اگزوزوم‌ها و تکنولوژی پچ‌های قلبی

عبدالرضا دیانی[1]
محسن قیاسی[2]

چکیده

علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی هنوز این بیماری به عنوان یکی از چالش‌های اصلی نظام سلامت جهانی محسوب می‌گردد. براساس آمارهای سازمان جهانی بهداشت، بیماری‌های قلبی عروقی یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در سراسر جهان به شمار می‌روند. پیش بینی می‌شود که در سال‌های آینده در نتیجه پیری جمعیت، شهرنشینی و تغییر سبک زندگی آمار مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی افزایش یابد. رویکردهای دارویی موجود تنها طول عمر بیماران را افزایش می‌دهد، اما ترمیمی در بافت قلبی ایجاد نمی‌نماید. در مراحل پیشرفته این بیماری‌ها به غیر از پیوند قلب، درمانی وجود ندارد. با این حال، پیوند به دلیل تعداد محدود اهدا کننده مناسب، عوارض و خطرات بعد از عمل مانند رد پیوند، نارسایی اولیه پیوند و عفونت‌های شایع بعد از پیوند قلب همیشه قابل اجرا نیست. سلول‌های بنیادی از زمان شناسایی تا به امروز امید فراوانی را در جهان بوجود آورده است. با افزایش تحقیقات بر روی سلول‌های بنیادی و سلول درمانی در چند دهه اخیر، محققین به این نتیجه رسیدند که استفاده از این رویکرد درمانی جدید می‌تواند موجب افزایش طول عمر و بهبود بیماران گردد. کشورهای مختلف در سال‌های اخیر میلیون‌ها دلار در زمینه کاربرد سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های مختلف هزینه کرده‌اند. سلول‌های بنیادی جنینی توانایی بسیار بالایی در تمایز دارند، اما کاربرد آن‌ها در پزشکی بازساختی با محدودیت‌های اخلاقی و مذهبی شدیدی مواجه است. شناسایی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انقلابی در زمینه پزشکی بازساختی ایجاد نمود. این سلول‌ها تمام قابلیت‌های سلول‌های بنیادی جنینی را دارا هستند و به راحتی می‌توانند به میوسیت‌های قلبی تمایز یابند. علاوه بر این اثرات پاراکراینی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی و وزیکول‌های خارج سلولی ترشح شده از این سلول‌ها در پزشکی بازساختی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در میان وزیکول‌های ترشحی خارج سلولی، توجه پژوهشگران به اگزوزوم‌ها بیش‌تر بوده است. اگزوزوم‌ها وزیکول‌هایی با اندازه ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر هستند که توپولوژی شبیه غشای پلاسمایی دارند و می‌توانند وارد سلول‌های هدف شده و محموله‌های خود را تحویل دهند. پچ‌های قلبی دستاوردیست نوین که از تلفیق مهندسی بافت و علوم سلولی بوجود آمده است و بمنظور بهبود آسیب‌های قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرند. پچ‌های قلبی از یک داربست طبیعی و یا سنتزی با هدف حمایت و بازسازی از میوکارد قلب به دنبال آسیب، بر روی بافت قلب کاشته می‌شوند. رویکرد اصلی استفاده از پچ‌های قلبی حمایت فیزیکی از بافت آسیب دیده‌ی قلب است. امروزه ترکیب کاردیومیوسیت‌های مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی به همراه مواد زیست سازگار و فاکتورهای رشد، پچ‌های قلبی ویژه‌ای را ایجاد کرده است که توانایی تحویل دقیق بسیاری از سلول‌ها و به حداقل رساندن تلفات سلولی در شرایط درون‌تنی را دارند. در این مقاله مروری تلاش شده است به بررسی جدیدترین پیشرفت‌ها در حوزه پزشکی بازساختی قلب از طریق استفاده از پچ‌های قلبی، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی و اگزوزوم‌های مشتق از آن پرداخته شد؛ هم‌چنین مقاله‌ی حاضر سعی دارد به ارزیابی چالش‌های پیش روی پزشکی بازساختی قلب در استفاده از موارد ذکر شده جهت تخفیف و بهبود آسیب‌های وارد شده به بافت قلب بپردازد و نهایتا با ارائه یک تصویر کلی از چشم‌اندازهای جدید پیش روی پزشکی بازساختی قلب برای پژوهش‌های آینده الهام بخش باشد.

واژه های کلیدی: سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، پچ قلبی، اگزوزوم، مهندسی بافت، پزشکی بازساختی

مولف مسئول: محسن قیاسی- تهران، خیابان ولی عصر (عج)، انستیتو آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی E-mail: m_ghiasi@rhc.ac.ir
۱. استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق شهید رجایی، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دکترای تخصصی بیولوژی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات قلب و عروق شهید رجایی، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۲/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۳/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۴/۱۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی به دلیل مرگ و میر بالا به‌عنوان یک چالش بزرگ در سلامت جهان محسوب می‌شوند و پیش‌بینی می‌شود در آینده حداقل از مجموع سه مرگ، یک مرگ به بیماری‌های قلبی و عروقی اختصاص خواهد داشت(۲،۱). آسیب‌های بزرگ ناشی از سکته‌های قلبی باعث می‌شود بیمار پس از مدتی نارسایی‌های قلبی حاد از خود نشان دهد که تنها گزینه درمانی برای این بیماران پیوند قلب است. با این حال، پیوند قلب به دلیل تعداد محدود اهداکنندگان سازگار، و هم‌چنین عوارض بسیار مهم این عمل از قبیل رد پیوند، نارسایی اولیه پیوند، عفونت و حتی مرگ همیشه قابل اجرا نیست(۳). بیماری ایسکمی قلب ۱۶ درصد از کل مرگ و میرها را شامل می‌شود و با افزایش سن جمعیت جهان، شیوع بیماری‌های قلبی عروقی (Cardiovascular disease:CVD) افزایش می‌یابد(۵،۴). پیش بینی می‌شود در امریکا، نارسایی قلبی از ۶/۵ میلیون مورد به بیش از ۸ میلیون مورد تا سال ۲۰۳۰ افزایش یابد(۷،۶). در سال ۱۹۹۹، بنیانگذار علمی و مدیر ارشد اجرایی علوم ژنوم انسانی، William Haseltine، اصطلاح پزشکی بازساختی را ابداع کرد و در واقع همه این حوزه‌ها را در بر می‌گرفت(۸). در سال‌های اخیر پزشکی بازساختی قلب و عروق به دلیل اهمیت فراوان این ارگان و تمرکز بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی در جهان بر روی بررسی مکانیسم‌های اساسی تمایز سلول‌های بنیادی به کاردیومیوسیت‌ها در حال پیشرفت است(۱۰،۹). امیدواری‌های زیادی وجود دارد که بتوان بسیاری از بیماری‌های قلبی از جمله بیماری ایسکمی قلب، بیماری‌های دریچه‌ای قلب، بیماری‌های مادرزادی قلب و کاردیومیوپاتی(Cardiomyopathy) را با استفاده از تکنولوژی‌های جدید با جایگزینی بافت قلب بیمار با بافت سالم و یا پیوند سلولی بهبود داد(۱۱). تحقیقات و استفاده از سلول‌های بنیادی برای پزشکی بازساختی در بسیاری از بیماری‌ها و نقص‌های مهم و عملکردی در اندام‌ها و بافت‌های مختلف از جمله عصب، استخوان، غضروف، قرنیه و... گزارش شده است(۱۸-۱۲). در تعریف می‌توان سلول‌های بنیادی را سلول‌های تمایز نیافته ای دانست که قابلیت خود نوسازی و تکثیر را دارند(۱۷). این سلول‌ها را می‌توان به گروه‌ها و دسته‌های مختلفی طبقه‌بندی نمود؛ اما در یک طبقه‌بندی کلی می‌توان این سلول‌ها را بر اساس پتانسیل تمایزشان به عنوان همه‌توان، پرتوان، چند توان و تک‌توان طبقه‌بندی کرد(۲۱-۱۹). سلول‌های بنیادی پرتوان مشتق شده از بلاستوسیست‌ها، مانند سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic stem cell:ESCs)، ظرفیت رشد نامحدودی دارند و پتانسیل آن‌ها برای تمایز به تمام انواع سلول‌های مشتق شده از سه لایه زایشی تایید شده است. از نظر مرفولوژیک، سلول‌های بنیادی جنینی به شکل کلونی‌های فشرده دیده می‌شوند. این سلول‌ها دارای توان تولید مارکرهای پرتوان همانند *Oct3*، *Oct4*، *Sox2*، *TRA-1-81* و *SSEA-1* هستند(۲۳،۲۲). اگر چه سلول‌های بنیادی جنینی پرتوان و با ظرفیت تکثیر بالایی هستند، اما استفاده از این سلول‌ها ملاحظات اخلاقی ویژه‌ای دارد(۲۵،۲۴). در سال ۲۰۰۶، Takahashi و Yamanaka برای اولین بار نشان دادند که سلول‌های سوماتیک کاملاً تمایز یافته، فیبروبلاست‌های مشتق شده از بافت موش‌های بالغ و جنین را می‌توان برای ساختن سلول‌هایی مشابه سلول‌های سلول‌های بنیادی جنینی برنامه ریزی مجدد نمود(۲۶). این موضوع نظر بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرد. روشی که این گروه ارائه داده بودند مبتنی بر معرفی چهار ژن اصلی *Oct3/4*، *Sox2*، *Klf4* و *c-Myc* بود که فاکتورهای رونویسی محسوب می‌شوند و می‌توانند سلول‌های بالغ را برنامه ریزی مجدد (Reprogramming) نمایند. Takahashi و Yamanaka به منظور برنامه‌ریزی مجدد سلول‌ها از رتروویروس استفاده نمودند. این گروه این سلول‌ها را سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced pluripotent stem cells) نام نهادند. تنها یک سال بعد، Yamanaka و Thomson

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

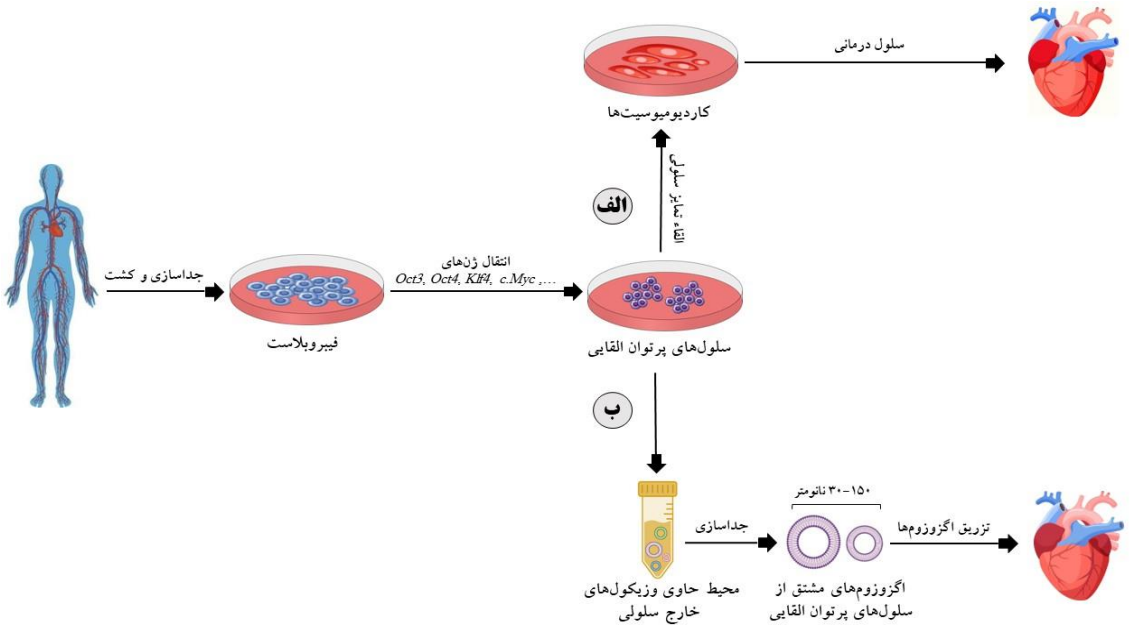
بـه‌طـور مسـتقل توانسـتند سـلول‌هـای iPS انسـانی (Human induced pluripotent stem cells:hiPSCs) را به‌وجود آورند. فیبروبلاست‌های انسانی با معرفی ترکیبی از چهار فاکتور رونویسی (یعنی *Oct4*، *Sox2*، *Nanog* و *Lin28*) به سـلول‌هایی مشـابه سـلول‌های بنیـادی جنینـی برنامه‌ریزی مجدد شـدند(۲۸،۲۷). اکثـر منـابع سـلول‌های سـوماتیک کـه جهـت تولیـد iPS مـورد اسـتفاده قـرار گرفته‌اند اکثرا منشاء انسانی و یا موشی داشته‌اند(۳۲-۲۹). مشخص شده است که سلول‌های پرتوان القایی بسیاری از ویژگی‌های سـلول‌های بنیـادی جنینـی را دارنـد. ایـن سـلول‌ها مـی‌تواننـد بـه انـواع رده‌هـای سـلولی لایـه‌های جنینـی تبـدیل شـوند(۳۳). پچ‌هـای قلبـی سـاختارهای جدیدی هستند که اخیراً به‌عنوان راه‌حلی بـالقوه بـرای بازگرداندن عملکرد قلب ساخته شده‌اند. مهندسـی یـک پچ قلبی مستلزم در نظر گرفتن معیارهای مختلف طراحی از جمله ساختار مـواد مـورد اسـتفاده، خـواص فیزیکـی، شیمیایی و مکانیکی آن است(۳۴). در واقع پچ‌های قلبـی یک سیستم کشت زیست تقلید (بیومیمتیک) هستند کـه به‌عنوان یک پلتفرم امیدوار کننده برای کمک به درمان آسیب‌های فیزیولوژیکی پدید آمده‌اند(۳۵). پچ‌های قلبی از یک داربست طبیعی و یا سنتزی بـا هـدف حمایـت و بازسازی ازمیوکارد قلب به‌دنبال آسیب ایسکمی قلبی ناشـی از انفارکتوس میوکارد (Myocardial infarction :MI) بر روی قلب کاشته می‌شوند. در استفاده از پچ‌های قلبی دو رویکـرد اصـلی وجـود دارد، رویکـرد حمـایتی کـه شامل حمایت فیزیکی از بافت آسـیب دیـده بـا محـدود کردن استرس دیواره میوکارد و رویکرد احیا کننده، که در ایـن رویکـرد سـلول‌های بنیـادی و یـا تمـایز یافتـه از طریـق ترکیـب بـا داربسـت‌هایی بـا سـاختار ویـژه بـرای تحویل به ناحیه آسـیب دیـده ترکیـب می‌کننـد(۳۸-۳۶). تحقیقات اخیر سعی بر توسعه تکنولوژی پچ‌های قلبی به منظور چسبیدن به سطح قلب و ادغـام آن بـا بافـت قلـب میزبـان، افـزایش تـوان پشـتیبانی سـاختاری و ارتقـای عملکرد پمپـاژ در جهـت کشـش و اسـتحکام مکـانیکی دارد. در حالت ایده‌آل، خواص مکانیکی یک پچ قلبـی باید با ویژگی‌هـای بافـت قلـب سـالم کـه مـدول یانـگ (Young's modulus) آن بین ۸ تا ۱۵ کیلـو پاسـکال در دیاستول است مطابقت داشته باشد(۳۹). در بررسی حاضر سعی شده است به ارزیابی آخرین پیشرفت‌های صـورت گرفته در زمینه‌ی پیوند سلول‌های بنیادی پرتوان القایی و اگزوزوم‌های مشتق از آن‌ها و هم‌چنین پچ‌های قلبـی بـه عنوان یک رویکـرد نویـد بخـش در تـرمیم و بازسـازی بافت قلب پرداختـه شـود. در نهایـت، چالش‌هـای پـیش روی سلول درمانی و استفاده از پچ‌های قلبی و همچنـین دورنمای ایـن مسـیر در آینـده پزشـکی بازسـاختی قلـب مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

کاربرد سلول‌های iPS در پزشکی بازساختی قلب

برای مدت‌ها تصور بر این بود که توانایی بازسـازی بافت قلب انسان بلافاصله پس از تولد کاهش می‌یابـد و سلول‌های قلبی پس از تولد بـه عنـوان سـلول‌های تمـایز یافته نهایی محسوب می‌شدند(۴۰). با ارائه‌ی گزارشـی از نوسازی کاردیومیوسیت در پستانداران، دیـدگاه جهـانی در سال ۲۰۰۹ نسبت به سلول‌های قلبـی تغییـر کـرد(۴۱). گزارشات متعددی از اثر بخشی مثبت کاردیومیوسـیت‌های مشـتق شـده از سـلول‌های بنیـادی پرتـوان القـایی (Cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells: iPSC-CMs) در بازگرداندن عملکرد بافت آسیب دیده قلب به ثبت رسـیده اسـت(۴۵-۴۲)، بـه‌طـور کلی در این روش ابتدا سلول‌های فیبروبلاستی جدا شده از بیمار در محـیط آزمایشـگاه(*in vitro*) کشـت شـده و پس از القاء بنیادینگی توسط ژن‌های خاص بـه iPSCهـا تبـدیل می‌گردنـد، در مرحلـه بعـدی ایـن سـلول‌ها بـه کاردیومیوسیت‌های تمایز یافته و سـپس بـه قلـب پیونـد داده می‌شوند (تصویر شماره ۱ بخش الف).

بنابراین کاردیومیوسیت‌های مشتق شده از iPSC به عنوان یک منبع سـلولی امیدوارکننـده و بسـیار جـذاب برای افرادی که از نارسایـی شدید قلبـی رنج می‌برند در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]



تصویر شماره ۱: الف: شمای کلی تهیه و پیوند کاردیومیوسیت‌های مشتق از iPSCها به قلب، **ب:** استفاده از اگزوزوم‌های مشتق از iPSCها در قلب

نظر گرفته شد. البته استفاده از iPSCها در بالین و شرایط درون تنی(*in vivo*) محدودیت‌هایی به همراه دارد. یکی از مهم‌ترین چالش‌های استفاده از iPSCها در پزشکی بازساختی قلب و عروق این است که کاردیومیوسیت‌های تولید شده در شرایط آزمایشگاهی، تمایل به تشکیل تراتوم(Teratomas) پس از پیوند دارند و این به دلیل وجود سلول‌های تمایز نیافته است. لذا خالص سازی کاردیومیوسیت‌های قبل از استفاده در فاز بالینی بسیار مهم است(۴۶). یک روش پیشنهادی به منظور خالص سازی iPSCs-CMs استفاده از محیط کشت فاقد گلوکز و مکمل لاکتوز جهت فرآیند کشت است، زیرا سلول‌های بنیادی پرتوان بدون گلوکز در محیط کشت زنده نخواهند ماند(۴۷). Shiba و همکاران کاردیومیوسیت‌های مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی انسان (Cardiomyocytes derived from embryonic stem cells: ESC-CM) را به میوکارد یک مدل خوکچه هندی که دارای آسیب قلبی بود پیوند زدند، نتایج از بهبود عملکرد مکانیکی و الکتریکی با کاهش آریتمی‌های بطنی در مدل حیوانی خبر داد(۴۳). در بررسی که توسط Caspi و همکاران انجام شد مشخص گردید پیوند ESC-CM به بافت قلب موش منجر به پایداری و جلوگیری از تضعیف و زوال میوکارد قلب می‌گردد(۴۸). این موضوع در مطالعه‌ای دیگر که بر روی میوکارد انفارکتوس شده رت انجام شد تایید گردید(۴۹). علاوه بر این، Van Laake و همکاران، نشان دادند پیوند ESC-CMs به یک ناحیه قلب موش دارای انفارکتوس منجر به بهبود عملکرد قلب پس از چهار هفته می‌شود(۵۰). بررسی‌ها بر روی حیوانات مدل بزرگ‌تر نیز انجام گردیده است، در یک ارزیابی که در سال ۲۰۱۷ انجام گردید، مشخص شد iPSC-CM انسانی می‌تواند عملکرد قلب آسیب دیده خوک را بهبود ببخشد(۵۱). بررسی‌های انسانی نیز در سال ۲۰۱۸ آغاز شده است، ژاپن به عنوان یکی از کشورهایی که در زمینه سلول‌های بنیادی تحقیقات زیادی را انجام داده است در سال ۲۰۱۷ اعلام کرد پتانسیل iPSC در بازسازی قلب در قالب یک کارآزمایی بالینی در دانشگاه اوزاکا به سرپرستی Yoshiki Sawa بر روی انسان، در حال انجام است، در این بررسی از ورقه‌های نازک بافت قلبی مشتق شده از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

iPSCها در قلب‌های بیمار انسان برای کمک به بازسازی قلب استفاده شده است. Miyagawa و همکاران در بررسی خود از سلول‌های iPS برای ایجاد ورقه‌ای متشکل از ۱۰۰ میلیون سلول عضلانی قلب استفاده کردند(۵۲).

اگزوزوم‌های ترشح شده از iPSC در پزشکی بازساختی قلب

وزیکول‌های خارج سلولی (Extracellular vesicles: EVs) یکی از بخش‌هایی هستند که در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. اگزوزوم‌ها توسط اکثر انواع سلول ترشح می‌شوند و حاوی انواع پروتئین‌ها و نوکلئوتیدها هستند(۵۴،۵۳). سلول‌ها از اگزوزوم‌ها برای انتقال اجزای زیست فعال برای ارتباطات بین سلولی استفاده می‌کنند. اگزوزوم‌ها می‌توانند وارد سلول‌های هدف شوند و محموله‌های خود را تحویل دهند(۵۵). اخیراً قدرت ترمیم قلبی اگزوزوم‌های سلول‌های بنیادی، از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی(Mesenchymal stem cells: MSC)، سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های پیش ساز قلبی (Cardiac progenitor cells:CPCs)، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی مورد ارزیابی قرار گرفته است (تصویر شماره۱.ب)(۵۹-۵۶). یکی از ویژگی‌های مهم استفاده از اگزوزوم‌های مشتق از iPSCها این است که بر خلاف درمان با سلول‌های بنیادی، اگزوزوم‌ها حداقل تومورزایی و پاسخ ایمنی را ایجاد می‌کنند(۶۱،۶۰). اگزوزوم‌های مشتق از hiPSCs در مقادیر زیاد در اختیار پژوهشگران قرار دارد و می‌توان آن‌ها را ذخیره‌سازی نمود. hiPSC منابع سلولی خوبی برای تولید محصول قابل اطمینان هستند و مدل‌های سلولی ایده‌آل برای پزشکی شخصی محسوب می‌گردد(۶۲). تحقیقات نشان داده است که میکروزیکول‌های مشتق شده از hiPSCها قادر به انتقال بیومولکول‌های فعال از جمله mRNA، miRNA و پروتئین هستند. این بیومولکول‌ها از طریق میکروزیکول‌های مشتق شده از iPSC به سلول‌های استرومایی مزانشیمی قلب انسان تحویل داده می‌شوند و با تأثیر بر پروفایل‌های پروتئومی سلول‌های گیرنده، اثرات محافظتی دارند. علاوه بر این، میکروزیکول‌های hiPSCها پتانسیل تمایز قلبی و اندوتلیالی سلول‌های استرومایی مزانشیمی قلبی را نشان می‌دهند(۶۳). در بررسی دیگر نشان داده شده است که تزریق وریدی اگزوزوم‌ها قبل از خون‌رسانی مجدد، اندازه انفارکتوس در موش مدل را تا ۴۵ درصد کاهش می‌دهد(۶۴). توانایی‌های ترمیمی اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از iPSC (iPSC-derived MSCs: iMSCs)، کاردیومیوسیت‌ها(iPSC-derived cardiomyocytes: iCMs) و سلول‌های اندوتلیال (iPSC-derived endothelial: iECs) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این بررسی نشان داد که اگزوزوم‌های iMSC، iCM و iEC دارای قابلیت چند نمودی (پلیوتروپیک(Pleiotropic)) برای تشکیل یک شبکه مویرگی و بازیابی عملکرد میوکارد آسیب دیده هستند(۶۵). بررسی‌های دیگر نشان دادند که اگزوزوم‌ها دارای پتانسیل افزایش بقا و تکثیر سلول‌های قلبی، کاهش آسیب ایسکمیک، ترویج رگ‌زایی و بهبود عملکرد قلب در مدل‌های حیوانی کوچک و بزرگ هستند(۶۶،۵۷).

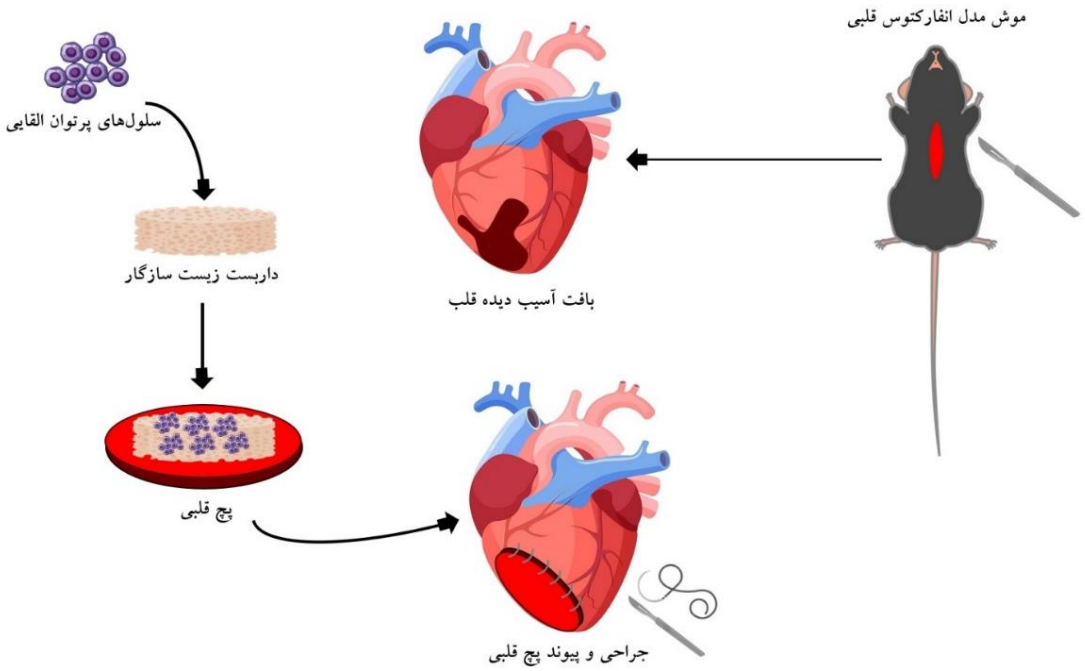
فناوری پچ‌های قلبی

در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی تحویل داده شده از طریق انفوزیون کرونری یا تزریق داخل کرونری آغاز شده است. در بررسی انجام شده در بیماری‌های قلبی ایسکمی و غیر ایسکمی نشان داده شد که تزریق سلول‌های بنیادی موجب بهبود عملکرد قلب می‌شود(۶۷). در ادامه کارآزمایی بالینی دیگری در فاز دوم در حال انجام است که ترکیبی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی همراه با CPC (CONCERT-HF) را ارائه می‌دهد(۶۸). در نارسایی قلبی کودکان، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تک‌هسته‌ای مغز استخوان (Bone marrow-derived mononuclear cells: BM-MNCs)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

و سلول‌های بنیادی خون بند ناف (Umbilical cord blood: UCB) مورد استفاده قرار گرفته است، اما به دلیل حجم نمونه کوچک در هر مطالعه نتایج قطعی گزارش نشده‌اند(۶۹). در سلول درمانی بر مبنای تزریق مستقیم سلول به بیمار با چالش بسیار مهمی روبرو هستیم، این چالش شستشوی و حذف سریع سلول‌های تزریق شده به دلیل عدم پشتیبانی مکانیکی است که ممکن است منجر به یک اثر درمانی ناپایدار گردد. اخیرا تکنولوژی پچ باعث شده است امیدواری‌های تازه‌ای در پزشکی بازساختی قلبی ایجاد گردد، انتظار می‌رود فناوری پچ قلبی بتواند سلول‌ها را از حالت معلق و بدون پشتیبان خارج نماید و در عین حال بتواند همانند ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix :ECM) نیازهای اساسی متابولیکی سلول‌های بنیادی را برآورده کند. بررسی‌هایی بر روی کاشت پچ‌های قلبی بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده است اما کشف این که چه روشی برای استفاده بالینی مناسب‌تر می‌باشد، نیازمند گذشت زمان و انجام آزمایشات متعدد است. شمای کلی کاربرد پچ‌های قلبی در تصویر شماره ۲ نمایش داده شده است.

اخیرا پژوهشگران سعی دارند با استفاده از تکنیک سلول زدایی به ECM طبیعی بافت‌ها دست پیدا کنند، زیرا این ECM ویژگی‌های مکانیکی و سیگنال‌های خاص بافتی را همانند همتایان خود در داخل بدن حمل می‌کنند. حال اگر این بستر را با سیگنال‌دهی بیوشیمیایی ترکیب نمود تکثیر سلولی، نفوذ به بافت هدف و القاء تمایز را افزایش می‌دهند(۱۸). این موضوع منجر به استفاده از جفت سلول زدایی شده موش به‌عنوان داربست برای پچ قلبی با استفاده از کاردیومیوسیت‌های مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسانی (Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: hiPSC-CMs) در مدل انفارکتوس موش گردید(۷۰). پچ طراحی شده در این مطالعه پس از گذشت ۷ روز از کاشت hiPSC-CMs، سلول‌ها cTnT (Cardiac troponin T) را بیان می‌کنند، این موضوع نشانگر موفقیت در طراحی پچ قلبی مهندسی است.



تصویر شماره ۲: شمای کلی تهیه و پیوند پچ‌های قلبی حاوی iPSc در مدل حیوانی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

این پچ به‌طور خود به خود ۴۰ تـا ۱۰۰ ضـربه در دقیقـه، با پاسـخ فعـال بـه تحریـک خـارجی منقـبض می‌گـردد. مطالعـه نشـان داد چنـدین فـاکتور رشـد ماننـد VEGF (Vascular endothelial growth factor)، آنژیـوژنین (Angiogenin)، آنژیوپویتین-۲ و فاکتور رشـد هپاتوسـیت (Hepatocyte growth factor: HGF) به‌طور قابل تـوجهی پس از کاشت hiPSC-CMs روی جفت افزایش یافـت. این موضوع نشان می‌دهد انتقال سلول‌ها بر روی داربست می‌تواند اثر پاراکرین را ازطریق چندین فاکتور رشد افـزایش دهد. در ادامه مشخص شد ژن‌های ساختاری، هـدایتی و مرتبط با متابولیسم سلولی کاردیومیوسیت در پـچ مهندسـی شده زیستی در مقایسه با تک لایه hiPSC-CMs افزایش بیان دارند. در آنالیز عملکردی، کاشت پچ کسر جهشـی بطن چپ[1] و کوتاه شـدن کسـری بطـن چـپ[2] را بهبـود بخشید و هم‌چنین قطر (دیـامتر) پایـان دیاسـتولیک بطـن چپ[3] و قطر پایان سیستولیک بطن چپ[4] را کـاهش داد. با در نظر گرفتن این اتفاقـات می‌تـوان عنـوان نمـود کـه استفاده از پچ قلبی و پیوند آن در اطراف ناحیـه انفـارکتوس شده در مقایسه با اسـتفاده از بافـت جفـت یـا سـلول‌های hiPSC-CM به تنهایی عملکرد قلب را بهبود می‌بخشـد. Wang و همکاران از hiPSC-CMs و سلول‌های CD90 مشتق از hiPSC بر روی جفت سلول‌زدایی شده موش‌ها استفاده کردند(۷۱). نتایج این بررسی نشـان داد عملکـرد قلب موش‌ها پـس از ایمپلنـت کـردن پچ‌هـای مهندسـی شـــده بهبـــود یافتـــه و نئوواسکولاریزاســـیون (Neovascularization) در اطـراف ناحیـه انفـارکتوس شده افزایش چشمگیری پیدا کرده است.

یکی دیگر از عرصه‌های جدیـد در مهندسـی بافـت قلب استفاده از هیدروژل‌ها است. هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه بعدی هستند که توانایی جذب مایعـات بـدن را در محـیط بیولـوژیکی دارد. یکـی از هیـدروژل‌های مورد استفاده در مهندسی بافت قلب هیدروژل مقـاوم بـه حرارت است. طحال اندامی است که سـلول‌های بنیـادی خونساز را در خود جای داده اسـت و بـه عنـوان پایـه‌ای برای ایجاد هیدروژل واکنشگر حرارتی مشـتق از ECM طحال (SpGel) مورد استفاده قرار می‌گیـرد(۷۲). هیـدروژل مقاوم به حرارت در دمای اتاق مایع است، پس می‌تـوان آن را به شکل مایع به بافت مورد نظر تزریـق کـرد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد تغییر حالت می‌دهد و به‌صـورت جامد در خواهد آمد و به این صورت یک پچ در بافـت مورد نظـر تشـکیل می‌شـود. در یـک بررسـی SpGel بـا hiPSC-CMs و hiPSCECs (سلول‌های اندوتلیال) ترکیـب شد و سپس به‌صورت تزریقی به بافت قلب مـوش مبـتلا به MI تزریق گردید. نتایج این بررسـی نشـان داد گـروه دریافت کننده این هیدروژل مهندسـی شـده بـیش‌تـرین افزایش LVEF را در ۴ هفته نسبت به سایر گروه‌ها از خـود نشان دادند، علاوه بر این فیبروز قلبی بـه‌طـور قابـل تـوجهی در گروه دریافت کننده این هیدروژل کاهش یافت(۷۲). در بررسی انجام شده توسط Fan و همکاران، نشان داده شـد افـزودن نـانوذره CHIR99021 و فـاکتور رشـد فبروبلاسـت۱ (Fibroblast growth factor 1:FGF1) قدرت بازسازی پچ قلبی طراحی شـده بـا hiPSC-CMs مبتنـی بـر فیبـرین (Fibrin) را افـزایش می‌دهـد. در ایـن بررسی مشخص شد پچ قلبی طراحی شده موجب بهبـود پارامترهای اکوکاردیوگرافی از جملـه LVEF، LVFS، LVEDD، LVESD می‌گردد، هم‌چنین با افزایش تعداد سـلول‌ها افـزایش بهبـود را شـاهد خـواهیم بـود(۷۳). در بررسی دیگر ماده قابل جذب پلی‌گلاکتین (Polyglactin) تولیـد گردیـد کـه بـا فیبروبلاسـت انسـانی و hiPSC-CMs کشت می‌گردد، و از آن برای درمان موش مبتلا به نارسایی احتقانی قلب القـایی (Congestive heart failure :CHF) استفاده شد. نتایج این بررسی نشان داد موش‌های تحـت درمـان بـا پـچ ذکـر شـده کـاهش فشـار انتهـای (پایـان) دیاستولی بطن چپ (Heart Left Ventricle Enddiastolic Pressure:LVEDP) و ثابت زمانی دیاستولیک بطن چـپ (Tau) را با بهبود عملکرد دیاستولیک نشـان دادنـد(۷۴).

1. Left ventricular ejection fraction: LVEF
2. Left ventricular fractional shortening: LVFS
3. Left ventricular end-diastolic diameter: LVEDD
4. Left ventricular end-systolic diameter: LVESD

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

جدول شماره ۱، به‌طور خلاصه تحقیقات صورت گرفته بر روی پچ‌های قلبی با استفاده از سلول‌های iPSC را نشان می‌دهد.

توسعه پچ‌های قلبی و بررسی‌های انسانی آن

از دیرباز استفاده از بافت‌های طبیعی سلول‌زدایی شده (دِسلولار شده) برای مهندسی بافت مورد توجه قرار داشته است. Oberwallner و همکاران، بُرش‌هایی از بافت میوکارد انسان و خوک را سلول زدایی کردند و بر روی آن سلول‌های بنیادی را کشت دادند و عنوان کردند پس از ایجاد ضربان در سلول‌ها می‌توان این داربست را به بافت قلب پیوند زد(۸۰). پروتکل‌های سلول زدایی توسط بقیه پژوهشگران از جمله Meglio و همکاران توسعه داده شد(۸۱). جدول شماره ۲، خلاصه‌ای از ECMهای طبیعی میوکارد انسان استفاده شده برای پچ قلبی را ارائه می‌دهد.

جدول شماره ۱: خلاصه ای از بررسی های انجام شده بر روی پچ های قلبی با استفاده از hiPSC-CMs

متریال	سال	حیوان مدل	بیماری	نوع سلول	تعداد سلول	نتیجه بررسی	منبع
پچ فیبرینی	۲۰۱۴	خوک (خوک ماده)	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs, hiPSC-ECs, hiPSC-SMCs	۶×۱۰^{۶} و 1:1:1 cells total	افزایش LVEF، FS، کاهش اندازه انفارکتوس	(۷۵)
ژل فیبرینی	۲۰۱۵	رت	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs, human pericytes	۲/۲×۱۰^{۶} hiPSC-CMs ۳/۴×۱۰^{۶} PCs	افزایش LVEF، FS کم‌تر از پایه، کاهش اندازه انفارکتوس	(۷۶)
نوارهای بافت قلب مهندسی شده انسانی	۲۰۱۶	خوک	آسیب میوکارد	hiPSC-CMs, hiPSC-ECs	۲×۱۰^{۶} ECs ،۵×۱۰^{۶} CMs	کاهش FAC	(۷۷)
ماتریکس دسلولار شده قلب رت	۲۰۱۶	رت	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs, hiPSCCD90+,cells	۳:۱ CMs،۱۰^{۶}cells/mm2	افزایش LVEF، FS	(۷۱)
ماتریکس فیبرینی و ترومبین	۲۰۱۸	خوک	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs, hiPSC-ECs,hiPSC-SMCs	۲×۱۰^{۶} Ecs ،۴×۱۰^{۶} CMs ۲×۱۰^{۶} SMCs	افزایش LVEF، کاهش اندازه انفارکتوس	(۷۸)
پلی گلاکتین	۲۰۱۹	رت	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs, human neonatal,fibroblast	مشخص نیست	عدم تغییر قابل توجه LVEF، کاهش LVEDP، بهبود عملکرد دیاستولیک	(۷۴)
فیبرین	۲۰۲۰	موش	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs	۲×۱۰^{۵} per patch	افزایش LVEF	(۷۳)
هیدروژل (ژلاتین متاکریلات-پلی اتیلن گلیکول دیاکریلات)	۲۰۲۰	موش	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs, hiPSC-ECs,h-MSCs	۱×۱۰^{۶} per/ml	بدون تغیر قابل توجهی در LVEF، کاهش اندازه انفارکتوس، زنده ماندن سلول	(۷۹)
هیدروژل واکنش گر حرارتی مشتق از ماتریکس خارج سلولی طحال	۲۰۲۱	موش	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs, hiPSC-ECse	۱×۱۰^{۵} ECs ، ۲×۱۰^{۵} CMs	افزایش LVEF، کاهش فیبروز	(۷۲)
جفت سلول زدایی شده رت	۲۰۲۱	رت	آنفارکتوس میوکارد	hiPSC-CMs,	۱×۱۰^{۶}cells/cm^{2}	افزایش LVEF، FS، کاهش اندازه انفارکتوس	(۷۰)

LVEF: کسر جهشی بطن چپ
FS: کسر کوتاه شدگی(Fractional shortening)،
FAC: کسر تغییر مساحت(Fractional area change)،
LVEDP: فشار پایان دیاستولی بطن چپ(Left ventricular end-diastolic pressure)

جدول شماره ۲: خلاصه ای‌از ECM میوکارد طبیعی انسانی که برای پچ قلبی استفاده شده است

مدل مورد بررسی	روش سلول زدایی	منبع سلولی مورد استفاده	نتیجه	منبع
خوک و انسان	۱۰ میلی‌مولار تریس/۰/۱ درصد EDTA، ۰/۵ درصد SDS.	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف انسان؛ کاردیومیوسیت‌های مشتق شده از iPSC موش؛ کاردیومیوسیت‌های نوزادان موش.	بخش‌های میوکارد انسان و خوک با ضخامت ۳۰۰ میکرومتر سلول‌زدایی شدند و سلول‌ها بر روی آن‌ها کشت داده شدند. کاردیومیوسیت های مشتق شده از iPSC موش در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی اتصال سلولی، تکیر و نفوذ کمتری را در ماتریکس خارج سلولی سلول زدایی شده انسان نشان دادند. در کشت استاندارد، کاردیومیوسیت‌های نوزاد موش به طور همزمان پس از کاشت روی ماتریکس منقبض می شوند و ضربان آن‌ها می‌تواند انقباضات شدیدی ایجاد نماید.	(۸۰)
انسان	۱۰ میلی‌مولار تریس/۰/۱ درصد EDTA، ۰/۵ درصد SDS.	سلول‌های بنیادی جنینی موش؛ سلول‌های بنیادی پرتوان القایی موشی؛ سلول‌های استرومایی مزانشیمی موش.	یک ماتریکس خارج سلولی قلب(Cardiac extracellular matrix) سلول زدایی شده با ضخامت ۳۰۰ میکرومتر تهیه شده از میوکارد انسان با ماتریکس دیگری مانند Matrigel یا Geltrex مقایسه شد تا اثر مثبت آن ها بر تمایز سلول های بنیادی نشان داده شود. زنده ماندن، تکیر، و تعهد به دودمان قلبی سلول‌های بنیادی جنینی و iPSCهای کشت شده که روی ماتریکس سلول زدایی شده کاشته شده اند با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی تایید شد. Matrigel و Geltrex قادر به القاء نشانگرهای اختصاصی قلب نبودند.	(۸۲)
انسان	۱ درصد SDS	سلول‌های شبه کاردیومیوسیت مشتق از سلول های بنیادی جنینی انسانی. سلول‌های شبه کاردیومیوسیت مشتق از سلول های بنیادی پرتوان القا شده توسط انسان (CLC).	ماتریکس خارج سلولی قلب سلول زدایی شده انسانی با ضخامت ۴۰۰ میکرومتر، هنگامی که با سلول‌های شبه کاردیومیوسیت (Cardiomyocyte–like cells:CLC) مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسانی کشت می شود، می‌تواند منجر به تمایز و بلوغ سلول‌های شبه کاردیومیوسیت‌ها به سمت کاردیومیوسیت‌ها شود(تایید توسط: رنگ آمیزی ایمونوفلورسانس مارکرهای تخصصی). علاوه بر این، پس از ۱۰ روز کشت سطح بیان کانال‌های یونی مختلف تعیین کننده برای هموستاز کلسیم و عملکرد انقباض قلب به طور قابل توجهی افزایش یافت.	(۸۱)
انسان	پروتکل یک: بافر لیز (۱۰ میلی مولار تریس، ۰/۱ درصد وزنی/حجمی EDTA، pH محلول ۷/۴) ۰/۵ درصد SDS. پروتکل دو: بافر تریس ۱۰ میلی مولار و ۰/۱ درصد وزنی/ حجمی EDTA ۰/۵ درصد، SDS ۵ U/mL DNase. پروتکل سه: مهارکننده‌های پروتئاز(آپروتینین، ۱۰ KIU/mL، ۰/۱ درصد وزنی/حجمی EDTA)، ۱۰ میلی مولار Tris-HCl، ۰/۱ درصد. پروتکل چهار: ۱ درصد SDS، ۱ درصد Triton-X100.	سلول‌های اولیه قلب انسان	بخش‌هایی به ضخامت ۳۵۰ میکرومتر از میوکارد انسان جداسازی گردید و با پروتکل‌های مختلف سلول‌زدایی شد. بهترین نتیجه مربوط به سلول زدایی با ۱ درصد SDS و ۱ درصد تریتون به مدت ۲۴ ساعت تشخیص داده شد. ماتریکس خارج سلولی سلول زدایی شده (dECM) از سلول‌های اولیه قلبی انسانی حاصل از تمایز سلول‌ها به CMs و SMCs پشتیبانی می کند (با ارزیابی بیان ژن ها تایید شد).	(۸۳)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

امروزه پچ‌های پریکارد در جراحی قلب کودکان استفاده می‌شود. پریکارد اتولوگ(Autologous) از بیمار در حین جراحی گرفته می‌شود و مجددا به بافت قلب ایمپلنت می‌گردد، در صورت نیاز یک شست و شو با گلوتارآلدئید(Glutaraldehyde) ۰/۶۲۵ درصد به‌مدت ۲۰ دقیقه بر روی بافت انجام می‌شود(۸۴). البته تحقیقات اخیر در سال ۲۰۲۲ نشان داده است که تثبیت بافت پریکارد با گلوتارآلدئید که به‌طور معمول انجام می‌گردد، تأثیرات منفی بر دوام بافت پس از پیوند دارد(۸۵). پریکارد گاوی ساختار دیگری است که به‌عنوان رایج‌ترین جایگزین پریکارد اتولوگ مورد استفاده قرار می‌گیرد. پچ CardioCel محصول شرکت Sulzbach، آلمان نوعی پچ قلبی است که به صورت تجاری ارائه گردیده است، این پچ تحت یک فرآیند ضد کلسیفیکاسیون خاص و حذف ذرات سلولی و اسیدهای نوکلئیک و به حداقل رساندن محتوای گلوتارآلدئید تهیه شده است(۸۵). پچ‌هایی از بافت اسب نیز امروزه به‌صورت تجاری تولید شده است، این پچ‌های جهت استفاده در دسترس هستند (Matrix Patch™، Autotissue، برلین، آلمان). این پچ‌ها از پریکارد اسب سلول‌زدایی شده ساخته شده‌اند(۸۶). البته باید به این موضوع توجه داشت که ساختارهایی از جنس مواد مصنوعی و سنتزی امروزه برای ترمیم آسیب‌های قلبی در کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد(۸۷).

چالش‌های استفاده از iPS در پزشکی بازساختی قلب

بی‌شک همانند همه تکنولوژی‌های نوظهور، این تکنولوژی هم چالش‌هایی با خود به همراه دارد؛ لذا نباید برای استفاده از این دانش شتاب‌زده عمل نمود و حتما باید تمامی جوانب چالش‌های موجود در این تکنولوژی را شناخت و تا حد امکان آن‌ها را رفع یا تخفیف داد. اگرچه پیشرفت‌های عمده‌ای در سلول درمانی قلبی حاصل شده است، اما تاکنون هیچ درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی تمام مراحل بالینی را برای درمان انفارکتوس میوکارد پشت سر نگذاشته است(۸۸). یکی ازچالش‌های بزگ استفاده ازسلول‌های بنیادی تومورزایی آن‌هاست، iPSها به دلیل شباهت بسیار زیاد به سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند خصوصیت تومورزایی داشته باشند(۸۹). لذا باید تا حد امکان این ویژگی از iPSها سلب گردد. از این رو، برای غلبه بر مشکل تومورزایی، Martens و همکاران، iPSها را قبل از پیوند به بافت قلب در شرایط آزمایشگاهی به کاردیومیوسیت تمایز دادند. پس از استفاده از این سلول‌ها گزارش شد سلول‌های پیوندی نه تنها عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد، بلکه در میوکارد میزبان نیز جای گرفتند(۹۰). نکته‌ی دیگری که باید حتما به آن توجه نمود این است که هر چهار فاکتور مورد استفاده برای برنامه ریزی مجدد سلول‌های بالغ و تبدیل آن‌ها به iPSC با تومورزایی ارتباط دارند، به‌خصوص c-Myc که یکی از این فاکتورهاست، این ژن از جمله ژن‌های مهم و جهش یافته در بیش‌تر سرطان‌های انسانی است که اغلب به عنوان یک محرک جهش عمل می‌کند(۹۱). دربررسی انجام شده توسط Okita وهمکاران، نشان داده شدکه در بدن موش‌های کایمریک ایجاد شده با iPSCهای به‌دست آمده توسط القای ترانسفکشن با واسطه رتروویروس همراه با ۴ چهار ژن شاخص، اغلب تومور ایجاد می‌شود(۹۲). یکی دیگر از چالش‌های پیش‌رو در سلول درمانی با استفاده از iPSCها کشت آن‌ها در آزمایشگاه است، تومورزایی ناشی از ناهنجاری‌های ژنتیکی یک چالش بالقوه برای سلول‌هایی است که در شرایط آزمایشگاهی قبل از پیوند کشت و پاساژ داده می‌شوند. کشت سلول‌ها برای تکثیر در محیط آزمایشگاه باعث تغییرات ژنتیکی مانند ناهنجاری کروموزومی، تنوع تعداد کپی و جهش‌های تک نوکلئوتیدی می‌گردد. به‌طور سنتی، ناهنجاری‌های کروموزومی توسط کاریوتایپ بررسی می‌شود و سلول‌های دارای ناهنجاری‌هایی مانند حذف کروموزومی، تکرار، یا بازآرایی برای استفاده در سلول درمانی استفاده نمی‌شوند. در hESCها و hiPSCها، تکرار کروموزوم‌های ۱، ۱۲، ۱۷ و ۲۰ اغلب پس از کشت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

طولانی مدت دیده شده است(۹۳). لذا باید به این موضوع پیش از سلول درمانی توجه ویژه داشت. چالش دیگری که به پیچیدگی استفاده از این روش دلالت دارد این است که حتی افراد سالم دارای جهش‌های متعدد در ژن‌های مربوط به سرطان هستند. در مقایسه با ژنوم استاندارد انسان، هر فردی می‌تواند دارای جهش‌های نادر غیر مترادف در حدود ۵۰ ژن مربوط به سرطان باشد که در پایگاه‌های داده SNP گزارش نشده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که حتی افراد سالم جهش‌هایی در ژن‌های سرطانی متعدد در بافت‌های غیر سرطانی مانند پوست صورت و مری خود دارند(۹۵،۹۴). بنابراین یک چالش مهم این است که آیا این جهش‌ها بر استفاده درمانی از iPSCها برای بیماری‌های مختلف از جمله نارسایی قلبی تأثیر می‌گذارد یا خیر، این موضوع جای توجه و تحقیقات بیش‌تری دارد.

چالش‌های استفاده از اگزوزوم‌های در پزشکی بازساختی قلب

با وجود این که اگزوزوم‌ها در مقایسه با درمان مبتنی بر سلول، رویکرد عملی‌تری ارائه می‌دهند، ولی محدودیت‌هایی برای استفاده از آن‌ها وجود دارد. پایداری، اثرات خارج از هدف، و آندوسیتوز ناکارآمد در بکارگیری اگزوزوم‌ها باید مورد توجه قرار گیرد(۹۶). یکی از پارامترهای بسیار مهم در بکارگیری اگزوزوم‌ها در پزشکی باساختی قلب پایداری اگزوزوم‌ها است. پتانسیل زتا (Zeta potential)، یک ویژگی فیزیکی اگزوزوم‌ها است که میزان دافعه یا جاذبه الکترواستاتیکی بین ذرات را اندازه‌گیری می‌کند(۹۷). نانوذرات معمولاً در مقادیر پتانسیل زتا از ۳۱ تا ۴۰ میلی‌ولت پایدار هستند(۹۸). آزمایش‌های اخیر نشان داد که پتانسیل زتا اگزوزوم‌ها در دمای ۳۷ درجه در حدود ۲۳/۸۵- تا ۲۳/۹۵- میلی‌ولت است. از این رو، اگزوزوم‌ها ناپایدار هستند و به راحتی تجمع(Aggregate) و رسوب می‌کنند، این موضوع یک چالش مهم و اساسی در کاربرد اگزوزوم‌ها در بالین محسوب می‌گردد(۹۹). علاوه بر این موضوعات مهندسی اگزوزوم‌ها زمان‌بر و گران است و باید به این موارد توجه ویژه داشت(۱۰۰). هم‌چنین استفاده درمانی از اگزوزوم‌ها به سادگی قابل انجام نیست، اگزوزوم‌ها باید خلوص بالایی داشته باشند و مطابق پروتکل‌های ارائه شده توسط انجمن بین‌المللی وزیکول‌های خارج سلولی (International Society for Extracellular Vesicles: ISEV) استانداردهای دقیقی برای استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی وجود دارد(۱۰۱).

چالش‌های استفاده از پچ‌های قلبی در پزشکی بازساختی قلب

پچ‌های قلبی پتانسیل بهبود عملکرد قلب پس از MI را در مدل‌های حیوانی را از خود نشان داده‌اند و برخی از آن‌ها وارد مراحل آزمایش‌های بالینی شده‌اند. اگر چه این مطالعات امکان ترجمه نزدیک به بالین را پیشنهاد می‌کنند، اما هنوز برخی نکات برای دستیابی به ترجمه بالینی بهینه باید بهبود پیدا کند(۱۰۳،۱۰۲). یکی از چالش‌های بسیار مهم برای کاربرد بالینی و تجاری سازی گسترده پچ‌های قلبی این است که اگر چه بسیاری از سلول‌ها را می‌توان با استفاده از یک پچ به قلب پیوند زد، اما هنوز تعداد سلول‌هایی که در نهایت در ناحیه آسیب دیده زنده می‌مانند و در ساختار طبیعی بافت قلب ادغام می‌شوند بسیار کم است(۱۰۴). هم‌چنین نگرانی دیگری که وجود دارد این است که احتمالا پچ‌های قلبی پس از پیوند به جفت شدگی الکتریکی (Electrical coupling) خوبی درقلب نرسند و با ضربان قلب جدا گردند و موجب ایجاد آریتمی شوند(۸۸).

بحث

مرگ و میر بالا و عوارض بیماری‌های قلبی عروقی یک مشکل بهداشتی قابل توجه در سراسر جهان است. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر پزشکی هنوز پیوند قلب

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

تنهـا روش درمـانی قطعـی بـرای آسـیب‌های پیشـرفته و نقص‌های مادرزادی در ساختار قلـب بـاقی مانـده اسـت. مهندسـی بافـت دریچـه‌ای جدیـد جهـت بکـارگیری روش‌های جدید به منظـور درمـان برخـی از آسـیب‌های بیولوژیـک بافت‌هـا بـه شـمار مـی‌رود. از آن‌جـایی کـه ساخت و پیوند قلب‌های کاملا مهندسی شده، با دانش و امکانات فعلی ما، فراتر از دسترس است، تمرکز بر ترمیم قلـب آسـیب دیـده و بازیـابی عملکـرد صـحیح قلـب از طریق پچ‌های قلبی، رویکرد عملی‌تری خواهد بـود. پـچ قلبی مهندسی شده ایده‌آل خواص سـاختاری، مکـانیکی و الکتروفیزیولـوژیکی مناسـبی بـرای زنـده نگـه داشـتن سلول‌های تمایز یافته و یا سلول‌های بنیادی در ناحیه پـچ فراهم می‌کند(۱۰۵). یکی از چالش‌های مهم در مهندسی بافت قلب استفاده از سلول‌ها به همراه این پچ‌هاست، بـه عنوان مثال کاردیومیوسیت‌ها برای مهندسی بافـت قلـب قابل استفاده نیستند، زیرا از یک طرف، بیوپسی میوکارد یک روش تهاجمی است و تعداد سـلول‌های جـدا شـده کـافی نخواهـد بـود و از سـوی دیگـر، انـدکی پـس از جداسازی کاردیومیوسیت‌ها انسان شاهد از دسـت دادن قابلیـت زنـده‌مانی ایـن سـلول‌ها هسـتیم(۱۰۶). یکـی از روش‌های جایگزین استفاده از سـلول‌های بنیـادی اسـت. بـا این‌که بیش از دو دهه است که از اولین کارآزمایی‌های بالینی و ارزیابی‌های کاربرد سلول‌های بنیادی بخصـوص سلول‌های بنیادی پرتـوان القـایی در پزشـکی بازسـاختی قلب می‌گذرد، اما هنـوز چالش‌هـای زیـادی پـیش روی محققین و پژوهشگران سلول درمانی در جهان قرار دارد. ولی این چالش‌ها مانع از ابداع روش‌های نوین به منظور پزشـکی بازسـاختی قلـب نشـده اسـت. پچ‌هـای قلبـی بـا سـاختار مـاتریکس خـارج سـلولی میوکـارد طبیعـی می‌توانند ویژگی‌های یک میوکارد سالم را تقلید کنند و همچنین ایـن پتانسـیل را دارنـد کـه بتواننـد در میوکـارد میزبان ادغام گردنـد. پیشـرفت‌های روز افـزون در علـوم باعث شده است هر روزگسترش مرزهای علم را درپزشکی بازساختی شاهد باشیم. بکارگیری ابزارهای جدید همانند RNAهـای مداخلـه‌گر (RNA interference: RNAi)، اگزوزوم‌هـا و میکرووزیکول‌هـا در کنـار نـیچ(Niche) طبیعی سلول‌های میوکاردی یعنـی پچ‌هـای سـلول‌زدایی شده جهت افزایش بازده القـاء تمـایز سـلول‌های بنیـادی پرتوان القایی می‌تواند افق جدیدی را در زمینه مهندسـی بافت قلب و سلول درمانی این انـدام بگشـاید. بـه‌عنـوان مثال تحقیقات نشـان داده اسـت miR-21-5p، مـی‌توانـد نیروی انقباض قلبی و جابجایی کلسیم را از طریق تنظیم سیگنالینگ مسیر PI3K افزایش دهد، هم‌چنین گـزارش شده است کـه اگزوزوم‌هـای مشـتق شـده از سـلول‌های بنیادی مختلف، توانایی‌های بازسازی، بـه‌ویژه رگ‌زایـی برای بافت‌های آسیب‌دیده قلـب فـراهم کرده‌انـد(۱۰۷،۱۰۰). استفاده از ارتباطـات سـلول بـه سـلول بـرای درمان‌هـای جدیـد در پزشـکی بازسـاختی قلـب از اهمیـت بسـزایی برخوردار است. اگزوزوم‌ها بازیگران اصلی ایـن ارتباطـات هستند. مهندسی اگزوزوم‌ها به منظور هـدایت مناسـب و موثر آن‌ها به بافت‌های خاص از جمله قلب و بهبود جذب آن‌ها با دستکاری پروفایل پروتئین سـطحی اگزوزوم‌هـا زمینه‌ای از تحقیقـات اسـت کـه بـرای موفقیـت درمـانی پزشکی بازساختی قلب در آینده بسیار مهم خواهد بود.

با در نظرگرفتن تمام جوانب شرح داده شده در مقاله حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مسیر پزشکی بازساختی قلب در سال‌های آینده بی‌شـک شـاهد تحـولات بسـیار چشمگیری خواهد بود و امیـدواری‌های بسـیاری جهـت تـرمیم آسـیب‌های قلبـی بـا اسـتفاده سـلول‌های بنیـادی پرتـوان القـایی و مشـتقات آن از جملـه اگزوزوم‌هـا بـه همراه پچ‌های قلبی وجود دارد.

References

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

2. Maleki Jamasbi M, Azami H, Samari B, Yousofvand V, Shourcheh E. Epidemiological Survey of Mortality and Morbidity Caused by Cardiovascular Diseases in Patients Admitted to the Cardiac Care Units of Hamadan Educational-medical Hospitals, Hamadan, Iran, in 2017. J Health Res Commun 2019; 5(3): 27-38 (Persian).
3. Parrotta EI, Lucchino V, Scaramuzzino L , Scalise S, Cuda G. Modeling cardiac disease mechanisms using induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: progress, promises and challenges. Int J Mol Sci 2020; 21(12): 4354.
4. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM , Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The lancet 2016; 388(10053): 1459-1544.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016; 133(4): e38-e360.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017; 135(10): e146-e603.
7. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail 2013; 6(3): 606-619.
8. Hasetine W, editor A brave new medicine. A conversation with William Haseltine. Interview by Joe Flower. Health Forum Journal; 1999.
9. Yuasa S, Itabashi Y, Koshimizu U, Tanaka T, Sugimura K, Kinoshita M, et al. Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2005; 23(5): 607-611.
10. Fukuda K, Yuasa S. Stem cells as a source of regenerative cardiomyocytes. Circ Res 2006; 98(8): 1002-1013.
11. Yuasa S, Fukuda K. Recent advances in cardiovascular regenerative medicine: the induced pluripotent stem cell era. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(6): 803-810.
12. Masoumi N, Ghollasi M, Halabian R, Eftekhari E, Ghiasi M. Carbachol, along with calcium, indicates new strategy in neural differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. Regen Ther 2023; 23: 60-66.
13. Norouz F, Poormoghadam D, Halabian R, Ghiasi M, Monfaredi M, Salimi A. A Novel Nanocomposite Scaffold Based on Polyurethane (PU) Containing Cobalt Nanoparticles (CoNPs) for Bone Tissue Engineering Applications. Curr Stem Cell Res Ther 2023; 18(8): 1120-1132.
14. Shirkoohi FJ, Ghollasi M, Halabian R, Eftekhari E, Ghiasi M. Oxaloacetate as new inducer for osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. Mol Biol Rep 2024; 51(1): 451.
15. Hemati S, Hatamian-Zarmi A, Halabian R, Ghiasi M, Salimi A. Schizophyllan promotes osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. Mol Biol Rep 2023; 50(12): 10037-10045.
16. Salimi A, Ghiasi M, Korani M, Karimi Zarchi AA. Involved molecular mechanisms in stem cells differentiation into chondrocyte: a review. J Appl Biotechnol Rep 2021; 8(3): 234-241.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

17. Ghiasi M, Jadidi K, Hashemi M, Zare H, Salimi A, Aghamollaei H. Application of mesenchymal stem cells in corneal regeneration. Tissue Cell 2021; 73: 101600.
18. Ghiasi M, Hashemi M, Salimi A, Jadidi K, Tavallaie M, Aghamollaei H. Combination of natural scaffolds and conditional medium to induce the differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells into keratocyte-like cells and its safety evaluation in the animal cornea. Tissue Cell 2023; 82: 102117.
19. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981; 292(5819): 154-156.
20. Kolterud Å, Carlsson L. Expression of the LIM-homeobox gene LH2 generates immortalized steel factor-dependent multipotent hematopoietic precursors. EMBO 1998; 17(19): 5744-5756.
21. Shibata N, Umesono Y, Orii H, Sakurai T, Watanabe K, Agata K. Expression ofvasa (vas)-Related genes in germline cells and totipotent somatic stem cells of planarians. Dev Biol 1999; 206(1): 73-87.
22. Peng C-H, Huang K-C, Lu H-E, Syu S-H, Yarmishyn AA, Lu J-F, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from a patient with X-linked juvenile retinoschisis. Stem Cell Res 2018; 29: 152-156.
23. Ghosh D, Mehta N, Patil A, Sengupta J. Ethical issues in biomedical use of human embryonic stem cells (hESCs). JRHM 2016; 2(Suppl 2): S37-S47.
24. Robertson JA. Human embryonic stem cell research: ethical and legal issues. Nat Rev Genet 2001; 2(1): 74-78.
25. Wert Gd, Mummery C. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. Hum Reprod 2003; 18(4): 672-682.
26. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126(4): 663-676.
27. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131(5): 861-872.
28. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 2007; 318(5858): 1917-1920.
29. Lowry W, Richter L, Yachechko R, Pyle A, Tchieu J, Sridharan R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(8): 2883-2888.
30. Park I-H, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. Nature 2008; 451(7175): 141-146.
31. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. Science 2008; 322(5903): 949-953.
32. Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dewi DL, Kano Y, et al. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. Cell Stem Cell 2011; 8(6): 633-638.
33. Romito A, Cobellis G. Pluripotent stem cells: current understanding and future directions. Stem Cells Int 2016; 2016: 9451492.
34. Sigaroodi F, Rahmani M, Parandakh A, Boroumand S, Rabbani S, Khani M-M. Designing cardiac patches for myocardial regeneration–a review. Int J Polym Mater 2024; 73(7): 581-599.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

35. Kieda J, Shakeri A, Landau S, Wang EY, Zhao Y, Lai BF, et al. Advances in cardiac tissue engineering and heart- on- a- chip. J Biomed Mater Res A 2024; 112(4): 492-511.
36. Lin X, Liu Y, Bai A, Cai H, Bai Y, Jiang W, et al. A viscoelastic adhesive epicardial patch for treating myocardial infarction. Nat Biomed Eng 2019; 3(8): 632-643.
37. Zhang Y, Mu W, Zhang Y, He X, Wang Y, Ma H, et al. Recent advances in cardiac patches: materials, preparations, and properties. ACS Biomater Sci Eng 2022; 8(9): 3659-3675.
38. Mei X, Cheng K. Recent development in therapeutic cardiac patches. Front Cardiovasc Med 2020; 7: 610364.
39. Reis LA, Chiu LL, Feric N, Fu L, Radisic M. Biomaterials in myocardial tissue engineering. J Tissue Eng Regen Med 2016; 10(1): 11-28.
40. Poolman RA, Brooks G. Expressions and activities of cell cycle regulatory molecules during the transition from myocyte hyperplasia to hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 1998; 30(10): 2121-2135.
41. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009; 324(5923): 98-102.
42. Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. Circulation 2012; 126(11(Suppl 1)): S29-S37.
43. Shiba Y, Fernandes S, Zhu W-Z, Filice D, Muskheli V, Kim J, et al. Human ES-cell-derived cardiomyocytes electrically couple and suppress arrhythmias in injured hearts. Nature 2012; 489(7415): 322-325.
44. Chong JJ, Yang X, Don CW, Minami E, Liu Y-W, Weyers JJ, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. Nature 2014; 510(7504): 273-277.
45. Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, Wada Y, Ichimura H, Tanaka Y, et al. Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. Nature 2016; 538(7625): 388-391.
46. Ma J, Guo L, Fiene SJ, Anson BD, Thomson JA, Kamp TJ, et al. High purity human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: electrophysiological properties of action potentials and ionic currents. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 301(5): H2006-H2017.
47. Masumoto H, Matsuo T, Yamamizu K, Uosaki H, Narazaki G, Katayama S, et al. Pluripotent stem cell-engineered cell sheets reassembled with defined cardiovascular populations ameliorate reduction in infarct heart function through cardiomyocyte-mediated neovascularization. Stem Cells 2012; 30(6): 1196-1205.
48. Caspi O, Huber I, Kehat I, Habib M, Arbel G, Gepstein A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial performance in infarcted rat hearts. Journal of the American College of Cardiology 2007; 50(19): 1884-1893.
49. Laflamme MA, Chen KY, Naumova AV, Muskheli V, Fugate JA, Dupras SK, et al. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. Nat Biotechnol 2007; 25(9): 1015-1024.
50. van Laake LW, Passier R, Monshouwer-Kloots J, Verkleij AJ, Lips DJ, Freund C, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes survive and mature in the mouse heart and transiently improve function

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

after myocardial infarction. Stem Cell Res 2007; 1(1): 9-24.

51. Kawamura M, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Miki K, Funakoshi S, et al. Enhanced therapeutic effects of human iPS cell derived-cardiomyocyte by combined cell-sheets with omental flap technique in porcine ischemic cardiomyopathy model. Sci Rep 2017; 7(1): 8824.
52. 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. Journal of the American Heart Association. 2017; 6(4): e003918.
53. Barile L, Moccetti T, Marbán E, Vassalli G. Roles of exosomes in cardioprotection. Eur heart J 2017; 38(18): 1372-1379.
54. Kishore R, Garikipati VNS, Gumpert A. Tiny shuttles for information transfer: exosomes in cardiac health and disease. J Cardiovasc Transl Res 2016; 9(3): 169-175.
55. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NSK, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. J Extracell Vesicles 2010; 4(3): 214-222.
56. Khan M, Nickoloff E, Abramova T, Johnson J, Verma SK, Krishnamurthy P, et al. Embryonic stem cell–derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. Circ Res 2015; 117(1): 52-64.
57. Barile L, Cervio E, Lionetti V, Milano G, Ciullo A, Biemmi V, et al. Cardioprotection by cardiac progenitor cell-secreted exosomes: role of pregnancy-associated plasma protein-A. Cardiovasc Res 2018; 114(7): 992-1005.
58. Adamiak M, Cheng G, Bobis-Wozowicz S, Zhao L, Kedracka-Krok S, Samanta A, et al. Induced pluripotent stem cell (iPSC)–derived extracellular vesicles are safer and more effective for cardiac repair than iPSCs. Circ Res 2018; 122(2): 296-309.
59. Lai CP, Kim EY, Badr CE, Weissleder R, Mempel TR, Tannous BA, Breakefield XO. Visualization and tracking of tumour extracellular vesicle delivery and RNA translation using multiplexed reporters. Natu Commun 2015; 6(1): 7029.
60. Bradley JA, Bolton EM, Pedersen RA. Stem cell medicine encounters the immune system. Nat Rev Immunol 2002; 2(11): 859-871.
61. Menasché P. Stem cell–derived exosomes and the failing heart: small cause,big effect.J Thorac Cardiovasc Surg 2018; 156(3): 1089-1092.
62. Bobis-Wozowicz S, Kmiotek K, Sekula M, Kedracka-Krok S, Kamycka E, Adamiak M, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived microvesicles transmit RNAs and proteins to recipient mature heart cells modulating cell fate and behavior. Stem Cells 2015; 33(9): 2748-2761.
63. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Aguor EN, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. Stem Cell Res 2013; 10(3): 301-312.
64. Vaskova E, Tada Y, von Bornstaedt D, Woo Y, Yang P. Pleiotropic effects of the exosomes from iPSC-derivatives in restoring injured myocardium. Journal of the American College of Cardiology 2018; 71(11S): A80.
65. Gallet R, Dawkins J, Valle J, Simsolo E, De Couto G, Middleton R, et al. Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodelling, and improve

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

function in acute and chronic porcine myocardial infarction. Eur Heart J 2017; 38(3): 201-211.

66. Fan M, Huang Y, Chen Z, Xia Y, Chen A, Lu D, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. Stem Cell Res Ther 2019; 10(1): 1-14.
67. Bolli R, Hare JM, March KL, Pepine CJ, Willerson JT, Perin EC, et al. Rationale and design of the CONCERT-HF trial (combination of mesenchymal and c-kit+ cardiac stem cells as regenerative therapy for heart failure). Circ Res 2018; 122(12): 1703-1715.
68. Ishigami S, Sano T, Krishnapura S, Ito T, Sano S. An overview of stem cell therapy for paediatric heart failure. Eur J Cardiothorac Surg 2020; 58(5): 881-887.
69. Jiang Y, Sun S-J, Zhen Z, Wei R, Zhang N, Liao S-Y, Tse H-F. Myocardial repair of bioengineered cardiac patches with decellularized placental scaffold and human-induced pluripotent stem cells in a rat model of myocardial infarction. Stem Cell Res Ther 2021; 12(1): 1-14.
70. Wang Q, Yang H, Bai A, Jiang W, Li X, Wang X, et al. Functional engineered human cardiac patches prepared from nature's platform improve heart function after acute myocardial infarction. Biomaterials 2016; 105: 52-65.
71. Guan G, Huo D, Li Y, Zhao X, Li Y, Qin Z, et al. Engineering hiPSC-CM and hiPSC-EC laden 3D nanofibrous splenic hydrogel for improving cardiac function through revascularization and remuscularization in infarcted heart. Bioactive Materials 2021; 6(12): 4415-4429.
72. Fan C, Tang Y, Zhao M, Lou X, Pretorius D, Menasche P, et al. CHIR99021 and fibroblast growth factor 1 enhance the regenerative potency of human cardiac muscle patch after myocardial infarction in mice. J Mol Cell Cardiol 2020;141:1-10.
73. Lancaster JJ, Sanchez P, Repetti GG, Juneman E, Pandey AC, Chinyere IR, et al. Human induced pluripotent stem cell–derived cardiomyocyte patch in rats with heart failure. Ann Thorac Surg 2019; 108(4): 1169-1177.
74. Ye L, Chang Y-H, Xiong Q, Zhang P, Zhang L, Somasundaram P, et al. Cardiac repair in a porcine model of acute myocardial infarction with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular cells. Cell Stem Cell 2014; 15(6): 750-761.
75. Wendel JS, Ye L, Tao R, Zhang J, Zhang J, Kamp TJ, Tranquillo RT. Functional effects of a tissue-engineered cardiac patch from human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a rat infarct model. Stem Cells Transl Med 2015; 4(11): 1324-1332.
76. Weinberger F, Breckwoldt K, Pecha S, Kelly A, Geertz B, Starbatty J, et al. Cardiac repair in guinea pigs with human engineered heart tissue from induced pluripotent stem cells. Sci Transl Med 2016; 8(363): 363ra148 .
77. Gao L, Gregorich ZR, Zhu W, Mattapally S, Oduk Y, Lou X, et al. Large cardiac muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem cell–derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. Circulation 2018; 137(16): 1712-1730.
78. Cui H, Liu C, Esworthy T, Huang Y, Yu Z-x, Zhou X, et al. 4D physiologically adaptable cardiac patch: A 4-month in vivo study for the treatment of myocardial infarction. Sci Adv 2020; 6(26): eabb5067.
79. Oberwallner B, Brodarac A, Choi YH, Saric T, Anić P, Morawietz L, Stamm C. Preparation of cardiac extracellular matrix scaffolds by

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

decellularization of human myocardium. J Biomed Mater Res A 2014; 102(9): 3263-3272.

80. Di Meglio F, Nurzynska D, Romano V, Miraglia R, Belviso I, Sacco AM, et al. Optimization of human myocardium decellularization method for the construction of implantable patches. Tissue Eng Part C: Methods 2017; 23(9): 525-539.
81. Garreta E, De Oñate L, Fernández-Santos ME, Oria R, Tarantino C, Climent AM, et al. Myocardial commitment from human pluripotent stem cells: Rapid production of human heart grafts. Biomaterials 2016; 98: 64-78.
82. Oberwallner B, Brodarac A, Anić P, Šarić T, Wassilew K, Neef K, et al. Human cardiac extracellular matrix supports myocardial lineage commitment of pluripotent stem cells. Eur J Cardiothorac Surg 2015; 47(3): 416-425.
83. Sánchez DM, Gaitán DM, León AF, Mugnier J, Briceño JC. Fixation of vascular grafts with increased glutaraldehyde concentration enhances mechanical properties without increasing calcification. ASAIO J 2007; 53(3): 257-262.
84. Poppenborg F, Martens S, Martens S. The influence of glutaraldehyde on the microscopic structure of human pericardium. Cardiovasc Pathol 2022; 61: 107457.
85. Peivandi AD, Martens S, Asfour B, Martens S. Grafts and Patches: Optimized but Not Optimal Materials for Congenital Heart Surgery. Pediat Cardiol 2023; 44(5): 996-1002.
86. Walhout R, Braam R, Schepens M, Mulder B, Plokker H. Aortic aneurysm formation following coarctation repair by Dacron patch aortoplasty. Neth Heart J 2010; 18(8): 376-377.
87. Gil-Cabrerizo P, Scaccheti I, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Cardiac tissue engineering for myocardial infarction treatment. Eur J Pharm Sci 2023: 106439.
88. Riggs JW, Barrilleaux BL, Varlakhanova N, Bush KM, Chan V, Knoepfler PS. Induced pluripotency and oncogenic transformation are related processes. Stem Cells Dev 2013; 22(1): 37-50.
89. Martens A, Kensah G, Rojas S, Rotärmel A, Baraki H, Haverich A, et al. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived cardiomyocytes engraft and improve heart function in a mouse model of acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2012; 60(S 01): PP26.
90. Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy—promise and challenges. Cell Stem Cell 2020; 27(4): 523-531.
91. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. Nature 2007; 448(7151): 313-317.
92. Amps K, Andrews P, Anyfantis G, Armstrong L, Avery S, Baharvand H, et al. International Stem Cell Initiative Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. Nat Biotechnol 2011; 29(12): 1132-1144.
93. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, Ellis P, Van Loo P, McLaren S, et al. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science 2015; 348(6237): 880-886.
94. Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nannya Y, Suzuki H, Takeuchi Y, et al. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. Nature 2019; 565(7739): 312-317.
95. Santulli G, Wronska A ,Uryu K, Diacovo TG, Gao M, Marx SO, et al. A selective microRNA-based strategy inhibits restenosis while preserving endothelial function. J Clin Invest 2014; 124(9): 4102-4114.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]

96. Marimpietri D, Petretto A, Raffaghello L, Pezzolo A ,Gagliani C, Tacchetti C, et al. Proteome profiling of neuroblastoma-derived exosomes reveal the expression of proteins potentially involved in tumor progression. PloS One 2013; 8(9): e75054.
97. Ostolska I, Wiśniewska M. Application of the zeta potential measurements to explanation of colloidal Cr 2 O 3 stability mechanism in the presence of the ionic polyamino acids. Colloid Polym Sci 2014; 292(10): 2453-2464.
98. Wang Y, Zhang L, Li Y, Chen L, Wang X, Guo W, et al. Exosomes/microvesicles from induced pluripotent stem cells deliver cardioprotective miRNAs and prevent cardiomyocyte apoptosis in the ischemic myocardium. Int J Cardiol 2015; 192: 61-69.
99. Jung J-H, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC-derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. Circ Res 2017; 120(2): 407-417.
100. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018) :a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. J Extracell Vesicles 2018; 7(1): 1535750.
101. Chang T, Liu C, Lu K, Wu Y, Xu M, Yu Q, et al. Biomaterials based cardiac patches for the treatment of myocardial infarction. Korean Circ J 2021; 94(8): 77-89.
102. McMahan S, Taylor A, Copeland KM, Pan Z, Liao J, Hong Y. Current advances in biodegradable synthetic polymer based cardiac patches. J Biomed Mater Res A 2020; 108(4): 972-983.
103. Ghovvati M, Kharaziha M, Ardehali R, Annabi N. Recent advances in designing electroconductive biomaterials for cardiac tissue engineering. Adv Healthc Mater 2022; 11(13): 2200055.
104. Roberts EG, Lee EL, Backman D, Buczek-Thomas JA, Emani S, Wong JY. Engineering myocardial tissue patches with hierarchical structure–function. Ann Biomed Eng 2015; 43: 762-773.
105. Banyasz T, Lozinskiy I, Payne CE, Edelmann S, Norton B, Chen B, et al. Transformation of adult rat cardiac myocytes in primary culture. Exp Physiol 2008; 93(3): 370-382.
106. Mayourian J, Ceholski DK, Gorski PA, Mathiyalagan P, Murphy JF, Salazar SI, et al. Exosomal microRNA-21-5p mediates mesenchymal stem cell paracrine effects on human cardiac tissue contractility. Circ Res 2018; 122(7): 933-944.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-21]