TUMJ مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تیر ۱۳۹۵، دوره ۷۴، شماره ۴، صفحه‌های ۲۲۳ تا ۲۳۵

سلول‌های بنیادی قلبی در یک نگاه: *مقاله مروری*

سعید خدایاری
حمید خدایاری
علی محمد علیزاده*

مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

فرضیه بر این است که از دست دادن سلول‌های میوکارد قلب برگشت‌ناپذیر باشد. مطالعات متعدد روی سلول‌های بنیادی رویکردی مناسب و قابل قبول جهت برطرف نمودن آسیب‌های قلبی پیش روی ما قرار داده است. سلول‌های بنیادی جمعیتی از سلول‌ها با توان بالقوه در خودنوزایی و تمایز به انواع سلول‌ها می‌باشند که نقش مهمی در اندام‌زایی و تکوین جنین می‌توانند ایفا کنند. تاکنون هفت نوع از سلول بنیادی قلبی با فنوتیپ‌های مولکولی و پتانسیل تمایز متفاوت کشف و مورد مطالعه قرار گرفته است. افزایش میزان تکثیر و تمایز این سلول‌ها در نواحی ایسکمی قلبی عامل مهمی در ترمیم و بهبود آسیب قلبی می‌باشد. این عملکرد سلول‌های بنیادی درون‌زاد قلبی می‌تواند تحت کنترل عوامل متعددی مانند فاکتورهای پاراکرینی و اتوکراینی، ماتریکس خارج سلولی و عوامل ژنتیکی قرار گیرد. در مجموع به خوبی مشخص شده است که فاکتورهای مذکور عملکرد قابل قبولی در افزایش بازده درمان ضایعات قلبی می‌توانند داشته باشند. مشاهده شده عملکرد سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشد در افزایش توان تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی درون‌زاد قلبی نقش مهمی را ایفا می‌کند که بهره‌گیری از این فاکتورها در کنار سلول‌های بنیادی قلبی به منظور افزایش بازده ترمیم آسیب‌های قلبی از جمله روش‌های کارآمدی می‌باشد. بنابراین در مطالعه مروری حاضر به بررسی انواع سلول‌های بنیادی قلبی و فنوتیپ مولکولی آن‌ها، زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی قلبی و توان این سلول‌ها به‌منظور درمان آسیب‌های قلبی پرداخته شد. درک درست مکانیزم‌های مولکولی و مسیرهای پیام رسانی دخیل در عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی، رویکرد مناسبی را به منظور توسعه و ارایه‌ی روش درمانی ضایعات قلبی با استفاده از سلول‌های بنیادی قلبی فراهم می‌کند.

دریافت: ۱۳۹٤/۰٦/۱٤ ویرایش: ۱۳۹۵/۰٦/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۵/۰٦/۱۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۰٦/۲۰

کلمات کلیدی: قلب، سلول بنیادی، مقاله مروری، آسیب قلبی.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، انستیتو سرطان ایران، مرکز تحقیقات سرطان.
تلفن: ۰۲۱-٦۱۱۹۲۵۰۱
E-mail: aalizadeh@sina.tums.ac.ir

مقدمه

سلول‌های بنیادی جمعیتی از سلول‌ها با توان بالقوه در خودنوزایی و تمایز به انواع سلول‌ها می‌باشند که نقش مهمی را در اندام‌زایی و تکوین جنین می‌توانند ایفا کنند.[۱و۲] این سلول‌ها طی خودنوزایی، جمعیتی از سلول‌های مشابه خود را ایجاد کرده و طی فرایند تمایز، سلول‌های متمایز را ایجاد می‌کنند.[۳] در اوایل سال ۲۰۰۰ با کشف سلول‌های بنیادی قلبی، پژوهش‌های گسترده‌ای توسط گروه‌های متعدد برای درک ماهیت، عملکرد و شناسایی آنتی‌ژن‌های اختصاصی و فنوتیپ مولکولی سلول‌های بنیادی قلبی انجام شد.[٤و۵] مطالعات نشان دادند که شکل‌گیری، تکثیر و گسترش سلول‌های بنیادی قلبی، طی دوره تکوین پستانداران، پیش از گاسترولاسیون صورت می‌گیرد که این فرایند لازمه شکل‌گیری قلب است.[٦و۷] بر اساس مطالعات، توان سلول‌های بنیادی قلبی پیوند شده به نواحی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

انفارکتوس شده در کاهش ابعاد آسیب و بازگشت عملکردهای قلبی مشخص شده است.[۸و۹] تاکنون هفت نوع از سلول‌های بنیادی قلبی کشف و مورد مطالعه قرار گرفته است. برخی از آن‌ها فقط در حیوان و برخی دیگر در انسان و یا هر دو یافت می‌شوند که منشا تکوین، مارکرها و توان تمایز این سلول‌ها به خوبی بررسی شده‌اند. تا به حال دو نوع از این سلول‌های بنیادی قلبی در مرحله بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و نتایج امیدبخش حاصل از پیوند این سلول‌ها در مطالعات بالینی قابل توجه بوده است (جدول ۱). در مطالعه حاضر به بررسی انواع سلول‌های بنیادی قلبی، فنوتیپ ملکولی آن‌ها، زیست شناسی و امکان استفاده از آن‌ها برای درمان آسیب‌های قلبی مورد بحث قرار گرفته است.

سلول‌های بنیادی +C-kit قلبی: Beltrami و همکاران در سال ۲۰۰۳ موفق به جداسازی و استخراج سلول‌های بنیادی +C-kit از قلب موش شدند.[۱۰] مدتی بعد وجود سلول‌های بنیادی +C-kit در ماهیچه قلب انسان با همان ویژگی سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit موشی به اثبات رسید.[٤و۱۱]

مطالعات نشان دادند که در افراد با نارسایی قلبی، سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit نقش کلیدی در کنترل گسترش آسیب را دارند، به‌طوری که سطح درونزاد آن‌ها در اطراف نواحی انفارکته ماهیچه قلب حدود چهار برابر افزایش می‌یابد.[۱۲] در پستانداران با افزایش سن تعداد سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit در میوکارد کاهش چشمگیر پیدا کرده که در ادامه توان تمایز این سلول‌ها به فنوتیپ سلول‌های ماهیچه‌ای نیز از دست می‌رود. به نظر می‌رسد که عملکرد ترمیمی سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit تزریق شده به میوکارد آسیب دیده از طریق تمایز مستقیم به سلول‌های قلبی[۱۰] و عملکرد پاراکراینی/اتوکراینی سلول‌های تزریق شده، باشد. Tang و همکاران مشاهده کردند تزریق داخل کرونری سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit یک ماه پس از القاء انفارکتوس در موش، موجب افزایش عملکرد بطن چپ می‌گردد. پیوند سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit به نواحی انفارکته، موجب افزایش حجم پایانی سیستول بطن چپ و همچنین بهبود کسر برون‌ده بطن راست می‌گردد[۱۳] که این امر نشان‌دهنده قابلیت سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit در بهبود نارسایی‌های قلبی است (جدول ۱). همه سلول‌های +C-kit قلبی به عنوان سلول بنیادی شناخته نمی‌شوند. سلول‌های +C-kit با فنوتیپ +CD45 (یک مارکر اختصاصی برای ماست‌سل‌ها) فاقد ویژگی سلول‌های بنیادی می‌باشند.[۱٤] بر این اساس جمیت سلول‌ها با فنوتیپ +CD45+/C-kit به عنوان ماست‌سل و سلول‌ها با فنوتیپ +CD45-/C-kit به عنوان سلول‌های بنیادی شناخته می‌شوند.[۱٤]

از دیگر ویژگی‌های سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit بیان فاکتورهای رونویسی Nkx2.5 و GATA-4 است که مشخص شده سلول‌های بنیادی قلبی، بیان‌کننده این فاکتورها در شرایط آزمایشگاهی، علاوه بر توانایی تمایز به سلول‌های عضله قلبی به سلول‌های فیبروبلاست، سلول‌های اندوتلیال رگی و سلول‌های ماهیچه صاف می‌گردند.[٤و۱۵و۱۶] بیان گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در جمعیت سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit، مارکری مناسب به منظور شناسایی و جداسازی این سلول‌های بر اساس گرایش تمایزی آن‌ها می‌باشد. سلول‌های بنیادی قلبی +KDR-/C-kit تمایل بیشتری برای تمایز به سلول‌های ماهیچه قلب و سلول‌های بنیادی قلبی C-+KDR+/kit تمایل بیشتری برای تمایز به سلول‌های اندوتلیال عروقی را دارند، اما هر دوی این فنوتیپ‌ها به سلول‌های فیبروبلاست و عضله صاف نیز متمایز می‌گردند.[۱۷]

سلول‌های بنیادی کاردیوسفر (Cardiosphere): Smith و همکاران در سال ۲۰۰۷ برای نخستین بار موفق به جداسازی و استخراج خوشه‌های چند سلولی و غیرچسبنده به محیط از نمونه بافت اندوکاردیال شدند که توان بالایی در تمایز به فنوتیپ سلول‌های قلبی داشتند. آن‌ها این توده سلولی را کاردیوسفر نامیدند.[۱۸]

کاردیوسفرها جمعیتی متنوعی از سلول‌های قلبی هستند که بخش مرکزی این توده را سلول‌هایی با فنوتیپ +C-kit، +Sca-1، +CD105، +CD90 و +CD29 تشکیل می‌دهد[۱۸و۱۹] و حاشیه کاردیوسفر متشکل از سلول‌های تمایز یافته است که مارکرهای سلول‌های قلبی، عروقی، سلول‌های اندوتلیالی و سلول‌های مزانشیمی بیان می‌کنند.[۲۰] کاردیوسفرهای جدا شده از قلب موش و انسان توان بالایی در خودنوزایی، کلنی‌زایی و تمایز به سلول‌های ماهیچه قلبی را دارا می‌باشد. از ویژگی دیگر کاردیوسفرها توان حفظ ریزمحیط منشاء سلول‌های بنیادی قلبی پس از تقسیمات متوالی است.[۱۹و۲۱] مطالعات متعدد نشان می‌دهند پیوند کاردیوسفر و همچنین سلول‌های مشتق از آن در مدل‌های ایسکمی قلبی موش،[۱۷و۲۲] سگ[۲۳] و خوک[۲٤] توان مناسبی در ترمیم و بازگشت عملکرد قلبی دارد. تعداد کلنی‌ها و توان

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

ترمیم کاردیوسفرهای پیوند شده به ماهیچه قلب همانند سلول‌های بنیادی قلبی +C- kit با افزایش سن کاهش چشمگیری پیدا می‌کند (جدول ۱). بر این اساس مشخص شده سلول‌های مشتق از کاردیوسفر نوزادی توانایی بالاتری در ترمیم ماهیچه قلب نسبت به سلول‌های مشتق از کاردیوسفرهای بزرگسالی دارند. به نظر می‌رسد این عملکرد به دلیل توان بیان سطح بالایی از سایتوکین‌های رگزایی و داشتن سطح مناسبی از سلول‌های بنیادی قلبی است.[۲۵] همچنین طی مطالعات بالینی، مشخص شده شش ماه پس از تزریق سلول‌های بنیادی کاردیوسفر به بیماران انفارکتوس قلبی، بهبود قابل توجهی در میزان اسکار، حجم توده زنده قلب و همچنین قطر دیواره سیستولیک قلب مشاهده گردید. نتایج حاصل از این مطالعات نشان‌دهنده توان مناسب کاردیوسفرها و همچنین سلول‌های بنیادی مشتق از کاردیوسفر در افزایش میزان بازترمیم نارسایی‌های قلبی است. در این زمینه در واقع دانشمندان در بنیادی بودن ماهیت کاردیوسفرها اتفاق نظر ندارند. Andersen و همکارانش اعلام داشتند که ضربان خود به خود کاردیوسفرهای مشتق از قلب نوزاد موش احتمالا به دلیل آلودگی کاردیوسفر با سلول‌های عضله قلبی باشد. آن‌ها به منظور حذف سلول‌های آلوده کننده با فیلتر کردن قطعات بافتی موجب شکل‌گیری سلول کاردیوسفر بدون توانایی تمایز به سلول‌های قلبی شدند.[۲۶] با این حال Davis و همکاران با کشت و خالص‌سازی سلول‌های پیش‌ساز قلبی حاصل از کاردیوسفر، بر بنیادی بودن ماهیت کاردیوسفرها تاکید کردند.[۲۱]

سلول‌های بنیادی قلبی +Sca-1: تعدادی مطالعات وجود سلول‌های بنیادی قلبی بزرگسالی با توانایی بیان آنتی‌ژن سلول بنیادی-۱ (Stem cell antigen-1: Sca-1) را گزارش کرده‌اند (جدول ۱). از دیگر ویژگی‌های این سلول‌ها، عدم بیان ژن‌های ساختاری

جدول ۱: مشخصات سلول‌های بنیادی قلبی

	C-kit	Cardiospheres	Sca-1	Side population	Islet-1	Epicardial	SSEA-1
سایر مارکرها	c-kit$^+$, Lin$^-$, CD45$^-$, همچنین Gata4$^+$, Gata5$^+$, Mef2c$^+$, Nkx2.5$^+$	c-kit$^+$, Sca1$^+$, CD34$^+$, CD31$^+$	Isl1$^+$, Nkx2.5$^+$, Flk-1$^+$	ABCG2$^+$, Sca1$^+$, ckit$^+$, CD34$^+$, CD31$^-$, CD45$^-$, Gata4$^+$, Mef2c$^+$, Nkx2.5$^+$	Isl1$^+$, Nkx2.5$^+$, Flk-1$^+$	WT-1$^+$, Tbx18$^+$, Raldh2$^+$, Gata5$^+$, برخی ckit$^+$ یا Flk1$^+$	SSEA-1$^+$ و یا Nkx2.5$^+$, Gata4$^+$(نوزاد) یا OCT 3/4$^+$ (بالغ)
منشا تکوینی	مزودرم	نامشخص	نامشخص	SHF- FHF تاج عصبی	نامشخص	نامشخص	نامشخص
منشا جانوری	موش، رت، سگ، خوک، انسان	موش، رت، سگ، خوک، انسان	موش، رت	موش	موش، رت انسان	موش	رت
توانایی خودنوزایی	دارد	دارد	نامشخص	نامشخص	دارد	نامشخص	
فاکتورهای محرک	IGF-1, HGF, HMGB1, SDF-1	خودبه‌خودب- هم‌کشتی	5-azacytidine اکسی‌توسین	SDF-1 هم‌کشتی	هم‌کشتی	Tβ4, prokineticin-2	هم‌کشتی
پتانسیل تمایزی	CMs, SMCs, ECs	CMs, ECs	CMs, SMCs, ECs	CMs, SMCs, ECs	CMs, SMCs, ECs	فیبروبلاست، SMCs، و شاید ECs, CMs	CMs, SMCs, ECs
مطالعه بالینی	SCIPIO	CADUCEUS	نشده	نشده	نشده	نشده	نشده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

سلول‌های قلبی از جمله Nkx2.5 می‌باشد. با این حال، این سلول‌ها در شرایط in vitro، توان تمایز به سلول‌های قلبی در حضور ماده آزیسیتیدین و همچنین اکسی‌توسین را دارند[۲۷-۲۹] که این امر نشان‌دهنده بنیادی بودن ماهیت این دسته از سلول‌ها است. مطالعات نشان دادند که سلول‌های قلبی بیان کننده Sca-1، حدود ۲٪ از کل سلول‌های قلبی را تشکیل می‌دهند. این جمعیت سلولی علاوه بر بیان c-kit، مارکرهایی چون CD29، CD44، CD31 و CD45 را نیز بیان می‌کنند.[۳۰] پیوند سلول‌های بنیادی +Sca-1 به موش‌های مدل انفارکتوس حاد قلبی، موجب بهبود نارسایی قلبی و افزایش ترمیم بافت آسیب دیده گردید. ترمیم حاصل از پیوند این سلول‌ها به نواحی انفارکته قلبی ناشی از عملکرد پاراکراینی/اتوکراینی این سلول‌ها می‌باشد که موجب افزایش میزان رگزایی و افزایش عملکرد سلول‌های قلبی می‌گردد.[۳۱] سلول‌های بنیادی قلبی +Sca-1 با ترشح فاکتور-۱ مشتق از سلول‌های استروما (Stromal cell derived factor-1, SDF-1) و به دنبال آن فعالیت STAT3 قلبی، یکی از مکانیزم‌های پاراکراینی ناشی از پیوند سلول‌های بنیادی +Sca-1 به نواحی انفارکته می‌باشد.[۳۲]

Takamiya و همکاران با خالص‌سازی و پیوند سلول‌های بنیادی +Sca-1 قلبی با فنوتیپ +Nestin، +Bcrp1، +TERT، +Musashi1 و Isl-1 به نواحی انفارکته قلب مشاهده کردند که این سلول‌ها دارای توانایی تمایز مستقیم به سلول‌های قلبی، موجب بهبود عملکرد بطن چپ می‌گردد.[۳۳] تاکنون مشابه سلول‌های بنیادی +Sca-1 قلبی انسانی شناسایی و خالص‌سازی نشده است. در حال حاضر مطالعات گسترده‌ای برای به‌دست آوردن مشابه سلول‌های بنیادی +Sca-1 قلبی در ماهیچه قلب انسان در حال انجام است.[۳۴]

سلول‌های بنیادی قلبی جمعیت جانبی (Side population cardiac progenitor cells): پژوهشگران طی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۶ موفق به جداسازی و تخلیص جمعیت‌های جانبی از سلول‌های قلبی شدند که مشخصه اصلی آن‌ها عدم رنگ‌پذیری و همچنین بیان MDR1 شدند که توان بالایی برای تمایز به سلول‌های قلبی را دارند.[۳۵و۳۶] بیان ژن Abcg2 توسط این سلول‌ها نقش بسیار مهمی در حفظ ویژگی‌های بنیادی سلول‌های جمعیت جانبی قلبی از طریق افزایش توان بقاء و تکثیر این سلول‌ها را دارد.[۳۷] مشاهده شده است سلول‌های بنیادی قلبی جمعیت جانبی سطح بالایی از Sca-1 را بیان می کند.[۳۰] سلول‌های جمعیت جانبی قلبی دارای دو جمعیت متفاوت با فنوتیپ +Sca1/ -CD31 و +Sca1/ +CD31 هستند (جدول ۱). سلول‌های جمعیت جانبی قلبی با فنوتیپ +Sca1/ -CD31، گروهی از سلول‌های بنیادی قلبی هستند که توانایی ترمیم قلب و بهبود عملکرد قلبی را دارا می‌باشند.[۲۶و۳۸] در مورد سلول‌های جمعیت جانبی قلبی +Sca1/ +CD31 به نظر می‌رسد در برخی از حیوانات همانند موش به‌عنوان سلول‌های اجدادی اندوتلیال عروقی عمل می‌کنند. Liang و همکاران پس از تزریق سلول‌های جمعیت جانبی قلبی +Sca1/ -CD31 به نواحی انفارکته قلب خرگوش، فیبرهای عضله قلبی سالم و منظم را در نواحی تزریق انفارکته مشاهده کردند.[۳۹] همچنین مطالعات نشان می‌دهند سلول‌های بنیادی قلبی جمعیت جانبی فراوانی بیشتری نسبت به سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit در میوکارد آسیب دیده انسان دارند[۴۰] که این امر نشان‌دهنده نقش مهم این سلول‌ها در ترمیم ضایعه قلبی است.

سلول‌های بنیادی +Isl1 قلبی: در واقع سلول‌های بنیادی +Isl1 به عنوان کاردیوبلاست‌ها یا سلول‌های پیش‌ساز اندوژنیک قلبی شناخته می‌شوند (جدول ۱). هم کشتی این سلول‌ها با سلول‌های ماهیچه جنینی، موجب افزایش تمایز این سلول‌ها به فنوتیپ سلول‌های بالغ قلبی با بیان پایدار مارکرهای سلول ماهیچه قلبی گردید.[۴۱] جمعیت خالص سلول‌های بنیادی +Isl1 اولیه دارای توانایی خودنوزایی و تمایز به انواع سلول‌های قلبی را دارند.[۴۲] با این حال حجم و تعداد سلول‌های استخراج شده از میوکارد به اندازه‌ای نبوده که بتوان از آن‌ها در مطالعات حیوانی استفاده نمود. به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی +Isl1 گروهی از سلول‌های بنیادی قلبی بزرگسالی هستند که طی دوره شکل‌گیری قلب نقش مهمی در تکوین صفحه اولیه قلبی (First heart field) و صفحه ثانویه قلبی (Second heart field) دارا می‌باشد که هر یک به‌ترتیب موجب شکل‌گیری سمت چپ و راست قلب می‌گردد.[۴۳و۴۴] مشخص شده که سلول‌های +Isl1 تنها جمعیتی از سلول‌های بنیادی قلبی هستند که در حین تکوین قلب، پیش از آن که تمایز پیدا کند توانایی تکثیر و خودنوزایی را دارند. کاهش بیان ژن +Isl1 در موش‌ها موجب عدم شکل‌گیری کامل مجرای خروجی، بطن راست و بخش عظیمی از دهلیزها می‌گردد.[۴۵]

سلول‌های بنیادی اپی‌کارد قلبی: علاوه بر سلول‌های پیش‌ساز صفحات اولیه و ثانویه قلبی، دو نوع دیگر از سلول‌های اجدادی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

اپی‌کارد وجود دارند (جدول ۱) که هر کدام با بیان فاکتور رونویسی T-box (Tbx18) و همچنین فاکتور رونویسی Wt1 شناسایی می‌شوند.[۴۶و۴۷] در واقع در بنیادی بودن ماهیت سلول‌های اپی‌کارد +Tbx18 اتفاق نظر وجود ندارند،[۴۸] اما شواهد نشان می‌دهند که سلول‌های اپی‌کارد +Wt1 قلبی دارای توانایی ترمیم و بازسازی آسیب قلبی در مدل‌های تجربی می‌باشد،[۴۹] مطالعات اخیر نشان می‌دهد که پپتید متصل شونده به اکتین، تیموزین β4 موجب تحریک تقسیم و خودنوزایی سلول‌های اپی‌کارد اجدادی می‌شود.[۵۰]

سلول‌های بنیادی +SSEA-1 قلبی: Stage-specific embryonic antigen-1 (SSEA-1) یا CD15 نوعی آنتی‌ژن جنینی است که بیان این مارکر توسط سلول‌های +SSEA-1 از مشخصه اصلی آن‌ها است (جدول ۱). جمعیت خالص سلول‌های بنیادی +SSEA-1 توانایی تمایز به سلول‌های اندوتلیال، ماهیچه صاف و قلبی را دارند. مشخص شده است که سلول‌های بنیادی +SSEA-1 قلبی پیوند شده به نواحی ایسکمی موش‌های مدل ایسکمی قلبی موجب بازسازی و شکل‌گیری سلول‌های قلبی و عروقی می‌گردد.[۵۱]

فاکتورهای کنترل کننده عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی: سلول‌های عضله قلبی قادرند در تمام طول زندگی افراد زنده بمانند، با این حال مرگ این سلول‌ها طی فرایندهای پاتولوژیک امری اجتناب ناپذیر است.[۵۲] در تمام طول عمر، ماهیچه قلب دارای جمعیتی از سلول‌های بنیادی قلبی می‌باشند که میزان تکثیر و عملکرد این سلول‌ها طی آسیب‌های قلبی افزایش چشمگیری می‌یابند.[۴۵] این عملکرد سلول‌های قلبی با عوامل فیزیولوژیک و شدت آسیب قلبی تغییر چشمگیری می‌یابد.[۵۳و۵۴] حضور و شکل‌گیری سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی اطراف نواحی انفارکته عامل کلیدی در ترمیمی آسیب و بازگشت عملکردهای قلبی است. عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی تحت کنترل عوامل متعددی چون پارکراین‌های موجود در ریز محیط،[۵۵] سایتوکین‌ها و عوامل کموتاکسی[۵۶] و همچنین عملکرد microRNA می‌باشد.[۵۷و۵۸] به نظر می‌رسد میزان انتشار و ترشح فاکتور-۱ مشتق شده از استروما و مقاوم به پروتئازها موجب افزایش میزان مهاجرت سلول‌های بنیادی قلبی به نواحی انفارکته و در نتیجه بهبود عملکرد قلب می‌گردد.[۵۸]

تاکنون مطالعات متعددی به منظور بررسی عملکرد سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشد در افزایش توان تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی صورت گرفته است. به نظر می‌رسد استفاده از فاکتور رشد سلول کبدی و فاکتور رشد شبه انسولینی -۱ روشی مناسب برای افزایش عملکرد درونزاد این سلول‌ها باشند.[۵۹و۶۰] اکسی‌توسین نقش کلیدی در بسیاری از فرایندهای بیولوژیک همچون تحریک غدد شیری، تحیک دیواره رحم در زمان زایمان، محدود سازی رشد تومور[۶۱و۶۲] و شکل‌گیری و تکوین قلب پستانداران بر عهده دارد. مشخص شده که میزان گیرنده اکسی‌توسین در هفت روز آغاز گاستروولاسیون در میوکارد اولیه جوندگان به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد[۶۳] که نشان‌دهنده نقش کلیدی آن در تمایز و شکل‌گیری سلول‌های قلبی از سلول‌های بنیادی قلبی است. تیمار سلول‌های بنیادی قلبی +Sca-1 با اکسی‌توسین موجب تمایز جمعیتی از این سلول‌ها به سلول‌های قلبی ضربان‌دار می‌شود که همراه با بیان فاکتورهای رونویسی قلبی، پروتیین‌های انقباضی قلبی و همچنین بیان فنوتیپ سارکومر توسط جمعیت سلول‌های تمایز یافته می‌باشد.[۲۸] به نظر می‌رسد مسیر پیام‌رسانی نیتریک اکسید نقش مهمی در ترمیم و محافظت عضله قلب از آسیب را دارد[۶۴] که نقش محافظت قبلی مسیر پیام‌رسانی نیتریک اکسید از طریق تحریک گیرنده اکسی‌توسین به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است.[۶۵-۶۷] Alizadeh و همکاران نشان دادند که اکسی‌توسین از طریق مسیرهای مربوط به کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP میتوکندریایی و افزایش نفوذپذیری منافذگذار، توانایی محافظت سلول‌های قلبی در برابر آسیب‌های ایسکمی- جریان مجدد را دارد.[۶۸-۷۰]

مطالعات نشان دادند عملکرد فاکتورهای ژنتیکی مانند miRNAs نقش مهمی در عملکرد سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی و ترمیم کامل نواحی آسیب قلب نوزاد جوندگان داشته باشند. عدم بیان miRNAs خانواده miR-15 و miR-195 در اوایل دوره نوزادی عاملی کلیدی در تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی می‌باشد. بیان بیش از حد miR-15 و miR-195 در قلب موش نوزاد، مانع ترمیم ماهیچه قلب، افزایش مهاجرت و گسترش سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی می‌گردد.

بر این اساس مشخص گردید که بیان میکرو RNA های خانواده miR-15 و miR-195 از عوامل اصلی جلوگیری از تکثیر و گسترش سلول‌های قلبی در بزرگسالان می‌باشد.[۵۷و۵۸] همچنین Hosoda و همکاران طی بررسی بر روی رابطه و نقش بیان میکرو

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

RNA ها در تمایز سلول‌های بنیادی +C-kit قلبی انسانی متوجه شدند miR-449 نقش مهمی در تمایز این سلول‌ها به سلول‌های ماهیچه قلبی دارند. به نظر می‌رسد انتقال miR-449 به سلول‌های بنیادی قلبی از سلول‌های ماهیچه قلبی توسط اتصالات باز یکی از عوامل کنترل کننده تمایز سلول‌های بنیادی قلبی درونزاد می‌باشد.[۷۱]

مسیرهای مولکولی کنترل کننده عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی: تمایز، بقاء و خودنوزایی سلول‌های بنیادی قلب تا حد زیادی تحت کنترل پیام‌های ناشی از عوامل موجود در ریزمحیط قلب می‌باشد. مسیرهای پیام رسانی β-catenin /Wnt، Akt و Notch از جمله مسیرهای مولکولی کنترل کننده عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی می‌باشد. بررسی و مطالعه این مسیرها درک درستی از نحوه عملکرد سلول‌های بنیادی قلب در ترمیم آسیب‌های قلبی در اختیار ما قرار می‌دهد.

β-catenin /Wnt: Wnt لیگاندهای پروتیینی غنی از آمینواسید سیستیین می‌باشد که با اتصال به گیرنده‌هایی G- پروتیین عملکرد خود را القاء می‌کنند. به‌طور معمول مسیر پیام‌رسانی Wnt از دو مسیر متفاوت عملکرد خود را اعمال می‌کند. مسیر متعارف وابسته به فعالیت β-catenin و مسیر غیرمتعارف وابسته به فعالیت JNK و PKC می‌باشد. اتصال پروتیین Wnt به گیرنده‌های خود در سطح سلول (Frizzled و LRP5/6)، منجر به فعال شدن پروتیین Dishevelled (DSH) گردیده و در نتیجه موجب مهار عملکرد کمپلکس Axin/GSK-3/APC که از عوامل محدود کننده Wnt می‌باشد، می‌گردد.[۷۲و۷۳] افزایش فعالیت مسیر متعارف Wnt و در نتیجه آن غیرفعال شدن عملکرد GSK-3β منجر به کاهش فسفوریلاسیون β-catenin، تجمع آن در هسته می‌گردد. مطالعات نشان می‌دهد مسیر پیام‌رسانی β-catenin /Wnt طی فرایند تکوین مزودرم نقش مهمی در تمایز سلول‌های بنیادی جنینی ایفا می‌کند.

به نظر می‌رسد در آغاز فرایند تکوین قلب مهره‌داران، مسیر β-catenin /Wnt از طریق جلوگیری از عملکرد Bone morphogenetic protein (BMP) مانع از شکل‌گیری و گسترش میوکارد جنینی می‌گردد.[۷۴و۷۵] در مقابل، مسیر غیرمتعارف Wnt با فعالیت Wnt11 نقش مهمی در القاء شکل‌گیری قلب جنین مهره‌داران دارد.[۷۶] مسیر پیام‌رسانی Wnt در سلول‌های بنیادی ISL-1 قلبی از طریق باند با FGF، عملکرد مهمی در تشکیل بخش راست قلب ایفا می‌کند و بیان همزمان FGF3، FGF10، FGF16 و FGF20 طی فعالیت مسیر سیگنالینگ Wnt نقش مهمی در شکل‌گیری سمت راست قلب در سلول‌های بنیادی ISL-1 ایفا می‌کند.[۷۷] مسیر متعارف Wnt با عملکرد پروتیین IGFBP3 موجود در پایین دست مسیر پیام‌رسانی موجب کاهش تکثیر سلول‌های بنیادی قلبی جمعیت جانبی و توقف بازسازی آسیب قلبی ناشی می‌گردد.[۷۸] در مقابل مسیر متعارف Wnt، القاء مسیر β-catenin/Wnt در سلول‌های بنیادی +C-kit قلبی با افزایش فاکتور سلول بنیادی (Stem cell factor, SCF) ترشح شده از سلول‌های ماهیچه قلبی موجب افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی +C-kit قلبی می‌شود.[۷۹] این امر نشان می‌دهد مسیر Wnt و β-catenin /Wnt نقش مهمی در ترمیم و تکوین میوکارد ایفا می‌کند.[۸۰]

Akt: مسیر پیام رسانی Akt نقش مهمی در کنترل مکانیزم‌های مهم بیولوژیک نظیر متابولیسم گلیکوژن، تقسیم سلولی و بقاء سلول بر عهده دارد. در ژنوم پستانداران، سه ژن رمز کننده Akt به اشکال Akt1/PKBα، Akt2/PKBβ و Akt3/PKBγ وجود دارد. پروتیین Akt متشکل از یک موتیف آب گریز در انتهای کربوکسیل، یک دومین مرکزی با عملکرد کینازی و یک دمین Pleckstrin-homology (PH) در انتهای آمینی خود است. پوشیده شدن دمین مرکزی توسط دمین موتیف آب گریز که در انتهای کربوکسیل پروتیین Akt قرار دارد مانع از فعالیت کینازی Akt در سلول‌های تحریک نشده می‌گردد. پروتیین Akt در پاسخ به تحریک ناشی از فاکتورهای رشد، از طریق دومین PH به غشاء پلاسمایی متصل شده و آمین‌های تیروزین ۳۰۸ و سرین ٤٧٣ موجود در پروتیین Akt به ترتیب از طریق Phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK-1) و کیناز موتیف آب‌گریز که از کینازهای بالادست پروتیین Akt می‌باشد فسفوریله و فعال می‌گردد[۸۱و۸۲] و فسفوریلاسیون این آمینواسیدها موجب شکل‌گیری و انتقال مسیر پیام‌رسانی Akt می‌گردد.

در این راستا، سرین/ ترئونین پروتیین کیناز Akt به عنوان واسطه‌ای مهم در پیام‌رسانی فسفاتیدیل 3-کیناز (PI3K)، عملکرد مهمی در تکوین و تمایز دسته‌ی گسترده‌ای از سلول‌ها از جمله سلول‌های ماهیچه قلب برعهده دارد.[۸۳و۸۴] Naito و همکاران مشخص کردند توقف مسیر پیام‌رسانی PI3K/ Akt در سلول‌های بنیادی کارسینومای جنینی P19CL6 از طریق توقف عملکرد مسیر پیام‌رسانی β-catenin /Wnt منجر به افزایش فعالیت (GSK-3β) Glycogen

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

Synthase Kinase-3β و تجزیه β-catenin در سیتوپلاسم سلول‌ها می‌گردد که این فرایند موجب توقف تمایز سلول‌های بنیادی جنینی به سلول‌های قلبی می‌گردد.[۸۵] مطالعات نشان می‌دهد افزایش بیان VEGF نقش مهمی در افزایش تمایز سلول‌های بنیادی و افزایش توان ترمیمی این سلول‌ها را دارا می‌باشد.[۸۶]

از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی PI3K/ Akt موجب افزایش مهاجرت سلول‌های بنیادی درونزاد قلبی به نواحی انفارکته در موش‌های مدل انفارکتوس می‌گردد. در این میان سلول‌های بنیادی C-Kit+ قلبی بیشترین میزان مهاجرت را نسبت به سایر سلول‌های بنیادی قلبی از خود نشان می‌دهند.[۸۷] همچنین مسیر پیام‌رسانی PI3K/ Akt نقش کلیدی در القاء تمایز سلول‌های بنیادی قلبی به سلول‌های اندوتلیال رگی دارد که این فرایند ناشی از افزایش بیان و عملکرد VEGF می‌باشد.[۸۸] با این حال تاکنون مطالعات زیادی در مورد نقش میسر پیام‌رسانی Akt در عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی صورت نگرفته است.

Notch: این مسیر پیام‌رسانی، مسیری درون سلولی و به شدت حفاظت شده می‌باشد که نقش مهمی در تکوین، شکل‌گیری و هموستاز اندام‌های مختلف و یا ایجاد برخی از بیماری‌ها بر عهده دارد.[۸۹و۹۰] در پستانداران چهار نوع گیرنده Notch شامل Notch1، Notch2، Notch3 و Notch4 شناسایی گردیده است. لیگاندهای این گیرنده‌ها نیز از دو دسته متفاوت شامل دسته پروتیین‌های شبه دلتا DLL1، DLL3 و DLL4 و نیز پروتیین‌های JAG1 jagged و JAG2 تشکیل شده‌اند.

گیرنده‌ی Notch یک پروتیین گذرنده از غشاء با دمین خارج سلولی متشکل از توالی‌های شبه Epidermal growth factor (EGF) تکرار شونده و دمین (Domain) داخل سلولی NICD می‌باشد. لیگاندهای این گیرنده از طریق اتصالات سلول- سلول موجب فعال شدن مسیر پیام‌رسانی Notch می‌گردند. پس از اتصال دمین خارج سلولی لیگاند به دمین خارج سلولی گیرنده Notch، ADAM (disintegrin و metalloprotease) و γ-secretase فعال شده و پس از دو برش پروتئولیتیکی دمین NICD از گیرنده‌ی Notch آزاد می‌گردد. در حالت متعارف، مسیر پیام‌رسانی Notch موجب انتقال NICD به هسته می‌گردد. سپس NICD با پروتیین‌های MAML1، MAML2 و MAML3 متصل شده و موجب فعال شدن فاکتورهای رونویسی CSL/RBPJ و نهایتا رونویسی ژن‌های هدف مانند Hairy/Enhancer of split-related family (HES) می‌گردد. PI3K، AKT، NF-kB، PPAR، CyclinD1، p21 و p27 از اهداف پایین دست این مسیر می‌باشند. CSL/RBPJ در غیاب پیام Notch توسط عوامل بازدارنده مهار شده و رونویسی انجام نمی‌گردد.[۹۱]

مشاهدات نشان می‌دهد توقف مسیر پیام‌رسانی Notch در مزودرم قلب مگس سرکه طی دوره گاسترولاسیون موجب القاء شکل‌گیری میوکارد می‌گردد. طی این فرایند، مسیر پیام‌رسانی Notch/Su(H) که به عنوان مسیر CBF-1/ RBPJκ نیز شناخته می‌شود با ممانعت از بیان فاکتورهای رونویسی قلب مانع از شکل‌گیری میوکارد طی دوره گاسترولاسیون مگس سرکه می‌گردد.[۹۲] به نظر می‌رسد دمین N1ICD موجود در گیرنده Notch1 موجب افزایش بیان پروتیین Nkx2.5 در سلول‌های بنیادی قلبی و شکل‌گیری و تمایز سلول‌های میوکارد می‌گردد. سلول‌های بنیادی C-kit+ قلبی موجود در میوکارد توسط سایر سلول‌های قلبی بیان‌کننده مارکر Jagged1+ (CD339+) محصور هستند.

تحریک گیرنده Notch سلول‌های بنیادی C-kit+ قلبی توسط Jagged1 منجر به افزایش بیان Nkx2.5 در سلول‌های بنیادی C-kit+ قلبی و در نتیجه افزایش تمایز و عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی می‌گردد. Boni و همکاران نشان دادند که بلاک کردن مسیر Notch1 در موش‌های مدل انفارکتوس قلبی با ممانعت از فعالیت سلول‌های بنیادی قلبی میزان ترمیم ناشی از عملکرد این سلول‌ها به میزان چشمگیری کاهش می‌یابد.[۹۳] در حقیقت عملکرد مسیر پیام‌رسانی Notch در سلول‌های بنیادی قلبی به طور دقیق شناخته نشده است. تکثیر و تمایز ناشی از این مسیر پیام‌رسانی به طور واضحی وابسته به زمان، نوع و محل قرارگیری سلول‌های بنیادی قلبی است تا بتواند عملکرد مناسب را در سلول‌های بنیادی قلبی ایجاد کند.[۹۴]

درمان هدفمند با سلول‌های بنیادی قلبی: مطالعات نشان می‌دهند حدود ۹۰٪ سلول‌های بنیادی قلبی پیوند شده به قلب یک هفته پس از پیوند بر اثر ایسکمی، التهاب و در نتیجه آپوپتوزیس از بین می‌روند و در نهایت حدود ۱٪ سلول‌های پیوند شده در هفته چهارم پس از پیوند باقی می‌مانند.[۹۲]

توسعه و ارایه روش‌های بهینه و کارآمد به منظور محافظت سلول‌های پیوند شده و افزایش بقاء سلول‌ها در بافت قلب امری

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

ضروری در درمان هدفمند به وسیله سلول‌های بنیادی است. در این راستا به منظور به‌دست آوردن استراتژی مناسب برای مقاصد درمانی نیاز به تعداد زیادی از سلول‌های بنیادی قلبی است. برای این منظور روش‌های ساده و مقرون به صرفه‌ای برای جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی قلبی پیشنهاد شده است. با استفاده از روش تجزیه آنزیمی، می‌توان طی چهارهفته تعداد و درصد بالاتری از سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit انسان را از نمونه‌ی جدا شده از دهلیز فرعی با استفاده از روش جداسازی مغناطیسی سلول تخلیص نمود.[۹۵]

همچنین به منظور افزایش بقاء سلول‌های بنیادی قلبی +C-kit استخراج شده از افراد بالغ، می‌توان از سیگنال ناشی از فاکتورهایی مانند فاکتور رشد شبه انسولین-۱ استفاده نمود.[۹۶] بهره‌گیری از مهندسی ژنتیک روشی کارآمد به منظور افزایش کارایی و بقاء سلول‌های بنیادی پیوند شده است.[۹۳] مشخص شده سلول‌های بنیادی قلبی اصلاح ژنتیک اصلاحی با ژن Pim-1 کیناز عملکرد قابل توجهی در بازسازی آسیب قلبی از طریق القاء تمایز، افزایش توان تکثیر و بقاء سلول‌های بنیادی قلبی دارد.[۹۴] ژن Pim-1 کیناز از طریق طویل‌سازی تلومر سلول‌های بنیادی قلبی موجب افزایش توان بقاء آن‌ها در ماهیچه قلب می‌گردد.[۹۷]

مطالعات بعدی نشان دادند که افزایش بیان Pim-1 کیناز در سلول‌های بنیادی قلبی انسان به طور قابل توجه کارایی و عملکرد این سلول‌ها را در مدل‌های انفارکتوس قلبی حیوانی افزایش می‌دهد.[۹۸] با این حال به دلیل پرهزینه بودن و پرخطر بودن استفاده های ویروسی از این روش توصیه نمی‌گردد. از طرفی بهره‌گیری از روش‌های فیزیکی به منظور القاء تمایز و افزایش توان بقاء سلول‌ها در محل پیوند روشی ایمن و موثر برای مطالعات بالینی است. امروزه سه روش کلی برای این منظور پیشنهاد می‌شود: ۱- تنش‌های مکانیکی: اگرچه القاء استرس مکانیکی یک مانع به منظور رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی قلبی می‌گردد، اما این تنش با افزایش ترشح سایتوکین‌های التهابی و فاکتورهای رگزایی موجب القاء تمایز سلول‌های بنیادی قلبی به رده‌های قلبی می‌گردد.[۹۹] ۲- میدان مغناطیسی: میدان الکترومغناطیسی با فرکانس پایین از طریق تنظیم عملکرد یون +Ca2 در سلول‌های بنیادی قلبی موجب افزایش توان تمایز سلول‌های بنیادی قلبی به سلول‌های قلبی می‌گردد.[۱۰۰] ۳- هیپوکسی: به نظر می‌رسد القاء هیپوکسی در سلول‌های بنیادی قلبی از طریق مسیر SDF-1α/CXCR4 و مسیر پایین دست ضدآپوپتوزیس موجب افزایش عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی انسانی می‌گردد.[۱۸و۱۰۱] همچنین بهره‌گیری از برخی داروها به منظور کنترل عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی روشی ایمن و پربازده تلقی شود. به نظر می‌رسد استفاده از استاتین و اسکوربیک اسید با تنظیم فاکتورهای موجود در ریزمحیط اطراف موجب محافظت قلب از آسیب[۶۴و۱۰۲] و کنترل تمایز سلول‌های بنیادی قلبی می‌گردد.[۶۴و۱۰۶-۱۰۲] همچنین بهره‌گیری همزمان از فاکتورهای پاراکرینی در کنار سلول‌های بنیادی قلبی روشی مناسب به منظور بهبود عملکرد این سلول‌ها است. فاکتورهای پاراکرینی از راه‌های مختلف ذیل توانایی بالایی در القاء رگزایی، کاهش آپوپتوز، افزایش تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی قلبی را دارا می‌باشند.[۱۰۷] ۱- القاء رگزایی: استفاده برونزاد از فاکتور رشد اندوتلیال عروقی با افزایش میزان رگزایی و کاهش میزان رسوب کلاژن در بافت ماهیچه قلب، به طور قابل توجهی موجب افزایش عملکرد بطن چپ قلب می‌گردد.[۱۰۸]

Zeng و همکاران مشاهده کردند افزایش میزان بیان آنژیوپیتین-۱ از طریق القاء رگزایی ناشی از تمایز سلول‌های بنیادی قلبی موجب افزایش ترمیم میوکارد در موش‌های مدل انفارکته قلبی می‌گردد.[۱۰۹] ۲- تعدیل ریزمحیط: استفاده از فاکتور رشد فیبروبلاستی (bFGF) پس از انفارکتوس قلبی، با تنظیم ریزمحیط میوکارد و ایجاد شرایط مناسب منجر به افزایش عملکرد سلول‌های بنیادی قلبی پیوند شده می‌گردد.[۱۱۰] همچنین بهره‌گیری از فاکتور یک مشتق از سلول‌های استروما (SDF-1) مقاوم به پروتئاز موجب افزایش عملکرد قلب پس از انفارکتوس می‌گردد.[۵۶] مطالعات بعدی نشان دادند با افزایش بیان SDF-1α، از طریق مسیر CXCR4/PI3K میزان مهاجرت سلول‌های بنیادی قلبی به نواحی انفارکته قلبی افزایش می‌یابد.[۹۷]

به نظر می‌رسد بخشی از عملکرد ترمیمی ناشی از بیان درونزاد فاکتور رشد اندوتلیال رگی (VEGF) با فعالیت SDF-1a/CXCR4 در سلول‌های بنیادی قلبی صورت می‌گیرد.[۱۱۱] ۳- القاء تکثیر و تمایز: مطالعات نشان می‌دهند پیوند داخل میوکارد سلول‌های بنیادی قلبی به همراه فاکتور رشد-۱ شبه انسولین موجب افزایش تکثیر و بقاء سلول‌های پیوند شده می‌گردد،[۶۰] همچنین IGF-1 از طریق افزایش میزان کانکسین-۴۳ (Cx-43)، موجب افزایش بقاء و کنترل تمایز سلول‌های بنیادی قلبی به رده‌های قلبی می‌گردد.[۱۱۲] انتقال ژن فاکتور-

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

۱ مشتق از سلول‌های استروما به نواحی انفارکته قلبی با افزایش میزان تکثیر سلول‌های بنیادی +C-kit قلبی، موجب افزایش سلول‌های عضله قلبی در نواحی انفارکته می‌گردد.[۷۹] مطالعات متعددی نقش مثبت فاکتورهای پاراکرینی چون فاکتور رشد ترانسفورم کننده -(TGF β (β1، نوروگلین-۱، پروتیین شکل دهنده استخوان-۱۰ (BMP-10) و پریوستین بر تحریک تکثیر سلول‌های بنیادی قلبی را به اثبات رسیده است.[۱۱۳]

Williams و همکاران مشاهده کردند استفاده همزمان از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی قلبی در موش‌های مدل انفارکتوس قلبی، نسبت به گروه دریافت‌کننده تنها سلول‌های بنیادی قلبی تاثیر ترمیمی بیشتری داشته است.

اطلاعات حاصل از این مطالعات نشان‌دهنده نقش مهم برهمکنش سلول- سلول مابین سلول‌های بنیادی +C-kit قلبی و این امر بنیادی در افزایش توانایی ترمیم آسیب‌های قلبی است.[۱۱۴]

با این حال استفاده مستقیم از فاکتورهای رشد عاملی کارآمد محسوب نمی‌گردد. فاکتورهای رشد در شرایط in vivo دارای نیمه‌ی عمر کوتاهی بوده[۱۱۵] و استفاده مستقیم از این عوامل احتمال تشکیل نئوپلاسم از طریق القاء فرایند گذار اپیتلیال- مزانشیم را افزایش می‌دهد.[۱۱۶]

نتیجه‌گیری: بهره‌گیری از سلول‌های بنیادی بزرگسالی به منظور افزایش بازده ترمیم آسیب‌های قلبی از جمله روش‌های کارآمد می‌باشد. سلول‌های بنیادی قلبی موجود در میوکارد توان بالایی در تمایز به انواع سلول‌های موجود در ریزمحیط میوکارد را دارند که این توان بالقوه در تمایز به سلول‌های اندوتلیال عروقی و کاردیومیوسیت‌ها نشان‌دهنده توانایی بالای آن در افزایش ترمیم آسیب‌های وارد بر میوکارد می‌باشد.

همچنین مشاهده شده است که این سلول‌ها با ترشح انواع فاکتورهای پاراکرین/اتوکرینی در ریزمحیط میوکارد، عملکرد ترمیمی خود را القاء می‌کنند. بنابراین به نظر می‌رسد استفاده از یک یا حتی چند عامل همزمان همچون فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فاکتور یک مشتق از سلول‌های استروما و اکسی‌توسین در کنار سلول‌های بنیادی قلبی به منظور افزایش توان تکثیر، تمایز و ترمیم امری اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری: مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۳ به کد ۲۸۵۶۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران صورت گرفته است که بدین وسیله نویسندگان کمال تشکر و قدردانی را از مسئولین ابراز می‌نمایند.

References

1. Chambers I, Smith A. Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells. *Oncogene* 2004;23(43):7150-60.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282(5391):1145-7.
3. Nakada D, Oguro H, Levi BP, Ryan N, Kitano A, Saitoh Y, et al. Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy. *Nature* 2014;505(7484):555-8.
4. Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A, et al. Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(35):14068-73.
5. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(18):10440-5.
6. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(8):529-41.
7. Guzzo RM, Foley AC, Ibarra YM, Mercola M. Signaling pathways in embryonic heart induction. *Adv Dev Biol* 2007;18:117-51.
8. Anversa P, Kajstura J, Rota M, Leri A. Regenerating new heart with stem cells. *J Clin Invest* 2013;123(1):62-70.
9. Unno K, Jain M, Liao R. Cardiac side population cells: moving toward the center stage in cardiac regeneration. *Circ Res* 2012;110(10):1355-63.
10. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114(6):763-76.
11. Hosoda T, D'Amario D, Cabral-Da-Silva MC, Zheng H, Padin-Iruegas ME, Ogorek B, et al. Clonality of mouse and human cardiomyogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(40):17169-74.
12. Kubo H, Jaleel N, Kumarapeli A, Berretta RM, Bratinov G, Shan X, et al. Increased cardiac myocyte progenitors in failing human hearts. *Circulation* 2008;118(6):649-57.
13. Tang YL, Zhu W, Cheng M, Chen L, Zhang J, Sun T, et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. *Circ Res* 2009;104(10):1209-16.
14. Sandstedt J, Jonsson M, Lindahl A, Jeppsson A, Asp J. C-kit+ CD45- cells found in the adult human heart represent a population of endothelial progenitor cells. *Basic Res Cardiol* 2010;105(4):545-56.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

15. Cesselli D, Beltrami AP, D'Aurizio F, Marcon P, Bergamin N, Toffoletto B, et al. Effects of age and heart failure on human cardiac stem cell function. *Am J Pathol* 2011;179(1):349-66.
16. Pouly J, Bruneval P, Mandet C, Proksch S, Peyrard S, Amrein C, et al. Cardiac stem cells in the real world. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):673-8.
17. D'Amario D, Fiorini C, Campbell PM, Goichberg P, Sanada F, Zheng H, et al. Functionally competent cardiac stem cells can be isolated from endomyocardial biopsies of patients with advanced cardiomyopathies. *Circ Res* 2011;108(7):857-61.
18. Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 2007;115(7):896-908.
19. Messina E, De Angelis L, Frati G, Morrone S, Chimenti S, Fiordaliso F, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res* 2004;95(9):911-21.
20. Barile L, Chimenti I, Gaetani R, Forte E, Miraldi F, Frati G, et al. Cardiac stem cells: isolation, expansion and experimental use in cardiac ischemic preconditioning. Regulatory peptides 2011 for myocardial regeneration. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4 Suppl 1:S9-S14.
21. Davis DR, Zhang Y, Smith RR, Cheng K, Terrovitis J, Malliaras K, Marbán E. Validation of the cardiosphere method to culture cardiac progenitor cells from myocardial tissue. *PLoS One* 2009;4(9):e7195.
22. Johnston PV, Sasano T, Mills K, Evers R, Lee ST, Smith RR, et al. Engraftment, differentiation, and functional benefits of autologous cardiosphere-derived cells in porcine ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2009;120(12):1075-83.
23. Bartosh TJ, Wang Z, Rosales AA, Dimitrijevich SD, Roque RS. 3D-model of adult cardiac stem cells promotes cardiac differentiation and resistance to oxidative stress. *J Cell Biochem* 2008;105(2):612-23.
24. Lee ST, White AJ, Matsushita S, Malliaras K, Steenbergen C, Zhang Y, et al. Intramyocardial injection of autologous cardiospheres or cardiosphere-derived cells preserves function and minimizes adverse ventricular remodeling in pigs with heart failure post-myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(4):455-65.
25. Simpson DL, Mishra R, Sharma S, Goh SK, Deshmukh S, Kaushal S. A strong regenerative ability of cardiac stem cells derived from neonatal hearts. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S46-53.
26. Andersen DC, Andersen P, Schneider M, Jensen HB, Sheikh SP. Murine "cardiospheres" are not a source of stem cells with cardiomyogenic potential. *Stem Cells* 2009;27(7):1571-81.
27. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(21):12313-8.
28. Matsuura K, Nagai T, Nishigaki N, Oyama T, Nishi J, Wada H, et al. Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279(12):11384-91.
29. Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, Mohammadghasemi F, Khori V. Role of endogenous oxytocin in cardiac ischemic preconditioning. *Regul Pept* 2011;167(1):86-90.
30. Nagai T, Matsuura K, Komuro I. Cardiac side population cells and Sca-1-positive cells. In: Kao RL, editor. Cellular Cardiomyoplasty: Methods and Protocols. New York, NY: Humana Press; 2013. p. 63-74.
31. Wang X, Hu Q, Nakamura Y, Lee J, Zhang G, From AH, et al. The role of the sca-1+/CD31- cardiac progenitor cell population in postinfarction left ventricular remodeling. *Stem Cells* 2006;24(7):1779-88.
32. Huang C, Gu H, Zhang W, Manukyan MC, Shou W, Wang M. SDF-1/CXCR4 mediates acute protection of cardiac function through myocardial STAT3 signaling following global ischemia/reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(4):H1496-505.
33. Takamiya M, Haider KH, Ashraf M. Identification and characterization of a novel multipotent sub-population of Sca-1^{+} cardiac progenitor cells for myocardial regeneration. *PLoS One* 2011;6(9):e25265.
34. Holmes C, Stanford WL. Concise review: stem cell antigen-1: expression, function, and enigma. *Stem Cells* 2007;25(6):1339-47.
35. Martin CM, Meeson AP, Robertson SM, Hawke TJ, Richardson JA, Bates S, et al. Persistent expression of the ATP-binding cassette transporter, Abcg2, identifies cardiac SP cells in the developing and adult heart. *Dev Biol* 2004;265(1):262-75.
36. Pfister O, Mouquet F, Jain M, Summer R, Helmes M, Fine A, et al. CD31- but Not CD31+ cardiac side population cells exhibit functional cardiomyogenic differentiation. *Circ Res* 2005;97(1):52-61.
37. Pfister O, Oikonomopoulos A, Sereti KI, Sohn RL, Cullen D, Fine GC, et al. Role of the ATP-binding cassette transporter Abcg2 in the phenotype and function of cardiac side population cells. *Circ Res* 2008;103(8):825-35.
38. Oyama T, Nagai T, Wada H, Naito AT, Matsuura K, Iwanaga K, et al. Cardiac side population cells have a potential to migrate and differentiate into cardiomyocytes in vitro and in vivo. *J Cell Biol* 2007;176(3):329-341.
39. Liang SX, Khachigian LM, Ahmadi Z, Yang M, Liu S, Chong BH. In vitro and in vivo proliferation, differentiation and migration of cardiac endothelial progenitor cells (SCA1+/CD31+ side-population cells). *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1628-37.
40. Emmert MY, Emmert LS, Martens A, Ismail I, Schmidt-Richter I, Gawol A, et al. Higher frequencies of BCRP+ cardiac resident cells in ischaemic human myocardium. *Eur Heart J* 2013;34(36):2830-8.
41. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S, et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 2005;433(7026):647-53.
42. Bu L, Jiang X, Martin-Puig S, Caron L, Zhu S, Shao Y, et al. Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. *Nature* 2009;460(7251):113-7.
43. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 2005;6(11):826-35.
44. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell* 2006;126(6):1037-48.
45. Engel FB, Schebesta M, Duong MT, Lu G, Ren S, Madwed JB, et al. p38 MAP kinase inhibition enables proliferation of adult mammalian cardiomyocytes. *Genes Dev* 2005;19(10):1175-87.
46. Cai CL, Martin JC, Sun Y, Cui L, Wang L, Ouyang K, et al. A myocardial lineage derives from Tbx18 epicardial cells. *Nature* 2008;454(7200):104-8.
47. Zhou B, Ma Q, Rajagopal S, Wu SM, Domian I, Rivera-Feliciano J, et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart. *Nature* 2008;454(7200):109-13.
48. Christoffels VM, Grieskamp T, Norden J, Mommersteeg MT, Rudat C, Kispert A. Tbx18 and the fate of epicardial progenitors. *Nature* 2009;458(7240):E8-9; discussion E9-10.
49. van Wijk B, Gunst QD, Moorman AF, van den Hoff MJ. Cardiac regeneration from activated epicardium. *PLoS One* 2012;7(9):e44692.
50. Smart N, Bollini S, Dubé KN, Vieira JM, Zhou B, Riegler J, et al. Myocardial regeneration: expanding the repertoire of thymosin β4 in the ischemic heart. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1269:92-101.
51. Ott HC, Matthiesen TS, Brechtken J, Grindle S, Goh SK, Nelson W, et al. The adult human heart as a source for stem cells: repair strategies with embryonic-like progenitor cells. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4 Suppl 1:S27-39.
52. Anversa P, Olivetti G. Cellular basis of physiologic and pathologic myocardial growth. In: Page E, Fozzard HA, Solaro RJ, editors.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

Handbook of Physiology: The Cardiovascular System, Section 2: The Heart. Vol 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 2002. p. 856-69.
53. Pasumarthi KB, Nakajima H, Nakajima HO, Soonpaa MH, Field LJ. Targeted expression of cyclin D2 results in cardiomyocyte DNA synthesis and infarct regression in transgenic mice. *Circ Res* 2005;96(1):110-8.
54. Bersell K, Arab S, Haring B, Kühn B. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell* 2009;138(2):257-70.
55. Burchfield JS, Dimmeler S. Role of paracrine factors in stem and progenitor cell mediated cardiac repair and tissue fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2008;1(1):4.
56. Segers VF, Tokunou T, Higgins LJ, MacGillivray C, Gannon J, Lee RT. Local delivery of protease-resistant stromal cell derived factor-1 for stem cell recruitment after myocardial infarction. *Circulation* 2007;116(15):1683-92.
57. Porrello ER, Johnson BA, Aurora AB, Simpson E, Nam YJ, Matkovich SJ, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circ Res* 2011;109(6):670-9.
58. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Johnson BA, Grinsfelder D, Canseco D, et al. Regulation of neonatal and adult mammalian heart regeneration by the miR-15 family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(1):187-92.
59. Limana F, Germani A, Zacheo A, Kajstura J, Di Carlo A, Borsellino G, et al. Exogenous high-mobility group box 1 protein induces myocardial regeneration after infarction via enhanced cardiac C-kit+ cell proliferation and differentiation. *Circ Res* 2005;97(8):e73-83.
60. Rota M, Padin-Iruegas ME, Misao Y, De Angelis A, Maestroni S, Ferreira-Martins J, et al. Local activation or implantation of cardiac progenitor cells rescues scarred infarcted myocardium improving cardiac function. *Circ Res* 2008;103(1):107-16.
61. Kardeh S, Ashkani-Esfahani S, Alizadeh AM. Paradoxical action of reactive oxygen species in creation and therapy of cancer. *Eur J Pharmacol* 2014;735:150-68.
62. Imanieh MH, Bagheri F, Alizadeh AM, Ashkani-Esfahani S. Oxytocin has therapeutic effects on cancer, a hypothesis. *Eur J Pharmacol* 2014;741:112-23.
63. Mukaddam-Daher S, Jankowski M, Wang D, Menaouar A, Gutkowska J. Regulation of cardiac oxytocin system and natriuretic peptide during rat gestation and postpartum. *J Endocrinol* 2002;175(1):211-6.
64. Khori V, Najafi SA, Alizadeh AM, Moheimani HR, Shakiba D, Alizadeh F, et al. Protective role of simvastatin on isolated rabbit atrioventricular node during experimental atrial fibrillation model: role in rate control of ventricular beats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012;385(7):697-706.
65. Alizadeh AM, Faghihi M, Khori V, Mohsenikia M. Effect of pre-treatment with oxytocin on cardiac enzymes in regional ischemiareperfusion injury induced in the rat heart. *Physiol Pharmacol* 2012;15(4):572-82.
66. Alizadeh AM, Mirzabeglo P. Is oxytocin a therapeutic factor for ischemic heart disease? *Peptides* 2013;45:66-72.
67. Faghihi M, Alizadeh AM, Khori V, Latifpour M, Khodayari S. The role of nitric oxide, reactive oxygen species, and protein kinase C in oxytocin-induced cardioprotection in ischemic rat heart. *Peptides* 2012;37(2):314-9.
68. Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, Mohammadghasemi F, Imani A, Houshmand F, et al. Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Peptides* 2010;31(7):1341-5.
69. Alizadeh AM, Faghihi M, Khori V, Sohanaki H, Pourkhalili K, Mohammadghasemi F, et al. Oxytocin protects cardiomyocytes from apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rat heart: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and permeability transition pore. *Peptides* 2012;36(1):71-7.
70. Farsinejad S, Gheisary Z, Ebrahimi Samani S, Alizadeh AM. Mitochondrial targeted peptides for cancer therapy. *Tumour Biol* 2015;36(8):5715-25.
71. Hosoda T, Zheng H, Cabral-da-Silva M, Sanada F, Ide-Iwata N, Ogórek B, et al. Human cardiac stem cell differentiation is regulated by a mircrine mechanism. *Circulation* 2011;123(12):1287-96.
72. Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet* 1999;21(4):410-3.
73. Tauriello DV, Jordens I, Kirchner K, Slootstra JW, Kruitwagen T, Bouwman BA, et al. Wnt/β-catenin signaling requires interaction of the Dishevelled DEP domain and C terminus with a discontinuous motif in Frizzled. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(14):E812-20.
74. Marvin MJ, Di Rocco G, Gardiner A, Bush SM, Lassar AB. Inhibition of Wnt activity induces heart formation from posterior mesoderm. *Genes Dev* 2001;15(3):316-27.
75. Tzahor E, Lassar AB. Wnt signals from the neural tube block ectopic cardiogenesis. *Genes Dev* 2001;15(3):255-60.
76. Pandur P, Läsche M, Eisenberg LM, Kühl M. Wnt-11 activation of a non-canonical Wnt signalling pathway is required for cardiogenesis. *Nature* 2002;418(6898):636-41.
77. Groenendyk J, Michalak M. Disrupted WNT signaling in mouse embryonic stem cells in the absence of calreticulin. *Stem Cell Rev* 2014;10(2):191-206.
78. Oikonomopoulos A, Sereti KI, Conyers F, Bauer M, Liao A, Guan J, et al. Wnt signaling exerts an antiproliferative effect on adult cardiac progenitor cells through IGFBP3. *Circ Res* 2011;109(12):1363-74.
79. Yaniz-Galende E, Chen J, Chemaly E, Liang L, Hulot JS, McCollum L, et al. Stem cell factor gene transfer promotes cardiac repair after myocardial infarction via in situ recruitment and expansion of c-kit+ cells. *Circ Res* 2012;111(11):1434-45.
80. Buikema JW, Zwetsloot P-PM, Doevendans PA, Domian IJ, Sluijter JPG. Wnt/β-catenin signaling during cardiac development and repair. *J Cardiovasc Dev Dis* 2014;1(1):98-110.
81. Brazil DP, Park J, Hemmings BA. PKB binding proteins. Getting in on the Akt. *Cell* 2002;111(3):293-303.
82. Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene* 2005;24(50):7455-64.
83. Adini I, Rabinovitz I, Sun JF, Prendergast GC, Benjamin LE. RhoB controls Akt trafficking and stage-specific survival of endothelial cells during vascular development. *Genes Dev* 2003;17(21):2721-32.
84. Shiojima I, Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. *Genes Dev* 2006;20(24):3347-65.
85. Naito AT, Akazawa H, Takano H, Minamino T, Nagai T, Aburatani H, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway plays a critical role in early cardiomyogenesis by regulating canonical Wnt signaling. *Circ Res* 2005;97(2):144-51.
86. Tavakoli F, Ostad SN, Khori V, Alizadeh AM, Sadeghpour A, Darbandi Azar A, et al. Outcome improvement of cellular cardiomyoplasty using triple therapy: mesenchymal stem cell+erythropoietin+vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol* 2013;714(1-3):456-63.
87. Tang J, Wang J, Kong X, Yang J, Guo L, Zheng F, et al. Vascular endothelial growth factor promotes cardiac stem cell migration via the PI3K/Akt pathway. *Exp Cell Res* 2009;315(20):3521-31.
88. Xiao N, Qi XY, Tang LN, Tan LL, Chen YQ, Zhao HM. VEGF promotes cardiac stem cells differentiation into vascular endothelial cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2014;42(6):400-5.
89. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999;284(5415):770-6.
90. Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease. *Semin Cell Dev Biol* 2012;23(4):450-7.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

91. Wang Z, Li Y, Sarkar FH. Notch signaling proteins: legitimate targets for cancer therapy. *Curr Protein Pept Sci* 2010;11(6):398-408.
92. Rones MS, McLaughlin KA, Raffin M, Mercola M. Serrate and Notch specify cell fates in the heart field by suppressing cardiomyogenesis. *Development* 2000;127(17):3865-76.
93. Boni A, Urbanek K, Nascimbene A, Hosoda T, Zheng H, Delucchi F, et al. Notch1 regulates the fate of cardiac progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(40):15529-34.
94. Gude N, Sussman M. Notch signaling and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52(6):1226-32.
95. He JQ, Vu DM, Hunt G, Chugh A, Bhatnagar A, Bolli R. Human cardiac stem cells isolated from atrial appendages stably express c-kit. *PLoS One* 2011;6(11):e27719.
96. Kawaguchi N, Smith AJ, Waring CD, Hasan MK, Miyamoto S, Matsuoka R, et al. c-kitpos GATA-4 high rat cardiac stem cells foster adult cardiomyocyte survival through IGF-1 paracrine signalling. *PLoS One* 2010;5(12):e14297.
97. 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* 2014;19(2):247-58.
98. Mohsin S, Khan M, Toko H, Bailey B, Cottage CT, Wallach K, et al. Human cardiac progenitor cells engineered with Pim-I kinase enhance myocardial repair. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14):1278-87.
99. Kurazumi H, Kubo M, Ohshima M, Yamamoto Y, Takemoto Y, Suzuki R, et al. The effects of mechanical stress on the growth, differentiation, and paracrine factor production of cardiac stem cells. *PLoS One* 2011;6(12):e28890.
100. Gaetani R, Ledda M, Barile L, Chimenti I, De Carlo F, Forte E, et al. Differentiation of human adult cardiac stem cells exposed to extremely low-frequency electromagnetic fields. *Cardiovasc Res* 2009;82(3):411-20.
101. Yan F, Yao Y, Chen L, Li Y, Sheng Z, Ma G. Hypoxic preconditioning improves survival of cardiac progenitor cells: role of stromal cell derived Factor-1α-CXCR4 axis. *PLoS One* 2012;7(7):e37948.
102. Khori V, Alizadeh AM, Moheimani HR, Zahedi M, Aminolsharieh Najafi S, Shakiba D, et al. Acute effects of simvastatin to terminate fast reentrant tachycardia through increasing wavelength of atrioventricular nodal reentrant tachycardia circuit. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29(1):41-53.
103. Cao N, Liu Z, Chen Z, Wang J, Chen T, Zhao X, et al. Ascorbic acid enhances the cardiac differentiation of induced pluripotent stem cells through promoting the proliferation of cardiac progenitor cells. *Cell Res* 2012;22(1):219-36.
104. Yang YJ, Qian HY, Huang J, Geng YJ, Gao RL, Dou KF, et al. Atorvastatin treatment improves survival and effects of implanted mesenchymal stem cells in post-infarct swine hearts. *Eur Heart J* 2008;29(12):1578-90.
105. Khori V, alizadeh F, Aminosariyeh S, Pourabouk M, Nayebpour M, Salehi A, et al. Protective effects of simvastatin on atrioventricular node during simulated experimental atrial fibrillation in vitro. *Physiol Pharmacol* 2010;14(2):127-36.
106. Khori V, Âminosharihe Najafi S, Âlizadeh F, Pourabouk M, Nayebpour S, Çhangizi S, et al. Rate-dependent and antiarrhythmic reentrant tachycardia (AVNRT) effects of simvastatin in isolated rabbit atrioventricular nodal model. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2010;20(76):78-87.
107. Segers VF, Lee RT. Protein therapeutics for cardiac regeneration after myocardial infarction. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3(5):469-77.
108. Zhang Y, Li W, Ou L, Wang W, Delyagina E, Lux C, et al. Targeted delivery of human VEGF gene via complexes of magnetic nanoparticle-adenoviral vectors enhanced cardiac regeneration. *PLoS One* 2012;7(7):e39490.
109. Zeng H, Li L, Chen JX. Overexpression of angiopoietin-1 increases CD133+/c-kit+ cells and reduces myocardial apoptosis in db/db mouse infarcted hearts. *PLoS One* 2012;7(4):e35905.
110. Takehara N, Tsutsumi Y, Tateishi K, Ogata T, Tanaka H, Ueyama T, et al. Controlled delivery of basic fibroblast growth factor promotes human cardiosphere-derived cell engraftment to enhance cardiac repair for chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(23):1858-65.
111. Tang JM, Wang JN, Zhang L, Zheng F, Yang JY, Kong X, et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. *Cardiovasc Res* 2011;91(3):402-11.
112. Lu G, Haider HK, Jiang S, Ashraf M. Sca-1+ stem cell survival and engraftment in the infarcted heart: dual role for preconditioning-induced connexin-43. *Circulation* 2009;119(19):2587-96.
113. Sirish P, López JE, Li N, Wong A, Timofeyev V, Young JN, et al. MicroRNA profiling predicts a variance in the proliferative potential of cardiac progenitor cells derived from neonatal and adult mpectineal urine hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52(1):264-72.
114. Williams AR, Hatzistergos KE, Addicott B, McCall F, Carvalho D, Suncion V, et al. Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction. *Circulation* 2013;127(2):213-23.
115. Wingate K, Bonani W, Tan Y, Bryant SJ, Tan W. Compressive elasticity of three-dimensional nanofiber matrix directs mesenchymal stem cell differentiation to vascular cells with endothelial or smooth muscle cell markers. *Acta Biomater* 2012;8(4):1440-9.
116. Cardwell RD, Dahlgren LA, Goldstein AS. Electrospun fibre diameter, not alignment, affects mesenchymal stem cell differentiation into the tendon/ligament lineage. *J Tissue Eng Regen Med* 2014;8(12):937-45.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]

TUMJ Tehran University Medical Journal, July 2016; Vol. 74, No. 4: 223-235 Review Article

A glance into the future cardiac stem cells: *review article*

Saeed Khodayari M.Sc.
Hamid Khodayari M.Sc.
Ali Mohammad Alizadeh Ph.D.*

Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 05 Sep. 2015 Revised: 29 Aug 2016 Accepted: 09 Sep 2016 Available online: 10 Sep 2016

It was assumed that the loss of cardiomyocytes is irreversible. The main goal is to develop widely available and clinically applicable treatments for heart diseases. The several studies have showed that the use of stem cells can improve complicacies such as cardiovascular diseases. Stem cells have a potential benefit of the self-renewal and cell differentiation into the cell types that can play an important role in the organogenesis and the embryonic development. In a lifetime, the heart muscle has a population of cardiac stem cells (CSCs) in which a dramatically increase after cardiovascular damages. So far, seven types of CSCs have been discovered with the different molecular phenotype and the cell differentiation potential. In this regard, the proliferation and the differentiation increase of CSCs in the cardiac ischemic areas can be a key factor to improve heart complicacies. Paracrine and/or autocrine factors, the extracellular matrix and the genetic mediators including microRNA can control the function of CSCs. It has clearly been understood that the factors mentioned previously have the ability to improve these complicacies. The differentiation, the survival and the self-renewal of CSCs are largely under the control of factors in the heart microenvironment. Several studies showed that the cytokines and the growth factors play the important role in the proliferation and the migration of CSCs. Taking advantage of these factors together CSCs to repair damaged heart can enhance this method efficiency. This review will discuss the different kinds of CSCs, their molecular phenotype and cardiac regeneration potential in order to improve cardiovascular diseases. It seems that CSCs-based therapy is emerging as a novel approach for myocardial repair over conventional cardiovascular therapies. Therefore, understanding the new aspects on the molecular mechanisms and the signaling pathways involving CSCs is critical for the development of the therapeutic strategies in cardiac patients that would be valuable for researchers in both fields of molecular and clinical cardiology.

Keywords: heart, heart injury, review, stem cell.

* Corresponding author: Cancer Research Center, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 61192501
E-mail: aalizadeh@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-14]