Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Systematic Review**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2022; Vol. 46; No. 4

Cell and Drug Therapy in Renal Fibrosis with Emphasis on Cellular and Molecular Pathways: A Systematic Review

Behnaz Ahrabi[1,2,3], Reza Moghadasali[4], Abbas Piryaei[3,5], Fatemeh Sadat Tabatabaei Mirakabad[2], Faezeh Shekari[4], Hojjat Allah Abbaszadeh[2,1,3*]

1. Hearing Disorders Research Center, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Laser Applications in Medical Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Biology and Anatomical Sciences, School of medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran.
5. Urogenital Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: April 07, 2020; Accepted: October 25, 2022

Abstract

Background and Aim: Renal fibrosis, with multiple aetiologies, is the typical pathological symptomof almost all chronic Kidney diseases and the most reliable indicator of CKD progression to end- stage renal failure. Kidney disease affects a variety of kidney cells and compartments and causes the spread of fibrosis called glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, atherosclerosis, and perivascular fibrosis. Many cellular and molecular mechanisms are involved in the development of kidney fibrosis. Kidney disease affects a variety of existing cells and the compartment of the kidney and causes a variety of fibrosis called glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, atherosclerosis, and perivascular fibrosis.

Methods: In this study, a comprehensive review of the cellular and molecular pathways involved in renal fibrosis, along with drug therapy and cell therapy used to improve the disease, by searching the databases of Scopus, PubMed, and Google Scholar was performed from 2010 to 2022.

Conclusion: Findings from studies showed that optimal cell therapy methods have fewer side effects than drug therapy. Due to the type of fibrosis involved in the kidney, it will be possible to repair it using stem cells. TGFB1 signaling seems to play an important role in the development of renal fibrosis, and drugs used to improve renal fibrosis often address the importance of the TGFB1 signaling pathway, which in addition to the relative improvement of the disease, has many side effects.: The use of cell therapy in the treatmentof chronic kidny fibrosis has more appropriate effects and fewer side effects than drug therapy, and mesenchymal stem cells are the most suitable candidates for transplantation.

Keywords: Renal fibrosis; Signaling pathways; Drug Therapy; Cell therapy

Please cite this article as: Ahrabi B, Moghadasali R, Piryaei A, Tabatabaei Mirakabad FS, Shekari F, Abbaszadeh HA. Cell and Drug Therapy in Renal Fibrosis with Emphasis on Cellular and Molecular Pathways: A Systematic Review. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(4):141-158.

[*]**Corresponding Author:** Hojjat Allah Abbaszadeh; Email: Dr.Abbaszadeh@sbmu.ac.ir

فصلنامه علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۶، شماره ۴، سال ۱۴۰۱ شمسی، صفحات ۱۴۱ تا ۱۵۸

سلول درمانی و دارو درمانی در فیبروز کلیه با تاکید بر مسیر سیگنالینگ سلولی و مولکولی: مطالعه سیستماتیک

بهناز اهرابی[۱،۲،۳]، رضا مقدسعلی[۴]، عباس پیریایی[۳،۵]، فاطمه سادات طباطبایی میرک آباد[۲]، فائزه شکری[۴]، حجت اله عباس زاده[۳،۱،۲]*

۱- مرکز تحقیقات اختلالات شنوایی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات لیزر در علوم پزشکی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- گروه بیولوژی و علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴- پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلولهای بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست شناسی تکوینی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
۵- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی در دستگاه ادراری- تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۳

خلاصه

سابقه و هدف: فیبروز کلیه مشخصه پاتولوژیکی تقریباً تمامی بیماری‌های مزمن کلیه با اتیولوژی‌های متنوع است و قابل اطمینان‌ترین پیش‌بینی‌کننده پیشرفت بیماری مزمن کلیه (CKD) در مرحله نارسایی کلیوی است. بیماری‌های کلیوی، انواعی از سلول‌ها و کمپارتمان‌های کلیوی را تحت تاثیر قرار داده و سبب گسترش انواع فیبروز با عنوان گلومرواسکلروزیس، فیبروز بینابینی و فیبروز آترواسکلروزیس و پری واسکولار می‌شود. مکانیسم‌های سلولی و مولکولی بسیاری از جمله مسیرهای پیام‌رسانی cAMP، WNT، TGF-β1 و WNT/B catenin در ایجاد بیماری فیبروز کلیه دخیل هستند و فقط با درک دقیق مکانیسم‌های اساسی فیبروز کلیه می‌توان توسعه درمان‌های موثر را تسهیل کرد. هدف از این مطالعه مروری بررسی سلول درمانی و دارو درمانی در فیبروز کلیه با تاکید بر مسیر سلولی و مولکولی برای درک مکانیسم‌های اساسی فیبروز کلیه است.

روش کار: در این مطالعه، مرور جامعی در رابطه با مسیرهای سلولی و مولکولی دخیل در بیماری فیبروز کلیه به همراه دارو درمانی و سلول درمانی که در بهبود این بیماری استفاده می‌شود، از طریق جستوجو در پایگاه‌های اطلاعاتی اسکوپوس، پاب مد و گوگل اسکالر از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۲ انجام شد. از این تعداد ۹۵ مقاله با توجه به معیارهای خروج از مطالعه انتخاب و بررسی شد.

نتیجه‌گیری: روش‌های سلول درمانی بهینه دارای عوارض جانبی کمتری در مقایسه با دارو درمانی هستند و با توجه به نوع فیبروز درگیر شده در کلیه امکان ترمیم آن با استفاده از سلول‌های بنیادی وجود خواهد داشت. به نظر می‌رسد که پیام‌رسانی سلولی TGF-β1 نقش به سزایی در ایجاد فیبروز کلیه دارد و داروهای مورد استفاده در بهبود فیبروز کلیه، غالباً به اهمیت مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 پرداخته‌اند که علاوه بر بهبود نسبی این بیماری، دارای عوارض بسیاری هستند. استفاده از سلول درمانی در درمان فیروز مزمن کلیه دارای اثرات مناسب‌تر و عوارض کمتری نسبت به دارودرمانی است و سلول‌های بنیادی مزانشیمی مناسب‌ترین کاندیدا را برای پیوند دارا هستند.

واژگان کلیدی: فیبروز کلیه؛ مسیرهای پیام‌رسانی؛ دارو درمانی؛ سلول درمانی

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Ahrabi B, Moghadasali R, Piryaei A, Tabatabaei Mirakabad FS, Shekari F, Abbaszadeh HA. Cell and Drug Therapy in Renal Fibrosis with Emphasis on Cellular and Molecular Pathways: A Systematic Review. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(4):141-158.

***نویسنده مسئول مکاتبات:** حجت اله عباس زاده؛ آدرس پست الکترونیکی: Dr.Abbaszadeh@sbmu.ac.ir

CC BY NC

مقدمه

بیماری مزمن کلیه بیماری پیشرونده کلیوی است که میزان شیوع آن ۱۰ درصد در جهان است و با کاهش عملکرد کلیه، منجر به افزایش اوره و کراتینین در خون، افزایش فشار خون، اسیدوز، هایپرکالمی، کاهش کلسیم، کاهش فیلتراسیون کلیه و فیبروز کلیه می‌شود (۴-۱). در بیش از ۱۰۰ کشور موجود در جهان، به دلیل طولانی بودن درمان و یا عدم امکان دسترسی به درمان پزشکی سالیانه، با مرگ و میر بیش از یک میلیون نفر در جهان مواجه‌اند. مرگ و میر ناشی از بیماری‌های کلیوی تا سال ۱۹۹۰، دارای رتبه ۲۷ و در سال ۲۰۱۰ به رتبه ۱۸ ام رسیده است. ۲۵ درصد از جمعیت افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی با میانگین سنی ۶۵ تا ۷۴ سال را مردان و ۲۰ درصد از آن را زنان تشکیل می‌دهند که در نتیجه بیماری‌هایی نظیر دیابت، چاقی، آترواسکلروز و فشار خون بالا میزان شیوع آن بالا است (۶، ۵). چالش‌های مربوط به اثربخشی و ایمنی دارو در آزمایشات بالینی، به تنوع مکانیسم‌های مولکولی در CKD و همچنین به دلیل پیچیدگی ساختار کلیه و فرآیندهای التهابی نسبت داده شده است. بنابراین شناسایی اینکه در این بیماران، مسیرهای مولکولی مربوطه که داروها آنها را مورد هدف قرار می‌دهند، فعال شده است یا خیر، از اهمیت بالایی برخوردار است. فیبروز در نتیجه تجمع عناصر خارج سلولی نظیر کلاژن، در فضای ماتریکس خارج سلولی است که عمدتاً سلول‌های مزانشیمی ساکن در بافت، مسئول تشکیل آن هستند. علاوه بر آن می‌توان به نقش واکنش‌های التهابی مزمن در ایجاد فیبروز اشاره کرد که این واکنش‌ها در اثر عواملی مانند عفونت، واکنش‌های اتوایمیون، پاسخ‌های آلرژیک، عوامل شیمیایی و تشعشات و آسیب‌های بافتی رخ می‌دهد (۷). فیبروز در مواردی با کپسوله کردن پاتوژن‌ها در جهت عدم گسترش عفونت دارای اهمیت است و همچنین نقش حفاظتی در میان بیماری‌های پارانشیم کلیه از جمله پیلونفریت و در بیماری‌هایی با نقص خونرسانی در کلیه دارد (۸). مطالعات به چهار فرآیند اصلی در تشکیل فیبروز اشاره می‌کنند. در طی اولین مرحله از فرآیند، آسیب به بافت کلیه که به دلیل دیابت و فشار خون (دارای نقش عمده)، التهاب و بیماری‌ها (گلومرولونفریت و اسکلروز و ...) رخ می‌دهد (۱). در طی دومین مرحله، سلول‌های التهابی از جمله ماست سل‌ها، سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سیتوکین‌های فیبروزی و التهابی (IL6، IL1 و فاکتور نکروزی توموری آلفا) را ترشح می‌کنند (۹). روند ترمیم در طی آسیب ایجاد شده به بافت، می‌تواند طی دو فاز متمایز درگیر شود: فاز اول فاز ترمیمی است که سلول‌های آسیب دیده با همان نوع سلول جایگزین می‌شوند و فاز دوم که تحت عنوان فیبروز مطرح است، بافت همبند جایگزین بافت نرمال می‌شود. اگرچه فاز دوم در ابتدا سودمند واقع شده ولی در صورت عدم کنترل، روند ترمیم به صورت پاتوژن ادامه می‌یابد (۷). در مرحله سوم، بسیاری از فاکتورهای اصلی که در پاتولوژی کلیه دخیل هستند که در این میان TGF-β1 نقش بسزایی را خواهد داشت، در صورت عدم کنترل مسیر التهاب، از طریق مسیر Smad، Non smad و فسفریله شدن TAK1 و به دنبال آن آبشاری از مسیر پیام‌رسانی MKK3- P38 ,MKK4- JNK القا می‌شود که در نتیجه آن، سلول‌های کلیوی مقادیر بالایی از عناصر ماتریکس خارج سلولی نظیر کلاژن نوع یک و فیبرونکتین را در غشای گلومرول‌ها، توبول‌های کلیه و عروق کلیه سنتز می‌کنند. در فرآیند چهارم به مهم‌ترین سلول‌ها که در ایجاد روند فیبروز نقش دارند، می‌توان به سلول‌های اپیتلیالی، سلول‌های اندوتلیالی، سلول‌های التهابی، سلول‌های فیبروبلاستی، پری سیت‌ها و میوفیبروبلاست‌ها اشاره کرد (۱۰). مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های پری سیتی و سلول‌های اپیتلیالی موجود در کلیه تحت روند EMT (تبدیل سلول‌های اپیتلیالی به مزانشیمی) به میوفیبروبلاست تبدیل می‌شوند. سلول‌های فیبروسیتی و میوفیبروبلاستی حاصل از روند EMT، فاکتورهای متنوعی تولید می‌کنند که در روند فیبروز دخالت دارد. سلول‌های میوفیبروبلاستی با بیان ژن Snail، سبب تولید کلاژن و فیبرونکتین می‌شوند که در نتیجه عدم تعادل در سنتز و تجزیه عناصر ماتریکس خارج سلولی (ساخته شدن کلاژن و مهار فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها) بافت اسکاری به نام فیبروز تولید می‌کنند (۱۲، ۱۱).

مطالعات نشان داده‌اند که مکانیسم ایمنی ذاتی و اکتسابی، فعالیت میوفیبروبلاست‌ها را تنظیم می‌کند. از موارد دیگر که در مطالعات به آن‌ها اشاره شده است می‌توان به سیتوکین‌های

(T helper2) TH2، سیگنال‌های پاراکراین ناشی از فعالیت‌های لنفوسیت‌ها و مولکول‌های پاتوژن (macrophage CCL3 inflammatory protein α1، Chemokine (CCL2: monocyte chemo attractant protein-1) و سلول‌های مونونوکلئار که سبب ایجاد واکنش‌های التهابی مزمن می‌شوند، نام برد (۱۴، ۱۳). سیتوکین‌هایی نظیر IL4, IL5, IL13, IL21 هر کدام به طور مجزا نقش مهمی در تنظیم بازسازی بافت و فیبروز دارند. IL4 در سطح بالایی در مایع برونشیوآلوئولار در بیماران مبتلا به فیبروز پولمونری مشاهده شده است (۷، ۵). در بسیاری از ارگان‌ها، فیبروز به صورت پاتولوژیک ظاهر می‌شود. فیبروز پاتولوژیکی با تغییر شکل ماتریکس خارج سلولی مشخص می‌شود (۱۵). گسترش بافت فیبروزی را عمدتاً می‌توان به دو مرحله طبقه‌بندی کرد: ۱) مرحله reversible (برگشت پذیر) و ۲) مرحله irreversible (برگشت‌ناپذیر). شماری از مطالعات نشان داده‌اند که فیبروز ایجاد شده نه تنها متوقف نمی‌شود، بلکه می‌تواند دوباره برگشت‌پذیر باشد، (۱۶). بسیاری از بیماری‌های کلیوی، می‌توانند انواعی از سلول‌ها و یا کمپارتمان‌های موجود در کلیه را تحت تاثیر قرار دهند. (۱۷). هیچ گزارشی مبنی بر آنکه آیا دستگاه جنب گلومرولی در شروع روند فیبروز، متاثر می‌شود یا خیر، وجود ندارد (۱۸). در گلومرواسکلروزیس با تغییر شکل ماتریکس خارج سلولی انسداد عروق گلومرولی اتفاق می‌افتد که در بیوپسی انجام شده ثابت شده است که در طی این روند ۵۰ درصد گلومرول‌ها تحت‌تاثیر قرار می‌گیرند. (۱۹). گلومرول‌ها و به خصوص پودوسیت‌ها ظرفیت ترمیم و بازسازی محدودی دارند، به همین دلیل گلومرواسکلروزیس غیرقابل برگشت است. سلول‌های اندوتلیالی توانایی ترمیم و بازسازی را دارند و بعد از آسیب، غشای پایه را ایجاد می‌کنند. بنابراین به طور بالقوه در فیبروز گلومرولی می‌توانند سبب افزایش ضخامت غشای پایه شوند (۲۰). مکان پیدایش و گسترش فیبروز بینابینی هنوز ناشناخته است (۲۱، ۱۰). عوامل و سلول‌های دخیل در فیبروز بینابینی سلول‌های اپیتلیال توبولی، سلول‌های مزانشیمی بینابینی، ماتریکس خارج سلولی، سلول‌های ایمنی و miR ها هستند. در کمپارتمان سلول‌های اپیتلیالی توبولی فاکتورهای رشدی که در فیبروز بینابینی دخیل هستند شامل TGFβ، HGF1 و EGF هستند (۲۳، ۲۲). فاکتورهای رونویسی و ترمیم DNA که در این دسته سلول‌های اپیتلیالی توبولی دخیلند شامل HIF, Twist, NF-κB, Numb, kruppel- like factor 5 هستند (۲۵، ۲۴). سیگنال سلولی و آبشار داخل سلولی که در سلول‌های اپیتلیالی توبولی دخیلند نیز شامل SHH, WNT, Notch, lipocalin2, home domain interacting protein kinas2 peroxisome proliferating-actived receptor a و راپامایسین، uromodulin هستند (۲۸-۲۶). سیتوکین‌های دخیل در سلول‌های اپیتلیالی توبولی نیز شامل فاکتور مهاری مهاجرتی ماکروفاژها، فاکتور مهاری فعال‌کننده پلاسمینوژن، BMP7, TNFα و سایر مولکول‌ها نیز شامل مولکول آسیب کلیه complement c5a, component receptor complementc3 5a است (۲۰). در سلول‌های مزانشیمی بینابینی نیز مسیر پیام‌رسانی‌های سلولی و سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشدی و متابولیسمی دخیل است که شامل shh, WNT/ b catenin, Rheb/mTorc1 signal BMP7, integrin- linked kinase, TGF-β1, PDGF, CTGF, FGF2, NADPH, OXIDASE و پروستاگلاندین و رسپتور آن و پروستاسیکلین‌ها و لیپوکین است (۳۱-۲۹). ماتریکس خارج سلولی به عنوان شبکه پویا متشکل از چندین عنصر، مسیر مهاجرت سلولی را به خصوص برای فیبروبلاست‌ها فراهم می‌کند که تغییر شکل آن به میزان تولیدات آن توسط میوفیبروبلاست‌ها، فیبروبلاست‌ها و پری سیت‌ها وابسته است و سیتوکین‌ها، پروتئازها، ارتباطات سلول با سلول دخیل در آن شامل Integrin linked kinas, tissue type plasminogen activator, Tissue inhibitor of metallo proteinase Dis integrin, matrix metallo proteinase, ADAM metalloproteinase domain 17, a5, cd147 هستند (۳۴-۳۲، ۱۰).

سلول‌های اپیتلیالی توبولی، به طیف گسترده‌ای از تحریکات از جمله محرک‌هایی نظیر استرس، توکسیک‌ها، افزایش فشار خون و دیابت، عفونت و تحریکات ایمونولوژیکی انسداد توبولی حساسیت نشان می‌دهند. آسیب‌های توبولی همچنین می‌تواند در نتیجه ثانویه بیماری گلومرواسکلروز باشد. این آسیب‌ها در حد متوسط می‌توانند برگشت‌پذیر باشند. (۳۷-۳۵). در بیماری‌هایی نظیر فشار خون بالا، دیابت و آترواسکلروز بازسازی پاتولوژی عروق دیده می‌شود. تغییرات فیبروزی عمدتاً در لایه

اینتیمای شریان‌ها و شریانچه‌ها دیده می‌شود. فیبروز پری واسکولار، گسترش فیبروز در لایه ادوانتیس است که منبع اصلی آن سلول‌های مزانشیمی است (۱۷). هدف از این مطالعه مروری، بررسی اهمیت مسیرهای پیام‌رسانی در ایجاد فیبروز کلیه و همچنین ارزیابی عوارض داروهای مورد استفاده در درمان این بیماری است. امید است با ارائه راهکارهای درمانی مناسب اعم از سلول درمانی، مسیرهای پیام‌رسانی مختل شده بهبود یابد و کم‌ترین عوارض جانبی متوجه بیمار شود.

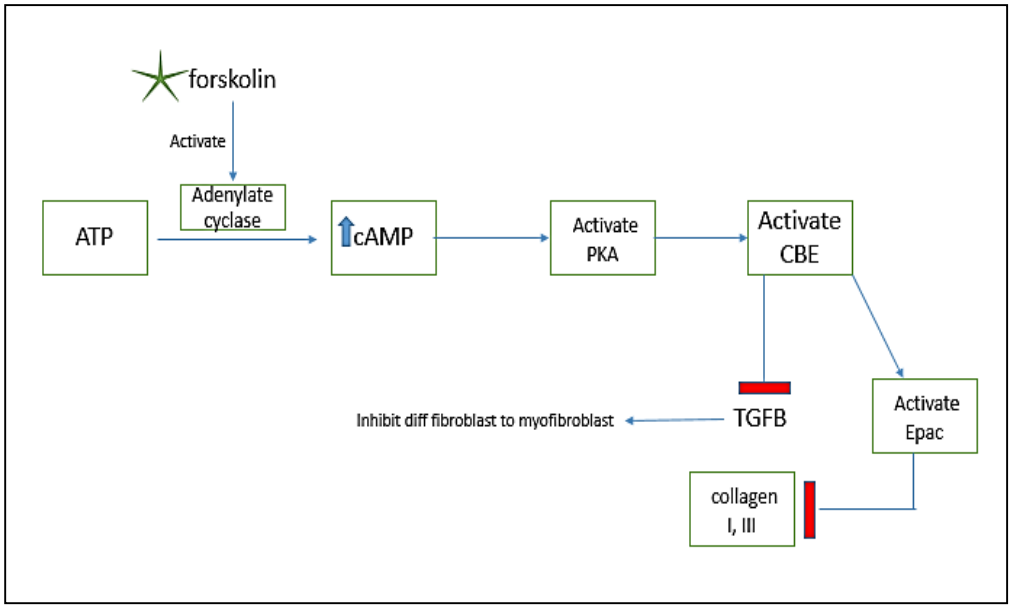
روش کار

در این مطالعه، مرور جامعی در رابطه با مسیرهای سلولی و مولکولی دخیل در بیماری فیبروز کلیه به همراه دارو درمانی و سلول درمانی که در بهبود این بیماری استفاده می‌شود، از طریق جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی اسکوپوس، پاب مد و گوگل اسکالر از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۱ انجام شد. که از مجموع ۵۹۱۴۳ مقاله چاپ شده در این ۱۰ سال، مطالعات تکراری، مروری و گزارش موردی حذف شد و تنها مطالعاتی که به صورت تجربی و کارآزمایی بالینی بودند انتخاب شدند و در نهایت ۹۵ مقاله برای ارزیابی انتخاب و وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها و بحث

مسیر پیام‌رسانی Cyclic Nucleotide:

CAMP و cGMP پیامبرهای ثانویه برای تنظیم بیماری‌های مزمن کلیه هستند. این مولکول‌های پیام‌رسان به صورت‌های مختلف در بیماری مزمن کلیوی عمل می‌کنند. CAMP به عنوان آنتی فیبروز عمل می‌کند که در نتیجه آن EMT و تکثیر فیبروبلاست‌ها مهار می‌شود. افزایش cAMP موجب فعال شدن PKA می‌شود. PKA از دو جزء کاتالیکی و تنظیمی تشکیل شده است که cAMP به جزء تنظیمی آن متصل شده و آن را فعال می‌کند. فعال شدن PKA بیان بسیاری از ژن‌ها را تحریک کرده و سبب تاثیرات بلندمدت بر روی سلول‌ها می‌شود. تمام ژن‌های تنظیم‌شونده توسط PKA به یک عامل رونویسی به نام CREB متصل می‌شوند که این پروتئین تنها در هسته یافت می‌شود. CAMP با اثر آنتی فیبروزی خود و با تحریک PKA و فعال شدن CBE، ژن‌های رونویسی TGF-β1 را مسدود می‌کند. همچنین سبب فعال شدن Epac شده که به سبب آن مسیر Smad مسدود می‌شود. Epac در تنظیم عملکردهای مختلفی چون مهاجرت، تکثیر، آپوپتوز موثر است و به عنوان مهارکننده کلاژن نوع یک و نوع سه عمل می‌کند. آدنیلیل سیکلاز (AC) آنزیمی است که ATP را به cAMP تبدیل می‌کند. افزایش آدنیلیل سیکلاز از تمایز فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها جلوگیری می‌کند. داروی forskolin به عنوان فعال‌کننده AC عمل کرده و سطح cAMP را افزایش و بیان ژن CTGF را مهار می‌کند که از این طریق سبب مهار فیبروز می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱- خلاصه‌ای از اثر داروی forskolin بر مسیر پیام‌رسانی cAMP و TGF-β1 و مهار فیبروز.

CTGF فاکتور رشدی است که در کلیه سالم وجود ندارد و در شرایط پاتولوژیک (فیبروز، گلومرواسکلروز و نفروپاتی دیابتی) به وجود می‌آید. از طرفی PDEs آنزیم فسفودی استرازی است که ۱۱ نوع از آن وجود دارد و نوع ۱، ۴ و ۱۱ از مهم‌ترین آنزیم برای مسیر پیام‌رسانی cAMP در کلیه می‌باشد. این آنزیم‌ها، cAMP و cGMP را کاتالیز می‌کنند. PDE1 وابسته به فعالیت کلسیم کالمودلین است و درصد تاثیر آن برای cGMP بیشتر از cAMP است. آنزیم فسفودی استراز نوع ۱ در سلول‌های قلبی بعد از تحریک با آنژیوتانسین نوع دو و TGF-β1 افزایش می‌یابد. در حقیقت آنژیوتانسین نوع ۲ و TGF-β1 موجب افزایش آنزیم PDE1 شده که به موجب آن منجر به کاتالیز cAMP و cGMP و سبب گسترش فیبروز می‌شود. آنزیم فسفودی استراز نوع۴، cAMP را کاتالیز کرده و به عنوان اثر ضد التهابی بسیاری از سلول‌های التهابی را سرکوب کرده و سبب آزاد شدن TNFa و ROS می‌شود. مهار این آنزیم اثر مهارکننده در مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 دارد که از طریق افزایش cAMP و PKA سبب کاهش فعالیت فیبروبلاست‌ها می‌شود. کاتالیز شدن cAMP توسط PDE8 در میوفیبروبلاست‌ها بسیار بالا است. پس به طور خلاصه Cyclic Nucleotide به عنوان کاهش‌دهنده مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 عمل می‌کند و تشکیل میوفیبروبلاست‌ها و اکسیداتیو استرس را کاهش می‌دهد که از این طریق به درمان فیبروز در کلیه کمک می‌کند (۳۸).

مسیر پیام‌رسانی NF- κB:

مسیر پیام‌رسانی NF- κB به سرعت در سلول‌های سیستم ایمنی پستانداران در پاسخ به عفونت‌های ویروسی و یا باکتریایی، التهاب و علاوه بر این تعداد دیگری از شرایط استرس‌زا نظیر اشعه یونیزه‌کننده فعال می‌شود. این مسیر به وسیله سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروزی تومور TNFα و اینترلوکین ۱ فعال می‌شود که توسط سلول‌های مجاور در پاسخ به عفونت ترشح می‌شوند. در تمامی موارد، اتصال لیگاند به گیرنده‌اش، تجمع کمپلکس مولتی پروتئین را در سیتوزول القا می‌کند. تشکیل این کمپلکس یک مسیر پیام‌رسانی را آغاز می‌کند که سبب فعال‌سازی فاکتور رونویسی NF- κB می‌شود که در طی آخرین مرحله، NF- κB رونویسی از تعداد زیادی از ژن‌های هدف مانند ژن رمزکننده سیتوکین التهابی را فعال می‌کند که به تشکیل روند فیبروز کمک می‌کند (۳۹). مطالعه‌ای نشان می‌دهد که استفاده از Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) پس از دو روز در موش‌های صحرایی می‌تواند آسیب حاد کلیوی را ایجاد کند، به طوری که تعدادی از سلول‌های کلیوی بازسازی شده و تعدادی دچار فیبروز می‌شوند. در واقع بیان مارکرهای فیبروز و انتقال هسته‌ای NF-kB p65 در کلیه پس از قرار گرفتن در معرض MSN افزایش می‌یابد. MSNs به طور گسترده‌ای در جنبه‌های مختلفی مانند انتقال دارو، هدف قرار دادن دارو، ترانسفکشن ژن و ردیابی سلول مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۰).

مسیر پیام‌رسانی WNT/B catenin:

در کلیه افراد نرمال و سالم مسیر پیام‌رسانی WNT/B catenin خاموش است که بعد از آسیب کلیوی فعال می‌شود. اگرچه بعضی از مطالعات نشان می‌دهند که نقشی در محافظت، بهبود و ترمیم بعد از آسیب حاد کلیوی دارند ولی شواهد نشان می‌دهد که فعالیت ممتد این مسیر پیام‌رسانی سبب پیشرفت و گسترش فیبروز کلیه می‌شود (۴۱).

WNT عملکرد بیولوژیکی خود را از طریق وابسته به بتا کاتنین (canonical) و غیر وابسته به بتا کاتنین (non-canonical) به ثمر می‌رساند. در بیماری حاد کلیوی که توسط اسیدفولیک القا شده است، بتا کاتنین به مقدار بالایی در سلول‌های اپیتلیالی توبولی افزایش می‌یابد. در سلول‌های اپیتلیالی توبولی با حذف بتا کاتنین آسیب کلیوی بیشتر شده و آپوپتوز سلول‌های توبولی منجر به ایسکمی می‌شود اما فعالیت ممتد مسیر پیام‌رسانی WNT/ b catenin به پیشروی بیماری مزمن کلیوی کمک می‌کند. افزایش پیشرونده و مزمن بتا کاتنین در بیماری‌های مزمن کلیوی و فیبروز نظیر نفروپاتی انسدادی، نفروپاتی دیابتیک، نفرکتومی ۵/۶، پلی کیستیک و نفروپاتی آلوگرافت مزمن مشاهده شده است (۴۲). مهارکننده‌های DKK, Klotho و مهارکننده‌های بتا کاتنین از فعالیت میوفیروبلاست‌ها و فیبروز جلوگیری می‌کنند. چندین هدف این مسیر پیام‌رسانی، FSP1، فیبرونکتین، Snail, MMP7, PAI-1, RAS است. FSP1 مارکر فیبروبلاستی و میوفیبروبلاست محسوب می‌شود. Snail فاکتور

کلیدی که منتهی به EMT، کاهش بیان E کادهرین، اختلال در امر اتصال سلول به سلول و آغاز فرایند EMT می‌شود (۴۲). بتا کاتنین و Snail در اپیتلیوم توبولی در فیبروز کلیوی انسانی و حیوانی افزایش می‌یابد. بیان MMP7 در سلول‌های کلیوی انسانی در شرایط invitro توسط بتا کاتنین کنترل می‌شود که سطح آن منطبق با WNT/ B catenin در انواع مختلفی از مدل‌های بیماری مزمن کلیوی و بیوپسی‌های کلیوی است. PAI نیز به مقدار کم در کلیه انسانی تولید می‌شود اما در بیماری‌های مختلف کلیوی نظیر دیابتیک نفروپاتی، نفروپاتی غشایی و گلومرواسکلروزیس قطعه‌ای به مقدار بالایی تولید می‌شود (۴۲). افزایش بیان PAI سبب ایجاد فیبروز می‌شود که از طریق مکانیسم TGF-β1, WNT/ B catenin بیان می‌شود. RAS نیز وابسته به بتا کاتنین است به‌طوری که ژن‌های RAS توسط بتا کاتنین افزایش می‌یابد و مسدود کردن بتا کاتنین می‌تواند منجر به مسدود شدن RAS شود. SFRP4 به عنوان کاهنده مسیر پیام رسانی بتا کاتنین عمل کرده و نیز سبب کاهش تعداد میوفیبروبلاست در مدل انسدادی یک طرفه حالب می‌شود و مکانیسم عمل آن به مجموعه WNT متصل شده و عملکرد آن را مهار می‌کند. VDR (vitamin D receptor) نیز دارای اثر محافظتی در کلیه داشته که سبب مهار مسیر پیام‌رسانی WNT/ B catenin می‌شود (۴۲).

مسیر پیام سلولی TGF-β1:

TGF-β1 مانند شمشیر دولبه‌ای عمل می‌کند، از طرفی سبب خاتمه پاسخ التهابی شده و همچنین در ترمیم زخم، تمایز سلولی، تکثیر سلول دخالت دارد و از طرف دیگر، از ایجاد آپوپتوز در میوفیبروبلاست‌ها جلوگیری می‌کند. TGF-β1 موجب تجمع و افزایش فیبروبلاست‌ها شده که سبب تبدیل آنها به میوفیبروبلاست‌ها و افزایش ماتریکس خارج سلولی می‌شود. مسدود کردن مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 یک دسترسی جالب و مفیدی برای درمان فیبروز کلیوی محسوب می‌شود (۴۳).

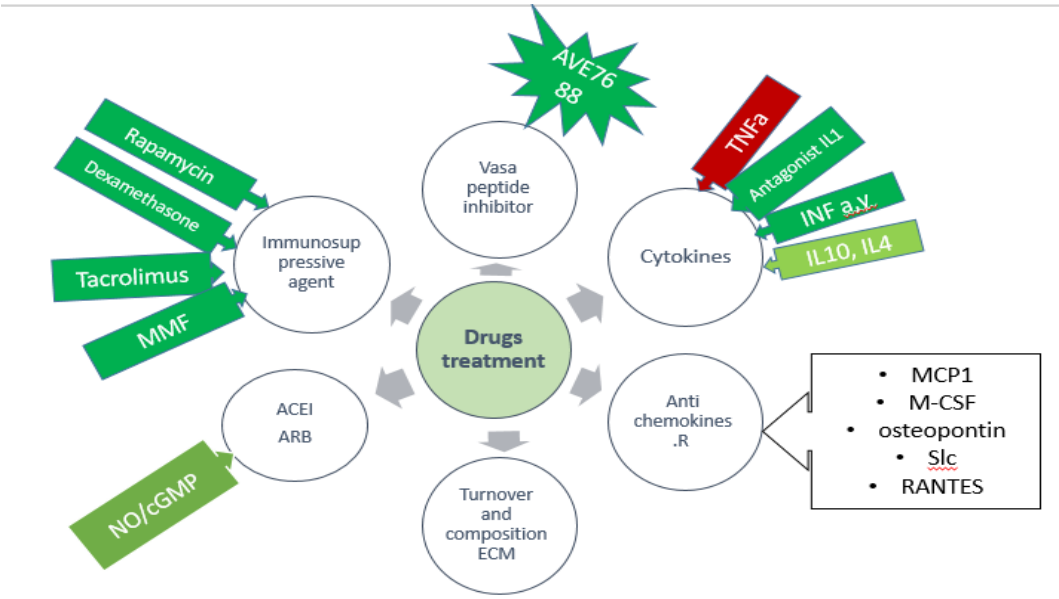
زمانی که لیگاند TGF-β1 به گیرنده خودش متصل می‌شود، در داخل سلول فاکتور رونویسی smad فعال می‌شود که از طریق آن سبب بیان ژن p15 شده که در نتیجه آن CDK4 مهار شده و چرخه سلولی متوقف و در مرحله G1 می‌ایستد. از طرفی TGF-β1 از طریق مسیر non smad، smad فعالیت خود را انجام می‌دهد. بعد از فعال شدن مسیر smad، فاکتور رونویسی smad2, 3 فسفریله شده که بعد از آن با smad4 کمپلکسی تشکیل می‌دهند و سبب بیان ژن snail و تولید کلاژن و ایجاد فیبروز می‌شود. TAK1 یا TGF-β1- activated kinase1 جزو خانواده MAPK است که یک سرین ترئونین کینازی است که توسط TGF-β1 فعال می‌شود. MAPK با مسیر پیام‌رسانی TGF-β1در القا سلول‌های اپیتلیالی با میوفیبروبلاست‌ها همکاری می‌کند و در فیزیولوژی نرمال کلیه و انواع مختلف بیماری‌های کلیوی درگیر می‌شود (۵۱). MAPK ها در تنظیم، تکثیر، تمایز، آپوپتوز، التهاب و فیبروز نقش دارند. بسیاری از فاکتورها که در مواقع آسیب کلیوی سبب افزایش بیان ژن رونویسی TGF-β1 می‌شود شامل آنژیوتانسین II، IL1 و هیپوگلیسمی است.

TAK1 همچنین تحت تاثیر استرس‌های محیطی و سیتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر TNFa, IL1, LPS می‌باشد. Smads فاکتورهای رونویسی پایین دست‌گیرنده TGF-β1 می‌باشد. سه نوع از پروتئین‌های smad در مسیر پیام رسانی TGF-β1 فعالیت دارند: R-smad (smadهای تنظیمی توسط گیرنده (smad2, 3)، co- smad (smad4) و I-smad که smad مهاری است. Smadهای تنظیمی دارای دو دمین MH1, MH2 است که توسط یک رابط انعطاف‌پذیر از هم جدا شده‌اند. ناحیه N – ترمینال دومین MH1 دارای قطعه ویژه اتصال به DNA و همچنین توالی تحت عنوان پیام جابه‌جایی هسته‌ای NLS است. توالی NLS در همه فاکتورهای رونویسی موجود در سیتوزول وجود دارد و برای انتقال آنها به داخل هسته مورد نیاز است. وقتی smad های تنظیمی غیر فسفریله هستند، NLS پوشیده می‌شود و دمین‌های MH1,MH2 به طریقی متصل می‌شوند که به DNA و یا به co- smad نمی‌توانند متصل شوند. TAK1 همچنین در مسیر پیام‌رسانی WNT درگیر می‌شود. فعال شدن TGF-β1 از طریق آبشاری از مسیر پیام‌رسانی MKK3-P38 سبب تولید بیان ژن کلاژن نوع ۱ در سلول‌های مزانژیال می‌شود و از طریق مسیر MKK4-J NK سبب بیان ژن فیبرونکتین می‌شود. مسدود کردن این دو مسیر MKK4, MKK3 در

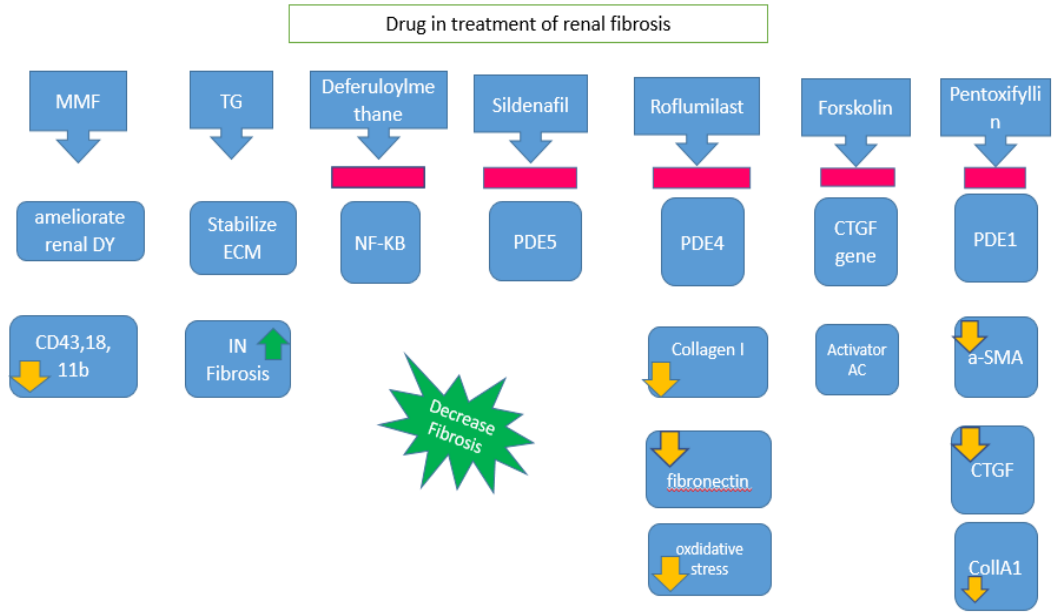
انسداد حالب یک طرفه سبب کاهش التهاب و فیبروز می‌شود. در سلول‌های اپیتلیال و فیبروبلاست‌ها TGF-β1 سبب بیان پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی نظیر کلاژن و فیبرونکتین می‌شود و از طرفی نیز سبب بیان پروتئین‌های مهارکننده پروتئاز سرم PAI-1 می‌شود. این مهار سبب می‌شود که ماتریکس خارج سلولی تثبیت شده و اجازه تشکیل بافت پایداری را به سلول‌ها بدهد. TAB1 (TAK1 Binding protein1) برای فعالیت TAK1 ضروری است (۴۴، ۴۳). از طرفی در مسیر TAK1 فاکتورهایی نظیر آنژیوتانسین ۲، IL1, PDGF است فعال شدن مسیر آبشاری JNK, P38, ERK می‌شود که سبب فعال شدن ژن‌های پیش فیبروزی می‌شود. بیان aSMA در فیبروبلاست‌ها، نقش کلیدی در بازسازی ماتریکس خارج سلولی دارد که توسط مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 بیان می‌شود (۵۱).

CTGF, TGF-β1, AGE, IL1 سبب ایجاد EMT می‌شوند. در واقع EMT ایجاد شده از طریق مسیر پیام‌رسانی TGF-β1، از مسیر ERK, P38 است. طی فیبروز کلیه، بیان ژن‌های پروتئین و mRNA مربوط به پروتئین‌های سنتزکننده ماتریکس خارج سلولی افزایش می‌یابد که مربوط به عملکرد جایگاه پروموتور AP در محل ژن‌های فیبرونکتین و کلاژن نوع ۲ است (۵۱). پروموتور ژن TGF-β1 جایگاه باند شدن برای فاکتور رونویسی AP1 است. ERK, JNK نقش مهمی در افزایش بیان و فسفریله شدن c- jun و c- fos و فعال شدن AP1 دارد (۵۱). Ang II از طریق مسیر JNK P38 و هیپرگلیسمی از طریق مسیر ERK, P38 و همچنین برای IL1, TNFa از طریق مسیر JNK, ERK موجب ایجاد فیبروز می‌شوند. التهاب مزمن نیز از طریق مسیر P38, JNK سبب ایجاد فیبروز در کلیه می‌شود. در مدل انسداد یک‌طرفه حالب استفاده از داروی NPC31169 که مهار کننده P38 است، نشان داد که سبب کاهش mRNA در کلاژن نوع ۴ می‌شود که به سبب آن سبب کاهش فیبروز در کلیه می‌شود و مسدود شدن P38 هیچ اثری در فیلتراسیون ماکروفاژهای بینابینی نداشته است.

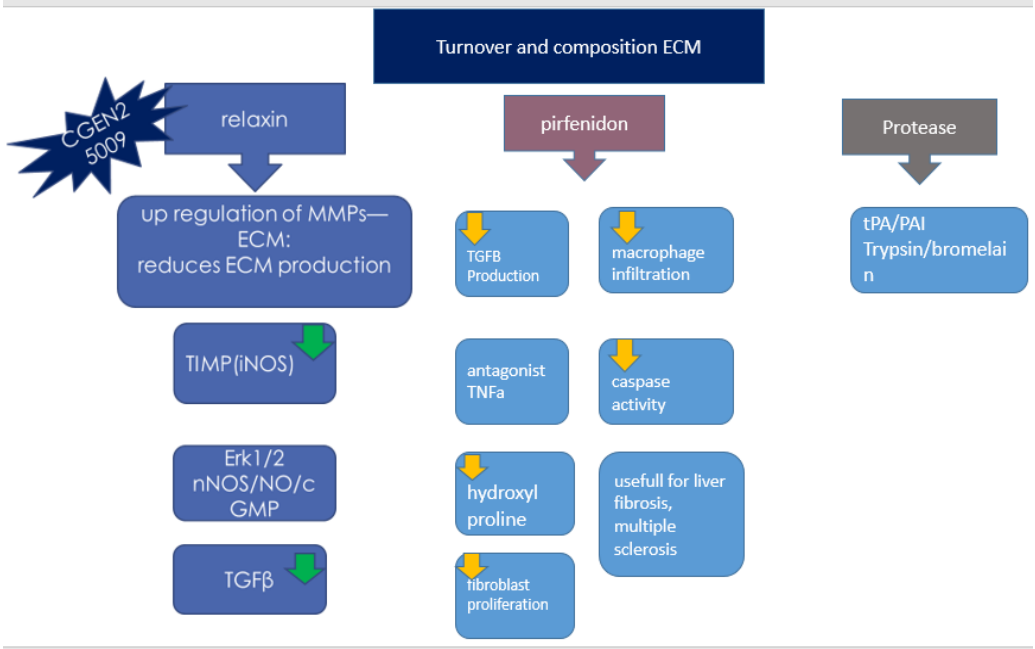
تجویز مهارکننده JNK مانند CC401 نشان داد که این دارو سبب کاهش آپوپتوز در سلول‌های توبولار در کلیه مدل انسدادی می‌شود. حذف ژنتیکی JNK1, 2 از گسترش فیبروز کلیه در مدل انسدادی یک‌طرفه جلوگیری نمی‌کند، ولی سبب کاهش آپوپتوز در سلول‌های توبولی می‌شود. تجویز داروی u0126 به عنوان مهارکننده MEK1 اگرچه در کاهش تکثیر و تجمع ماکروفاژهای بینابینی نقش عمده‌ای داشته، ولی در متوقف کردن تجمع میوفیبروبلاست‌ها و گسترش فیبروز ناموفق بوده است (شکل ۲، ۳ و ۴).



شکل ۲- انواع روش‌های اثرگذاری دارو بر بهبود فیبروز کلیه (از جمله داروهای مهارکننده وازوپپتیدها، داروهای مهارکننده سیستم ایمنی، داروهای مسدودکننده ACE, ARB، داروهای بازسازی‌کننده ماده زمینه خارج سلولی، داروهای ضد کموکاین‌ها و انواع سیتوکین‌ها).



شکل ۳- خلاصه‌ای از اثرگذاری داروهای مورد استفاده در بهبود فیبروز کلیوی به همراه مسیرهای پیام‌رسانی موثر در آن.



شکل ۴- خلاصه‌ای از اثرگذاری داروهای مورد استفاده در جهت بازسازی ماده زمینه‌ای خارج سلولی در بهبود فیبروز کلیوی.

سلول درمانی در درمان بیماری فیبروز کلیه و نارسایی مزمن کلیه:

انواع منابعی که می‌توان در بحث درمان بیماری‌های کلیوی در نظر گرفت شامل primary kidney cell، renal stem cell، pluripotent stem cell (ES, iPS)، fetal and adult stem cell و mesenchymal stem cell است.

Primary kidney cell:

Primary kidney cell می‌تواند از یک کلیه نرمال یا بیمار به دست آید و کشت داده شود تا فنوتیپ و عملکرد اصلی خود را به دست آورد. در میان انواع سلول‌های کلیوی، سلول‌های پروگزیمال توبولار proximal tubular cells (PTCs) نقش مهمی در عملکرد کلیه دارد به طوری که در بازجذب پروتئین ها،

الکترولیت‌ها و در تولید اریتروپوئتین و همچنین در فعالیت هیدرولازی نقش دارد و درکلیه نرمال ۶۰ درصد سلول‌ها را اشغال می‌کند. اگرچه PTC در طول کشت در محیط داخل آزمایشگاهی دارای بیان کمی از ژن‌های اختصاصی هستند و تنها به ۲ تا ۵ پاساژ محدود می‌شوند، ولی در پاساژ ۲ تا ۳ تکثیر و تمایز و خلوص بالایی در آنها حفظ می‌شود. سلول‌های اپیتلیالی کلیوی را از بازوی صعودی لوله هنله و قسمت دیستال نفرون جدا می‌کنند و مطالعات نشان داده‌اند که در جهت درمان فیبروز کلیه موفقیت‌آمیز بوده است (۴۵).

:Pluripotent stem cell

در بسیاری از مطالعات، این دسته از سلول‌ها را در کپسول بومن، لوله پروگزیمال و پاپیلای کلیه شناسایی کرده‌اند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که نفرون‌های کلیه شامل جمعیت نادری از سلول‌ها با توانایی تکثیرند که این سلول‌های بنیادی خاصیت کلونی‌زایی، توانایی خودنوزایی و تمایز به رده‌های سلولی کلیوی خاصی دارند که می‌تواند منبعی برای سلول درمانی بالقوه برای ترمیم کلیه در نظر گرفته شوند (۴۸-۴۶).

:Induced pluripotent stem cell

از طریق reprogramming فیبروبلاست‌های انسانی با القای ۴ ژن sox2, cmyc, KIF4, oct3, 4 امکان‌پذیر است. تولید iPS از سلول‌های اپیتلیالی و مزانژیالی مشتق از کلیه، سلول‌های پروگزیمال کلیه و پودوسیت‌ها امکان‌پذیر است. iPS نسبت به ES به دلیل نداشتن مشکلات اخلاقی و عدم رد ایمنی دارای مزایا است اما iPS سبب پاسخ ایمنی توسط سلول‌های T و بیان ژن‌های معیوب می‌شود. سلول‌های کلیوی مشتق از سلول‌های بنیادی (iPSC- RCs) منبع قابل توجهی از سلول‌ها برای درمان بیماری‌های کلیوی محسوب می‌شوند (۴۹). شن و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که درمان با استفاده از سلول‌های پروژنیتور اندوتلیالی مشتق شده از سلول‌های iPS انسانی، از طریق ترمیم سلول‌های اندوتلیال و تضعیف آپوپتوز سلول‌های قلبی، اثر محافظتی در برابر بیماری حاد کلیوی و اختلال عملکرد قلب فراهم می‌کند (۵۰). سلول‌های بنیادی مشتق از آمنیوتیک در مقایسه با ES و iPS ایجاد تراتوما نمی‌کند. این سلول‌ها دارای قدرت خودنوزایی و ظرفیت بالا جهت تمایز هستند (۵۱).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی:

اثرات اتوکراین و پاراکراین فاکتورهای بیواکتیو سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌تواند در داینامیک سلولی موثر باشد. این اثرات می‌تواند به طور مستقیم و غیر مستقیم باشد. اثرات مستقیم در داخل سلول، سیگنال‌های داخلی ایجاد می‌کند و اثرات غیرمستقیم سلول‌های دیگر را وادار می‌کند تا مواد موثر آزاد کند، بنابراین ترجیح داده می‌شود که به آن Trophic گفته شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای دو عملکرد مختلف است. یک؛ می‌تواند جایگزینی برای سلول‌های از دست رفته فراهم کند. دو؛ دارای اثرات تروفیک بر روی سلول‌های مجاور خود داشته و بر روی بازسازی سلول‌های موجود در بافت توسط فاکتورهای بیواکتیو موثر است (۵۱).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از طریق آزاد کردن فاکتورهای پاراکراین سبب فعال شدن مسیر Akt شوند و دارای اثر حفاظتی‌اند. این سلول‌ها می‌توانند با مکانیسم پاراکراین خود در رمودلینگ نقش داشته باشند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سبب کاهش فیبروز در کبد، ریه و کلیه می‌شوند. این سلول‌ها همچنین با بیان مولکول‌هایی که در بیوژنز ماتریکس خارج سلولی نظیر کلاژناز، MMPs، سرین پروتئاز، مهارکننده سرین پروتئاز دخالت دارند، سبب کاهش فیبروز می‌شوند. تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان در مدل فیبروز کلیه موش‌های صحرایی نشان داد که بیان ژن مولکول‌هایی که توسط میوفیبروبلاست‌ها تولید می‌شوند نظیر FSP, vimentin, collagen I کاهش می‌یابد. همچنین کاهش بیان کلاژن نوع ۳ و فیبرونکتین نیز مشاهده شده، ولی تفاوت آماری معناداری مشاهده نشده است (۵۳، ۵۲).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی با کاهش فاکتورهای پیش التهابی نظیر IL6, TNFa سبب کاهش EMT و در نتیجه کاهش فیبروز می‌شوند. همچنین این دسته سلول‌ها نیز با افزایش بیان IL4, IL10 و افزایش بیان فاکتورهای آنژیوژنیک نظیر VEGF, FGF2, HGF و دارای خاصیت حفاظتی از سلول نیز هستند.

این سلول‌ها نیز بیان ژن‌های ویمنتین، کلاژن نوع ۱، TGF-β1، Smad3، FSP1، MCP را نیز کاهش می‌دهند (۵۲).

در مجموع عواملی که در کلیه سبب ایجاد EMT می‌شوند، می‌توان به اکسیداتیو استرس، فاکتورهای التهابی (سیتوکین‌های التهابی: TGF-β1،PDGF، FGF)، پروتئینوری، هیپوکسی مزمن اشاره کرد. به دنبال EMT ایجاد شده مسیر پیام‌رسانی NF- κBدر سلول ایجاد می‌شود که مقدمه شروع فیبروز در کلیه است. حال با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در کلیه کاهش سطح فاکتورهای پیش التهابی، افزایش سطح فاکتورهای ضدالتهابی، افزایش HGF، FGF2، VEGF، کاهش بیان در ژن‌های ویمنتین و کلاژن نوع یک، TGF-β1، Smad3، FSP1 مشاهده شد که همه این عوامل حکایت از محافظت در سطح سلول دارد که توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی جبران شده است.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنین با افزایش بیان Pax2 دارای قدرت بازسازی‌اند. این سلول‌ها دارای اثر ضدآنتی آپوپتوزی با افزایش Bad و Bcl2، تضعیف‌کننده EMT با کاهش TNFα، IL6، TGF-β1، smad7، smad3 و اثر حفاظتی با افزایش مسیر Akt هستند (۵۴).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (AD-MSC):

از مزیت‌های استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از چربی می‌توان به منابع گسترده برای تهیه آن، دسترسی راحت به آن، کمترین آسیب برای به دست آوردن آن از بیمار و نداشتن مشکلات اخلاقی اشاره کرد (۵۶، ۵۵). مطالعات بسیاری نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از چربی بعد از پیوند در تمامی ارگان‌ها حضور خواهند داشت و حضور آنها در کلیه ۳۵ روز بعد از نفروکتومی با رنگ‌آمیزی oct4 مشخص شد. این سلول‌ها می‌توانند به سلول‌های موجود در کلیه تمایز یابند و یا به سلول‌های موجود در کلیه متصل شوند (۵۷). همچنین این سلول‌ها قادرند به سلول‌های اپیتلیالی توبولی تمایز یابند و یا جایگزین سلول‌های نکروز شده و آسیب‌دیده توبولی شوند (۵۸). سلول‌های Ad-MSc فاکتورهای پاراکراینی نظیر HGF, VEGF, IGFI, Bfgf, TNFa, IL6, IL7, IL8, IL6 را در اوایل فاز اول رشد ترشح می‌کنند و همچنین با خاصیت تمایزی خود دارای اثر ترمیمی نیز هستند (۶۱-۵۹). این سلول‌ها با واسطه ایمونومدولیتوری، کلیه فیبروز شده را درمان می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سایر سلول‌های ایمنی در تنظیم ایمنی درگیر می‌شوند که نقش مهمی در فعالیت‌های ایمنی دارند (۶۲). پتانسیل درمانی آن‌ها با واسطه مکانیسم‌های مختلفی از جمله تنظیم ترشح سیتوکین‌ها، فعال کردن سلول‌های ایمنی و افزایش ترمیم با واسطه ترشح فاکتورهای آنتی‌آپوپتوزی، فاکتورهای آنتی‌فیبروزی، فاکتورهای آنژیوژنزی می‌باشد. سلول‌های Ad-MSc موجب بهبود فیبروز کلیه از طریق اثرات ضدالتهابی می‌شوند. این سلول‌ها با کاهش EMT با تنظیم التهاب، هیپوکسی، تنظیم التهاب سبب تاخیر در روند ایجاد فیبروز می‌شوند (۶۲). سلول‌های Ad-MSc در مقایسه با سلول‌های پروژنیتور اندوتلیال به طور موثر قادرند فیبروز بینابینی را ترمیم کنند (۶۵-۶۳). مطالعات نشان می‌دهد که تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از چربی هفت روز پس از انسداد حالب یک‌طرفه سبب بهبود فیبروز از طریق مهار مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 و مهار EMT می‌شود (۶۶). همچنین در مطالعاتی که در گربه انجام شده است، بهبود عملکرد کلیه نیز با تزریق این دسته از سلول‌ها نشان داده شده است (۶۷).

در مجموع استفاده از این دسته سلول‌ها یافته‌های زیر را اثبات کرده است؛

افزاینده فاکتور smad7، مسدودکننده TGF-β1, Smad2/3، مهار پاسخ‌های التهابی و مهار EMT، کاهش فیلتراسیون سلول‌های نوتروفیلی، کاهش GM- CSF، کاهش MCP1، افزایش سطح MIP-α1، کاهش تجمع میوفیبروبلاست‌های بینابینی و سطح α-SMA، کاهش فیبروز کلیه، کاهش سطح سیتوکین‌ها (۵۸، ۶۸)، کاهش تغییر شکل کلاژن‌های ماتریکس خارج سلولی، همچنین این سلول‌ها با ترشح sdf1, VEGF, HGF سبب جذب سلول‌های پروژنیتور مغز استخوان به محل آسیب و بهبود همودینامیک عروق کلیه می‌شوند (۶۹، ۷۰). همچنین در کلیه آسیب دیده با کاهش فیلتراسیون سلول‌های Th17 و سطح کلی سلول‌های T، و کاهش آپوپتوز در سلول‌های توبولار کلیه به حفظ و بقا در کلیه کمک می‌کنند (۷۱). از نتایج دیگر استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی در

مدل القایی آسیب کلیوی توسط سیس پلاتین، کاهش فعالیت JNK, P53, ERK است (۷۲).

استفاده از این سلول‌ها در مدل بیماری مزمن کلیوی ثابت کرد که این سلول‌ها دارای اثرات Oxidative- stress (NOX-1/NOX-2/oxidized protein) و کاهنده اثرات التهابی با کاهش بیان ژنی (Bax/caspase-3/PARP)، دارای اثرات ضدفیبروزی با کاهش مارکرهای (Smad3/TGF-β)، دارای اثرات ضدآپوپتوزی با افزایش مارکرهای (Smad1/5, BMP-2)، دارای اثرات آنژیوژنیک با داشتن مارکرهای (CD31/vWF/angiopoietin)، تسکین‌دهنده التهاب (TNF-α/NF-κB/IL-1β/MIF/PAI-1/Cox-2) می‌باشد (۷۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از سلول بنیادی جنینی:

استفاده از این سلول‌ها در مدل بیماری مزمن کلیه نشان داد که در بهبود فشار پلاسمای کلیه موثرند و دارای اثرات تکثیری در سلول‌های اندوتلیال در گلومرول‌ها، القا آنژیوژنز، کاهش پیشرفت بیماری مزمن کلیه هستند. استفاده از این دسته سلول‌ها در بیماری حاد کلیه نیز با کاهش بیان فاکتورهای پیش‌التهابی، کاهش بیان ژن MCP1، افزایش بیان فاکتورهای ضدالتهابی مشاهده شد (۷۴). سلول‌های بنیادی مزانشیمی جنینی به طور قابل توجهی سبب مهار آپوپتوز و فیلتراسیون سلول‌های ماکروفاژی و سلول‌های T می‌شود (۷۵).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مایع آمنیوتیک:

مطالعاتی که در زمینه بیماری‌های مزمن کلیه انجام شده است، نشان داده‌اند که با کاهش کراتینین سرم، کاهش نکروز توبول‌ها و افزایش ضریب تکثیر به روند بهبودی در عملکرد کلیه کمک می‌کنند (۷۹-۷۶). همچنین مایع آمنیوتیک دارای سلول‌های پروژنیتور کلیوی است که دارای خواص حفاظتی برای نفرون‌ها است. مطالعات نشان داده است که این دسته سلول‌ها حتی دو ماه بعد از جراحت ایجاد شده قادرند پروتئینوری و فیبروز حاصل از آن را کاهش دهند (۷۶). این نوع سلول‌ها نیز در مطالعات فیبروز بینابینی به کاهش HIF-1α و TGF-β 1 کمک می‌کنند (۷۷، ۸۰، ۸۱).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون:

این سلول‌ها سبب کاهش بیان فاکتور NF-κB و سیتوکین‌ها و افزایش بیان VEGF و کاهش آپوپتوز در کلیه می‌شوند (۸۲). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون در بهبود فیبروز کلیه با کاهش EMT در سلول‌های توبولی نقش دارند (۸۳).

سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان:

از ویژگی این دسته سلول‌ها در درمان بیماری مزمن و فیبروز کلیه، می‌توان به مهار آپوپتوز سلولی و التهاب، افزایش بیان BCL2، کاهش بیان BAX, Caspase3، مهار فعالیت p38, ERK اشاره کرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان قادرند با کاهش فعالیت STAT3 از فیبروز ایجاد شده در کلیه محافظت کنند. STAT3 فاکتور رونویسی است که در هنگام فیبروز کلیه بارز می‌شود (۸۴). در مدل ایسکمی کلیه در موش‌هایی که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده است از سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان برای بررسی روند بیماری مزمن کلیه و مکانیسم‌های درگیر در آن استفاده شد. نتایج حاصل از آن، بهبود عملکرد کلیه و کاهش فیبروز کلیه را نشان داد. در این مطالعه، تجمع αSMA و همچنین فعالیت MMP2 کاهش یافت (۸۵). استفاده از این سلول‌ها در ترمیم کلیه آسیب دیده به دلیل اثرات پاراکراین آنها حائز اهمیت است. در مدل‌های تجربی و در کلینیک و همچنین در افراد مبتلا به کلیه پیوندی، استفاده از این دسته سلول‌ها، درمان التهاب و آتروفی توبولار را گزارش داده است (۸۶). بنابراین سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان می‌توانند در کاهش روند تبدیل بیماری مزمن کلیه به فیبروز کلیه موثر باشند (۸۷). استفاده از این سلول‌ها به همراه Lisinopril که مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین است، سبب جلوگیری از روند فیلتراسیون مونوسیت، کاهش آپوپتوز توبولی، کاهش فیبروز کلیوی می‌شود. همچنین این سلول‌ها سبب سرکوب شدن mRNA رنین، سنتز رنین و کاهش سطح سرمی آلدسترون می‌شود (۸۸). سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان به طور قابل توجهی سبب افزایش BMP7

می شود که از این طریق موجب مهار مسیر پیام‌رسانی TGF- β1/Smad و در نتیجه کاهش فیبروز کلیه می‌شود (۸۹).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از طناب نافی:

تزریق وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از طناب نافی نشان داده است که می‌تواند به بافت آسیب دیده کلیه برسد (۹۰). این سلول‌ها با جلوگیری از آپوپتوز سبب حفظ بقا در سلول می‌شوند و همچنین دارای فرکانس تشکیل کلونی بالاتری در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از مغز استخوان است. خصوصیات multipotent داشته و قادرند که ساختارهای کلیه آسیب دیده را ترمیم و به بهبود عملکرد کلیه با کاهش کراتینین سرم و BUN کمک کنند. همچنین از نتایج استفاده از این دسته سلول‌ها در هنگام آسیب به ساختار کلیوی، می‌توان به افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیالی، افزایش مسیر Akt، افزایش بیان Bcl2 اشاره کرد (۹۱، ۹۲). در بیماری مزمن کلیه نیز این نوع سلول‌ها با افزایش فاکتورهای رشد، کاهش پاسخ‌های التهابی سبب بهبود عملکرد کلیه آسیب دیده می‌شود (۹۳). سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از طناب نافی سبب کاهش تغییر شکل یافتن ماتریکس خارج سلولی و فیلتراسیون سلول‌های التهابی در فیبروز کلیه می‌شود. محیط کشت حاصل از این نوع سلول‌ها سبب مهار مسیر پیام‌رسانی TLR4/NF-κB در شرایط داخل آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی می‌شود (۹۴). همچنین محیط کشت‌های حاصل از این نوع سلول‌ها به طور قابل توجهی سبب افزایش گلوتاتیون، کاهش بیان TGF- β1, α- SMA, TNFα، کلاژن نوع ۱، افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیالی، مهار آپوپتوز، افزایش بیان E کادهرین می‌شود که موارد ذکر شده در بهبود فیبروز موثر خواهند بود (۹۵).

فیبروژنز کلیه یک فرآیند بسیار پیچیده و پویا است که تقریباً همه سلول‌های کلیه را درگیر می‌کند و با چندین واسطه سلولی و مولکولی در تعامل است. در طول دهه گذشته درک ما از فیبروز کلیه به خصوص در مورد چگونگی التهاب، فعال‌سازی فیبروبلاست و آسیب‌های توبولار به طور قابل توجهی تکامل و بهبود یافته است. مطالعات اخیر اهدافی را برای مداخله درمانی با هدف کند کردن، جلوگیری و حتی در بعضی مواقع معکوس کردن اسکار کلیه شناسایی کرده است. پیام‌رسانی سلولی TGF- β1 نقش به سزایی در ایجاد فیبروز کلیه دارد و داروهای مورد استفاده در بهبود فیبروز کلیه، غالباً به اهمیت مسیر پیام‌رسانی TGF-β1 پرداخته‌اند که علاوه بر بهبود نسبی این بیماری، دارای عوارض بسیاری هستند.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها

به نظر می‌رسد که روش‌های سلول درمانی بهینه دارای عوارض جانبی کمتری در مقایسه با دارو درمانی هستند و با توجه به نوع فیبروز درگیر شده در کلیه امکان ترمیم آن با استفاده از سلول‌های بنیادی وجود خواهد داشت. با این حال همان‌طور که قبلاً ذکر شد، فیبروز ممکن است یک فرآیند یکنواخت نباشد، بلکه ممکن است ویژگی خاص و یا حتی مرحله خاصی را نشان دهد که به نوبه خود می‌تواند به روش‌های درمانی خاص نیاز داشته باشد. برای غلبه بر این مشکلات، با در نظر گرفتن مکانیسم‌های غالب مولکولی که سبب التهاب و فیبروز در هر بیمار می‌شود، باید طراحی‌های کارآزمایی بالینی بیشتری روی درمان‌های خاص بیمار انجام شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از مرکز تحقیقات لیزر برای حمایت از این پروژه تشکر و قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

References

1. Rayego-Mateos, Sandra, et al. "Interplay between extracellular matrix components and cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis." Clinical Science 135.16 (2021): 1999-2029.

2. Moretti L, Stalfort J, Barker TH, Abebayehu D. The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and inflammation in scar formation. Journal of Biological Chemistry. 2022 Feb 1;298(2).

3. Ahrabi B, Abbaszadeh HA, Piryaei A, Shekari F, Roozbahany NA, Rouhollahi M, Sayahpour FA, Ahrabi M, Azimi H, Moghadasali R. Autophagy-induced mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorated renal fibrosis in an in vitro model. Kidney. 2022;26:27.

4. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF-β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. Cell and tissue research. 2012;347(1):141-54.

5. Mutsaers HA, Olinga P. organ fibrosis: triggers, pathways, and cellular plasticity. Frontiers in medicine. 2016;3:55.

6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet. 2013;382(9888):260-72.

7. Guan Y, Quan D, Chen K, Kang L, Yang D, Wu H, Yan M, Wu S, Lin LV, Zhang G. Kaempferol Inhibits Renal Fibrosis by Suppression of the Sonic Hedgehog Signaling Pathway. Phytomedicine. 2022 Jun 6:154246.

8. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. New England Journal of Medicine. 2015;372(12):1138-49.

9. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory factors and exercise in chronic kidney disease. International journal of endocrinology. 2013;2013.

10. Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. The Journal of clinical investigation. 2014;124(6):2299-306.

11. Zhang Q, Yang Y-J, Wang H, Dong Q-T, Wang T-J, Qian H-Y, et al. Autophagy activation: a novel mechanism of atorvastatin to protect mesenchymal stem cells from hypoxia and serum deprivation via AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway. Stem cells and development. 2012;21(8):1321-32.

12. Eirin A, Lerman LO. Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure. Stem cell research & therapy. 2014;5(4):83.

13. Ma B, Zhu Z, Homer RJ, Gerard C, Strieter R, Elias JA. The C10/CCL6 chemokine and CCR1 play critical roles in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling. The Journal of Immunology. 2004;172(3):1872-81.

14. Reiman RM, Thompson RW, Feng CG, Hari D, Knight R, Cheever AW, et al. Interleukin-5 (IL-5) augments the progression of liver fibrosis by regulating IL-13 activity. Infection and immunity. 2006;74(3):1471-9.

15. Bechtel W, McGoohan S, Zeisberg EM, Müller GA, Kalbacher H, Salant DJ, et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. Nature medicine. 2010;16(5):544.

16. Koyama Y, Xu J, Liu X, Brenner DA. New developments on the treatment of liver fibrosis. Digestive diseases. 2016;34(5):589-96.

17. Djudjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. Molecular aspects of medicine. 2019;65:16-36.

18. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. Nature Reviews Nephrology. 2015;11(2):76.

19. Lim BJ, Yang JW, Do WS, Fogo AB. Pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. Journal of pathology and translational medicine. 2016;50(6):405.

20. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(3):502-17.

21. Lipphardt M, Song JW, Matsumoto K, Dadafarin S, Dihazi H, Müller G, et al. The third path of tubulointerstitial fibrosis: aberrant endothelial secretome. Kidney international. 2017;92(3):558-68.

22. Zhou D, Liu Y. Renal fibrosis in 2015: Understanding the mechanisms of kidney fibrosis. Nature reviews Nephrology. 2016;12(2):68.

23. Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. HGF as a renotrophic and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease. Front Biosci. 2008;13(1):7072-86.

24. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, Moreno JA, Santamaria B, Ruiz-Ortega M, et al. NF-κB in renal inflammation. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21(8):1254-62.

25. Haase VH, editor Hypoxia-inducible factor signaling in the development of kidney fibrosis. Fibrogenesis & tissue repair; 2012: Springer.

26. Liu R, Das B, Xiao W, Li Z, Li H, Lee K, et al. A novel inhibitor of homeodomain interacting protein kinase 2 mitigates kidney fibrosis through inhibition of the TGF-β1/Smad3 pathway. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(7):2133-43.

27. Hao S, He W, Li Y, Ding H, Hou Y, Nie J, et al. Targeted inhibition of β-catenin/CBP signaling ameliorates renal interstitial fibrosis. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(9):1642-53.

28. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. The Journal of clinical investigation. 2010;120(11):4065-76.

29. Djudjaj S, Martin IV, Buhl EM, Nothofer NJ, Leng L, Piecychna M, et al. Macrophage migration inhibitory factor limits renal inflammation and fibrosis by counteracting tubular cell cycle arrest. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(12):3590-604.

30. Zeisberg M, Hanai J-i, Sugimoto H, Mammoto T, Charytan D, Strutz F, et al. BMP-7 counteracts TGF-β1–induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. Nature medicine. 2003;9(7):964-8.

31. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(11):2999-3012.

32. Kefaloyianni E, Muthu ML, Kaeppler J, Sun X, Sabbisetti V, Chalaris A, et al. ADAM17 substrate release in proximal tubule drives kidney fibrosis. JCI insight. 2016;1(13).

33. Ke B, Fan C, Yang L, Fang X. Matrix metalloproteinases-7 and kidney fibrosis. Frontiers in physiology. 2017;8:21.

34. Hu K, Lin L, Tan X, Yang J, Bu G, Mars WM, et al. tPA protects renal interstitial fibroblasts and myofibroblasts from apoptosis. Journal of the American Society of Nephrology. 2008;19(3):503-14.

35. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. The Journal of clinical investigation. 2013;123(9):4023-35.

36. Mulay SR, Anders H-J. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. Nature Reviews Nephrology. 2017;13(4):226-40.

37. Chatziantoniou C, Dussaule J-C. Insights into the mechanisms of renal fibrosis: is it possible to achieve regression? American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2005;289(2):F227-F34.

38. Schinner E, Wetzl V, Schlossmann J. Cyclic nucleotide signalling in kidney fibrosis. International journal of molecular sciences. 2015;16(2):2320-51.

39. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, et al. Molecular cell biology: Macmillan; 2008.

40. Chen X, Zhouhua W, Jie Z, Xinlu F, Jinqiang L, Yuwen Q, et al. Renal interstitial fibrosis induced by high-dose mesoporous silica nanoparticles via the NF-κB signaling pathway. International journal of nanomedicine. 2015;10:1.

41. DiRocco DP, Kobayashi A, Taketo MM, McMahon AP, Humphreys BD. Wnt4/β− Catenin signaling in medullary kidney myofibroblasts. Journal of the American Society of Nephrology. 2013;24(9):1399-412.

42. Tan RJ, Zhou D, Zhou L, Liu Y. Wnt/β-catenin signaling and kidney fibrosis. Kidney international supplements. 2014;4(1):84-90.

43. Ahrabi B, Bahrami M, Moghadasali R, Zamanian-Azodi M, Khoramgah MS, Mirakabad FS, Darabi S, Abbaszadeh HA. The effect of low-power laser therapy on the TGF/β signaling pathway in chronic kidney disease: A review. Journal of Lasers in Medical Sciences. 2020;11(2):220.

44. Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2008;214(2):199-210.

45. Peyvandi AA, Roozbahany NA, Peyvandi H, Abbaszadeh H-A, Majdinasab N, Faridan M, et al. Critical role of SDF-1/CXCR4 signaling pathway in stem cell homing in the deafened rat cochlea after acoustic trauma. Neural regeneration research. 2018;13(1):154.

46. Musah S, Mammoto A, Ferrante TC, Jeanty SS, Hirano-Kobayashi M, Mammoto T, et al. Mature induced-pluripotent-stem-cell-derived human podocytes reconstitute kidney glomerular-capillary-wall function on a chip. Nature biomedical engineering. 2017;1(5):1-12.

47. Chen C, Chou K, Fang H, Hsu C, Huang W, Huang C, et al. Progenitor-like cells derived from

mouse kidney protect against renal fibrosis in a remnant kidney model via decreased endothelial mesenchymal transition. Stem cell research & therapy. 2015;6(1):239.

48. Yamashita S, Maeshima A, Nojima Y. Involvement of renal progenitor tubular cells in epithelial-to-mesenchymal transition in fibrotic rat kidneys. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(7):2044-51.

49. de Carvalho Ribeiro P, Oliveira LF, Caldas HC. Differentiating Induced Pluripotent Stem Cells into Renal Cells: A New Approach to Treat Kidney Diseases. Stem Cells International. 2020;2020.

50. Shen W-C, Chou Y-H, Huang H-P, Sheen J-F, Hung S-C, Chen H-F. Induced pluripotent stem cell-derived endothelial progenitor cells attenuate ischemic acute kidney injury and cardiac dysfunction. Stem cell research & therapy. 2018;9(1):1-12.

51. Chung HC, Ko IK, Atala A, Yoo JJ. Cell-based therapy for kidney disease. Korean journal of urology. 2015;56(6):412-21.

52. Humphreys BD, Bonventre JV. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. Annu Rev Med. 2008;59:311-25.

53. Semedo P, Correa-Costa M, Antonio Cenedeze M, Maria Avancini Costa Malheiros D, Antonia dos Reis M, Shimizu MH, et al. Mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis through immune modulation and remodeling properties in a rat remnant kidney model. Stem cells. 2009;27(12):3063-73.

54. Zhu XY, Lerman A, Lerman LO. Concise review: mesenchymal stem cell treatment for ischemic kidney disease. Stem Cells. 2013;31(9):1731-6.

55. Roemeling-van Rhijn M, Reinders ME, De Klein A, Douben H, Korevaar SS, Mensah FK, et al. Mesenchymal stem cells derived from adipose tissue are not affected by renal disease. Kidney international. 2012;82(7):748-58.

56. Choudhery MS, Badowski M, Muise A, Harris DT. Comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose and cord tissue. Cytotherapy. 2013;15(3):330-43.

57. Villanueva S, Carreño JE, Salazar L, Vergara C, Strodthoff R, Fajre F, et al. Human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue reduce functional and tissue damage in a rat model of chronic renal failure. Clinical Science. 2013;125(4):199-210.

58. Li K, Han Q, Yan X, Liao L, Zhao RC. Not a process of simple vicariousness, the differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells to renal tubular epithelial cells plays an important role in acute kidney injury repairing. Stem cells and development. 2009;19(8):1267-75.

59. Kilroy GE, Foster SJ, Wu X, Ruiz J, Sherwood S, Heifetz A, et al. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: Expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. Journal of cellular physiology. 2007;212(3):702-9.

60. J Salgado A, L Reis R, Sousa N, M Gimble J. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. Current stem cell research & therapy. 2010;5(2):103-10.

61. Gimeno ML, Fuertes F, Barcala Tabarrozzi AE, Attorressi AI, Cucchiani R, Corrales L, et al. Pluripotent Nontumorigenic Adipose Tissue-Derived Muse Cells have Immunomodulatory Capacity Mediated by Transforming Growth Factor-β1. Stem cells translational medicine. 2017;6(1):161-73.

62. Hoogduijn MJ. Are mesenchymal stromal cells immune cells? Arthritis research & therapy. 2015;17(1):88.

63. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21(2):212-22.

64. Wang Z, Sun D. Adipose-derived mesenchymal stem cells: a new tool for the treatment of renal fibrosis. Stem Cells and Development. 2018;27(20):1406-11.

65. Zhu XY, Urbieta-Caceres V, Krier JD, Textor SC, Lerman A, Lerman LO. Mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells decrease renal injury in experimental swine renal artery stenosis through different mechanisms. Stem cells. 2013;31(1):117-25.

66. Song Y, Peng C, Lv S, Cheng J, Liu S, Wen Q, et al. Adipose-derived stem cells ameliorate renal interstitial fibrosis through inhibition of EMT and inflammatory response via TGF-β1 signaling pathway. International immunopharmacology. 2017;44:115-22.

67. Quimby JM, Webb TL, Randall E, Marolf A, Valdes-Martinez A, Dow SW. Assessment of intravenous adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cells for the treatment of feline chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial in eight cats. Journal of feline medicine and surgery. 2016;18(2):165-71.

68. Furuichi K, Shintani H, Sakai Y, Ochiya T, Matsushima K, Kaneko S, et al. Effects of adipose-derived mesenchymal cells on ischemia–reperfusion

injury in kidney. Clinical and experimental nephrology. 2012;16(5):679-89.

69. Ebrahimi B, Eirin A, Li Z, Zhu X-Y, Zhang X, Lerman A, et al. Mesenchymal stem cells improve medullary inflammation and fibrosis after revascularization of swine atherosclerotic renal artery stenosis. PloS one. 2013;8(7).

70. Eirin A, Zhu XY, Krier JD, Tang H, Jordan KL, Grande JP, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve revascularization outcomes to restore renal function in swine atherosclerotic renal artery stenosis. Stem cells. 2012;30(5):1030-41.

71. Collett JA, Traktuev DO, Mehrotra P, Crone A, Merfeld-Clauss S, March KL, et al. Human adipose stromal cell therapy improves survival and reduces renal inflammation and capillary rarefaction in acute kidney injury. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2017;21(7):1420-30.

72. Kim JH, Park DJ, Yun JC, Jung MH, Yeo HD, Kim H-J, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells protect kidneys from cisplatin nephrotoxicity in rats. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2011;302(9):F1141-F50.

73. Lin K-C, Yip H-K, Shao P-L, Wu S-C, Chen K-H, Chen Y-T, et al. Combination of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia–reperfusion injury. International journal of cardiology. 2016;216:173-85.

74. Luo J, Zhao X, Tan Z, Su Z, Meng F, Zhang M. Mesenchymal-like progenitors derived from human embryonic stem cells promote recovery from acute kidney injury via paracrine actions. Cytotherapy. 2013;15(6):649-62.

75. Tsuda H, Yamahara K, Otani K, Okumi M, Yazawa K, Kaimori J-y, et al. Transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. Cell transplantation. 2014;23(7):889-99.

76. Zia S, Arcolino FO, Carlon MS, Beckmann DV, Pippi NL, Graça DL, et al. Amniotic fluid derived stem cells with a renal progenitor phenotype inhibit interstitial fibrosis in renal ischemia and reperfusion injury in rats. PloS one. 2015;10(8):e0136145.

77. Vidane AS, Pinheiro AdO, Casals JB, Passarelli D, Hage MCFNS, Bueno RS, et al. Transplantation of amniotic membrane-derived multipotent cells ameliorates and delays the progression of chronic kidney disease in cats. Reproduction in Domestic Animals. 2017;52:316-26.

78. Hauser PV, De Fazio R, Bruno S, Sdei S, Grange C, Bussolati B, et al. Stem cells derived from human amniotic fluid contribute to acute kidney injury recovery. The American journal of pathology. 2010;177(4):2011-21.

79. Zia S, Arcolino FO, Carlon MS, Beckmann DV, Pippi NL, Graça DL, et al. Amniotic fluid derived stem cells with a renal progenitor phenotype inhibit interstitial fibrosis in renal ischemia and reperfusion injury in rats. PloS one. 2015;10(8).

80. Sun D, Bu L, Liu C, Yin Z, Zhou X, Li X, et al. Therapeutic effects of human amniotic fluid-derived stem cells on renal interstitial fibrosis in a murine model of unilateral ureteral obstruction. PLoS One. 2013;8(5):e65042.

81. Sun D, Bu L, Liu C, Yin Z, Zhou X, Li X, et al. Therapeutic effects of human amniotic fluid-derived stem cells on renal interstitial fibrosis in a murine model of unilateral ureteral obstruction. PLoS One. 2013;8(5).

82. Cóndor JM, Rodrigues CE, de Sousa Moreira R, Canale D, Volpini RA, Shimizu MH, et al. Treatment with human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuates sepsis-induced kidney injury, liver injury, and endothelial dysfunction. Stem cells translational medicine. 2016;5(8):1048-57.

83. Du T, Zou X, Cheng J, Wu S, Zhong L, Ju G, et al. Human Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells reduce renal fibrosis through induction of native and foreign hepatocyte growth factor synthesis in injured tubular epithelial cells. Stem cell research & therapy. 2013;4(3):59.

84. Matsui F, Babitz SA, Rhee A, Hile KL, Zhang H, Meldrum KK. Mesenchymal stem cells protect against obstruction-induced renal fibrosis by decreasing STAT3 activation and STAT3-dependent MMP-9 production. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2017;312(1):F25-F32.

85. Alfarano C, Roubeix C, Chaaya R, Ceccaldi C, Calise D, Mias C, et al. Intraparenchymal injection of bone marrow mesenchymal stem cells reduces kidney fibrosis after ischemia-reperfusion in cyclosporine-immunosuppressed rats. Cell transplantation. 2012;21(9):2009-19.

86. Reinders ME, de Fijter JW, Rabelink TJ. Mesenchymal stromal cells to prevent fibrosis in kidney transplantation. Current opinion in organ transplantation. 2014;19(1):54-9.

87. Moghadasali R, Hajinasrollah M, Argani H, Nassiri SM, Najarasl M, Sodeifi N, et al. Autologous transplantation of mesenchymal stromal cells tends to prevent progress of interstitial fibrosis in a rhesus Macaca mulatta monkey model of chronic kidney disease. Cytotherapy. 2015;17(11):1495-505.

88. Gregorini M, Corradetti V, Rocca C, Pattonieri EF, Valsania T, Milanesi S, et al. Mesenchymal stromal cells prevent renal fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction by suppressing the renin-angiotensin system via HuR. PLoS One. 2016;11(2).

89. Lv S, Liu G, Sun A, Wang J, Cheng J, Wang W, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate diabetic glomerular fibrosis in vivo and in vitro by inhibiting TGF-β signalling via secretion of bone morphogenetic protein 7. Diabetes and Vascular Disease Research. 2014;11(4):251-61.

90. Huang D, Yi Z, He X, Mo S, Dang X, Wu X. Distribution of infused umbilical cord mesenchymal stem cells in a rat model of renal interstitial fibrosis. Renal failure. 2013;35(8):1146-50.

91. Peng X, Xu H, Zhou Y, Wang B, Yan Y, Zhang X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate cisplatin-induced acute and chronic renal injury. Experimental Biology and Medicine. 2013;238(8):960-70.

92. Fang T-C, Pang C-Y, Chiu S-C, Ding D-C, Tsai R-K. Renoprotective Effect of Human Umbilical Cord–Derived Mesenchymal Stem Cells in Immunodeficient Mice Suffering from Acute Kidney Injury. PloS one. 2012;7(9).

93. Li W, Wang L, Chu X, Cui H, Bian Y. Icariin combined with human umbilical cord mesenchymal stem cells significantly improve the impaired kidney function in chronic renal failure. Molecular and cellular biochemistry. 2017;428(1-2):203-12.

94. Liu B, Ding F, Hu D, Zhou Y, Long C, Shen L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates renal fibrosis by reducing inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition via the TLR4/NF-κB signaling pathway in vivo and in vitro. Stem cell research & therapy. 2018;9(1):7.

95. Liu B, Ding FX, Liu Y, Xiong G, Lin T, He DW, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells conditioned medium attenuate interstitial fibrosis and stimulate the repair of tubular epithelial cells in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. Nephrology. 2018;23(8):728-36.