Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.43; No.2; 2019

Role of Stem Cells in Cardiac Cell Therapy and Tissue Engineering

Saeid Bahrami[1], Sogol Kianersi[1], Atefeh Solouk[1], Hoda Madani[2*]

1. Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology (Tehran Polytechnic), Tehran, Iran
2. Regenerative Biomedicine Department, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran

(Received:2018/04/16 Accept: 2019/03/18)

Abstract

Background: *In spite of promising results of conventional treatments for myocardial infarction, including medications, stent implantation, and coronary artery bypass grafting, the disease and its complications, especially heart failure, are highly prevalent because these methods could not reverse the cell loss, which is the main problem. Currently, heart transplantation, as the last option for treatment of heart failure, has major limitations including the low number of appropriate donors and underlying diseases in recipients.*

Materials and Methods: *The present study is presented as a review paper. Using related keywords, including myocardial infarction, cell therapy, stem cell, cardiac tissue engineering, and clinical trials, studies published up to 2018 were collected from reliable databases, including Google Scholar, PubMed, Scopus, and Elsevier. Among potential candidates, those which were the most relevant to the purposes of the study were selected and evaluated.*

Results: *The stem cells application for regeneration of damaged tissues is one of the great researchers' achievements. In spite of various scientific, legal, and ethical concerns, several companies target stem cells transplantation for cardiac diseases in commercial way. There are many in situ, in vitro, and cell-loaded scaffold and cell sheet engineering studies in tissue engineering field.*

Conclusion: *Despite the promising results of stem cells application, many challenges still lay ahead of this pathway including optimal cell, dosage, time and route administration selection, and the immune response modulations. Currently, extensive research is ongoing. In this regard, the successful results of various clinical trials made by different companies and health centers have led to commercialization of products. Some of them are addressed in the current review article. However, more research is needed to clarify the efficacy of these studies.*

Keywords: *Myocardial Infarction; Cell Therapy; Stem Cell; Cardiac Tissue Engineering; Scaffold; Clinical Trials*

** Corresponding: Hoda Madani*
Email: hoda.madani@royaninstitute.org

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۳، شماره ۲، ۱۳۹۸، صفحات ۱۰۵ تا ۱۱۷

نقش سلول‌های بنیادی در سلول‌درمانی و مهندسی بافت قلب

سعید بهرامی[۱]، سوگل کیان‌ارثی[۱]، عاطفه سلوک[۱]، هدی معدنی[۲*]

۱- دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر (پلی‌تکنیک تهران)، تهران، ایران
۲- گروه زیست‌پزشکی ترمیمی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۷/۰۱/۲۷ تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۷/۱۲/۲۷

چکیده:

سابقه وهدف: با وجود پیشرفت‌های حاصل در روش‌های متداول درمانی سکته قلبی از جمله دارودرمانی، استنت‌گذاری و بای‌پس عروقی، این بیماری و عوارض ناشی از آن به خصوص نارسایی قلبی همچنان شیوع بالایی دارند چرا که هیچ یک از روش‌های مذکور توان رفع مشکل اصلی یعنی بازیابی سلول‌های از دست‌رفته را ندارند. در حال حاضر پیوند قلب خط آخر درمان نارسایی قلبی به شمار می‌آید که آن هم با محدودیت‌های عمده‌ای از قبیل کمبود تعداد اهداکننده و بیماری‌های زمینه‌ای فرد گیرنده مواجه است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مروری انجام شد. به همین دلیل پژوهش‌های مرتبط و انتشاریافته تا سال ۲۰۱۸ با استفاده از جست وجوی کلمه‌های کلیدی از جمله سکته قلبی، سلول‌درمانی، سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت قلب و کارآزمایی بالینی در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر مانند گوگل اسکولار، پاب مد، اسکپوس و الزویر بررسی شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند، انتخاب و مطالعه شدند.

یافته‌ها: از جمله دستاوردهای بزرگ پژوهشگران، استفاده از سلول‌های بنیادی در بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده است. با وجود نگرانی‌های مختلف علمی، قانونی و اخلاقی، شرکت‌های متعددی با هدف استفاده تجاری از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های قلبی راه‌اندازی شده است. در زمینه مهندسی بافت، پژوهش‌های فراوانی با رویکردهای مختلف مانند مهندسی بافت درجا و در محیط آزمایشگاهی، کشت سلول روی داربست و مهندسی صفحات سلولی انجام شده است.

نتیجه‌گیری: با وجود نتایج مطلوب استفاده از سلول‌های بنیادی، هنوز چالش‌هایی از جمله انتخاب سلول مناسب، مقدار دوز، روش و زمان انتقال و بهینه‌سازی پاسخ سیستم ایمنی پیش‌روی این مسیر وجود دارد. در حال حاضر، پژوهش‌های گسترده‌ای در این زمینه در حال انجام است. نتایج موفقیت‌آمیز مطالعه‌های شرکت‌ها و مراکز درمانی، به تولید محصولات تجاری در این زمینه منجر شده که در این مطالعه به برخی از آن‌ها اشاره شده‌است. هر چند که اثبات کارآمدی محصولات، نیازمند پژوهش‌های بیشتری است.

واژگان کلیدی: سکته قلبی، سلول‌درمانی، سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت قلب، داربست، کارآزمایی بالینی.

مقدمه:

قلب، اصلی‌ترین ارگان در سیستم گردش خون است که برای خون‌رسانی به سایر اعضا با عروق خونی مرتبط است. از جمله مهم‌ترین این عروق که وظیفه خون‌رسانی به ماهیچه قلبی را بر عهده دارند، می‌توان به عروق کرونر اشاره کرد. در صورت انسداد این عروق، خون‌رسانی به خود بافت قلب مختل شده، اکسیژن کافی در اختیار سلول‌های قلبی قرار نمی‌گیرد و نکروز غیر قابل برگشت سلول‌ها را به دنبال خواهد داشت؛ به عبارت دیگر، سکته قلبی رخ می‌دهد. عوامل متعددی در افزایش احتمال وقوع سکته قلبی نقش دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به کلسترول و تریگلیسیرید بالا، فشار خون بالا، استعمال دخانیات، دیابت، سابقه خانوادگی مثبت، استرس، نبود تحرک کافی و افزایش سن اشاره کرد(۱, ۲). عوارض سکته قلبی، در پی مکانیزم‌هایی رخ می‌دهند که به صورت جبرانی فعال می‌شوند؛ یکی از مهم‌ترین این عوارض، نارسایی قلبی است.

نویسنده مسئول: هدی معدنی
پست الکترونیک: *hoda.madani@royaninstitute.org*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

روش‌های متعددی برای درمان سکته قلبی و نارسایی قلبی استفاده شده است که از رایج‌ترین آن‌ها در کنار درمان دارویی می‌توان به بالون‌گذاری و استنت‌گذاری که برای برقراری دوباره جریان خون کافی در عروق کرونر انجام می‌شود، اشاره کرد. روش درمانی دیگر، بهره‌مندی از گرفت بای‌پس است که طی آن رگی از پا یا دست بیمار را به قلب انتقال می‌دهند و مسیر جدیدی برای عبور خون فراهم می‌کنند. این روش نیز نیازمند جراحی است. این‌ها روش‌های استاندارد درمان شناخته می‌شوند. البته همواره احتمال ایجاد پلاک دوباره و گرفتگی دوباره عروق کرونر وجود دارد؛ ضمن این‌که هیچ یک از این روش‌ها با جایگزینی سلول‌های قلبی ازدست‌رفته همراه نیست(۳). با وجود به کارگیری این روش‌ها ممکن است آسیب وارد شده به قلب به گونه‌ای باشد که به نارسایی قلب منجر شود. برای این عارضه نیز درمان‌های استاندارد شامل دارو درمانی، محدودیت رژیم غذایی، استفاده از دفیبریلاتورهای کاشتنی و در نهایت پیوند قلب به عنوان خط آخر درمانی وجود دارند. این درمان آخر نیز با محدودیت تعداد اهداکننده قلب، بیماری‌های زمینه‌ای گیرنده، تضعیف سیستم ایمنی گیرنده و همچنین خطر رد پیوند مواجه است(۴)؛ بنابراین نارسایی قلبی به یک بیماری شایع حل نشده مبدل شده است و پیدا کردن یک استراتژی درمانی بازسازی‌کننده موثر از جایگاه ویژه‌ای در علم نوین قلب و عروق برخوردار است. مشکل اصلی، از دست رفتن سلول‌های عضلانی قلب (میوسیت[1]ها) است. پروتئین‌درمانی و ژن‌درمانی جزو روش‌های پیشنهادی برای انتقال فاکتورهای مورد نیاز برای ارتقای فعالیت سلول‌های میوسیت قلبی هستند اما استفاده از این روش‌ها نیازمند مطالعه و تحقیق بیشتری است(۱). در این میان سلول‌درمانی روشی نوین است که توجه زیادی را به خود معطوف داشته است.

در این روش محققان در تلاش هستند با کمک سلول‌ها، سلول‌های ازدست‌رفته را بازیابی و بهبود بافت آسیب‌دیده را ممکن سازند. این نکته حائز اهمیت است که هیچ یک از روش‌های نامبرده چنین قابلیتی ندارند(۵). هر چند که این درمان هنوز به عنوان درمان استاندارد شناخته نمی‌شود، ولی از آن به عنوان تنها گزینه درمانی برای بعضی بیماران در کتاب‌های مرجع پزشکی نام برده شده است.

در این زمینه کارآمدی چندین نوع سلول ارزیابی شده است که در ادامه به انواع این سلول‌ها اشاره می‌شود.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه به صورت مروری و با استفاده از جست‌وجوی کلمه‌های کلیدی از جمله Myocardial Infarction، Cell Therapy، Stem Cell، Cardiac Tissue Engineering و Clinical Trials در موتور جست‌وجوگر Google Scholar و پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر پزشکی و به طور عمده PubMed تا سال ۲۰۱۸ انجام شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند، انتخاب و مطالعه شدند.

بر این اساس، مقاله‌های منتشرشده در حوزه بیماری‌های قلبی- عروقی و با تمرکز بر موضوع‌هایی مانند انواع سلول‌های بنیادی مورد استفاده و روش‌های انتقال و دنبال کردن آن‌ها، مکانیزم‌های عملکردی سلول‌ها، مقدار سلولی مورد استفاده و زمان مورد نیاز برای‌اثربخشی روش درمان، کاربرد استراتژی مهندسی بافت در درمان بیماری، مطالعه‌های بالینی انجام شده مبتنی بر سلول‌درمانی در ایران و جهان و نیز تلاش‌های معطوف به تجاری‌سازی این روش مطالعه شدند.

یافته‌ها

۱- سلول‌های بنیادی در ترمیم بافت قلب

پیش از پرداختن به انواع سلول‌هایی که امروزه در زمینه بیماری‌های قلبی -عروقی کاربرد دارند، باید به چند نکته اشاره کرد.

یکی از ویژگی‌های اصلی سلول‌های بنیادی، توانایی آن‌ها در تمایز به سلول‌های اختصاصی با عملکرد ویژه است. اینکه یک سلول بنیادی بتواند به چند نوع از سلول‌های اختصاصی با عملکرد ویژه تمایز یابد را «توان[2]» سلول گویند. بر این اساس، انواع سلول‌های بنیادی به چهار دسته اصلی تمام‌توان[3]، پرتوان[4]، چندتوان[5] و تک‌توان[6] تقسیم می‌شوند. سلول‌های تمام‌توان سلول‌هایی هستند که قابلیت تولید انواع رده‌های سلولی را دارند؛ درحالی‌که سلول‌های پرتوان قابلیت تولید انواع سلولی جز رده سلولی تروفوبلاست جنینی را دارند. سلول‌های چندتوان نیز قابلیت تولید انواع سلولی در یک رده خاص را دارا هستند و سلول‌های تک‌توان به عنوان سلول‌هایی با قابلیت تمایز به یک نوع سلول شناخته می‌شوند. یکی دیگر از معیارهای تقسیم‌بندی سلول‌های بنیادی، منبع تهیه و استخراج آن‌هاست(۶). بر این اساس، در ادامه به انواع سلول‌هایی که امروزه در زمینه بیماری‌های قلبی- عروقی کاربرد دارند، اشاره می‌شود.

۱-۱ سلول‌های بنیادی جنینی

سلول‌های بنیادی جنینی[7] در هفته اول لقاح از بلاستوسیست سلولی استخراج می‌شوند و قابلیت تکثیر و تمایز بسیار بالایی دارند. این سلول‌ها از نظر توانایی تمایز متعلق به دسته سلول‌های بنیادی پرتوان هستند؛ بنابراین می‌توانند به همه انواع سلولی (به جز آمنیون، کیسه زرده و جفت) از جمله سلول‌های ماهیچه صاف، میوسیت‌های قلبی و اجزای حمایتی، مانند سلول‌های عروق خونی تبدیل شوند. سلول‌های میوسیت قلبی که از این سلول‌ها حاصل می‌شوند قابلیت یکپارچگی الکتریکی با سلول‌های مجاور خود را دارند(۷). محدودیتی که استفاده از این سلول‌ها با آن مواجه است، احتمال تومورزایی بالای آن‌هاست.

مشکل دیگر تحریک پاسخ سیستم ایمنی است که مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی برای مقابله با این مشکل مطرح می‌شود که خود مشکلات بعدی را به دنبال دارد. در کنار آن، مسائل اخلاقی که منشأ جنینی استخراج این سلول‌ها دارد، مانع دیگری در استفاده از این سلول‌هاست(۲, ۸).

۱-۲ سلول‌های میوبلاست اسکلتی

استخراج سلول‌های میوبلاست اسکلتی[8] به عنوان سلول‌های بنیادی چند توان، از طریق نمونه‌برداری از ماهیچه‌های اسکلتی و فرآوری سلول‌ها از آن انجام می‌شود. سلول‌های به‌دست‌آمده در محیط برون‌تنی گسترش می‌یابند(۸). در مطالعه‌های حیوانی انجام شده، این سلول‌ها می‌توانند خواص مکانیکی عضله قلب را تامین کنند و این مسئله که می‌توان آن‌ها را به صورت اتولوگ استفاده کرد یک مزیت به شمار می‌رود اما مسئله‌ای که مطرح می‌شود این است که میوبلاست‌های انتقال‌یافته، متعهد به ایجاد ماهیچه اسکلتی هستند و به میوسیت‌های قلبی تبدیل نمی‌شوند، همچنین پروتئین‌هایی که برای یکپارچگی الکتریکی با سلول‌های اطراف لازم است را ندارند و همین مسئله احتمال آریتمی را در پیوند این سلول‌ها افزایش می‌دهد(۹).

۱-۳ سلول‌های بنیادی مغز استخوان

سلول‌های بنیادی مغز استخوان[9] به عنوان منبعی از سلول‌های بنیادی بالغ و چندتوان شناخته می‌شوند که جمعیت‌های سلولی مختلفی را شامل می‌شوند. این سلول‌ها قابلیت مهاجرت و تمایز به سلول‌هایی با فنوتیپ مختلف را دارند. می‌توان این سلول‌ها را به صورت یک جمعیت ناهمگون سلولی[10] استفاده یا گونه خاصی از آن‌ها را استخراج کرد. در ادامه به زیرگروه‌های سلول‌های بنیادی مغز استخوان پرداخته شده است(۸).

۱-۳-۱ سلول‌های بنیادی خون‌ساز

سلول‌های بنیادی خون‌ساز[11]، انواع سلول‌های خونی را ایجاد می‌کنند. می‌توان

1 Myocyte
2 Potency
3 Totipotent
4 Pluripotent
5 Multipotent
6 Unipotent
7 Embryonic Stem Cells
8 Skeletal Myoblasts
9 Bone Marrow Stem Cells
10 Heterogeneous
11 Hematopoietic Stem Cells

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

آن‌ها را از مغز یا از خون محیطی استخراج کرد. پیش از این معتقد بودند که این سلول‌ها قابلیت تمایز به سلول‌های میوسیت قلبی، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ماهیچه صاف را دارند، ولی با وجود محل تردید بودن این موضوع، مطالعه‌های حیوانی نشان داده است که استفاده از این سلول‌ها با بهبود عملکرد قلب همراه بوده است(۸).

۱-۳-۲- سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

می‌توان سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال[12] را از مغز استخوان یا خون در حال گردش (خون محیطی) استخراج کرد و در محیط برون‌تنی گسترش داد. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که این سلول‌ها مسئول یک‌تا ۲۵ درصد رگزایی‌های جدیدی[13] هستند که به عنوان یکی از مکانیسم‌های جبرانی بدن در برابر شرایط ایسکمی تشکیل خواهند شد(۱۰).

در حقیقت این پیش‌سازها با ترشح فاکتورهای رشد، ایجاد عروق و ساخت اندوتلیوم را تحریک می‌کنند و هومئوستاز سلول را بهبود می‌بخشند.

این مسئله خون‌رسانی به بافت را ارتقا و آپوپتوز سلول‌ها را کاهش می‌دهد و به تبع آن، بهبود عملکرد قلب را سبب می‌شود. استفاده از این سلول‌ها نیازمند مطالعه‌های بیشتری است(۸).

۱-۳-۳- سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی[14] از رایج‌ترین سلول‌هایی هستند که در زمینه سلول‌درمانی نوین استفاده شده‌اند. هر چند اعتقاد بر این بود که این سلول‌ها قابلیت تمایز به سلول‌های میوسیت قلبی را دارند، ولی برخورداری کم‌تر از آنتی‌ژن تحریک‌کننده سیستم ایمنی نسبت به دو گروه دیگر سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان به عنوان اصلی‌ترین مزیت سلول‌های مذکور شناخته می‌شود؛ به عبارت دیگر سیستم ایمنی را کمتر تحریک می‌کنند(۱۱, ۱۲) و در نتیجه امکان استفاده آلوژنی[15] (از فردی به غیر از خود بیمار) آن‌ها از فرد جوان و سالم فراهم می‌شود که فعالیت بنیادی بیشتری نیز خواهد داشت.

از دیگر مزیت‌های این گروه سلولی، قابلیت تمایز به سلول‌های عروقی و بهره‌مندی از پروتئین‌های لازم برای یکپارچگی الکتریکی با سلول‌های مجاور است(۸). این سلول‌ها را می‌توان از منابع متعددی به دست آورد که رایج‌ترین آن‌ها مغز استخوان، بافت چربی و خون بند ناف هستند.

۱-۴- سلول‌های بنیادی قلبی

سلول‌های بنیادی قلبی[16] نیز به عنوان سلول‌های بنیادی چندتوان، از بافت قلب استخراج می‌شوند. به واسطه منشأ قلبی‌شان، احتمال سازگاری مکانیکی و الکتریکی با سلول‌های اطراف بسیار بالاست. این سلول‌ها قابلیت تولید میوسیت‌های قلبی، سلول‌های اندوتلیال و ماهیچه صاف را در محیط برون‌تنی داشته‌اند(۸). محدودیتی که در استفاده از این سلول‌ها وجود دارد، بازده تولید کم و روش نمونه‌گیری حساس برای استخراج آن‌هاست(۱).

۱-۵- سلول‌های پرتوان القایی

این سلول‌ها در حقیقت سلول‌های بالغی بودند که تحت تاثیر دستکاری‌های ژنتیکی از حالت چندتوان به حالت پرتوان تبدیل شده‌اند. برای همین این دسته سلول‌ها را پرتوان القایی می‌گویند. سلول‌های پرتوان القایی[17] با اعمال فاکتورهایی در سلول‌های سوماتیک فرد، قابلیت پرتوانی خود را به‌دست آورده‌اند. این سلول‌ها از خود فرد استخراج می‌شوند، در نتیجه مشکل تحریک پاسخ ایمنی را ندارند؛ اما نکته‌ای که در استفاده از آن‌ها باید توجه شود، احتمال تومورزایی آن‌هاست(۸, ۱۳)؛ ضمن این‌که برای استفاده از این سلول‌ها لازم است مسیر بازگشت به حالت پرتوانی، به صورت کامل و با دقت انجام شود، هرگونه نقص یا پرش در این فرآیند، می‌تواند سلول را به سلولی خارج از انتظار تبدیل کند که ممکن است نتایج آسیب‌رسانی به دنبال داشته باشد(۸).

۱-۶- سلول‌های خون بند ناف

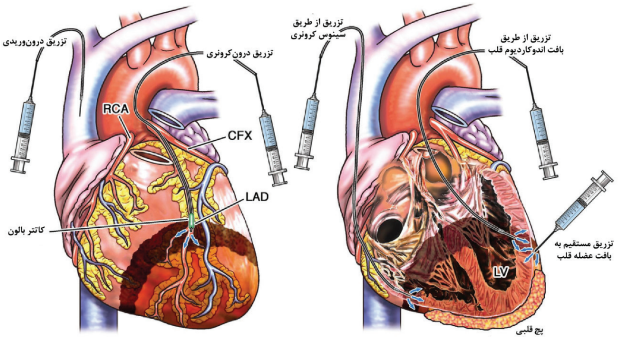
سلول‌های خون بندناف[18] از بند ناف نوزاد استخراج می‌شوند و انتظار می‌رود خاصیت چندتوانی بالاتری نسبت به سلول‌های بنیادی بالغ داشته باشند. محدودیتی که در استفاده از این سلول‌ها مطرح است قابلیت تحریک پاسخ سیستم ایمنی آن‌هاست(۸).

از بین تمام سلول‌هایی که در بالا به آن‌ها اشاره شده است، سلول‌های بنیادی مغز استخوان بیشترین توجه و تحقیق‌ها را به خود معطوف داشته است، چراکه مجموعه‌ای از انواع سلول‌ها را شامل می‌شود و روش استخراج حدودن آسانی دارد.

۲- روش‌های انتقال سلول

روشی که برای انتقال سلول‌های بنیادی به قلب استفاده می‌شود، در انتقال تعداد مناسب سلول‌ها به محل بسیار اهمیت دارد. مطابق با شکل یک از جمله روش‌هایی که به این منظور استفاده می‌شوند می‌توان به تزریق داخل وریدی، تزریق از طریق سینوس کرونری، تزریق از طریق بافت اندوکاردیوم قلب، تزریق مستقیم به بافت عضله قلب (میوکارد)، تزریق داخل‌کرونر و یا با استفاده از پچ‌های سلولی که زیر بافت اپیکاردیوم قلب قرار می‌گیرند(۱۴, ۱۵)، اشاره کرد. جدول یک به طور مختصر به برتری‌ها و محدودیت‌های هر یک از روش‌ها اشاره کرده است. در میان این روش‌ها، تزریق داخل کرونر، با وجود محدودیت‌هایی که دارد، رایج‌ترین روش استفاده شده در کشور است.

در این روش از یک کاتتر برای انتقال سوسپانسیون سلولی استفاده می‌شود(۱)، در نتیجه روش مناسبی محسوب می‌شود که حمایت خونی مطلوبی داشته و غنی از اکسیژن و مواد غذایی ضروری برای رشد سلول‌ها است(۱۴). همچنین از آنجا که فرآیندی مشابه آنژیوپلاستی را دنبال می‌کند، روشی نیمه‌تهاجمی و پرکاربرد محسوب می‌شود(۱).



شکل ۱- روش‌های مختلف انتقال سلول به قلب آسیب‌دیده. CFX = شریان سیرکومفلکس؛ LAD = شریان نزولی قدامی چپ؛ LV = بطن چپ؛ RCA = شریان کرونر راست (۱۶).

۳- روش‌های دنبال کردن سلول‌ها

نکته دیگری که باید به آن توجه کرد، بررسی انتقال صحیح سلول‌ها به بافت قلبی و ارزیابی نحوه عملکرد آن‌هاست. از آنجا که نشان‌دار کردن سلول‌ها در بدن انسان، کار ساده‌ای نیست، باید بیشتر به شیوه غیرمستقیم و از روی بررسی تغییر عملکرد عضو، به کارایی تزریق سلول‌ها پی برد. برای این منظور می‌توان از انواع روش‌های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری از جمله، اکوکاردیوگرافی، پروتونگاری تابش تک فوتون[19]، پرتونگاری تابش پوزیترون[20] و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[21]، برای پی بردن به تاثیر سلول‌ها بهره برد(۱۷).

12 Endothelial Progenitor Cells
13 2 Neovascularization
14 Mesenchymal Stem Cells
15 Allogeneic
16 Cardiac Stem Cells
17 Induced Pluripotent Stem Cells
18 Umbilical Cord Blood Cells
19 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)
20 Positron Emission Tomography (PET)
21 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

جدول ۱- روش‌های انتقال سلول‌ها به قلب؛ برتری‌ها و محدودیت‌ها (۱, ۱۵, ۱۸-۲۱).

روش‌های انتقال سلول	برتری‌ها	محدودیت‌ها
تزریق مستقیم به بافت عضله قلب	دقیق‌ترین روش	روشی تهاجمی، نیازمند جراحی قلب باز، نیازمند بیهوشی عمومی، زمان بهبود طولانی مدت
تزریق از طریق بافت اندوکاردیوم قلب	استفاده از کاتتر برای انتقال سلول، دقت بالا، تهاجم کمتر نسبت به روش تزریق مستقیم به عضله قلب	ایجاد حفره قلبی و آریتمی، نیاز به فناوری‌های پیشرفته تصویربرداری
تزریق داخل وریدی	سهولت بالای روش، حداقل تهاجم، قابلیت تکرارپذیری فرآیند در صورت نیاز	بازده پایین، الگوی انتشار غیرانتخابی سلول‌های تزریق‌شده
تزریق داخل کرونر	سهولت انتقال سلول، قابلیت استفاده همراه با روش مداخله‌ای عروق کرونر از راه پوست (PCI[1])	احتمال انسداد شریان‌های کرونری کوچک به واسطه تجمعات سلولی و ایجاد میکروآمبولی، توزیع غیریکنواخت سلولی
تزریق از طریق سینوس کرونری	رهایش سلولی یکنواخت	نیاز به عبور از دیواره اندوتلیالی
پچ قلبی	چگالی و نظم ساختاری سلولی بالا، احتمال کم انسداد عروقی	دشواری فرآیند جراحی و کاشت، رگ‌زایی محدود

1 Percutaneous Coronary Intervention (PCI)

۴- تعداد سلول‌ها و زمان انتقال آن‌ها

در حال حاضر هنوز سوال‌های بدون پاسخی در زمینه بهینه‌سازی پیوند سلولی به قلب وجود دارد که دو مورد از آن‌ها شامل تعداد سلول‌های مورد نیاز و زمان مناسب تزریق است. تعداد سلول‌های قلب سالم به حدود چهار،پنج میلیارد می‌رسد(۸). وقتی قلبی دچار سکته می‌شود، ۲۵درصد این سلول‌ها از بین می‌روند؛ بنابراین انتظار می‌رود حداقل تعداد سلول‌هایی که باید به منطقه آسیب‌دیده انتقال یابند، حدود یک میلیارد باشد. مطالعه‌ای پیرامون زمان مناسب انتقال سلول‌ها انجام شده است. نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که تا ۴۸ ساعت پس از سکته، فرآیند تشکیل فیبرین انجام می‌شود و سه،چهار روز پس از آسیب نیز غلظت مولکول‌هایی که چسبندگی سلول‌ها را فراهم می‌کند بسیار زیاد است، به‌گونه‌ای که احتمال ورود سلول‌های انتقال داده‌شده به فرآیند تورمی افزایش می‌یابد. سلول‌هایی که بعد از ۱۴ روز از سکته قلبی وارد بافت می‌شوند نیز کارآمدی لازم را ندارند؛ بنابراین ادعا شده است که بهترین زمان برای انتقال این سلول‌ها، بین روز هفت تا ۱۴ پس از سکته است. البته این نتایج قطعی نیست و هنوز نیازمند مطالعه‌های بیشتری در این زمینه است(۸).

با وجود تمام تلاش‌هایی که در این زمینه انجام شده، نتایج نشان داده است که سلول‌درمانی به تنهایی نمی‌تواند پاسخ‌گوی نیاز درمانی بیماران باشد و کارآمدی این روش درمانی نیازمند ارزیابی‌های بعدی است(۲۲)، به همین دلیل مهندسی بافت به کمک این علم آمده است تا در کنار هم ارتقای کیفیت زندگی بیماران را فراهم سازند. در ادامه به فعالیت‌هایی که در زمینه مهندسی بافت قلب انجام شده است، اشاره می‌شود.

۵- مکانیزم عمل سلول‌های بنیادی پیوندشده در سکته قلبی

نقش عملکردی سلول‌های بنیادی پیوندشده در انسان در بهبود بخشی که در نتیجه سکته قلبی آسیب‌دیده، هنوز به صورت دقیق شناخته نشده است. تعدادی از محققان بر این باورند که سلول‌های بنیادی پس از انتقال به ناحیه قلبی، به سلول‌های میوسیت قلبی تبدیل شده و جایگزین سلول‌های از دست رفته می‌شوند؛ در حالی‌که گروه دیگری معتقدند سلول‌های بنیادی به سلول‌های میوسیت قلبی تبدیل نمی‌شوند، بلکه اندوتلیال‌سازی را تحریک می‌کنند و به دلیل ایجاد عروق جدید در آن ناحیه، افزایش خون‌رسانی به محل و انتقال دیگر سلول‌های بنیادی، هومئوستاز بهتری برای سلول‌های آن ناحیه فراهم می‌شود، در نتیجه سلول‌های میوسیت باقی‌مانده در محل، فعالیت بیشتری یافته، تکثیر می‌یابند و جایگزین بافت ازدست‌رفته می‌شوند. ضمن اینکه احتمال آپوپتوز سلول‌های مجاور بافت نکروز شده نیز به این دلیل به شدت کاهش می‌یابد و در نتیجه عملکرد قلب بهبود می‌یابد(۱۷).

۶- مهندسی بافت

برای بهبود بقای سلولی، بسیاری از روش‌های جدید رساندن سلول، بر ساختارهای زیست‌مهندسی متمرکز شده‌اند. در این روش‌ها سلول‌های موردنظر در ساختارهایی مشابه با بافت‌های زیستی رشد و کشت داده می‌شوند(۲۳). در ادامه، این روش‌ها با توجه به دو رویکرد کلی مهندسی درجا و در محیط آزمایشگاهی بررسی می‌شوند. محققان پیشنهاد کرده‌اند که ساختارها برای ترمیم قلب باید ویژگی‌های زیر را داشته باشند: ۱- قابلیت انقباضی ۲- پایداری الکتروفیزیولوژی ۳- خواص مکانیکی مناسب ۴- سرعت بالا در رگزایی و ۵- تحریک نشدن سیستم ایمنی (۲۴).

۶-۱ مهندسی بافت درجا

استراتژی کلی در روش مهندسی بافت درجا[22]، شامل ترکیب سلول‌های مناسب درمان قلبی با زیست‌مواد قابل تزریق و سپس تزریق این ترکیب به قلب دچار سکته شده است(۲۵). از جمله زیست‌مواد مورداستفاده در این حوزه می‌توان به موادی مانند فیبرین(۲۶)، کلاژن(۲۷)، ماتریژل(۲۸)، پپتیدهای خودمونتاژشونده(۲۹)، کیتوسان(۳۰) و آلجینات(۳۱) اشاره کرد. سلول‌های استفاده شده نیز در بخش‌های پیشین اشاره شد. در سال ۲۰۰۴، کریستمن و همکاران، تزریق فیبرین را به عنوان داربست قابل تزریق بررسی کردند(۳۲). در این مطالعه، اثر تزریق چهار ترکیب ۱- ۰/۵ درصد آلبومین سرم گاوی در فسفات‌بافرسالین، ۲- فیبرین، ۳- سلول‌های میوبلاست و ۴- سلول‌های میوبلاست در فیبرین درون قلب مدل موشی سکته مطالعه شد و نتایج حاکی از موفقیت ترکیب سلول‌های میوبلاست با فیبرین در حفظ ضخامت دیواره و عملکرد قلب بود(۳۲). البته اثر رگزایی داربست فیبرینی زیست‌فعال، پیش از آن تأییدشده‌بود(۳۳). در مطالعه های بعدی این گروه، نشان داده شد که فیبرین در بهبود بقای سلولی، کاهش میزان بافت اسکار و افزایش رگزایی موثر است(۳۴).

با وجود مزایایی چون بهبود احتباس سلول، تماس سلول–سلول و بقای آن‌ها، این روش با چالش‌هایی نیز روبه‌رو است(۳۵). مهم‌ترین محدودیت در این روش، درنظرنگرفتن مولفه‌های بیومکانیکی است؛ چرا که خواص بیومکانیکی اغلب زیست‌مواد مورداستفاده در این روش با بافت قلب تطابق ندارد. ناتوانی برای پاسخ به انقباض و انبساط قلب به طور هم‌زمان، فراهم نبودن ریزمحیط[23] بیوشیمیایی برای بهبود رشد سلولی، تخریب زودهنگام زیست‌مواد و در نتیجه حفاظت نکردن از

22 In Situ Tissue Engineering

23 Microenvironment

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

محیط سلولی، نرخ ژل شدن پایین، افزایش انسداد عروق و تشکیل جزایر سلولی از دیگر محدودیت‌ها و چالش‌های پیش‌روی این روش است(۲۵).

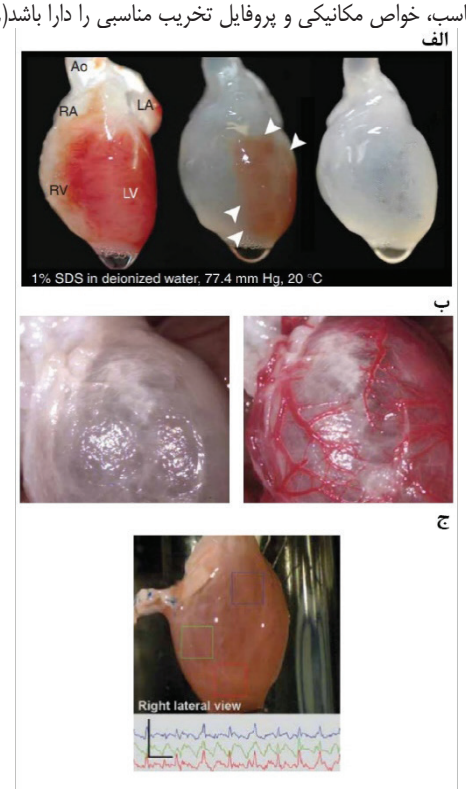
۶-۲ مهندسی بافت در محیط آزمایشگاهی

مهندسی بافت در محیط آزمایشگاهی[24] به دو دسته مهندسی بافت سلول روی داربست و مهندسی بافت بدون داربست تقسیم‌بندی می‌شود.

۶-۲-۱ مهندسی بافت سلول روی داربست

رویکرد سنتی و مرسوم مهندسی بافت در آزمایشگاه، روش مهندسی بافت سلول روی داربست[25] است. در این روش سلول‌های قلبی-عروقی روی داربست‌های پلیمری متخلخل و زیست‌تخریب‌پذیر کشت داده می‌شوند. در این حالت پلیمر به عنوان ساختار سه‌بعدی برای بافت مورد نظر ایفای نقش می‌کند. انتظار می‌رود پس از پیوند، سلول‌ها پلیمر را تخریب کرده و ماتریس خارج سلولی[26] خود را بسازند(۳۶). به این روش، روش بالا به پایین[27] نیز می‌گویند(۳۷).

هر چند که طراحی داربست با اندازه، شکل، میکروساختار[28] خواص شیمیایی و زیستی گسترده به عنوان مهم‌ترین مزیت این روش یاد می‌شود اما طراحی و ساخت ماده‌ای مناسب برای تقلید ماتریس خارج سلولی بافت مورد نظر به عنوان چالش عمده در مهندسی بافت مطرح است؛ چرا که یک داربست ایده‌آل باید ویژگی‌های مناسبی از جمله شبکه به‌هم‌پیوسته از حفره‌ها برای چسبندگی، مهاجرت و تکثیر سلولی، کانال‌های ورود اکسیژن و مواد مغذی به سلول و خروج مواد زاید، زیست‌سازگاری، شکل مناسب، خواص مکانیکی و پروفایل تخریب مناسبی را دارا باشد(۳۸).



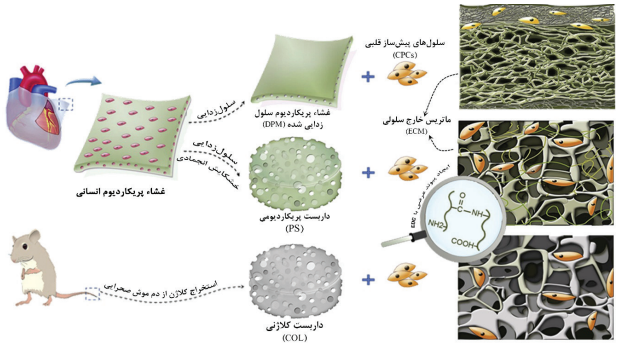
شکل ۲ الف) سلول‌زدایی قلب نوزاد موش با یک درصد SDS به مدت ۱۲ ساعت. ب) تزریق وریدی قلب سلول‌زدایی شده با عروق میزبان از طریق آئورت بقای رگ‌های خونی را نشان می‌دهد. ج) ثبت ضربان قلب بازکشت‌داده شده در روز چهارم (۴۷).

24 In Vitro Tissue Engineering
25 Cell-Loaded Scaffold Tissue Engineering
26 Extracellular Matrix (ECM)
27 Top-Down
28 Microstructure

موادی که در طراحی و ساخت داربست‌ها به کار گرفته می‌شوند در سه گروه دسته‌بندی می‌شوند: ۱- ماتریس طبیعی خود قلب(۳۹)، ۲- زیست‌مواد تخریب‌پذیر طبیعی مانند کلاژن، ژلاتین، ماتریژل، الاستین، فیبرین، آلجینات و...(۴۰-۴۲) و(۳) همچنین پلیمرهای مصنوعی زیست‌تخریب‌پذیر مانند پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌یورتان(۴۰, ۴۳, ۴۴).

سلول‌زدایی داربست‌های زیستی از جمله جدیدترین روش‌های تهیه داربست است. داربست‌های زیستی از طریق انتقال سیگنال‌های مناسب به سلول‌های کشت داده‌شده، از بقا، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلولی حمایت خواهندکرد(۴۵). سلول‌زدایی قلب طبیعی، به عنوان روشی نوین در تکرار بخش‌های اصلی و ترکیب ماتریس خارج‌سلولی قلب در محیط آزمایشگاه شناخته می‌شود(۴۶). در سال ۲۰۰۸، ات و همکاران قلب موش را با استفاده از یک سیستم نفوذ رگی، سلول‌زدایی کردند و سپس دوباره منبع خون طبیعی را به داربست بازگرداندند. نتایج نشان داد قلب سلول‌زدایی‌شده قابلیت نگه‌داری از کانال‌های عروقی و حفظ کلی مورفولوژی اصلی را دارد. در گام بعد و پس از کشت سلول‌های نوزاد موش روی داربست، قلب به لحاظ ظاهری حاوی سلول شده بود. بررسی‌های بعدی نشان داد بخش‌های برشی از قلب بازکشت‌داده‌شده قادر به ضربان بودند(۴۷). شکل ۲ قلب سلول‌زدایی‌شده، تزریق خون از منبع طبیعی به آن و ثبت ضربان قلب را نشان می‌دهد.

در سال ۲۰۱۳ مطالعه گسترده‌ای از سوی رجبی و همکاران در پژوهشگاه رویان طراحی و آزمایش شد. در این تحقیق میزان مهاجرت، رشد و تمایز سلول‌های پیش‌ساز قلبی روی داربست سه‌بعدی و متخلخل حاصل از غشای سلول‌زدایی‌شده پریکارد قلب انسانی و داربست‌های کلاژنی ارزیابی شد(شکل ۳). نتایج بیانگر بهبود میزان رگزایی، تمایز سلولی و کاهش واکنش سیستم ایمنی در داربست حاصل از غشای پریکارد قلب انسانی بود(۳۹).



شکل ۳- نمایش نمادین فرآیند تهیه سه گروه داربست و کشت سلولی روی آن‌ها (۳۹).

۶-۲-۲ مهندسی بافت بدون داربست

به دلایل مختلف از جمله ۱- تخریب مواد و برهم‌کنش سلول-ماده و ایجاد عوارض جانبی پیش‌بینی‌نشده ناشی از آن شامل التهاب مزمن، ترومبوز و پس زدن پیوند در بدن، ۲- پیچیدگی بافت قلب، ۳- دشواری کاشت همگن داربست‌های سه‌بعدی با سلول‌ها و ۴- موفق نبودن در ساخت رگ خونی زیست‌تقلید[29] به دلیل خواص ضعیف مکانیکی مواد، مهندسی بافت قلب و عروق به سمت روش‌های بدون داربست سوق یافته است(۳۵, ۴۸). در این رویکرد دو روش کلی مطرح بوده و در ادامه به آن‌ها پرداخته خواهدشد.

مهندسی صفحه سلولی[30] به عنوان روش سنتی مهندسی بافت بدون داربست شناخته می‌شود. در این روش، با لایه‌بندی صفحات دوبعدی سلولی متلاقی[31] بافت‌های عملکردی سه‌بعدی ساخته می‌شود و در آن از هیچ ماده

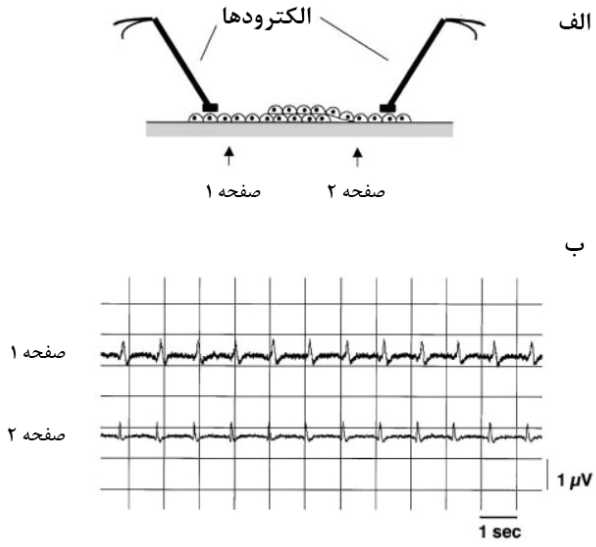
29 Biomimetic
30 Cell Sheet Engineering
31 Confluent

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

زیست‌تخریب‌پذیری به عنوان جایگزین ماتریس خارج سلولی استفاده نمی‌شود(۴۹). در پژوهشی سلول‌های کاردیومیوسیت نوزاد موش روی صفحه پلیمری و حساس به دما کشت داده شد و با کاهش دما پایین‌تر از (32 ° C) صفحه سلولی از ظرف جدا شد.

پس از لایه‌بندی صفحات سلولی روی هم، ارتباطات الکتریکی با اندازه‌گیری سیگنال‌های الکتریکی توسط الکترودها بررسی و ضربان خودبه‌خودی صفحات سلولی مشاهده شد(شکل ۴) (۵۰). در مطالعه‌ای دیگر، صفحات سلولی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی موش تهیه و به صورت پچ در قلب موش دچار سکته‌شده ارزیابی شد.

نتایج بیانگر تشکیل عروق خونی جدید، وجود سلول‌های تمایزنیافته و کاردیومیوسیت بود. ضمن آنکه ضخامت بافت اسکار در مقایسه با نمونه کنترل کاهش یافته بود(۲۱).



شکل ۴- تحریک هم‌زمان صفحه‌های سلول‌های کاردیومیوسیت؛ الف) نمایش نمادین آنالیز الکتریکی صفحه‌های سلولی. دو صفحه (صفحه ۱ و ۲) از ظرف کشت جدا شده، دو الکترود در دو سمت تک‌لایه‌ای صفحه‌ها قرار گرفته و پتانسیل الکتریکی تقویت و شناسایی شد. ب) شناسایی پتانسیل الکتریکی دو صفحه (۵۰).

الگوریتم‌های مبتنی بر کمک کامپیوتر[32] برای مدل‌سازی و چاپ زیستی و سه‌بعدی توده‌های چندسلولی و ساختارهای پشتیبانی آن‌ها با زیست‌مواد در سال‌های اخیر رشد چشمگیری داشته است. چاپ زیستی فرآیندی است که طی آن یک لایه بیولوژیکی دو یا سه بعدی با رزولوشن و خواص مکانیکی مناسب با قرار دادن لایه‌لایه مواد و ترکیب آن‌ها با یکدیگر ایجاد می‌شود. علاوه بر زیست‌موادی که برای ساختارهای دو یا سه بعدی استفاده می‌شود، این فرآیند می‌تواند برای افزودن اجزای ماتریس خارج سلولی مانند پروتئین، فاکتورهای رشد و دیگر عوامل بیوشیمیایی و سلول‌های زنده به لایه‌ها استفاده شود. اجرای ساده، توانایی تولید اشکال پیچیده و قراردادن دقیق مواد در محل مورد نظر از جمله مزایای این روش نسبت به سایر روش‌های الگودهی مانند لیتوگرافی است(۵۱).

برای زیست‌چاپ سه‌بعدی یک بافت، ابتدا عکس‌های پزشکی بافت با MRI و CT تهیه و تصاویر حاصل بخش‌بندی شده و به مدل‌های کامپیوتری سه‌بعدی یا مدل CAD تبدیل می‌شوند. الگوریتم‌های کامپیوتری ساختارهای توده‌های سلولی را تولید کرده و این ساختارها برای مدل به‌کار می‌روند؛ به نحوی که اندام توسط زیست‌چاپگر به صورت لایه‌ای شکل می‌گیرد. نتایج این روش در آزمایشی برای آئورت قلبی(۴۸)، دریچه قلبی(۵۱) و میوکارد اندوتلیالیزه‌شده(۵۲) آمده است.

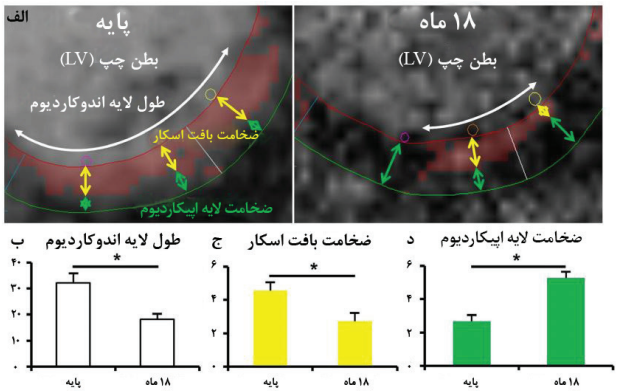
۷- مطالعه‌های بالینی

مطالعه‌های بالینی را می‌توان به دو حوزه جهان و ایران دسته‌بندی کرد که در ادامه به بررسی آن‌ها پرداخته می‌شود.

۷-۱ مطالعه‌های بالینی در جهان

سلول‌های بنیادی تک‌هسته‌ای مشتق از مغز استخوان به عنوان یکی از نخستین انواع سلول‌های بنیادی برای درمان سکته قلبی بین سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۵ مورد مطالعه متعددی قرار گرفتند(۵۳). در یک مطالعه، بهبود عملکرد موضعی و سراسری قلب در کوتاه‌مدت (شش ماه) گزارش شد(۵۴)، در حالی‌که نتایج پژوهش‌های دیگر، تفاوت معناداری در کسر جهشی[33] قلب یا بهبود عملکرد دیاستولیک در بلندمدت(۱۸ ماه) نشان نمی‌داد(۵۵). در مطالعه دیگری که از سلول‌های بنیادی تک‌هسته‌ای مغز استخوان استفاده شد، تغییر قابل توجهی در مدت سه تا شش‌ماه پس از تزریق در بیماران مشاهده نشد(۵۶). نتایج اولیه این تحقیق‌ها، تردیدی را به دنبال داشت که آیا اثر درمان‌های مبتنی بر سلول‌های مغز استخوان در سکته قلبی می‌تواند مفید باشد. ضمن آن‌که این مسئله لزوم انجام مطالعه‌های پیش‌بالینی دقیق‌تر در زمینه این سلول‌های بنیادی مغز استخوان و انواع دیگر سلول‌های بنیادی را آشکار ساخت.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، بهبود عملکرد قلب را در تحقیق‌های اولیه و در آزمایش‌های بالینی نشان داده‌اند. این سلول‌ها ابتدا در یک آزمایش بالینی برای سکته قلبی حاد در دو دوز متفاوت و با استفاده از روش تزریق داخل وریدی ارزیابی شدند. در این مطالعه از سلول بنیادی مزانشیمی برای تعیین پاسخ درمان به نارسایی قلبی پس از حمله قلبی استفاده شد. شش بیمار سلول بنیادی دریافت کردند و همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده، در دوره ۱۸ ماهه، یافته‌ها حاکی از افزایش کسر جهشی قلبی، کاهش بافت اسکار و بهبود کلی انقباض بود(۵۷). مطالعه‌های بعدی نشان داد که تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق ارتباطات سلولی(۵۸) و سیگنال‌دهی پاراکرین (۵۹) باعث رشد سلول‌های پیش‌ساز قلبی و سلول‌های بنیادی قلب شده است، اما پس از یک ماه، آثاری از یکپارچگی[34] با بافت اندوژن را نشان نداد(۶۰).



شکل ۵ الف) آنالیز تصویری ناحیه آسیب‌دیده در دو حالت پایه و ۱۸ ماه پس از تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی. ناحیه اسکار با رنگ قرمز و ضخامت آن با بردارهای زردرنگ، طول ناحیه اندوکاردیوم با بردارهای سفیدرنگ و ضخامت لایه اپیکاردیوم (فاصله بین بافت اسکار تا مرز مرئی لایه اپیکاردیوم) با رنگ سبز مشخص شده است. ب) کاهش طول لایه اندوکاردیوم در مجاورت بافت اسکار پس از ۱۸ ماه. ج) کاهش ضخامت بافت اسکار پس از ۱۸ ماه. د) افزایش ضخامت لایه اپیکاردیوم پس از ۱۸ ماه(۵۷).

در مطالعه SCIPIO[35]، تزریق سلول‌های بنیادی قلب در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی ایسکمی قلب در سال ۲۰۰۹ به عنوان اولین آزمایش بالینی

32 Computer Aided Design (CAD) Based

33 Ejection Fraction (EF)

34 Engraft

35 Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic cardiOmyopathy (SCIPIO)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

سلول‌های بنیادی قلبی برای استفاده از نوع اتولوگ این سلول‌ها مطالعه شد. پس از اولین سال، ۱۶ بیمار در گروه درمان و هفت نفر به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. این گروه‌ها از میان بیمارانی انتخاب شدند که پس از سکته تحت عمل پیوند عروق کرونر قرار گرفتند و چهار ماه پس از عمل کسر جهشی بطن چپ آن‌ها کمتر از ۴۰درصد بود(۶۱). نتایج نشان داد که در مدت ۱۲ و ۲۴ ماه پس از درمان، بهبودی در کسر جهشی بطن چپ در گروه کنترل مشاهده نشد، در حالی‌که در گروه تحت درمان با سلول‌های بنیادی، این پارامتر ۱۲درصد در سال دوم افزایش یافت(۶۱، ۶۲). ضمن آنکه ناحیه دچار سکته در سال اول ۳۰درصد کاهش یافت(۶۱).

۷-۲ مطالعه‌های بالینی در ایران

از سال ۲۰۰۷ گروه پزشکی بازساختی پژوهشگاه رویان در بخش قلب، به مطالعه کاربرد درمانی سلول‌های بنیادی در بیمارانی که دچار سکته و نارسایی قلبی بودند، پرداخت. سلول‌های تک‌هسته‌ای مشتق از مغز استخوان بیشترین رده سلولی مورد مطالعه در این مرکز بوده و روش‌های تزریق داخل عضله و داخل عروق قلبی برای انتقال سلول به موضع آسیب‌دیده به کار گرفته می‌شوند. بر اساس روش مورد استفاده، زمان بستری برای انجام این فرآیند پیوند سلولی متفاوت بوده و برای تزریق داخل عضله که نیاز به عمل قلب باز هست، دو هفته و برای تزریق داخل عروق سه روز است. معاینه‌های پزشکی و پیگیری بیماران در سال اول پس از تزریق به صورت هر سه ماه انجام شده و پیش‌بینی می‌شود سه ماه تا دو سال زمان لازم برای اثرگذاری سلول‌ها باشد. این مرکز از طریق همکاری با بیمارستان‌های خصوصی و دولتی شهرهای تهران و مشهد (مانند مرکز قلب تهران، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی و بیمارستان‌های بقیه‌الله، شهید دکتر لواسانی، مسیح دانشوری، ساسان و بهمن در تهران و بیمارستان‌های منتصریه، رضوی، امام رضا (ع) و جوادالائمه (ع) در مشهد) فعالیت‌های خود را انجام می‌دهد. بررسی عملکرد قلب و اطمینان از بهبود آن با توجه به معیارهای زیر انجام می‌شود:

- پیشگیری از رویداد نامطلوب از جمله مرگ، سکته قلبی دوباره، بستری‌های مکرر به دلیل عوارض بیماری و پیوند قلب
- بهبود فعالیت‌های فیزیکی، کیفیت زندگی، اثربخشی بیشتر داروها و رضایتمندی بیماران پس از درمان
- بهبود معیارهای پاراکلینیک شامل بررسی تصاویر قلبی در اکوکاردیوگرافی، اسکن، MRI و همچنین آزمایش‌های خونی ویژه از جمله (Pro-BNP)

تحقیق‌ها روی بیماران قلبی در ایران توسط گروه‌های مختلفی از سال‌ها پیش موردتوجه بوده است. در سال ۲۰۰۴، محققان پژوهشگاه رویان در همکاری با بیمارستان مرکز قلب، تزریق سلول‌های CD133 را به روش تزریق مستقیم به بافت قلب بررسی کردند. در این طرح ۲۷ بیمار دچار سکته قلبی حاد (۱۸ نفر گروه دریافت‌کننده سلول بنیادی و ۹ نفر گروه کنترل) انتخاب شدند که همگی آن‌ها نیازمند جراحی قلب باز و دریافت گرفت بای‌پس عروق کرونر بودند(۶۳).

سلول‌های CD133 حاصل از نمونه‌گیری مغز استخوان بیماران گروه دریافت‌کننده

- یک روز قبل از جراحی- توسط میکروبیدهای حاوی آنتی‌بادی مخصوص این سلول‌ها جداسازی و استخراج شدند. مناسب بودن این سلول‌ها برای تزریق به بافت قلب و ترمیم آن و همچنین توانایی تمایز آن‌ها در پژوهش‌های پیشین گزارش شده است. پس از استخراج سلول‌های موردنظر، هنگام جراحی گرفت بای‌پس، سوسپانسیون سلولی به‌طور مستقیم به بافت آسیب‌دیده میوکارد تزریق شد. ارزیابی وضعیت بیماران در دو حالت کوتاه‌مدت (شش ماه) و بلندمدت (پنج سال) انجام شد. در این مدت هیچ‌گونه عارضه جانبی ناشی از دریافت سلول‌های بنیادی از جمله آریتمی، نئوپلازی و سکته قلبی دوباره گزارش نشد. از سوی دیگر تحلیل داده‌ها بعد از پنج سال نشان داد که تاثیر تزریق سلول‌ها روی شاخص حرکت دیواره (WMSI[36]) همچنان ادامه داشته و کیفیت زندگی در بیماران دریافت‌کننده سلول بالاتر از گروه کنترل است(۶۳، ۶۴).

تشکیل بافت اکتوپیک و آریتمی بدخیم به عنوان دو چالش اصلی استفاده از سلول‌های بنیادی در بافت قلب مطرح است. با توجه به قابلیت تمایز سلول‌های بنیادی چندتوان به چند رده مختلف سلولی، احتمال تشکیل توده سرطانی، استخوانی یا انواع دیگر بافت اکتوپیک در قلب وجود دارد. همچنین ایجاد ناپایداری الکتریکی بافت قلب و امکان بروز آریتمی بدخیم در اثر استفاده از سلول‌های پیش‌ساز در مطالعه‌های پیشین گزارش شده است. این در حالی است که گزارش‌های پیشین نشان داده بودند که استفاده از سلول‌های CD133 در بافت آسیب‌دیده قلب روشی ایمن بوده و هیچ‌کدام از عوارض اشاره شده را در پی نداشته است. در تحقیق‌های گروه پژوهشگاه رویان نیز نتیجه مشابهی حاصل شد(۶۳).

با وجود موفقیت‌آمیز بودن نتایج، افزایش تعداد بیماران داوطلب از یک‌سو و بهبود و توسعه روش‌های استفاده شده از سوی دیگر برای نتایج دقیق‌تر و پیشرفت در این زمینه ضروری به نظر می‌رسید. به همین سبب، در مطالعه جدید این گروه، استفاده از سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان به‌جای سلول‌های CD133 در دستور کار قرار گرفت. سهولت جداسازی سلول‌های تک‌هسته‌ای و عدم نیاز به میکروبیدهای حاوی آنتی‌بادی برای استخراج آن‌ها دو مزیت مهم این سلول‌ها است. در صورتی‌که میزان کارایی و ایمنی سلول‌های تک‌هسته‌ای به اندازه سلول‌های CD133 گزارش شود، روش درمانی با کیفیت مطلوب و هزینه بسیار کمتر برای بیماران ارائه خواهد شد(۶۳، ۶۵).

در سال ۲۰۰۷ گروهی از پژوهشگران ایرانی با همکاری مرکز قلب تهران اثر میزان ترمیم و عملکرد بافت قلب ناشی از تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان به رده سلول‌های کاردیومیوسیت را در دو حالت قبل و بعد از پیوند به محل آسیب بررسی کردند. در این پژوهش که روی نمونه خرگوش انجام شد، سه گروه شامل گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده سلول‌های بنیادی مزانشیمی اتولوگ و گروه دریافت‌کننده سلول‌های تمایزیافته از سلول‌های بنیادی مزانشیمی اتولوگ انتخاب شده و میزان بازسازی بافت قلب و بهبود عملکرد آن بررسی شد. نتایج حاصل تفاوت معناداری در میزان رگزایی و ترمیم بافت قلب در دو گروه دریافت‌کننده سلول‌ها نشان نمی‌داد. این نتیجه بدان معناست که برای سلول‌درمانی بافت قلب توسط سلول‌های مغز استخوان نیازی به تمایز آن‌ها از قبل نیست. این مسئله با توجه به استفاده گسترده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، در کاهش هزینه و راحتی فرآیند سلول درمانی بسیار حائز اهمیت است(۶۶، ۶۷).

سالاری‌فر و همکاران، در سال ۲۰۰۷ مطالعه خود را روی تعدادی از بیماران با هدف بررسی روش بهینه تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی منتشر کردند. نتایج نشان داد که تزریق داخل عروق کرونری به عنوان یک روش ایمن و راحت برای بیمار می‌تواند باعث بهبود ترمیم و عملکرد بافت شود. البته مهم‌ترین مشکل پیش روی این تحقیق را تعداد اندک بیماران مورد مطالعه بیان کرده‌اند(۶۸).

۸- تجاری‌سازی

تجاری‌سازی و بازاریابی استفاده از سلول‌های بنیادی در سراسر جهان گسترش یافته است و به عنوان یک فعالیت تجاری شناخته می‌شود. این فعالیت چالش‌ها و نگرانی‌های جدی اخلاقی، علمی، قانونی، نظارتی و سیاسی را به دنبال دارد. شاید واضح‌ترین مسئله در حوزه نظارتی این است که آیا شرکت‌های تبلیغاتی که درمان با سلول‌های بنیادی را با استفاده از منابع غیریکنواخت اتولوگ، آلوژنی، سلول‌های پرتوان القایی یا زنوژنیک تبلیغ می‌کنند، مشتریان خود را در معرض مداخله‌های مبتنی بر سلول و به صورت غیرمجاز قرار می‌دهند؟! چنین مسائلی بی‌درنگ موجب نگرانی‌های اخلاقی در مورد ایمنی و کارایی مداخله‌های روش‌های درمانی قابل عرضه، دقت در تبلیغات، کیفیت مسبوق به سابقه و قرار گرفتن افراد آسیب‌پذیر در معرض خطرهای غیرقابل‌توجیه می‌شود(۶۹).

انواع خاصی از سلول‌های بنیادی تبلیغ‌شده توسط شرکت‌ها در ایالات متحده، بررسی شده است. بر اساس این بررسی‌ها، استفاده از سلول‌های بنیادی در حوزه بیماری‌های قلبی- عروقی جایگاه مناسبی را به خود اختصاص داده است. بسیاری از شرکت‌ها درمان‌های مبتنی بر سلول‌های اتولوگ را تبلیغ می‌کنند. حدود ۲۰ درصد نیز در حوزه استفاده از سلول‌های بنیادی با منشأ آلوژنی (مشتق از پرده آمنیوتیک (۱۷درصد)، بافت جفت (۳/۴درصد) و بند ناف (۰/۶درصد)) فعالیت می‌کنند. برخی نیز هر دو نوع سلول‌های بنیادی اتولوگ و آلوژنی را عرضه می‌کنند(۶۹).

شرکت‌های تجاری استفاده از سلول‌های بنیادی را برای درمان طیف وسیعی از

36 Wall Motion Score Index

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

جدول ۲- شرکت‌های استفاده‌کننده از سلول‌های بنیادی بالغ برای درمان بیماری‌های قلبی (۷۰).

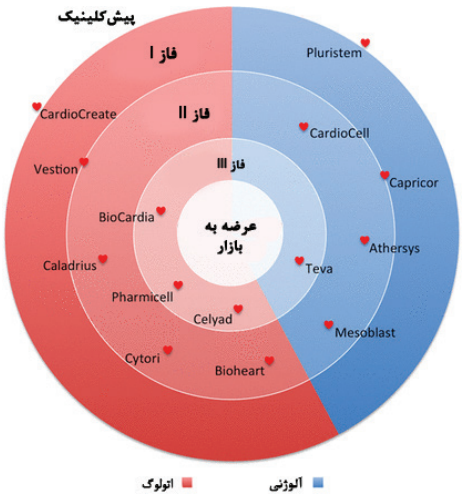
شرکت	رده سلولی	منشأ سلولی	فاز بالینی	کارآزمایی بالینی
اتولوگ				
CardioCreate	سلول‌های پیش‌ساز قلبی افزایش‌یافته	قلب	انتهای پیش‌بالینی	
Vestion	سلول‌های بنیادی مزانشیمی/قلبی	مغز استخوان/ قلب	فاز I/II	در انتظار ثبت
Bioheart	میوبلاست	عضله اسکلتی	فاز II	NCT00526253
Cytori	سلول‌های بنیادی مشتق از چربی	چربی بدن	فاز II	NCT02052427, NCT01216995
Caladrius	سلول‌های بنیادی مغز استخوان	مغز استخوان	فاز II	NCT01495364
Pharmicell	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	مغز استخوان	فاز II، III	NCT01392105, NCT01652209
BioCardia	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	مغز استخوان	فاز II، III	NCT02013674, NCT02438306
Celyad	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	مغز استخوان	فاز III	NCT01768702, NCT02317458
آلوژن				
Pluristem	سلول‌های توسعه‌یافته از جفت	جفت	پیش‌بالینی	
Capricor	Cardiospheres	قلب	فاز I/II	NCT02293603, NCT01458405
Athersys	سلول‌های بنیادی مغز استخوان	مغز استخوان	فاز II	NCT02277613
CardioCell	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مقاوم به ایسکمی	مغز استخوان	فاز II	NCT02467387, NCT01770613
Mesoblast	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	مغز استخوان	فاز II	NCT01781390, NCT00877903
Teva Pharmaceuticals	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	مغز استخوان	فاز II، III	NCT01781390, NCT02032004

بیماری‌ها و صدمات مانند کاربردهای آرایشی و بهداشتی، جلوگیری از پیری و سایر اهداف ترویج و توصیه می‌کنند. برخی از کلینیک‌ها به صورت تخصصی بازار را به دست می‌گیرند. کلینیک‌های پزشکی ارتوپدی و ورزش اغلب از مداخله‌های سلول‌های بنیادی برای مفاصل و آسیب‌های بافت نرم استفاده می‌کنند. کلینیک‌های دیگر رویکرد وسیع‌تری دارند و مداخله‌های سلول‌های بنیادی را برای ۳۰ بیماری یا بیشتر فهرست می‌کنند. چنین شرکت‌هایی در حوزه اختلال‌های عصبی و سایر شرایط تخریب‌کننده، آسیب نخاعی، شرایط ایمونولوژی، بیماری‌های قلبی، اختلال‌های ریوی، بیماری‌های چشم‌پزشکی، صدمات، بیماری‌های اورولوژی و زیبایی فعالیت می‌کنند. بسیاری از این ادعاهای بازاریابی، مسائل اخلاقی قابل توجهی را به دنبال دارند؛ زیرا شواهد تجربی قابل قبول و قطعی مبنی بر بی‌خطر و موثر بودن مداخله‌های سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های خاص وجود ندارد(۶۹).

توسعه سلول‌های بنیادی به عنوان یک محصول درمانی برای درمان نارسائی قلبی منجر به راه‌اندازی چندین شرکت بیوتکنولوژی به صورت استارتاپ شده است. شرکت‌های مختلفی در حوزه استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ برای افزایش رگزایی بافت قلب یا ساخت بافت قلبی جدید برای جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده قلب فعالیت می‌کنند. این شرکت‌ها را می‌توان با توجه به ویژگی‌های مختلف مانند فاز کارآزمایی بالینی یا منشأ سلولی (جدول ۲ و شکل ۶) دسته‌بندی کرد.

جدول ۲ شامل ستونی با عنوان «کارآزمایی بالینی[37]» برای ارجاع مطالعه‌های اخیر مربوط به شرکت بر اساس اطلاعات ارائه‌شده در ClinicalTrials.gov و وب‌سایت شرکت است. شکل ۶ به نوبه خود، نشان‌دهنده پیشرفت و موفقیت شرکت‌ها در تجاری‌سازی محصول خود است. همان‌طور که از جدول ۲ و شکل ۶ قابل استنتاج است، تا کنون هیچ شرکتی در حوزه بازسازی قلب موفق به اخذ تأییدیه از سازمان غذا و دارو آمریکا[38] جهت ارائه محصول تجاری نشده و محصولات موجود در فازهای I، II و III کارآزمایی بالینی بررسی می‌شوند. درک روشن از مکانیزم‌های تاثیرگذار بر یکپارچگی سلول‌ها با بافت قلب برای شرکت‌هایی که در حوزه درمان سکته قلبی با رویکرد سلول‌درمانی فعالیت می‌کنند، برای دریافت تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا ضروری است (۷۰).

HeartSheet، نخستین محصول با تاییدیه مشروط و با محدوده زمانی است



شکل ۶- وضعیت شرکت‌های تولیدکننده محصولات پزشکی بازساختی در حوزه قلبی با استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ از نظر کارآزمایی بالینی در آمریکا (۷۰).

37 Clinical Trial

38 Food and Drug Administration (FDA)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

که در سال ۲۰۱۵ مجوز تجاری PMD Act[39] گرفته است(۷۱, ۷۲). شرکت ترومو[40] با همکاری دانشگاه اوزاکا ژاپن این محصول را عرضه کرده است. این محصول یک صفحه حاوی سلول‌های میوبلاست اسکلتی با منشأ اتولوگ بوده و برای درمان انواع نارسایی‌های قلبی استفاده می‌شود. فرآیند تولید این محصول در شکل ۷ آمده است.



شکل ۷ – فرآیند تهیه محصول HeartSheet ساخت شرکت ترومو (۱۳).

استفاده از این محصول برای آن دسته از بیمارانی تجویز می‌شود که طبقه عملکردی فعالیت قلب[41] آن‌ها در دسته III یا IV قرار گرفته و کسر جهشی قلب آن‌ها کمتر از ۳۵درصد بوده و سایر روش‌های درمانی استاندارد را استفاده کرده باشند. جزییات دیگر در باره این محصول همراه با اطلاعات دو محصول تجاری دیگر در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳– اطلاعات محصولات تجاری.

نام محصول	HeartSheet	CardioCel	Cellgram-AMI
تولیدکننده	Terumo (ژاپن)	Admedus (استرالیا)	Pharmicell (کره جنوبی)
منبع	عضله به صورت اتولوگ (میوبلاست اسکلتی)	داربست زیستی کلاژنی	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان اتولوگ
شرایط استفاده	نارسایی‌های قلبی ناشی از بیماری‌های قلبی ایسکمی	دفورمیتی‌های مادرزادی قلب و اختلالات دریچه‌ای	تزریق داخل کرونری طی ۷۲ ساعت بعد از درد سینه در بیماران دچار سکته حاد قلبی
دوز	۵ صفحه بر روی سطح قلب	–	۱۴ میلی‌لیتر سوسپانسیون
سال تولید	۲۰۱۵	۲۰۱۳	۲۰۱۱
آخرین قیمت در دسترس	۱۲۰۰۰۰ دلار	–	–
منبع	(۷۱)	(۷۳)	(۷۴)

نتیجه‌گیری:

تحقیق‌های گسترده‌ای توسط پژوهشگران رشته‌های مختلف با هدف بهبود روش‌های استاندارد درمانی و ارتقای کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی– عروقی از جمله نارسایی قلبی در طول چند دهه اخیر انجام شده است. این تلاش‌ها به ایجاد روندهای نوین در روش‌های درمانی منجر شده و برای دستیابی به روشی برای بازسازی بافت قلب گام برمی‌دارد. از جمله دستاوردهای بزرگ این تلاش‌ها می‌توان به استفاده از سلول‌های بنیادی درترمیم بافت‌های آسیب‌دیده اشاره کرد که انقلابی در دانش پزشکی به‌شمار می‌رود(۷۰)؛ چراکه امکان بازسازی بافت از بین رفته را فراهم می‌کند و نتایج امیدوارکننده‌ای را نیز به دنبال داشته است. در سال‌های اخیر، تحقیق‌های متعددی پیرامون کارآمدی این روش و مهندسی بافت قلب، با هدف بهبود کیفیت زندگی بیماران قلبی انجام شده است. با وجود نتایج مطلوب و قابل ملاحظه‌ای در این زمینه، ازجمله دستیابی به سلول‌های کاردیومیوسیت، عضله صاف و بهبود رگزایی در محیط برون‌تنی و مطالعه‌های حیوانی، هنوز چالش‌هایی پیش‌روی این مسیر وجود دارد؛ از جمله این چالش‌ها، می‌توان به انتخاب سلول مناسب، مقدار دوز، روش انتقال، زمان انتقال و به حداقل رساندن پاسخ سیستم ایمنی اشاره کرد(۴۶).

در زمینه مهندسی بافت نیز، پژوهش‌های فراوانی در حوزه‌هایی مانند مهندسی بافت در محیط طبیعی، کشت سلول روی داربست و تهیه صفحه‌های سلولی انجام شده که آینده روشنی را به پژوهشگران نوید می‌دهد. در این میان، رویکردهای استفاده از زیست مواد در حال تکامل است و بررسی برهمکنش طیف وسیعی از مواد با سلول‌ها و بافت انجام شده است. روش‌های تهیه داربست نیز توسعه پیدا کرده است. با معرفی روش الکتروریسی[42] و تقلید ماتریس خارج سلولی، می‌توان به داربست‌های موثرتری دست یافت. دستیابی به فناوری زیست‌چاپگرها نیز در این زمینه رشد چشمگیری داشته و می‌تواند به عنوان روشی در فرآیند طراحی و تولید بافت مورد نظر شامل انواع سلول‌ها، فاکتورهای رشد و دیگر عوامل زیستی مد نظر باشد(۷۵). انتظارها بر آن است که این علوم به همراه گسترش و پیشرفت روزافزون

39 Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other Therapeutic Products Act

40 Terumo

41 New York Heart Association Class

42 Electrospinning

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

تجهیزات و امکانات پزشکی، چه در زمینه زیست‌مواد استفاده شده در تهیه داربست و چه در زمینه شناخت ماهیت عملکردی پیچیده سلول‌ها، پاسخی مناسب برای نیاز بیماران باشد.

همان‌طور که اشاره شد، یکی از چالش‌های محققان انتخاب سلول است. در حالی که سلول‌های بنیادی بالغ احتمال تمایز بهتر و تومورزایی کمتری دارند، کنترل التهاب، کمک به رشد سلول‌ها و ترمیم بافت قلبی توسط ارتباطات بین سلولی و ترشح فاکتورهای مختلف به عنوان برتری‌های سلول‌های بنیادی جنینی ذکر می‌شود. به همین منظور تحقیقاتی با هدف انتقال فاکتورهای ترشح‌شده از این سلول‌ها به محیط آسیب‌دیده انجام شده و نتایج موفقیت‌آمیزی حاصل شده است (۷۶). با این حال، به نظر می‌رسد در فرآیند درمانی آسیب قلبی، سلول‌های بنیادی بالغ قسمت قابل توجهی از مطالعه‌های کارآزمایی بالینی را به خود اختصاص داده است(۷۰).

به‌طورکلی، پیشرفت و توسعه درمان نارسایی قلبی را می‌توان به چند حوزه تقسیم کرد که هرکدام از آن‌ها مشکلات و چالش‌های فراوانی را در پی خواهند داشت:

– شناسایی و مشخصه‌یابی دقیق سلول‌های بنیادی یا پیش‌ساز مناسب برای ترمیم بافت قلب و بررسی میزان عملکرد و ایمنی استفاده از آن‌ها

– شناسایی فاکتورهای رشد و عوامل مؤثر دیگر درترمیم بافت قلب و بررسی مقدار موردنیاز و بهینه آن‌ها

– تحقیقات ژن‌درمانی برای کنترل رشد و تمایز سلول‌ها و همچنین بهبود عملکرد آن‌ها در شرایط زیستی بدن

– توسعه روش‌های مهندسی بافت و استفاده از آن‌ها برای نگه‌داری از سلول‌ها و کمک به مستقر شدن و فعالیت بهتر سلول‌ها در بافت آسیب‌دیده

– بهبود روش‌های جراحی به‌منظور تهاجم هرچه کمتر و بازده بالاتر (۱).

با وجود نگرانی‌های مختلف علمی، قانونی و اخلاقی تلاش‌های فراوانی در حوزه تجاری‌سازی استفاده از سلول‌های بنیادی در حوزه درمانی، از جمله درمان بیماری‌های قلبی، انجام شده است. این تلاش‌ها به راه‌اندازی شرکت‌های متعددی در کشورهای مختلف از جمله ایران منجر شده و به تبع آن تلاش‌ها برای ارائه محصولات در این حوزه آغاز شده است(۷۰). مطالعه‌های شرکت‌ها و مراکز درمانی مختلف در این زمینه در فازهای مختلف کلینیکی در حال انجام بوده و نتایج موفقیت‌آمیزی نیز به دنبال داشته است. هر چند که اثبات کارآمدی این روش‌ها و محصول مطالعه‌ها و تحقیقات بیش‌تری را می‌طلبد.

منابع:

۱. جباری ک، سلوک ع، کشوری ح. سلولهای بنیادی در درمان نارساییهای قلبی–عروقی. دومین کنفرانس رویکردهای نوین مهندسی پزشکی در حوزه بیماری های قلب و عروق ۱۳۹۴.

2. Parul Dixit, Katare R. Challenges in identifying the best source of stem cells for cardiac regeneration therapy. Stem Cell Research & Therapy. 2015;6(26):12.

3. Hartwell D, Colquitt J, Loveman E, Clegg AJ, Brodin H, Waugh N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of immediate angioplasty for acute myocardial infarction: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2005;9(17):1-99.

4. RW v. Socioeconomic aspects of heart transplantation. Curr Opin Cardiol. 1995;10(2):169-79.

۵. انبارلویی ن، آسمانی د، ندیمی ا. بررسی و ارزیابی مقایسهای روش های سلول درمانی برای درمان بیماریهای قلب و عروق. اولین کنفرانس رویکردهای نوین مهندسی پزشکی در حوزه بیماری های قلب و عروق۱۳۹۳.

6. Sobhani A, Khanlarkhani N, Baazm M, Mohammadzadeh F, Najafi A, Mehdinejadiani S, et al. Multipotent stem cell and current application. Acta Medica Iranica. 2017;55(1):6-23.

7. Li R, Xue T, Cho H, Akar F, Tsang S, Jones S, et al. Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. circulation. 2005;111(1):11-20.

8. Shah VK, Shalia KK. Review Article, Stem Cell Therapy in Acute Myocardial Infarctio:A Pot of Gold or Pandora's Box. Stem Cell International. 2011;2011:20.

9. Reinecke H, Poppa V, CE M. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. J Mol Cell Cardiol. 2002;34(2):241-9.

10. P. P. Young, D. E. Vaughan, Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. Progress in Cardiovascular Diseases. 2007;49(6):421-9.

11. Kuraitis D, Ruel M, EJ S. Mesenchymal stem cells for cardiovascular regeneration. Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25(4):349-62.

12. Zimmet JM, JM H. Emerging role for bone marrow derived mesenchymal stem cells in myocardial regenerative therapy. Basic Res Cardiol. 2005;100(6):471-81.

13. Riggs JW, Barrilleaux BL, Varlakhanova N, Bush KM CV, PS. K. Induced pluripotency and oncogenic transformation are related processes. Stem Cells Dev. 2013;22(1):37-50.

14. Reejhsinghani R, Shih HH-J, Lotfi AS. Stem Cell Therapy in Acute Myocardial Infarction. Clinical & Experimental Cardiology. 2012;S(11).

15. Tadti HA, Fayazzadeh E. Cardiac stem cell transplantation. The Journal of Tehran University Herat Center. 2007;2(4):187-90.

16. Strauer B-E, Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(11):1095-104.

17. Satessa GD, JimaLikisaLenjisa, Gebremariam ET, Woldu MA. Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction; Challenges and Prospects. Stem Cell Research and Therapy. 2015;5(3).

18. Forte G, Pagliari S, Pagliari F, Di Nardo P, Aoyagi T. Cardiac Muscle Engineering: Strategies to Deliver Stem Cells to the Damaged Site. Tissue Engineering for Tissue and Organ Regeneration: InTech; 2011.

19. McDevitt TC, Woodhouse KA, Hauschka SD, Murry CE, Stayton PS. Spatially organized layers of cardiomyocytes on biodegradable polyurethane films for myocardial repair. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2003;66(3):586-95.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

20. Shimizu T, Yamato M, Kikuchi A, Okano T. Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction. Biomaterials. 2003;24(13):2309-16.
21. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. Nature medicine. 2006;12(4):459-65.
22. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem Cell Treatment for Acute Myocardial Infarction. The Cochrane Library. 2015(9).
23. Kellar RS, Lancaster JJ, Goldman S, McAllister TN, L'Heureux N. Cardiovascular Tissue Engineering. Comprehensive Biomaterials. Oxford: Elsevier; 2011. p. 361-76.
24. Leor J, Amsalem Y, Cohen S. Cells, scaffolds, and molecules for myocardial tissue engineering. Pharmacology & therapeutics. 2005;105(2):151-63.
25. Wang F, Guan J. Cellular cardiomyoplasty and cardiac tissue engineering for myocardial therapy. Advanced drug delivery reviews. 2010;62(7):784-97.
26. Zhang G, Hu Q, Braunlin EA, Suggs LJ, Zhang J. Enhancing efficacy of stem cell transplantation to the heart with a PEGylated fibrin biomatrix. Tissue Engineering Part A. 2008;14(6):1025-36.
27. Dai W, Wold LE, Dow JS, Kloner RA. Thickening of the infarcted wall by collagen injection improves left ventricular function in rats. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(4):714-9.
28. Kofidis T, Lebl DR, Martinez EC, Hoyt G, Tanaka M, Robbins RC. Novel injectable bioartificial tissue facilitates targeted, less invasive, large-scale tissue restoration on the beating heart after myocardial injury. Circulation. 2005;112(9 suppl):I-173-I-7.
29. Davis ME, Hsieh PC, Takahashi T, Song Q, Zhang S, Kamm RD, et al. Local myocardial insulin-like growth factor 1 (IGF-1) delivery with biotinylated peptide nanofibers improves cell therapy for myocardial infarction. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(21):8155-60.
30. Yeo Y, Geng W, Ito T, Kohane DS, Burdick JA, Radisic M. Photocrosslinkable hydrogel for myocyte cell culture and injection. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2007;81(2):312-22.
31. Leor J, Tuvia S, Guetta V, Manczur F, Castel D, Willenz U, et al. Intracoronary injection of in situ forming alginate hydrogel reverses left ventricular remodeling after myocardial infarction in Swine. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(11):1014-23.
32. Christman KL, Fok HH, Sievers RE, Fang Q, Lee RJ. Fibrin glue alone and skeletal myoblasts in a fibrin scaffold preserve cardiac function after myocardial infarction. Tissue engineering. 2004;10(3-4):403-9.
33. Bootle-Wilbraham C, Tazzyman S, Thompson W, Stirk C, Lewis C. Fibrin fragment E stimulates the proliferation, migration and differentiation of human microvascular endothelial cells in vitro. Angiogenesis. 2001;4(4):269-75.
34. Christman KL, Vardanian AJ, Fang Q, Sievers RE, Fok HH, Lee RJ. Injectable fibrin scaffold improves cell transplant survival, reduces infarct expansion, and induces neovasculature formation in ischemic myocardium. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(3):654-60.
35. Kundu S. Silk biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: Elsevier; 2014.
36. Eschenhagen T, Reichenspurner H, Zimmermann WH. Tissue-Engineered Cardiovascular Products. In: Langer R, Vacanti J, editors. Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition). Boston: Academic Press; 2014. p. 1745-64.
37. Lu T, Li Y, Chen T. Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. International journal of nanomedicine. 2013;8:337.
38. Liu C, Xia Z, Czernuszka J. Design and development of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. Chemical Engineering Research and Design. 2007;85(7):1051-64.
39. Rajabi-Zeleti S, Jalili-Firoozinezhad S, Azarnia M, Khayyatan F, Vahdat S, Nikeghbalian S, et al. The behavior of cardiac progenitor cells on macroporous pericardium-derived scaffolds. Biomaterials. 2014;35(3):970-82.
40. Chen Q-Z, Harding SE, Ali NN, Lyon AR, Boccaccini AR. Biomaterials in cardiac tissue engineering: ten years of research survey. Materials Science and Engineering: R: Reports. 2008;59(1):1-37.
41. Joanne P, Kitsara M, Boitard S-E, Naemetalla H, Vanneaux V, Pernot M, et al. Nanofibrous clinical-grade collagen scaffolds seeded with human cardiomyocytes induces cardiac remodeling in dilated cardiomyopathy. Biomaterials. 2016;80:157-68.
42. Chimenti I, Rizzitelli G, Gaetani R, Angelini F, Ionta V, Forte E, et al. Human cardiosphere-seeded gelatin and collagen scaffolds as cardiogenic engineered bioconstructs. Biomaterials. 2011;32(35):9271-81.
43. Yeong WY, Sudarmadji N, Yu HY, Chua CK, Leong KF, Venkatraman SS, et al. Porous polycaprolactone scaffold for cardiac tissue engineering fabricated by selective laser sintering. Acta Biomaterialia. 2010;6(6):2028-34.
44. Baheiraei N, Yeganeh H, Ai J, Gharibi R, Azami M, Faghihi F. Synthesis, characterization and antioxidant activity of a novel electroactive and biodegradable polyurethane for cardiac tissue engineering application. Materials Science and Engineering: C. 2014;44:24-37.
45. DeQuach JA, Yuan SH, Goldstein LS, Christman KL. Decellularized porcine brain matrix for cell culture and tissue engineering scaffolds. Tissue Engineering Part A. 2011;17(21-22):2583-92.
46. Lee AY, Mahler N, Best C, Lee Y-U, Breuer CK. Regenerative implants for cardiovascular tissue engineering. Translational Research. 2014;163(4):321-41.
47. Ott HC, Matthiesen TS, Goh S-K, Black LD, Kren SM, Netoff TI, et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. Nature medicine. 2008;14(2):213-21.
48. Kucukgul C, Ozler B, Karakas HE, Gozuacik D, Koc B. 3D hybrid bioprinting of macrovascular structures. Procedia Engineering. 2013;59:183-92.
49. Masuda S, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Cell sheet

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

engineering for heart tissue repair. Advanced drug delivery reviews. 2008;60(2):277-85.

50. Shimizu T, Yamato M, Isoi Y, Akutsu T, Setomaru T, Abe K, et al. Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces. Circulation research. 2002;90(3):e40-e8.

51. Jana S, Lerman A. Bioprinting a cardiac valve. Biotechnology Advances. 2015;33(8):1503-21.

52. Zhang YS, Arneri A, Bersini S, Shin S-R, Zhu K, Goli-Malekabadi Z, et al. Bioprinting 3D microfibrous scaffolds for engineering endothelialized myocardium and heart-on-a-chip. Biomaterials. 2016;110:45-59.

53. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Lichtenberg SR, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. The Lancet. 2004;364(9429):141-8.

54. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction. Circulation. 2006;113(10):1287-94.

55. Ruan W, Pan C-Z, Huang G-Q, Li Y-L, Ge J-B, Shu X-H. Assessment of left ventricular segmental function after autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with acute myocardial infarction by tissue tracking and strain imaging. Chinese medical journal. 2005;118(14):1175-81.

56. Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal. Nature Reviews Cardiology. 2010;7(4):204-15.

57. Karantalis V, DiFede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, Zambrano JP, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells Produce Concordant Improvements in Regional Function, Tissue Perfusion, and Fibrotic Burden When Administered to Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) Trial. 2014;114(8):1302-10.

58. Loffredo FS, Steinhauser ML, Gannon J, Lee RT. Bone marrow-derived cell therapy stimulates endogenous cardiomyocyte progenitors and promotes cardiac repair. Cell stem cell. 2011;8(4):389-98.

59. Gnecchi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. Nature medicine. 2005;11(4):367-8.

60. Han J, Kim B, Shin J-Y, Ryu S, Noh M, Woo J, et al. Iron oxide nanoparticle-mediated development of cellular gap junction crosstalk to improve mesenchymal stem cells' therapeutic efficacy for myocardial infarction. ACS nano. 2015;9(3):2805-19.

61. Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. The Lancet. 2011;378(9806):1847-57.

62. Bolli R, Chugh A, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Effect of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: interim results of the SCIPIO trial up to 2 years after therapy. Circulation. 2012;126(23):2784.

63.Ahmadi H, Farahani MM, Kouhkan A, Moazzami K, Fazeli R, Sadeghian H, et al. Five-year follow-up of the local autologous transplantation of CD133+ enriched bone marrow cells in patients with myocardial infarction. Archives of Iranian medicine. 2012;15(1):32.

64. Ahmadi H, Baharvand H, Ashtiani SK, Soleimani M, Sadeghian H, Ardekani JM, et al. Safety analysis and improved cardiac function following local autologous transplantation of CD133+ enriched bone marrow cells after myocardial infarction. Current neurovascular research. 2007;4(3):153-60.

65. Namiri M, Baharvand H, Aghdami N. Methods for isolation of bone marrow stem cells: comparative analysis. Cell. 2011;12(4):439-46.

66. Nassiri SM, Khaki Z, Soleimani M, Ahmadi SH, Jahanzad I, Rabbani S, et al. The similar effect of transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells with or without prior differentiation induction in experimental myocardial infarction. Journal of biomedical science. 2007;14(6):745-55.

67. Nassiri SM, Ahmadi SH, Khaki Z, Soleimani M, Jahanzad I, Rabbani S, et al. Comparison between transepicardial cell transplantations: autologous undifferentiated versus differentiated marrow mesenchymal stem cells. The Journal of Tehran University Heart Center. 2007;2(1):25-30.

68. Salarifar M, Moghaddam KA, Kassaian SE, Alidoosti M, Zeinali AMH, Sadeghian H, et al. Stem cell transplantation in patients with acute myocardial infarction: A single center registry. The Journal of Tehran University Heart Center. 2007;2(4):201-6.

69. Turner L, Knoepfler P. Selling stem cells in the USA: assessing the direct-to-consumer industry. Cell Stem Cell. 2016;19(2):154-7.

70. Broughton KM, Sussman MA. Empowering Adult Stem Cells for Myocardial Regeneration V2.0: success in small steps. Success in Small Steps. 2016;118(5):867-80.

71. Konishi A, Sakushima K, Isobe S, Sato D. First approval of regenerative medical products under the PMD act in Japan. Cell stem cell. 2016;18(4):434-5.

72. McCabe C, Sipp D. Undertested and overpriced: Japan issues first conditional approval of stem cell product. Cell stem cell. 2016;18(4):436-7.

73. Admedus Company. CardioCel® is the first in a portfolio of tissue products being developed by Admedus using its proprietary ADAPT® tissue engineering process. 2018 [cited 2018 Aug 11]. Available from: https://www.admedus.com/solutions/adapt/cardiocel/.

74. Pharmicell Company. Cellgram-AMI is the world's first stem cell drug 2018 [cited 2018 Aug 11]. Available from: http://www.pharmicell.com/eng/biz/medicine_cellgram.html.

75. Furth ME, Atala A. Tissue Engineering: Future PerspectivesRobert. In: Langer R, Vacanti J, editors. Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition). Boston: Academic Press; 2014. p. 83-123.

76. Mehta A, Shim W. Cardiac stem cell therapy: stemness or commitment? Cell transplantation. 2013;22(1):1-14.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]