

# رویکردهای درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای نارسایی قلبی

وحیده ضیغمیان<sup>۱</sup>، مهدیه جعفری ندوشن<sup>۱</sup>، مرضیه لطفی<sup>۱\*</sup>

## مقاله مروری

**مقدمه:** نارسایی قلبی یک بیماری قلبی-عروقی شایع و یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است که سیستم‌های مراقبت بهداشتی را به‌طور فزاینده‌ای تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. با وجود شیوع فزاینده این بیماری، درمان‌های دارویی و غیردارویی فعلی عمدتاً بر مدیریت علائم تمرکز دارند و نمی‌توانند آسیب‌های زمینه‌ای را ترمیم کنند. لذا با توجه به میزان بالای مرگ و میر، کشف رویکردهای درمانی نوآورانه که بتوانند علل زمینه‌ای را هدف قرار داده و عملکرد طبیعی قلب را بازیابی کنند، ضروری است. در این میان درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی به دلیل توانایی خودتجدیدی و تمایز به دودمان و بافت‌های سلولی متعدد، اثرات تعدیل‌کننده ایمنی و ضدفیبروتیک به عنوان کاندیدهای امیدبخش در درمان نارسایی قلبی پدیدار شده‌اند. این مطالعه به بررسی انواع سلول‌های مورد استفاده، پتانسیل درمانی آنها و چالش‌های پیش‌رو که بر نتایج درمانی سلول‌های بنیادی و هم‌چنین ملاحظات اخلاقی و ایمنی تأثیر می‌گذارند، می‌پردازد.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از سلول‌های بنیادی می‌تواند در درمان بیماری‌های قلبی موثر باشد.

**واژه‌های کلیدی:** نارسایی قلبی، پزشکی بازساختی، سلول‌های بنیادی، سلول درمانی

**ارجاع:** ضیغمیان وحیده، جعفری ندوشن مهدیه، لطفی مرضیه. رویکردهای درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای نارسایی قلبی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۶): ۹۱۰۵-۹۰۸۴.

۱- گروه پزشکی مولکولی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۲۵۳۰۱۲۰، پست الکترونیکی: marzeih.lotfi@gmail.com، صندوق پستی: ۸۹۱۶۹۷۸۴۷۷

حیوانی، به مراحل پیشرفته ارزیابی بالینی در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی پیشرفت کرده است (۱۲). هدف این مطالعه بحث در مورد کاربرد سلول‌های بنیادی و پتانسیل درمانی آن‌ها برای درمان نارسایی قلبی، مکانیسم عمل، چالش‌های پیش‌رو و چشم‌انداز آتی به عنوان رویکرد امیدوارکننده در درمان نارسایی قلبی است.

**روش‌شناسی:** در مطالعه حاضر، جمع‌آوری داده‌های اولیه امکان‌پذیر نیست. تنها داده‌های ثانویه با استفاده از جستجوی جامع ادبیات از پایگاه‌های داده معتبر، از جمله PubMed، ScienceDirect، Web of Science و Google Scholar گردآوری گردید. علاوه بر این، منابع واقعی مانند ClinicalTrials.gov برای تأیید داده‌های کارآزمایی بالینی و سایر اطلاعات مهم مورد استفاده قرار گرفت. جستجو با استفاده از ترکیبی از کلمات کلیدی مرتبط و عبارات MeSH انجام شد. کلمات کلیدی شامل «نارسایی قلبی»، «سلول‌درمانی»، «پزشکی بازساختی»، «سلول‌های بنیادی»، «درمان»، «کارآزمایی‌های بالینی»، «ترمیم بافت قلبی» و اصطلاحات مرتبط بود. پس از حذف موارد تکراری، مقالات بر اساس عنوان و چکیده غربالگری شدند و سپس با بررسی متن کامل توسط محقق برای واجد شرایط بودن ارزیابی شدند. معیارهای ورود شامل مطالعات منتشر شده به زبان انگلیسی در ۱۰ سال گذشته بود. مقالات بر اساس ارتباط آن‌ها با درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای درمان نارسایی قلبی انتخاب شدند و شامل تحقیقات اصلی و کارآزمایی‌های بالینی بودند. معیارهای خروج شامل مطالعاتی بود که به موضوع مرتبط نبودند، از جمله مطالعات غیرمرتبط با درمان با سلول‌های بنیادی یا مطالعاتی که بر سایر بیماری‌های قلبی متمرکز شده بودند.

**سلول‌های بنیادی به عنوان یک درمان امیدوارکننده:** با توجه به توانایی‌ها و مکانیسم‌های عمل متفاوت سلول‌های بنیادی، انتخاب نوع سلول‌های بنیادی برای کاربرد در پزشکی بازساختی، حائز اهمیت است (۳). در مطالعات بالینی بر روی بیماری‌های قلبی عروقی، محققان بیشتر از سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPCs)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)،

نارسایی قلبی (HF) یک بیماری قلبی عروقی شایع و ناتوان‌کننده است که تقریباً ۶۴ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). این بیماری هم‌چنین یکی از شایع‌ترین علل بستری شدن در بیمارستان است (۲) که با کاهش توانایی بطن برای دریافت یا خارج کردن مقادیر کافی خون و در نتیجه پرفیوژن ضعیف بافت‌های محیطی مشخص می‌شود و اغلب باعث مرگ ناگهانی قلبی یا نارسایی اندام به دلیل عوارض ناشی از هیپوپرفیوژن می‌گردد (۳). علت اولیه نارسایی قلبی، بیماری عروق کرونر و ایسکمی میوکارد است (۴)، اما سایر عوامل خطر اصلی برای ایجاد نارسایی قلبی طیفی از عوامل زمینه‌ای شامل دیابت شیرین، چاقی، فشار خون بالا، انفارکتوس قلبی میوکارد (MI)، سابقه خانوادگی و بیماری‌های مزمن ریوی می‌باشد (۵،۶). در این میان شایع‌ترین علت نارسایی قلبی، MI است که منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب، آسیب سلول‌های میوکارد به دلیل ایسکمی طولانی‌مدت و تشکیل بافت اسکار فیبروتیک می‌شود (۷،۸). علاوه بر این، آپوپتوز، کاردیومیوسیت و رگ‌زایی دلایل مهمی برای پیشرفت HF هستند (۹). علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه در تشخیص، مدیریت و درمان‌های دارویی و غیردارویی، نارسایی قلبی همچنان با مرگ و میر بالایی همراه است (۱۰) و با نرخ مرگ و میر ۵ ساله ۵۰٪-۲۵٪ پس از تشخیص، توسعه گزینه‌های درمانی موثرتر و جدیدتر ضروری می‌باشد (۳). در جست‌وجو برای رویکردهای درمانی نوآورانه، درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی به‌عنوان نامزدهای امیدوارکننده ظاهر شده‌اند که رویکردی اساساً متفاوت از درمان‌های مرسوم که عمدتاً بر مدیریت علائم تمرکز دارند را نشان می‌دهند. در چند دهه اخیر، سلول‌های بنیادی به دلیل ویژگی‌های مفید متعددی که دارند، از جمله ظرفیت قابل‌توجه‌شان برای خودنوسازی و تمایز به انواع سلول‌ها، توجه محققان را در جستجوی استراتژی‌های نوآورانه برای درمان نارسایی قلبی به خود جلب کرده‌اند (۱۱). در حال حاضر، درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی، پس از مطالعات وسیع آزمایشگاهی در مدل‌های

استفاده می‌کنند (۱۳). ویژگی‌های انواع مختلف سلول‌های بنیادی و هم‌چنین برخی از کارآزمایی‌های بالینی برجسته انسانی به ترتیب در جدول ۱ و جدول ۲ خلاصه شده است.

میوبلاست‌های اسکلتی (SMs)، سلول‌های پیش‌ساز/بنیادی قلب (CPCs/CSCs)، کاردیومیوسیت‌های مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی انسان (hESC-CMs) و کاردیومیوسیت‌های مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسان (hiPSC-CMs)

جدول ۱: ویژگی‌های انواع مختلف سلول‌های بنیادی مورد استفاده برای بازسازی قلب

انواع سلول‌ها	مزایا	معایب	مرجع
ESC	تمایز و خود نوسازی پرتوان آسان برای تولید خطوط سلولی ادغام الکترومغناطیسی در میوکارد میزبان منشاء کلونال	مسائل اخلاقی فقط پیوند آلوژنیک تشکیل تراتوم ناپایداری ژنومی عدم در دسترس بودن رد ایمونولوژیک	(۱۴،۱۵)
MSC	پیوند آلوژنیک و اتولوگ برداشت آسان ترشح پاراکرین فاکتورهای تروفیک تمایز مستقیم به انواع سلول‌های قلبی دلخواه کاهش خطر آریتموژنیک پروفایل ایمنی مثبت	ظرفیت خودبازسازی محدودتر پیری سریع‌تر از سایر سلول‌های بنیادی در کشت طولانی‌مدت	(۱۵،۱۶)
CSCs	پیوند اتولوگ چند توان ایمنی در آزمایشات بالینی خطر کم تومورزایی دوره کشت کوتاه (هفته‌ها) برای تولید CM	محدودیت سلولی به دست آمده از بیوپسی‌های تهاجمی میوکارد هزینه تکثیر آزمایشگاهی بالا خصوصیات سلولی ناکافی پیرشدن سریع‌تر استخر سلول‌های بنیادی	(۱۵،۱۶)
EPC	به راحتی در حرکتند موجود در خون محیطی ضروری برای نئواسکولوژنز.	کم جمعیت دارای خاصیت ناهمگن کاهش تعدادشان در تحرک قلبی عروقی	(۱۶)
SM	دستیابی راحت از بیوپسی عضله انعطاف‌پذیری کافی تمایز دودمان غیر میوسیتی کاهش خطر رد ایمنی پیوند اتولوگ مقاومت در برابر ایسکمی توانایی تکثیر بالا نگرانی‌های اخلاقی پایین خطر کم تومورزایی	عدم تمایز کاردیومیوسیت‌ها خطر آریتمی بطنی درصد پایین بقای طولانی‌مدت روش جداسازی تهاجمی	(۱۷،۱۸)
IPSC	تمایز پرتوان و خود نوسازی پیوند آلوژنیک نگرانی‌های اخلاقی پایین دسترسی راحت به بافت منبع تولید آسان ظرفیت میوکاردیوژنیک قوی	تشکیل تراتوم رد ایمونولوژیک عدم تمایز به سلول‌های بالغ فناوری محدود و پیرایش ژنوم بی‌ثباتی ژنومی احتمالی آزمایش نشده در محیط بالینی	(۱۵،۱۹)

جدول ۲: کارآزمایی‌های بالینی درمان با سلول‌های بنیادی در نارسایی قلبی (۲۰۲۴-۲۰۱۴).

مرجع	نتایج منفی	نتایج مثبت	طرح مطالعه	نام مطالعه/فاز	نوع سلول
(۲۰)	حجم نمونه محدود برای ارزیابی ایمنی قطعی، اثرات متغیر بر نتایج بالینی، عدم بهبودی در شاخص LVEF، LVESV، ظرفیت عملکردی یا نقص پرفیوژن میوکارد	بدون عوارض جانبی جدی، درمان ۳۰ روزه، بهبود در نمره کیفیت زندگی مینه سوتا (MLHF)	کارآزمایی تصادفی شده، دوسوکور و کنترل شده با دارونما	TAC-HFT / فاز I و II	MSCs /BMMCs اتولوگ
(۲۱)	عدم تاثیر بر عملکرد جهانی LV و علائم بالینی؛ بهبود عملکرد ناحیه‌ای میوکارد فقط در بیماران مبتلا به انفارکتوس خلفی	بهبود بخشی جهشی بطن چپ و افزایش پرفیوژن بافت انفارکتوس؛ بهبود اسکار	دوسوکور، تصادفی و کنترل شده با دارونما	/Cardio133 فاز I و II	CD133+ BMC
(۲۲)	-	افزایش قابل توجه در LVEF، کیفیت زندگی، و کاهش NT-proBNP	تصادفی‌سازی شده و کنترل شده با دارونما	REGENER /ATE-DCM فاز II	ترکیبی از سیتوکین BMPC و G-CSF اتولوگ
(۲۳)	-	بهبود ناچیز غیر قابل توجه در LVEF؛ بهبود شاخص نجات میوکارد	کارآزمایی تصادفی کنترل شده دوسوکور	REGENER /ATE-AMI فاز II	BMCهای اتولوگ
(۲۴)	هیچ تفاوتی در حجم LVEF یا LV وجود نداشت.	کاهش کسر جهشی ناشی از کاردیومیوپاتی اتساع ایسکمیک؛ بهبود MACE (مرگ، بستری شدن قلبی، HF حاد جبران نشده)	مطالعه تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما،	ixCELL- /DCM فاز IIb	ixmyelocel-T (بخش خاصی از BM-MNC های اتولوگ حاوی MSC و ماکروفاژها)
(۲۵)	یک بیمار گروه سلول قلبی و ۹ بیمار گروه شم دچار مرگ ناگهانی قلبی شدند.	کاهش LVSEV و LVEDV؛ بروز کمتر قابل توجهی از مرگ‌های در بیماران تحت درمان با سلول‌های قلبی در مقایسه با گروه کنترل و در نتیجه تایید ایمنی بالینی	کارآزمایی بالینی آینده‌نگر، چندملیتی، تصادفی، دوسوکور، شاهددار، کنترل شده توسط بیمار و ارزیاب	/CHART-1 فاز II	BM-MSC اتولوگ
(۲۶)	تفاوتی در مرگ و میر، پذیرش HF، آریتمی یا بدخیمی بین دو گروه وجود نداشت.	بهبود کسر جهشی، عملکرد بطن چپ، وضعیت عملکردی و کیفیت زندگی؛ عدم ایجاد عارضه جانبی	تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما	RIMECARD / فاز I و II	UC-MSc
(۲۷)	آلویمونیزاسیون بالینی خاموش در سه بیمار، فوت یک بیمار پس از ۲۲ ماه بر اثر نارسایی قلبی	افزایش حرکت سیستولیک بخش‌های تحت درمان با سلول؛ عدم تشخیص تومور و آریتمی در طول پیگیری؛ امکان پذیری تولید سلول‌های پیش‌ساز کاردیومیوسیت مشتق از hESC با استانداردهای بالینی و ترکیب آن‌ها با داربست مهندسی بافت	آینده نگر، تک مرکزی	/ESCORT فاز I	سلول‌های پیش‌ساز کاردیومیوسیت مشتق شده از hESCs
(۲۸)	عدم بهبود عملکرد بطن چپ یا کاهش اندازه اسکار	بهبود کیفیت زندگی	طرح تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما، چند مرکزی، چند درمانی و تطبیقی	CONCERT- /HF فاز II	MSC- c-kit+

۳۱-	ضد فیبروتیک نیستند و تغییری در اندازه اسکار مشاهده نشد. (۲۹)	کاهش قابل توجهی در سطوح NT-proBNP, LVEDV, LVESV و کاهش فشار محیطی سگمنتال؛ ایمنی قابل قبول	کارآزمایی دوسوکور تصادفی، کنترل شده با دارونما (چند مرکزی)	ALLSTAR / فاز II	CDC
۳۲)	هیچ عارضه جانبی شناسایی نشد. (۳۲)	بهبود پیشرونده LVESV و توده میوکاردها، کاهش بستری شدن در بیمارستان به دلیل آنژین	طرح تصادفی شده، دوسوکور و کنترل شده با دارونما	MSC-HF / فاز II	BM-ASC اتولوگ
۳۳)	هیچ عارضه جانبی کوتاه‌مدت/میان‌مدتی مشاهده نشد	بهبود در LVEF و کاهش اندازه ناحیه آسیب‌دیده میوکاردها؛ کاهش NT-proBNP؛ کاهش میوکاردها نکروزه	تصادفی کنترل‌شده، آینده‌نگر، چند مرکزی، تک‌کور و سه بازویی	HUC-HEART / فاز II و I	HUC-MSCs / BM-MNCs اتولوگ
۳۴)	عدم تأثیر بر عملکرد یا ساختار بطن چپ؛ عدم تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در LVEF، حجم LV، اندازه اسکار و ظرفیت عملکردی	کمترین عوارض قلبی مرتبط با HF؛ بهبود کیفیت زندگی	تصادفی شده، دوسوکور، چند مرکزی، کنترل‌شده با دارونما	CONCERT- / فاز II HF	BM-ASC اتولوگ / c-kit + CPC
۳۵)	عدم ترمیم عملکرد قلبی یا بهبود علائم بالینی؛ عدم تغییر در آزمون راه رفتن ۶ دقیقه‌ای، NT-proBNP، پروتئین واکنشی C یا کیفیت زندگی در سال اول در هیچ گروهی	تغییر LVESV؛ عدم رخداد هیچ گونه عارضه جانبی شدید مرتبط با دارو	تصادفی‌سازی شده، چند مرکزی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما	SCIENCE / فاز II Trial	CSCC_ASCs
۳۶)	هیچ عارضه جانبی شناسایی نشد. (۳۶)	افزایش LVEF، به ویژه در بیماران مبتلا به التهاب؛ کاهش کلی عوارض جانبی اصلی قلبی (از جمله مرگ، انفارکتوس میوکاردها و سکته مغزی)؛ تغییر محیط التهابی در قلب و عروق پس از فعال شدن سلول‌ها توسط سیتوکین‌های بافت موضعی	تصادفی، دوسوکور، چند مرکزی شاهددار	DREAM- / فاز III HF	MPCs

اختصارات: BMSCs: سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان؛ MSC: سلول‌های بنیادی مزانشیمی؛ BMC: سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان؛ G-CSF: فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت؛ BMPC: سلول پیش‌ساز مغز استخوان بالغ؛ UC-MSC: سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف؛ hESC: سلول‌های بنیادی جنینی انسانی؛ CDC: سلول بنیادی مشتق از کاردیوسفرا؛ CSCC\_ASCs: سلول‌های استرومایی مزانشیمی مشتق از بافت چربی؛ MPCs: سلول‌های پیش‌ساز مزانشیمی؛ HUC-MSCs: سلول‌های استرومایی مزانشیمی مشتق از بند ناف انسانی؛ LVESV: حجم انتهای سیستولیک بطن چپ؛ LVEDV: حجم انتهای دیاستولیک بطن چپ؛ LVEF: کسر جهشی بطن چپ؛ LV: بطن چپ؛ NT-proB: پپتید ناترپوریتیک نوع N ترمینال pro-B؛ MACE: عوارض جانبی عمده قلبی عروقی؛ HF: نارسایی قلبی

درمان نارسایی قلبی به خود جلب کرده‌اند (۱۱). با این حال منبع جنینی ESC‌های انسانی، برخی از ملاحظات اخلاقی را به دلیل استفاده از جنین برای تولید ESC برانگیخت (۳۸). در واقع فرآیند ایجاد یک خط ESC انسانی شامل استخراج توده سلولی داخلی از بلاستوسیست در مرحله ۷-۵ روز است و این امر می‌تواند جنین را از بین ببرد (۳). علاوه بر این مسائل ایمنی و شواهد مبنی بر تشکیل تراتوم - نوعی تومور - به دنبال تزریق

سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs): سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) به دلیل توانایی‌شان در تکثیر نامحدود و تمایز به سلول‌های هر سه لایه زایی، کاندیدهای امیدوارکننده‌ای برای درمان بیماری‌های قلبی هستند (۳۷). این سلول‌ها به دلیل ارائه مزایایی مانند ویژگی، انعطاف‌پذیری و قدرت بالا برای بازسازی قلب و توانایی جایگزینی بافت آسیب دیده قلب با سلول‌های عضله قلب سالم و عملکردی توجه زیادی را برای

درمانی آلوژنیک باشد (۴۵). این سلول‌ها به دلیل توانایی‌شان برای تمایز مزانشیمی به رده‌های استئوسیت‌ها، سلول‌های چربی، کندروسیت‌ها، میوسیت‌ها، کاردیومیوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، میوفیبروبلاست، سلول‌های اپیتلیال، نورون‌ها (۴۶،۴۷) و سلول‌های شبه اندوتلیال ظرفیت بازسازی بالایی دارند (۴۸). ایمنی‌زایی مطلوب به دلیل بیان متوسط مولکول اصلی سازگاری بافتی کلاس I (MHCI)، عدم بیان کمپلکس اصلی سازگاری بافتی II (MHC II) و خواص تعدیل‌کننده ایمنی (۵۱-۴۹)، سهولت جداسازی و نگهداری، پتانسیل گسترش *ex vivo*، توانایی‌شان در ترشح طیف وسیعی از فاکتورهای رشد موثر در بازسازی بافت (۵۲) و هم‌چنین کمترین تمایل به تشکیل تراتوم، سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به کاندیدای مطلوبی برای مطالعات بالینی تبدیل نموده است (۵۳). گفته می‌شود به دلیل اثرات ضد التهابی و پیش التهابی (۵۴-۵۶) اثرات ضد آپوپتوتیک، آنژیوژنیک، ضد فیبروتیک (۵۷-۵۸) و ترشح اگزوزوم‌های غنی شده از mRNA، miRNAها، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد (۵۹)، درمان با MSC ممکن است در بیماری‌های قلبی مفید باشد. پتانسیل آنتی‌آپوپتوتیک قوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مربوط به کاهش بیان سیستئین-اسپارتیک اسید پروتئاز-۳ (Caspase-3)، افزایش بیان ژن لنفوم ۲ سلول B (BCL-2)، سورویوین و HIF-1 می‌باشد. این اثر به‌ویژه در شرایط هیپوکسیک تشدید می‌شود (۶۰). ظرفیت رگزایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مرتبط با ترشح فاکتورهای پاراکرین مختلف در مسیرهای بازسازی بافت، از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد سلول‌های کبدی (HGF) و فاکتور رشد تبدیل‌کننده  $TGF-\beta$  است که به رگزایی و ترمیم بافت کمک می‌کنند (۶۱،۶۲). آن‌ها هم‌چنین مولکول‌های سرکوبگر ایمنی مانند IL-10، پروستاگلاندین E2 (PGE2)، فاکتور تحریک‌کننده کلنی ماکروفاژها و فاکتور نکروز تومور (TNF) را آزاد می‌کنند (۶۳-۶۵) که به جلوگیری از پاسخ ایمنی نامطلوب در میوکارد ایسکمیک کمک می‌کند و در نتیجه بافت را ترمیم می‌نماید (۴).

ESCها، کاربرد آنها را محدود نموده است (۳۹). علی‌رغم این چالش‌ها، ESCها یک رویکرد امیدوارکننده برای تحقیق باقی مانده‌اند و تلاش‌ها برای کشف پتانسیل آن‌ها در عین رسیدگی به نگرانی‌های اخلاقی ادامه دارد (۱۱).

سلول‌های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان (BMDSCs): BMDSCها یکی از شناخته شده‌ترین انواع سلول‌ها در درمان بیماری‌های قلبی عروقی تا به امروز بوده‌اند (۳). مغز استخوان محل اولیه تولید سلول‌های خونی و حاوی اکثر سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز خونساز (HSPCs) است (۴۰). هرچند، پیشرفت‌های اخیر پتانسیل آن را به عنوان منبعی غنی از سلول‌های بنیادی غیرخونساز با نوید درمانی در نارسایی قلبی نشان داده است. در این دسته، چندین زیرگروه از سلول‌ها به عنوان کاندیدهای درمانی امیدبخش ظاهر شده‌اند (۱۱). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سلول‌های تک هسته‌ای اتولوگ مغز استخوان (BMMNCs) پتانسیل بهبود عملکرد قلب را از طریق رگزایی و بازسازی مستقیم میوکارد دارند (۴۱). شواهد نشان می‌دهد این سلول‌ها فاکتورهایی نظیر VEGF و HGF آزاد می‌کنند (۴۲) که می‌توانند تکثیر سلولی و رگزایی را تحریک کنند، پاسخ التهابی را تعدیل کنند و حفاظت از بافت ایسکمیک را تقویت کنند (۴۳). مزیت اصلی این سلول‌ها، جمع‌آوری راحت آنها از مغز استخوان بیمار بدون نگرانی از پس‌زدن سیستم ایمنی (۱۱)، ایمن بودن و عدم تغییر ویژگی‌های بیولوژیکی در هنگام جداسازی می‌باشد (۳).

سلول‌های پیش‌ساز خالص شده، مانند سلول‌های  $CD34^+$  و  $CD133^+$ ، زیرمجموعه‌های تخصصی‌تری را در مغز استخوان تشکیل می‌دهند که پتانسیل بازسازی بالاتر و نتایج امیدوارکننده‌ای را در مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند (۱۱).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs): MSCها، سلول‌های چند توان مشتق شده از منابعی مانند مغز استخوان، بافت چربی، پالپ دندان و خون بند ناف هستند که پتانسیل درمانی قابل‌توجهی را در درمان نارسایی قلبی نشان داده‌اند (۴۴). امروزه جداسازی آن‌ها از خون محیطی نیز امکان‌پذیر شده است که به‌نظر می‌رسد منبعی امیدوارکننده برای سلول

نئوواسکولاریزاسیون، رسوب ماتریکس خارج سلولی و تشکیل ریزم محیط قلبی باعث ترمیم قلب پس از MI شوند (۷۴). در این رابطه، فاکتورهای نظیر فاکتور ۱ ناشی از هیپوکسی (HIF-1)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، پروتئین SHH و فاکتور ۱ آلفا مشتق از سلول استرومایی (SDF-1 $\alpha$ ) که در هیپوکسی به میزان قابل توجهی آزاد می‌گردند، نقش اساسی در فعال‌سازی و مهاجرت EPC ایفا می‌کنند (۷۴،۷۵). پس از مهاجرت EPC، آن‌ها می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال بالغ که دارای خواص رگ‌زایی و عروقی بسیار زیادی هستند، تمایز پیدا کنند (۷۵). علاوه بر این، EPCها ممکن است به دلیل بیان NO سنتز اندوتلیالی (eNOS)، قادر به تنظیم وضعیت اتساع عروقی باشند (۷۶). در مطالعات بالینی، کاربرد EPC بیشتر در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر مورد بررسی قرار گرفته است. به نظر می‌رسد این روش درمانی عملی، ایمن و بسیار کارآمد در پیشگیری از عوارض ناشی از انفارکتوس حاد میوکارد باشد. تزریق EPC ممکن است بازسازی مضر پس از انفارکتوس را با افزایش نئوواسکولاریزاسیون کاهش دهد (۶۰).

**سلول‌های بنیادی قلبی (CSCs):** در قلب بالغ، یک سلول c-kit+ خود تجدید شونده برای اولین بار توسط Beltrami و همکاران کشف شد. این سلول‌ها از احیای بافت‌های آسیب دیده پشتیبانی می‌کنند و می‌توانند به سلول‌های کاردیومیوسیت، سلول‌های ماهیچه صاف و سلول‌های اندوتلیال تمایز یابند (۷۷،۱۶). CSCها چند توان بوده و در نیچ‌های میوکارد قلب تقسیم و تمایز می‌یابند. وجه تمایز آن‌ها با سلول‌های خونساز، آنتی‌ژن‌های سطح سلولی یعنی Sc $\alpha$ -1 و MDR1 و c-kit می‌باشد. سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان نیز در حال مهاجرت c-kit را نشان می‌دهند اما KDR، CD31 یا CD45 را نشان نمی‌دهند، و بدین وسیله از CSCها متمایز می‌گردند (۷۲،۷۸). قدرت تمایز این سلول‌ها به انواع مختلف سلول‌های قلبی، آن‌ها را کاندیدای ایده‌آلی برای بازسازی بافت آسیب‌دیده قلب نموده است. فراتر از تمایز، آن‌ها همچنین نقش مهمی در ترشح سیتوکین‌ها و آزادسازی

فعالیت چندین متالوپروتئیناز (MMP)، به ویژه MMP-2، MMP-9، MMP-14 (۶۶) و در نتیجه کاهش قابل توجه رسوب ایاف کلاژن مرتبط می‌باشد. علاوه بر این، از آنجایی که رسوب کلاژن باعث کاهش آزادسازی VEGF می‌شود، اثر ضد فیبروتیک ممکن است رگ‌زایی را تحریک کند (۶۰). تاکنون، اثرات سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر بیماری‌های قلبی عروقی به‌طور گسترده در مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج آنها حاکی از قابلیت درمانی این سلول‌ها می‌باشد (۶۷). کارآزمایی MSC-HF اولین مطالعه کنترل شده با دارونما بود که در بیماران با نارسایی قلبی مزمن انجام شد و نتایج نشان داد تزریق عضلانی MSC اتولوگ، ایمن است، عملکرد میوکارد را بهبود می‌بخشد و پذیرش در بیمارستان را کاهش می‌دهد (۶۸،۶۹). در حال حاضر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی از مغز استخوان و بند ناف بیشترین استفاده را برای درمان بیماری‌های قلب دارند و پس از آن سلول‌های مشتق از بافت چربی (۷۰). تحقیقات کنونی با هدف اصلاح انتخاب سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر اساس ویژگی‌هایی مانند قابلیت‌های تعدیل‌کننده ایمنی و پتانسیل رگ‌زایی، و همچنین بررسی رژیم‌های دوز بهینه، زمان‌بندی تجویز و راه‌های تحویل برای به حداکثر رساندن اثربخشی درمانی این سلول‌ها در حال انجام می‌باشد (۱۱).

**سلول‌های پیش ساز اندوتلیال (EPCs):** سلول‌های در حال گردش مشتق از مغز استخوان هستند که با بیان آنتی‌ژن‌های سطحی CD133، CD34 و گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ۲ (VEGFR-2) مشخص می‌گردند (۷۱). مهم‌ترین مزیت آن‌ها این است که می‌توانند به‌صورت غیرتهاجمی از خون وریدی محیطی تامین شوند (۶۰). نشان داده شده است که تجویز فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیت (G-CSF) تعداد EPCها را در گردش خون افزایش می‌دهد، و امکان بسیج و جمع‌آوری ایمن و موثر EPC از خون را فراهم می‌کند (۷۲). نتایج مطالعات نشان می‌دهند که EPCها در محافظت از عروق، بازیابی اندوتلیوم ناکارآمد و آسیب دیده، ترویج رگ‌زایی و تنظیم هموستاز عروقی نقش دارند (۷۳) و می‌توانند از طریق تنظیم پاسخ‌های ایمنی،

به فنوتیپ ضد التهابی M2 تغییر دهند و شرایط مطلوب را برای ترمیم بافت تضمین نمایند. CDCها هم‌چنین با کاهش جذب نوتروفیل، یک اثر سرکوب کننده ایمنی اعمال می‌کنند (۸۵). بر اساس مطالعات تجربی، درمان با CDC ممکن است مزایای بسیار زیادی را در درمان بیماری‌های قلبی عروقی به همراه داشته باشد. با این حال، از آنجایی که روش نسبتاً جدیدی است، داده‌های مربوط به استفاده از آن محدود می‌باشد. تا به امروز، پتانسیل بازسازی CDCها بیشتر در بیماران مبتلا به بیماری‌های اسکیمیک قلبی مورد بررسی قرار گرفته است (۶۰).

**میوبلاست‌های اسکلتی (SM):** میوبلاست‌های اسکلتی (SM)، سلول‌های مشتق از سلول‌های پیش‌ساز ماهیچه‌های اسکلتی (سلول‌های ماهواره‌ای) با ظرفیت بازسازی هستند (۱۵). این سلول‌ها اولین نوع سلولی بودند که هم در آزمایشات پیش‌بالینی و هم در آزمایشات بالینی برای بیماری‌های قلبی مورد آزمایش قرار گرفتند و نتایج حاکی از پتانسیل بالای آن‌ها در بهبود عملکرد قلب می‌باشد (۸۶، ۸۷). استفاده از میوبلاست‌های اسکلتی برای بازسازی قلب به دلیل جداسازی ساده و منبع اتولوگ آنها، تکثیر سریع در شرایط آزمایشگاهی، مقاومت در برابر شرایط اسکیمیک، ظرفیت میوزنیک و خطر کم تومورزایی است (۸۸، ۸۹). اثر درمانی میوبلاست‌ها ممکن است به تولید عوامل محرک رگ‌زایی و یا تحرک سلول‌های بنیادی نسبت داده می‌شود؛ مانند VEGF، HGF و SDF-1 (۹۰). علی‌رغم پتانسیل درمانی و مزایای متعددشان، چالش‌هایی در زمینه استفاده از این سلول‌ها وجود دارد، از جمله؛ یکپارچگی عملکردی با بافت قلبی موجود، و هم‌چنین نگرانی‌های مربوط به آریتمی، پاسخ‌های ایمنی، بقای محدود سلول‌های پیوندی، و تشکیل بالقوه بافت اسکار (۱۱). به همین دلیل تمرکز بر میوبلاست‌های اسکلتی برای درمان بیماری‌های قلبی کاهش یافته است (۸۸، ۹۱).

**سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs):** این سلول‌ها برای اولین بار در سال ۲۰۰۶ توسط یاماناکا و همکارانش از فیبروبلاست‌ها تولید شدند. محققان به‌وسیله برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک بالغ با استفاده از چهار فاکتور رونویسی

اگزوزوم‌هایی دارند که سیستم ایمنی و ریزمحیط قلبی را تعدیل می‌کنند (۱۱). کارآزمایی‌های بالینی مانند کارآزمایی C-CURE و کارآزمایی CHART-1، ایمنی و اثربخشی درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی قلبی را در بیماران نارسای قلبی بررسی کرده‌اند، و پیشرفت‌های قابل‌توجهی در عملکرد قلب نشان داده‌اند (۷۹، ۲۵). هر دو این کارآزمایی‌ها نشان می‌دهند که درمان با سلول‌های بنیادی ایمن است و این پتانسیل را دارد که مزایای طولانی‌مدتی را برای عملکرد قلب در مبتلا به نارسای قلبی، ارائه دهد (۳).

**سلول‌های بنیادی مشتق از کاردیوسفر (CDCs):** کاردیوسفرها یک جمعیت سلولی ناهمگن هستند که از کشت ریزنمونه‌های بیوپسی قلب به‌دست می‌آیند (۴۳). مرکز آن‌ها از CSCها و میوفیبروبلاست‌ها که توسط سلول‌های پشتیبان تمایز یافته، مانند عضلات صاف عروق و سلول‌های اندوتلیال احاطه گردیده است، تشکیل شده است. لایه بیرونی، سلول‌های بنیادی را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند و برای حفظ توانایی خودتجدیدی آن‌ها بسیار مهم است (۸۰). آن‌ها می‌توانند به عنوان سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز بالغ عمل کنند و توانایی تمایز به میوسیت‌ها و سلول‌های عروقی را در مدل‌های موشی نشان داده‌اند (۴۲). عمدتاً با آزاد کردن فاکتورهای پاراکرین و اگزوزوم‌هایی که آپوپتوز سلولی را مهار می‌کنند و رگ‌زایی و تکثیر کاردیومیوسیت را تقویت می‌کنند، به ترمیم قلب کمک می‌کنند (۸۱). یکی از مهم‌ترین این عوامل، اگزوزوم‌های حاوی miRNA-146a و پروتئین پلازما مرتبط با بارداری (pregnancy-associated plasma (PAPP-A protein-A) هستند که فعالیت ضد آپوپتوزی قوی دارند (۸۲). این سلول‌ها مشابه MSCها، می‌توانند با آزادسازی VEGF و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) رگ‌زایی را افزایش دهند (۸۳). اثرات آنتی‌فیبروتیک آن‌ها به تولید اندوگلین که باعث مهار TGF- $\beta$  می‌گردد، نسبت داده می‌شود (۸۴). علاوه بر این گفته می‌شود که آنها خواص تعدیل‌کننده ایمنی دارند و می‌توانند فنوتیپ پیش‌التهابی ماکروفاژ M1 که سیتوکین‌هایی مانند IL-1، TNF- $\alpha$  و IL-6 را ترشح می‌کند

بالینی این سلول‌ها با محدودیت‌ها جدی مواجه می‌باشد و برای اطمینان از ترجمه بالینی موفق، پرداختن به چالش‌های مرتبط با استفاده از iPSCها، مانند خطر تشکیل تراتوم، هزینه بالای تولید (۱۰۳) و کنترل کیفی دقیق برای دسترسی ایمن و کارآمد به iPSCها ضروری می‌باشد (۱۰۴).

#### محدودیت‌ها و چالش‌های استفاده از سلول‌های بنیادی:

اگرچه پروفایل ایمنی سلول درمانی رضایت‌بخش به نظر می‌رسد اما اثربخشی کلی درمان با سلول‌های بنیادی در بهترین حالت، متوسط است. اگر بخواهیم رژیم درمانی سلول‌های بنیادی را در آینده بهینه کنیم، درک بسیاری از عواملی که در حال حاضر اثربخشی درمان را محدود می‌کنند، حیاتی است (۳).

#### نوع سلول: در حال حاضر، هیچ اتفاق نظری در مورد بهترین

منبع و نوع سلول مناسب برای بازسازی قلب وجود ندارد (۶۹). یک سلول بنیادی ایده‌آل می‌تواند خواص انقباضی و الکتروفیزیولوژیکی، پتانسیل تکثیر، پیوند و زنده ماندن در یک ناحیه ایسکمیک و توانایی القای یک اثر پاراکرین برای تحریک بازسازی درون‌زای قلب را داشته باشد، اگرچه هیچ نوع سلول بنیادی همه موارد را برآورده نکرده است (۱۰۵). همچنین نگرانی‌های مربوط به کاربرد بالینی برخی از انواع سلول‌های بالینی چندتوان شامل خطر تشکیل تراتوم و رد ایمنی بدن پس از پیوند نیز موضوع قابل توجهی می‌باشد (۱۰۶). تاکنون، MSCها به دلیل سهولت جداسازی همراه با ظرفیت تکثیر آزمایشگاهی، پتانسیل تمایز چند توان، ایمونوزنیسیته پایین و پتانسیل پاراکرینی، در کارآزمایی‌ها مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند. هرچند موضوع ناهمگونی بین سلول‌های BM-MNC و MSC تحقیقات را به سمت جستجوی جمعیت سلول‌های بنیادی خالص‌تر برای افزایش پتانسیل ترمیمی بیشتر سوق داده است (۶۹). علاوه بر این استراتژی‌هایی شامل تکنیک‌های حذف ژن و اصلاح ژن (۱۰۶) برای افزایش مناسب بودن سلول‌های بنیادی برای پیوند، تضمین ایمنی و سازگاری و همچنین توسعه استراتژی‌های درمانی شخصی‌سازی شده استفاده شده است (۸۸).

**بقای سلول‌های بنیادی پیوندی در داخل بدن:** علاوه بر کشمکش‌های مرتبط با شناسایی و انتخاب سلول‌های بنیادی،

شامل Sox2, Klf4, Oct3/4, c-Myc و سلول‌های سوماتیک تمایز یافته پرتوان را القا کردند (۹۲،۹۳). با توسعه سریع تحقیقات در حوزه این کشف نوآورانه، به‌دست آوردن iPSCها تقریباً از هر نوع سلول سوماتیک بالغ، حتی از سلول‌هایی که به روشی کم‌تهاجمی از منابع سلولی به راحتی در دسترس هستند، از جمله لنفوسیت‌های T خون محیطی، سلول‌های لوله‌ای کلیوی از نمونه‌های ادرار و کراتینوسیت‌ها از فولیکول‌های مو، امکان‌پذیر شد (۹۴،۹۵). بر خلاف هم‌تایان جنینی خود، iPSCها به دلیل در دسترس بودن و پذیرش اخلاقی، برای مدل‌سازی بیماری و غربالگری دارو بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۹۶). iPSCها دارای مزیت منحصربه‌فردی هستند که می‌توانند به‌صورت کاملاً کنترل شده و گام به گام متمایز شوند. این به محققان اجازه می‌دهد تا پیش‌سازهای خاص دودمانی مانند سلول‌های پیش‌ساز قلبی (CPC) را ایجاد کنند (۳). به‌طور کلی نتایج حاکی از این است که iPSCها پتانسیل بیش از حدی برای بازسازی قلب دارند و کاردیومیوسیت‌های مشتق شده از آنها ویژگی‌های عملی سلول‌های قلبی مانند انقباض، ضربان خودبه‌خود و بیان کانال یونی دارند (۱۵)، که به این معنی است که بیوپسی برای تولید CSC در آینده ضروری نخواهد بود. این می‌تواند به‌ویژه در شرایط مرتبط با از دست دادن میوسیت (به عنوان مثال، سندرم حاد کرونری) برای معکوس کردن یا ترمیم آسیب قلبی مفید باشد (۶۰). iPSCها همچنین می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال شبه شریانی که مقادیر زیادی NO تولید می‌کنند تمایز پیدا کنند، که نشان‌دهنده کاربرد احتمالی آنها در نارسایی قلبی است (۹۷،۹۸). با این‌حال، آنالیزهای عملکردی کاردیومیوسیت‌های مشتق شده از iPSC نشان داده است که این سلول‌ها نابالغ هستند و بیشتر به کاردیومیوسیت‌های جنینی مربوط می‌شوند تا به قلب بالغ، که این یکی از چالش‌های مهم برای کاربرد این سلول‌ها است (۹۹،۱۰۰). همچنین، مطالعات مختلف ناپایداری‌های ژنومی را در خطوط iPSC توصیف کردند که ناشی از تغییرات از قبل موجود در سلول‌های بالغ والدین یا جهش‌هایی است که در طول فرآیند برنامه‌ریزی مجدد و زمان کشت اتفاق می‌افتد (۱۰۱،۱۰۲). به همین دلیل کاربردهای

کارآزمایی بالینی مشخص شده است که دوز پایین‌تر موثرتر از دوز بالاتر می‌باشد (۶۹).

**مسیر تزریق:** پیوند تعداد کافی سلول به ناحیه مورد نظر میوکارد و دستیابی به حداکثر ماندگاری سلول‌ها در این ناحیه هدف اولیه هر استراتژی تحویل سلول است (۹۱). از سوی دیگر تحویل سلولی موفقیت آمیز به توانایی سلول‌ها برای مهاجرت به ناحیه هدف مناسب، پتانسیل پیوند و توانایی آن‌ها برای عملکرد همزمان با ریتم طبیعی قلب بدون تداخل بستگی دارد. چندین روش تزریق به صورت پیش بالینی مورد مطالعه قرار گرفته است، از جمله: تزریق داخل میوکارد (Intramyocardial injection) (IM)، درون کرونری ((Intracoronary (IC)، داخل وریدی ((Intravenous (IV)، سینوس داخل کرونری رتروگرا (Retrograde intracoronary sinus) (۱۰۹) و اخیراً مهندسی بافت و استفاده از ساختارهای سه بعدی (D3). تزریق IM به نوبه خود دارای ۳ استراتژی، ترانس کرونری (Transcoronary)، تزریق اپیکاردیال (Trans Epicardial injection (TEPI) و ترانس اندوکارد (Trans endocardial injection (TENDO) می‌باشد (۱۱۰). هرکدام از این روش‌ها، دارای مزایا و معایب خاص خود می‌باشند که نیاز به توجه ویژه دارد (جدول ۳).

**ویژگی‌های بیمار:** در بین بیماران از نظر بیماری‌های زمینه‌ای، عوامل خطر، سبک زندگی و ساختارهای ژنومی تفاوت‌هایی وجود دارد. در حال حاضر، مشخص نیست که کدام نوع از افراد از درمان با سلول‌های بنیادی بیشتر سود می‌برند (۴۲). اما به طور کلی گفته می‌شود، سن، فشارخون بالا، استعمال دخانیات، دیابت، داروها و وضعیت سلامت روان، همگی نقش کلیدی در موفقیت سلول درمانی ایفا می‌کنند و بر کیفیت سلول و واکنش گیرنده به سلول‌های پیوندی تأثیر می‌گذارند (۶۹). همچنین ممکن است درجه بیماری قلبی در بیمار بر اثربخشی سلول درمانی تأثیر بگذارد (۳).

**عوارض جانبی خاص:** بررسی عوارض جانبی خاص گزارش شده در چندین مطالعه، بینش‌های ارزشمندی را در مورد پروفایل‌های ایمنی درمان‌های قلبی مبتنی بر سلول ارائه می‌کند و بر اهمیت هوشیاری و مدیریت پیشگیرانه عوارض احتمالی

اطمینان از بقای طولانی‌تر و پیوند سلول‌های بنیادی در میوکارد ایسکمیک یکی دیگر از چالش‌های مهم است. برخی از عوامل اصلی مرگ سلولی در میوکارد ایسکمیک شامل کاهش عرضه خون، افزایش استرس اکسیداتیو و افزایش التهاب در میوکارد است. بنابراین افزایش بقای سلول‌های بنیادی در عضله قلب آسیب دیده، به وسیله مهار مسیرهای مرگ سلولی، و افزایش بیان پروتئین‌های بقای سلولی ممکن است برای ترجمه بالینی آن‌ها مهم باشد (۱۰۷). در حال حاضر برخی اصلاحات ژنتیکی سلول‌های بنیادی برای افزایش ترشح ژن‌های حامی بقا به منظور بهبود بقای سلول‌های بنیادی در قلب انجام شده است (۴).

**زمان و دوز بهینه:** در مورد زمان دقیق تجویز سلول‌ها، فرض بر این است که هر چه فاصله زمانی بین آسیب میوکارد و تجویز سلول‌های بنیادی بیشتر باشد، کارایی درمانی کمتر می‌شود. لذا زمان تزریق یک مانع چالش برانگیز برای درمان نارسایی قلبی است (۳). از سوی دیگر، بهینه‌سازی دوز سلول‌های بنیادی برای پیوند بسیار مهم است. با توجه به اینکه تعداد سلول‌های مختلف می‌تواند منجر به نتایج نهایی متفاوتی بر اساس نوع سلول و اندام پیوند گردد، تعداد سلول‌های پیوند شده باید قبل از سازگاری بالینی درمان با سلول‌های بنیادی بهینه شود (۴). هرچند دوز ایده‌آل سلول‌های بنیادی برای دستیابی به یک اثر درمانی هنوز مورد تایید واقع نشده است (۳). در این زمینه عوامل متعددی باید در نظر گرفته شوند، از جمله توده میوکارد از دست رفته و تکثیر احتمالی سلول‌های باقی مانده (۱۰۸). به طور متوسط، ۱ میلیارد کاردیومیوسیت پس از انفارکتوس میوکارد از بین می‌رود. مطالعات تغییرات زیادی را در دوزهای سلولی نشان می‌دهند- از  $1 \times 10^6$  تا  $2 \times 10^8$  سلول برای بیماران تجویز می‌شود- که این میزان تجویز شده بسیار کمتر از سلول‌های از دست رفته پس از آسیب میوکارد است. بر همین اساس شواهد نشان می‌دهد که اگر هدف بازسازی میوکارد آسیب دیده باشد، نیاز به دوزهای بیشتری از سلول‌ها می‌باشد. با این حال، دوزهای زیادی از سلول‌ها ممکن است باعث تجمع سلولی شده و خطر آریتمی را افزایش دهند (۳). نکته جالب توجه این است که در چندین

که در این حوزه مطرح می‌شود عبارتند از: رضایت آگاهانه و آسیب‌پذیری بیمار، ایمنی و اثربخشی، دسترسی نابرابر، سوالات اخلاقی در مورد سود بردن از بافت‌ها و سلول‌های انسانی (۱۱).

تاکید می‌نماید. برخی عوارض جانبی مشاهده شده در مطالعات درمانیت آثرژیک و بثورات پوستی، تاکی‌کاردی بطنی بود که بر لزوم نظارت کامل و مداخله پزشکی برای پرداختن به عوارض بالقوه مرتبط با این درمان‌ها تاکید می‌کند. چندین نگرانی دیگر

جدول ۳: مزایا و معایب مسیرهای تحویل سلول‌های بنیادی به قلب آسیب دیده

روش تحویل	شیوه اجرا	نتایج مثبت	نتایج منفی	مرجع
تزریق داخل میوکارد (IM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ترانس‌اندوکاردیال (TENDO): مسیر مبتنی بر کاتتر و تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی از طریق اندوکارد به میوکارد با استفاده از نقشه‌برداری الکترومکانیکی (EMM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• امکان تزریق داخل میوکارد سلول‌ها در ناحیه مورد نظر قلب</li> <li>• شناسایی دقیق و تمایز بافت‌های انفارکتوس شده و سالم</li> <li>• میوکارد به‌خصوص با TENDO با استفاده از نقشه‌برداری الکترومکانیکی (EMM)</li> <li>• تضمین تامین خون کافی برای سلول‌ها و حفظ بقای آن‌ها</li> <li>• مناسب برای دزهای سلولی زیاد</li> <li>• بالاترین میزان احتباس سلولی، و پیوند سلول‌های بنیادی در ناحیه تعیین شده</li> <li>• پتانسیل بالای عضلانی شدن مجدد و در نتیجه مناسب برای درمان تحت حاد و مزمن</li> <li>• TENDO کمتر از TEPI تهاجمی است</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• یک تکنیک تهاجمی‌تر، به‌ویژه TEPI که به‌صورت ادجوانت به بای‌پس عروق کرونر (CABG) انجام می‌شود.</li> <li>• پروآریتموژنیک</li> <li>• سوراخ شدن بالقوه میوکارد با TEPI و در نتیجه آمبولیزاسیون سیستمیک، آسیب عروقی، آریتمی و طولانی شدن زمان بهبودی</li> <li>• تحویل سلولی مکرر به دلیل دوره‌های نقاهت طولانی‌تر با TEPI امکان‌پذیر نیست</li> </ul>	(۱۱۴-۱۰۹، ۳)
انفوزیون داخل کرونری (IC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تزریق مبتنی بر کاتتر سلول‌های بنیادی به شریان کرونر</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• کمتر تهاجمی و ایمنی بالا</li> <li>• قابلیت دستکاری در تحویل سلولی</li> <li>• برتری کلی در بهبود پارامترهای بالینی، عملکردی و بیوشیمیایی، نسبت به سایر روش‌ها</li> <li>• افزایش نرخ بقای سلولی به دلیل محتوای غنی اکسیژن و مواد مغذی در گردش خون کرونر</li> <li>• آسیب کمتر به میوکارد و امکان توزیع یکنواخت‌تر سلول‌ها در ناحیه مورد نظر</li> <li>• دارای اثرات پاراکرین و حداقل التهاب پس از پیوند</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• شستشوی سریع و احتباس اندک سلول‌ها در قلب</li> <li>• نامناسب برای سلول‌های با اندازه بزرگ مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی به جهت انسداد شریان‌های کرونر، ایسکمی و مرگ سلول‌های میوکارد</li> <li>• نامناسب برای عضلانی‌سازی مجدد به دلیل حداقل ماندگاری سلولی</li> <li>• نامناسب برای دوزهای بالای سلول‌ها، به‌ویژه کاردیومیوسیت‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی به دلیل انسداد بسترهای میکروواسکولار و در نتیجه رخداد ایسکمی</li> </ul>	(۱۱۴-۱۱۳، ۱۱۱، ۱۰۹)

<p>(۳،۱۱۱-۱۱۵)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• اثربخشی محدود به دلیل تعداد کم سلول‌هایی که به محل هدف می‌رسند و نرخ احتباس سلولی پایین</li> <li>• پیوند و احتباس ضعیف سلول</li> <li>• به دام افتادن اکثر سلول‌ها در ریه</li> <li>• حذف توسط سلول‌های فاگوسیتی</li> <li>• در سیستم رتیکولواندوتلیال</li> <li>• جداسازی سلولی در اندام‌های غیر هدف</li> <li>• سرعت پایین رسیدن سلول‌ها به قلب</li> <li>• نیاز به دستکاری سلول‌های اهدا کننده برای افزایش تروپیسزم میوکاردا</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ساده و غیرتهاجمی</li> <li>• پارامترهای ایمنی مثبت</li> <li>• اثرات ضد التهابی و تعدیل کننده ایمنی قابل تحمل</li> <li>• واجد شرایط بودن برای تجویز دوز چندگانه/تکرار</li> </ul>	<p>تزریق سلول‌ها به منبع خون وریدی و استفاده از سیگنال‌های جذب فیزیولوژیکی برای بازگشت سلول به محل میوکاردا آسیب دیده</p> <p>انفوزیون داخل وریدی (IV)</p>
<p>(۱۱۰،۳)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• کارآمدی کمتر</li> <li>• میزان احتباس سلول به میزان قابل توجهی پایین تر است</li> <li>• مشکلات ایمنی مرتبط با آن در مقایسه با تزریق IC بیشتر است.</li> <li>• پیچ خوردگی ورید کرونر مانع پیمایش در وریدهای کرونر می‌شود.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• می تواند به عنوان روش مستقل انجام شود</li> <li>• برای بیماران مبتلا به انسداد عروق کرونر مفید و برای CABG نامناسب است</li> </ul>	<p>• تزریق با استفاده از کاتتر تک/دوبالون از طریق سینوس کرونری، همراه با نقشه برداری تشریحی ورید سینوس کرونری</p> <p>• انفوزیون ورید کرونر رتروگراد</p>
<p>(۱۱۰،۳)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تغییر سایز، سمیت و ضخامت آن‌ها</li> <li>• امکان رد پیوند، تشکیل ترانوم و آریتمی</li> <li>• خطر آمبولیزاسیون</li> <li>• ایمنی و کارایی به خوبی ثابت نشده است.</li> <li>• موفقیت بالینی محدود به دلیل سلول زدایی غیر دقیق و غیرقابل تکرار</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• بهبود تحویل سلولی، پیوند و بقا</li> <li>• استفاده از مواد طبیعی (ژلاتین، ماتریزل، کلاژن، آلژینات) یا مصنوعی</li> <li>• افزایش چسبندگی سلولی و به حداقل رساندن از دست دادن سلول</li> <li>• نرخ‌های بالاتر احتباس سلول</li> </ul>	<p>• مهندسی بافت (تحویل مبتنی بر پیچ/داربست)</p> <p>• کشت سلول‌های بنیادی در محیط‌های سه بعدی و تزریق از طریق کاتتر به بافت آسیب دیده قلب</p>

چالش‌های مرتبط با کاربرد سلول‌های بنیادی ترجمه این پیشرفت‌ها به عمل بالینی نیازمند یک رویکرد دقیق و سیستماتیک دارد و تلاش‌های تحقیقاتی آینده باید در جهت بهینه‌سازی جنبه‌های مختلف درمان‌های مبتنی بر این سلول‌ها باشد. این مستلزم بررسی مجموعه متنوعی از انواع سلول‌های بنیادی، مانند سلول‌های پیش‌ساز قلبی یا سلول‌های اصلاح‌شده ژنتیکی است، تا مشخص شود کدام‌یک از آنها بیشترین تأثیر را در درمان دارد. افزایش اثربخشی و ایمنی درمان همچنان در اولویت است و مطالعات بالینی بیشتر برای تعیین اثربخشی و ایمنی درمان با سلول‌های بنیادی، تعیین دوز مناسب و ایجاد

### نتیجه‌گیری

نارسایی قلبی یک نگرانی بهداشت جهانی است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. با این وجود در حال حاضر هیچ گزینه درمانی مناسبی برای آن وجود ندارد و کماکان نرخ مرگ و میر آن بالا می‌باشد، لذا نیاز به رویکردهای درمانی نوآورانه پیش از پیش احساس می‌گردد. درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی به دلیل ویژگی‌ها و مزایایی متعددی که دارند به‌عنوان نامزدهای امیدوارکننده‌ای برای درمان نارسایی قلبی پدیدار شده‌اند و نتایج امیدوارکننده‌ای از چندین مطالعه بالینی و تجربی وجود دارد. با این حال، به دلیل

نگرانی‌های اخلاقی پیرامون کاربرد این سلول‌ها باید مورد توجه قرار گیرد و تلاش‌ها برای کاهش هزینه و توسعه دسترسی یکسان به درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای جمعیت وسیع‌تر نیز امری ضروری می‌باشد.

### مشارکت نویسندگان مروری

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

دستورالعمل‌های درمان بالینی خاص، استفاده از پزشکی شخصی و درمان‌های ترکیبی بسیار مهم است. فن‌آوری‌های ویرایش ژنتیکی می‌توانند در خط مقدم قرار گیرند که به محققین اجازه می‌دهند تا خواص درمانی سلول‌های بنیادی را تقویت کنند. مطالعات هم‌چنین باید تلاش خود را به ابداع تکنیک‌های جدید تحویل، مانند داربست‌های مهندسی بافت پیشرفته یا روش‌های کم‌تهاجمی، برای افزایش دقت و پیوند سلول‌های بنیادی در قلب اختصاص دهند. علاوه بر این

### References:

- 1-Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. *Global Burden of Heart Failure: A Comprehensive and Updated Review of Epidemiology*. Cardiovasc Res 2023; 118(17): 3272-287.
- 2-Zehnder AR, Pedrosa Carrasco AJ, Etkind SN. *Factors Associated with Hospitalisations of Patients with Chronic Heart Failure Approaching the End of Life: A Systematic Review*. Palliat Med 2022; 36(10): 1452-68.
- 3-Rheault-Henry M, White I, Grover D, Atoui R. *Stem Cell Therapy for Heart Failure: Medical Breakthrough, or Dead End?* World J Stem Cells 2021; 13(4): 236-59.
- 4-Gill JK, Rehsia SK, Verma E, Sareen N, Dhingra S. *Stem Cell Therapy for Cardiac Regeneration: Past, Present, and Future*. Can J Physiol Pharmacol 2024; 102(3): 161-79.
- 5-Tanai E, Frantz S. *Pathophysiology of Heart Failure*. Compr Physiol 2015; 6(1): 187-214.
- 6-McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). with The Special Contribution of The Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail 2022; 24(1): 4-131.
- 7-Mouton AJ, Rivera OJ, Lindsey ML. *Myocardial Infarction Remodeling that Progresses to Heart Failure: A Signaling Misunderstanding*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2018; 315(1): H71-H79
- 8-Cahill TJ, Kharbanda RK. *Heart Failure after Myocardial Infarction in the Era of Primary Percutaneous Coronary Intervention: Mechanisms, Incidence and Identification of Patients at Risk*. World J Cardiol 2017; 9(5): 407-415.
- 9-Pan Y, Wu W, Jiang X, Liu Y. *Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes In Cardiovascular And Cerebrovascular Diseases: From Mechanisms To Therapy*. Biomed Pharmacother 2023; 163: 114817.
- 10-Smadja DM. *Stem Cell Therapy, Artificial Heart or Xenotransplantation: What will be New*

- “Regenerative” Strategies in Heart Failure during the Next Decade?** *Stem Cell Rev Rep.* 2023; 19(3): 694-99.
- 11-**Olatunji G, Kokori E, Yusuf I, Ayanleke E, Damilare O, Afolabi S, et al. *Stem Cell-Based Therapies for Heart Failure Management: A Narrative Review of Current Evidence and Future Perspectives.* *Heart Failure Reviews* 2024; 29(3): 573-98.
- 12-**Kalou Y, Al-Khani AM, Haider KH. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for Heart Failure Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Heart Lung Circ* 2023; 32(7): 870-80.
- 13-**Guo R, Morimatsu M, Feng T, Lan F, Chang D, Wan F, et al. *Stem Cell-Derived Cell Sheet Transplantation for Heart Tissue Repair in Myocardial Infarction.* *Stem Cell Research & Therapy* 2020; 11(1): 19.
- 14-**Banerjee MN, Bolli R, Hare JM. *Clinical Studies of Cell Therapy in Cardiovascular Medicine: Recent Developments and Future Directions.* *Cir Res* 2018; 123(2): 266-87.
- 15-**Rikhtegar R, Pezeshkian M, Dolati S, Safaie N, Rad AA, Mahdipour M, et al. *Stem Cells as Therapy for Heart Disease: Ipscs, Escs, Cscs, and Skeletal Myoblasts.* *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 304-13.
- 16-**Mahmud S, Alam S, Emon NU, Boby UH, Ahmed F, Monjur-Al-Hossain ASM, et al. *Opportunities and Challenges in Stem Cell Therapy in Cardiovascular Diseases: Position Standing in 2022.* *Saudi Pharm J* 2022; 30(9): 1360-71.
- 17-**Jalal S, Dastidar S, Tedesco FS. *Advanced Models of Human Skeletal Muscle Differentiation, Development and Disease: Three-Dimensional Cultures, Organoids and Beyond.* *Curr Opin Cell Biol* 2021; 73: 92-104
- 18-**Araki K, Miyagawa S, Kawamura T, Ishii R, Watabe T, Harada A, et al. *Autologous Skeletal Myoblast Patch Implantation Prevents the Deterioration of Myocardial Ischemia and Right Heart Dysfunction in a Pressure-Overloaded Right Heart Porcine Model.* *Plos one* 2021; 16(2): e0247381.
- 19-**Youssef AA, Ross EG, Bolli R, Pepine CJ, Leeper NJ, Yang PC. *The Promise and Challenge of Induced Pluripotent Stem Cells for Cardiovascular Applications.* *JACC Basic Transl Sci.* 2016; 1(6): 510-23.
- 20-**Heldman AW, DiFede DL, Fishman JE, Zambrano JP, Trachtenberg BH, Karantalis V, et al. *Transendocardial Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Bone Marrow Cells for Ischemic Cardiomyopathy: The TAC-HFT Randomized Trial.* *JAMA* 2014; 311(1): 62-73.
- 21-**Nasseri BA, Ebell W, Dandel M, Kukucka M, Gebker R, Doltra A, et al. *Autologous CD133+ Bone Marrow Cells and Bypass Grafting for Regeneration of Ischaemic Myocardium: The Cardio133 Trial.* *Eur Heart J* 2014; 35(19): 1263-74.
- 22-**Hamshere S, Arnous S, Choudhury T, Choudry F, Mozid A, Yeo C, et al. *Randomized Trial of Combination Cytokine and Adult Autologous Bone Marrow Progenitor Cell Administration in Patients with Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy: The REGENERATE-DCM Clinical Trial.* *Eur Heart J* 2015; 36(44): 3061-9.

- 23-Choudry F, Hamshere S, Saunders N, Veerapen J, Bavnbek K, Knight C, et al. *A Randomized Double-Blind Control Study of Early Intra-Coronary autologous Bone Marrow Cell Infusion in Acute Myocardial Infarction: The REGENERATE-AMI Clinical Trial*. Eur heart J 2016; 37(3): 256-63.
- 24-Patel AN, Henry TD, Quyyumi AA, Schaer GL, Anderson RD, Toma C, et al. *Ixmyelocel-T for Patients with Ischaemic Heart Failure: A Prospective Randomised Double-Blind Trial*. Lancet 2016; 387(10036): 2412-21.
- 25-Bartunek J, Terzic A, Davison BA, Filippatos GS, Radovanovic S, Beleslin B, et al. *Cardiopoietic Cell Therapy for Advanced Ischaemic Heart Failure: Results at 39 Weeks of the Prospective, Randomized, Double Blind, Sham-Controlled CHART-1 Clinical Trial*. Eur Heart J 2017; 38(9): 648-60.
- 26-Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Goset C, et al. *Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients with Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy])*. Circ Res 2017; 121(10): 1192-204.
- 27-Menasché P, Vanneau V, Hagege A, Bel A, Cholley B, Parouchev A, et al. *Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction*. J Am College of Cardiol 2018; 71(4): 429-38.
- 28-Bolli R, Hare JM, March KL, Pepine CJ, Willerson JT, Perin EC, et al. *Rationale and Design of the CONCERT-HF Trial (Combination of Mesenchymal and C-Kit+ Cardiac Stem Cells as Regenerative Therapy for Heart Failure)*. Circ Res 2018; 122(12): 1703-15.
- 29-Makkar RR, Kereiakes DJ, Aguirre F, Kowalchuk G, Chakravarty T, Malliaras K, et al. *Intracoronary Allogeneic Heart Stem Cells to Achieve Myocardial Regeneration (ALLSTAR): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial*. Eur Heart J 2020; 41(36): 3451-58.
- 30-Chakravarty T, Makkar RR, Ascheim DD, Traverse JH, Schatz R, DeMaria A, et al. *Allogeneic Heart Stem Cells to Achieve Myocardial Regeneration (ALLSTAR) Trial: Rationale and Design*. Cell Transp 2017; 26(2): 205-14.
- 31-Ostovaneh MR, Makkar RR, Ambale-Venkatesh B, Ascheim D, Chakravarty T, Henry TD, et al. *Effect of Cardiosphere-Derived Cells on Segmental Myocardial Function after Myocardial Infarction: ALLSTAR Randomised Clinical Trial*. Open Heart 2021; 8(2): e001614.
- 32-Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, Helqvist S, Kofoed KF, Haack-Sørensen M, et al. *Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Patients with Ischaemic Heart Failure: Final 4-Year Follow-Up of the MSC-HF Trial*. Eur J Heart Failure 2020; 22(5): 884-92.
- 33-Ulus AT, Mungan C, Kurtoglu M, Celikkan FT, Akyol M, Sucu M, et al. *Intramyocardial Transplantation of Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in Chronic Ischemic Cardiomyopathy: A Controlled, Randomized*

- Clinical Trial (HUC-HEART Trial)*. Int J Stem Cells 2020; 13(3): 364-76.
- 34-Bolli R, Mitrani RD, Hare JM, Pepine CJ, Perin EC, Willerson JT, et al. *A Phase II Study of Autologous Mesenchymal Stromal Cells and C-Kit Positive Cardiac Cells, Alone or in Combination, in Patients with Ischaemic Heart Failure: The CCTRN CONCERT- HF Trial*. Eur J Heart Fail 2021; 23(4): 661-74.
- 35-Qayyum AA, van Klarenbosch B, Frljak S, Cerar A, Poglajen G, Traxler- Weidenauer D, et al. *Effect of Allogeneic Adipose Tissue - Derived Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Chronic Ischaemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction–The SCIENCE Trial*. Eur J Heart Fail 2023; 25(4): 576-87
- 36-Perin EC, Borow KM, Henry TD, Mendelsohn FO, Miller LW, Swiggum E, et al. *Randomized Trial of Targeted Transendocardial Mesenchymal Precursor Cell Therapy in Patients with Heart Failure*. J American College of Cardiology 2023; 81(9): 849-63.
- 37-Nair N, Gongora E. *Stem Cell Therapy in Heart Failure: Where Do We Stand Today?* Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020; 1866(4): 165489.
- 38-Glicksman MA. *Induced Pluripotent Stem Cells: The Most Versatile Source For Stem Cell Therapy*. Clin ther 2018; 40(7): 1060-5.
- 39-Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. *Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy*. Int J Med Sci 2018; 15(1): 36-45.
- 40-Mende N, Laurenti E. *Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Outside the Bone Marrow: Where, When, and Why*. Exp Hematol 2021; 104: 9-16
- 41-Hu S, Liu S, Zheng Z, Yuan X, Li L, Lu M, et al. *Isolated Coronary Artery Bypass Graft Combined With Bone Marrow Mononuclear Cells Delivered Through A Graft Vessel for Patients with Previous Myocardial Infarction and Chronic Heart Failure: A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial*. J Am Coll Cardiol 2011; 57(24): 2409-15.
- 42-Chowdhury MA, Zhang JJ, Chen WCW. *Stem Cell Therapy For Heart Failure in the Clinics: New Perspectives in the Era of Precision Medicine and Artificial Intelligence*. Front Physiol 2024; 14: 1344885.
- 43-Kasai-Brunswick TH, Carvalho AB, de Carvalho ACC. *Stem Cell Therapies in Cardiac Diseases: Current Status and Future Possibilities*. World J Stem Cells 2021; 13(9): 1231-47.
- 44-Nasser MI, Qi X, Zhu S, He Y, Zhao M, Guo H, et al. *Current Situation and Future of Stem Cells in Cardiovascular Medicine*. Biomed Pharmacother 2020; 132: 110813.
- 45-Dabiri S, Derakhshani A, Vahidi R, Farsinejad A. *Peripheral Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells: Growth Factor-Free Isolation, Molecular Characterization And Differentiation*. Iran J Pathol 2018; 13(4): 461-66.
- 46-Visweswaran M, Pohl S, Arfuso F, Newsholme P, Dillely R, Pervaiz S, et al. *Multi-Lineage Differentiation of Mesenchymal Stem Cells–To Wnt, or Not Wnt*. Int J Biochem Cell Biol 2015; 68: 139-47

- 47-Lappin T, Cheng T. *An Urgent Need for Standardization of Stem Cells and Stem Cell-Derived Products Toward Clinical Applications*. Stem Cells Transl Med 2021; 10 Suppl 2(Suppl 2): S1-S3.
- 48-Cannella V, Piccione G, Altomare R, Marino A, Di Marco P, Russotto L, et al. *Differentiation and Characterization of Rat Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells Into Endothelial-Like Cells*. Anat Histol Embryol 2018; 47(1): 11-20.
- 49-Yu H, Lu K, Zhu J, Wang Ja. *Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Diseases*. Br Med Bull 2017;121(1): 135-54.
- 50-Bolli R, Solankhi M, Tang X-L, Kahlon A. *Cell Therapy in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Review and Emerging Concepts*. Cardiovasc Res 2022; 118(4): 951-76.
- 51-Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. *Mesenchymal Stem Cells: Immune Evasive, Not Immune Privileged*. Nat Biotechnol 2014; 32(3): 252-60.
- 52-Heathman TRJ, Rafiq QA, Chan AKC, Coopman K, Nienow AW, Kara B, et al. *Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells from Multiple Donors and the Implications for Large Scale Bioprocess Development*. Biochem Engineering Journal 2016; 108: 14-23.
- 53-Neri S. *Genetic Stability of Mesenchymal Stromal Cells for Regenerative Medicine Applications: A Fundamental Biosafety Aspect*. Int J Mol Sci 2019; 20(10): 2406.
- 54-Bartosh TJ, Ylostalo JH. *Preparation of Anti-Inflammatory Mesenchymal Stem/Precursor Cells (Mscs) Through Sphere Formation Using Hanging-Drop Culture Technique*. Curr Protoc Stem Cell Biol 2014; 28: 2B.6.1-2B.6.23
- 55-Golpanian S, Wolf A, Hatzistergos KE, Hare JM. *Rebuilding The Damaged Heart: Mesenchymal Stem Cells, Cell-Based Therapy, and Engineered Heart Tissue*. Physiol Rev 2016; 96(3): 1127-68.
- 56-White SJ, Chong JJH. *Mesenchymal Stem Cells in Cardiac Repair: Effects on Myocytes, Vasculature, and Fibroblasts*. Clin Ther 2020; 42(10): 1880-91.
- 57-Guo Y, Yu Y, Hu S, Chen Y, Shen Z. *The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cardiovascular Diseases*. Cell Death & Disease 2020; 11(5): 349.
- 58-Wysoczynki M, Khan A, Bolli R. *New Paradigms in Cell Therapy: Repeated Dosing, Intravenous Delivery, Immunomodulatory Actions, and New Cell Types*. Circ Res 2018; 123(2): 138-58.
- 59-Bian D, Wu Y, Song G, Azizi R, Zamani A. *The Application of Mesenchymal Stromal Cells (Mscs) and their Derivative Exosome in Skin Wound Healing: A Comprehensive Review*. Stem Cell Res Ther 2022; 13(1): 24.
- 60-Domaszk O, Skwarek A, Wojciechowska M. *In Search of the Holy Grail: Stem Cell Therapy as a Novel Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. Int J Mol Sci 2023; 24(5): 4903.
- 61-Jin Y, Li S, Yu Q, Chen T, Liu D. *Application of Stem Cells in Regeneration Medicine*. MedComm 2023; 4(4): e291.
- 62-González PL, Carvajal C, Cuenca J, Alcayaga-Miranda F, Figueroa FE, Bartolucci J, et al. *Chorion Mesenchymal Stem Cells Show Superior Differentiation, Immunosuppressive, and*

- Angiogenic Potentials in Comparison with Haploidentical Maternal Placental Cells*. Stem Cells Transl Med 2015; 4(10): 1109-21.
- 63-Jiang W, Xu J. *Immune Modulation by Mesenchymal Stem Cells*. Cell Prolif 2020; 53(1): e12712.
- 64-Yan W, Abu-El-Rub E, Saravanan S, Kirshenbaum LA, Arora RC, Dhingra S. *Inflammation in Myocardial Injury: Mesenchymal Stem Cells as Potential Immunomodulators*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2019; 317(2): H213-H225
- 65-Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y. *Plasticity of Mesenchymal Stem Cells in Immunomodulation: Pathological and Therapeutic Implications*. Nat Immunol 2014; 15(11): 1009-16.
- 66-Poomani MS, Mariappan I, Perumal R, Regurajan R, Muthan K, Subramanian V. *Mesenchymal Stem Cell (Mscs) Therapy for Ischemic Heart Disease: A Promising Frontier*. Global Heart 2022; 17(1): 19.
- 67-Attar A, Bahmanzadegan Jahromi F, Kavousi S, Monabati A, Kazemi A. *Mesenchymal Stem Cell Transplantation after Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Clinical Trials*. Stem Cell Res Ther 2021; 12(1): 600.
- 68-Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, Helqvist S, Fischer-Nielsen A, Kofoed KF, et al. *Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Patients with Severe Ischaemic Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial (MSC-HF Trial)*. Eur Heart J 2015; 36(27): 1744-53.
- 69-Nigro P, Bassetti B, Cavallotti L, Catto V, Carbucicchio C, Pompilio G. *Cell Therapy for Heart Disease after 15 Years: Unmet Expectations*. Pharmacol Res 2018; 127: 77-91.
- 70-Kabat M, Bobkov I, Kumar S, Grumet M. *Trends in Mesenchymal Stem Cell Clinical Trials 2004-2018: Is Efficacy Optimal in a Narrow Dose Range?* Stem Cells Transl Med 2020; 9(1): 17-27.
- 71-Kakzanov Y, Sevilya Z, Veturi M, Goldman A, Lev E. *Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Heart Failure with Preserved versus Reduced Ejection Fraction*. Isr Med Assoc J. 2021; 23(6): 364-8.
- 72-Michler RE. *The Current Status of Stem Cell Therapy in Ischemic Heart Disease*. J Cardiac Surgery 2018; 33(9): 520-31.
- 73-Kourek C, Karatzanos E, Psarra K, Georgiopoulos G, Delis D, Linardatou V, et al. *Endothelial Progenitor Cells Mobilization after Maximal Exercise According to Heart Failure Severity*. World J Cardiol 2020; 12(11): 526-39.
- 74-Huang H, Huang W. *Regulation of Endothelial Progenitor Cell Functions in Ischemic Heart Disease: New Therapeutic Targets for Cardiac Remodeling and Repair*. Front Cardiovascular Med 2022; 9: 896782.
- 75-Pelliccia F, Zimarino M, De Luca G, Viceconte N, Tanzilli G, De Caterina R. *Endothelial Progenitor Cells in Coronary Artery Disease: From Bench to Bedside*. Stem Cells Transl Med 2022; 11(5): 451-60.
- 76-Wu WZ, Hu DJ, Wang ZY, Liao LS, Li CC. *Endothelial Progenitor Cell Impairment Mediated Vasodilation Dysfunction Via Diminishing Nitric Oxide Production in Postmenopausal Females*. Mol Med Rep 2019; 19(3): 2449-57.

- 77-Fathi E, Valipour B, Vietor I, Farahzadi R. *An Overview of the Myocardial Regeneration Potential of Cardiac C-Kit+ Progenitor Cells Via PI3K and MAPK Signaling Pathways*. *Future Cardiol* 2020; 16(3): 199-209.
- 78-Cianflone E, Torella M, Biamonte F, De Angelis A, Urbanek K, Costanzo FS, et al. *Targeting Cardiac Stem Cell Senescence to Treat Cardiac Aging and Disease*. *Cells*. 2020; 9(6): 1558.
- 79-Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, et al. *Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure: The C-CURE (Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure) Multicenter Randomized Trial with Lineage-Specified Biologics*. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): 2329-38.
- 80-Leong YY, Ng WH, Ellison-Hughes GM, Tan JJ. *Cardiac Stem Cells for Myocardial Regeneration: They are Not Alone*. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 47.
- 81-Ibrahim AG-E, Cheng K, Marbán E. *Exosomes as Critical Agents of Cardiac Regeneration Triggered by Cell Therapy*. *Stem Cell Reports* 2014; 2(5): 606-19.
- 82-Mehanna RA, Essawy MM, Barkat MA, Awaad AK, Thabet EH, Hamed HA, et al. *Cardiac Stem Cells: Current Knowledge and Future Prospects*. *World J Stem Cells* 2022; 14(1): 1-40.
- 83-Sano T, Ito T, Ishigami S, Bandaru S, Sano S. *Intrinsic Activation of Cardiosphere-Derived Cells Enhances Myocardial Repair*. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2022; 163(4): 1479-90.
- 84-Hosoyama T, Samura M, Kudo T, Nishimoto A, Ueno K, Murata T, et al. *Cardiosphere-Derived Cell Sheet Primed with Hypoxia Improves Left Ventricular Function of Chronically Infarcted Heart*. *Am J Transl Res* 2015; 7(12): 2738-51.
- 85-Hasan AS, Luo L, Yan C, Zhang T-X, Urata Y, Goto S, et al. *Cardiosphere-Derived Cells Facilitate Heart Repair by Modulating M1/M2 Macrophage Polarization and Neutrophil Recruitment*. *PLoS One* 2016; 11(10): e0165255.
- 86-Patel AN, Silva F, Winters AA. *Stem Cell Therapy for Heart Failure*. *Heart Fail Clin* 2015; 11(2): 275-86.
- 87-Sano T, Ishigami S, Ito T, Sano S. *Stem Cell Therapy in Heart Disease: Limitations and Future Possibilities*. *Acta Med Okayama* 2020; 74(3): 185-90.
- 88-Müller P, Lemcke H, David R. *Stem Cell Therapy in Heart Diseases—Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies*. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(6): 2607-55.
- 89-Hassan N, Tchao J, Tobita K. *Concise Review: Skeletal Muscle Stem Cells and Cardiac Lineage: Potential for Heart Repair*. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3(2): 183-93.
- 90-Iseoka H, Miyagawa S, Saito A, Harada A, Sawa Y. *Role And Therapeutic Effects of Skeletal Muscle-Derived Non-Myogenic Cells in a Rat Myocardial Infarction Model*. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11(1): 69.
- 91-Sun R, Li X, Liu M, Zeng Y, Chen S, Zhang P. *Advances in Stem Cell Therapy for Cardiovascular Disease*. *Intj Mol Med* 2016; 38(1): 23-9.
- 92-Aguirre M, Escobar M, Forero Amézquita S, Cubillos D, Rincón C, Vanegas P, et al. *Application of the Yamanaka Transcription Factors Oct4, Sox2, Klf4, and C-Myc from the Laboratory to the Clinic*. *Genes* 2023; 14(9): 1697.

- 93-Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. *Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications*. Stem Cell Rev Rep 2020; 16(1): 3-32.
- 94-Raab S, Klingenstein M, Liebau S, Linta L. A *Comparative View on Human Somatic Cell Sources for Ipsc Generation*. Stem Cells Int 2014; 2014(1): 768391.
- 95-Calado SM, Bento D, Justino D, Mendes-Silva L, Marques N, Bragança J. *Generation of a Human Induced Pluripotent Stem Cell Line (Ualgi001-A) from a Patient with Left-Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy*. Stem Cell Res 2021; 53: 102302.
- 96-Cong X, Zhang S-M, Ellis MW, Luo J. *Large Animal Models for the Clinical Application of Human Induced Pluripotent Stem Cells*. Stem Cells Dev 2019; 28(19): 1288-98.
- 97-Gu M. *Efficient Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells to Endothelial Cells*. Curr Protoc Hum Genet 2018; 98(1): e64.
- 98-Rosa S, Praça C, Pitrez PR, Gouveia PJ, Aranguren XL, Ricotti L, et al. *Functional Characterization of Ipsc-Derived Arterial-And Venous-Like Endothelial Cells*. Sci Rep 2019; 9(1): 3826.
- 99-Hartman ME, Dai D-F, Laflamme MA. *Human Pluripotent Stem Cells: Prospects and Challenges as a Source of Cardiomyocytes for in Vitro Modeling and Cell-Based Cardiac Repair*. Adv Drug Deliv Rev 2016; 96: 3-17.
- 100- Barbuti A, Benzoni P, Camprostrini G, Dell'Era P. *Human Derived Cardiomyocytes: A Decade of Knowledge after the Discovery of Induced Pluripotent Stem Cells*. Dev Dynamics 2016; 245(12): 1145-58.
- 101- Yoshihara M, Hayashizaki Y, Murakawa Y. *Genomic Instability of Ipscs: Challenges Towards their Clinical Applications*. Stem Cell Reviews and Reports 2017; 13(1): 7-16.
- 102- Yuan HL, Chang L, Fan WW, Liu X, Li Q, Tian C, et al. *Application and Challenges of Stem Cells in Cardiovascular Aging*. Regen Therapy 2024; 25: 1-9.
- 103- Ye L, Chang YH, Xiong Q, Zhang P, Zhang L, Somasundaram P, et al. *Cardiac Repair in a Porcine Model of Acute Myocardial Infarction with Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiovascular Cells*. Cell Stem Cell 2014; 15(6): 750-61.
- 104- Rohani L, Johnson AA, Naghsh P, Rancourt DE, Ulrich H, Holland H. *Concise Review: Molecular Cytogenetics and Quality Control: Clinical Guardians for Pluripotent Stem Cells*. Stem Cells Transl Med 2018; 7(12): 867-75.
- 105- Gerbin KA, Murry CE. *The Winding Road To Regenerating The Human Heart*. Cardiovasc Pathol 2015; 24(3): 133-40.
- 106- Lemcke H, Voronina N, Steinhoff G, David R. *Recent Progress In Stem Cell Modification For Cardiac Regeneration*. Stem Cells Int 2018; 2018: 1909346.
- 107- Abdelwahid E, Kalvelyte A, Stulpinas A, De Carvalho KAT, Guarita-Souza LC, Foldes G. *Stem Cell Death and Survival in Heart Regeneration and Repair*. Apoptosis 2016; 21(3): 252-68.

- 108- Menasché P. *Cell Therapy with Human ESC-Derived Cardiac Cells: Clinical Perspectives*. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 601560.
- 109- Nakamura K, Murry CE. *Function Follows form—a Review of Cardiac Cell Therapy*. Circ Journal 2019; 83(12): 2399-412.
- 110- Kalou YMN, Hashemi ASA, Joudeh RM, Aramini B, Haider KH. *Mesenchymal Stem Cell-Based Heart Cell Therapy: The Effect of Route of Cell Delivery in the Clinical Perspective*. In book: Stem cells: From Potential to Promise 2021;151-90.
- 111- Kanelidis AJ, Premer C, Lopez J, Balkan W, Hare JM. *Route of Delivery Modulates the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Preclinical Studies and Clinical Trials*. Circ Res 2017; 120(7): 1139-50.
- 112- Abouzid MR, Umer AM, Jha SK, Akbar UA, Khraisat O, Saleh A, et al. *Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction and Heart Failure: A Comprehensive Systematic Review and Critical Analysis*. Cureus 2024; 16(5): e59474.
- 113- Turner D, Rieger AC, Balkan W, Hare JM. *Clinical-Based Cell Therapies for Heart Disease—Current and Future State*. Rambam Maimonides Med J 2020; 11(2): e0015.
- 114- Jihwaprani MC, Sula I, Charbat MA, Haider KH. *Establishing Delivery Route-Dependent Safety and Efficacy of Living Biodrug Mesenchymal Stem Cells in Heart Failure Patients*. World J Cardiol 2024; 16(6): 339-54.
- 115- Menasché P. *Cell Therapy Trials for Heart Regeneration—Lessons Learned and Future Directions*. Nat Rev Cardiol 2018; 15(11): 659-71.

## Stem Cell-Based Therapeutic Approaches for Heart Failure

Vahideh Zeighamian<sup>1</sup>, Mahdieh jafari Nodoushan<sup>1</sup>, Marzieh Lotfi<sup>\*1</sup>

### Review Article

**Introduction:** Heart failure is a prevalent cardiovascular condition and a leading cause of mortality globally, increasingly impacting health care systems. Despite the increasing prevalence of this disease, existing drug and non-drug treatments primarily concentrate on managing symptoms and cannot repair the underlying damage. Consequently, in the light of the elevated mortality rate, it is essential to discover innovative treatment approaches that can target the underlying causes and restore the heart's normal function. In the meantime, treatments based on stem cells have emerged as promising candidates in the treatment of heart failure due to their ability to self-renew and differentiate into multiple cell lineages and tissues, immunomodulatory and antifibrotic effects. This study investigated the types of cells used, the potential of the operation, and the upcoming challenges that affected the therapeutic results of stem cells as well as ethical and safety considerations.

**Conclusion:** The use of stem cells can be effective in treating heart diseases.

**Keywords:** Heart failure; Regenerative medicine, Stem cells, Cell therapy.

**Citation:** Zeighamian V, Jafari Nodoushan M, Lotfi M. **Stem Cell-Based Therapeutic Approaches for Heart Failure.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2025; 33(6): 9084-9105.

<sup>1</sup>Department of Molecular Medicine, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09132530120, email: marzeih.lotfi@gmail.com