Archive of SID.ir

اثر سلول‌درمانی در مقایسه با داروی بلوکه‌کننده سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون در بیماری مزمن کلیوی در مدل حیوانی گربه

ناهید عسکری[1*]، علی شفیعی‌پور[2]، سوده خنامانی فلاحتی‌پور[3]

۱- گروه بیوتکنولوژی، پژوهشکده علوم محیطی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران.
۲- گروه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.
۳- مرکز تحقیقات سلامت پسته، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

*نویسنده مسئول: کرمان، انتهای اتوبان هفت باغ علوی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته.
تلفن: ۰۳۴-۳۲۷۷۶۶۱۱
E-mail: nahidaskari@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۲۷ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۴/۰۱ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۵/۰۱

زمینه و هدف: پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای بهبود آسیب‌های کلیوی نویدبخش بوده، لذا در این پژوهش پتانسیل سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان گربه (fMSCs) در مقایسه با داروی تلمیزارتان در بیماری‌مزمن‌کلیوی بررسی‌شد.

روش بررسی: در ۳۵ گربه نژاد پرشین، مارکرهای سلول‌های بنیادی (CD44, CD90, CD105) با استفاده از Real time-PCR در fMSC دریک مطالعه بالینی مداخله‌ای از ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۸ در کرمان، بررسی‌شد. متغیرهای مستقل سن، وزن و سابقه بیماری‌های کلیوی و متغیر وابسته وجود یا عدم‌وجود CKD بود. گروه اول، تزریق اتولوگ fMSCs، گروه دوم تلمیزارتان به‌عنوان مسدودکننده رنین-آنژیوتانسین (RAB) استفاده و نتایج با گربه‌های سالم و بدون درمان، با معاینه فیزیکی حیوانات، اندازه‌گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular filtration rate, GFR)، نیتروژن اوره خون (Blood urea nitrogen, BUN)، کراتینین و اوره سرم، آلانین ترانس آمیناز (Alanine transaminase, ALT) و وزن مخصوص (Specific gravity, SG) ادرار برای روزهای ۱، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ مقایسه شد. بررسی داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و آنالیز دو طرفه ANOVA و آزمون توکی انجام و P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: fMSCs باعث کاهش BUN، SCr، و اوره سرم و بهبود GFR و کاهش التهاب، نکروز و فیبروز در بافت کلیه و افزایش بقای سلول‌های کلیوی شد. همچنین fMSCs با تاثیر بر روی ژن‌های CD44، CD90، CD105، مارکرهای بنیادی را در سلول‌های کلیوی تنظیم کرده، به‌طوری‌که fMSCs بهتر از تلمیزارتان عمل‌کرد که فقط باعث کاهش فشار خون و پروتیینوری در گربه‌ها شد.

نتیجه‌گیری: سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به‌عنوان یک کاندید بالقوه برای مطالعات بیشتر در بهبود عملکرد و کاهش آسیب کلیوی در بیماران CKD باشد.

کلمات کلیدی: گربه، عملکرد کلیه، سیستم گیرنده آنژیوتانسین، سلول‌های بنیادی.

مقدمه

درمان اختلالات کلیوی مزمن اغلب یک درمان علامتی است. تاکنون هیچ درمان قطعی برای بیماری مزمن کلیوی گزارش‌نشده و در بیشتر موارد، بیماری مزمن کلیه درمان ندارد. درمان معمولا شامل اقداماتی برای کمک به کنترل علایم و نشانه‌ها، کاهش عوارض و جلوگیری از پیشرفت بیماری است. درعین‌حال، سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (Renin-angiotensin-aldosteronse system,

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

RAAS) یک سیستم هورمونی است که فشار خون را تنظیم می‌کند، آب و مایعات بدن را متعادل می‌کند و تولید آنژیوتانسین (AT-II) را در بیماری‌های مزمن کلیوی افزایش می‌دهد تا میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) را حفظ کند.[۱]

آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II داروهایی هستند که سیستم رنین–آنژیوتانسین–آلدوسترون را تنظیم می‌کنند. مهار سیستم رنین–آنژیوتانسین سرعت پیشرفت نارسایی کلیه و پروتیینوری را کاهش می‌دهد.[۲]

از سوی دیگر، استفاده از سلول‌های بنیادی یک واقعیت علمی غیرقابل‌انکار در درمان بیماری‌های مختلف است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های خود تجدیدشونده و چندتوان هستند که در بافت‌های مختلف وجود دارند و توانایی ترمیم بافت را دارند.[۳] مکانیسم‌های پیچیده‌ای در ترمیم بافت توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی، به‌ویژه ازطریق تعدیل سیستم ایمنی و یا ازطریق عوامل پاراکرین و رها شدن میکروووزیکول‌ها عمل می‌کنند.[۴]

مغز استخوان فراوان‌ترین منبع برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی است، اگرچه این سلول‌ها از منابع دیگر نیز جدا شده است.[۵-۷] در گربه‌ها، ۰/۱٪–۰/۰۰۱ سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تشکیل شده‌اند که می‌توانند کلونی‌های سلول‌های فیبروبلاست‌مانند چسبنده را در شرایط آزمایشگاهی تشکیل دهند. این سلول‌ها نشانگرهای CD44، CD90 و نشانگرهای سطح سلول‌های استرومایی خاص مانند CD105، SH-2، SH-3، SH-4 و گیرنده‌های سیتوکین مانند گیرنده اینترلوکین ۱ (IL1-R) و گیرنده TNF را بیان می‌کنند.[۸]

ازآنجاکه، نتایج حاصل از آزمایشات روی حیوانات را می‌توان پیش از آزمایش در مطالعات انسانی انجام داد و بیماری مزمن کلیه در گربه‌ها بسیار شایع است، در این مطالعه از مدل بیماری گربه به‌عنوان مدل حیوانی استفاده شده است که می‌تواند به‌عنوان مدلی در مطالعه CKD در انسان باشد. به‌طورکلی، مهم‌ترین هدف درمانی در نفرولوژی کاهش آسیب، تاخیر در پیشرفت بیماری و درنهایت، درمان با استفاده از پیوند کلیه است.[۳]

بسیاری از مطالعات حیوانی و انسانی نقش سلول‌های بنیادی را در ترمیم و بازسازی کلیه نشان داده‌اند. مشخص شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) در مدل‌های حیوانی آسیب حاد کلیوی را بهبود می‌بخشند، ولی درمورد اینکه آیا سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به‌دنبال آسیب ناشی از مسمومیت، ایسکمیک و نارسایی مزمن کلیوی، به بهبود روند بیماری کمک‌کنند و یا پیشرفت بیماری کلیوی را به تاخیر اندازند، مطالعات دقیق و کاملی انجام نشده است.[۴] هدف اصلی این پژوهش بررسی تاثیر سلول درمانی با سلول بنیادی مغز استخوان گربه (fMSCs) در بهبود عملکرد کلیه و کاهش آسیب بافتی در گربه‌های نژاد پرشین با بیماری مزمن کلیوی (CKD) است. این پژوهش نوآورانه است، زیرا تاکنون هیچ مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده و از سلول‌های بنیادی اتولوگ گربه استفاده شده است که عارضه‌های احتمالی سلول درمانی را کاهش می‌دهند. همچنین، این پژوهش نتایج fMSCs را با تلمیزارتان که یک داروی رایج در درمان CKD است، مقایسه می‌کند. این پژوهش می‌تواند منجر به انجام مطالعات بالینی جامع‌تر در این زمینه شود و روش‌های درمانی جدید و بهبود عملکرد کلیه در بیماران با CKD را فراهم کند.

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی مداخله‌گر–آزمایشگاهی می‌باشد که در کلینک دامپزشکی مهرگان کرمان در سال ۱۴۰۰ انجام شده است. بیماری مزمن کلیه در گربه‌های مسن به‌ویژه در نژادهای خاصی مانند پرشین، شایع‌تر است ولیکن به‌منظور تایید بیماری مزمن کلیوی در گربه‌ها، معاینه فیزیکی دقیق توسط دامپزشک انجام شد. علایم بیماری شامل ازدست‌دادن اشتها، ازدست‌دادن آب بدن، کاهش وزن، اسهال و استفراغ و بی‌حالی بررسی شد (جدول ۱). علاوه‌براین، کراتینین سرم و غلظت BUN، ALP و وزن مخصوص ادرار (SG) برای تایید بیماری مزمن کلیوی در گربه‌ها پس از تکمیل رضایت‌نامه توسط صاحب حیوان، اندازه‌گیری شد. دستورالعمل‌های اخلاقی آزمایش‌های حیوانی در این پروژه توسط کمیته اخلاق حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید باهنر کرمان تایید و همه آزمایش‌ها با دستورالعمل‌های مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات (کد اخلاق IR.UK.VETMED.REC.1400.002) انجام شد.

حیوانات شامل ۳۵ گربه پرشین مراجعه کننده به کلینک‌های دامپزشکی شهر کرمان، با سن تقریبی ۶–۵ سال در چهار گروه گرفته شدند. گروه اول fMSC (N=۱۰) تزریق ۲×۱۰۶ سلول در روزهای ۱

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

و ۱۴، گروه دوم ۰/۵ mg/kg تلمیزارتان (Telmisartan) (N=۱۰) هر ۲۴ ساعت به‌مدت دو ماه به‌صورت خوراکی، گروه سوم کنترل منفی (N=۱۰) حیوانات بیمار که تیماری دریافت نکردند و گروه چهارم کنترل مثبت (N=۵) حیوانات سالم بود.

برای تهیه نمونه، مقدار ۱۰ mg/kg کتامین به‌صورت عضلانی تزریق و سپس القای بیهوشی با داروی هالوتان (۴/۵٪) و اکسیژن (۴ Lit/min) استفاده شد. پس از بیهوشی عمومی، از سوزن جمشیدی (گیج ۱۱) برای آسپیراسیون مغز استخوان (از قسمت ابتدایی استخوان ران) استفاده شد. پس از آن، ۱۰ ml (MEMα) به نمونه اضافه و پنج دقیقه در ۱۲۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ (مدل ۱۴، سیگما، آلمان) و رسوب سلول‌ها در ۱ ml (MEMα) تازه معلق و به ظرف کشت سلولی منتقل شدند. سپس، ۵ ml (MEMα) (pH=۲/۷) حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاو (FBS)، پنی‌سیلین (۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر)، استرپتومایسین (۱۰۰ µg/ml) و آمفوتریسین B (۱ µg/ml) به نمونه اضافه و در انکوباتور CO2 (BINDER GmbH, Germany) (۵٪) و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شد. برای بررسی بیان ژن‌های نشانگر سلول بنیادی، پیش و پس از انجماد سلول‌ها از Real time-qPCR استفاده شد. برای استخراج RNA از محلول (RNX-plus CinnaGen، تهران، ایران) استفاده شد. کمیت و کیفیت RNA ها به‌ترتیب با استفاده از اسپکتروفتومتری و ژل الکتروفورز اندازه‌گیری، cDNA سنتز و برای تعیین کمیت نسبی نشانگرهای سطح در سطح رونوشت، RT-qPCR با استفاده از آغازگرها انجام شد (جدول ۲).

واکنش‌ها با استفاده از کیت (SYBR Green Yektatajhiz, Azma, Tehran, Iran) در واکنش حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر در دستگاه روتور ژن ۳۰۰۰ (کوربت، استرالیا) تکثیر شدند CT ها محاسبه و با استفاده از روش ΔΔct 2- تجزیه‌وتحلیل شدند. غلظت اولیه هر نمونه با غلظت ژن کنترل داخلی GAPDH نرمال شد.[۸]

پیش از تزریق سلول (رسیدن سلول‌ها به پاساژ چهارم و پنجم) ۵ مایع‌درمانی داخل وریدی و غذاهایی با محتوای پروتیین کم و همچنین سطوح فسفات پایین و نمک کم استفاده می‌شد.

پس از بیهوشی عمومی، شناسایی محل کلیه با استفاده از سونوگرافی (شکل ۱) ۱۰۶×۲ سلول به PBS ۳ ml اضافه و در روزهای ۱ و ۱۴ تزریق سلولی به کلیه حیوانات گروه اول انجام شد.[۹و۱۰] داروی تلمیزارتان (۰/۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به‌مدت دو ماه استفاده شد که در مقایسه با سایر داروهای سیستم RAB برای گربه‌ها پیشنهاد می‌شود.

جدول ۱: نحوه تعیین درصد دهیدراتاسیون

درصد دهیدراتاسیون	علایم بالینی
کمتر از ۵	محسوس نیست
۶-۵	ازدست‌دادن اندک الاستیسیته پوست
۸-۶	ازدست‌دادن آشکار الاستیسیته پوست و گودافتادگی مختصر چشم‌ها و طولانی‌شدن مختصر زمان پرشدن مجدد مویرگی (CRT)
۱۲-۹	تشدید علایم مرحله قبل
بیش از ۱۲	شوک و متعاقب آن احتمال کلاپس و مرگ

جدول ۲: پرایمرهای مورداستفاده در پژوهش

نام ژن	توالی رفت (۵'>۳')	توالی برگشت (۵'>۳')	اندازه محصول (bp)	اندازه محصول (C)
GAPDH	ACGATGACATCAAGAAGGTG	CATACCAGGAAATGAGCTTG	۱۸۰	۵۷
CD44	TGGGTTGTTTGGCATCCAGTGC	CGTTTTCTTCAGTTGGTTCCCAGCC	۱۰۰	۵۷
CD90	TGAGAAGAAGAAGCACGTGA	ACGTGGAGTTCACATGTGTA	۱۵۶	۵۸
CD105	TATGCGTCTGAACATCGTCA	GTGTGCGAGTAGATGTACCA	۱۳۵	۵۷

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

گروه کنترل هیچ درمانی دریافت نکردند. گروه نرمال نیز در بیمارستان دامپزشکی برای معاینات معمول مراجعه می‌کردند. برای همه حیوانات، معاینه فیزیکی حیوانات، آزمایش اندازه گیری BUN، اوره، کراتینین سرم و ALT در روزهای ۱، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ انجام شد. برای ارزیابی عملکرد کلیه از وزن مخصوص ادرار (SG) استفاده شد که مقدار کمتر از ۱/۰۳۵ در گربه‌ها نشان‌دهنده مشکلات کلیوی است. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس دو طرفه (ANOVA) برای مقایسه‌های چندگانه با استفاده از SPSS software, version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و آزمون توکی موردتجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. سطوح P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

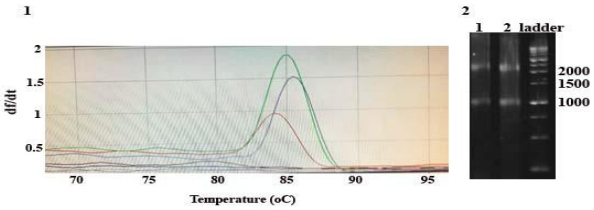
یافته‌ها

چند ساعت پس از کشت سلول‌های حاصل از مغز استخوان، سلول‌های شناور حذف و با اطمینان بیشتری از این سلول‌ها (دوکی‌شکل و فیبروبلاست‌مانند پس از ۱۰-۷ روز چسبیده به کف فلاسک) برای سلول درمانی استفاده شد کیفیت و کمیت RNA ارزیابی شد. علاوه‌براین، منحنی ذوب تغییرات محصولات Realtime RT PCR برای ژن کنترل داخلی GAPDH و همچنین ژن‌های CD44، CD90، CD105 وجود یک قله برای هر محصول نشان داد، به این مفهوم که فقط یک محصول تشکیل شده و قطعات برای هر ژن اختصاصی همان ژن می‌باشند (شکل ۲).

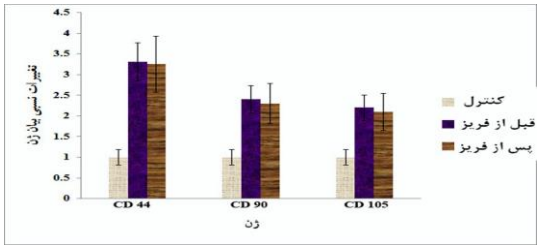
میزان بیان ژن‌های CD44، CD90 و CD105 به‌ترتیب ۰/۲۱±۰/۰۹، ۰/۲۷±۰/۰۷ و ۰/۲۴±۰/۰۵ برابر در سلول‌های fMSC کشت شده پس از فریز شدن نسبت به پیش از فریز شدن بود (شکل ۳).

پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌صورت اتولوگ انجام شد. در روز اول آزمایش اوره <۴۲/۸، کراتینین <۲/۱، BUN>۳۲ و ALT>۱۰۰ در همه حیوانات به‌جز گروه کنترل (حیوانات سالم) مشاهده شد. در روز ۳۰، مقدار BUN و SCr در حیوانات در همه گروه‌های آزمایشی به‌جز حیوانات سالم کاهش کمی داشت، اما از نظر آماری معنادار نبود که می‌تواند به‌دلیل مایع‌درمانی و تنظیم رژیم غذایی باشد. اندازگیری کراتینین در بررسی بیماری‌های کلیوی اهمیت دارد، مقدار نرمال آن ۱/۵-۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر خون

شکل۱: تعیین محل کلیه با استفاده از سونوگرافی برای دو مرحله تزریق سلول در روزهای ۱ و ۱۴. A) آماده کردن حیوان برای سونوگرافی و قراردادن آن در موقعیت مناسب. B) پیدا کردن محل دقیق کلیه با استفاده از سونوگرافی. C) تصویر کلیه گربه در دستگاه سونوگرافی مورداستفاده در این پژوهش (دستگاه سونوگرافی EMP ساخت کشور چین) D) بررسی وضعیت دقیق کلیه حیوان مبتلا به بیماری مزمن کلیه با استفاده از امواج سونوگرافی. E) تعیین محل دقیق تزریق سلول به کلیه که با خط سفید رنگ در تصویر نشان داده شده است.



شکل۲: منحنی ذوب محصولات و بررسی کیفیت RNA توسط الکتروفورز ژل آگارز. ۱) منحنی ذوب تغییرات محصولاتRealtime RT PCR برای ژن های GAPDH (رنگ قرمز)، CD44 (بنفش)، CD90 (سبز). وجود یک قله برای هر محصول نشان می‌دهد که فقط یک محصول تشکیل شده و قطعات برای هر ژن اختصاصی همان ژن می‌باشند. ۲) الکتروفورز ژل آگارز RNA کامل استخراج شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان گربه.



شکل۳: نتایج بررسی بیان ژن‌های CD44، CD90 و CD105 در سلول‌ها و میزان بیان این مارکرها پیش و پس از فریزشدن که در سطح P<۰/۰۵ معنادار نبود (داده‌ها به‌صورت انحراف‌معیار±میانگین گزارش شده است).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

گربه است. کراتینین بالای خون که در (روز اول) مشاهده شد، نشان‌دهنده ازوتمی بود. بالابودن BUN و SCr نیز نشان‌دهنده بیماری کلیوی در حیوانات بود (روز اول) ALT آنزیمی است که بیشتر در یاخته‌های کبد و کلیه یافت می‌شود، در گربه‌های سالم، سطح ALT در خون پایین (۱۰۰-۳۰ واحد در لیتر) است. زمان بروزآسیب، در مقادیر بالا دیده می‌شود. در بیماری‌های مزمن کلیوی و عدم‌کارایی توبولها ایزوستنوریا (Isosthenuria) مشاهده می‌شود. با نارسایی مزمن کلیوی، توانایی کلیه در تنظیم غلظت ادرار ازبین‌می‌رود که در گربه‌های موردآزمایش نیز آیزوستونوری مشاهده شد (روز اول).

در تحقیق حاضر، برای درمان بیماری‌های مزمن کلیه در گربه از پیوند اتولوگ سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان استفاده شد که می‌تواند برای بررسی سلول درمانی مناسب باشد. زیرا با انجام بیوپسی، مقدار کمی ازنمونه مغز استخوان قابل‌تهیه است که این میزان برای کشت و تکثیر MSCs برای مقاصد پیوند سلولی کافی است. این روش با موفقیت درتمام حیوانات بدون اثرات جانبی انجام شد ولی در دو تا از حیوانات پس از شروع مصرف تلمیزارتان در گروه دوم حالت تهوع شدید مشاهده شد.

هرچندکه، اثرتزریق MSC بر سلامت کلیه‌ها در طول زمان مشخص نیست و ممکن است نتایج ضد و نقیضی در طول زمان حاصل شود که این امر نیازمند بررسی نمونه‌ها در مدت زمان طولانی‌تر است.

دوتا از حیوانات گروه اول پاسخ به درمان بسیار چشمگیری داشتند که تقریبا به سطح نرمال رسیدند ولی چون در محاسبات مقدار میانگین درنظر گرفته می‌شد این مقادیر جداگانه عنوان نشد.

در روز ۶۰ در گروه تزریق سلول و گروه تلمیزارتان پیشرفت معناداری در بهبود وضعیت حیوان، کاهش BUN، SCr و اوره درمقایسه با گروه کنترل در سطح ۵٪ معنادار بود. در روز ۶۰، گروه تزریق سلول مزانشیمی و گروه مصرف‌کننده تلمیزارتان کاهش معناداری در BUN، SCr، اوره نشان دادند. نتایج نشان داد که گروه تزریق سلول نسبت به گروه تلمیزارتان مطلوب‌تر بوده و ازنظر آماری تفاوت معناداری در پارامترهای گروه تزریق سلول و کنترل منفی وجود دارد. اما میزان کاهش در گروه تلمیزارتان نسبت به گروه تزریق سلول کمتر بود. در روز ۹۰، سطوح BUN، SCr، اوره و ALT در گروه تزریق سلول و گروه تلمیزارتان کاهش یافت، اما تفاوت آماری معناداری بین دو گروه تزریق سلول و گروه تلمیزارتان وجود نداشت. در گروه تزریق سلول و گروه تلمیزارتان بهبود مطلوبی در مقایسه با گروه کنترل منفی نشان دادند (P<۰/۰۵). در روز ۱۲۰ گروه سلول‌درمانی سطح قابل‌قبولی از BUN، SCr، اوره و ALT داشتند که البته تفاوت معناداری وجود نداشت. در گروه تلمیزارتان بهبود فرآیند متوقف و افزایش کمی در سطح اوره و کراتینین در گروه تلمیزارتان مشاهده شد. این افزایش در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سلول بنیادی مزانشیمی از نظر آماری معنادار بود BUN، SCr، اوره و ALT در گروه تزریق سلول و گروه تلمیزارتان نسبت به گروه کنترل منفی که تیماری دریافت نکرده بودند در سطح مطلوبی قرار داشتند که از نظر آماری معنادار بود (جدول ۳).

وزن مخصوص ادرار حیوان نشان‌دهنده ایزوستنوریا بود. غلظت ادرار در گروه دریافت‌کننده سلول بنیادی در روزهای ۶۰ و ۹۰ معنادار بود. در گروه تلمیزارتان، تغییر غلظت ادرار معنادار بود (P<۰/۰۵) (جدول ۳). به‌علت احتمال برخی اثرات جانبی از روش نشان‌دارکردن سلول‌ها (Radiolabeling of MSC) استفاده نشد.

بحث

به‌طورکلی مشخص شده است که اگرچه روش‌های درمانی متفاوتی در نارسایی مزمن کلیه استفاده شده است ولیکن، درمان در بعضی از بیماران به‌علت عدم‌پاسخ به درمان‌های موجود امکان‌پذیر نیست، در این شرایط نارسایی مزمن کلیه اجتناب‌ناپذیر است و در این شرایط بایستی به‌دنبال استفاده از روش‌های درمانی جدید و بررسی میزان پاسخ به درمان آنها بود.[۱۱-۱۳] نتایج نشان داد که تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان گربه به کلیه تاثیر به‌سزایی در بهبود CDK و افزایش میزان بقای حیوان دارد.

اگرچه استفاده از RAB می‌تواند برای بهبود عملکرد کلیه مفید باشد، نتیجه نهایی (روز ۱۲۰) تفاوت بین گروه تزریق سلول و گروه تلمیزارتان را در مقایسه با گروه کنترل منفی نشان می‌دهد. در اغلب مواردی که SG پایین دارند و به ایزوتایمی مبتلا هستند، علت، نارسایی کلیوی تشخیص داده می‌شود.[۱۴] براساس پژوهش حاضر نیز این تاثیر در افزایش میزان SG مشخص بود و حیوانات در پایان دوره آزمایش ادرار غلیظ‌تری داشتند.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

جدول ۳: خلاصه تجزیه‌وتحلیل آماری ANOVA برای اندازه‌گیری تفاوت میانگین و انحراف‌معیار BUN، SCr، urea، ALT

	گروه	روز				
		۱	۳۰	۶۰	۹۰	۱۲۰
BUN (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱	۵۲±۱/۰۵	۴۹±۰/۹۷	۴۴±۱/۰۳*	۳۷±۱/۰۵*	۴۱±۰/۹۵*
	۲	۵۶±۱/۰۴	۵۴±۰/۸۴	۴۳±۱/۹۵*	۳۶±۱/۰۹*	۳۷±۱/۰۴*
	۳	۴۸±۰/۹۵	۴۸±۰/۹۸	۵۲±۲/۰۲	۴۹±۱/۰۹	۵۲±۱/۱۱
	۴	۵۱±۰/۸۶	۵۳±۱/۰۵	۴۳±۱/۱۹*	۳۴±۰/۹۸*	۳۴±۱/۲۶*
SCr (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱	۲/۹±۰/۸۳	۲/۸±۱/۰۸	۲/۹±۱/۲۹*	۲/۴±۰/۸۱*	۲/۵±۰/۹۸*
	۲	۳/۸±۰/۹۴	۳/۵±۱/۰۲	۳/۲±۱/۳۶*	۲/۸±۲/۰۳**	۲/۸±۱/۰۹*
	۳	۳/۳±۰/۸۹	۳/۶±۱/۰۸	۳/۴۵±۱/۵۶	۳/۷±۱/۰۸	۳/۸±۱/۰۲
	۴	۳/۳±۱/۰۹	۳/۳±۰/۸۳	۳/۲۵±۱/۸۷*	۲/۸±۱/۰۶*	۲/۸±۱/۱۳*
Urea (میلی‌مول/لیتر)	۱	۶۶±۱/۲۷	۶۷±۰/۹۸	۵۲±۱/۲۵*	۴۵±۰/۹۷*	۴۵±۱/۸۴*
	۲	۵۶±۱/۲۱	۵۵±۱/۲۷	۵۳±۱/۸۶*	۴۷±۱/۸۷**	۴۷±۰/۹۸*
	۳	۵۸±۰/۹۱	۵۷±۰/۹۶	۵۸±۱/۶۶	۶۱±۱/۴۲	۴۵±۱/۳۵
	۴	۶۱±۱/۰۳	۶۱±۱/۵۹	۵۴±۲/۲۳*	۴۷±۱/۲۶*	۴۷±۱/۲۷*
ALT (واحد/لیتر)	۱	۱۳۶±۰/۸۶	۱۳۱±۰/۹۲	۱۲۸±۱/۲۴*	۱۱۳±۰/۹۸*	۱۱۱±۱/۲۹*
	۲	۱۳۱±۱/۲۹	۱۳۱±۱/۹۴	۱۲۵±۱/۸۸*	۱۲۰±۱/۸۳*	۱۱۷±۱/۲۱*
	۳	۱۳۶±۱/۰۶	۱۳۴±۱/۰۹	۱۳۶±۱/۷۹	۱۴۵±۰/۸۵	۱۵۶±۱/۰۸
	۴	۱۴۳±۰/۹۱	۱۴۵±۰/۹۷	۱۲۳±۱/۰۱*	۱۱۹±۱/۲۹*	۱۰۸±۱/۰۷*
SG	۱	۱/۰۱۶±۱/۱۲	۱/۰۱۷±۱/۰۵	۱/۰۱۸±۰/۹۸*	۱/۰۱۹±۱/۱۸*	۱/۰۱۷±۱/۵۳
	۲	۱/۰۱۷±۰/۹۸	۱/۰۱۸±۱/۲۱	۱/۰۱۹±۱/۲۳*	۱/۰۱۷±۱/۵۷	۱/۰۱۷±۱/۶۴
	۳	۱/۰۱۸±۱/۰۹	۱/۰۱۷±۲/۰۹	۱/۰۱۸±۰/۹۸	۱/۰۱۷±۱/۷۳	۱/۰۱۷±۲/۰۵
	۴	۱/۰۱۸±۱/۱۸	۱/۰۱۸±۱۰/۰۲	۱/۰۱۹±۲/۰۴*	۱/۰۲±۱/۳۷	۱/۰۲±۱/۵۳

* P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

بیشترین مقدار افزایش SG در بین روزهای ۶۰ تا ۹۰ بود ولی پس از روز ۹۰ تغییری در SG مشاهده نشد در طول دهه گذشته، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به موضوع موردتوجه در رشته‌های مختلف علم پزشکی تبدیل شده‌اند، زیرا این سلول‌ها به‌عنوان ابزاری بالقوه در پزشکی بازساختی و سلول‌درمانی هستند. آنها را می‌توان هم از اهداکنندگان سالم و هم از بیماران استخراج کرد و به‌راحتی در شرایط آزمایشگاهی به حجم درمانی موردنیاز به‌میزان قابل‌توجهی افزایش داد. از این میان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی نه‌تنها به‌عنوان عوامل بازسازی مورداستفاده قرار گرفته‌اند.[۱۲] بلکه می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را در ریزمحیط‌های التهابی مختلف نیز تعدیل کنند.

مدل‌های حیوانی نقش مهمی در مطالعات ایمنی و اثربخشی پیش‌بالینی ایفا می‌کنند. اگرچه مدل‌های حیوانی ناشی از بیماری مهم هستند، در انجام این پژوهش سعی شد که گروه تحقیقاتی برروی توسعه مدل‌هایی از بیماری نارسایی کلیه که به‌طور طبیعی در گونه‌های حیوانی مانند گربه به‌فراوانی دیده می‌شود، متمرکز شود که ممکن است مکمل مدل‌های حیوانی ناشی از بیماری‌های انسانی باشد. این مدل‌های بیماری و بررسی و مقایسه شیوه‌های درمانی متفاوت در آنها، ممکن است به‌عنوان بستری برای بررسی درمان‌های جدید پزشکی بازساختی مبتنی‌بر MSC عمل کنند.

براساس نتایج حاصل مشخص شد که تنوع در مقادیر USG و SCr درمقایسه با مقادیر BUN، urea، ALT کمتر بود، بنابراین اندازه‌گیری مقادیر USG و SCr درمقایسه با مقادیر BUN، urea، ALT در بیماری‌های مزمن کلیه (با آزمایش خون و ادرار) می‌تواند دقیق‌تر باشد و بایستی موردبررسی قرار گیرد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ نیز مقادیر SCr با تنوع کمتری را در مقایسه با دیگر فاکتورهای موردبررسی در بیماری‌های کلیوی گزارش کردند.[۱۵] تزریق سلول در محل کلیه می‌تواند درجهت تمایز این سلول‌ها موثر باشد، زیرا سلول‌های اطراف سیگنال‌های القایی خاصی را برای تمایز MSC فراهم می‌کند که می‌تواند در روند تمایز موثر باشد و با انتشار فاکتورهای ترشحی پاراکرین، ازجمله وزیکول‌های خارج سلولی، متشکل از میکرووزیکول‌ها و اگزووزم‌ها (حاوی مواد ژنتیکی و پروتیینی) همراه است که پس از انتقال به سلول‌های گیرنده می‌تواند چندین مکانیسم ترمیم را فعال کند.[۲۲] مطالعات اخیر نشان داده است که درمان با وزیکول‌های خارج سلولی مشتق‌شده از MSC در چند مدل حیوانی، بیماری حاد و مزمن کلیوی را بهبود می‌بخشد که در پژوهش حاضر نیز این امکان وجود دارد که این وزیکول‌ها مشتق‌شده از MSC در محل کلیه به روند بهبودی در حیوان کمک کرده باشند.[۱۶و۱۷] در پیوند اتولوگ مشکل پس‌زدن یا ردپیوند به‌وجود نمی‌آید.[۱۸] تحقیقات در این زمینه دانش ما را درباره چگونگی رشد و تکوین یک اندام از یک سلول منفرد را افزایش می‌دهد.[۱۹]

در پژوهشی استفاده از سلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک تزریق‌شده به‌کلیه آسیب‌دیده در مدل جانوری، منجربه بهبودی عملکرد کلیوی و گلومرول‌ها شد.[۲۰] پیوند اتولوگ نگرانی‌های اخلاقی مربوط به منابع سلولی مانند سلول‌های بنیادی جنینی را نیز به‌همراه ندارند.[۲۱و۲۲]

به‌دلیل نقش مهم میزان پروتیینوری روی پیشرفت بیماری‌های کلیوی توصیه کرده‌اند که دوز این دارو در موارد پروتیینوری شدید تاحد تحمل افزایش یابد، که این مشکل در سلول‌درمانی وجود ندارد.[۲۳] در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰، گزارش کردند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی از آپوپتوز و آسیب پودوسیت ناشی از هیپرگلیسمی جلوگیری می‌کنند، علاوه‌براین، در مدل‌های حیوانی نفروپاتی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی گلومرولواسکلروز و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند. در مطالعه دیگری در یک مدل حیوانی پرفشاری خون عروقی در کلیه، نشان دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی آسیب میوکارد ناشی از پرفشاری خون عروقی را کاهش و آسیب کلیوی را کاهش داد.[۲۴]

در مطالعه‌ای، در یک مدل موش از آسیب ایسکمی یا آسیب خون‌رسانی کلیه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی تجویزشده به اپیتلیوم توبولار کلیوی تمایز یافتند که یکپارچگی ساختاری بافت و بازیابی بافت را القا کرد.[۲۵] علاوه‌براین، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مزایای تزریق MSC به توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای ترشح چندین سیتوکین، کموکاین و فاکتورهای رشد مربوط می‌شود که این عوامل بافت کلیه را در برابر آپوپتوز سلول‌های مجاور محافظت می‌کنند و تکثیر سلولی را القا می‌کنند و همچنین بازسازی بافت آسیب‌دیده کلیوی را تقویت می‌کنند.[۲۶] یکی از عوارض اصلی CKD کاهش ظرفیت بازسازی کلیه است. چندین مطالعه نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات ترمیمی را در مدل‌های CKD حیوانی القا می‌کنند که با نتایج حاصل از پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد.[۲۷] سلول‌های بنیادی مزانشیمی در همراه با ترکیبات مختلف دیگر در درمان نارسایی مزمن کلیه استفاده شده است، به‌عنوان مثال، در موش مدل آسیب کلیه (IRI)، تحت درمان با دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) که یک اسید چرب ضروری امگا ۳ همراه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی، کاهش آپوپتوز و بهبود عملکرد کلیه مشاهده شد.[۲۸] مطالعه دیگری نشان داد که (S-nitroso N-acetyl penicillamine, SNP)، مرتبط با اثرات محافظتی سلولی و بافتی، عملکرد MSC را با افزایش تکثیر سلولی و پیش‌رگ‌زایی را در بافت ایسکمیک در مدل ایسکمی کلیوی بهبود می‌بخشد.[۲۹]

(Darbepoetin-α, DPO) یک عامل اریتروپویتیک است که اثرات محافظتی و خون‌سازی نشان می‌دهد و آسیب کلیه را در مدل حیوانی IRI کلیه کاهش می‌دهد.[۳۰] سلول‌های بنیادی مزانشیمی همراه با درمان با DPO نیز عملکرد کلیوی و ساختار کلیه را در مدل بیماری ایسکمیک کلیوی بهبود می‌بخشند. آتورواستاتین (Ator) دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی ازجمله اثرات ضدآپوپتوز، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است.[۳۱] سلول‌های بنیادی مزانشیمی همراه با درمان با Ator اثرات محافظتی، بهبود عملکرد کلیه و افزایش بقای سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیوند شده در کلیه‌های آسیب‌دیده در مدل IRI را القا کردند. ملاتونین، یک هورمون ترشحی غده اپیفیز، که با تنظیم ریتم شبانه‌روزی و هموستاز مرتبط است، عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی را نیز ازطریق چندین فعالیت بیولوژیکی تقویت می‌کند.[۳۲] پیش‌درمان با ملاتونین به‌طور قابل‌توجهی بقای سلول‌های بنیادی مزانشیمی تزریق‌شده در محل‌های آسیب‌دیده را افزایش می‌دهد و سلول‌های بنیادی مزانشیمی زنده مانده رگ‌زایی، افزایش

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

تکثیر سلول‌های کلیوی و بهبود عملکرد کلیه را در مدل ایسکمی کلیوی بهبود می‌بخشد که با نتایج بهبود مشاهده شده در بافت کلیوی در مطالعه حاضر همخوانی دارند.[۳۳]

به‌طورکلی، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماری‌های مزمن می‌تواند به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم ازطریق ترشح مولکول‌های آنتی‌التهابی، آنتی‌اکسیدانی و فاکتورهای رشد اثرگذار باشد. این سلول‌ها می‌توانند به ترمیم بافت‌های آسیب دیده کمک کرده و به‌عنوان ضدالتهاب عمل کنند و فرایندهای التهابی و ایمنی را کنترل نمایند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی پتانسیل تمایزی بالایی دارند. در شرایط کشت سلول، این سلول‌ها بایستی مارکرهای CD29، CD44، CD73، CD90، CD105 و CD166 را بیان کرده و عدم‌بیان CD45، CD34، CD14 یا مولکول‌های سطحی CD11b، CD79α یا CD19 و HLA-DR را نشان دهند که باعث بروز پاسخ ایمنی در زمان پیوند سلولی نشوند، که در این پژوهش نیز پیش از ترزیق، بیان مارکرهای سلولی بررسی شد.[۳۴] تحویل داخل کلیوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، همودینامیک و التهاب و کاهش عملکرد کلیه را بازیابی می‌کند.[۳۵] در این مطالعه نیز تزریق داخل کلیوی سلول انجام شد که باعث بهبود عملکرد کلیه در مقایسه با گروه مصرف‌کننده تلمیزارتان شد. بنابراین، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به‌عنوان یک کاندید بالقوه برای مطالعات بیشتر در بهبود عملکرد و کاهش آسیب کلیوی در بیماران CKD مفید باشد. البته جهت بررسی دقیق‌تر اثر سلول‌درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی اتولوگ، انجام تست‌های تکمیلی و آزمایشات دقیق‌تر و در دوره زمانی طولانی‌تر بایستی انجام گیرد تا اثربخشی و ایمنی این روش در بیماری‌های مزمن به‌طور دقیق بررسی شود.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "استفاده از سلول‌های بنیادی مغز استخوان در درمان نارسایی مزمن کلیه" مصوب دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته کرمان در سال ۱۳۹۷ به شماره ۷/۹۷/۲۷۹۶ می‌باشد که با حمایت کلینیک دامپزشکی مهرگان کرمان اجرا شده است.

References

1. Aoki T, Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Matsuyama T, Sato T, Fujikura T, Kato A, Miyajima H, Yasuda H. Chronotherapy with a renin-angiotensin system inhibitor ameliorates renal damage by suppressing intrarenal renin-angiotensin system activation. *Internal Medicine* 2020;59(18):2237-44.
2. Kukida M, Mogi M, Kan-No H, Tsukuda K, Bai HY, Shan BS, Yamauchi T, Higaki A, Min LJ, Iwanami J, Okura T. AT2 receptor stimulation inhibits phosphate-induced vascular calcification. *Kidney international* 2019;95(1):138-48.
3. Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem cells* 2019;37(7):855-64.
4. Park SG, An JH, Li Q, Chae HK, Park SM, Lee JH, Ahn JO, Song WJ, Youn HY. Feline adipose tissue-derived mesenchymal stem cells pretreated with IFN-γ enhance immunomodulatory effects through the PGE2 pathway. *Journal of Veterinary Science* 2021;22(2).
5. Zhu W, Xu W, Jiang R, Qian H, Chen M, Hu J, Cao W, Han C, Chen Y. Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth in vivo. *Experimental and molecular pathology* 2006;80(3):267-74.
6. Voga M, Kovač V, Majdic G. Comparison of canine and feline adipose-derived mesenchymal stem cells/medicinal signaling cells with regard to cell surface marker expression, viability, proliferation, and differentiation potential. *Frontiers in veterinary science* 2021;7:610240.
7. Li H, Tian Y, Xie L, Liu X, Huang Z, Su W. Mesenchymal stem cells in allergic diseases: Current status. *Allergology International* 2020;69(1):35-45.
8. Borkowska P, Zielińska A, Paul-Samojedny M, Stojko R, Kowalski J. Evaluation of reference genes for quantitative real-time PCR in Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells after lentiviral transduction and differentiation. *Molecular Biology Reports* 2020;47(2):1107-15.
9. Stančin P, Song MS, Alajbeg I, Mitrečić D. Human oral mucosa stem cells increase survival of neurons affected by in vitro anoxia and improve recovery of mice affected by stroke through time-limited secretion of miR-514a-3p. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2023;43(5):1975-88.
10. Jeon EJ, Kim DY, Lee NH, Choi HE, Cheon HG. Telmisartan induces browning of fully differentiated white adipocytes via M2 macrophage polarization. *Scientific Reports* 2019;9(1):1236.
11. Chauhan P, Sharma H, Kumar U, Mayachari A, Sangli G, Singh S. Protective effects of Glycyrrhiza glabra supplementation against methotrexate-induced hepato-renal damage in rats: An experimental approach. *Journal of Ethnopharmacology* 2020;263:113209.
12. Huang A, Guo G, Yu Y, Yao L. The roles of collagen in chronic kidney disease and vascular calcification. *Journal of Molecular Medicine* 2021;99:75-92.
13. New L, Goodridge D, Kappel J, Lawson J, Dobson R, Penz E, Groot G, Gjever j. Improving hospital safty for patiants with chronic kidney disease: a mixed method study. *BMC Nephrology* 2021;22(1):1-2.
14. Brown CA, Rissi DR, Dickerson VM, Davis AM, Brown SA, Schmiedt CW. Chronic renal changes after a single ischemic event in an experimental model of feline chronic kidney disease. *Veterinary pathology* 2019;56(4):536-43.
15. Finch NC, Syme HM, Elliott J. Repeated measurements of renal function in evaluating its decline in cats. *Journal of feline medicine and surgery* 2018;20(12):1144-8.
16. Aghajani Nargesi A, Lerman LO, Eirin A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair: current status and looming challenges. *Stem cell research & therapy* 2017;8(1):1-2.
17. van de Vyver M. Intrinsic mesenchymal stem cell dysfunction in diabetes mellitus: implications for autologous cell therapy. *Stem cells and development* 2017;26(14):1042-53.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

18. Villanueva S, González F, Lorca E, Tapia A, López GV, Strodthoff R, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells for treating chronic kidney disease: a pilot study assessing safety and clinical feasibility. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(2):176.
19. Barakat B, Franke K, Schakaki S, Hijazi S, Hasselhof V, Vögeli TA. Stem cell applications in regenerative medicine for stress urinary incontinence: A review of effectiveness based on clinical trials. *Arab Journal of Urology* 2020;18(3):194-205.
20. Pang SH, D'Rozario J, Mendonca S, Bhuvan T, Payne NL, Zheng D, Hisana A, Wallis G, Barugahare A, Powell D, Rautela J. Mesenchymal stromal cell apoptosis is required for their therapeutic function. *Nature communications* 2021;12(1):6495.
21. Naji A, Eitoku M, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Suganuma N. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2019 ;1(76):3323-48.
22. Franceschini N, Verbruggen B, Tryfonidou MA, Kruisselbrink AB, Baelde H, de Visser KE, Szuhai K, Cleton-Jansen AM, Bovée JV. Transformed canine and murine mesenchymal stem cells as a model for sarcoma with complex genomics. *Cancers* 2021;13(5):1126.
23. Thomson AL, Berent AC, Weisse C, Langston CE. Intra-arterial renal infusion of autologous mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: phase I clinical trial. *Journal of veterinary internal medicine* 2019;33(3):1353-61.
24. Hu G, Xu L, Ma Y, Kohzuki M, Ito O. Chronic exercise provides renal-protective effects with upregulation of fatty acid oxidation in the kidney of high fructose-fed rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2020;318(3):F826-34
25. Fang Y, Tian X, Bai S, Fan J, Hou W, Tong H, Li D. Autologous transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by inhibiting oxidative stress, pro-inflammatory cytokines and the p38 MAPK signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine* 2012;30(1):85-92.
26. Ezquer F, Giraud-Billoud M, Carpio D, Cabezas F, Conget P, Ezquer M. Proregenerative microenvironment triggered by donor mesenchymal stem cells preserves renal function and structure in mice with severe diabetes mellitus. *BioMed research international* 2015;2015.
27. Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell* 2017;169(3):381-405.
28. Tian H, Lu Y, Shah SP, Wang Q, Hong S. 14 S, 21 R-dihydroxy-docosahexaenoic Acid Treatment Enhances Mesenchymal Stem Cell Amelioration of Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Stem cells and development* 2012;21(7):1187-99.
29. Masoud MS, Anwar SS, Afzal MZ, Mehmood A, Khan SN, Riazuddin S. Pre-conditioned mesenchymal stem cells ameliorate renal ischemic injury in rats by augmented survival and engraftment. *Journal of translational medicine* 2012;10:1-1.
30. Altun B, Yilmaz R, Aki T, Akoglu H, Zeybek D, Piskinpasa S, Uckan D, Purali N, Korkusuz P, Turgan C. Use of mesenchymal stem cells and darbepoetin improve ischemia-induced acute kidney injury outcomes. *American journal of nephrology* 2012;35(6):531-9.
31. Cai J, Yu X, Zhang B, Zhang H, Fang Y, Liu S, Liu T, Ding X. Atorvastatin improves survival of implanted stem cells in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *American journal of nephrology* 2014;39(6):466-75.
32. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, González-Gallego J, Mauriz JL. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis. *Journal of pineal research* 2015;59(3):292-307.
33. Mias C, Trouche E, Seguelas MH, Calcagno F, Dignat-George F, Sabatier F, Piercecchi-Marti MD, Daniel L, Bianchi P, Calise D, Bourin P. Ex vivo pretreatment with melatonin improves survival, proangiogenic/mitogenic activity, and efficiency of mesenchymal stem cells injected into ischemic kidney. *Stem cells* 2008;26(7):1749-57.
34. Zhou T, Yuan Z, Weng J, Pei D, Du X, He C, Lai P. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *Journal of hematology & oncology* 2021;14(1):1-24.
35. Sávio-Silva C, Soinski-Sousa PE, Simplício-Filho A, Bastos RM, Beyerstedt S, Rangel ÉB. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in a pre-clinical model of diabetic kidney disease and obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(4):1546.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

TUMJ Tehran University Medical Journal, August 2023; Vol. 81, No. 5: 378-387 Original Article

Effect of cell therapy compared to renin-angiotensin-aldosterone system blocking agent in chronic kidney disease in cat-animal model

Nahid Askari Ph.D.[1*]
Ali Shafieipour D.V.M.[2]
Soudeh Khanamani Falahati-pour Ph.D[3]

1- Department of Biotechnology, Institute of Sciences and High Technology and Environmental Sciences, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran.
2- Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.
3- Pistachio Safety Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Biotechnology, Institute of Sciences and High Technology and Environmental Sciences, Graduate University of Advanced Technology, End of Haft Bagh-e-Alavi Highway, Kerman, Iran
Tel: +98-34-33776611
E-mail: n.askari@kgut.ac.ir

Abstract

Received: 17 June. 2023 Revised: 22 June. 2023 Accepted: 16 July. 2023 Available online: 23 July. 2023

Background: Mesenchymal stem cell (MSC) transplantation is a promising therapy for kidney repair. This study compared the regenerative effects of feline MSCs (fMSCs) and telmisartan, a renin-angiotensin blocker (RAB), in a feline model of chronic kidney disease (CKD).

Methods: The fMSCs were obtained from 35 Persian cats with CKD and characterized by CD44, CD90, and CD105 markers by using real-time RT-qPCR. The cats were randomly allocated to four groups, fMSCs injection (first group), telmisartan administration (second group), no treatment (third group), and healthy controls (fourth group). The study was conducted in Kerman province from December 2018 to December 2019. The factors that may affect the risk of CKD, such as age, weight, and history of kidney diseases, were considered as independent variables. The presence or absence of CKD was the dependent variable. The cats were followed up for 120 days and evaluated by physical examination, glomerular filtration rate (GFR), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), serum urea, alanine transaminase (ALT), urine specific gravity (SG), and kidney histopathology. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 20) with two-way ANOVA and Tukey test. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: The fMSCs group showed significant improvement in GFR, BUN, SCr, serum urea, SG, and kidney histology compared to the other groups. The fMSCs group also showed increased expression of CD44, CD90, and CD105 genes in the kidney tissue, indicating enhanced stem cell activity. The telmisartan group showed modest improvement in blood pressure and proteinuria, but no significant effect on other parameters. fMSCs transplantation can restore the kidney function and structure in cats with CKD by modulating the apoptosis and proliferation of renal cells. The telmisartan patients benefited from the anti-hypertensive and anti-proteinuric effects of the drug, but not from its anti-fibrotic or anti-inflammatory effects.

Conclusion: fMSCs transplantation was more effective than telmisartan in improving kidney function and reducing kidney damage in cats with CKD. fMSCs may be a potential therapeutic option for CKD patients.

Keywords: cat, kidney function, renin-angiotensin system, stem cells.

Copyright © 2023 Askari et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-30]

Archive of SID.ir