

Bölüm

27

Hipertansiyon ve Hücresel Tedavi

Suna KARADENİZ SAYGILI¹

GİRİŞ

Hipertansiyon, yüksek prevalans, morbidite ve mortaliteye sahip, bulaşıcı olmayan kronik seyirli bir hastalıktır. Kalp yetmezliği ve felç gibi ciddi rahatsızlıkların oluşmasına neden olmasının yanısıra; kalp krizi, böbrek yetmezliği, periferik vasküler hastalıkların oluşması içinde bir risk faktörüdür. Klasik ilaç tedavisi, yaşam şeklinin değiştirilmesi, düzenli fiziksel aktivite, doymuş yağ alım düzeyinin kontrol altına alınması, tuz, alkol ve sigara tüketiminin azaltılması, stresten uzak bir yaşam sürülmesi hipertansiyon ve etkilerinin azaltılması için oldukça önemlidir. Dünyaya çapında hipertansiyon tedavisi için farklı stratejiler uygulanmakla birlikte hala hastalığın kontrolü küresel halk sağlığı için önemli bir sorun teşkil etmeye devam etmektedir. Adrenerjik inhibitörler, renin-angiotensin sistem inhibitörleri, diüretikler, vazodilatörler gibi farmakolojik tedavi uygulamaları hastalığın seyrinin yönetilmesinde ve tedavisinde hala ilk sırada yer almaktadır. Son yüzyılda hastalığın patogenezi üzerine etkili bitkisel terapiler, vitamin ve mineral takviyeleri, molekül ve antikorların geliştirilmesi de dahil olmak üzere birçok alternatif tedavi prosedürleri uygulanmaya çalışılmış fakat tam anlamıyla bir başarı elde edilememiştir. Bunun yanında kök hücre, hücre temelli tedaviler oldukça dikkat çekmekte ve hücresel tedavilerle birçok hastalığın tedavisinde umut verici sonuçlar alınmaktadır. Hipertansiyon ve ilişkili hastalıkların tedavisinde de hücresel tedavi yöntemleri in vitro ve in vivo çalışmalarla denenmekte ve kliniğe uygulanabilirliği test edilmektedir. Kitabın bu bölümünde hipertansiyon ve alakalı patogeneze süreçlerinde hücresel tedavi uygulamaları ve klinik denemeleri hakkında bilgi verilecektir.

EMBRİYONİK KÖK HÜCRELER

Embriyonik kök hücreler (EKH) blastokist iç hücre kitlesinden köken alan, üç germ yaprağına (endoderm, ektoderm ve mezoderm) farklılaşma potansiyeline sahip ve organizmadaki birçok hücre tipine dönüşebilen kök hücre tipidir.⁽¹⁾ İn

¹ Ar. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, suna.saygili@ksbu.edu.tr

tedavisinin sistemik arteriyel basınç ve kardiyak yenilenme üzerine anlamlı bir etkinliğinin olmadığı bulunmuştur ⁽⁴⁹⁾. Dekompense karaciğer sirozu bulunan 11 hastanın olduğu bir klinik araştırmada kök hücre infüzyonunun karaciğer fonksiyonu ve portal hipertansiyon üzerine iyileştirici etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir ⁽⁵⁰⁾. Yine karaciğer sirozu olan 47 hastanın bulunduğu başka bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunduğu bildirilmiştir ⁽⁵¹⁾. Pulmoner hipertansiyon hastalarının dahil olduğu bir klinik denemede intravenöz kök hücre tedavisi sonrasında pulmoner arteriyel kan basıncı, vasküler direnç ve kardiyak outputta iyileşmeler olduğu görülmüştür ⁽⁵²⁾. Diğer başka iki çalışma pulmoner hipertansiyon tedavisi için pulmoner arter veya sağ ventrikülden kök hücre uygulaması yapılmış ve 36 ay takip sonrasında egzersiz toleransında ve sağ ventrikül fonksiyonunda iyileşmeler gözlemlenmiştir ^(53,54).

SONUÇ

Hipertansiyon multifaktöriyel poligenik bir hastalıktır. Birçok nedene bağlı olarak gelişebileceğinden ve altta yatan hastalık patogenezinin moleküler mekanizması oldukça karmaşık olduğundan başlangıçta etkin tedavi prensiplerinin uygulanması zor ve zaman alıcı bir süreçtir. Hipertansiyonun tedavi protokollerinde etkilenen organ veya dokunun fonksiyonlarının eski haline yakın hale getirilmesi esas prensiptir. Hücre temelli tedaviler hipertansiyonun ilerlemesinin durdurulmasında, kardivasküler rejenerasyonun sağlanmasında umut vaat eden tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Gelişen teknoloji vasıtasıyla yapılacak ileri çalışmalarla hücrelerin davranış karakteristikleri, farklılaşma potansiyelleri, parakrin faktör etkileri daha iyi anlaşılmalı ve çok daha fazla bilimsel araştırılmalı dolayısıyla da tedavi protokollerinde daha etkin bir şekilde kullanımının sağlanmasının önü açılmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Bernstein HS. The promise of human embryonic stem cells in aging-associated diseases. *Aging (Albany NY)* 2011; 3(5): 494- 508.
2. Sartiani L, Bettioli E, Stillitano F, Mugelli A, Cerbai E, Jaconi ME. Developmental changes in cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells: A molecular and electrophysiological approach. *Stem Cells* 2007; 25(5): 1136-44.
3. Fang H, Cong L, Zhi Y, Xu H, Jia X, Peng S. T-2 toxin inhibits murine ES cells cardiac differentiation and mitochondrial biogenesis by ROS and p-38 MAPK-mediated pathway. *Toxicol Lett* 2016; 258: 259-66.
4. Iglesias-Garcia O, Baumgartner S, Macri-Pellizzeri L, et al. Neuregulin-1 β induces mature ventricular cardiac differentiation from induced pluripotent stem cells contributing to cardiac tissue repair. *Stem Cells Dev* 2015; 24(4): 484-96.
5. Ao A, Hao J, Hopkins CR, Hong CC. DMH1, a novel BMP small molecule inhibitor, increases cardiomyocyte progenitors and promotes cardiac differentiation in mouse embryonic stem cells. *PLoS One* 2012; 7(7): e41627.
6. Hirashima M, Kataoka H, Nishikawa S, Matsuyoshi N, Nishikawa S. Maturation of embryonic stem cells into endothelial cells in an in vitro model of vasculogenesis. *Blood* 1999; 93(4): 1253-63.

7. Hirashima M, Ogawa M, Nishikawa S, et al. A chemically defined culture of VEGFR2+ cells derived from embryonic stem cells reveals the role of VEGFR1 in tuning the threshold for VEGF in developing endothelial cells. *Blood* 2003; 101(6): 2261-7.
8. Narazaki G, Uosaki H, Teranishi M, et al. Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2008; 118(5): 498-506.
9. Patsch C, Challet-Meylan L, Thoma EC, et al. Generation of vascular endothelial and smooth muscle cells from human pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol* 2015; 17(8): 994-1003.
10. Merok JR, Sherley JL. Breaching the kinetic barrier to in vitro somatic stem cell propagation. *J Biomed Biotechnol* 2001; 1(1): 25-7.
11. Deuse T, Wang D, Stubbendorff M, et al. SCNT-derived ESCs with mismatched mitochondria trigger an immune response in allogeneic hosts. *Cell Stem Cell* 2015; 16(1): 33-8.
12. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282(5391): 1145-7.
13. Ueno S, Weidinger G, Osugi T, et al. Biphasic role for Wnt/betacatenin signaling in cardiac specification in zebrafish and embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(23): 9685-90.
14. Takahashi K, Yamanaka S. "Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors". *Cell* 2006; 126 (4). ss. 663-76. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024.
15. Wang WE, Chen X, Houser SR, Zeng C. Potential of cardiac stem/progenitor cells and induced pluripotent stem cells for cardiac repair in ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125(7): 19-27.
16. Chen G, Qiu Y, Sun L, et al. The jagged-2/notch-1/hes-1 pathway is involved in intestinal epithelium regeneration after intestinal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2013; 8(10): e76274.
17. Merino H, Singla DK. Notch-1 mediated cardiac protection following embryonic and induced pluripotent stem cell transplantation in doxorubicin-induced heart failure. *PLoS One* 2014; 9(7): e101024.
18. Bearzi C, Gargioli C, Baci D, et al. PIGF-MMP9-engineered iPSC cells supported on a PEG-fibrinogen hydrogel scaffold possess an enhanced capacity to repair damaged myocardium. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1053.
19. Ferraro F, Celso CL, Scadden D. Adult stem cells and their niches. *Adv Exp Med Biol*. 2010;695:155-168.
20. Bond AM, Ming GL, Song H. Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. *Cell Stem Cell*. 2015;17:385-395.
21. Bruyneel AA, Sehgal A, Malandraki-Miller S, Carr C. Stem cell therapy for the heart: blind alley or magic bullet? *J Cardiovasc Transl Res*. 2016;9:405-418.
22. Massa M, Rosti V, Ramajoli I, et al. Circulating CD34+, CD133+, and vascular endothelial growth factor receptor 2-positive endothelial progenitor cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5688-95.
23. Tolani S, Pagler TA, Murphy AJ, et al. Hypercholesterolemia and reduced HDL-C promote hematopoietic stem cell proliferation and monocytosis: studies in mice and FH children. *Atherosclerosis* 2013; 229(1): 79-85.
24. Tie G, Messina KE, Yan J, Messina JA, Messina LM. Hypercholesterolemia induces oxidant stress that accelerates the ageing of hematopoietic stem cells. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(1): e000241.
25. Fukata M, Ishikawa F, Najima Y, et al. Contribution of bone marrow- derived hematopoietic stem/progenitor cells to the generation of donor-marker cardiomyocytes in vivo. *PLoS One* 2013; 8(5): e62506.
26. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428(6983): 668-673.

27. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; 10(5): 494-501.
28. Yang W, Zheng H, Wang Y, Lian F, Hu Z, Xue S. Nesprin-1 has key roles in the process of mesenchymal stem cell differentiation into cardiomyocyte-like cells in vivo and in vitro. *Mol Med Rep* 2015; 11(1): 133-42.
29. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103(5): 697-705.
30. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001; 104(9): 1046-52.
31. Li M, Sun X, Kuang X, Liao Y, Li H, Luo D. Mesenchymal stem cells suppress CD8+ T cell-mediated activation by suppressing natural killer group 2, member D protein receptor expression and secretion of prostaglandin E2, indoleamine 2, 3-dioxygenase and transforming growth factor- β . *Clin Exp Immunol* 2014; 178(3): 516-24.
32. Tögel F, Westenfelder C. The role of multipotent marrow stromal cells (MSCs) in tissue regeneration. *Organogenesis* 2011; 7(2): 96- 100.
33. 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.
34. Williams AR, Hatzistergos KE, Addicott B, et al. Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction. *Circulation* 2013; 127(2): 213-23.
35. Tkach M, Thery C. Communication by extracellular vesicles: Where we are and where we need to go. *Cell*. 2016; 164: 1226-32
36. Harding, Clifford; Stahl, Philip. "Transferrin recycling in reticulocytes: pH and iron are important determinants of ligand binding and processing". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1983. 113 (2): 650-658. doi:10.1016/0006-291X(83)91776-X. ISSN 0006-291X.
37. Pan, Bin-Tao; Johnstone, Rose M. "Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: Selective externalization of the receptor". *Cell* 1983. 33 (3): 967-978. doi:10.1016/0092-8674(83)90040-5.
38. Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. "Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)". *The Journal of Biological Chemistry* 1987. 262 (19): 9412-20.
39. Squadrito ML, Baer C, Burdet F, et al. Endogenous RNAs modulate microRNA sorting to exosomes and transfer to acceptor cells. *Cell Reports* 2014; 8(5): 1432-46.
40. van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M, et al. c-kit+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature* 2014; 509(7500): 337-41.
41. Hu G, Drescher KM, Chen XM. Exosomal miRNAs: biological properties and therapeutic potential. *Front Genet* 2012; 3: 56.
42. Manole CG, Cismaşiu V, Gherghiceanu M, Popescu LM. Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neoangiogenesis. *J Cell Mol Med* 2011; 15(11): 2284-96.
43. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res (Amst)* 2013; 10(3): 301-12.
44. Bian S, Zhang L, Duan L, Wang X, Min Y, Yu H. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92(4): 387-97.
45. Ong SG, Lee WH, Huang M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer. *Circulation* 2014; 130(11)(Suppl. 1): S60-9.

46. Ward MR, Stewart DJ, Kutryk MJB. Endothelial progenitor cell therapy for the treatment of coronary disease, acute MI, and pulmonary arterial hypertension: current perspectives. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70(7): 983-98.
47. Junior, Arquimedes G., and Francislaine Aparecida dos Reis L. "Cell-based Therapy for Hypertension: Challenges and Perspectives." *Current Pharmaceutical Design* 24.26 (2018): 3084-3089.
48. Roncalli J, Mouquet F, Piot C, et al. Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial. *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1748-57.
49. Manrique A, Lemarchand P, Delasalle B, et al. Predictors of ventricular remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction candidates for bone marrow cell therapy: insights from the BONAMI trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(4): 740-8.
50. D'Avola D, Fernández-Ruiz V, Carmona-Torre F, et al. Phase 1-2 pilot clinical trial in patients with decompensated liver cirrhosis treated with bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Transl Res* 2017; 188: 80-91.e2.
51. Chernykh ER, Starostina NM, Paltsev AI, et al. Autologous bone marrow cells in the treatment of cirrhosis of the liver. *Bull Exp Biol Med* 2007; 144(4): 640-5.
52. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: A pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(14): 1566-71.
53. Granton J, Langleben D, Kutryk MB, et al. Endothelial NO synthase gene-enhanced progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: The PHACeT Trial. *Circ Res* 2015; 117(7): 645-54.
54. Ishigami S, Ohtsuki S, Tarui S, et al. Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in patients with hypoplastic left heart syndrome: the TICAP prospective phase 1 controlled trial. *Circ Res* 2015; 116(4): 653-64.