پیشرفت‌ها و چالش‌ها در به کاربردن هیدروژل‌ها در مهندسی بافت کلیه

مریم رحیمی[1*]، محسن بختیاری[2] و محدثه ملکی[1]

[1] **ایران، ملایر، دانشگاه ملایر، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی**

[2] **ایران، تهران، پژوهشگاه رویان، گروه سلول‌های بنیادی و زیست شناسی تکوینی**

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۳۱

چکیده

امروزه با توجه به افزایش بیماری‌های کلیوی، درخواست برای پیوند کلیه و دیالیز رو به افزایش است، اما متاسفانه چنین روش‌هایی نتایج امیدوارکننده‌ای نداشته‌اند و مهمتر آن که برخی از بیماری‌های کلیوی درمان نمی‌شوند. به همین دلیل استفاده از رویکرد نوین مهندسی بافت نقطه شروعی برای تنوع دادن به انواع درمان‌های کلیوی قلمداد می‌شود. محقّقان در این مسیر تلاش می‌کنند تا با استفاده از داربست‌ها به ویژه هیدروژل‌های طبیعی و یا سنتزی، که مانند ماتریکس خارج سلولی به عنوان حاملی برای سلول‌های بنیادی مزانشیم و یا سایر فاکتورهای درمانی عمل می‌کنند، بیماری کلیوی را به سرعت و برای همیشه درمان کنند. در این مقاله روش‌ها و رویکردهای استفاده از هیدروژل‌ها در درمان بیماریهای کلیوی مرور شده است. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در بیماری‌های مزمن کلیوی، ایمنی و کارآیی استفاده از هیدروژل‌های حاوی سلول‌های اپیتلیالی خود فرد را نشان داده و امید است در آینده نزدیک به عنوان روشی نوین در درمان بیماری‌های حاد و مزمن کلیوی مورد استفاده قرار بگیرند.

واژه های کلیدی: بیماری‌های کلیوی-مهندسی بافت-داربست‌ها-هیدروژل‌های طبیعی و سنتزی

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: rahimimaryam61@gmail.com

مقدمه

کلیه‌ها یک جفت اندام لوبیایی شکل هستند که در پشت شکم و در دو طرف ستون مهره‌ها قرار دارند. کناره‌های مقعر کلیه‌ها رو به روی یکدیگر هستند و دارای شکافی به نام ناف کلیوی می‌باشند که فضایی را فراهم می‌کند که از طریق آن شریان کلیوی، شبکه عصبی و حالب به آن وارد و ورید کلیوی خارج می‌شود (Rodrigues et al., 2017). کلیه یک عضو بسیار تخصصی است که ترکیب و حجم مایعات بدن را تنظیم می‌کند، خون را فیلتر می‌کند، مواد زائد از جمله کراتینین، آمونیاک، اسید اوریک، اوره و سموم را از بین می‌برد و در نهایت ادرار تولید می‌کند و سپس آب و مواد مغذّی ضروری را بازجذب می‌کند. تشکیل ادرار فرآیندی است که با تصفیه خون در گلومرولوس شروع می‌شود (Haraldsson et al., 2008). کلیه نقش اصلی را در تنظیم فشار خون شریانی ایفا می‌کند و فشار پرفیوژن شریان کلیوی مستقیماً دفع سدیم را تنظیم می‌کند و بر فعالیت سیستم‌های وازواکتیو مختلف مانند سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون تأثیر می‌گذارد (Wadei and Textor, 2012). کلیه‌ها به خاطر دفع موادی سمی (اوره)، نمک و آب اضافی، بخشی از سیستم ایمنی بدن هستند.

انواع بیماری کلیوی:

بیماری‌های کلیوی به دو دسته آسیب حاد کلیه (AKI[1]) و بیماری مزمن کلیه (CKD[2]) تقسیم بندی می‌شوند. آسیب حاد کلیه (که قبلاً به عنوان نارسایی حاد کلیه شناخته می‌شد) سندرمی است که با از دست دادن سریع عملکرد دفع کلیه مشخص می‌شود و معمولاً با تجمع محصولات نهایی متابولیسم نیتروژن (اوره و کراتینین) یا کاهش برون‌ده ادرار یا هر دو تشخیص داده می‌شود (Bellomo et al., 2012). بیماری مزمن کلیه یک اصطلاح کلی برای اختلالات ناهمگنی است که بر ساختار و عملکرد کلیه تأثیر می گذارد (Levey and Coresh, 2012). CKD زمینه‌ای به عنوان یک عامل خطر واضح برای AKI شناخته شده است، زیرا نشان داده شده است که کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی و افزایش پروتئینوری به شدت با AKI مرتبط هستند (Hsu and

[1] Acute Kidney Injury
[2] Chronic Kidney Disease

Hsu, 2016). هنگامی که AKI و CKD به حالت‌های شدیدتر تبدیل می‌شوند، یعنی بیماری کلیوی به مرحله نهایی (ESRD) می رسد. تنها درمان قطعی ESRD پیوند کلیه است (Benigni et al., 2010).

از بیماری‌های کلیه می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱) کلیه‌های کیستیک از علل شایع ESRD، هم در کودکان و هم در بزرگسالان هستند. بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومال غالب و بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومال مغلوب، اختلالات مرتبط با مژه و دو شکل اصلی بیماری کلیه کیستیک تک ژنی هستند (Bergmann et al., 2018).

۲) بیماری کلیوی دیابتی در حدود ۴۰ درصد از بیماران دیابتی ایجاد می‌شود و علت اصلی CKD در سراسر جهان است. اگرچه ESRD ممکن است قابل تشخیص ترین عواقب بیماری کلیوی دیابتی باشد (Alicic et al., 2017).

۳) گلومرولونفریت‌ها اساساً از جمله بیماری‌های نادر هستند. با این حال، آنها شایع ترین علت ESRD در بزرگسالان جوان هستند (Floege et al., 2018).

درمان‌های رایج بیماری‌های کلیوی:

۱) بازدارنده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE[2]) مانند لیسینوپریل و رامیپریل یا مسدود کننده های گیرنده آنژیوتانسین[3] (ABRs) مانند ایربسارتان و اولسمارتان از جمله تجویزهای دارویی باشند. رامیپریل یک داروی موثر و قابل تحمل برای درمان فشار خون بالا و نارسایی احتقانی قلب در همه بیماران، از جمله بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی، و افراد مسن است. شایع ترین عوارض جانبی آن عبارتند از: سرگیجه (۳/۴٪)، سردرد (۳/۲٪)، ضعف (۱/۹٪) و حالت تهوع (۱/۷٪) (Meisel et al., 1994). در اطفال مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی، یک بار در روز به مدت ۱۸ هفته به طور قابل توجهی فشار شریانی و پروتئینوری را کاهش می‌دهد (Bramlage et al., 2009). ایربسارتان نیز همانند سایر داروهای آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II می‌تواند پیشرفت نفروپاتی دیابتی را به تاخیر بیندازد. ایربسارتان در کاهش پیشرفت بیماری کلیه در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نیز به کار می‌رود (Shionoiri, 1993).

۲) دیالیز یک روش مصنوعی برای تصفیه خون است و در صورتی که کلیه‌های فرد از کار افتاده و یا در حال از کار افتادن است، به کار گرفته می‌شود. بسیاری از مبتلایان به بیماری کلیوی مهلک باید به طور دائم یا تا زمانی که کلیه اهدایی پیدا شود، به دیالیز ادامه دهند. دو نوع دیالیز وجود دارد: ۱) همودیالیز، که یک روش درمانی است که از گردش خارج بدنی خون بیمار، برای بهبود اختلالات آزوتمی، مایع، الکترولیت و اسید–باز مشخصه سندرم اورمیک استفاده می‌کند. همودیالیز اصولاً برای مدیریت نارسایی حاد و مزمن کلیوی که نسبت به درمان‌های پزشکی معمول مقاوم است، استفاده می‌شود(Elliott .2000). **۲)** دیالیز صفاقی، که نوعی دیالیز است که از صفاق در شکم شخص به عنوان غشایی استفاده می‌شود که از طریق آن مایعات و مواد حل شده با خون رد و بدل می‌شوند و برای از بین بردن مایعات اضافی، رفع مشکلات الکترولیت و از بین بردن سموم در افراد با نارسایی کلیه استفاده می‌شود (Billings, 2008؛ Barkoudah, 2016). از عوارض دیالیز می توان به احساس ضعف، خستگی وگرفتگی عضلات، خارش پوست، اختلال در فرآیند خواب، عفونت سیستمیک و آلرژی اشاره کرد.

۳) پیوند کلیه (Kidney transplantation) که کارگذاری کلیه ی انسانی از شخص اهدا کننده به شخص گیرنده است. با این حال، مشکلاتی مانند کمبود عضو اهداکننده، نارسایی پیوند و عوارض متعدد (مانند لزوم استفاده از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی) همچنان نگران کننده است.

۲–رویکردهای نوین درمانی و مهندسی بافت

با توجه به اینکه تا کنون هیچ کدام از روش‌های فوق، درمان قطعی نبوده و دارای عوارض جانبی قابل توجهند، استفاده از رویکرد جدید درمانی الزامی است. یکی از رویکردها که امروزه مورد توجه قرارگرفته است، استفاده از پزشکی بازساختی و مهندسی بافت است. مهندسی بافت به‌عنوان بخشی از دانش زیست‌فناوری، به‌طور عام به معنی توسعه و تغییر در زمینه رشد آزمایشگاهی مولکول‌ها و سلول‌ها در بافت یا عضو، برای جایگزینی یا ترمیم قسمت آسیب دیده

[1] End Stage Kidney Diseas
[2] Angiotensin Converting Enzyme
[3] Angiotensin Receptor Blockers

بدن است و اغلب به عنوان یک درمان پزشکی ایده آل در نظر گرفته می‌شود. برای بازسازی بافت‌های جدید، مهندسی بافت از سه ابزار سلول، داربست و فاکتور رشد اساسی استفاده می‌کند (Ikada, 2006).

بیشتر بافت‌ها و اندام‌های بزرگ با فرم سه‌بعدی متمایز برای شکل‌گیری از سلول‌ها نیاز به پشتیبانی دارند. این تکیه گاه داربست، قالب یا ماتریکس خارج سلولی مصنوعی (ECM) نامیده می‌شود. عملکرد اصلی داربست، مشابه عملکرد ECM طبیعی است که به تکثیر، تمایز و بیوسنتز سلول‌ها کمک می‌کند (Ikada, 2006). سه رویکرد مختلف برای تشکیل داربست پدید آمده است: خودآرایی، الکتروریسی و جداسازی فاز. هر یک از این رویکردها بسیار متفاوت است و دارای مجموعه ای از ویژگی‌های منحصر به فرد است که به توسعه آن به عنوان یک سیستم داربست کمک می‌کند. برای مثال، خودآرایی می‌تواند نانوالیاف با قطر کوچک را در پایین‌ترین انتهای محدوده کلاژن ماتریکس خارج سلولی طبیعی تولید کند، در حالی که الکتروریسی تنها نانوالیاف با قطر بزرگ را در انتهای بالایی محدوده کلاژن ماتریکس خارج سلولی طبیعی تولید کرده است (Smith and Ma, 2004).

معرفی هیدروژل‌ها

یکی از روش‌های ساخت داربست‌ها در مهندسی بافت استفاده از هیدروژل‌ها است. هیدروژل‌ها مواد پلیمری شدیدا هیدروفیل (آبدوست) هستند که هنگام تماس با آب متورم می‌شوند. در یک دسته بندی کلی هیدروژل‌ها بر اساس منبع پلیمری در سه گروه ۱-طبیعی ۲-سنتزی ۳-هیبرید قرار می گیرند. هیدروژل‌های طبیعی از پلیمرهائی مانند کلاژن و هیالورونیک اسید که منشا طبیعی دارند، ساخته شده‌اند. این مواد زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر هستند و برای کاربردهای زیست پزشکی مناسب هستند، ولی معمولا قدرت مکانیکی ضعیفی دارند که استفاده از آنها را در برخی بافت‌ها با مشکل مواجه می‌سازد. از طرفی هیدروژل‌های سنتزی از مواد سنتتیک مانند پلی اتیلن گلیکول و پلی آمیدها ساخته شده اند که خواص مکانیکی آنها نسبت به نوع طبیعی بهبود پیدا کرده و مشابه بافت مورد نظر می باشد، ولی خاصیت زیست فعالی ذاتی ندارند و اتصال سلولی ضعیفی با آنها برقرار می‌شود. هیدروژل‌های هیبریدی ترکیبی از هیدروژل‌های طبیعی و سنتزی هستند که با این مواد می‌توان خواص زیست‌سازگاری و زیست‌فعالی و خواص مکانیکی مورد نظر را بدست آورد. از هیدروژل‌ها می‌توان برای محصور کردن محموله‌ها و دستیابی به رهاسازی کنترل‌شده مکانی-زمانی استفاده نمود (Gradinaru et al., 2018; Brown and Anseth, 2017). هیدروژل‌ها اغلب مورفولوژی شبیه بافت یا ماتریکس خارج سلولی (ECM) با آب دوستی و کشسانی دارند. هیدروژل‌ها همچنین می‌توانند از رشد و بقای سلول‌های پوشیده شده حمایت کنند، که این خاصیت آنها را به ابزارهای مفیدی در تسهیل درمان‌های سلولی تبدیل می‌کند (Yang et al., 2017).

کاربرد هیدروژل‌ها در مطالعات پیش‌بینی بالینی بیماری‌های کلیوی

بیماری حاد کلیوی:

برای درمان بیماری‌های حاد کلیه می‌توان از هیدروژل‌ها با محموله‌های گوناگون استفاده کرد. از هیدروژل‌ها می توان برای بارگذاری دارو، نانو ذره و همچنین برای افزایش زنده مانی سلول و بهبود اثر درمانی استفاده نمود. برای رساندن عوامل ذکر شده آنها را به صورت موضعی زیر کپسول کلیه و یا درون بافت کلیه تزریق می‌کنند. برای ساخت هیدروژل از پلیمرهای طبیعی و سنتزی و یا ترکیب این دو استفاده می کنند که به تفصیل در زیر به شرح آنها می پردازیم.

کلاژن: کلاژن یک زیست ماده طبیعی است که در مطالعات مهندسی بافت به وفور مورد استفاده قرار می گیرد. این ماده خواص زیستی فراوانی از جمله حمایت بافتی دارد و همچنین از اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی است. ماتریکس کلاژن یک شبکه سه بعدی است که میزان دارو/ سلول زیادی می توان در آن بارگذاری نمود. بعد از کپسوله نمودن دارو یا وزیکول درون شبکه کراس لینک شده، دارو به شیوه پیوسته از آن آزاد می‌شود. همچنین این ماتریکس یک کنام فراهم می‌کند که سبب تحریک تکثیر، مهاجرت و اتصال سلولی می‌شود. هیدروژل‌های مبتنی بر کلاژن از طریق خودآرایی فیبرهای کلاژن یا با افزودن معرف های شیمیایی متقابل ساخته شده اند(Xu et al., 2021). هنگام استفاده از کلاژن استخراج شده، می توان با افزایش pH و دمای محلول کلاژن، داربست فیبریلاری مشابه ECM ایجاد

[1] Extra Cellular Matrix

کرد. مواد زیستی کلاژن را می توان از منابع طبیعی مختلفی به دست آورد. متداول ترین مواد از منشاء گاو یا خوک هستند (Schneider-Barthold et al., 2016). به منظور افزایش اثرات درمانی وزیکول‌های خارج سلولی (EVs[1]) مشتق از سلول بنیادی مزانشیمی، از هیدروژل کلاژنی استفاده شده است. به علت نیمه عمر پایین EVs در شرایط درون تنی و همچنین کلیرانس سریع آنها از بدن بعد از کاربردشان، کاربرد این وزیکول‌ها در درمان آسیب های کلیوی یک چالش بزرگ است. همچنین به علت اینکه فرایند ترمیم زمان‌بر است و ماندگاری این وزیکول‌ها در شرایط طولانی مدت مقدور نمی باشد، عملکرد لازمی که از این وزیکول‌ها انتظار داریم براورده نمی‌شود. در یک مطالعه (Zhou et al., 2019) EVs را از سلول بنیادی مزانشیمی جفت انسانی به کمک اولتراسانتریفیوژجداسازی نمودند و مدل ایسکمیک کلیوی درموش های C57BL/6 نر ایجاد نمودند. تزریق هیدروژل حاوی EVs سبب بهبود عملکرد کلیه به طور معنی دار با کاهش مقدار نیتروژن اوره خون و کراتینین سرم شده بود. همچنین اثبات نمودند که کلاژن حاوی اگزوزوم دارای اثر ضد فیبروزی قوی است و بنابراین استفاده از هیدروژل کلاژن سبب بهبود کارآیی وزیکول‌های خارج سلولی در درمان بیماری حاد کلیه در این مطالعه شد (Zhou et al., 2019). همچنین در یک مطالعه (Bussolati et al., 2005) استفاده از منابع بیولوژیکی میزبان برای بازسازی بافت کلیه در محل با تزریق هیدروژل کلاژن به کلیه‌های موش‌هایی دچار آسیب ایسکمی/ریپرفیوژن مورد بررسی قرار گرفت که در نتیجه سلول‌های میزبان نفوذی موجود در مناطق تزریق نشانگرهای سلول بنیادی/پیش‌ساز کلیوی، PAX-2، CD24، و CD133، و همچنین نشانگر سلول‌های بنیادی مزانشیمی، CD44 را بیان کردند. ساختارهای کلیوی بازسازی شده توسط ایمونوهیستوشیمی برای نشانگرهای خاص سلول کلیوی، از جمله سیناپتوپودین و CD31 برای گلومرول ها و سیتوکراتین و نپری لیزین برای توبول ها شناسایی شدند و از نظر کمی، تعداد گلومرول های یافت شده در نواحی تزریق شده در مقایسه با مناطق طبیعی قشر کلیه به طور قابل توجهی بیشتر بود. این پدیده در کلیه‌های آسیب دیده طبیعی و ایسکمیک رخ داد. علاوه بر این، عملکرد کلیه پس از آسیب ایسکمی / خونرسانی مجدد،۱۵ پس از تزریق هیدروژل کلاژن بهبود یافت. این نتایج نشان می‌دهد که ورود بیومواد به کلیه می‌تواند بازسازی ساختارهای گلومرولی و لوله‌ای را در کلیه‌های عادی و آسیب دیده تسهیل کند. چنین رویکردی پتانسیل تبدیل شدن به یک درمان ساده و موثر برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی را دارد (Lee et al., 2018). از آنجایی که امکان لانه گزینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ناحیه آسیب کم بوده و اگر این سلول‌ها را از طریق وریدی تزریق کنیم تعداد کمی از آنها زنده می مانند و یا در بافت‌های هدف ما تجمع نمی یابند، در مطالعه صورت گرفته توسط Cho و همکاران (۲۰۱۷)، یک هیدروژل هیبریدی طراحی شد تا علاوه بر افزایش امکان زنده مانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی هیدروژلی با ویژگی جدید بدست بیاورند. بدلیل اینکه هیدروژل‌های کلاژن قابلیت تزریق مناسبی ندارند و حفرات متراکمی دارند که تبادلات مواد را کم می‌کند بنابراین زنده مانی سلول درون آنها کاهش می‌یابد. بنابراین از پلی گلوتامیک اسید که یک پلیمر آنیونی بوده و در طبیعت توسط باسیل‌ها سنتز می‌شود، یک هیدروژل هیبریدی با کلاژن تولید نمودند. با مخلوط نمودن پلی گلوتامیک اسید با کلاژن، غلظت کلاژن مصرفی کاهش یافته بود و در نتیجه سایز حفرات هیدروژل افزایش یافته و این هیدروژل قابلیت تزریق بهتری پیدا کرده بود. با افزایش سایز حفرات، زنده مانی سلول‌های بنیادی برگذاری شده درون هیدروژل به طور معنی داری افزایش پیدا کرده بود. همچنین برای محافظت بیشتر از سلول‌های بنیادی داروی الفا لیپوئیک اسید که نقش آنتی اکسیدانی دارد را درون هیدروژل بارگذاری نمودند. سپس مدل آسیب حاد کلیوی با تزریق سیس پلاتین در موش ایجاد نمودند و هیدروژل بدون سلول یا همراه سلول و آلفا لیپوئیک اسید به درون ناحیه کورتکس کلیه موش ها تزریق نمودند. مقدار نیتروژن اوره خون در گروهی که سلول و دارو همزمان دریافت کرده بودند به طور معناداری نسبت به گروه سلول و یا هیدروژل به تنهائی کمتر بود. از طرفی گروه دریافت کننده سلول و دارو به طور همزمان کمترین تغییرات بافت شناسی را نسبت به گروه نرمال نشان دادند. این مطالعه بهبود اثر درمانی را با استفاده از سلول درمانی با ترکیب هیدروژل هیبرید و سلول بنیادی نشان داد (Cho et al., 2017).

[1] Extra Celluar Vesicles

هیالورونیک اسید[۱]**HA**: یک[۲]GAG بسیار هیدراته است که در ECM انواع مختلف بافت‌ها توزیع می‌شود و برای فرآیندهای بیولوژیکی متنوع و عملکردهای بافت مهم است. گروه‌های عاملی مختلف در HA حاوی گروه‌های کربوکسیل، هیدروکسیل و استیل هستند که تغییرات شیمیایی را ممکن می‌سازد که می‌تواند خواص مواد حاصل را تغییر دهد. هیدروژل‌های مبتنی بر HA زیست‌سازگار هستند، خواص تنظیم‌پذیری دارند و عمدتاً با گیرنده‌های غشایی CD44 موجود در بسیاری از انواع سلول‌ها تعامل دارند. در نتیجه، طراحی، ساخت و کاربرد زیست پزشکی هیدروژل‌های مبتنی بر HA به طور گسترده در سال‌های اخیر دنبال شده است (Xu et al., 2021). ایمپلنت های بیومتریال برای درمان بیماری کلیوی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با این حال، ارزیابی زیست سازگاری به ارزیابی های بیومارکر و بافت شناسی محدود شده است. در حال حاضر تکنیک‌هایی برای اندازه‌گیری عملکرد کلیوی به‌صورت سریال در داخل بدن موش از طریق اندازه‌گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی پوست[۳](tGFR) وجود دارد. در مطالعه انجام شده توسط Soranno و همکاران (۲۰۲۲)، موش‌های نر و ماده بالغ نژاد BalbC تحت نفرکتومی یک طرفه راست قرار گرفتند. کلیه چپ انفرادی باقیمانده به مدت ۴ هفته از طریق هیپرتروفی جبرانی اجازه بهبود یافت و پس از آن تزریق ساب کپسولار سالین یا هیدروژل اسید هیالورونیک رقیق کننده برشی انجام شد. همانطور که توسط tGFR ارزیابی شد، تزریق هیدروژل بر عملکرد کلیه تأثیری نداشت. نتایج با معیارهای استاندارد بیومارکرهای سرم و ادرار و همچنین ارزیابی بافت‌شناسی التهاب مطابقت داشت. مدل توسعه‌یافته، یک ارزیابی عملکردی مستقیم از سازگاری ایمپلنت برای درمان بیماری کلیوی و تأثیر آن بر عملکرد کلیه ارائه می‌کند (Soranno et al., 2022). انتقال اقتباسی سلول‌های بنیادی، پتانسیل را به عنوان یک درمان موثر برای آسیب حاد کلیه (AKI) نشان داده است. استراتژی فعلی برای انتقال سلول‌های بنیادی از طریق تزریق داخل وریدی است. با این حال، این روش مرسوم تحویل سلول‌های بنیادی با مشکلاتی مواجه است که باعث کاهش اثربخشی پتانسیل درمانی سلول‌های بنیادی تحویل شده می‌شود. علاوه بر این، سلول‌های پیش ساز اندوتلیال[۴](EPC)، مزایای درمانی قابل توجهی را برای درمان AKI هنگامی که توسط هیدروژل‌های HA ارائه می‌شود، نشان داده اند (Ratliff. and Goligorsky, 2013). یکی از مشکلات عمده ای که کار با سلول‌های بنیادی فعلی (از جمله EPC) با آن مواجه است، روش تحویل سلول است. هنگامی که سلول‌های بنیادی با تزریق IV تحویل داده می‌شوند، کمتر از ۳ درصد از سلول‌های تحویل داده شده راه خود را به کلیه آسیب دیده پیدا می کنند و پیوند می زنند، در حالی که اکثر سلول‌های تحویل داده شده قبل از اینکه قادر به ارائه هر گونه فواید درمانی برای آسیب دیده باشند، تحت مرگ برنامه ریزی شده سلولی قرار می گیرند. اغلب اوقات این سلول‌های تحویل داده شده در عروق ریوی به دام می افتند و باعث آمبولی می‌شوند یا قبل از رسیدن به کلیه‌های آسیب دیده از آنئویکیس رنج می برند (Young et al., 2007).

کیتوزان: کیتوزان نوعی پلی ساکارید طبیعی است که به دلیل زیست سازگاری خوب، ایمنی زایی کم و فعالیت های بیولوژیکی خاص، به طور گسترده برای کاربردهای زیست پزشکی مورد استفاده قرار می گیرد (Liu et al., 2016). در مطالعه انجام شده توسط Gao و همکاران (۲۰۱۲)، هیدروژل کیتوزان کلرید حساس به حرارت[۵](CSCl) به عنوان داربست تزریقی برای انتقال سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی[۶](ADMSCs) به آسیب حاد کلیه ناشی از ایسکمی/پرفیوژن مجدد[۷](I/R) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که هیدروژل‌های CSCl می‌توانند حفظ و بقای ADMSC های پیوندی را بهبود بخشند. علاوه بر این، هیدروژل‌های CSCl می‌توانند فعالیت تکثیر را افزایش داده و آپوپتوز سلول‌های کلیوی میزبان را کاهش دهند. در ۴ هفته، بهبود قابل توجهی در عملکرد کلیه، تراکم عروق ریز و تکثیر سلولی لوله‌ای در هیدروژل‌های CSCl با گروه‌های

[۱] Hyaluronic Acid
[۲] Glycos Amino Glycan
[۳] Glomerular Filtration Rate
[۴] Endothelial Progenitor Cells
[۵] thermosensitive chitosan chloride
[۶] adipose-derived MSCs
[۷] ischemia/reperfusion

ADMSC مشاهده شد. از آنجا که استفاده از هیدروژل CSCl حساس به حرارت به عنوان داربست برای تحویل ADMSCها به ناحیه کلیه می‌تواند مانع اصلی پیوند سلولی برای آسیب حاد کلیه (AKI) را برطرف کند، بنابراین، هیدروژل CSCl یک حامل سلولی بالقوه برای درمان AKI است (Gao et al., 2012). در مطالعه ای دیگر (Feng et al., 2016) هیدروژل فعال زیستی را با تثبیت پپتید دومین C (IGF-1C) IGF-1 روی کیتوزان سنتز نمودند و فرض بر این شد که این هیدروژل می‌تواند جایگاه مطلوبی برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADSCs) ایجاد کند و در نتیجه بقا سلول را تقویت کند. فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) از ۷۰ اسید آمینه در یک زنجیره تشکیل شده است که دومین های A و B توسط یک دومین C و یک دومین کربوکسی D از هم جدا شده اند. IGF1 یک عامل میتوژنیک و بقای قوی است و به عنوان یک واسطه کلیدی در بهبود کلیه درمطالعات بالینی نقش دارد. مطالعات نشان داده اند که عامل اصلی فعالیت این فاکتور رشد مربوط به دمین C این پروتئین است. بنابراین، هیدروژل تزریقی مبتنی بر کیتوزان (CS) را با IGF-1C تثبیت شده (CS-IGF-1C)برای تقویت عملکرد درمانی توسعه داده شد که به نفع بقا و مزایای درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی پیوندی (ADSCs) در مدل موشی AKI است (Feng et al., 2016). همچنین نشان داده شد که در مقایسه با هیدروژل کیتوزان، هیدروژل کیتوزانIGF-1C بارگذاری شده با سلول بنیادی مزانشیمی، هیدروژل سلولی را از طریق اثرات پاراکرین افزایش می‌دهد. در داخل بدن، پیوند همزمان هیدروژل کیتوزانIGF-1C و ADSC ها در کلیه‌های ایسکمیک عملکرد کلیوی را با افزایش بقای سلول‌های بنیادی بهبود می‌بخشد. در نتیجه، IGF-1C تثبیت شده بر روی هیدروژل کیتوزان یک ریزمحیط مصنوعی برای ADSC ها فراهم می‌کند و ممکن است یک رویکرد درمانی امیدوارکننده برای AKI باشد (Feng et al., 2016).

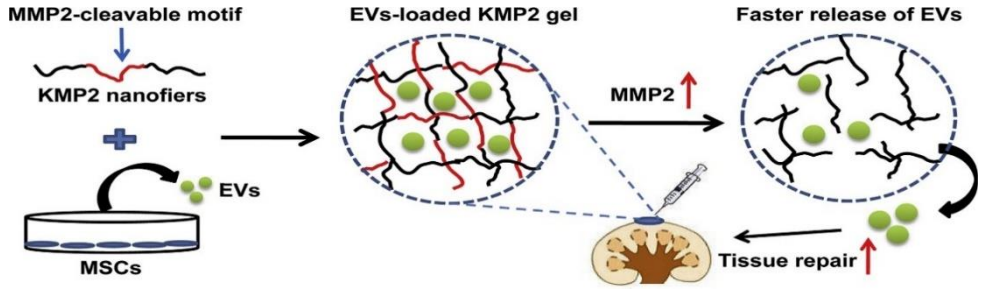
پپتیدها: یکی از انواع هیدروژل‌ها پپتیدهای خود تجمع شونده هستند. در این نوع هیدروژل‌ها پیوندی که سبب ایجاد هیدروژل در ساختار می‌شود، در اکثر مواقع غیر کوالانسی است. نوع پیوند می‌تواند بر هم کنش الکترواستاتیک، هیدروژنی و واندروالسی باشد. از این خاصیت پپتیدها برای درمان بیماری‌های کلیوی استفاده شده است. Zhou و همکاران (۲۰۱۹) برای افزایش طول مدت حضور اگزوزوم‌های سلول بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در کلیه موش، آن ها را در یک هیدروژل پپتیدی بارگذاری نموده و تاثیر آن را بر مدل ایسکمی کلیوی مورد بررسی قرار دادند. این هیدروژل به ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ حساس بوده و به علت حضور آن در آسیب کلیوی، ساختار هیدروژل تخریب شده و اگزوزوم آزاد می‌شود. میزان نیتروژن اوره خون و کراتینین در گروه درمان با اگزوزوم حاوی هیدروژل، نسبت به گروهی که اگزوزوم به طور مستقیم به کپسول کلیه تزریق شده بود، کاهش معناداری نشان دادند. همچنین درصد توبول های نکروز شده درگروه تیمار شده با اگزوزوم حاوی ژل بسیار کمتر بود. از طرفی فاکتورهای پیش التهابی از جمله اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروز کننده تومور آلفا به طور معنا داری کاهش داشتند. همچنین به کمک ایمونوهیستوشیمی مشاهده شد که درگروه هیدروژل حاوی اگزوزم مقدار ورود و نفوذ ماکروفاژها به طور معناداری کاهش یافته است و از طرفی ایمونوفلورسنس میزان کمتر اینترلوکین ۱ بتا را نشان می داد. برای بررسی فیبروز با استفاده از ماسون تری کروم، میزان رسوب کلاژن کمتر و به کمک ایمنو هیستوشیمی و وسترن بلات میزان aSMA و فیبرونکتین کمتر در گروهی با هیدروژل حاوی اگزوزوم در مقایسه با اگزوزوم تزریق شده به تنهایی، مشاهده نمودند (شکل ۱).

اگرچه تصور می‌شود که اثرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به علت تمایز سلولی و یا جایگزینی سلول است، شواهد روز افزون نشان می دهد که اثرات درمانی این سلول‌ها به علت ترشحات پاراکرین آنها و به ویژه وزیکول‌های خارج سلولی کوچک است که توسط این سلول‌ها آزاد می‌شود. این وزیکول‌های کوچک اگزوزوم نامیده شده که قطری در محدوه بین ۵۰-۲۰۰ نانومتر دارند و در ارتباطات سلول-سلول ایفای نقش می کنند. اگزوزوم ها دارای اثرات ترمیمی بدون بروز خطرات مربوط به پیوند سلولی از جمله ایمنی زائی، تومورزائی و تشکیل تراتوما هستند. همچنین این وزیکول‌ها را می توان به روش‌های

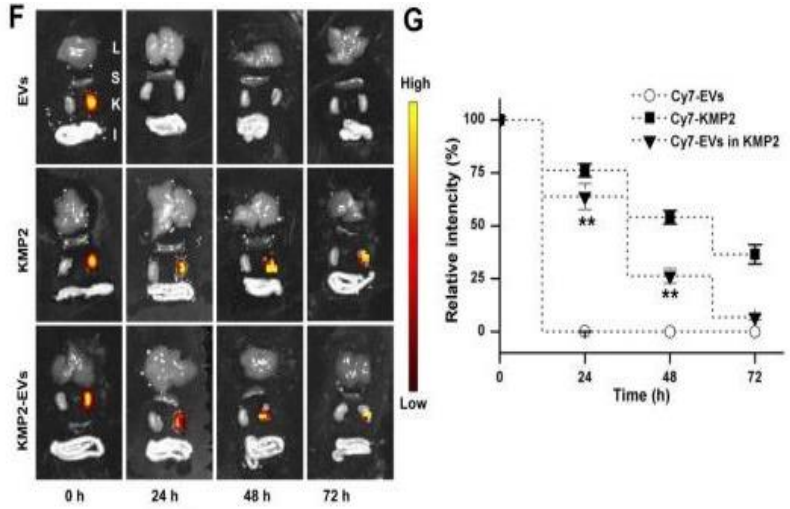
[1] Insulin Like Growth Factors
[2] adipose-derived mesenchymal stem cells
[3] chitosan

غیرپیچیده به دست آورد و به راحتی ذخیره نمود. همچنین این وزیکول‌ها به راحتی از سدهای بیولوژیک عبور می‌کنند که از ویژگی‌های جذاب آنهاست. این وزیکول‌ها آسیب ایسکمیک کلیه را بهبود داده و می‌توان آنها را به عنوان یک کاندید درمانی نوید بخش در بیماری ایسکمیک حاد کلیوی در نظر گرفت.

الف)



ب و پ)



شکل ۱- الف) ساخت و تزریق هیدروژل پپتیدی حساس به ماتریکس متالو پروتئیناز ۲ (MMP2) حاوی وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بافت کلیه آسیب دیده. ب) حضور وزیکول‌های نشاندار شده توسط رنگ فلورسنس در کلیه و سایر بافت‌ها (کبد و روده) به مدت ۷۲ ساعت. پ) کمی سازی شدت فلورسنت در دو حالت تزریق وزیکول خارج سلولی درون ژل و به صورت آزاد زیر کپسول کلیه به مدت ۷۲ ساعت.

پایداری و ماندگاری پایین این وزیکول‌ها، استفاده و ترمیم بافت توسط آنها را محدود می‌کند.در حقیقت اثرات درمانی EVs بیشتر به محتوای آنها، مسیر کاربردشان، ماندگاری آنها و بافت هدفشان وابسته است. یک استراتژی مناسب برای بهبود اثرات این وزیکول‌ها تزریق چند باره آنهاست که علیرغم تاثیر مثبت، تزریق مکرر تهاجمی می‌تواند سبب ایجاد اثرات ناخوشایند بافتی شود. همچنین بازدهی استخراج این وزیکول‌ها از MSCs پایین بوده و تنها با کشت مقدار زیاد سلول و استخراج وزیکول خارج سلولی آنها می توان به اثرات درمانی مطلوب رسید. بنابراین برای رسیدن به اثر مطلوب درمانی باید آنها را درون هیدروژل بارگذاری نمود. اگزوزوم غیر کونژوگه به سرعت از خون در شرایط درون تنی پاک می‌شوند. پپتیدهای RGD (Arg-Gly-Asp) تمایل اتصال بالایی به اینتگرین‌ها دارند و اینتگرین‌ها روی سطح غشاء وزیکول‌های خارج سلولی حضور دارند. بنابر این در مطالعه Zhang و همکاران (۲۰۲۰) به منظور افزایش ماندگاری این وزیکول‌ها در این هیدروژل از این ارتباط استفاده نمودند. اگزوزوم را از سلول بنیادی مشتق از جفت انسانی استخراج شده و بعد از مشخصه یابی، درون هیدروژل بیوتین–RGD بارگذاری شدند. در گروه تیمار شده توسط وزیکول‌های حاوی هیدروژل، میزان کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون نسبت به گروه وزیکول به تنهایی، کاهش بیشتری

نشان می دادند. همچنین میزان تکثیر سلولی با مارکر +Ki67 مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که در گروه درمانی با هیدروژل حاوی اگزوزوم میزان این سلول‌ها بیشتر است. به کمک رنگ آمیزی ماسون تریکروم مشخص شد که میزان رخداد فیبروز کلیه بعد از ۲۸ روز از آسیب حاد کلیه، درگروه اگزوزوم به تنهایی کاهش بیشتری نسبت به گروه هیدروژل حاوی اگزوزوم وجود داشت. مشاهدات فوق با رنگ آمیزی کلاژن نوع ۱ مورد تایید قرار گرفتند و نشان دادند که به کمک هیدروژل حاوی اگزوزوم می توان از فیبروز کلیه و در نهایت از مزمن شدن بیماری حاد کلیه جلوگیری نمود. همچنین در این مطالعه به کمک RT-PCR مشخص نمودند که این اگزوزوم ها غنی از miRNA Let-7a-5p هستند وتوسط آنالیز بیوانفورماتیک مشخص نمودند که این miRNA سرکوبگر بیان کاسپاز ۳ (که از عوامل القاء آپوپتوز) می باشد. بعلاوه به کمک رنگ آمیزی TUNEL نشان دادند که تعداد سلول‌های آپوپتوتیک تیمار شده با هیدروژل حاوی اگزوزوم نسبت به گروه اگزوزوم به تنهائی کمتر است (Zhang et al.,2020).

در مطالعه Han و همکاران (۲۰۲۲) نیز برای درمان آسیب حاد کلیوی از هیدروژل پپتیدی استفاده نمودند. در میان اجزای ماتریکس خارج سلولی دو پروتئین لامینین و فیبرونکتین برای اتصال و عملکرد پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی مهم هستند. توالی های پپتیدی (IGSR) (Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg) و RGD (Arg-Gly-Asp) که مشتق از لامینین و فیبرونکتین هستند برای زنده مانی و اتصال و عملکرد های پاراکرین سلول بنیادی مزانشیمی مهم هستند ولی چون این توالی ها حساس به هیدرولیز هستند و در محیط بدن سریعا تخریب می‌شوند، به دو ماده دیگر یعنی بیوتین و آمینو اسید به صورت کوالانسی متصل شدند. پس از آسیب حاد کلیوی با تزریق سیس پلاتین در موش، هیدروژل‌های حاوی سلول به ناحیه قشری کلیه تزریق شدند. زنده مانی سلول بنیادی مزانشیمی درون هیدروژل افزایش یافته بود و به دنبال این امر عملکرد کلیوی بهتر از لحاظ میزان کراتینین سرم کمتر و همچنین اوره کمتر در سرم موش های مدل شده‌ای که سلول و ژل را به طور همزمان دریافت کرده بودند، مشاهده شد. همچنین میزان آپوپتوز سلول‌های کلیه در گروهی که هیدروژل دریافت نموده بودند به طور معنی داری نسبت به گروه سلول به تنهایی، کاهش نشان داده بود. تعداد ماکروفاژهای ضد التهابی در گروهی که سلول‌های بنیادی با هیدروژل به طور همزمان دریافت کرده بودند کمتر بود. به طور کلی این مطالعه تاثیر بیشتر هیدروژل پپتیدی حاوی سلول‌های بنیادی در درمان بیماری بیماری حاد کلیوی را به وضوح نشان داد (Han et al., 2022).

آالژینات: آلژینات سدیم یک پلیمر طبیعی است که در دیواره سلولی جلبکه‌ای قهوه ای، از جمله *Macrocystis pyrifera* ، *Laminaria hyperborea*، *Ascophyllum nodosum* و در چندین گونه باکتری مانند *Azotobacter* و *Pseudomonas* یافت می‌شود. هیدروژل‌های آلژینات که از طریق اتصال متقابل فیزیکی تشکیل شده‌اند، خواص مکانیکی بسیار قابل تنظیم دارند و به لطف خواص بیولوژیکی و همه کاره آن، آلژینات به طور گسترده در تحقیقات زیست‌پزشکی استفاده می‌شود (Cattelan et al., 2020). Chu و همکاران (۲۰۲۲) استفاده از هیدروژل هیبرید آلژینات و ماتریکس خارج سلولی حاوی سلول‌های پیش ساز کلیوی، به منظور افزایش اثر بخشی و ایجاد نکردن پاسخ التهابی بیگانه توسط این هیدروژل در بدن رت را مورد ارزیابی قرار دادند. بعد از ساخت و مشخصه یابی این هیدروژل و بارگذاری سلول، آن را به درون کورتکس کلیه تزریق نمودند. زیست سازگاری بیشتر و پاسخ التهابی کمتر در گروهی که هیدروژل حاوی سلول دریافت کرده بودند بیشتر بود. همچنین در این گروه ساختار های شبه گلومرولی و شبه سلولی مشاهده نمودند. تراکم سلولی در گروهی که هیدروژل حاوی سلول دریافت کرده بودند بیشتر بود و بنابراین بارگذاری سلول و تزریق این نوع هیدروژل در طولانی مدت اثر ترمیمی بیشتری را از خود نشان داد (Chu et al., 2022).

ماتریکس خارج سلولی: ماتریکس خارج سلولی (ECM) یک جزء غیر سلولی و ریز محیط بافت است و می‌تواند یک ریزساختار ایجاد کند که برای مهاجرت سلولی، چسبندگی، تمایزو تکثیر مفید باشد. هیدروژل‌ها با تک تک اجزای این ماتریکس (کلاژن ، لامینین ، ژلاتین و ..) تولید شده و مورد استفاده قرار می گیرند ولی کل این ماتریکس با تک تک اجزائ موجود در آن خواص بهتری در حفظ و رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی و در نهایت مهندسی بافت و پزشکی باز ساختی دارد. در مطالعه انجام شده توسط Zhou و همکاران (۲۰۲۰) کلیه‌های رت را سلول زدایی نموده و بعد از طی کردن مراحلی از کلیه هیدروژل ماتریکس خارج

سلولی را تهیه کردند. سپس هیدروژل با سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی و یا به تنهایی را درون بافت کلیه رت های ایسکمی شده تزریق نمودند. مطالعات بافتی کمترین میزان آسیب توبولی را در گروهی که هیدروژل و سلول‌های بنیادی را به طور همزمان دریافت کرده بودند نشان دادند. همچنین از لحاظ میزان کراتینین و نیتروژن سرم گروه دریافت کننده سلول و هیدروژل ماتریکس خارج سلولی نسبت به گروهی که تنها ماتریکس خارج سلولی دریافت کرده بودند، به طور معنی داری کاهش یافته بود. تعداد سلول‌های آپوپتوزی در گروه دریافت کننده هیدروژل و سلول نسبت به گروه هیدروژل به تنهائی به شکلی معنی داری کاهش داشت. همچنین هیدروژل با سلول بنیادی مزانشیمی سبب تکثیر بیشتر سلول‌های کلیه دریافت کننده این گروه نسبت به گروهی که تنها هیدروژل را دریافت کرده بودند شده بود (Zhou et al., 2020).

ژلاتین: Fu و همکاران (۲۰۲۲) یک استراتژی درمانی جدید برای AKI از طریق یک کپسول کلیه مصنوعی قابل تنظیم (AKC[1]) همراه با یک هیدروژل ساخته شده از ژلاتین و ترانس گلوتامیناز مملو از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) پیشنهادکرده اند. به طور خاص، یک کپسول الاستیک که دارای یک محفظه داخلی با اندازه و شکل مشابه کلیه است، از طریق مدل‌سازی و چاپ سه‌بعدی (3D) طراحی و ساخته شد که به عنوان پوشش بیرونی برای کلیه و هیدروژل‌های مملو از سلول عمل می‌کند. نتیجه به دست آمده زیست سازگاری عالی هیدروژل مبتنی بر ژلاتین، زنده ماندن و تکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی را تضمین می‌کند. آزمایش‌های in vivo روی موش‌ها ثابت کرد که این مفهوم از دارورسانی کلیه به کمک AKC می‌تواند به طور موثر آپوپتوز سلول‌های اپیتلیال را کاهش دهد و آسیب ساختار لوله‌ای کلیوی را برای موش‌های مبتلا به AKI به حداقل برساند. چنین استراتژی نه تنها یک جایگزین امیدوارکننده در درمان AKI ارائه می دهد، بلکه یک رویکرد عملی و همه کاره برای ترمیم و بازیابی سایر اندام ها ارائه می دهد (Fu et al., 2022).

بیماری مزمن کلیه

بیماری مزمن کلیه یک بیماری پیشرونده است که با تغییرات ساختاری و عملکردی کلیه به دلایل مختلف مشخص می‌شود. بیماری مزمن کلیه معمولاً به عنوان کاهش عملکرد کلیه، میزان تخمینی فیلتراسیون کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه، آلبومینوری و هماچوری که حداقل ۳ ماه وجود داشته باشد تعریف می‌شود.

کلاژن: Wu و همکاران (۲۰۲۱) داربست‌های هیدروژلی شبیه‌ساز ماتریکس خارج سلولی را از طریق اتصال متقابل کووالانسی و فیزیکی بین کلاژن طبیعی مشتق شده از مثانه (COL[2]) و مشتقات کندرویتین سولفات ضد فیبروز (CS[3]) ایجاد کردند. هیدروژل‌های بیومیمتیک دارای خواص مکانیکی مناسب، پایداری حرارتی عالی و زیست سازگاری بالا هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن، با تغییر نسبت جرمی COL و CS بودند. هنگامی که درکلیه مدل موش نیمه نفرکتومی شده کاشته شدند، داربست COL/2CS۱ سلول‌های کلیوی بومی بیشتری را جذب کرد، آسیب لوله ای را کاهش داد، و حتی بازسازی بافت لوله مانند کلیه را القا نمود و عملکرد متابولیک کلیه را به طور موثرتری در مقایسه با کلاژن و کندرویتین سولفات خالص ترمیم کرد. این نتایج نشان می دهد که داربست بیومیمتیک پلتفرمی با عملکرد امیدوارکننده برای درمان بیماری‌های کلیوی است (Wu et al., 2021).

ژلاتین: هیدروژل‌های مبتنی بر ژلاتین که از هیدرولیز کلاژن به دست می آیند به دلیل زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری به طور گسترده در کاربردهای دارویی و پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، هیدروژل‌های مبتنی بر ژلاتین در دارورسانی و مهندسی بافت استفاده می‌شوند، زیرا قادر به تقویت چسبندگی و تکثیر سلولی هستند. علاوه بر این، این هیدروژل‌ها به دلیل خاصیت جذب مایع جذاب می‌توانند به عنوان پانسمان زخم مورد استفاده قرار گیرند (Fukunaka et al., 2002).

IgA نفروپاتی شایعترین شکل بیماری گلومرولی بوده و یکی از علل اصلی بیماری مزمن کلیه و نارسائی کلیوی است. در این بیماری ایمنوگلوبولین A در مزانژیوم گلومرول ها رسوب می‌کند. علاوه بر اینکه علت این بیماری نامشخص

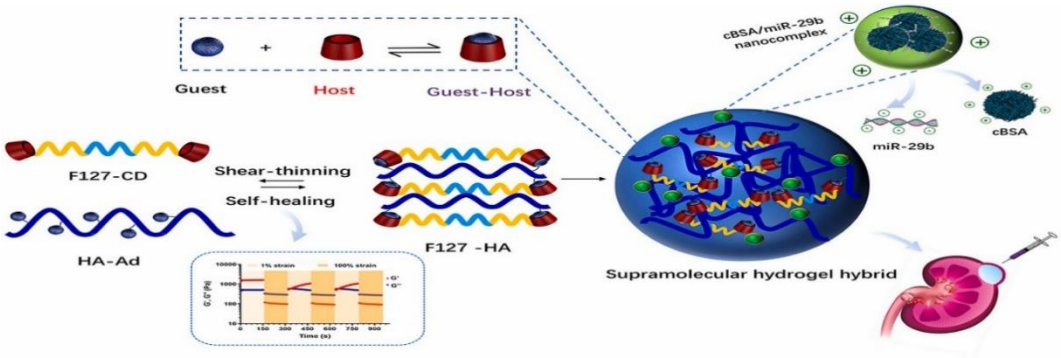
[1] Adjustable artificial kidney capsule
[2] bladder derived Natural collagen
[3] Chondroitin Sulfate

است، درمان رایجی برای این بیماری وجود ندارد. یکی از درمان های بالقوه استفاده از سلول‌های پیش ساز کلیوی است که به آسانی تکثیر شده و به سلول‌های توبولی تمایز پیدا می کنند. برای افزایش زنده مانی سلول‌ها می توان از هیدروژل‌هایی که ساختار ماتریکس خارج سلولی را شبیه سازی می کنند، استفاده کرد. در مطالعه صورت گرفته توسط Khunmanee و همکاران (۲۰۲۲) از هیالورونیک اسید به علت زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری بالا برای مهندسی بافت کلیه استفاده شد. اما این ماده حلالیت بالا و خاصیت مکانیکی ضعیفی دارد بنابراین در محیط بدن سریعا تخریب می‌شود. در نتیجه برای بهبود خاصیت این ماده باید آن را به طریق شیمیائی با ماده دیگری کراس لینک نمود. از طرفی ژلاتین نیز از پروتئین های اجزای ماتریکس خارج سلولی بوده که زیست سازگار و زیست تخریب پذیر می باشد که سلول‌ها به آن متصل شده و سبب افزایش تکثیر سلول‌ها می‌شود. در این مطالعه دو ماده فوق را توسط واکنش شیمیائی شیف–باز به هم متصل نموده و سلول‌های پیش ساز کلیه را درون آن بارگذاری نمودند. سپس به ناحیه کورتکس کلیه موش هائی که به ایمنوگلوبولین نفروپاتی مبتلا بودند تزریق نمودند. نتایج نشان دادند که در موش های مبتلا، نکروز بینابینی و گستردگی مزانژیال مشاهده شده، در گروه تیمار شده با سلول این علائم کاهش یافته بود، ولی در گروهی که سلول و ژل تزریق نموده بودند بافت کلیه ظاهری مشابه بافت نرمال داشت. برای بررسی عملکردی کلیه سطح سرمی کراتینین و نیتروژن اوره را سنجیده و مشاهده نمودند که به طور معناداری مقادیر این دو در گروه ژل و سلول در مقایسه با سلول به تنهائی کاهش یافته است. همچنین بیان فاکتورهای التهابی و فیبروزی در گروه ژل و سلول نسبت به تزریق سلول به تنهائی به شکل معناداری کاهش یافته بود. بنابراین بارگذاری سلول‌های پیش ساز کلیوی درون این هیدروژل شیمیایی سبب افزایش عملکرد این سلول‌ها شده بود (Khunmanee et al., 2022).

پپتیدی: Rodell و همکاران (۲۰۱۵) از هیدروژل پلی پپتیدی و پلی اتیلن گلیکول برای انتقال اینترلوکین ۱۰ به عنوان یک ماده ضد التهاب در درمان بیماری مزمن کلیوی استفاده کردند. در این مطالعه مدل انسداد یک طرفه حالب را ایجاد نمودند و سپس اینترلوکین ۱۰ را درون هیدروژل ذکر شده قرار دادند و سپس به زیر کپسول کلیه موش های مدل شده تزریق نمودند. اگرچه میزان مارکر های التهابی در گروهی که هیدروژل همراه با اینترلوکین ۱۰ را دریافت کرده بودند نسبت به سایر گروه هایی که هیدروژل به تنهایی یا بدون دریافت هیدروژل بودند تغییر معنی داری نشان نداد، ولی میزان حضور ماکروفاژهای التهابی و آپوپتوز به شکلی معنی دار کاهش یافته بود. روی هم رفته این مطالعه تاثیر رسانش طولانی مدت اینترلوکین ۱۰ را بر میزان بهبود بیماری مزمن کلیوی نشان داد (Rodell et al., 2015).

Xu و همکاران (۲۰۲۱) هیدروژل هیبریدی پلورونیک و هیالورونیک اسید و بتا سیکلودکسترین را سنتز نمودند و برای درمان بیماری مزمن کلیوی مورد استفاده قرار دادند. بعد از ساخت هیدروژل، microRNA 29 b که در بیماری‌های فیبروزی کلیه کاهش مقدار را از خود نشان می دهد، را درون این ساختار بارگذاری نمودند و رهایش کنترل شده آن را در محیط برون تنی به مدت ۲۱ روز مورد ارزیابی قرار دادند و سپس مدل موشی بیماری مزمن کلیه را توسط انسداد یک طرفه حالب ایجاد کردند. microRNA 29 b را زیر کپسول کلیه به طور آزاد و در گروه درمانی دیگر درون هیدروژل بارگذاری نموده و زیر کپسول کلیه تزریق نمودند. همچنین در یک گروه به شکل وریدی و به صورت هفتگی تزریق microRNA 29 b را انجام دادند.گروهی نیز دچار بیماری مزمن کردند و هیچ تیماری روی آن انجام ندادند. در گروهی که microRNA 29 b بارگذاری شده درون هیدروژل دریافت کرده بودند، تعداد سلول‌های التهابی و تغییرات مورفولوژیکی کاهش یافته بود. در گروهی که به شکل وریدی تزریق داشتند نسبت به گروهی که هیچ درمانی دریافت نکرده بودند تغییرات مورفولوژیک مشابه هم بود و اثر درمانی خاصی مشاهده ننمودند. فیبروز کلیوی به کمک رنگ آمیزی ماسون تریکروم نشان داده شد و مشخص شد گروه های که درمانی دریافت نکرده بود مشابه گروهی بود که از طریق وریدی تزریق microRNA 29 b را داشت. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیائی برای مارکرهای فیبروزی یعنی کلاژن نوع ۱ و ۴ ، فیبرونکتین و α-SMA بیشترین بهبودی و کمترین میزان فیبروز را در گروهی که هیدروژل حاوی microRNA 29 b را دریافت کرده بود، نشان داد. گروهی که microRNA 29 b را به صورت زیر کپسول کلیوی و آزاد دریافت کرده بودند در درجه دوم بهبود نسبت به گروه هیدروژل قرار داشتند. از لحاظ عملکرد کلیه و میزان نیتروژن

و کراتینین سرم عملکرد گروه ها مشابه هم بود و نشان دهنده این حقیقت بود که متابولیسم کلیه‌ها به شکل نرمال باقی مانده است و تفاوتی بین گروه ها مشاهده نکردند. این روش نوین رسانش سبب شد که نیمه عمر microRNA 29 b که در خون بسیار پایین است و سریعا حذف می‌شود، افزایش پیدا کند و سبب اثر درمانی بسیار بیشتر ان نسبت به تزریق وریدی و حتی تزریق آزاد آن در درمان بیماری مزمن کلیوی شود (شکل ۲).



شکل۲- تصویر شماتیکی از هیدروژل میزبان_میهمان پلورونیک_هیالورونیک اسید حاوی miRNA آلبومین کاتیونی cBSA/miR-29b برای درمان فیبروز کلیه.

کاربرد بالینی هیدروژل‌ها در درمان بیماری‌های کلیوی:

استفاده از هیدروژل‌ها به عنوان حامل‌های سلولی در بهبود و یا جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های مزمن کلیوی مورد توجه قرار گرفته است. Stavas و همکاران (۲۰۲۲) دو نمونه از مطالعات بالینی که از سلول‌های خود فرد همراه با هیدروژل ژلاتین برای رسانش سلول به موضع کلیه آسیب دیده استفاده شده اند را مورد بررسی قرار دادند. نخستین مطالعه، کارآزمایی بالینی فاز ۲ در دانشگاه کارولینای شمالی است که برای اولین بار انجام شد. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که در مراحل بین ۳ تا ۴ این بیماری قرار داشتند برای این مطالعه انتخاب شدند. هدف از این کارازمایی اثبات ایمنی و کارایی روش سلول درمانی همراه با هیدروژل در بهبود شرایط افراد مبتلا به این بیماری بود. در این مطالعه از ۸۳ بیمار که در بیمارستان‌های مختلف ایالات متحده امریکا قرار داشتند و میزان eGFRs آنها بین ۲۰ تا ۵۰ میلی لیتر/دقیقه بود استفاده نمودند. ابتدا توسط بیوپسی به کمک تصویربرداری بافت کلیه را برداشته و سلول‌های اپیتلیالی را جداسازی نمودند و به مدت ۴ الی ۶ هفته کشت دادند. سپس درون هیدروژل حساس به دمای ژلاتین قرار داده و به ناحیه کورتکس کلیه افراد تحت مطالعه تزریق نمودند. بعد از دو بار تزریق در فاصله زمانی ۶ ماه یکبار، بیماران را بعد از ۲۴ ماه بعد از تزریق نهائی مورد ارزیابی قرار دادند. ایمنی این روش توسط معیارهای تحت مطالعه و استاندرهائی که تعریف شده بود نشان داده شد. در مطالعه دیگر با کد NCT04115345 که در فاز اول کارآزمایی بالینی قرار دارد از هیدروژل ژلاتین حاوی سلول کلیه خود فرد برای بهبود بیماری و ایمنی این کارآزمائی استفاده شد. افرادی که ابنورمالیتی در کلیه و یا مسیرادراری آنها وجود داشت در این مطالعه وارد شدند. همچنین افرادی که در مراحل ۳ یا ۴ بیماری مزمن کلیوی قرار داشتند و به درمان های دیالیز پاسخگو نبودند به این مطالعه وارد شدند. هدف اصلی این مطالعه یافتن دوز مناسب سلولی برای تزریق و همچنین مدت زمان انتظار برای دست یافتن به اثر درمانی است. پیش بینی این مطالعه بر این اصل استوار است که حضور سلول‌ها با کارایی بیشتر سبب مهار پیشرفت بیماری مزمن کلیه و بهبود عملکرد و کارایی کلیه خواهد شد. این کارآزمائی در حال انجام بوده و نتایج حاصل از آن در آینده ای نزدیک منتشر خواهد شد (Stavas et al., 2022).

مزایا و معایب هیدروژل‌ها

برای هیدروژل‌ها می توان مزایای بسیار زیادی قائل شد. همان طور که گفته شد، می توان با بارگذاری عوامل گوناگون درون هیدروژل آنها را به شکل کنترل شده و به دو

صورت آهسته رهش و طولانی به موضع مورد نظر رساند (Xu et al., 2021 ؛Zhou et al., 2019). مزیت دیگر هیدروژل‌ها این هست که می‌توان به آسانی با تغییر نسبت مواد تشکیل دهنده و غلظت آنها میزان تخریب و خواص دیگر از جمله قابلیت تزریق پذیری و سرعت رهایش عوامل بارگذاری شده درونشان را تنظیم نمود. جنس اغلب هیدروژل‌ها از مواد پلیمری هست که شبیه اکثر بافت‌های بدن نرم بوده بنابراین می‌توان به ناحیه کلیه آنها را تزریق نمود. همچنین با داشتن هیدروژل‌ها دیگر لازم نیست فرد بیمار برای درمان بیماری کلیوی درمان داروئی یا سلولی را به شکل سیستمیک دریافت کند و می‌تواند به شکل موضعی و کنترل شده مورد درمان قرار بگیرد، در نتیجه عوارض جانبی درمان کاهش یافته و همچنین بیشترین مقدار سلول و یا هرعامل درمانی دیگر به موضع درمان می رسد (McFetridge et al., 2018). هیدروژل‌ها را می توان طوری طراحی نمود که جایگاه اتصال سلولی داشته باشند، مانند هیدروژل‌های ژلاتینی و یا هیدروژل‌هایی که توالی پپتیدی به آنها اتصال می‌یابند تا سلول‌های مختلف از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی بتوانند به آنها متصل شوند و در نهایت زنده مانی سلولی و به دنبال آن اثرات درمانی بیشتری مشاهده شود. هیدروژل‌ها قابلیت تزریق دارند، بنابراین می‌توان آنها را توسط یک سرنگ و بدون نیاز به انجام جراحی، برخلاف استفاده از داربست‌های مهندسی بافت که برای پیوندشان جراحی لازم است، به موضع آسیب تزریق کرد (Stavas et al., 2022). هیدروژل‌ها این قابلیت را دارند که به عنوان داربست قابل تزریق عمل کنند و سلول‌های میزبان بعد از نفوذ به درون این ساختار ها رشد و تکثیر نمایند. بنابراین می توان با بارگذاری عامل مناسب درون هیدروژل نه تنها به اثرات درمانی رسید بلکه خود ساختار با داشتن قابلیت اتصال و حتی تمایز سلولی اثرات ترمیمی هیدروژل‌ها را بهبود می بخشد (Lee et al., 2018). یکی از چالش های هیدروژل‌ها این است که باید قابلیت تزریق توسط سرنگ را داشته باشند و بعد از تزریق حجم و شکل خود را تا حدی حفظ کنند تا بتوانند عامل بارگذاری شده درون خود را رها کنند. معمولا ایجاد این حالت دوگانه کمی دشوار است. چالش دیگر بارگذاری عامل مورد نظر درون هیدروژل است. اگر سلول را به عنوان عامل رسانش درون هیدروژل‌ها قرار داده شود معمولا به علت کم بودن سایز حفرات هیدروژل امکان رسیدن مواد غذائی و دفع مواد زائدی سلولی به خوبی فراهم نمی‌شود و ممکن است سلول‌ها توانائی رشد و تکثیر خود را درون هیدروژل از دست بدهند. بنابراین باید سایز حفرات هیدروژل افزایش یابند که در نتیجه آن شاید امکان تزریق هیدروژل به آسانی فراهم نشود. همچنین اگر سایز ماده انتقالی بسیار کوچک باشد، با نفوذ آب به درون هیدروژل به آسانی حفرات آن باز شده و ماده مورد نظر سریعا خارج می‌شود و اثرات درمانی مطلوب به دست نخواهد آمد. اگر هدف اثرات درمانی با سلول‌هاست، سلول باید این قابلیت را داشته باشد که به هیدروژل به خوبی بچسبد و هیدروژل را تخریب نموده و خارج شود تا اثرات درمانی مورد نظر بدست بیاید. برخی هیدروژل‌های طبیعی از جمله کلاژن، فیبرونکتین و هیالورونیک اسید این جایگاه ها را دارند ولی هیدروژل‌های سنتزی از جمله پلی اتیلن گلیکول و پلی آکریل آمیدها فاقد جایگاه اتصال سلولی می باشند و باید این جایگاه ها را به طریق شیمیائی به آنها کراس لینک نمود. پاسخ ایمنی می‌تواند اثرات درمانی هیدروژل‌ها را تحت الشعاع قرار دهد. به طور کلی در انتخاب مواد برای ساخت هیدروژل‌ها باید دقت فراوانی نمود چرا که اگر با سیستم ایمنی همخوانی نداشته باشد، می‌تواند سبب التهاب و فیبروز شده و اثر درمانی موثری از هیدروژل مشاهده نشود. یکی دیگر از مسائل مربوط به هیدروژل‌ها این است که ورود آنها به کلینیک به دلایلی هزینه بر و زمان بر است. مثلا اکثر مطالعات در زمینه ساخت و مشخصه یابی هیدروژل‌ها در مقیاس آزمایشگاهی است و رساندن و تبدیل آنها به مقیاس صنعتی با چالش هایی روبه رو است. در مقایس صنعتی تفاوت در سنتز، ایمنی و کارائی در مقایسه با مقیاس آزمایشگاهی متفاوت است. این تفاوت ها در مورد هیدروژل‌های با منشا طبیعی که ممکن است از منابع با گوناگونی مختلف بدست بیایند بیشتر است. همچنین هیدروژل‌ها حاوی مقادیر زیادی آب هستند که ساخت و استریل سازی و ذخیره سازی آنها را با مشکلات زیادی روبرو می‌کند. قوانین سازمان غذا و دارو برای ورود هیدروژل‌ها به درمان سخت گیرانه است و اگر این هیدروژل حاوی دارو و یا سلول باشد کسب مجوز گاها ممکن است ۷ الی ۱۰ سال به طول بیانجامد. این مدت زمان طولانی مستلزم پرداخت هزینه های زیادی است که امکان ورود سازمان ها و افراد برای ساخت هیدروژل در مقیاس صنعتی برای اهداف درمانی را کاهش می دهد (Li and Mooney, 2016).

بحث و نتیجه گیری

استفاده از هیدروژل‌ها به تنهائی یا حاوی سلول و سایر مواد بیولوژیک برای درمان بیماری‌های حاد و مزمن کلیه در مطالعات پیش بالینی و اخیرا بالینی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. به کاربردن هیدروژل‌ها سبب بهبود اثرات درمانی و کاهش عوارض جانبی تزریق سیستمیک دارو و یا سایر عوامل بیولوژیک می‌شود. هیدروژل‌ها این قابلیت را دارند که به آسانی در ناحیه مورد نظر تزریق شده و عوامل بارگذاری شده درون آنها بر اساسنوع بیماری را می توان طوری تنظیم نمود که به طور سریع یا آهسته رهش آزاد شوند و اثرات درمانی خاص خود را داشته باشند. در مطالعات گوناگونی از سلول‌های بنیادی برای رسانش سلول‌ها به موضع آسیب استفاده شده است. این سلول‌ها خاصیت تعدیل سیستم ایمنی و ضد التهابی داشته و اثرات ترمیمی آنها در موضع آسیب در مطالعات گوناگونی اثبات شده است. هیدروژل‌ها این قابلیت را دارند که این سلول‌ها را با تعداد کمتر و به صورت موضعی در ناحیه آسیب دیده تزریق کنیم و در نتیجه عوارض جانبی کمتر و بهبود اثرات درمانی را مشاهده نمائیم. از طرفی اخیرا نشان داده شده است که بیشتر اثرات این سلول‌های بنیادی بخاطر ترشحات خارج سلولی آنها و به ویژه اگزوزوم هاست که ذراتی به ابعاد ۳۰ الی ۱۳۰ نانومتر هستند که حاوی فاکتورهای رشد و عوامل ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی هستند که توسط سلول‌های ترشح کننده آنها تولید می‌شود. این عوامل را به آسانی درون هیدروژل‌ها بارگذاری نمودند و تاثیر آنها را در درمان بیماری‌های حاد و مزمن کلیوی مورد ارزیابی قرار دادند. مشاهدات نشانگر تاثیر درمانی بیشتر این وزیکول‌های خارج سلولی در بهبود بیماری‌های کلیوی در شرایط بارگذاری شده درون هیدروژل‌ها در مقایسه با حالت آزاد بود.در مطالعات گوناگونی عوامل ضد التهابی و ضد فیبروزی از جمله اینترلوکین ۱۰ و یا آنتی بادی ضد فیبروز را درون هیدروژل‌ها بارگذاری نمودند و به مدت طولانی برای درمان بیماری‌های مزمن کلیوی مورد بررسی قرار دادند و مشاهده نمودند که این شیوه رسانش دارو و عوامل ضد التهابی سبب بهبود بیشتر عملکرد و بافتی بیماری‌های کلیه می‌شود. در رویکردی مشابه داروهای مختلفی که اثرات ضد فیبروزی و یا تاثیر گذار در بهبود عملکرد کلیه آنها ثابت شده است را نیز درون هیدروژل‌های متفاوتی بارگذاری نمودند و تاثیر این داروها نسبت به حالتی که به تنهایی در ناحیه آسیب تزریق کردند، بهبود پیدا کرد. همچنین هیدروژل‌ها را می توان به تنهایی به موضع آسیب تزریق نمود و اثرات درمانی از آنها مشاهده کرد.مثلا در یک مطالعه هیدروژل کلاژن را درون بافت کلیه آسیب دیده تزریق نمودند و مشاهده کردند که این هیدروژل سبب شده بود سلول‌های بنیادی به محل تزریق مهاجرت کرده و سبب بهبود و ایجاد اثرات درمانی شده بودند. در دو مطالعه بالینی نیز از هیدروژل ژلاتین حاوی سلول‌های کلیه خود فرد برای درمان بیماری‌های مزمن کلیوی مورد بررسی قرار گرفت و ایمنی این روش و کارایی آن اثبات شد. با وجود این که هیدروژل‌ها در مطالعات پیش بالینی بیماری‌های کلیه مورد توجه قرار گرفته‌اند، هنوز محصولی تجاری با رویکرد بالینی بر پایه هیدروژل وجود ندارد. دلیل اصلی این امر گوناگونی هیدروژل‌ها و زمان بر و هزینه بر بودن فرایند ساخت در مقیاس صنعتی است. برای ورود به بازار و داشتن محصول باید تعداد مطالعات را افزایش داد و همچنین از مواد متنوع و عوامل بارگذاری مختلفی از جمله وزیکول‌های خارج سلولی استفاده نمود. با گسترش تحقیقات و افزایش دانش سلولی و مولکولی و مکانیسم های ترمیمی و پزشکی بازساختی و به کمک دانش مهندسی بافت می توان هیدروژل‌های هوشمند تر با قابلیت های درمانی بیشتر تولید نمود. امید است در آینده نزدیک هیدروژل‌های حاوی عوامل درمانی گوناگون برای درمان و بهبود عملکرد بیماران کلیوی ساخته شده و به بیماران عرضه شود.

منابع

1- Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 12(12), 2032.

2- Barkoudah, E. (2016). Volume 5, Issue 4, An Issue of Hospital Medicine Clinics, E-Book (Vol. 5). Elsevier Health Sciences.

3- Bellomo, R., Kellum, J. A., & Ronco, C. (2012). Acute kidney injury. The Lancet, 380(9843), 756-766.

4- Benigni, A., Morigi, M., & Remuzzi, G. (2010). Kidney regeneration. The Lancet, 375(9722), 1310-1317.

5- Bergmann, C., Guay-Woodford, L. M., Harris, P. C., Horie, S., Peters, D. J., & Torres, V. E. (2018). Polycystic kidney disease. Nature reviews Disease primers, 4(1), 50.

6- Billings, D. M. (2008). Lippincott's Content Review for NCLEX-RN. Lippincott Williams & Wilkins.

7- Bramlage, P., Durand-Zaleski, I., Desai, N., Pirk, O., & Hacker, C. (2009). The value of irbesartan in the management of hypertension. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 10(11), 1817-1831.

8- Brown, T. E., & Anseth, K. S. (2017). Spatiotemporal hydrogel biomaterials for regenerative medicine. Chemical Society Reviews, 46(21), 6532-6552.

9- Bussolati, B., Bruno, S., Grange, C., Buttiglieri, S., Deregibus, M. C., Cantino, D., & Camussi, G. (2005). Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *The American journal of pathology*, *166*(2), 545-555.

10- Cattelan, G., Guerrero Gerbolés, A., Foresti, R., Pramstaller, P. P., Rossini, A., Miragoli, M., & Caffarra Malvezzi, C. (2020). Alginate formulations: current developments in the race for hydrogel-based cardiac regeneration. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8, 414.

11- Cho, S.-H., Noh, J.-R., Cho, M. Y., Go, M.-J., Kim, Y.-H., Kang, E. S., Kim, Y. H., Lee, C.-H., & Lim, Y. T. (2017). An injectable collagen/poly (γ-glutamic acid) hydrogel as a scaffold of stem cells and α-lipoic acid for enhanced protection against renal dysfunction. Biomaterials science, 5(2), 285-294.

12- Chu, T. L., Tripathi, G., Park, M., Bae, S.-H., & Lee, B.-T. (2022). In-vitro and in-vivo biocompatibility of dECM-alginate as a promising candidate in cell delivery for kidney regeneration. International Journal of Biological Macromolecules, 211, 616-625.

13- Elliott, D. A. (2000). Hemodialysis. Clinical techniques in small animal practice, 15(3), 136-148.

14- Feng, G., Zhang, J., Li, Y., Nie, Y., Zhu, D., Wang, R., Liu, J., Gao, J., Liu, N., & He, N. (2016). IGF-1 C domain–modified hydrogel enhances cell therapy for AKI. Journal of the American Society of Nephrology, 27(8), 2357-2369.

15- Floege, J., Boor, P., & Moeller, M. (2018). What is certain in the treatment of glomerulonephritis? Der Internist, 59, 1268-1278.

16- Fu, Z., Chu, Y., Geng, X., Ma, Y., Chi, K., Song, C., Liao, S., Hong, Q., Wu, D., & Wang, Y. (2022). Artificial Kidney Capsule Packed with Mesenchymal Stem Cell-Laden Hydrogel for the Treatment of Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. ACS Biomaterials Science & Engineering, 8(4), 1726-1734.

17- Fukunaka, Y., Iwanaga, K., Morimoto, K., Kakemi, M., & Tabata, Y. (2002). Controlled release of plasmid DNA from cationized gelatin hydrogels based on hydrogel degradation. Journal of controlled release, 80(1-3), 333-343.

18- Gao, J., Liu, R., Wu, J., Liu, Z., Li, J., Zhou, J., Hao, T., Wang, Y., Du, Z., & Duan, C. (2012). The use of chitosan based hydrogel for enhancing the therapeutic benefits of adipose-derived MSCs for acute kidney injury. Biomaterials, 33(14), 3673-3681.

19- Gradinaru, V., Treweek, J., Overton, K., & Deisseroth, K. (2018). Hydrogel-tissue chemistry: principles and applications. Annual review of biophysics, 47, 355-376.

20- Han, Q., Ai, S., Hong, Q., Zhang, C., Song, Y., Wang, X., Wang, X., Cui, S., Li, Z., & Zhu, H. (2022). A supramolecular hydrogel based on the combination of YIGSR and RGD enhances mesenchymal stem cells paracrine function via integrin α2β1 and PI3K/AKT signaling pathway for acute kidney injury therapy. Chemical Engineering Journal, 436, 135088.

21- Haraldsson, B., Nyström, J., & Deen, W. M. (2008). Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. Physiological reviews.

22- Hsu, R.K. and C.-y. Hsu. (2016) The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. in Seminars in nephrology.

23- Ikada, Y. (2006). Challenges in tissue engineering. Journal of the Royal Society Interface, 3(10), 589-601.

24- Khunmanee, S., Chun, S. Y., Ha, Y.-S., Lee, J. N., Kim, B. S., Gao, W.-W., Kim, I. Y., Han, D. K., You, S., & Kwon, T. G. (2022). Improvement of IgA Nephropathy and Kidney Regeneration by Functionalized Hyaluronic Acid and Gelatin Hydrogel. Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 19(3), 643-658.

25- Lee, S. J., Wang, H. J., Kim, T. H., Choi, J. S., Kulkarni, G., Jackson, J. D., Atala, A., & Yoo, J. J. (2018). In Situ Tissue Regeneration of Renal Tissue Induced by Collagen Hydrogel Injection. Stem Cells Transl Med, 7(2), 241-250.

26- Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. The Lancet, 379(9811), 165-180.

27- Li, J., & Mooney, D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. Nature Reviews Materials, 1(12), 1-17

28- Liu, L., Gao, Q., Lu, X., & Zhou, H. (2016). In situ forming hydrogels based on chitosan for drug delivery and tissue regeneration. asian journal of pharmaceutical sciences, 11(6), 673-683.

29- McFetridge, M. L., Del Borgo, M. P., Aguilar, M.-I., & Ricardo, S. D. (2018). The use of hydrogels for cell-based treatment of chronic kidney disease. Clinical Science, 132(17), 1977-1994.

30- Meisel, S., Shamiss, A., & Rosenthal, T. (1994). Clinical pharmacokinetics of ramipril. Clinical pharmacokinetics, 26(1), 7-15**.**

31- Ratliff, B. B., & Goligorsky, M. S. (2013). Delivery of EPC embedded in HA-hydrogels for treatment of acute kidney injury. Biomatter, 3(1), e23284.

32- Rodell, C. B., Rai, R., Faubel, S., Burdick, J. A., & Soranno, D. E. (2015). Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor β antagonist for treatment of chronic kidney disease. Journal of controlled release, 206, 131-139.

33- Rodrigues-Díez, R., Benedetti, V., Remuzzi, G., & Xinaris, C. (2017). Tissue Engineering of Renal Tissue (Kidney). Tissue Engineering for Artificial Organs: Regenerative Medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine, 2, 575-602.

34- Schneider-Barthold, C., Baganz, S., Wilhelmi, M., Scheper, T., & Pepelanova, I. (2016). Hydrogels based on collagen and fibrin–frontiers and applications. BioNanoMaterials, 17(1-2), 3-12.

35- Shionoiri, H. (1993). Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. Clinical pharmacokinetics, 25, 20-58.

36- Smith, L., & Ma, P. (2004). Nano-fibrous scaffolds for tissue engineering. Colloids and surfaces B: biointerfaces, 39(3), 125-131.

37- Soranno, D. E., Kirkbride-Romeo, L., Han, D., Altmann, C., & Rodell, C. B. (2022). Measurement of glomerular filtration rate reveals that subcapsular injection of shear-thinning hyaluronic acid hydrogels does not impair kidney function in mice. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 110(3), 652-658.

38- Stavas, J., Gerber, D., Coca, S. G., Silva, A. L., Johns, A., Jain, D., Bertram, T., Díaz-González de Ferris, M., & Bakris, G. (2022). Novel renal autologous cell therapy for type 2 diabetes mellitus chronic diabetic kidney disease: clinical trial design. American Journal of Nephrology, 53(1), 50-58.

39- Wadei, H. M., & Textor, S. C. (2012). The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. Nature Reviews Nephrology, 8(10), 602-609.

40- Wu, H., Zhang, R., Hu, B., He, Y., Zhang, Y., Cai, L., Wang, L., Wang, G., Hou, H., & Qiu, X. (2021). A porous hydrogel scaffold mimicking the extracellular matrix with swim bladder derived collagen for renal tissue regeneration. *Chinese Chemical Letters*, *32*(12), 3940-3947.

41- Xu, Q., Torres, J. E., Hakim, M., Babiak, P. M., Pal, P., Battistoni, C. M., Nguyen, M., Panitch, A., Solorio, L., & Liu, J. C. (2021). Collagen-and hyaluronic acid-based hydrogels and their biomedical applications. Materials Science and Engineering: R: Reports, 146, 100641.

42- Xu, Y., Niu, Y., Wu, B., Cao, X., Gong, T., Zhang, Z.-R., & Fu, Y. (2021). Extended-release of therapeutic microRNA via a host-guest supramolecular hydrogel to locally alleviate renal interstitial fibrosis. Biomaterials, 275, 120902

43- Yang, J., Zhang, Y. S., Yue, K., & Khademhosseini, A. (2017). Cell-laden hydrogels for osteochondral and cartilage tissue engineering. Acta biomaterialia, 57, 1-25.

44- Young, P. P., Vaughan, D. E., & Hatzopoulos, A. K. (2007). Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. Progress in cardiovascular diseases, 49(6), 421-429.

45- Zhang, C., Shang, Y., Chen, X., Midgley, A. C., Wang, Z., Zhu, D., Wu, J., Chen, P., Wu, L., & Wang, X. (2020). Supramolecular nanofibers containing arginine-glycine-aspartate (RGD) peptides boost therapeutic efficacy of extracellular vesicles in kidney repair. ACS nano, 14(9), 12133-12147.

46- Zhou, C., Zhou, L., Liu, J., Xu, L., Xu, Z., Chen, Z., Ge, Y., Zhao, F., Wu, R., & Wang, X. (2020). Kidney extracellular matrix hydrogel enhances therapeutic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells for renal ischemia reperfusion injury. Acta biomaterialia, 115, 250-263

47- Zhou, Y., Liu, S., Zhao, M., Wang, C., Li, L., Yuan, Y., Li, L., Liao, G., Bresette, W., & Zhang, J. (2019). Injectable extracellular vesicle-released self-assembling peptide nanofiber hydrogel as an enhanced cell-free therapy for tissue regeneration. Journal of controlled release, 316, 93-104.

Advances and challenges in the application of hydrogels in kidney tissue engineering

Rahimi M.[1*], Bakhtiari M.[2] and Maleki M.[1]

[1] Dept. of Biology, Faculty of Basic Sciences, Malayer University, Malayer, I.R. of Iran

[2] Dept. of Stem Cell and Developmental Biology, Royan Institute, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

Nowadays, due to the increase in the cases of kidney diseases, the demand for kidney transplant and dialysis is increasing, but unfortunately, no promising results with such methods were achieved, and most importantly, some kidney diseases are not found to be curable, yet. Because of this, new approach of tissue engineering became the starting point for diversifying the types of kidney treatments. In this way, researchers are trying to use scaffolds, especially natural or synthetic hydrogels, which act as extracellular matrices and carriers for mesenchymal stem cells or other therapeutic factors, to cure kidney disease in a quick and permanent way. In this article, new methods and procedures concerning the use of hydrogels in treating kidney diseases were reviewed. Clinical trials conducted in chronic kidney diseases have shown the safety and efficiency of using hydrogels containing one's own epithelial cells, and hopefully, could be used as a new method in the treatment of acute and chronic kidney diseases in the near future.

Key words: Kidney diseases, tissue engineering, scaffolds, natural hydrogels, synthetic hydrogels