

Original Article

Transduction of Mesenchymal Stem Cells that Express VEGF-A and Pre-conditioning with SDF1 α In order to Increase Survival for use in Myocardial Infarction Treatment in a Rat Model

Rezvan Esmaeili¹, Keivan Majidzadeh-A^{2, 3*}, Leila Eini⁴, Parisa Hoseinpour⁵, Azin Teymourzadeh⁶, Majid Sadeghizadeh^{7**}

- 1- Ph.D. Candidate, Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Department of Cancer Genetics, Breast Cancer Research Center, ACECR, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Tasnim Biotechnology Research Center (TBRC), Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Ph.D. Candidate, Department of Cancer Genetics, Breast Cancer Research Center, ACECR, Tehran, Iran
5- Assistant Professor, Breast Cancer Research Center, ACECR, Tehran, Iran
6- MD Student, Department of Cancer Genetics, Breast Cancer Research Center, ACECR, Tehran, Iran
7- Professor, Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

*Corresponding Address: P.O.Box: 13145-855, Department of Cancer Genetics, Breast Cancer Research Center, ACECR, Tehran, Iran
Email: kmajidzadeh@razi.tums.ac.ir

**Corresponding Address: Postal Code: 1411713116, Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Email: sadeghma@modares.ac.ir

Received: 23/Sep/2015, Accepted: 09/Nov/2015

Abstract

Objective: The use of stem cells, particularly mesenchymal stem cells (MSCs), with genes and various growth factors as treatments for myocardial infarction and various other diseases is highly regarded. However these cells meet with inflammation and a hypoxic environment in the target tissue. Hence, treatment with factors that increase the resistance of these stem cells is of importance. Stem cells also can be used as carriers for gene therapy. The aim of the present research is to produce VEGF expressing MSCs. We investigate the effect of stromal derived factor 1 on MSC survival in order to use these cells in a future rat myocardial infarction model.

Methods: MSCs were purified from young male rats by aspirating the cavity of femurs and tibias. After characterization, MSCs were transduced with VEGF using lipofectamine. Expression and function of VEGF was confirmed. Next, we treated MSCs with SDF1 α at various time points. The effect of this chemokine was investigated using the LDH assay and by viable cell counts.

Results: The experiments confirmed the production and function of VEGF by MSCs. The LDH levels decreased significantly in SDF1 α treated MSCs. Cell viability increased significantly in the presence of this chemokine.

Conclusion: Treatment of MSCs with the SDF1 α chemokine has increased the survival of these cells. These MSCs are proper candidates for increasing angiogenesis and for further analysis in a rat model of myocardial infarction.

Keywords: Mesenchymal stem cells, VEGF, SDF1 α , Myocardial infarction

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol. 18 (2015-2016), No.3, Pages: 45-58

ایجاد سلول‌های بنیادی مزانشیمی بیان کننده ژن VEGF-A و پیش تیمار با $SDF1\alpha$ به منظور افزایش بقا در استفاده در درمان سکته قلبی

* 7

6

5

4

* 3 2

1

۷- امروزه به استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری‌های مختلف، از جمله سکته قلبی بسیار توجه شده است. اما چالش بزرگ در این زمینه از بین رفتن این سلول‌ها پس از تزریق و در مواجهه با شرایط کمبود اکسیژن و التهابی است. از این رو یافتن عواملی که پیش تیمار با آن بتواند مسیرهای بقا را در این سلول‌ها افزایش دهد بسیار اهمیت دارد. در این مطالعه ابتدا سلول‌های بنیادی مزانشیمی بیان کننده زن VEGF به عنوان عامل رگ‌زایی ایجاد شد و پس از آن تأثیر پیش تیمار با. (۶ در بقای این سلول‌ها بررسی شد. نتایج موفقیت‌آمیز در این زمینه، این سلول‌ها را به کاندید مناسبی برای مطالعات بیشتر و استفاده در مدل رئی سکته قلبی بهمنظور بهبود عملکرد قلب تبدیل می‌کند.

Z--: سلول‌های بنیادی مزانشیمی از مغز استخوان رت استخراج شد و پس از تأیید هویت، زن VEGF-A165 با استفاده از ناقل لنتی ویروسی به آن انتقال یافت. پس از تأیید بیان و عملکرد این زن، سلول‌ها در دو زمان با. (۶ تیمار شدند. پس از آن بررسی‌های لازم برای تأثیر این کموکاپین بر سلول‌ها از طریق اندازه‌گیری میزان آنزیم لاكتات دهیدورزنان و میزان بقای سلول‌ها انجام شد.

ن f Z ، اسلول های جدا شده از نظر بیانی بودن، بیان VEGF و عملکرد تأیید شد. میزان لاکتات دهیدروژناز در سلول های تیمار شده با این کموکاین، کمتر از سلول های تیمار نشده بود. در صد سلول های زنده در مجاورت این کموکاین بیشتر از کنترل بود.

نحوه ایمپار با. (۶) منجر به افزایش بقا در سلول‌های بنیادی است. احتمال می‌رود که این سلول‌ها بتوانند در سکته قلبی، از طرفی باعث افزایش رگ‌زایی شوند و از طرف دیگر بقای بیشتری در بافت سکته شده داشته باشند که مطالعات حیوانی برای اثبات آن نیاز است.

Z ≠ Y% : سلول‌های بنیادی مزانشیمی، VEGF. ('6 ، سکته قلبی

