

Y Parchedig Ddr Noel Davies

**Rôl bôn-gelloedd yn
atffurfio meinwe cardiaidd:
gwerthuso triniaethau ac
adnabod risg**

Gwerddon

CYFNODOLYN ACADEMAIDD CYMRAEG

Golygydd: **Dr Anwen Jones**

Rôl bôn-gelloedd yn atffurfio meinwe cardiaidd: gwerthuso triniaethau ac adnabod risg

Y Parchedig Ddr Noel Davies

1. Cyflwyniad

Mae ymchwil diweddar ar *fôn-gelloedd¹ wedi dangos fod gan y celloedd hyn botensial *atffurfiannol mewn ystod o feinweoedd. Bydd yr erthygl hon yn adolygu ac yn gwerthuso potensial atffurfiannol mathau amrywiol o fôn-gelloedd, a hynny'n benodol mewn perthynas ag atffurfio meinwe cardiaidd yn dilyn *cnawdnychiad myocardiaidd neu drawiad ar y galon. Yn wahanol i gelloedd arferol, nid oes gan fôn-gelloedd *delomerau terfynol ar y moleciwlau DNA sy'n eu hatal rhag amlhau'n ddiderfyn. Gallant felly *wahaniaethu (neu gael eu gwahaniaethu) i'r tri math o haenau meinweol y mae organau'r corff yn datblygu ohonynt, sef *endoderm, *mesoderm ac *ectoderm, a lunnir yn gyntaf yn *deratoma, strwythur o gelloedd embryonig sy'n cynnwys y tair haen.

Yn ystod y degawd diwethaf, mae amrywiaeth o fôn-gelloedd wedi eu defnyddio'n arbrofol *in vitro* mewn modelau anifeilaidd i ymchwilio i fecanweithiau biolegol sydd ynghlwm wrth atffurfio meinwe cardiaidd. Er bod meinwe cardiaidd dynol yn arddangos ychydig arwyddion o atffurfiant cyfyngedig yn dilyn cnawdnychiad myocardiaidd, ni all y meinwe atffurfiedig hwn gynnal *gweithrediad fentriglaidd digonol. Ond dangoswyd bod bôn-gelloedd, yn wir, yn medru gwella gweithrediad fentriglaidd mewn modelau anifeilaidd. Tan yn ddiweddar, bu *treialon hapsamplu rheolyddedig braidd yn brin. Bydd yr erthygl hon yn canolbwyntio, felly, ar ddadansoddi'r ymchwil biolegol ac ar werthuso canlyniadau arbrofion ar anifeiliaid a modelau *in vitro*.

Sail yr ymchwil sy'n gefn i'r erthygl hon yw cyhoeddiadau gwyddonol wedi eu harfarnu a ymddangosodd ar y we cyn haf 2012. Gwelwyd rhai datblygiadau cyffrous yn y maes hwn yn y cyfnod wedi hynny, yn arbennig ym maes cymhwyso clinigol. Safbwynt yr erthygl, fodd bynnag, yw nad yw'r datblygiadau hyn wedi tansellio casgliadau sylfaenol yr adolygiad o'r llenyddiaeth sy'n sail i'r astudiaeth hon.

2. Adolygu'r llenyddiaeth

Astudiwyd yr ymchwil academaidd a gyhoeddwyd yn y maes hwn dros y ddauddegawd diwethaf. Fe'i cyhoeddwyd i raddau helaeth yn sgil llwyddiant sylweddol therapi atffurfiannol yn seiliedig ar fôn-gelloedd mewn cyd-destunau clinigol eraill, megis afiechydon *haematolegol (drwy drawsblaniadau mêr esgyrn), niwed i fadruddyn y cefn, ac yn fwy diweddar niwed i organau'r llygad o ganlyniad, er enghraifft, i ddirywiad y macwla.

¹ Mae termau technegol sydd â seren (*) wrth eu hymyl yn ymddangos mewn Geirfa ar ddiwedd yr erthygl hon.

2.1 Potensial atffurfiannol bôn-gelloedd: trosolwg

Dengys astudiaethau fod potensial atffurfiannol bôn-gelloedd yng nghyd-destun meinwe cardiaidd sydd wedi ei niweidio yn amrywio yn ôl y math o fôn-gelloedd a ddefnyddir. Defnyddiwyd yr ystod cyflawn o'r bôn-gelloedd sydd ar gael ar hyn o bryd mewn ymchwil a threialon cyn-glinigol.

Mae gan *fôn-gelloedd embryonig y potensial i ddatblygu yn nifer o fathau gwahanol o gelloedd. Fodd bynnag, mae cryn ddatlau moesol yn eu cylch, megis: a ydyw embryo yn fod dynol? Os ydyw, a oes hawl foesol i ddefnyddio embryo a erthylwyd i ddibenion arbrofol neu glinigol? Os nad ydyw'n fod dynol o ddechrau ei fodolaeth yn y bru, ar ba adeg y mae'n dderbyniol i ddefnyddio embryo ar gyfer ymchwil ac ati, a pha bryd y mae embryo yn rhy ddatblygedig i ganiatáu hynny? Nid yw *bôn-gelloedd amlotensial a gesglir o organeb sy'n cael ei thrin yn codi'r un cwestiynau moesol â bôn-gelloedd embryonig, ond y mae ganddynt gryn botensial atffurfiannol. Yn yr un modd, mae bôn-gelloedd sydd wedi eu haddasu er mwyn adfer eu gallu amlotensial (*bôn-gelloedd amlotensial cymelledig) yn cynnig potensial therapiwtig sylweddol. Gwnaed gwaith arloesol yn y maes hwn gan James A. Thomson (Kaufman a Thomson, 2001) a'i ddatblygu ymhellach gan eraill (Takahashi et al., 2007).

Yn fwy diweddar, cafodd bôn-gelloedd cardiaidd sy'n tarddu o feinweoedd cardiaidd yr organeb ei hun (*bôn-gelloedd cardiaidd mewndarddol) a *bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig eraill gryn sylw, a gallai'r rhain fod yn cynnig y potensial mwyaf o ran atffurfio meinwe cardiaidd.

2.2 Mecanweithiau biolegol atffurfiant meinweoedd cardiaidd drwy fôn-gelloedd

Dangoswyd bod ystod eang o fecanweithiau biolegol yn ysgogi atffurfiant meinweoedd cardiaidd drwy fôn-gelloedd. Fodd bynnag, mae nifer o ymchwilwyr (megis Rajala et al., 2011) wedi honni fod y broses wahaniaethol yn debygol o ddibynnu ar fecanwaith cymhleth o arwyddion nad yw eu manylion wedi eu deall yn llwyr eto, a'i bod yn hollol bosibl fod llinellau gwahanol o fôn-gelloedd yn gofyn am fecanweithiau gwahanol. Er hynny, awgrymwyd bod nifer o elfennau i fecanweithiau o'r fath.

Fel y nodwyd eisoes, dangosodd Takahashi et al. (2007) y gellid cynhyrchu bôn-gelloedd amlotensial cymelledig o gelloedd amrywiol yn y corff dynol gan ddefnyddio'r un *ffactorau trawsgrifio ag a ddefnyddiwyd mewn perthynas â bôn-gelloedd amlotensial cymelledig llygod, sef Oct3/4, Sox2, Klf4 a c-Myc. Bryd hynny, roeddent yn cydnabod fod dealltwriaeth o'r mecanwaith sy'n gwneud hyn yn bosibl yn annigonol ond roeddent yn dyfalu y gallai'r ddau olaf fod yn newid strwythur *cromatin fel y gallai'r ddau flaenaf *adlynu yn fwy effeithiol wrth eu targedau (Yamanaka, 2007).

Dangosodd Florian et al. (2010) fod *peptid arbennig a'r ffurf ohono sy'n bodoli mewn meinwe embryonig² yn dylanwadu ar dderbyniad glwcos yng nghelloedd cyhyrol cardiaidd llygod Ffrengig newydd-anedig. O ganlyniad, gallai'r cemegion hyn fod â rôl yn cynnal gweithrediad cardiaidd ac ym mharhad celloedd yn ystod cyfnod o bwysau metabolaid. Mae'r ymchwilwyr yn rhagdybio y gallai'r mecanweithiau ar gyfer

² Sef ocsitosin (OT) ac OT-Gly-Lys-Arg (OT-GKR).

gwahaniaethu a pharhad celloedd gynnwys cynnydd mewn derbyniad glwcos, a allai fod yn ffactor o ran cynyddu gweithrediad cardiaidd yn dilyn trawiad.

Mae Fransioli et al. (2008) wedi awgrymu y gallai protein sy'n gweithredu fel ffactor twf bôn-gelloedd fod yn ffynhonnell atffurfiant sy'n seiliedig ar gelloedd mewn meinwe myocardiaidd ac y gallai ei ddefnyddio wythnos neu ddwy ar ôl niwed myocardiaidd hyrwyddo ehangiad, impwreiddiad a goroesiad meinwe cardiaidd, pan gaiff ei gyflwyno ar y cyd â *chytocinau a *ffactorau twf paracrinaidd. Tanlinellir rôl y ffactorau twf hyn gan Burchfield a Dimmeler (2008), sy'n nodi eu bod yn cael eu rhyddhau i'r meinweoedd cyfagos gan fôn-gelloedd a drawsblannwyd ac yn awgrymu fod ganddynt y potensial i effeithio'n uniongyrchol ar y broses iacháu yn y galon. Mae hyn yn cynnwys cyfrannu at greu organau newydd neu gynorthwyo i atffurfio organau a niweidiwyd (sef *neofasgwlaiddio), difa celloedd a niweidiwyd (sef *apoptosis), yn ogystal â gwella gallu celloedd i gyfangu a llaesu (sef *cyfangoldeb) a chael eu hatffurfio (sef *atffurfiant mewndarddol).

Mae'r ymchwil a gafodd sylw uchod yn canolbwyntio ym mhob achos ar un agwedd o fecanweithiau biolegol posibl ac nid oes unrhyw un o'r rhain wedi ei amlygu ei hun gydag unrhyw eglurder hyd yn hyn fel y prif ffactor yn y broses. Felly, mae'n debygol y gallai mecanwaith tra chymhleth fod ar waith ar amrywiol adegau o'r broses drawsblannu, gwahaniaethu ac *impwreiddio. Byddai hyn yn gofyn am ymchwil wedi ei dargedu ar ddatblygu modelau cyn-glinigol o dechnegau cludo, impwreiddio a therapi aml-ddimensiwn.

2.3 Mecanweithiau atffurfiannol yng nghalonau pysgod rhesog (Danio rerio) a'u cymhwysedd posibl yn atffurfiant meinwe cardiaidd dynol

Bu ymchwil i botensial atffurfiannol pysgod rhesog (neu bysgod 'sebra'), yn arbennig mewn perthynas â meinwe cardiaidd a niweidiwyd, yn arbennig o gynhyrchol yn datgelu mecanweithiau biolegol yn y maes hwn.

Adroddodd Ni et al. (2011) fod tri moleciwl³ wedi eu nodi fel moleciwlau sy'n cynnig mecanwaith atffurfiannol effeithiol mewn pysgod rhesog. Maent yn gweithredu drwy ysgogi cynnydd yn nifer y celloedd, ehangu *celloedd epilol gardiaidd, a hyrwyddo gwahaniaethu i gelloedd cyhyrol cardiaidd sy'n trechu ac yn gwrthdroi'r dilyniant genynnol sydd fel arfer yn rheoli datblygiad y galon (sef *ffenoteipiau cardiaidd cymelledig).

Nodwyd gan Chablais et al. (2011) fod gan *ffibroblastau rôl allweddol yn rheoli cynhyrchu a diraddio celloedd cyhyr calon mewndarddol mewn pysgod rhesog. Dangoswyd ganddynt hefyd fod ffibroblastau yn cynyddu ar raddfa gyflymach ar hyd y mur fentriglaidd a gnawdnychwyd, a'u bod felly'n cyfrannu at yr hyn a alwant yn 'ddeinamig pensaernïol' y meinweoedd sydd wedi eu lladd o ganlyniad i drawiad ar y galon.

Awgrymodd Poss et al. (2007) dri mecanwaith posibl parthed atffurfiant meinwe cardiaidd mewn pysgod rhesog. Un mecanwaith posibl yw fod celloedd cyhyr calon sydd eisoes wedi eu gwahaniaethu yn mynd i mewn i'r *gylchred celloedd ac yn

³ Cardionogen 1-, 2-, a 3-.

ailffurfio'r meinwe a niweidiwyd. Ail bosibilrwydd yw fod celloedd epilol sydd heb eu gwahaniaethu (ac sydd felly'n ymdebygu i fôn-gelloedd, heblaw eu bod eisoes ar eu ffordd i gael eu ffurfio i'w mathau arfaethedig o gelloedd) yn cael eu hysgogi i ffurfio celloedd cyhyr calon newydd. Y trydydd posibilrwydd yw mecanwaith y mae Poss yn ei ddisgrifio fel *chimera* o'r ddau arall, lle mae celloedd yn cael eu *dadwahaniaethu ac yna'n cael eu hysgogi i ymffurfio'n gelloedd *cyhyr calon cyfangol sy'n arwain at atffurfiant. Awgryma astudiaethau diweddarach gan Lepilina (2006), er enghraifft, fod celloedd epilol sydd heb wahaniaethu ac sy'n ymdebygu i'r celloedd sy'n ffurfio'r maes cardiaidd embryonig yn gyfrifol am gynhyrchu celloedd cyhyr calon epilol newydd yn ystod y broses o atffurfiant (Poss, 2006). Fodd bynnag, bu iddynt nodi hefyd fod ffynhonnell y celloedd epilol hyn yn anhysbys bryd hynny, er yr ymddengys mai'r rhagdybiaeth yw fod iddynt darddiad cardiaidd. Ar ddiwedd eu hastudiaeth, mae Poss yn dod i'r casgliad nad oes unrhyw un o'r gwahaniaethau rhwng calonnau fertebratau is a chalonnau fertebratau uwch yn cau allan y posibilrwydd y gellir ysgogi'r galon famalaidd i atffurfio, yn arbennig os bydd yr atffurfiant hwnnw'n tarddu o gelloedd epilol sydd heb wahaniaethu (Poss, 2007).

Er hynny, mae un cwestiwn pellach: a fyddai'n bosibl i'r mecanweithiau hyn a ganfuwyd mewn pysgod rhesog gael eu trosglwyddo nid yn unig i fodolau fertebraidd ond hefyd i driniaethau therapiwtig clinigol?

Mae Chablais et al. (2011) yn dyfalu y gallai dealltwriaeth lawnach o'r ffactorau cyffredinol hyn sydd ar waith yn amgylchedd y broses atffurfio gyfrannu tuag at ddatblygu strategaethau therapiwtig. Awgryma Poss (2007) fod astudiaethau ar bysgod rhesog a chalonnau oedolion mamalaidd yn dangos fod y naill a'r llall yn cynnwys meinwe *epicardiaidd a chelloedd epilol cardiaidd ond nad yw'r rhain yn weithredol yng nghalonnau mamaliaid. Mae'n awgrymu fod canlyniadau'n dangos fod hyd yn oed fertebraidiaid sydd â photensial uchel parthed atffurfiant cardiaidd yn meddu ar duedd gynhenid tuag at fecanwaith sy'n arwain at greithio. Yn arferol, mae atffurfiant rywffodd yn rhwystro'r llwybr hwn a gallai fod goblygiadau therapiwtig cyffrous i hyn. O ddiddordeb arbennig mae adroddiad gan Kuhl a Kuhl (2011) sy'n dangos y gellir atffurfio *calonnau trychedig llygod diwrnod oed mewn modd sy'n cynhyrchu celloedd cyhyr cardiaidd a bod y mecanweithiau moleciwlaidd yn debyg i'r rheini sydd ar waith mewn pysgod rhesog, gan awgrymu cyfeiriadau newydd tuag at ganfod moleciwlau a mecanweithiau sy'n atal hyn yn ddiweddarach yn ystod eu bywyd (Kuhl a Kuhl, 2011). Daw Poss i'r casgliad y bydd yr hyn a ddysgir am atffurfiant cardiaidd naturiol mewn pysgod rhesog yn debygol o barhau i gynnig cipolwg ar fethiannau atffurfiannol mewn pobl, yn ogystal, efallai, â therapiau. (Poss, 2007)

2.4 Potensial therapiwtig bôn-gelloedd mewn perthynas ag atffurfio meinwe cardiaidd yn dilyn cnawdnychiad myocardiaidd

Yn wyneb yr hyn a amlinellir uchod a'r casgliadau y daethpwyd iddynt, y cwestiwn yn awr yw hwn: a ydyw'r posibiladau hyn yn arddangos unrhyw fanteision clinigol sydd wedi eu profi? Mae Marban et al. (2012) yn adrodd am un o'r treialon hapsamplu rheolyddedig cyntaf ar botensial therapiwtig bôn-gelloedd. Yn benodol, defnyddiwyd bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig a gwelwyd cryn dystiolaeth o leihad mewn meinwe creithiog, cynnydd mewn cyfangiad ac elfen o wellhad yng ngweithrediad y

fentrigl chwith. Felly, tybiwyd bod bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig yn perfformio'n well na bôn-gelloedd mêr asgwrn o safbwynt y potensial i ddatblygu a chynyddu meinwe newydd, i atal marwolaeth celloedd, ac i gynhyrchu ffactorau sy'n hybu twf, impwreiddio meinwe ac effeithiolrwydd atffurfiannol.

Dangosodd Elnakish et al. (2012) fod bôn-gelloedd o fêr asgwrn yr organeb ei hun, neu o organeb arall, er gwaethaf problemau cychwynnol gyda goroesiad celloedd, wedi cael canlyniadau cadarnhaol mewn *treialon clinigol, gyda'r galon a'r ysgyfaint yn gweithio'n well, llai o *arhythmia ac arwyddion da o ran diogelwch y driniaeth. Fodd bynnag, awgrymant y dylid ceisio deall y mecanwaith biolegol yn well ac y dylid hefyd ddatblygu strategaethau cludo a rhaglenni *ffarmacolegol mwy effeithiol cyn iddynt gael eu hystyried ar gyfer triniaeth glinigol awdurdodedig. Yn gyffredinol, y dystiolaeth yw fod atffurfiant yn fwy effeithiol pan ddefnyddir bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig na phan ddefnyddir bôn-gelloedd eraill.

2.5 Mecanweithiau allweddol mewn cludiant ac impwreiddiad

Ceir cytundeb cyffredinol fod strategaethau therapiwtig effeithiol yn debygol o ddibynnu ar ddatblygu cludiant ac impwreiddiad effeithiol ar gyfer bôn-gelloedd. Nodir yma dri maes ymchwil sy'n ymwneud â'r mecanweithiau hyn:

*2.5.1 *Fectorau (neu fecanweithiau cludiant) firol neu *fectorau plasmidol*

Roedd dulliau cynnar o gludo bôn-gelloedd amlbotensial cymelledig – gan gynnwys y dulliau a ddefnyddiwyd gan Thomson – yn ddibynnol ar systemau firol i gludo DNA bôn-gelloedd i'r targedau (proses a elwir yn *drawsddygiad). Er bod y systemau hyn yn dra effeithiol, roedd iddynt radd uchel o risg (e.e. o ddatblygu cancr). O ganlyniad, datblygwyd ffyrdd eraill o wneud hyn, gan ddefnyddio ystod eang o therapïau genetig di-firol a mecanweithiau plasmidol. Daw Holladay et al. (2009) i'r casgliad mai cymedrol oedd manteision y therapïau hyn. Er eu bod yn gymharol ddi-risg, gallai plasmidau yn ddamweiniol 'ddihuno' neu ysgogi genynnau sy'n medru cynhyrchu cancr i ddechrau gweithredu. Felly, mae Abujarour a Ding (2009) yn adrodd am ddatblygiad bôn-gelloedd amlbotensial cymelledig sy'n llai tebygol o gael eu hymgorffori yn y *genom ac yn lleihau'r perygl o actifadu genynnau sy'n ffurfio cancr.

*2.5.2 *Ysgogiad trydanol*

Awgrymodd Huang et al. (2011) y gallai model therapiwtig sy'n cyfuno ysgogiad trydanol â thrawsblaniad bôn-gelloedd arwain at leihad yn y straen ar fur y galon a gwelliant yn sgil hyn yn nodweddion *electroffisiolegol y galon, er eu bod hefyd yn cydnabod perygl arhythmia.

2.5.3 Catalyddion a sgaffaldau nanodechnolegol

Trwy ddefnyddio dulliau nanodechnolegol, datblygwyd darnau o feinwe cardiaidd artiffisial sy'n cynnig llwyfan mecanyddol ond sydd hefyd yn cludo'r deunyddiau biolegol angenrheidiol ar gyfer atffurfio meinwe cardiaidd. Defnyddiodd Zhang et al. (2011) *ddarnau sidan fffibroin-seilliedig a gwelwyd gwelliant sylweddol o'i gymharu â'r mecanweithiau confensiynol o gludo bôn-gelloedd. Adroddodd Kim et al. (2011) hefyd am ddatblygu *hydrogel drwy ddefnyddio *nanodechnoleg.⁴ Hydrogelau sy'n meddu

⁴ Yn eu geiriau hwy, 'hydrogel that is defined topographically'.

ar wenwynedd ac imiwnogenedd isel a ddefnyddiwyd ganddynt, a hynny i gynhyrchu haen wedi ei gwneud o amrywiol rychau a rhigolau (sef is-haen *anisotropig) sy'n anelu at ddynwared y strwythurau sy'n bodoli yn y meinwe ei hun. Gellid defnyddio'r rhain wedyn i feithrin bôn-gelloedd a'u cludo i fangre'r cnawdnychiad. Dônt i'r casgliad y gall y broses hon gynyddu effeithiolrwydd trawsblaniadau fel eu bod yn ymdebygu i gillfachau bôn-gelloedd cardiaidd.

Fe wnaeth Dvir et al. (2011) ymgorffori nanowifrau aur oddi mewn i sgaffaldau wedi eu llunio o *alginad i gludo darnau bôn-gelloedd i'r rhan o'r galon oedd wedi ei niweidio, a darganfod fod y dull hwn yn gwella cyfathrebu trydanol rhwng celloedd cyfagos, yn hybu curiadau'r celloedd hyn, yn ogystal â chynhyrchu meinweoedd mwy trwchus a chyfun na'r rhai a dyfwyd ar alginadau dilychwin (gweler uchod).

3. Potensial therapiwtig ymblaniadau bôn-gelloedd mewn atffurfiant cardiaidd: gwerthusiad

3.1 Canlyniadau ymchwil cyfredol mewn labordy (*in vitro*) ac mewn cyd-destun clinigol (*in vivo*)

Mae'r ymchwil a adolygwyd yn yr adran flaenorol yn gosod allan yr ystod eang o ymchwilliadau parthed potensial ymblaniadau bôn-gelloedd ar gyfer datblygu technegau therapiwtig gyda golwg ar atffurfiant meinweoedd cardiaidd. Bu i ymchwil *in vitro* a'r ymchwil *in vivo* llawer mwy cyfyngedig ganolbwyntio'n bennaf ar fôn-gelloedd amlbotensial cymelledig, bôn-gelloedd cardiaidd mewndarddol a bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig. Mae tystiolaeth yr arbrofion, yn fwyaf arbennig ar bysgod rhesog a llygod, yn awgrymu fod potensial sylweddol o atffurfiant mewn meinweoedd cardiaidd, ac mae ymchwil wedi ystyried y graddau yr oedd bôn-gelloedd yn gyfrifol am y fath atffurfiant, yn ogystal â'r gwelliant mewn gweithrediad fentriglaidd a oedd yn dilyn hyn mewn achosion o gnawdnychiad myocardiaidd. Mae'r ymchwil clinigol cymharol gyfyngedig yn awgrymu y gellid trosglwyddo rhai o'r ffactorau sy'n ysgogi atffurfiant mewn modelau lle y defnyddiwyd llygod i'r cyd-destun clinigol dynol.

Gellid crynhoi'r dystiolaeth a adolygwyd uchod fel a ganlyn:

3.1.1 Dangosodd Takahashi et al. (2007) fod cynhyrchu bôn-gelloedd amlbotensial cymelledig yn debygol o ddigwydd drwy addasu strwythurau cromatin un math ar ffactorau trosiadol er mwyn i fathau eraill adlynu yn fwy effeithiol wrth eu targedau.

3.1.2 Mae tystiolaeth a gyflwynwyd gan Florian et al. (2010) a oedd yn seiliedig ar ymchwil i beptidau⁵ sy'n dylanwadu ar dderbyniad glwcos yn awgrymu y gallai'r mecanwaith ar gyfer gwahaniaethu a goroesiad celloedd ymwneud â chynnydd yn nerbyniad glwcos.

3.1.3 Awgrymodd Fransoli et al. (2008) y gallai'r defnydd o'r ffactor twf paracrinaidd c-kit, wythnos neu ddwy wedi'r niwed myocardiaidd, gynyddu ehangiad, impwreiddiad a goroesiad meinwe cardiaidd atffurfiedig. Cadarnhawyd hyn gan Burchfield a Dimmeler (2008), a awgrymodd y gellid datblygu therapïau ffarmacolegol ar sail yr ymchwil hwn i ffactorau paracrinaidd.

⁵ Ocsitosin a'r asid tri-amino perthynol, OT-GKR

3.1.4 Adroddodd Ni et al. (2011), ar sail ymchwil ar bysgod rhesog, fod cardionogen 1-, 2- a 3- yn medru cael effeithiau atffurfiannol eang ar gelloedd cyhyr cardiaidd a meinwe cardiaidd.

3.1.5 Mae Chablais et al. (2011), a oedd hefyd yn gweithio ar bysgod rhesog, yn honni eu bod wedi dangos fod ffibroblastau yn cynyddu ar gyfradd gyflymach ar hyd muriau fentriglaidd sydd yn y broses o gael eu hatffurfio. Awgrymant fod ffibroblastau yn cyfrannu tuag at ddeinamig pensaernïol meinwe yn dilyn cnawdnychiad ac y gallai dealltwriaeth lawnach o ffactorau amgylcheddol y cyd-destun cardiaidd gyfrannu at strategaethau therapiwtig newydd.

3.1.6 Yn olaf, mae Poss (2007) yn awgrymu tri mecanwaith posibl: (1) fod celloedd cyhyr cardiaidd cyfangol sydd wedi gwahaniaethu yn cael mynediad i'r gylchred celloedd; (2) fod celloedd epilol sydd heb wahaniaethu yn cael eu sbarduno i ffurfio celloedd cyhyr cardiaidd; neu (3) fod celloedd yn cael eu dadwahaniaethu a'u sbarduno i fod yn gelloedd cyhyr cardiaidd cyfangol. Mae Lepilina (2006) yn ffafrio'r ail bosibilrwydd.

Mae'n anodd dod i unrhyw gasgliadau clir ar sail y sampl cymharol gyfyng hwn, yn absenoldeb modelau arbrolfol *in vitro* neu *in vivo*. Fodd bynnag, er nad oes gan yr awdur presennol unrhyw gymwysterau clinigol na meddygol, gellid yn betrus gynnig rhai argymhellion damcaniaethol. Yn gyntaf, dylai ymdrechion i atffurfio meinwe cardiaidd ganolbwytio ar ddefnyddio bôn-gelloedd amlbotensial cymelledig, bôn-gelloedd cardiaidd mewndarddol a bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig a/neu *fôn-gelloedd mesencymaidd (yn ddelfrydol wedi eu crynhoi o'r sawl sy'n cael ei drin neu ei thrin). Mae peth tystiolaeth fod y rhain yn fwy effeithiol na bôn-gelloedd o ffynonellau eraill ac mae llai o gwestiynau moesol mewn perthynas â'u defnyddio. Yn ail, mewn cyd-destun arbrolfol, mae rôl y ffactorau trawsgrifio⁶ a ffactorau twf paracrinaidd⁷ yn ymddangos fel petaent yn greiddiol yn y gwaith o sbarduno therapiau bôn-gelloedd mewn meinweoedd cardiaidd sydd wedi eu niweidio. Felly, efallai y gellid datblygu 'pecyn' ffarmacolegol a fyddai'n gwneud y gorau o botensial atffurfiannol y bôn-gelloedd hyn. Mae'n eithaf posibl, fodd bynnag, nad datblygu model therapiwtig sy'n gyffredinol gymwys yw'r opsiwn gorau, ac y byddai'n rhaid seilio unrhyw driniaeth ar asesiad cychwynol o'r claf ei hun a fyddai'n gwerthuso i ba raddau y byddai'r opsiynau triniaethol hyn yn debygol o fod yn effeithiol mewn cyd-destun clinigol penodol.

Fodd bynnag, byddai her allweddol arall yn aros, sef sut mae sicrhau fod yr ymblaniad bôn-gelloedd yn cael ei gario'n effeithiol i'r targed priodol a bod impwreiddio, twf a datblygiad celloedd cyhyr cardiaidd yn llwyddiannus? Nodwyd yn adran 2 uchod dri maes ymchwil yn ymwneud â mecanweithiau cludiant effeithiol. Profwyd bod ffectorau firol a phlasmidol yn weddol effeithiol ond bod ynghlwm wrthynt risg o achosi tiwmorau cancr a ddylai, efallai, eu gwneud yn amhriodol i'w defnyddio mewn triniaeth feddygol. O ganlyniad, ceisiodd Holladay et al. (2009) ddatblygu mecanweithiau cludiant fyddai'n osgoi ymgorffori ffactorau trawsgrifio yng ngenom yr organeb. Dewis arall ar gyfer cludo ac impwreiddio yw defnyddio ysgogiad trydanol ar y cyd â therapi bôn-gelloedd. Mantais y llwybr hwn fyddai gwella *dargludedd a *chydamsereidd yn

⁶ c-myc, Klf4, Oct a Sox2, ocsitosin a'r OT-GKR perthynol.

⁷ Megis c-kit a cardionogen 1-, 2- a 3-.

y meinwe cardiaidd cyfangol. Yr anfantais fyddai risg uwch o arhythmia, ond byddai'n risg y gellid ei rheoli, mwy na thebyg. Datblygwyd y trydydd mecanwaith cludo drwy nanodechnoleg. Mae un ffordd o ymdrin â hyn yn defnyddio strwythur o sgaffaldau biolegol i dyfu a datblygu'r ymblaniadau bôn-gelloedd (Zhang et al., 2011; Kim et al., 2012). Mae dull arall yn ymgorffori nanowifrau aur oddi mewn i sgaffaldau alginaidd (sydd yn osgoi deunydd biolegol allanol ac yn gwella *biogydnawsedd) gan sicrhau cludiant, cyfathrebu trydanol rhyng-gellaidd a chydamseru mwy effeithiol (Dvir et al., 2011).

Un posibilrwydd, felly, yw archwilio'r defnydd o nanowifrau aur *in vitro* ac *in vivo*, ynghyd ag ysgogiad trydanol priodol, fel strategaeth cludo ac impwreiddio ar y cyd ar gyfer bôn-gelloedd amlbotensial cymelledig, bôn-gelloedd cardiaidd mewndarddol a bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig. Gellid hefyd ystyried *bôn-gelloedd mesencymaidd sy'n defnyddio cyfuniad priodol o ffactorau genetig a ffarmacolegol (ffactorau trawsgrifio, ffactorau twf paracrinaidd, ocsitosin, ayyb), fel yr amlinellwyd uchod. Bu rhai ymchwilwyr yn gadarnhaol iawn ynglŷn â photensial dulliau o'r fath, sy'n gwneud defnydd o therapiau ar gyfer cleifion unigol. Felly, daw Buxton i'r casgliad y bydd llawer o'r effeithiau niweidiol difrifol sydd ynghlwm wrth ddyfeisiau ymblannu meddygol yn mynd yn fwy anarferol wrth i nanodechnoleg gael ei chymhwyso i arwyneb y ddyfais (Buxton, 2009). Fodd bynnag, un peth yw awgrymu'r llwybr hwn fel posibilrwydd damcaniaethol. Ond mewn adolygiad o'r gwaith ymchwil, fel a geir yn yr erthygl hon, mae'n amhosibl cael unrhyw sicrwydd y byddai llwybrau o'r fath yn sicrhau canlyniadau therapiwtig effeithiol.

3.2 Canlyniadau treialon clinigol

Un o'r prif dreialon clinigol yr adroddwyd amdano yn y cyfnod diweddar yw'r un a enwyd yn CADUCEUS (*CARDiosphere-Derived aUTologous stem Cells to reverse dySfunction*) – talfyriad a fathwyd gan y tîm ymchwil ei hun! Daethpwyd i'r casgliad fod gwelliannau mewn nifer o agweddau yn y treial clinigol hwn (Marban et al., 2012; am adolygiad mwy diweddar, gweler Dalton, 2013). Fodd bynnag, roedd yr ymchwil yn seiliedig ar fôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig ac nid oedd yr adroddiad a ymddangosodd yn *The Lancet* (a gyhoeddwyd ar-lein ar 14 Chwefror 2012) yn nodi p'un a ddefnyddiwyd technegau ffarmacolegol neu gludo/impwreiddio ai peidio. Ond mae'r erthygl – mor ddiweddar â 2012 – yn adrodd hefyd fod treialon clinigol sy'n berthnasol i ymagwedd benodol y tîm ymchwil hwn a'r defnydd o fôn-gelloedd mewn treialon clinigol wedi bod yn brin iawn. Dyfynnir adolygiad (a gyhoeddwyd yn 2011) o dreialon clinigol sy'n dod i'r casgliad fod canlyniadau'r genhedlaeth gyntaf o dreialon clinigol wedi bod yn gymysg: mae treialon yn defnyddio *myoblastau ysgerbydol wedi bod yn hollol negyddol, ac mae'r profiad o ddefnyddio celloedd mêr-asgwrn mononiwcleig, er yn fwy cadarnhaol, yn bell o fod yn foddhaol. Awgryma'r adolygiad, fodd bynnag, fod lle i ymchwilio ymhellach i ddulliau gwell o gyfeirio a chludo celloedd, dulliau mwy effeithiol o gadw bôn-gelloedd yn eu lle a'u himpwreiddio, cynhyrchion bôn-gelloedd mwy grymus a mwy safonol, a phoblogaethau mwy addas o gleifion (Malliaras a Marban, 2011). Er yn cydnabod fod lle i rywfaint o optimistiaeth betrus (a hynny'n briodol), maent hefyd yn cymell ymchwil i ddulliau cludo mwy effeithiol, strategaethau gwell er hybu impwreiddiad celloedd, poblogaethau mwy addas o gleifion, cynhyrchion cellog mwy diogel ac effeithiol y gellid eu cael 'oddi ar y silff' fel petai, a mathau mwy grymus ar gelloedd. Byddai'r ffactorau hyn yn cydlynu â'r strategaeth a nodwyd uchod.

Awgrymodd gwaith Elnakish et al. (2012) oedd yn defnyddio bôn-gelloedd mesencymaidd fod iddynt gryn botensial clinigol, er y bydd angen mwy o eglurder biolegol cyn y gellir eu defnyddio'n glinigol. Fodd bynnag, hyd at 2012 roedd treialon hapsamplu rheolyddedig yn brin iawn, er bod Elnakish et al. yn nodi fod deg o dreialon clinigol yn digwydd y pryd hwnnw (2012) yn yr Unol Daleithiau, Ewrop ac Asia. Erbyn hyn mae cyfoeth o ymchwil i'r mecanweithiau biolegol sy'n debygol o fod ar waith mewn atffurfiant cardiaidd wedi ei gofnodi, a'r posibilrwydd o fewn ein cyrraedd o ddatblygu triniaethau therapiwtig yn y cyd-destun clinigol fyddai'n rhoi sylw llawn i'r ffactorau risg. Felly, efallai mai'r cam sylweddol nesaf fydd datblygu strategaethau clinigol cyffredinol, yn ogystal â rhai ar gyfer cleifion unigol, yn seiliedig ar fôn-gelloedd amlbotensial cymelledig, bôn-gelloedd cardiaidd mewndarddol a bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig a/neu fôn-gelloedd mesencymaidd, gyda golwg ar atffurfiant meinwe cardiaidd ac er mwyn gwneud profion ar y rhain mewn treialon hapnewidiol.

O gofio effeithiolrwydd triniaethau bôn-gelloedd mewn cyd-destunau clinigol eraill, er enghraifft mewn perthynas â madruddyn y cefn neu ddirywiad y macwla, mae potensial ar gyfer datblygu technegau therapiwtig o'r fath yn y dyfodol cymharol agos yn lled uchel. Fodd bynnag, byddai datblygu ymblaniadau bôn-gelloedd *awtologaid o'r fath, eu cludo i'r lleoliadau priodol a'u cynnal trwy strategaeth ffarmacolegol gymhleth yn debygol o fod yn gyllidol a chlinigol afresymol o dan yr amodau cyllidol presennol, yn sicr yn y Deyrnas Unedig.

3.3 Canfod heriau a risgiau posibl

3.3.1 Nodwyd rhai o'r heriau yn y maes ymchwil hwn eisoes, sef trosi mecanweithiau biolegol yn driniaethau therapiwtig, datblygu ymagweddau aml-ddimensiwn, a chlustnodi'r system gario, impwreiddio ac atffurfio fwyaf effeithiol. Fodd bynnag, mae heriau eraill sy'n gofyn am archwilio pellach. Dynodwyd rhai o'r rhain (gan gyfeirio at therapi bôn-gelloedd yn gyffredinol yn hytrach nag atffurfiant meinwe cardiaidd yn benodol) yn strategaeth ddiweddar y Deyrnas Unedig parthed Meddygaeth Atffurfiannol (gweler *UK Strategy*, Ebrill 2012). Mewn adran ar ymchwil sylfaenol yn y pwnc hwn, ymysg y meysydd ymchwil posibl nodir y canlynol:

- datblygu dealltwriaeth o wahaniaethiad celloedd a sut y gellid ei reoli er budd therapïau cell-seiliedig
- llwybrau tuag at ailraglennu, yn cynnwys gwahaniaethu cyfeiriedig a'r defnydd o gemeg biolegol
- datblygu dealltwriaeth o fecanweithiau clefydau, yn tynnu ar bwysigrwydd cynyddol bôn-gelloedd amlbotensial cymelledig wrth ymchwilio i brosesau clefydol
- bioleg cilfachau bôn-gelloedd
- ansefydlogrwydd genetig yn ystod lluosogi ac ehangu celloedd
- addasiadau arwynebedd allgellol er mwyn cyfeirio datblygiad celloedd
- datblygiad bioddeunyddiau, ar gyfer cynhaliaeth strwythurol a chyfeirio gwahaniaethiad a lluosogi
- ymateb imiwnyddol, yn cynnwys ataliad, goddefiad a breintio imiwnyddol

- mecanweithiau cynnyrch therapiwtig, gan roi sylw arbennig i'r modd y mae therapïau cell-seiliedig yn cael effaith
- biobrosesu a methodolegau chwyddo sy'n sail ar gyfer datblygu nodweddion celloedd a'u cynhyrchu.

Mae i rai o'r blaenoriaethau ymchwil hyn – megis llwybrau at ailraglennu, dealltwriaeth o brosesau clefydol, ansefydlogrwydd genynnol, datblygu bioddeunyddiau a mecanweithiau y gellid eu defnyddio'n therapiwtig – berthnasedd arbennig ym maes atffurfiant meinwe cardiaidd. Fodd bynnag, mae cyllido yn y maes penodol hwn braidd yn gyfyngedig o'i gymharu â meysydd eraill ymchwil bôn-gelloedd. Tua 2% o'r cyfanswm yw'r gwariant ar ymchwil cardiogwlaidd, tra mae'r gwariant ar ymchwil cyhyrol-ysgerbydol yn 16% o'r cyfanswm, a'r ymchwil niwrolegol yn 15% ac ymchwil ar haematoleg yn 10% – yn seiliedig ar ffigurau Tachwedd 2011; gweler *UK Strategy for Regenerative Medicine* (Ebrill 2012). Felly, os yw ymchwil yn y maes penodol hwn i ddatblygu tuag at raglenni clinigol effeithiol, bydd angen rhoi sylw i gwestiwn cyllido. Cyd-destun hyn, wrth gwrs, fydd cyfradd uchel o gleifion sydd mewn cyflwr iechyd difrifol o ganlyniad i drawiadau ar y galon, costau uchel triniaethau clefydau'r galon ar hyn o bryd, a'r potensial o liniaru'r costau hyn drwy ddatblygu a defnyddio therapïau atffurfiannol mwy effeithiol.

3.3.2 Nodwyd hefyd nifer o ffactorau risg posibl yn y maes ymchwil a thriniaeth hwn. Un perygl a ganfuwyd yw potensial *tiwmorigenig cludwyr ac ysgogiad firol a genetig. Medrai dileu mecanweithiau cludiant o'r fath, gan ddefnyddio nanodechnoleg, er enghraifft, osgoi'r peryglon hyn a chynnig mantais arwyddocaol. Risg sylweddol arall mewn unrhyw dechneg trawsblannu yw'r perygl o gael adweithiau imiwnolegol. Felly, byddai'n dra phwysig yn y cyd-destun clinigol fod ymchwil yn canolbwyntio ar fôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig a/neu fôn-gelloedd mesencymaidd awtologaidd, gan fod y risg imiwnolegol mewn perthynas ag ymblaniadau *alogenëig yn uwch. Y drydedd agwedd lle mae risg, yn arbennig mewn perthynas ag ymblaniadau alogenëig, yw fod deunydd genetig yn cael ei ymgorffori yng ngenom yr organeb sy'n derbyn yr ymblaniad, gan achosi effeithiau peryglus na ellir eu rhag-weld (yn ogystal â chwestiynau moesol dyrys). Felly, bydd angen i ymchwil geisio ffyrdd o ddefnyddio bôn-gelloedd alogenëig yn yr ymblaniadau cychwynnol yn y fath fodd fel ag i ysgogi atffurfiant meinwe cardiaidd drwy fywchau bôn-gelloedd yr organeb ei hun ond heb i'r ymblaniadau eu hunain gael eu hymgorffori yn y strwythur genetig.

3.4 Y potensial o ddatblygu triniaethau therapiwtig clinigol effeithiol yn y maes

Yn gyffredinol, fel y gwelwyd, mae datblygu a threialu triniaethau therapiwtig yn llawer mwy cymhleth yn y maes hwn nag yn achos triniaethau sy'n rhai ffarmacolegol yn unig. Mae'r *UK Strategy for Regenerative Medicine* (Ebrill 2011) yn dod i'r casgliad fod treialu triniaethau bôn-gelloedd, yng nghyd-destun meddygaeth atffurfiannol, yn cynnig heriau arbennig am y rheswm fod gan gelloedd – a hynny'n wahanol i gemegion a chyffuriau – y gallu i luosogi yn yr organeb ac felly i fynd yn rhan o wneuthuriad sylfaenol yr organeb ei hun. Y gallu hwn i luosogi sy'n gwneud y triniaethau hyn yn ddeniadol, ond mae elfen uchel o risg ynghlwm wrthynt. Mae sicrhau diogelwch

yr ymblaniad yn anodd, felly, ac ni ellir rhagweld beth fydd effeithiau tymor-hir y triniaethau hyn, yn enwedig pan mae cleifion yn dioddef nifer o glefydau difrifol.

Felly, er bod y potensial damcaniaethol o ddatblygu triniaethau clinigol yn uchel – ac mae gwyddonwyr sy'n gweithio yn y maes hwn yn dra optimistaidd ynghylch posibilïadau tymor-hir therapiâu bôn-gelloedd (gweler Poss, 2006, er enghraifft) – gall cymhlethdod a'r gost, yn sgil hynny, o ddatblygu strategaethau therapiwtig effeithiol olygu y bydd cynnydd yn y maes hwn yn araf, yn sicr yn y tymor byr a'r tymor canolig.

4. Sylwadau wrth gloi

Yn yr erthygl hon, gwnaed adolwg o ystod eang o ymchwil ym maes atffurfiant meinwe cardiaidd gan ddefnyddio bôn-gelloedd. Mae wedi dangos fod arbrofion ar bysgod rhesog a llygod wedi arwain at ddealltwriaeth ddyfnach o'r mecanweithiau biolegol sydd ynghlwm wrth hyn a bod cryn optimistaeth ynghylch datblygu rhaglenni o brofion a threialon mewn cyd-destunau clinigol. Gwnaed yn eglur fod gan fôn-gelloedd amibotensial cymelledig, bôn-gelloedd cardiaidd mewndarddol a bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig a/neu fôn-gelloedd mesencymaidd (yn ddefnyddiol o ffynonellau awtologaidd) y potensial i wneud cyfraniad arwyddocaol iawn i atffurfiant meinwe cardiaidd yn dilyn cnawdnychiad myocardiaidd neu drawiad ar y galon. Argymhellir bod angen strategaeth ymchwil a chynllun penodol i ddatblygu therapi bôn-gelloedd sy'n cynnig llwybr personol i'r claf unigol. Byddai'r cynllun hwnnw yn ymgorffori *regime* ffarmacolegol briodol i ysgogi atffurfiant a system gludiant sy'n cyfuno ysgogiad trydanol a strwythurau nanodechnolegol y gellid eu treialu'n glinigol. Bellach, mae dealltwriaeth dda o'r prosesau biolegol sydd ar waith ond, hyd yma, mae'r ymchwil clinigol wedi bod yn gymharol brin. O gofio cyfradd uchel y cleifion sydd mewn cyflwr iechyd difrifol yn dilyn cnawdnychiad myocardiaidd, byddai dadleuon clinigol a chyllidol grymus dros roi cryn flaenoriaeth i ymchwil a datblygiad clinigol yn y maes hwn. Hyd yma, fodd bynnag (haf 2013), mae'r rhan fwyaf o ymchwilwyr wedi canolbwyntio ar fioleg bôn-gelloedd a chafwyd prinder ymchwil tuag at ddatblygu treialon therapiwtig clinigol. Byddai gofynion cyllidol ymchwil a datblygiad yn y maes hwn yn sylweddol, wrth gwrs. Felly, dylai'r cyllido ganolbwyntio ar strategaethau ymchwil rhyngddisgyblaethol wedi eu hanelu at ddealltwriaeth o'r hyn sy'n ofynnol i drosi'r wybodaeth fiolegol sylweddol sydd ar gael yn fodelau therapiwtig clinigol effeithiol.

Llyfryddiaeth

- Abujarour, R., a Ding, S. (2009), 'Induced pluripotent stem cells free of exogenous reprogramming factors', *Genome Biology*, 10:220. doi: 10.1186/gb-2009-10-5-220.
- Burchfield, J. S., a Dimmeler, S. (2008), 'Role of paracrine factors in stem and progenitor cell mediated cardiac repair and tissue fibrosis', *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 1:4. doi: 10.1186/1755-1536-1-4.
- Buxton, D. B. (2009), 'Current status of nanotechnology approaches for cardiovascular disease: a personal perspective', *WIREs Nanomed Nanobiotechnology*, 1(2), 149–55. doi: 10.1002/wnan.8.
- Chablais, F., Veit, J., Rainer, G., et al. (2011), 'The zebrafish heart regenerates after cryoinjury-induced myocardial infarction', *BMC Developmental Biology*, 11:21. doi: 10.1186/1471-213X-11-21.
- Dalton, K. (2013), 'CADUCEUS: Autologous stem cells safely reverse some MI damage', yn *TCTMD*, ar <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=119971> (Cyrchwyd: 14 Chwefror 2014).
- Dvir, T., Timko, B. P., Brigham, M. D., et al. (2011), 'Nanowired three-dimensional cardiac patches', *Nature Nanotechnology*, 6, 720–5. doi: 1038/nnano.2011.160.
- Elnakish, M. T., Hassan, F., Dakhallah, D., et al. (2012), 'Mesenchymal stem cells for cardiac regeneration: translation to bedside reality', *Stem Cells International*, 2012. doi:10.1155/2012/646038.
- Florian M., Jankowski M., a Gutkowska J. (2010), 'Oxytocin increases glucose uptake in neonatal rat cardiomyocytes', *Endocrinology*, 151:2, 482–91. doi: 10.1210/en.2009-0624.
- Fransiolli, J., Bailey B., Gude N. A., et al. (2008), 'Evolution of the c-kit-positive cell response to pathological challenge in the myocardium', *Stem Cells*, 26:5, 1315–1324. doi: 10.1634/stemcells.2007-0751.
- Herberts, C. A. (2001), 'Risk factors in the development of stem cell therapy', *Journal of Translational Medicine*, 9:1, 29–42. doi: 10.1186/1479-5876-9-29.
- Holladay, C. A., O'Brien, T., a Pandit, A. (2009), 'Non-viral gene therapy for myocardial engineering', *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2, 232–48. doi: 10.1002/wnan.60.
- Huang, G., Pashmforoush, M., Chung, B., et al. (2011), 'The role of cardiac electrophysiology in myocardial regenerative stem cell therapy', *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 4:1, 61–5. doi: 10.1007/s12265-010-9239-x.
- Kaufman, D. S., Hanson, E. T., Lewis, R. L., et al. (2001), 'Hematopoietic colony-forming cells derived from human embryonic stem cells', *Proceedings of the National Academy of Science USA 2001*; 98:19, 10716–21. doi: 10.1073/pnas.191362598.
- Kim, D-H., Smith, R. R., Kim, P., et al. (2012), 'Nanopatterned cardiac cell patches promote stem cell niche formation and myocardial regeneration', *Journal of Integrative Biology*, 4:9, 1019–33. doi: 10.1039/c2ib20067h.
- King, R. S., a Newmark, P. A. (2012), 'The cell biology of cell regeneration', *Journal of Cell Biology*, 196:5, 553–62. doi: 10.1083/jcb.201105099.

- Koch, P., Siemen, H., Biegler, A., et al. (2006), 'Transduction of human embryonic stem cells by ecotropic retroviral vectors', *Nucleic Acids Research*, 34:18. doi: 10.1093/nar/gkl674.
- Kuhl, S. J., a Kuhl, M. (2011), 'Improving cardiac regeneration after injury: are we a step closer?' *Bio Essays*, 33:9, 669–73. doi: 10.1002/bies.201100046.
- Lepilina, A., Coon, A. N., Kikuchi, K., et al., (2006), 'A dynamic epicardial injury response supports progenitor cell activity during zebrafish (*D. rerio*) heart regeneration', *Cell*, 127:3, 607–19.
- Leri, A., Kajstura, J., ac Anversa, P. (2005), 'Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration', *Physiology Review*, 85:4, 1373–416. doi: 10.1152/physrev.00013.2005.
- Li, T-S., Cheng, K., Malliaras, K., et al. (2012), 'Direct comparison of different stem cell types and subpopulations reveals superior paracrine potency and myocardial repair efficacy with cardiosphere-derived cells', *Journal of the American College of Cardiology*, 59:10, 942–53. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.029.
- Malliaras, K., a Marban E. (2011), 'Cardiac cell therapy: where we've been, where we are, and where we should be headed', *British Medical Bulletin*, 1:98, 161–85. doi: 10.1093/bmb/ldr018.
- Marban, E., Makkar, R. R., Smith R. R., et al. (2012), 'Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial', *The Lancet*, 379, 9819, 895–904. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60195-0.
- Mercola, M., Ruiz-Lozano, P. a Schneider, M. D. (2011), 'Cardiac muscle regeneration: lessons from development', *Genes Development*, 25, 299–309. doi: 10.1101/gad.2018411.
- Ni, T. T., Rellinger, E. J., Mukerjee, A., et al. (2011), 'Discovering small molecules that promote cardiomyocyte generation by modulating Wnt signalling', *Chemistry and Biology*, 18, 1658–68. doi: 10.1016/j.chembiol.2011.09.015.
- Porrello, E. R., Mahmoud, A. I., Simpson, E., et al. (2011), 'Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart', *Science*, 331:6020, 1078–80. doi: 10.1126/science.1200708.
- Poss, K. D. (2007), 'Getting to the heart of regeneration in zebrafish', *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 18, 36–45. doi:10.1016/j.semcdb.2006.11.009.
- Power, C., a Rasko, J. E. J. (2011), 'Promises and challenges of stem cell research for regenerative medicine', *Annals of Internal Medicine*, 155:10, 706–13. doi: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00010.
- Rajala, K., Pekkanen-Mattila, M., a Katriina Aalto-Setälä, K., (2011), 'Cardiac differentiation of pluripotent stem cells', *Stem Cells International*, 2011. doi: 10.4061/2011/383709.
- Shevde, N. (2012), 'Stem cells: flexible friends', *Nature*, 483, S23–6. doi: 10.1038/483S22a.
- Soldner, S., Hockemeyer, D., Beard, C., et al. (2009), 'Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors', *Cell*, 5:136, 964–77. doi: 10.1016/j.cell.2009.02.013.

- Stem Cell Information*: The National Institutes of Health Resource for Stem Cell Research, ar <http://stemcells.nih.gov/info/ethics.asp> (Cyrchwyd: 25 Mehefin 2012)
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki M., et al. (2007), 'Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors', *Cell*, 131:5, 861–72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
- Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro S. S., et al. (1998), 'Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts', *Science*, 282, 1145–7. doi: 10.1126/science.282.5391.1145.
- UK Strategy for Regenerative Medicine (Ebrill 2012), Medical Research Council, ar <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC008534> (Cyrchwyd: 14 Awst 2012)
- Yamanaka, S., Okita, K., ac Ichisaka, T., (2007), 'Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells', *Nature*, 448, 313–17. doi: 10.1038/nature05934.
- Zhang, K. H., Yu, Q. Z., a Mo, X. M. (2011), 'Fabrication and intermolecular interactions of silk fibroin/hydroxybutyl chitosan blended nanofibers', *International Journal of Molecular Sciences*, 12, 2187–99. doi: 10.3390/ijms12042187.

Geirfa

- adlynu** (*adhere*): Mewn trawsblaniad, megis trawsblaniad bôn-gelloedd, y broses o gysylltu â'r meinwe y bwriedir i'r trawsblaniad ei atffurfio.
- alginad** (*alginate*): Polysacarid (h.y. cadwyn o amrywiol foleciwlau o siwgr) ac iddo briodweddau adlynol. Gellir ei ddefnyddio i gludo bôn-gelloedd o gwmpas organeb neu feinwe. Fe'i ceir mewn rhai algâu.
- alogenëig** (*allogeneic*): Disgrifiad o organeb neu feinwe sy'n cael ei drawsblannu sydd â chyfansoddiad genetig gwahanol i'r hyn sydd gan yr organeb sy'n derbyn y trawsblaniad
- anisotropig** (*anisotropic*): Disgrifiad o gyflwr lle mae rhai nodweddion ffisegol yn gyson mewn un cyfeiriad yn unig (e.e. mewn pren), mewn gwrthgyferbyniad â strwythur **isotropig**, lle mae nodweddion ffisegol yn gyson ym mhob cyfeiriad (e.e. mewn papur). Yn yr erthygl, mae'r termau isotropig ac anisotropig yn cyfeirio at arwyneb ar lefel nano (gweler **nanodechnoleg**).
- apoptosis** (*apoptosis*): Proses naturiol sy'n galluogi celloedd organeb i farw ac sy'n angenrheidiol i'w thwf a'i datblygiad. Mae'n ffordd o gael gwared o gelloedd sydd wedi'u niweidio. Mae'n fuddiol i'r organeb, yn wahanol i necrosis.
- arhythmia** (*arrhythmia*): Curiad calon anghyson neu afreolaidd.
- affurfiant** (*regeneration*): Gallu organeb i dyfu meinweoedd newydd naill ai drwy brosesau mewnol neu o ganlyniad i drawsblaniadau megis trawsblaniad bôn-gelloedd.
- affurfiant mewndarddol** (*endogenous regeneration*): Gallu organeb i dyfu meinweoedd newydd i gymryd lle rhai a ddinistrwyd, gan ddefnyddio prosesau mewnol yr organeb ei hun.
- atffurfio** (*regenerate*): Y broses o dyfu meinweoedd newydd (gweler uchod).
- awtologaid** (*autologous*): Disgrifiad o ddeunydd genetig a geir o'r un organeb. Mae impiad awtologaid yn digwydd pan mae'r un unigolyn yn rhoddwr ac yn dderbynnydd o'r feinwe.
- biogydnawsedd** (*biocompatibility*): Yng nghyd-destun trawsblaniadau, y graddau y bydd y trawsblaniad yn cael ei dderbyn neu ei oddef gan y meinwe cynhenid; po fwyaf cydnaws y mae, mwyaf i gyd yw'r tebygrwydd y bydd y trawsblaniad yn effeithiol.
- bôn-gelloedd** (*stem cells*): Unrhyw gelloedd cyntefig sy'n bresennol mewn embryonau, babanod ac oedolion ac sydd â'r gallu i ddatblygu'n gelloedd arbenigol yn eu horganau.
- bôn-gelloedd amlbotensial** (*pluripotent stem cells, PSCs*): Bôn-gelloedd sydd â'r potensial i ddatblygu'n un o nifer o fathau gwahanol o gelloedd arbenigol mewn gwahanol organau. Ni all, fodd bynnag, ddatblygu i bob math o gell a grëir gan sygot.
- bôn-gelloedd amlbotensial cymelledig** (*induced pluripotent stem cells, iPSCs*): Bôn-gelloedd sydd wedi'u hailraglennu i fod yn amlbotensial (gweler uchod). Nid ydynt yn bodoli'n naturiol mewn organebau.

bôn-gelloedd cardiaidd mewndarddol (*endogenous cardiac stem cells, eCSCs*): Bôn-gelloedd sy'n tarddu o feinwe cardiaidd mamolion ac sy'n benodol i'r galon. Gallant ddatblygu'n gelloedd cardiaidd arbenigol.

bôn-gelloedd cardiosffer-ddeilliedig (*cardiosphere-derived stem cell, CDSCs*): Bôn-gelloedd sy'n bodoli yn naturiol ym meinweoedd y galon ond, yn gyffredinol, mewn niferoedd prin.

bôn-gelloedd embryonig (*embryonic stem cells, ES cells*): Bôn-gelloedd amlbotensial (gweler uchod) sy'n bodoli dim ond yn yr embryo.

bôn-gelloedd mesencymaidd (*mesenchymal stem cells, MSCs*): Bôn-gelloedd amlbotensial (gweler uchod) sy'n tarddu'n bennaf ym mêr esgyrn ac sy'n medru lluosogi eu hunain, yn ogystal ag epilio i fod yn un o ystod o gelloedd a all ffurfio meinweoedd, megis meinwe cardiaidd.

calon drychedig (*amputated heart*): Calon sydd wedi ei chlwyfo'n fwrriadol mewn anifail sy'n cael ei ddefnyddio mewn arbrawf, er enghraifft, pysgodyn rhesog neu lygoden.

celloedd epilol gardiaidd (*cardiac progenitor cells*): Celloedd cardiaidd sy'n medru atffurfio pan fydd meinwe'r galon wedi ei niweidio. Nid yw celloedd o'r fath, fodd bynnag, fel arfer yn bresennol yn y galon mewn niferoedd digonol i atffurfio cyhyr sydd wedi ei niweidio i gyflwr lle y gall weithredu'n effeithiol yn dilyn trawiad.

cnowdnychiad myocardiaidd (*myocardial infarction*): Y niwed parhaol a wneir i gyhyrau cellfuriau'r galon o ganlyniad i farwolaeth celloedd yn dilyn atal y cyflenwad gwaed i'r galon. Enw annhechnegol y cyflwr hwn yw trawiad ar y galon.

cromatin (*chromatin*): Y cyfuniad o DNA, RNA a moleciwlau protein sy'n ffurfio cnewyllyn cell.

cydamseredd (*synchronicity*): Y graddau y mae agweddau gwahanol ar weithrediad meinwe yn cydweddu'n amserol. Yn yr enghraifft yn y testun, po fwyaf y cydamseredd yng ngweithrediad elfennau amrywiol y galon, mwyaf i gyd yw effeithiolrwydd meinwe'r galon yn pwmpio gwaed.

cyfangoldeb (*contractility*): Gallu rhai celloedd, megis cellfuriau'r galon, i gyfangu a llaesu.

cyhyr calon (*cardiac muscle*): Y feinwe hunan-gyfangol y mae wallau'r galon wedi'u gwneud ohoni ac a reolir gan y system nerfol awtonomig. Mae'n gyfrifol am bwmpio gwaed allan o fentriglau'r galon.

cylchred celloedd (*cell cycle*): Y broses y tu mewn i organebau sy'n cynhyrchu celloedd, yn eu haddasu, yn eu cludo ac yn eu dinistrio, yn unol â gofynion arbennig yr organeb.

cytocin (*cytokine*): Un o amryw o foleciwlau bychain sy'n cael eu rhyddhau gan gelloedd er mwyn rheoli gweithrediad celloedd eraill perthynol.

dadwahaniaethu (*dedifferentiation*): Proses o wyrddroi gwahaniaethiad celloedd (gweler *isod*) sydd wedi eu clustnodi i fod yn gelloedd arbenigol mewn organeb.

dargludedd (*conductivity*): Gallu unrhyw ddeunydd (megis hylif neu feinwe) i ganiatáu i gerrynt trydanol fynd drwyddo. Mae deunyddiau'n amrywio'n sylweddol yn eu gallu dargludol.

darn sidan ffibroin-seiliedig (*fibroin-based silk patch*): Tamaid microsgopig artiffisial o sidan sydd wedi ei lunio o'r protein ffibroin (a geir mewn sidan naturiol), ac y gellir ei ddefnyddio fel dull o gludo bôn-gelloedd i leoliad y clwyf sydd i'w drin.

ectoderm (*ectoderm*): Y mwyaf allanol o'r haenau o gelloedd yn yr embryo cynnar; mae'n datblygu yn gelloedd y croen a'r gwallt a'r system nerfol, er enghriaft. Mae'n un o dair haen o feinwe embryonig – y lleill yw'r endoderm a'r mesoderm.

electroffisiolegol (*electrophysiological*): Yn ymwneud â'r prosesau yng nghelloedd organebau sy'n dibynnu ar gyfnewid a ffrydio cerrynt trydanol gwan iawn rhwng cemegion oddi mewn i gelloedd a rhyngddynt.

endoderm (*endoderm*): Y mwyaf mewnol o'r haenau o gelloedd yn yr embryo cynnar. Mae'n datblygu'n gelloedd prif organau'r organeb, megis yr ymysgaroedd, y galon a'r ysgyfaint.

epicardiaidd (*epicardial*): Yn ymwneud â haen allanol mur y galon.

fector firol (*viral vector*): Dull o gludo bôn-gelloedd neu ddeunydd genynnol arall i'r lleoliad lle y mae eu hangen, gan ddefnyddio firsau fel cludwyr.

fector plasmidol (*plasmid vector*): Dull o gludo bôn-gelloedd i'r lleoliad lle y mae eu hangen, gan ddefnyddio plasmidau, sef moleciwlau crwn o DNA allgromosomaidd, sy'n wahanol i'r strwythur helics dwbwl arferol.

ffactorau trawsgrifio (*transcription factors*): Genynnau sy'n galluogi ffurfio proteinau penodol mewn celloedd drwy drosglwyddo gwybodaeth o DNA i mewn i RNA. Dangoswyd eu bod yn medru chwarae rhan allweddol wrth gryfhau gallu atffurfiannol bôn-gelloedd.

ffactorau twf paracrinaidd (*paracrine growth factors*): Proteinau sy'n bodoli'n naturiol mewn organebau embryonig ac aeddfed ac sy'n rheoli amlhad a datblygiad celloedd cyfagos. Maent yn chwarae rhan bwysig ym mhrosesau atffurfio meinweoedd.

ffarmacolegol (*pharmacological*): Yn ymwneud â'r astudiaeth o sut mae cyffuriau yn effeithio ar organebau, o'u priodweddau, ac o sut y gellir eu defnyddio i drin afiechydon, clwyfau neu niwed i organebau (sef ffarmacoleg).

ffenoteip cardiaidd cymelledig (*induced cardiac phenotype*): Dilyniant genynnol sy'n achosi newidiadau i ffenoteip y galon, gan reoli datblygiad neu atffurfiant meinwe cardiaidd.

ffibroblast (*fibroblast*): Cell meinwe gyswllt sy'n rhyddhau cymysgedd allgellog sy'n llawn colagen a moleciwlau tebyg; mae'r celloedd hyn yn un o brif ddeunyddiau esgyrn, croen, gewynnau ac ewinedd.

genom (*genome*): Strwythur cymhleth y deunydd genynnol sy'n rheoli holl nodweddion organeb penodol. Yn ystod y blynyddoedd diwethaf, mae ymchwil genetig wedi ynysu a disgrifio'r genom parthed nifer o organebau, gan gynnwys yr hil ddynol.

gwahaniaethu (*differentiate*): Y broses o ddatblygu'n gell fwy arbenigol gyda swyddogaeth benodol.

gweithrediad fentriglaidd (*ventricular action*): Cyfangu a llaesu muriau fentriglau'r galon, sy'n galluogi i'r gwaed gael ei bwmpio drwy'r gwythiennau.

haematolegol (*haematological*): Yn ymwneud â'r astudiaeth o waed a phrosesau, clefydau a thriniaethau sy'n berthnasol iddo.

hydrogel (*hydrogel*): Sylwedd wedi'i wneud o rwydwaith o gadwynau polymer sy'n medru symud drwy hylifau organebau ac y gellir ei ddefnyddio, o ganlyniad, i gludo bôn-gelloedd i leoliad clwyf mewn meinwe.

impwreiddio (*engraftment*): Y broses naturiol lle mae celloedd, megis bôn-gelloedd, sydd wedi'u trawsblannu i leoliad arbennig, er enghraifft i feinwe cardiaidd sydd wedi ei niweidio yn dilyn trawiad, yn gwreiddio yn y meinwe, yn tyfu ac yn atffurfio, gan arwain at atffurfio'r meinwe hwnnw.

mesoderm (*mesoderm*): Yr haen ganol o gelloedd yn yr embryo cynnar. Fe'i ffurfir yn y gastrwla rhwng yr ectoderm a'r endoderm. Mae'n datblygu'n feinweoedd fasgwlar yn ogystal ag yn feinweoedd cyhyrau.

myoblast (*myoblast*): Bôn-gell sy'n medru datblygu'n gelloedd y cyhyrau.

myoblast ysgerbydol (*skeletal myoblast*): Myoblast sy'n tarddu ym mêr yr esgyrn.

nanodechnoleg (*nanotechnology*): Technoleg sy'n gweithredu ar raddfa ficrosgopig o fychan (h.y. ar raddfa nanometrau, sef billynfed ran o gentimetr, 10^{-9} cm).

neofasgwlaiddio (*neovascularization*): Y broses o ffurfio pibellau gwaed newydd mewn embryo neu ffoetws neu mewn organau sydd wedi eu niweidio mewn rhyw ffordd.

peptid (*peptide*): Cadwyn fer o foleciwlau asid amino wedi'u clymu gan fondiau amid. Gwahaniaethir rhwng peptidau a phroteinau ar sail hyd y cadwynau. Gan amlaf mae proteinau wedi'u gwneud o gadwynau llawer hirach o beptidau (a elwir yn gadwynau polypeptid), ac felly maent yn foleciwlau mwy o faint.

telomer (*telomere*): Moleciwl sydd wedi ei leoli ar derfyn cromosom ac sy'n ei atal rhag dyblygu ymhellach. Gall hyn fod yn llesol mewn rhai amgylchiadau ac yn niweidiol mewn amgylchiadau eraill.

teratoma (*teratoma*): Tyfiant â meinwe o'r tair haen ymrannu, sef yr ectoderm, y mesoderm a'r endoderm.

tiwmorigenig (*tumorigenic*): Disgrifiad o rhywbeth sydd yn gallu peri i diwmor (h.y. tyfiant annormal o gelloedd, sy'n creu môs) ddatblygu, boed hynny'n diwmor anfalaen neu falaen.

trawsddygiad (*transduction*): Y broses o ddefnyddio fectorau firol (neu fector arall) i gludo deunydd genynnol, megis bôn-gelloedd, i'r lleoliad a ddymunir.

treial clinigol (*clinical trial*): Gwaith ymchwil lle profir cyffur neu driniaeth ar fodau dynol er mwyn darganfod gwybodaeth neilltuol amdano/amdani.

treial hapsamplu rheolyddedig (*randomized controlled trial*): Treial clinigol lle rhoddir cyffur neu driniaeth i glwstwr o bobl, a phlasebo i'r gweddill. Ni ddewisir y bobl sy'n cael triniaeth am unrhyw reswm arbennig, ac felly'r elfen o samplu 'ar hap'. Gelwir y grŵp nad yw'n cael triniaeth yn grŵp rheolydd. Ni chaiff y cyfranwyr wybod tan ddiwedd y treial p'un ai maent wedi derbyn triniaeth ai peidio. Drwy hyn mae modd lleihau'n sylweddol effeithiau ffactorau eraill ar ganlyniadau ymhlith y rhai sy'n cymryd rhan.

ysgogiad trydanol (*electrical stimulus*): Yn y cyd-destun presennol, y weithred o ddanfon cerrynt trydanol drwy drawsblaniad o fôn-gelloedd i'w hysgogi i weithredu'n fwy effeithiol. Gall hyn gryfhau agweddau ar weithrediad electroffsiolegol y celloedd.