

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Μεταμόσχευση Αυτόλογων Στελεχιαίων Κυττάρων για την Αναγέννηση Εμφραγματικού Μυοκαρδίου: Κλινικές Μελέτες

Γ. ΠΑΞΙΝΟΣ<sup>1</sup> Δ. ΚΑΤΡΙΤΣΗΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κεφαλληνίας,

<sup>2</sup> Καρδιολογικός Τομέας, Ευρωκλινική Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Στελεχιαία κύτταρα,  
 έμφραγμα  
 μυοκαρδίου,  
 μυοβλάστες, μυελός  
 οστών.**

Η αναγέννηση του εμφραγματικού μυοκαρδίου με τη χρήση αυτόλογων στελεχιαίων κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού αποτελεί μια νέα στρατηγική για την αντιμετώπιση ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και ενδεχομένως καρδιακή ανεπάρκεια. Οι κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί ενδεικνύουν αλλά δεν αποδεικνύουν σαφή βελτίωση του εμφραγματικού μυοκαρδίου με τη μέθοδο αυτή. Η μέθοδος φαίνεται κλινικά ασφαλής αλλά πολλά ερωτηματικά παραμένουν ακόμη αναπάντητα σχετικά με τον ιδανικό τρόπο χορηγήσεως, τον τύπο κύτταρων και τους κατάλληλους ασθενείς που ενδεχομένως θα μπορούσαν να ευνοηθούν. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τις μέχρι τώρα κλινικές μελέτες και συζητά τα αποτελέσματά τους.

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 4 Ιανουαρίου 2008·  
 Ημερ. αποδοχής:  
 4 Φεβρουαρίου 2008

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Δ. Κατρίτσης

Ευρωκλινική Αθηνών  
 Αθανασιάδου 9,  
 115 21 Αθήνα  
 e-mail:  
[dkatritis@euroclinic.gr](mailto:dkatritis@euroclinic.gr)

**Τ**α στελεχιαία (η προγονικά) κύτταρα (stem cells) αποτελούν αδιαφοροποίητα ανθρώπινα κύτταρα με την ικανότητα να παράγουν κυτταρικούς τύπους του περιβάλλοντος στο οποίο ευρίσκονται (homing, transdifferentiation).<sup>1-3</sup> Με τον τρόπο αυτό μπορούν να εξελίσσονται σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους και να αναγεννούν κατεστραμμένους ιστούς. Στον άνθρωπο μυελό των οστών, στελεχιαία κύτταρα αντικαθιστούν περισσότερα από 1.000.000 ερυθρά αιμοσφαίρια ημερησίως. Τα στελεχιαία κύτταρα αναγνωρίστηκαν και απομονώθηκαν για πρώτη φορά το 1997 όπου διαπιστώθηκε ότι στον υγιή άνθρωπο υφίσταται η δυνατότητα νεοαγγειογένεσης μετά τη νεογνική ηλικία.<sup>1</sup> Τα στελεχιαία κύτταρα εντοπίστηκαν αρχικά σε εμβρυϊκούς ιστούς, αλλά πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν την ύπαρξή τους και σε ιστούς ενηλίκων με κύριο ρόλο την αναγέννηση των κυττάρων μετά από τραυματισμό του ιστού, ασθένεια ή γήρανση.<sup>4,5</sup>

Διακρίνονται τρεις βασικές κατηγορίες πολυδύναμων στελεχιαίων κυττάρων: α) τα εμβρυϊκά στελεχιαία κύτταρα (embryonic stem cells),<sup>6</sup> β) τα στελεχιαία κύτταρα μυελού των οστών (bone marrow stem cells)<sup>2,3</sup> και γ) τα ιστικά στελεχιαία κύτταρα (tissue stem cells) όπως ινοβλάστες και μυοβλάστες.<sup>7</sup> Στο ανθρώπινο σώμα υφίστανται 200 τρισεκατομμύρια κύτταρα και 200 τύποι κυττάρων. Μέχρι σήμερα, στον άνθρωπο έχουν αναγνωρισθεί περίπου 20-30 τύποι στελεχιαίων κυττάρων οι οποίοι συνήθως διαφοροποιούνται από την έκφραση αντιγονικών δεικτών επιφάνειας. *Αιμοποιητικά* στελεχιαία κύτταρα που χαρακτηρίζονται κυρίως από την έκφραση του δείκτη επιφάνειας CD34<sup>+</sup>,<sup>8</sup> *μεσεγγυματικά* στελεχιαία κύτταρα που συμμετέχουν στην αναγέννηση των οστών, συνδέσμων, μυών, τενόντων και του λιπώδους και συνδετικού ιστού,<sup>9</sup> και *ενδοθηλιακά* στελεχιαία κύτταρα που χαρακτηρίζονται από την έκφραση των δεικτών επιφάνειας CD133<sup>+</sup>

και CD34<sup>+</sup> και συμβάλλουν στην αναγέννηση του ενδοθηλίου.<sup>10</sup>

### Ρόλος των στελεχιαίων κυττάρων στην αναγέννηση του μυοκαρδίου

Το καρδιολογικό ενδιαφέρον για τα στελεχιαία κύτταρα ανεπτύχθη προσφάτως όταν απεδείχθη ότι μπορούν να συντελέσουν στην αναγέννηση του εμφραγματικού μυοκαρδίου.<sup>4,5</sup> Πράγματι, τα μυοκαρδιακά κύτταρα εμφανίζουν μιτωτική δραστηριότητα μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και επομένως η καρδιά δεν είναι ένα μετά-μιτωτικό όργανο.<sup>11</sup> Επιπλέον ένδειξη για τον ενεργό ρόλο των κυττάρων αυτών απετέλεσε ο προσδιορισμός χρωμοσωμάτων Υ στο μυοκάρδιο θήλεος ασθενούς που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών από άρρενα δότη.<sup>12</sup> Σε υγιείς άνδρες, τα επίπεδα των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελούν βιολογικό δείκτη αγγειακής λειτουργίας και καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>13</sup> Προσφάτως ανιχνεύθηκαν στο μυοκάρδιο και εξειδικευμένα στελεχιαία κύτταρα με δυνατότητα αναγεννήσεως μυοκαρδιακού ιστού.<sup>14</sup>

Σε πειραματικές και κλινικές μελέτες για την αναγέννηση εμφραγματικού μυοκαρδίου έχουν χρησιμοποιηθεί στελεχιαία κύτταρα μυελού των οστών, σκελετικοί μυοβλάστες και εμβρυϊκά κύτταρα. Οι σκελετικοί μυοβλάστες ήταν τα πρωταρχικά κύτταρα που χρησιμοποιήθηκαν για την αναγέννηση εμφραγματικού μυοκαρδίου σε ανθρώπους. Ωστόσο τα πρωταρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα επισκιάστηκαν από ενδείξεις προαρρυθμικών συνεπειών με το συγκεκριμένο είδος θεραπείας. Πρώιμες κλινικές μελέτες έχουν δείξει μια επίπτωση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας της τάξεως του 40%<sup>15,16</sup> αν και σε επόμενες μελέτες το ποσοστό ήταν μικρότερο.<sup>17,18</sup> Ο ακριβής μηχανισμός της αρρυθμίας δεν είναι γνωστός αλλά μπορεί να συνδέεται με την έλλειψη συζευκτικού χάσματος μεταξύ μυοβλαστών και ενδογενών μυοκαρδιακών κυττάρων με τρόπο που αποκλείει την ηλεκτρική διέγερση των εμφυτευθέντων κυττάρων.<sup>19</sup> Έτσι, οι εμφυτευθέντες μυοβλάστες διαβιούν σαν απομονωμένα νησίδα, με αποτέλεσμα δυσχερή επέκταση του ερεθίσματος, επιβράδυνση της αγωγής και αρρυθμίες από επανείσοδο.

Τα εμβρυϊκά στελεχιαία κύτταρα ήταν τα πρώτα προγονικά κύτταρα που ανεκαλύφθησαν.<sup>20</sup> Αποτελούν τα μόνα ολοδύναμα κύτταρα και η ιδιότητα τους αυτή τα καθιστά ιδιαίτερα ελκυστικά για σχετικές εφαρμογές. Έχουν δοκιμασθεί για την αναγέννηση μυοκαρδιακού ιστού και βηματοδοτικών κυτ-

τάρων σε πειραματικές συνθήκες.<sup>21-23</sup> Προβλήματα αποτελούν η μικρή διαφοροποίηση σε καρδιακά μυϊκά κύτταρα και η πιθανότητα πρόκλησης νεοπλασιών (τερατωμάτων).<sup>24</sup>

### Τύπος κυττάρων και μέθοδοι χορηγήσεως

Στις περισσότερες έως τώρα μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί εμφύτευση ολόκληρου μυελού των οστών η κυρίως ενδοθηλιακών στελεχιαίων κυττάρων τα οποία ευνοούν την νεοαγγειογένεση στην εμφραγματική περιοχή.

1. Μονοπυρηνικά κύτταρα ολόκληρου μυελού των οστών *ex vivo*<sup>25</sup> η μετά ολονύκτια καλλιέργεια,<sup>26</sup> τα οποία περιέχουν αμφότερα μυοκαρδιακά και ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα, αλλά σε μικρή αναλογία.
2. Εμπλουτισμένα CD133<sup>+</sup> κύτταρα,<sup>27</sup> τα οποία συντελούν στην επαναγγείωση, αλλά δεν μπορούν να αναγεννήσουν μυοκαρδιακά κύτταρα.
3. Ετερογενής πληθυσμός από κύτταρα προερχόμενα από το περιφερικό αίμα, θεωρούμενα υψηλά εμπλουτισμένα σε ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα.<sup>28</sup> Σε αυτήν την περίπτωση αν τα εμφυτευθέντα κύτταρα είναι πράγματι προγονικά ενδοθηλιακά, θα είναι ικανά να επιταχύνουν επαναγγείωση και όχι να αναγεννήσουν μυοκαρδιακά κύτταρα.
4. Ένας άλλος τρόπος είναι η χορήγηση κυττάρων κατόπιν πολυήμερου καλλιέργειας του μυελού των οστών έτσι ώστε να αναπτυχθεί ικανός αριθμός μεσεγχυματικών κυττάρων ενώ διατηρείται ο αρχικός αριθμός των ενδοθηλιακών.<sup>29,30</sup>

Τα μεσεγχυματικά κύτταρα αποτελούν έναν ιδιαίτερος ενδιαφέροντα τύπο αρχέγονων κυττάρων με δυνατότητες διαφοροποίησης αναγνωρισμένες από το 1999.<sup>9</sup> Αυτά τα κύτταρα ευρίσκονται κυρίως στον νωτιαίο μυελό και αντιπροσωπεύουν περίπου το 0,01% του μονοπυρηνικού κυτταρικού κλάσματος.<sup>9</sup> Μπορούν να πολλαπλασιασθούν αποκλειστικά *in vitro* χωρίς προφανή γήρανση η απώλεια του δυναμικού διαφοροποίησης τους<sup>31</sup> και η ικανότητά τους να αποικίζουν το μυοκάρδιο<sup>32</sup> και να διαφοροποιούνται σε μυοκαρδιακά κύτταρα<sup>33</sup> έχει αποδειχθεί.

Η νεοαγγειογέννηση στους ενήλικες εξαρτάται κυρίως από τα στελεχιαία ενδοθηλιακά κύτταρα. Όλο και περισσότερες αποδείξεις υποστηρίζουν ότι τα στελεχιαία ενδοθηλιακά κύτταρα ευρίσκονται κυρίως στο CD133<sup>+</sup> κυτταρικό κλάσμα.<sup>34</sup> Εκτός από την προαγωγή της αγγειογέννησης, μια *in vitro* μελέ-

τη δεικνύει ότι τα στελεχιαία ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε μυοκαρδιακά κύτταρα.<sup>35</sup> Ωστόσο, πιο πρόσφατα στοιχεία αποκλείουν την πιθανότητα διαφοροποίησης των στελεχιαίων ενδοθηλιακών κυττάρων σε μυοκαρδιακά κύτταρα *in vivo*.<sup>36,37</sup> Πρόσφατα, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα δεν προκαλούν ευαισθητοποίηση σε αρρυθμίες, και μπορεί ακόμη να εξασκούν προστατευτικό αποτέλεσμα διατηρώντας το δυναμικό ενεργείας σε μυοκαρδιακά κύτταρα που επιβιώνουν στη ζώνη μεταξύ υγιούς και εμφραγματικού μυοκαρδίου. Τα ανθρώπινα μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα μπορούν να εκφράσουν και τις τρεις καρδιακές συνδετικές πρωτεΐνες (connexins 40, 43 and 45) και μπορούν να σχηματίσουν μια λειτουργική ένωση με τα μυοκαρ-

διακά κύτταρα.<sup>38,39</sup> Τα μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα δημιουργούν μια ηλεκτρική σύζευξη με τα ζώντα μυοκαρδιακά κύτταρα και η ενέργεια αυτή ελαττώνει την πιθανότητα επανεισόδου στα όρια της εμφραγματικής περιοχής.<sup>40</sup> Πράγματι οι τρεις δημοσιευθείσες κλινικές μελέτες για μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κυττάρων υπαινίχθησαν μείωση των κοιλιακών αρρυθμιών.<sup>29,30,41</sup> Επιπλέον δε, ο έλεγχος σε 5 ασθενείς της δικής μας μελέτης που ήδη έφεραν απινιδιστή πριν την εμφύτευση των κυττάρων δεν έδειξε αύξηση της αρρυθμικής δραστηριότητας σε διάρκεια δυο ετών μετά τη μεταμόσχευση.<sup>42</sup>

Ως προς τον τρόπο μεταμοσχεύσεως, έχουν περιγραφεί 3 στρατηγικές εμφύτευσης αυτόλογων κυττάρων του μυελού των οστών σε ανθρώπινο μυοκάρδιο. Επικαρδιακή εμφύτευση στη διάρκεια καρδιοχει-

**Πίνακας 1.** Κλινικές μελέτες χορηγήσεως στελεχιαίων κυττάρων για την αναγέννηση εμφραγματικού μυοκαρδίου.

Stamm <sup>77</sup>	12	BMC	Επικαρδιακή εμφύτευση
Li <sup>48</sup>	70	CPC (GCSF)	Επικαρδιακή εμφύτευση
Galinanes <sup>49</sup>	14	BMC	Επικαρδιακή εμφύτευση
Hendriks <sup>50</sup>	20	BMC	Επικαρδιακή εμφύτευση
Ozbaran <sup>51</sup>	6	GCSF-mobilized CPC	Επικαρδιακή εμφύτευση
Pompilio <sup>52</sup>	4	GCSF-mobilized AC133+	Επικαρδιακή εμφύτευση
Tse <sup>25</sup>	8	BMC	Ενδοκαρδιακή εμφύτευση
Perin <sup>43</sup>	14	BMC	Ενδοκαρδιακή εμφύτευση
Fuchs <sup>53</sup>	10	BMC	Ενδοκαρδιακή εμφύτευση
Losordo <sup>54</sup>	24	GCSF-mobilized CD34+	Ενδοκαρδιακή εμφύτευση
Strauer <sup>26</sup>	10	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
REPAIR-AMI <sup>55</sup>	204	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
ASTAMI <sup>26</sup>	100	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
BOOST <sup>57</sup>	60	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Fernandez-Aviles <sup>58</sup>	20	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
IACT study <sup>59</sup>	18	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Meluzin <sup>60</sup>	60	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
TCT-STAMI <sup>61</sup>	20	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Ruan <sup>62</sup>	20	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
TOPCARE-AMI <sup>63</sup>	59	BMC/CPC	Διαστεφανιαία/Υποδόρια εμφύτευση
TOPCARE-CHD <sup>64</sup>	75	BMC/CPC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
MAGIC cell <sup>65</sup>	27	CPC(GCSF)/G-CSF	Διαστεφανιαία/Υποδόρια εμφύτευση
MAGIC Cell-3-DES <sup>66</sup>	96	BMC/GCSF	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Katritsis <sup>29</sup>	11	MSC+EPC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Chen <sup>30</sup>	69	MSC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Bartunek <sup>68</sup>	19	EPC (CD133+)	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Manginas <sup>69</sup>	12	EPC (CD133+,133-,34+)	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Li <sup>70</sup>	70	GCSF-mobilized CPC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Erbs <sup>71</sup>	26	CPC (GCSF)	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Boyle <sup>72</sup>	5	GCSF-mobilized CD34+	Διαστεφανιαία εμφύτευση
Janssens <sup>73</sup>	67	BMC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
PROVACEL <sup>41</sup>	53	MSC	Διαστεφανιαία εμφύτευση
FIRSTLINE-AMI <sup>74</sup>	30	GCSF	Υποδόρια εμφύτευση
REVIVAL-2 <sup>75</sup>	114	GCSF	Υποδόρια εμφύτευση
STEMMI <sup>76</sup>	62	GCSF	Υποδόρια εμφύτευση

BMC: στελεχιαία κύτταρα μυελού οστών, MSC: μεσεγχυματικά κύτταρα, CPC: στελεχιαία κύτταρα κυκλοφορούντα στο αίμα, GCSF: ενεργοποιητής αποικιών κοκκιοκυττάρων, EPC: ενδοθηλιακά στελεχιαία κύτταρα.

**Πίνακας 2.** Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες χορηγήσεως στελεχιαίων κυττάρων για την αναγέννηση εμφραγματικού μυοκαρδίου.

Μελέτη	Αριθμός Ασθενών	Τύπος Κυττάρου	Μέθοδος Εμφύτευσης	Καταληκτικό Σημείο	P	Μήνες Παρακολούθησης
MAGIC cell <sup>65</sup>	27	CPC(GCSF)/GCSF	IC/SC	LVEF	0,005	6
Chen <sup>30</sup>	69	MSC	IC	LVEF	0,01	3
TOPCARE-AMI <sup>63</sup>	59	BMC/CPC	IC/SC	LVEF	<0,001	12
FIRSTLINE-AMI <sup>74</sup>	30	GCSF	SC	LVEF	<0,003	12
REPAIR-AMI <sup>55</sup>	204	BMC	IC	Κλινικά συμπτώματα	0,006	12
TOPCARE-CHD <sup>64</sup>	75	BMC/CPC	IC	LVEF	<0,001	3
Erbs <sup>71</sup>	26	CPC (GCSF)	IC	Έκταση εμφράγματος	<0,05	3
ASTAMI <sup>56</sup>	100	BMC	IC	Έκταση εμφράγματος	0,07	6
BOOST <sup>57</sup>	60	BMC	IC	LVEF	0,27	18
Janssens <sup>73</sup>	67	BMC	IC	LVEF	0,36	4
REVIVAL-2 <sup>75</sup>	114	GCSF	SC	Έκταση εμφράγματος	0,56	4-6
STEMMI <sup>76</sup>	62	GCSF	SC	LVEF	0,7	6
PROVACEL <sup>41</sup>	53	MSC	IV	LVEF	0,04	6
Losordo <sup>54</sup>	24	CD34+ (GCSF)	EM	SPECT	-	6
MAGIC Cell-3-DES <sup>66</sup>	96	BMC/GCSF	IC	LVEF	<0,05	6
TCT-STAMI <sup>61</sup>	20	BMC	IC	LVEF	<0,05	6
Meluzin <sup>60</sup>	60	BMC	IC	LVEF	0,027	3
Ruan <sup>62</sup>	20	BMC	IC	LVEF	<0,05	6
Hendriks <sup>50</sup>	20	BMC	EC	LVEF	0,23	4
Li <sup>48</sup>	70	CPC (GCSF)	IC	LVEF	0,041	6
Tse <sup>67</sup>	28	BMC	EM	LVEF	0,044	6

BMC: στελεχιαία κύτταρα μυελού οστών, MSC: μεσεγχειματικά κύτταρα, CPC: στελεχιαία κύτταρα κυκλοφορούντα στο αίμα, GCSF: ενεργοποιητής αποικιών κοκκιοκυττάρων, EPC: ενδοθηλιακά στελεχιαία κύτταρα, IC: ενδοστεφανιαίως, EM: ενδομυϊκώς, SC: υποδορίως, IV: ενδοαγγειακώς, LVEF: Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

ρουργικών επεμβάσεων,<sup>25,27</sup> ενδοκαρδιακή εμφύτευση εντός της αριστεράς κοιλίας με τη χρήση ηλεκτροανατομικών τεχνικών<sup>43</sup> και διαστεφανιαία εμφύτευση με μέθοδο παρόμοια της αγγειοπλαστικής.<sup>26,28</sup> Αν και η διαστεφανιαία χορήγηση είναι τεχνικά η πλέον εύκολη, λιγότερα από 5% των εμφυτευθέντων κυττάρων παραμένουν τελικά στο εμφραγματικό μυοκάρδιο με την ενδοστεφανιαία χορήγηση.<sup>44</sup> Η ενδοκαρδιακή εμφύτευση επιτρέπει την άμεση πρόσβαση σε περιεμφραγματικές περιοχές που θεωρητικά έχουν τις μεγαλύτερες πιθανότητες αναπλάσεως, αλλά από την άλλη πλευρά, ενδοκαρδιακή εμφύτευση μεσεγχειματικών στελεχιαίων κυττάρων μπορεί να δημιουργήσει απομονωμένες οστικές δομές εντός του μυοκαρδίου.<sup>45</sup>

### Κλινικές μελέτες

Η χρήση αυτόλογων στελεχιαίων κυττάρων του μυελού των οστών έχει λάβει την πλέον ευρεία εφαρμογή σε κλινικές μελέτες αναγέννησεως του εμφραγματικού μυοκαρδίου. Οι μέχρι τώρα δημοσιευθείσες μελέτες παρατίθενται στον Πίνακα 1. Όπως είναι εμφανές ο

πλέον συχνός τρόπος μεταμοσχεύσεως είναι η ενδοστεφανιαία χορήγηση, ενώ οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν κύτταρα μυελού των οστών κατόπιν καλλιέργειας. Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες από τις οποίες μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Είναι ενδιαφέρον ότι 5 μελέτες δεν κατάφεραν να αποδείξουν ευνοϊκό αποτέλεσμα.

Επιπλέον, ο τρόπος δράσης των κυττάρων δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί και δεν φαίνεται να οφείλεται σε σημαντική αναγέννηση μυοκαρδιακού ιστού. Έχει υποστηριχθεί η πρόκληση νεοαγγείωσης, η αναδιαμόρφωση του συνδετικού ιστού που δημιουργεί την χρόνια ουλή και τελευταία η περαιτέρω κινητοποίηση μεγαλύτερου αριθμού παρομοίων κυττάρων από το μυελό του ασθενούς και παρακρινικές δράσεις.<sup>46,47,77</sup>

Η ασφάλεια όμως της χρήσης μυελικών στελεχιαίων κυττάρων έχει μάλλον αποδειχθεί. Τα κύτταρα αυτά δεν φαίνονται να είναι αρρυθμογόνα αν και ορισμένες ανακοινώσεις έχουν εγείρει την πιθανότητα αβεστοποιημένων εστιών εντός του μυοκαρδίου μετά τη μεταμόσχευση.<sup>45</sup> Φυσικά η ασφάλεια κάθε νέας μεθόδου απαιτεί μακροχρόνια παρακολού-



θηση των εις αυτήν υποβληθέντων ασθενών προτού εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

### Συμπέρασμα

Η αναγέννηση του εμφραγματικού μυοκαρδίου με τη χρήση αυτόλογων στελεχιαίων κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού αποτελεί μια νέα στρατηγική για την αντιμετώπιση ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και ενδεχομένως καρδιακή ανεπάρκεια. Οι κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί ενδεικνύουν αλλά δεν αποδεικνύουν σαφή βελτίωση του εμφραγματικού μυοκαρδίου με τη μέθοδο αυτή. Η μέθοδος φαίνεται κλινικά ασφαλής αλλά πολλά ερωτηματικά παραμένουν ακόμη αναπάντητα σχετικά με τον ιδανικό τρόπο χορηγήσεως, τον τύπο κύτταρων και τους κατάλληλους ασθενείς που ενδεχομένως θα μπορούσαν να ευνοηθούν.

### Βιβλιογραφία

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997; 275: 964-967.
- Forrester JS, Price MJ, Makkar RR: Stem cell repair of infarcted myocardium: an overview for clinicians. *Circulation*. 2003; 108: 1139-1145.
- Murry CE, Reinecke H, Pabon LM: Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1777-1785.
- Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al: Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103: 697-705.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-705.
- Magnuson T, Epstein CJ, Silver LM, Martin GR. Pluripotent embryonic stem cell lines can be derived from tw5/tw5 blastocysts. *Nature* 1982; 298: 750-753.
- Murry CE, Wiseman RW, Schwartz SM, et al: Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. *J Clin Invest* 1996; 98: 2512-2523.
- Metcalf D: Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells* 2007; 25: 2390-2395.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143.
- Iwami Y, Masuda H, Asahara T: Endothelial progenitor cells: past, state of the art, and future. *J Cell Mol Med* 2004; 8: 488-497.
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al: Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1750.
- Deb A, Wang S, Skelding KA, et al: Bone marrow-derived cardiomyocytes are present in adult human heart: A study of gender-mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003; 107: 1247-1249.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593-600.
- Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al: Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 14068-14073.
- Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al: Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1078-1110
- Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, et al: Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. *Am Heart J* 2004; 148: 531-537.
- Dib N, Michler RE, Pagani FD, et al: Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. *Circulation*. 2005; 112: 1748-1755.
- Gavira JJ, Herreros J, Perez A, et al: Autologous skeletal myoblast transplantation in patients with nonacute myocardial infarction: 1-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 799-804.
- Cohen IS, Rosen AB, Gaudette GR: A caveat Emptor for myocardial regeneration: mechanical without electrical recovery will not suffice. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 285-288.
- Wobus AM, Wallukat G, Hescheler J: Pluripotent mouse embryonic stem cells are able to differentiate into cardiomyocytes expressing chronotropic responses to adrenergic and cholinergic agents and Ca<sup>2+</sup> channel blockers. *Differentiation* 1991; 48: 173-182.
- Menard C, Hagege AA, Agbulut O, et al: Transplantation of cardiac-committed mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a preclinical study. *Lancet* 2005; 366: 1005-1012.
- Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, et al: Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 2001; 108: 407-414.
- Xue T, Cho HC, Akar FG, et al: Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation* 2005; 111: 11-20.
- Leor J, Gerecht S, Cohen S, et al: Human embryonic stem cell transplantation to repair the infarcted myocardium. *Heart* 2007; 93: 1278-1284.
- Tse H-F, Kwong Y-L, Chan JKF, Lo G, Ho C-L, Lau C-P: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*, 2003; 361: 47-49.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al: Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45.
- Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al: Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TPCAPE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009.
- Katritsis DG, Sotiropoulou PA, Karvouni E, et al: Transcatheter transplantation of autologous mesenchymal stem cells and endothelial progenitors into infarcted human myocardium. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 321-329.
- Chen SL, Fang WW, Ye F, et al: Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone

- marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 92-95.
31. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418: 41-49.
  32. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, et al: Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation* 2003; 108: 863-868.
  33. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105: 93.
  34. Gehling UM, Ergun S, Schumacher U, et al: In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood* 2000; 95: 3106-311225.
  35. Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al: Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003; 107: 1024-1032.
  36. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al: Hematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428: 664-668.
  37. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC: Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428: 668-673.
  38. Valiunas V, Doronin S, Valiuniene L, et al: Human mesenchymal stem cells make cardiac connexins and form functional gap junctions. *J Physiol* 2004; 555: 617-626.
  39. Mills WR, Mal N, Kiedrowski MJ, et al: Stem cell therapy enhances electrical viability in myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 304-314.
  40. Beeres SL, Atsma DE, van der Laarse A, et al: Human adult bone marrow mesenchymal stem cells repair experimental conduction block in rat cardiomyocyte cultures. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1943-1952.
  41. Hare J. PROVACEL trial. Presented at i2 Summit. 2007 American College of Cardiology. [http://www.osiris.com/clinical\\_trials\\_provacel.php](http://www.osiris.com/clinical_trials_provacel.php) myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113-121.
  42. Katritsis DG, Sotiropoulou P, Giazitzoglou E, Karvouni E, Papamichail M: Electrophysiological effects of intracoronary transplantation of autologous mesenchymal and endothelial progenitor cells. *Europace* 2007; 9: 167-171.
  43. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294.
  44. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, et al: Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005; 111: 2198-2202.
  45. Breitbach M, Bostani T, Roell W, et al: Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood* 2007; 110: 1362-1369.
  46. Anversa P, Leri A, Kajstura J: Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1769-1776.
  47. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, et al: task force of the European Society of Cardiology. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J* 2006; 27: 1338-1340.
  48. Li ZQ, Zhang M, Jing YZ, et al: The clinical study of autologous peripheral blood stem cell transplantation by intracoronary infusion in patients with acute myocardial infarction (AMI). *Int J Cardiol* 2007; 115: 52-56.
  49. Galinanes M, Loubani M, Davies J, Chin D, Pasi J, Bell PR: Autotransplantation of unmanipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans. *Cell Transplant* 2004; 13: 7-13.
  50. Hendrikx M, Hensen K, Clijsters C, et al: Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomised controlled clinical trial. *Circulation*. 2006; 114: I101-107.
  51. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, et al: Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 342-350.
  52. Pompilio G, Cannata A, Peccatori F, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for myocardial regeneration: a novel strategy for cell collection and surgical injection. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1808-1812.
  53. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, et al: Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1721-1724.
  54. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, et al: Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 115: 3165-3672.
  55. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al: REPAIR-AMI Investigators. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2775-2783.
  56. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al: Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-1209.
  57. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al: Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113: 1287-1294.
  58. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, et al: Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004; 95: 742-748.
  59. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al: Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651-1658.
  60. Meluzín J, Janousek S, Mayer J, et al: Three-, 6-, and 12-month results of autologous transplantation of mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007 Aug 29; [Epub ahead of print]
  61. Ge J, Li Y, Qian J, et al: Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction (TCT-STAMI). *Heart* 2006; 92: 1764-1767.
  62. Ruan W, Pan CZ, Huang GQ, Li YL, Ge JB, Shu XH: Assessment of left ventricular segmental function after autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with acute myocardial infarction by tissue tracking and strain imaging. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 1175-1181.
  63. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al: Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOP-CARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690-1699.
  64. Assmus B, Honold J, Schachinger V, et al: Transcoronary

- transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222-1232.
65. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al: Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 363: 751-756.
  66. Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al: Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation* 2006; 114: I145-151.
  67. Tse HF, Thambar S, Kwong YL, et al: Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J* 2007; 28: 2998-3005.
  68. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, et al: Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005 112: I-178 - I-183.
  69. Manginas A, Goussetis E, Koutelou M, et al: Pilot study to evaluate the safety and feasibility of intracoronary CD133(+) and CD133(-) CD34(+) cell therapy in patients with nonviable anterior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 773-781.
  70. Li TS, Hayashi M, Ito H, et al: Regeneration of infarcted myocardium by intramyocardial implantation of ex vivo trans-forming growth factor-beta-preprogrammed bone marrow stem cells. *Circulation* 2005; 111: 2438-2445.
  71. Erbs S, Linke A, Adams V, et al: Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: first randomized and placebo-controlled study. *Circ Res* 2005; 97: 756-762.
  72. Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, et al: Intra-coronary high-dose CD34+ stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: a 12-month follow-up. *Int J Cardiol* 2006; 109: 21-27.
  73. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al: Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation. *Lancet* 2006; 367: 113-121.
  74. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, et al: Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation* 2005; 112: I73-80.
  75. Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J, et al: REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1003-1010.
  76. Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y, et al: Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation* 2006; 113: 1983-1992.
  77. Samadikuchaksaraei A: Stem cell therapy for acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 100-111.