

## Czy komórki macierzyste mają działanie proarytmiczne?

prof. dr hab. n. med. Tomasz Siminiak

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
Szpital Rehabilitacyjno-Kardiologiczny, Kowanówko



Od początku badań klinicznych dotyczących zastosowania komórek macierzystych w regeneracji mięśnia sercowego pojawiały się doniesienia sugerujące możliwość występowania komorowych zaburzeń rytmu po zabiegach transplantacji komórek [1]. Doniesienia te potwierdzały uprzednie badania eksperymentalne, w których obserwowano niekiedy brak sprzężenia elektromechanicznego komórek przeszczepionych z sąsiadującymi komórkami miokardium, a także zjawisko izolowania elektrycznego przeszczepionych komórek przez tkankę włóknistą blizny pozawałowej.

Dotychczasowe badania kliniczne dotyczące przeszczepiania komórek w regeneracji serca były przeprowadzane u chorych w okresie kilku dni po wystąpieniu zawału, a więc przed uformowaniem się blizny pozawałowej, lub też wiele miesięcy lub lat po zawale, gdy włóknista blizna jest w pełni uformowana. Obydwie sytuacje kliniczne różnią się zarówno pod względem celów terapii komórkowej, rodzajów stosowanych komórek, jak i sposobów ich przeszczepiania [1]. Podstawowym celem terapii komórkowej u chorego ze „starą” blizną pozawałową jest odbudowa elementów kurczliwych w obrębie pozawałowego uszkodzenia tkanki. W pierwszych dobach po zawale natomiast korzystny efekt kliniczny może być wynikiem także działania stymulującego angiogenezę lub też ewentualnego parakrynnego wpływu przeszczepionych komórek na modulację odczynu zapalnego wobec uszkodzonej tkanki miokardium. W pierwszych dobach po zawale stosowano najczęściej multipotencjalne komórki macierzyste szpiku, które mają teoretyczny potencjał różnicowania się zarówno w kierunku prekursorów mioblastów, jak i w komórki śródbłonkowe. Komórki multipotencjalne wstrzyknięte do blizny pozawałowej różnicują się w kierunku fibroblastów, a więc nie odbudowują elementów kurczliwych. Dlatego też u chorych ze zwłókniałą blizną pozawałową stosowano mioblasty szkieletowe, które nie w pełni integrują się z komórkami mięśnia sercowego, lecz z pewnością się różnicują, prowadząc do powstania dojrzałych włókien mięśniowych kurczących się synchronicznie z miokardium i poprawiających funkcję skurczową serca.

Również zagadnienie ewentualnego działania arytmogennego komórek macierzystych należy rozpatrywać od-

rębnie dla obydwu sytuacji klinicznych. U chorych ze „starą”, zwłókniałą blizną pozawałową nie można liczyć na migrację komórek macierzystych do uszkodzonej tkanki po podaniu dowieńcowym. Dlatego też w badaniach klinicznych stosowano wstrzyknięcie zawiesiny komórek podczas zabiegu kardiologicznego lub przy pomocy technik przezskórnych [2]. Takie działanie mechaniczne może w oczywisty sposób indukować zaburzenia rytmu. Ponadto, niektóre z przeszczepionych komórek giną, powodując miejscowy odczyn zapalny, który prowadzi do eliminacji uszkodzonych fragmentów komórkowych, lecz jednocześnie stymuluje powstawanie zaburzeń rytmu poprzez uwalnianie wolne rodniki. Tak można tłumaczyć fakt, że większość epizodów komorowych zaburzeń rytmu obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych na świecie dotyczących przeszczepiania autologicznych mioblastów stwierdzano kilka dni po zabiegu, a nie w pierwszych godzinach. Zresztą te epizody komorowych zaburzeń rytmu łatwo poddawały się farmakoterapii i nie były obserwowane u chorych, u których profilaktycznie zastosowano amiodaron [2].

Odrębną sprawą jest możliwość występowania późnych komorowych zaburzeń rytmu u osób poddanych przeszczepianiu mioblastów szkieletowych. Na etapie badań przedklinicznych stwierdzono we włóknach powstałych z przeszczepionych komórek brak kadhedryny 43, białka mającego znaczenie w przewodzeniu potencjałów elektrycznych w komórkach miokardium. Można więc było się spodziewać, że niedoskonałe sprzężenie elektromechaniczne pomiędzy miokardium a włóknami mięśniowymi powstałymi z przeszczepionych komórek będzie arytmogenne z chwilą uformowania się nowych włókien. Ponadto, powstanie włókien mięśniowych w obrębie blizny łącznotkankowej, co jest przecież celem terapii, zaburza jej elektrofizjologiczną homogenność i może być substratem arytmii. W badaniach klinicznych praktycznie nie obserwowano jednak późnych komorowych zaburzeń rytmu, co w zasadzie przekreśla znaczenie tych mechanizmów [2, 3].

Z powyższych powodów, także w badaniach dotyczących przeszczepiania komórek szpikowych w pierwszych dobach po zawale, szczególną wagę przykładano do oceny bezpieczeństwa tej terapii w zakresie ewentualnego wpływu na powstawanie zaburzeń rytmu, czego dotyczy też praca z ośrodka łódzkiego, zamieszczona w bieżącym numerze *Kardiologii Polskiej* [4]. W zasadzie w żadnej du-

żej pracy klinicznej nie sygnalizowano arytmogennego działania komórek szpikowych podanych dowieńcowo, co znajduje potwierdzenie w publikowanej obecnie pracy.

Ciekawym wątkiem podjętym przez autorów jest ocena wpływu terapii komórkowej na zmienność rytmu serca. Szczególnie interesująca jest obserwacja dotycząca wpływu terapii komórkowej na aktywność parasympatyczną u pacjentów po zawale. Hipoteza łącząca te obserwacje z ewentualnym wpływem komórek macierzystych na powstawanie nowych wypustek nerwu błędnego jest niezwykle frapująca. Jakkolwiek ma ona na tym etapie charakter spekulacji wymagającej dalszych badań, to jednak uzmysławia nam ogólnoustrojowy zasięg terapii komórkowej, także stosowanej miejscowo.

Fakt, że nie rozumiemy niektórych mechanizmów działania komórek macierzystych, nie powinien nas zniechęcać do dalszych badań nad ich zastosowaniem terapeutycznym, ponieważ tego typu leczenie otwiera możliwości nieosiągalne innymi metodami. Przecież niektóre mechanizmy działania leków, zarówno korzystne, jak i szkodliwe,

odkrywamy po dziesięcioleciach, a w przypadku np. nitratów – po upływie wieku od ich wprowadzenia do leczenia. Dotychczas nie stwierdzono istotnych niebezpieczeństw związanych z terapeutycznym zastosowaniem komórek macierzystych, a ewentualny wpływ na powstawanie zaburzeń rytmu jest na tyle niewielki, że z pewnością nie ma znaczenia dla przyszłości terapii komórkowej.

#### Piśmiennictwo

1. Siminiak T, Kurpisz M. Myocardial replacement therapy. *Circulation* 2003; 108: 1167-71.
2. Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, et al. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 1188-95.
3. Menasché P. Stem cell therapy for heart failure: are arrhythmias a real safety concern? *Circulation* 2009; 119: 2735-40.
4. Trzos E, Krzemińska-Pakuła M, Rechciński T, et al. The influence of intracoronary autologous mononuclear bone marrow cell transplantation on heart rate variability. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 713-21.