

Zastosowanie komórek szpiku kostnego w zawale mięśnia sercowego

Application of bone marrow cells in myocardial infarction

Piotr Wieczorek, Michał Tendera

III Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Słowa kluczowe: komórki macierzyste, komórki szpiku kostnego, zawał mięśnia sercowego

Key words: stem cells, bone marrow cells, myocardial infarction

Kardiol Pol 2008; 66: 328-334

Perspektywa zastosowania multipotencjalnych komórek do odtwarzania tkanek uznanych wcześniej za niezdolne do regeneracji stała się w ostatnich latach podstawą licznych badań w wielu dziedzinach medycyny, w tym w kardiologii. Kilku populacjom komórek prekursorowych przypisuje się zdolność do regeneracji mięśnia sercowego, jednak najszerszej zbadaną koncepcją jest wykorzystanie komórek szpikowych w celu poprawy funkcji mięśnia sercowego po zawale (MI).

Pochodzenie i subpopulacje komórek

Komórki macierzyste z definicji mają trzy cechy: zdolność do samoodnowy, czyli nieograniczonej liczby symetrycznych podziałów, zdolność do transformacji w komórki prekursorowe poprzez asymetryczne podziały oraz zdolność różnicowania do wyspecjalizowanego typu komórek [1–3]. W leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych podjęto próby wykorzystania komórek embrionalnych, mioblastów mięśni poprzecznie prążkowanych, rezydentnych komórek macierzystych serca, komórek macierzystych izolowanych z tkanki tłuszczowej, komórek krwi pępowinowej oraz komórek szpiku kostnego.

Komórki embrionalne (ang. *embryonic stem cells*, ES) są to totipotencjalne komórki pobrane z wewnętrznej masy komórkowej blastocysty, które mogą różnicować się do kurczących się kardiomiocytów ze zdolnością do tworzenia syncytium komórkowego [4]. Z wykorzystaniem komórek embrionalnych wiążą się poważne problemy etyczne.

Mioblasty szkieletowe to znane od dawna komórki satelitarne – prekursorzy mięśni poprzecznie prążkowanych,

których hodowla *ex vivo* nie przysparza większych trudności. Badania eksperymentalne wykazały niepełną integrację elektryczną z miokardium po wszczepieniu mioblastów w jego obręb. Zaobserwowano występowanie przetrwałych częstoskurczów komorowych po terapii mioblastami u 4 z 10 chorych w dwóch niezależnych próbach klinicznych [5, 6], co wpłynęło na konieczność uwzględnienia zabezpieczenia chorych przed arytmiami w kolejnych badaniach. Obecnie, po komórkach szpiku kostnego, mioblasty są najlepiej zbadaną w warunkach klinicznych populacją komórek macierzystych.

Komórki macierzyste serca (ang. *cardiac stem cells*, CSCs) to komórki Lin⁻ c-kit⁺, mogące różnicować się do kardiomiocytów, miocytów gładkich i endotelium. W obrębie mięśnia sercowego występują w proporcji 1 na 30 tys. kardiomiocytów. Na podstawie obserwacji trudnych uprzednio do wykrycia figur podziałowych oraz apoptoz w obrębie miokardium oszacowano, iż w życiu ssaka kardiomiocyty ulegają kilkukrotnej wymianie. Według danych doświadczalnych CSCs wstrzyknięte do niedokrwiłonego obszaru mięśnia sercowego odbudowują dobrze zróżnicowane miokardium. Istnieją techniki hodowli tych komórek z bioptatów pobranych drogą przezskórną [7, 8].

Po wstępnych doniesieniach o różnicowaniu komórek macierzystych izolowanych z tkanki tłuszczowej (ang. *adipose-derived stem cells*, ADSCs) zarówno w kierunku fibroblastów, jak i kardiomiocytów w sercach króliczych [9], trwają obecnie prace nad zastosowaniem tych komórek u ludzi.

Krew pępowinowa charakteryzuje się większą koncentracją komórek macierzystych niż szpik kostny dorosłego człowieka. Zawiera ona hematopoetyczne komórki

Adres do korespondencji:

lek. med. Piotr Wieczorek, III Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice, tel.: +48 504 209 506, +48 32 252 39 30, faks: +48 32 267 54 53, e-mail: piotrwie@mp.pl

Praca wpłynęła: 21.08.2007. Zaakceptowana do druku: 29.08.2007.

pnia, mezenchymalne komórki macierzyste i podobne do fibroblastów komórki nazwane „nieograniczonymi komórkami somatycznymi” (ang. *unrestricted stem cells*). Istnieją eksperymentalne dane dowodzące skuteczności działania różnych subpopulacji komórek krwi pępowinowej, natomiast nie podjęto dotychczas prób klinicznych [4]. Pierwsze eksperymenty z wykorzystaniem komórek krwi pępowinowej (ang. *umbilical cord blood derived somatic stem cells*, USSCs) zdają się wykluczać możliwość ich podania drogą dowieńcową ze względu na ryzyko wystąpienia zatorów z następczymi mikrozawałami i brak poprawy frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w modelu zwierzęcym [10].

Zainteresowanie badaczy skupiło się głównie na autologicznych komórkach szpikowych u dorosłych.

Hematopoetyczne komórki macierzyste są najlepiej scharakteryzowanymi komórkami tego typu u człowieka [11]. Pionierski eksperyment Orlica i wsp. wykonany na myszach polegał na podaniu komórek szpiku kostnego wokół blizny po wywołanym MI. W 9 dni później wykryto nowo utworzone kardiomiocyty i naczynia zasiedlające 68% pierwotnego obszaru MI [12]. Zainteresowanie użyciem komórek szpiku do prób regeneracji serca u człowieka umocniła obserwacja, iż w sercu pochodzącym od kobiety, przeszczepionym mężczyźnie, pojawiają się kardiomiocyty i komórki mięśniówki gładkiej z chromosomem Y (biorcy) [13, 14]. Te wstępne doniesienia były dowodem na krążenie komórek prekursorowych zdolnych do uczestniczenia w odbudowie mięśnia sercowego.

Istnieją badania eksperymentalne z wykorzystaniem prostego aspiratu szpiku (Tabela I), jednak najczęściej w badaniach wykorzystuje się niefrakcjonowane jednojądrzaste komórki szpiku kostnego (ang. *bone marrow mononuclear cells*, BMMNCs). Wśród nich, w niewielkim odsetku znajdują się różne komórki macierzyste: hematopoetyczne komórki macierzyste (ang. *haematopoietic stem cells*, HSC), komórki prekursorowe śródbłonna (ang. *endothelial progenitor cells*, EPCs) oraz mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells*, MSCs). Komórki prekursorowe śródbłonna charakteryzują się ekspresją antygenów CD 34, CD 133 oraz receptorów VEGFR-2. Mezenchymalne komórki macierzyste są rzadką populacją komórek zrębu szpiku kostnego. Mają zdolność do różnicowania w komórki tkanki łącznej, m.in. kości, chrząstki, więzadeł czy zrębu szpiku kostnego [15]. Cechuje je brak ekspresji antygenów CD 34 i CD 133 charakterystycznych dla HSCs. Wśród BMMNCs zaledwie <2% stanowią EPCs, a <0,001% MSCs [16]. Mezenchymalne komórki macierzyste mogą różnicować się w kardiomiocyty w modelach zwierzęcych, natomiast nie ma analogicznych dowodów w stosunku do prekursorów śródbłonna. Wykorzystywane w wielu próbach komórki mononuklearne krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMNCs) zawierają m.in. HSCs, EPCs i MSCs [2, 4, 16–19].

Drogi podania komórek

Każda technika podania komórek ma dwa zasadnicze cele: dostarczenie jak największej liczby komórek do określonego obszaru mięśnia sercowego oraz doprowadzenie do jak największej ich retencji. Wykorzystywane są cztery sposoby podawania komórek: transendokardialny, transepikardialny, dowieńcowy i przez żyły wieńcowe.

Technika transendokardialna wymaga zastosowania cewnika wyposażonego w igłę (NOGA Myostar, Biosense), wprowadzanego do lewej komory (LV) przez zastawkę aortalną oraz wykorzystania systemów mapowania endokawitarnego w celu lokalizacji obszaru martwicy oraz strefy okołozawałowej. Droga transepikardialna jest zarezerwowana dla chorych poddawanych operacjom kardiokirurgicznym. Jest ona więc dogodną drogą podania komórek u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną, tym bardziej że ze względu na przewlekłość procesu tkanki nie wydzielają chemoatraktantów mogących promować przechodzenie komórek przez śródbłonek [2]. Najmniej obciążająca jest droga dowieńcowa z uwagi na możliwość wykonania cewnikowania wyłącznie w celu podania komórek przy znacząco krótszym czasie zabiegu niż w wypadku dostępu transendokardialnego [17]. Podczas podania dowieńcowego jedynie 1,3–2,6% wstrzykniętych komórek szpikowych zasiedla mięsień sercowy, zaś większość zasiedla wątrobę i śledzionę [20].

Dostęp poprzez żyły wieńcowe [21], podobnie jak droga transendokardialna, umożliwia podanie zawiesiny komórek bezpośrednio do mięśnia sercowego bez operacji na otwartym sercu. Procedura wymaga precyzyjnej orientacji cewnika z wykorzystaniem fluoroskopii i ultrasonografii wewnątrznaczyniowej. Przy właściwym ustawieniu końcówki cewnika w naczyniu, wysunięta z niej igła penetruje mięsień sercowy w pożądanym obszarze.

Przegląd najważniejszych badań klinicznych z komórkami szpikowymi

Mobilizacja komórek za pomocą czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) jest cytokiną wykorzystywaną u osób ze schorzeniami hematologicznymi do mobilizacji komórek jednojądrzastych ze szpiku przed aferezą. Wykorzystując wspomniany mechanizm, zaprojektowano trzy badania kliniczne z randomizacją. Dawki G-CSF były we wszystkich badaniach takie same (10 µg/kg masy ciała). Do badania FIRSTLINE-AMI [49] włączono 30 osób. W grupie badanej podawano G-CSF przez 6 dni po MI leczonym udaną interwencją przezskórną. W tym badaniu, jako jedynym, wykazano korzyść z wdrożonego postępowania. Stwierdzono istotną poprawę LVEF w stosunku do grupy kontrolnej oraz korzystny wpływ na remodeling LV w roc-

Tabela I. Zestawienie opublikowanych dotychczas badań klinicznych z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzenia szpikowego

Badanie	Rok publikacji	Stan	Grupa badana (n)	Grupa kontrolna (n)	R	Typ komórek	Droga podania	Różnica LVEF (grupa badana/grupa kontrolna)	p	Inne znaczące obserwacje dotyczące żywności mięśnia
Janssens et al. [22]	2006	MI	33	34	+	BMMNCs	dowieńcowo	3,3/2,2%	NZ	↓ obszar zawatu; ↑ kurczliwości odc.
REPAIR-AMI [23]	2006	MI	101	103	+	BMMNCs	dowieńcowo	5,5/3,0%	0,01	↑ kurczliwości odc.
ASTAMI [24]	2006	MI	47	50	+	BMMNCs	dowieńcowo	NZ	NZ	obszar zawatu b.z.
TCT-STAMI [25]	2006	MI	10	10	+	BMMNCs	dowieńcowo	4,8%/NZ	Z/NZ	↓ defekt perfuzji
IACT [26]	2005	MI	18	18	-	BMMNCs	dowieńcowo	8/1%	0,001/NZ	↓ obszar zawatu, ↑ LVEF
Stamm et al. [27]	2004	MI	12	-	-	BMMNCs	transsepikardialnie	9/-	0,007	
BOOST [28]	2004	MI	30	30	+	BMMNCs	dowieńcowo	6,7/0,7% ^a	Z	↑ szybkości skurczu w grupie badanej
Fernandez-Aviles et al. [29]	2004	MI	20	13	-	BMMNCs	dowieńcowo	5,8/b.d.	0,002	
Kuethle et al. [30]	2004	MI	5	-	-	BMMNCs	dowieńcowo	b.z.	NZ	kurczliwości odc. b.z.
Strauer et al. [31]	2002	MI	10	10	-	BMMNCs	dowieńcowo	NZ	NZ	↓ obszar zawatu; ↑ kurczliwości odc.
Bartunek et al. [32]	2005	MI	19	16	-	CD133+	dowieńcowo	7,1/4,3%	<0,05/NZ	↑ obszaru żywności i perfuzji
Erb et al. [33]	2005	MI	13	13	+	CPCs (G-CSF)	dowieńcowo	7,2/NZ	<0,01	↓ obszar zawatu
TOPCARE-AMI [34]	2004	MI	30/29	11	±	CPCs/BMMNCs	dowieńcowo	8%; 8%/n.d.	<0,01	↓ obszar zawatu
Chen et al. [35]	2004	MI	34	35	+	MSCs	dowieńcowo	18%/n.d.	0,01	↑ kurczliwości odc.
Katritsis et al. [36]	2005	MI	11	11	-	MSCs+EPCs	dowieńcowo	NZ	NZ	↑ kurczliwości odc.; ↓ obszar zawatu
MAGIC cell [37]	2004	MI	10/10	7	+	PBMNCs/G-CSF	dowieńcowo	6,4%/n.d.	0,005	↑ kurczliwości odc.
Kuethle et al. [38]	2005	IHD	5	-	-	BMMNCs	dowieńcowo	9%/ -	NZ/-	b.z. kurczliwości i perfuzji
Tse et al. [39]	2003	IHD	8	-	-	BMMNCs	transendokardialnie	3%	NZ	
Li et al. [40]	2003	IHD	6	-	-	BMMNCs	transsepikardialnie	(tylko bezpieczeństwo)		
Pompilio et al. [41]	2004	IHD	4	-	-	CD133+ (G-CSF)	transsepikardialnie	(tylko bezpieczeństwo)		
Boyle et al. [42]	2005	IHD	5	+	-	CD34+ (G-CSF)	dowieńcowo	b.d.	b.d.	
Hambrecht et al. [33, 43]	2005	IHD	13	12	+	CPCs	dowieńcowo	7,2%/NZ	< 0,05	↑ kurczliwości odc.
Galinanes et al. [44]	2004	IHD	14	b	-	szpik kostny	transsepikardialnie	n.d.	n.d.	↑ kurczliwości odc.
Fuchs et al. [45]	2003	IHD	10	-	-	szpik kostny	transendokardialnie	5%	NZ	↑ kurczliwości odc.
Perin et al. [46]	2003	HF	14	7	-	BMMNCs	transendokardialnie	5,5/-4%	0,027/NZ	↑ kurczliwości odc.
TOPCARE-HD [47]	2006	HF	24/28	23	+	CPCs/BMMNCs	dowieńcowo	b.z., 2,9%/-1,2%	NZ, 0,001/NZ	↑ kurczliwości odc. w grupie BMMNCs
Ozbaran et al. [48]	2004	HF	6	-	-	PBMNCs (G-CSF)	transsepikardialnie	n.d.	n.d.	n.d.

R – randomizacja, MI – zawat mięśnia sercowego, IHD – choroba niedokrwienna serca (przewlekła), HF – niewydolność serca, CPCs – krążące komórki progenitorowe, PBMNCs – komórki mononuklearne krwi obwodowej, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NZ – nieznamienne, n.d. – niedostępne, b.d. – brak danych, b.z. – bez zmian

^a – po 6 mies., ^b – kontrolne segmenty u tych samych pacjentów, ^c – w grupie PBMNCs

nym okresie obserwacji. Dwa większe badania kliniczne z randomizacją nie potwierdziły korzyści z leczenia G-CSF. W badaniach STEMMI [50] i REVIVAL-2 [51] protokoły postępowania były analogiczne. Do badań włączono odpowiednio 78 i 114 chorych. W pierwszym badaniu G-CSF podawano przez 6 dni, a w drugim przez 5 dni. Wyniki obu badań wykazały brak różnic między grupami badaną i kontrolną w zakresie założonych punktów końcowych. W badaniu MAGIC cell jedną z grup badanych byli chorzy, którym podano G-CSF. Nie wykazano przyrostu LVEF w tej grupie w stosunku do grupy badanej [37].

Zestawienie opublikowanych dotychczas badań dotyczących podawania komórek macierzystych pochodzenia szpikowego przedstawia Tabela I.

Badania kliniczne z randomizacją dotyczące zawału mięśnia sercowego

Większość prób klinicznego zastosowania terapii komórkami macierzystymi zostało podjętych u chorych z MI. Pierwsze próby, nieuwzględniające w protokole randomizacji, służyły przede wszystkim ocenie bezpieczeństwa i możliwości technicznych podania komórek.

Najnowsze duże badania kliniczne z randomizacją dowodzą co prawda poprawy kurczliwości odcinkowej miokardium, pokazują jednak niewielki wpływ terapii na LVEF.

W badaniu REPAIR-AMI wykazano przyrost LVEF jedynie o 2,5% większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej w rocznym okresie obserwacji [23]. W przeciwieństwie do badania REPAIR-AMI, w badaniu ASTAMI protokół nie przewidywał cewnikowania z podaniem placebo w grupie kontrolnej. Badanie ASTAMI nie wykazało istotnych różnic między grupą leczoną komórkami szpikowymi a grupą kontrolną [24]. Wyniki te są sprzeczne z wcześniejszymi doniesieniami z badania z randomizacją TOPCARE-AMI, w którym wykazano znamienne przyrost LVEF [34]. Z kolei w badaniu BOOST istotny przyrost LVEF odnotowano jedynie w półrocznym okresie obserwacji. Po 18 mies. nie było istotnych różnic w przyroście LVEF między grupami, co pozwala podejrzewać, iż terapia komórkami macierzystymi jedynie przyspiesza fizjologiczne mechanizmy naprawy miokardium [28]. Badanie MAGIC cell wykazało korzyść z dowieńcowego podania komórek mononuklearnych krwi obwodowej. W grupie, której podano PBMNCs, odnotowano znamienne przyrost LVEF w stosunku do grupy kontrolnej [37].

Opublikowany niedawno systematyczny przegląd prac klinicznych z wykorzystaniem komórek szpikowych wskazał na znamienne statystycznie korzyści z leczenia tymi komórkami w 18 pracach angażujących łącznie 999 chorych. Po podsumowaniu rezultatów badań o podobnych protokołach stwierdzono przyrost LVEF o 3,66% w grupie chorych leczonych komórkami w stosunku do grupy kontrolnej, a także redukcję rozmiaru blizny pozawałowej o 5,5% [52].

Bezpieczeństwo

Dotychczas przeprowadzone próby kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo terapii komórkami szpikowymi. Poza standardowym ryzykiem, związanym z powtórny cewnikowaniem serca, nie ma dowodów na zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych u osób leczonych komórkami szpikowymi w stosunku do osób, u których nie zastosowano takiej terapii. W opublikowanych badaniach odnotowano pojedyncze poważne zdarzenia niepożądane, jednak nie udowodniono w sposób jednoznaczny ich związku z podaniem komórek szpikowych. W okresie obserwacji zarejestrowano między innymi powtórny MI [34, 42], przemijające niedokrwienie mózgu [29], wystąpienie częstoskurczu komorowego [32], nagły zgon sercowy [46], ujawnienie czerniaka skóry *in situ* [42], restenozę w stencie [32, 37]. Wyniki badania REPAIR-AMI potwierdzają, że podanie komórek jednojądrzastych szpiku kostnego jest bezpieczne i nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych [53].

Możliwe mechanizmy działania jednojądrzastych komórek szpikowych

Pierwotne założenie o zdolności komórek szpikowych do różnicowania się do kardiomiocytów [54] nie znalazło dotychczas dostatecznego potwierdzenia u ludzi. Pojawiła się koncepcja fuzji komórek szpikowych z kardiomiocytami [55], mającej powodować zwiększenie masy żywego mięśnia sercowego; była ona jednak następnie wielokrotnie podważana. Obecny stan wiedzy pozwala na wysnucie złożonej roboczej hipotezy odnoszącej się do działania komórek szpikowych w sercu. Całość efektu zależy od mobilizacji komórek ze szpiku bądź liczby bezpośrednio podanych komórek, ich retencji w mięśniu sercowym oraz zdolności do wnikania w mięśniówkę. Dalej potencjalne znaczenie może mieć różnicowanie się podanych komórek do kardiomiocytów lub komórek budujących naczynia krwionośne (endotelium, komórki mięśniówki gładkiej), a także oddziaływanie parakryne. Ten ostatni mechanizm w odniesieniu do miokardium może powodować hamowanie apoptozy miocytów, a także pobudzanie rezydentnych komórek macierzystych do podziałów i różnicowania. Rezydentne komórki macierzyste pod wpływem bodźców parakrynych mogą również uczestniczyć w formowaniu naczyń, co może prowadzić do lepszej perfuzji naprawianej okolicy. Oddziaływanie parakryne może dotyczyć również macierzy zewnątrzkomórkowej, prowadząc do korzystniejszego formowania blizny przez ziarninę. Zwiększenie perfuzji, optymalizacja macierzy oraz rozwój kardiomiocytów w prosty sposób mogą prowadzić do poprawy funkcji mięśnia sercowego przejawiającej się pożądanymi efektami klinicznymi [17]. Mimo dalekiej drogi do pełnego zrozumienia tych mechanizmów, tak duża liczba potencjalnych punktów uchwytu terapii stwarza wiele możliwości badawczych.

Oczekiwania i perspektywy

Wciąż brakuje potwierdzenia, czy u ludzi następuje różnicowanie wszczepionych komórek w kierunku bądź kardiomiocytów, bądź składowych naczyń. Nie wiadomo, które subpopulacje mogą ulegać odróżnicowaniu, a które na drodze parakrynną mogą indukować proliferację kardiomiocytów czy też angiogenezę, a także jaka powinna być optymalna liczba podanych komórek. Należy ustalić, czy możliwe jest wspomaganie retencji komórek w obrębie miokardium.

Trzeba również odpowiedzieć na pytanie, jak terapia komórkami macierzystymi wpływa na przeżycie czy jakość życia chorych.

Opinia ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wskazuje na konieczność:

- podejmowania dalszych dużych badań klinicznych z randomizacją i podwójnie ślełą próbą z wykorzystaniem komórek szpikowych u chorych poddanych rewaskularyzacji w ciągu pierwszych 12 godz. od początku MI,
- podejmowania badań klinicznych z randomizacją z podwójnie ślełą próbą z wykorzystaniem komórek szpikowych w ograniczonej grupie chorych, obciążonej jednak niekorzystnym rokowaniem, jaką są osoby po upływie 12 godz. od początku MI i kandydaci do ratunkowej interwencji po nieudanej trombolizie,
- podejmowania dalszych badań klinicznych z randomizacją i podwójnie ślełą próbą z wykorzystaniem komórek szpikowych i mioblastów u chorych z niewydolnością serca o podłożu niedokrwiennym oraz z kardiomiopatią, w szczególności kardiomiopatią rozstrzeniową [56].

Obecnie w amerykańskim rejestrze badań klinicznych znajdujemy projekty 16 badań klinicznych dotyczących zastosowania komórek macierzystych w MI. Planowane zakończenie tych projektów przypada na lata 2007–2011. Największe z nich, z randomizacją i grupami kontrolnymi, to MYSTAR, REGENT i projekt Brazylijskiego Ministerstwa Zdrowia. Wśród projektów znajdują się tylko 2 badania bez randomizacji, na małych grupach chorych. Większość badań wykorzystuje niefrakcjonowane szpikowe komórki macierzyste, jedno koncentruje się wyłącznie na komórkach CD 34+, jedno ocenia subpopulację komórek mezenchymalnych. W rejestrze jest również projekt zastosowania komórek macierzystych tkanki tłuszczowej (ADRCs).

Do badania MYSTAR będzie włączonych 360 chorych, którzy zostaną zrandomizowani do czterech grup. Po dwie grupy chorych zostaną poddane leczeniu wczesnemu (3–6 tygodni po MI) i leczeniu późnemu (3 mies. po MI). W obu fazach przewidziano podanie komórek szpikowych dowieńcowo bądź jednocześnie dowieńcowo i do mięśnia sercowego. W badaniu po raz pierwszy zostaną porównane na dużych grupach skuteczność obu strategii oraz ich bezpieczeństwo. Istnieją nowe dane eksperymentalne świadczące o arytmogennym działaniu komórek szpikowych podanych do mięśnia sercowego u szczurów [57], tym istotniejsza więc będzie

dokładniejsza analiza tej strategii u ludzi. W polskim badaniu REGENT porównywana jest skuteczność terapii niefrakcjonowanymi komórkami szpikowymi z terapią komórkami CD34/CXCR4+. Przewiduje się rekrutację łącznie 200 osób. W projekcie brazylijskim 300 osób zostanie zrandomizowanych do grupy z interwencją i grupy kontrolnej.

W tym samym rejestrze znajduje się obecnie 9 projektów badań klinicznych odnoszących się do wykorzystania komórek macierzystych w niewydolności serca. Badania ocenią skuteczność zastosowania niefrakcjonowanych komórek szpikowych, komórek mezenchymalnych, komórek CD 34+ oraz CD 133+ u chorych z niewydolnością krążenia na tle niedokrwiennym. Największe z badań z randomizacją ujętych w rejestrze przygotowane przez Brazylijskie Ministerstwo Zdrowia obejmie 300 osób i będzie dotyczyło oceny zastosowania niefrakcjonowanych komórek szpikowych w kardiomiopatii rozstrzeniowej u chorych z LVEF <35%. Wiele cennych danych ma szansę wnieść badanie MiHeart [58] – wielośrodkowy projekt grupujący cztery podprojekty (w tym wspomniany brazylijski) badające efektywność zastosowania komórek szpikowych w kardiomiopatiach: w chorobie Chagasa, rozstrzeniowej, niedokrwienną oraz w MI.

Nowe odkrycia pokazują, że badania nad komórkami macierzystymi nie ograniczają się do traktowania ich wyłącznie jako potencjalnych implantów nowego, żywotnego miokardium. Należy zmierzać w kierunku wyjaśnienia plejotropowego oddziaływania komórek macierzystych na serce, a także rozwinięcia innych zastosowań technik związanych z komórkami macierzystymi w stratyfikacji ryzyka, diagnostyce i leczeniu chorób układu krążenia.

Piśmiennictwo

1. Allan R, Kass M, Glover C, et al. Cellular transplantation: future therapeutic options. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 104-10.
2. Wollert KC, Drexler H. Cell-based therapy for heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 234-39.
3. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 349: 267-74.
4. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, et al. Is stem cell therapy ready for patients? Stem Cell Therapy for Cardiac Repair. Ready for the Next Step. *Circulation* 2006; 114: 339-52.
5. Menasché P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1078-83.
6. 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: 531-7.
7. Marbán E. Big cells, little cells, stem cells: agents of cardiac plasticity. *Circ Res* 2007; 100: 445-6.
8. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114: 763-76.

9. Zhang DZ, Gai LY, Liu HW, et al. Transplantation of autologous adipose-derived stem cells ameliorates cardiac function in rabbits with myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 300-7.
10. Moelker AD, Baks T, Wever KM, et al. Intracoronary delivery of umbilical cord blood derived unrestricted somatic stem cells is not suitable to improve LV function after myocardial infarction in swine. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 735-45.
11. Korbli M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003; 349: 570-82.
12. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
13. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002; 346: 5-15.
14. Glaser R, Lu MM, Narula N, et al. Smooth muscle cells, but not myocytes, of host origin in transplanted human hearts. *Circulation* 2002; 106: 17-9.
15. Christoforou N, Gearhart JD. Stem cells and their potential in cell-based cardiac therapies. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 396-413.
16. Wojakowski W, Kucia M, Kaźmierski M, et al. Circulating progenitor cells in stable coronary heart disease and acute coronary syndromes: relevant reparatory mechanism? *Heart* 2008; 94: 27-33.
17. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005; 96: 151-63.
18. Sánchez PL, Villa A, San Román JA, et al. Percutaneous bone-marrow-derived cell transplantation: clinical observations. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8: H23-H31.
19. De Muinck ED, Thompson C, Simons M. Progress and prospects: cell based regenerative therapy for cardiovascular disease. *Gene Therapy* 2006; 13: 659-71.
20. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005; 111: 2198-202.
21. Siminiak T, Fiszler 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.
22. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113-21.
23. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1210-21.
24. 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: 1199-209.
25. 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: 1764-7.
26. 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: 1651-8.
27. Stamm C, Kleine HD, Westphal B, et al. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 1528.
28. 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: 1287-94.
29. 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: 742-48.
30. Kuethe F, Richartz BM, Sayer HG, et al. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions. *Int J Cardiol* 2004; 97: 123-7.
31. 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: 1913-8.
32. 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 (9 Suppl): 1178-83.
33. 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: 756-62.
34. Schächinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690-9.
35. Chen SI, 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: 92-5.
36. Katritsis DG, Sotiropoulou PA, Karvouni E, et al. Transcoronary transplantation of autologous mesenchymal stem cells and endothelial progenitors into infarcted human myocardium. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 321-9.
37. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Transcoronary transplantation of autologous mesenchymal stem cells and endothelial progenitors into infarcted human myocardium. *Lancet* 2004; 363: 751-6.
38. Kuethe F, Richartz BM, Kasper C, et al. Autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in chronic ischemic cardiomyopathy in humans. *Int J Cardiol* 2005; 100: 485-91.
39. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-9.
40. Li TS, Hamano K, Hirata K, et al. The safety and feasibility of the local implantation of autologous bone marrow cells for ischemic heart disease. *J Card Surg* 2003; 18 (Suppl 2): S69-75.
41. 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: 1808-12.
42. 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: 21-7.
43. Hambrecht R, Erbs S, Thiele H, et al. Intracoronary transplantation of circulating progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusions: long term effects on left ventricular function. *Circulation* 2005; 112 (Suppl II): 581.

44. Galiñanes M, Loubani M, Davies J, et al. Autotransplantation of unmanipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans. *Cell Transplant* 2004; 13: 7-13.
45. 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: 1721-4.
46. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294-302.
47. Assmus B, Honold J, Schächinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222-32.
48. 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: 342-50.
49. 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 (9 Suppl): I73-80.
50. Ripa RS, Jørgensen 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: 1983-92.
51. Zohnhöfer D, Ott I, Mehili 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: 1003-10.
52. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 989-97.
53. Osterziel KJ. 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* 2007; 28: 638.
54. Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003; 107: 1024-32.
55. Nygren JM, Jovinge S, Breitbart M, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; 10: 494-501.
56. 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: 1338-40.
57. Fukushima S, Varela-Carver A, Coppen SR, et al. Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation* 2007; 115: 2254-61.
58. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, et al. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies – MiHeart Study. *Trials* 2007; 8: 2.