

Μια συνοπτική επισκόπηση των κυτταρικών θεραπειών με βλαστοκύτταρα στην καρδιακή ανεπάρκεια.

ΠΡΟΚΟΠΗΣ-ΑΝΔΡΕΑΣ ΖΩΤΟΣ¹, ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ²

¹Πανεπιστημιακή Κλινική Γενικής Χειρουργικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

²Πανεπιστημιακή Κλινική Χειρουργικής Θώρακα Καρδιάς Αγγείων, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λέξεις ευρετηρίου: Καρδιακή ανεπάρκεια, κυτταρική θεραπεία, βλαστοκύτταρα.

Παρά την πρόοδο των φαρμάκων, των χειρουργικών τεχνικών και της καλύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας σε μοριακό επίπεδο, η αντιμετώπιση της νόσου παραμένει πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Εντούτοις, η αποτελεσματικότερη θεραπεία παραμένει η μεταμόσχευση καρδιάς. Η θεραπεία αυτή όμως υπόκειται σε περιορισμούς κυρίως λόγω του μικρού αριθμού μοσχευμάτων, αλλά και των κριτηρίων που πρέπει να πληρούνται από τους ασθενείς υποψήφιους προς μεταμόσχευση. Αυτοί οι περιορισμοί οδήγησαν σε προσπάθειες, πέραν των «κλασικών» χειρουργικών και φαρμακευτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, να μελετηθούν και να εφαρμοσθούν κυτταρικές θεραπείες στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) (1).

Σε αυτά τα πλαίσια εντάσσεται η χρήση βλαστοκυττάρων για τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Γενικά η μεταμόσχευση κυττάρων βασίζεται στη θεωρία ότι ένα αρχέγονο βλαστοκύταρο μπορεί να διαφοροποιηθεί σε καρδιακά μυοκαρδιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία ακολούθως αντικαταστάσουν βεβλαμμένο μυοκάρδιο (2).

Στην ανασκόπηση που ακολουθεί παρουσιάζονται τα δεδομένα/αποτελέσματα των θεραπειών αυτών, καθώς και μελλοντικές προοπτικές τόσο στις θεραπείες αυτές καθαυτές, αλλά και σε τεχνικά ζητήματα που σχετίζονται με αυτές.

Είδη θεραπειών, σειρές βλαστοκυττάρων

Το 2001 μελετήθηκε για πρώτη φορά σε πειραματικό επίπεδο η χρήση βλαστοκυττάρων νωτιαίου μυελού σε ποντίκια μετά από απολίνωση των στεφανιαίων αγγείων τους. Σε αυτό το μοντέλο διαφάνηκε σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης με αποτέλεσμα να ξεκινήσουν κλινικές μελέτες (2).

Κατά τη διάρκεια των χρόνων έχουν δοκιμασθεί πολλαπλές σειρές κυττάρων όπως οι σκελετικοί μυοβλάστες, βλαστοκύτταρα νωτιαίου μυελού (μεσεγχυματικά και αιματοποιητικά), λιποκύτταρα, και ενδοθηλιακά αρχέγονα κύτταρα. Πρέπει δε να τονισθεί ότι η χρήση των κυττάρων διενεργείται στην πλειοψηφία, ως συμπληρωματική θεραπεία κατά τη χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Κάνοντας μια αναδρομή, οι αρχικές κυτταροβασιζόμενες θεραπευτικές μελέτες χρησιμοποίησαν δορυφορικά κύτταρα που απομονώθηκαν από σκελετικούς μύες

(3), και ως εκ τούτου οι σκελετικοί μυοβλάστες ήταν τα πρώτα υποψήφια κύτταρα που δοκιμάστηκαν σε κλινική εφαρμογή θεραπείας της ΚΑ. Τα κύτταρα αυτά καλλιεργώνται εύκολα *in vitro*, είναι ανθεκτικά κατά της ισχαιμικής απόπτωσης και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πολυμορφοπύρηνια μυοσωληνάρια, χωρίς τον δυνητικό κίνδυνο κακοήθους μετάλλαξης (4). Ο σκελετικός μυς έχει την ικανότητα της μετατραυματικής αναγέννησης γιατί περιέχει δορυφόρα κύτταρα ή μυοβλάστες που έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε λει-τουργικό σκελετικό μυ. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι τα δορυφόρα κύτταρα ναί μεν είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε μυοκύτταρα, δεν εξελίσσονται όμως σε καρδιομυοκύτταρα (5). Τα κύτταρα αυτά όντως δεν συζεύγνυνται ηλεκτροφυσιολογικά με τον «μυοκαρδιακό οικοδεσπότη», γιατί οι σκελετικοί μυοβλάστες δεν είναι σε θέση να εκφράσουν τις ειδικές καρδιακές πρωτεΐνες σύζευξης N-cadherin και connexin 43.

Σε ότι αφορά στην κλινική εφαρμογή αυτής της θεραπείας, μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες μόνο σε μεμονωμένα κέντρα και με περιορισμένο αριθμό ασθενών. Σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη φάσης I που εξέταζε τη χρήση αυτόλογων σκελετικών μυο-βλαστών κατά τη διενέργεια χειρουργείου CABG οι Menasché και συνεργάτες παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα με τη συμπληρωματική κυτταρική θεραπεία σε ότι αφορά τη βελτίωση του λειτουργικού σταδίου κατά NYHA (προεγχειρητικά μέσο στάδιο NYHA 2.7 έναντι 1.6

μετεγχειρητικά) και τη βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης από 24% σε 32%) (6). Η βασικότερη επιφύλαξη ή μειονέκτημα είναι ότι τα μοσχεύματα των μυοβλαστών μπορεί να δημιουργήσουν αρρυθμογόνιο υπόστρωμα (7), πιθανώς οφειλόμενο στην απουσία της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης. Πράγματι στην πρώτη κλινική μελέτη των Menasché και συνεργατών, τέσσερις από τους δέκα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο CABG και εγχύσεις μυοβλαστών παρουσίασαν κοιλιακή ταχυκαρδία που έκανε επιτακτική την εμφύτευση απινιδωτή (6). Άλλες κλινικές μελέτες φάσης I, που διερευνούν τη χρήση σκελετικών μυοβλαστών για τη θεραπεία της ΚΑ, παρουσιάζουν κοινά αποδεκτά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη βελτίωση της κινητικότητας περιγεγραμμένων περιοχών του μυοκαρδιακού τοιχώματος και του συνολικού κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Σε αυτό το πεδίο ίσως η σημαντικότερη μελέτη που έχει γίνει για τους σκελετικούς μυοβλάστες είναι η μελέτη MAGIC μια πολυκεντρική διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου στην οποία αυτόλογοι σκελετικοί μυοβλάστες εγχύονταν γύρω από τον ουλώδη ιστό ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια που υπεβλήθησαν σε επέμβαση CABG. Μετά από 6 μήνες η ολική και τοπική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας δεν είχε σημαντικές αλλαγές. Ωστόσο παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των όγκων της αριστερής κοιλίας. Επίσης δεν παρατηρήθηκε, σε αντίθεση με τις μελέτες των Menasché και συνεργατών, σημαντική αύξηση των αρρυθμογόνων

συμβάντων (8). Η μεγαλύτερη σε διάρκεια μη τυχαιοποιημένη φάσης I μελέτη για τους σκελετικούς μυοβλάστες σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή τοποθέτηση απινιδωτή ανέδειξε μία αύξηση στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές σε βάθος 4 ετών (9). Παρόλα αυτά ο σχετικά χαμηλός αριθμός ασθενών, καθώς και η γενικότερη θετική επίδραση της ταυτόχρονα διενεργηθείσης χειρουργικής επαναγγείωσης, καταδεικνύουν την αναγκαιότητα για εκπόνηση περαιτέρω πολυκεντρικών μελετών ούτως ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Μία άλλη πηγή βλαστοκυττάρων για «επιδιόρθωση» του μυοκαρδίου αποτελούν τα αυτόλογα κύτταρα νωτιαίου μυελού. Το 2004 διαφάνηκε σε πειραματικές και κλινικές μελέτες ό,τι τα κύτταρα αυτά μπορούν να αναγεννήσουν σημαντικό μέρος του μετεμφραγματικά «απολεσθέντος» μυοκαρδίου (10,11), προξενώντας αρχικά ενθουσιασμό και ακολούθως σκεπτικισμό στο τομέα της μυοκαρδιακής αναγέννησης με θεραπεία κυττάρων (12,13). Οστεομυελικά κύτταρα χρησιμοποιήθηκαν επί εδάφους εμφράγματος του μυοκαρδίου αναδεικνύοντας ένα λειτουργικό όφελος της ενδοστεφανιαίας έγχυσης. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη BOOST (Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) (14), οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαδερμικές επεμβάσεις αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων και έλαβαν ταυτόχρονη ενδοστεφανιαία έγχυση από μη

επιλεγμένα αυτόλογα κύτταρα μυελού των οστών. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι μετά από 6 μήνες από την έγχυση η θεραπεία με τα κύτταρα οδήγησε σε σημαντικό βαθμό βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, οφειλόμενη κυρίως στην αυξημένη τοπική τοιχωματική κινητικότητα στα όρια εμφραγματικών περιοχών. Η μελέτη δεν έδειξε όμως μια αξιόλογη μείωση του εμφραγματικού εύρους.

Στο ίδιο κύμα και η τυχαιοποιημένη μελέτη REPAIR-AMI έδειξε βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (15).

Από την άλλη όμως δύο σημαντικές μελέτες δεν ανέδειξαν βελτίωση του κλάσματος εξώθησης, αν και στην μία παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους της εμφραγματικής περιοχής (16,17). Η μελέτη STAR στην οποία γινόταν ενδοστεφανιαία έγχυση βλαστοκυττάρων νωτιαίου μυελού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας ανέδειξε βελτίωση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, βελτίωση της ποιότητας ζωής και της επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν τα βλαστοκύτταρα νωτιαίου μυελού (18).

Στη μελέτη TOPCAREAMI (The Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) συγκρίθηκαν μη επιλεγμένα μονοπυρηνικά κύτταρα νωτιαίου μυελού με κυκλοφορούμενα πρόγονα κύτταρα του αίματος. Οι δύο κυτταρικές σειρές έδειξαν πανομοιότυπες ασφαλείς και αποτελεσματικές ιδιότητες (19). Παρόλα αυτά το τοπίο παραμένει «θολό», γιατί ενώ πρόσφατες ανακοινώσεις

περιγράφοντας τη χρήση κυττάρων νωτιαίου μυελού στη θεραπεία του μυοκαρδιακού εμφράγματος παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε σχέση με τη επίδραση στην συνολική κοιλιακή λειτουργία (11,17), από την άλλη πληθώρα κλινικών ανακοινώσεων περιγράφουν τα θετικά αποτελέσματα της ενδομυοκαρδιακής έγχυσης βλαστοκυττάρων νωτιαίου μυελού συνοδευόμενη από επέμβαση CABG στη χρόνια ισχαιμική ΚΑ. Το σίγουρο είναι ότι οι προαναφερθείσες μελέτες επιβεβαίωσαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου, τα δυνητικά μακρόχρονα κλινικά πλεονεκτήματα όμως δεν έχουν ακόμη επικυρωθεί (20-26). Επιπλέον πρέπει να αποσαφηνισθεί ο μηχανισμός με τον οποίο επιδρούν τα βλαστοκύτταρα νωτιαίου μυελού στην καρδιακή λειτουργία.

Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα παρέχονται από το στρώμα του νωτιαίου μυελού και εκφράζουν μια σειρά από αυξητικούς παράγοντες υποστηρίζοντας την αιματοποίηση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται σε διάφορους μεσεγχυματικούς ιστούς όπως οστό, χόνδρο, στρώμα οστικού μυελού, λιπώδη και συνδετικό ιστό (27). Επιπλέον ήδη από το 1999 έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα νωτιαίου μυελού των ποντικών έχουν τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε καρδιομυοκύτταρα (28).

Σήμερα τα κύτταρα αυτά, όπως έχει ανακοινωθεί, δείχνουν δυναμικό ενσωμάτωσης (*homing*) σε εμφραγματικές περιοχές μυοκαρδίου, αν και η ικανότητά τους να αναγεννήσουν το

«απολεσθέν» μυοκάρδιο δεν έχει αποδειχθεί ακόμη (29). Επίσης νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά βοηθούν μέσω της προαγωγής νεοαγγειογένεσης στην ισχαιμική περιοχή και μέσω αυξητικών παραγόντων που προάγουν την επιβίωση των καρδιακών κυττάρων και μειώνουν την φλεγμονώδη αντίδραση (30).

Σε ότι αφορά στις σειρές κυττάρων που δοκιμάστηκαν, αλλά δεν καθιερώθηκαν, μια από τις πρώτες πηγές βλαστοκυττάρων είναι οι εμβρυϊκοί καρδιομυοβλάστες. Ενώ αποδείχτηκε ότι υπήρχε αποικισμός της εμφραγματικής περιοχής από αυτά τα κύτταρα και βελτίωση της λειτουργίας των κυττάρων, στη συνέχεια εγκαταλείφθηκαν λόγω της πιθανότητας κακοήθους εξαλλαγής και των βιοηθικών περιορισμών (31).

Σε αυτή την ομάδα βλαστοκυττάρων εντάσσονται και τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (*induced pluripotent stem cells*), τα οποία είναι γενετικά τροποποιημένα ώριμα σωματικά κύτταρα στα οποία έχουν εισαχθεί *in vitro* μεταγραφικοί παράγοντες, όμως λόγω της πιθανότητας τερατογένεσης εγκαταλείφθηκαν.

Εκτός του ερωτήματος για το ποια είναι η ιδανικότερη σειρά βλαστοκυττάρων υπάρχουν και άλλα θέματα που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης όπως για παράδειγμα σε ποιές παθολογικές καταστάσεις είναι αποτελεσματικότερη η χρήση τους. Από τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται ότι σε μοντέλα διατοχωματικού εμφράγματος και διατατικής μυοκαρδιοπάθειας τα αποτελέσματα ήταν πτωχότερα σε σχέση με μοντέλα ισχαιμίας του μυοκαρδίου πιθανά λόγω της

πιθανής νεοαγγείωσης που προκαλούν αυτά τα κύτταρα όπως προαναφέρθηκε.

Τεχνικά ζητήματα, μελλοντικές προοπτικές

Εξίσου σημαντικό ερώτημα προς διερεύνηση είναι η αποτελεσματικότητα των βλαστοκυττάρων ανάλογα με τον τρόπο χορήγησής τους. Επ' αυτού, έχουν μελετηθεί διάφοροι τρόποι χορήγησης.

Η ενδοφλέβια έγχυση είναι η ευκολότερη μέθοδος, καθότι μπορεί να επαναλαμβάνεται πολλές φορές και δεν είναι επεμβατική, όμως δεν συνοδεύτηκε από τα επιθυμητά αποτελέσματα καθώς φάνηκε ότι η εναπόθεση των βλαστοκυττάρων ήταν σχεδόν μηδαμινή στο μυοκάρδιο γιατί η συστηματική κυκλοφορία οδηγούσε στην εναπόθεση τους στους πνεύμονες και στον σπλήνα.

Η ενδοστεφανιαία έγχυση έχει το πλεονέκτημα ότι τα κύτταρα φτάνουν στην περιοχή που αρδεύεται από το συγκεκριμένο αγγείο αλλά δεν φτάνουν σε σημεία που η αιμάτωση έχει διακοπεί.

Η πιο αποτελεσματική μέθοδος χορήγησης φάνηκε να είναι η ενδοκαρδιακή έγχυση μετά από χειρουργείο ανοιχτής καρδιάς για CABG ή μέσω μίνι θωρακοτομών για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου μένει να μελετηθεί καλύτερα το όφελος της έγχυσης βλαστοκυττάρων μετά από αυτού του είδους χειρουργικές επεμβάσεις (32).

Σε ότι αφορά στο τεχνικό μέρος της εμφύτευσης και ταυτόχρονης χορήγησης, προσφάτως παρουσιάστηκαν αποτελέσματα ερευνών με αντικείμενο μελέτης την χρήση τρισδιάστατα

βιολογικών ανεκτών ικριωμάτων (scaffolds) ως μέσο εμφύτευσης καρδιακών μυοβλαστοκυττάρων ή άλλων βλαστοκυττάρων στο μυοκάρδιο. Αυτή η μέθοδος επάγει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων (33, 34), καθώς επίσης αυξάνει την προσκόλληση των καρδιοβλαστοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης (35-37). Για αυτό τον σκοπό πολλά υποσχόμενη φάνηκε η χρήση ανθρώπινης αμνιακής μεμβράνης (human amniotic membrane, hAM). Το ισχυρότερο πλεονέκτημα για την χρήση hAM είναι ότι δεν προκαλεί ανοσολογικές αντιδράσεις, ανευρίσκεται εύκολα και έχει χαμηλό κόστος. Οι αρχικές υποθέσεις ήταν ότι η αμνιακή μεμβράνη πιθανώς προάγει την διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων σε καρδιακά κύτταρα, και σύμφωνα με τελευταίες μελέτες ότι μειώνει την φλεγμονώδη απάντηση, επάγει την νεοαγγειογένεση, αποτρέπει τον κυτταρικό θάνατο και μειώνει την μυοκαρδιακή ίνωση καθώς φαίνεται να έχει αντιφλεγμονώδη και αντινωτική δράση (38). Η hAM μπορεί να εμφυτευθεί ως εμφύλωμα ή ως υδρογέλη. Τα εμφυλώματα φαίνεται να υπερτερούν σε σχέση με την υδρογέλη λόγω της τρισδιάστατης δομής τους, που προσφέρει μηχανική υποστήριξη η οποία με τη σειρά της προάγει την επιβίωση των γειτονικών κυττάρων. Επίσης αυτή η δομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέσο κυτταρικής καλλιέργειας, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των βλαστοκυττάρων καθώς

Πίνακας 1: Επιγραμματική σύνοψη κυτταρικών θεραπειών στη καρδιακή ανεπάρκεια

Κυτταρική Σειρά	Υπότυπος Βλαστοκυττάρων	Πρόελευση	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Βλαστοκύτταρα	Βλαστοκύτταρα ε-νηλίκων	Μυελός, μυϊκός ιστός, λιπώδης ιστός	Εύκολη πρόσβαση, καλή ανοχή από το ανοσοποιητικό	Περιορισμένη δυνατότητα διαφοροποίησης
Βλαστοκύτταρα	Εμβρυικά Βλαστοκύτταρα	Κύτταρα βλαστοκύστης	Πιθανότητα διαφοροποίησης σε διάφορων ειδών κύτταρα	Πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής, μειωμένη ανοχή από ανοσοποιητικό
Βλαστοκύτταρα	Τροποποιημένα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα	Γενετικά τροποποιημένα σωματικά κύτταρα	Εύκολη πρόσβαση	Πιθανότητα τερατογένεσης
Σκελετικοί μυοβλάστες			Εύκολη πρόσβαση, Βελτίωση καρδιακής λειτουργίας, Αυτοαναγεννητικές ιδιότητες, Ενίσχυση μυοκαρδιακής συστατικότητας	Αρρυθμίες

και ως μέσο καλύτερης ενσωμάτωσης αυτών στον παθολογικό μυοκαρδιακό ιστό. Επιπλέον προσφάτως χρησιμοποιήθηκε hAM ως ικρίωμα για ενσωμάτωση αντιφλεγμονωδών νανοσωματιδίων σε ποντίκια με μοντέλο καρδιακής ανεπάρκειας και φάνηκε βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου (39). Προς το παρόν στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που πραγματεύονται την αναγέννηση του μυοκαρδίου μετά την χρήση ικριωμάτων. Ένας άλλος ιστός που έχει μελετηθεί για την ίδια χρήση είναι ο εντερικός υποβλεννογόνιος χιτώννας χοίρου, ο οποίος προσφέρει τρισδιάστατη στήριξη, πλούσια αγγείωση και είναι πλούσιος σε αυξητικούς,

αγγειογενετικούς παράγοντες καθώς και σε κολλαγόνο, λαμίνη και γλυκοσαμινογλυκάνες. Αυτοί οι παράγοντες είναι ικανοί να προάγουν την ενσωμάτωση και την αλληλεπίδραση με τα μυοκαρδιακά κύτταρα του λήπτη (40). Επιπλέον είναι εύκολα προσβάσιμα και έχουν χαμηλό κόστος. Δυνητικό μειονέκτημα που πρέπει να συνυπολογιστεί όμως είναι οι πιθανές ανοσολογικές απαντήσεις που μπορεί να προκαλούν αυτά τα αλλομοσχεύματα. Παρ' όλα αυτά, δεν πρέπει να παραβλεφθεί η πιθανότητα χρησιμοποίησης τους και αυτό το πεδίο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Τέλος, πολλά υποσχόμενη φαίνεται να είναι η χρήση διαφόρων ειδών υδρογέλης όπως από

κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες και συνθετικά πολυμερή που προάγουν την αγγειογένεση και παρέχουν αυξητικούς παράγοντες. Προς το παρόν η τοποθέτηση αυτών των εμφυτευμάτων γίνεται μέσω χειρουργικής τοποθέτησης. Μελλοντικά αυτό μπορεί να εξελιχθεί με την ανάπτυξη και εξέλιξη ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών. Μια σύνοψη των κυτταροθεραπειών στην ΚΑ παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Συμπερασματικά

Οι αρχικά πολλά υποσχόμενες μελέτες χρήσης βλαστοκυττάρων δεν κατάφεραν να επιφέρουν τα προσδοκώμενα αποτελέσματα και ως εκ τούτου μελέτες απαιτούνται για να προκύψουν ασφαλέστερα συμπεράσματα για το πότε πραγματικά υπάρχει όφελος στην χρήση αυτών των θεραπειών. Σημαντικό για την αποτελεσματικότερη χρήση αυτών των μεθόδων αποτελεί η γνώση της υποκείμενης παθολογίας της ΚΑ, δηλαδή αν υπάρχει ινωτική, ισχαιμική, ιδιοπαθής ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και γι' αυτό ο σχεδιασμός των μελετών θα πρέπει να στοχεύει στην αποσαφήνιση της καταλληλότερης θεραπείας για την εκάστοτε υποκατηγορία ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Scorsin M, Guarita-Souza LC. O transplante celular no tratamento da insuficiencia cardiaca. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2001;16(3):183-6.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine GM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001;410:701-5.
3. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcheson KA, Glower DD, Kraus WE. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. Nat Med 1998;4: 929-33.
4. Murry CE, Field LJ, Menasche P. Cell-based cardiac repair: reflections at the 10-year point. Circulation 2005;112:3174-83.
5. Reinecke H, Poppa V, Murry CE. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. J Mol Cell Cardiol 2002;34:241-9.
6. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, Bel A, Sarateanu S, Scorsin M, Schwartz K, Bruneval P, Benbunan M, Marolleau JP, Duboc D. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003;41:1078-83.
7. Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? J Am Coll Cardiol 2003;42:2070-2.
8. Menasche P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, Vilquin JT, Marolleau JP, Seymour B, Larghero J, Lake S, Chatellier G, Solomon S, Desnos M, Hagege AA. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. Circulation 2008;117:1189-1200.
9. Dib N, Michler RE, Pagani FD, Wright S, Kereiakes DJ, Lengerich R, Binkley P, Buchele D, Anand I, Swingen C, Di Carli MF, Thomas JD, Jaber

WA, Opie SR, Campbell A, McCarthy P, Yeager M, Dilsizian V, Griffith BP, Korn R, Kreuger SK, Ghazoul M, MacLellan WR, Fonarow G, Eisen HJ, Dinsmore J, Diethrich E. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. *Circulation* 2005; 112:1748-1755.

10. Orlic D. Adult BM stem cells regenerate mouse myocardium. *Cytotherapy* 2002; 4:521-5.

11. Schachinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM, REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.

12. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JI, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA, Field LJ. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;428:664-8.

13. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Sawen P, Roll W, Hescheler J, Taneera J, Fleischmann BK, Jacobsen SE. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004;10:494-501.

14. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial

infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.

15. Schachinger V, Assmus B, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:973-979.

16. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, Kalantzi M, Herbots L, Sinaeve P, Dens J, Maertens J, Rademakers F, Dymarkowski S, Gheysens O, Van Cleemput J, Bormans G, Nuyts J, Belmans A, Mortelmans L, Boogaerts M, Van de Werf F. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 113-121.

17. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, Endresen K, Ilebakk A, Mangschau A, Fjeld JG, Smith HJ, Taraldsrud E, Groggaard HK, Bjørnerheim R, Brekke M, Müller C, Hopp E, Ragnarsson A, Brinchmann JE, Forfang K. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-1209.

18. Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic

heart failure: the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:721-729.

19. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. 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.

20. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, Miura T, Matsuzaki M, Esato K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001;65:845-7.

21. Stamm C, Kleine HD, Westphal B, Petzsch M, Kittner C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. CABG and bone marrow stem cells transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52: 152-8.

22. 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.

23. Li TS, Hamano K, Hirata K, Kobayashi T, Nishida M. 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.

24. Mocini D, Staibano M, Mele L, Giannantoni P, Menichella G, Colivicchi F, Sordini P, Salera P, Tubaro M, Santini M. Autologous bone marrow

mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2006;151:192-7.

25. Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel Jr HC, Kormos R, Benetti F. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1631-8.

26. Stamm C, Kleine HD, Choi YH, Dunkelmann S, Lauffs JA, Lorenzen B, David A, Liebold A, Nienaber C, Zurakowski D, Freund M, Steinhoff G. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:17-25.

27. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman RA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143-7.

28. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, Sano M, Takahashi T, Hori S, Abe H, Hata J, Umezawa A, Ogawa S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999;103:697-705.

29. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 2004;95:9-20.

30. Bagnò L, Hatzistergos KE, Balkan W, Hare JM. Mesenchymal stem cell based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges. *Mol Ther.*2018;26(7):1610-23.

doi:10.1016/j.ymthe.2018.05.009.

31. Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, Fiszman M, Marotte F, Samuel JL, et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(6):1169-75.

32. Nakamuta JS, Danoviz ME, Marques FL, dos Santos L, Becker C, Goncalves GA, et al. Cell therapy attenuates cardiac dysfunction post myocardial infarction: effect of timing, routes of injection and a fibrin scaffold. *PLoS One.* 2009;4(6):e6005

33. Leor J, Aboulafia-Etzion S, Dar A et al.: A new approach to repair the infarcted myocardium? *Circulation* 2000; 102: III56–61.

34. Zimmermann WH, Schneiderbanger K, Schubert P et al.: Tissue engineering of a differentiated cardiac muscle construct. *Circ Res* 2002; 90: 223–230.

35. Terrovitis J, Lautamaki R, Bonios M, Fox J, Engles JM, Yu J, Leppo MK, Pomper MG, Wahl RL, Seidel J, Tsui BM, Bengel FM, Abraham MR, Marban E.

Noninvasive quantification and optimization of acute cell retention by in vivo positron emission tomography after intramyocardial cardiac-derived stem cell delivery. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1619–1626.

36. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Low energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor

cells: a new

modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006;114:2823–2830.

37. Zen K, Okigaki M, Hosokawa Y, Adachi Y, Nozawa Y, Takamiya M, Tatsumi T, Urao N, Tateishi K, Takahashi T, Matsubara H. Myocardium-targeted delivery of endothelial progenitor cells by ultrasound-mediated microbubble destruction improves cardiac function via an angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol* 2006;40: 799–809.

38. Khorramirouz R, Kameli SM, Fendereski K, Daryabari SS, Kajbafzadeh AM. Evaluating the efficacy of tissue-engineered human amniotic membrane in the treatment of myocardial infarction. *Regen Med.* 2019;14(2):113-26. doi:10.2217/rme-2018-0024.

39. Francisco JC, Uemura L, Simeoni RB, da Cunha RC, Mogharbel BF, Simeoni PRB, et al. Acellular human amniotic membrane scaffold with 15d-PGJ2 nanoparticles in post-infarct rat model. *Tissue Eng Part A.* 2020. doi:10.1089/ten.TEA.2019.0340.

40. Ramos CM, Francisco JC, Olandoski M, Carvalho KA, Cunha R, Ermano BO, et al. Myocardial regeneration after implantation of porcine small intestinal submucosa in the left ventricle. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014; 29(2):202-13. doi:10.5935/1678-9741.20140070.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Κυριάκος Σπηλιόπουλος
Επικ. Καθηγητής Καρδιαγγειοθωρακοχειρουργικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Email: spiliopoulos@med.uth.gr

A brief overview of stem cell-based therapies for heart failure

PROKOPIS- ANDREAS ZOTOS¹, KYRIAKOS SPILIOPOULOS²

¹Department of General Surgery, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece.

²Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece.

Despite the advances in pharmacological treatment and surgical techniques over the past decades, heart failure remains a challenge for the clinician, as far as recovery of cardiomyocytes after cardiac injury is not feasible. Heart transplantation represents the gold standard treatment for terminal heart failure patients, but the method is limited by the shortage of organ donors, challenges in candidate selection, as well the patients' comorbidities potentially contraindicating the postoperative immunosuppression. Thus, research was motivated for alternative treatment approaches for patients affected by heart

failure. Cell-based regenerative therapies offered a promising contribution, but there is still the need for reproducible results of clinical studies with at least midterm follow up, for safety and efficacy.

The identification and selection of the most suitable stem cell type for heart regeneration represents the main challenge of this approach. We herein provide a short overview regarding the current status of stem cell-based therapies for heart failure.

Keywords: Heart failure, regeneration, stem cell-based therapy.