

Άρθρο Ανασκόπησης

Έχει Θέση το Stent με Αντισώματα Ενδοθηλιακών Προγεννητικών Κυττάρων CD 34+ στην Αντιμετώπιση των Ασθενών με Οξύ Διατοιχωματικό Έμφραγμα του Μυοκαρδίου;

ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΠΑΠΑΛΕΞΑΝΔΡΗΣ

Department of Cardiology, Städtische Kliniken Neuss, Academic Hospital University Düsseldorf, Germany

Λέξεις ευρετηρίου:
EPC, CD34+,
Θρόμβωση του stent,
Genous, STEMI.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
3 Σεπτεμβρίου 2011
Ημερ. αποδοχής:
20 Δεκεμβρίου 2011

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Μιχάλης
Παπαλεξανδρής

Preußenstraße 84,
414 64, Neuss, Germany
e-mail: [mpapalexandris@
yahoo.gr](mailto:mpapalexandris@yahoo.gr)

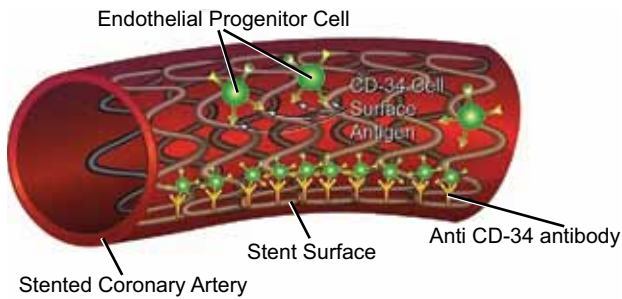
Η στεφανιαία νόσος αποτελεί εδώ και χρόνια την πρώτη αίτια θανάτου στις δυτικές βιομηχανικές χώρες και για το λόγο αυτό έχει ουσιαστική επιδημιολογική σημασία.¹ Τα τελευταία χρόνια η διαδερμική αγγειοπλαστική έχει λάβει σημαντική θέση στη θεραπεία της νόσου, όσον αφορά την αντιμετώπιση των συμπτωματικών στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων και των εμφραγμάτων.^{2,3} Τα stent ως εξέλιξη της αγγειοπλαστικής οδήγησαν σε καθαρή μείωση της επαναστένωσης των στεφανιαίων βλαβών και ως εκ τούτου στη δραματική βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων.⁴

Κατά τη διάρκεια ενός εμφράγματος και μιας αγγειοπλαστικής παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων που αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων κατόπιν εμφύτευσης του stent στο στεφανιαίο αγγείο.⁵ Η αποτελεσματικότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας αποτελεί τη βασική παράμετρο της επεμβατικής καρδιολογίας για την αποφυγή αυτών των επεισοδίων. Σημαντική προσθήκη στην παράμετρο αυτή αποτελεί η εξέλιξη των στεντ με επικάλυψη αντισωμάτων ενδοθηλιακών προγεννητικών κυττάρων, μια εξέλιξη που θεωρητικά, περιορίζει το σχηματισμό των θρομβώσεων μετά από πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Η τεχνολογία του stent με επικάλυψη αντισωμάτων ενδοθηλιακών προγεννητικών κυττάρων CD 34+

Η προσθήκη των επικεκαλυμμένων stent (DES) τα τελευταία χρόνια έχουν μειώσει σημαντικά τα ποσοστά της επαναστένωσης. Παρ όλα αυτά περιέχουν κυτταροτοξικά φάρμακα τα οποία επιβραδύνουν τη φυσιολογική ενδοθηλιοποίηση του αγγείου προδιαθέτοντας, κυρίως σε όψιμη θρόμβωση του stent.⁶ Το Genous stent (Orbus Neich®) βασίζεται σε μια νεότερη τεχνολογία όπου τα stent είναι επικαλυμμένα με αντισώματα ενδοθηλιακών προγεννητικών κυττάρων CD 34+ (EPC) (Σχήμα 1) τα οποία προάγουν τη σύντομη ενδοθηλιοποίηση του αγγείου και στόχο έχουν την αποφυγή δημιουργίας θρόμβων στο σημείο εμφύτευσης του stent.^{7,8}

Μετά από μια αγγειοπλαστική επέρχεται μιας μικρής έκτασης αγγειακή βλάβη με υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και συσσώρευση αιμοπεταλίων τα οποία προδιαθέτουν σε οξεία η απώτερη θρόμβωση ή σε βάθος χρόνου σε επαναστένωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης.¹⁰ Τα εν λόγω αντισώματα προσελκύουν τα EPC κύτταρα, τα οποία σχηματίζουν με τη σειρά τους μια προστατευτική στοιβάδα, η οποία προάγει τη σύντομη ενδοθηλιακή αποκατάσταση του αγγεί-



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της τεχνολογίας του Genous stent (ανατύπωση κατόπιν ευγενούς αδείας του καθηγητή P. Seruys).

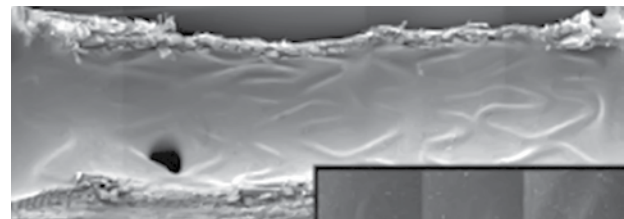
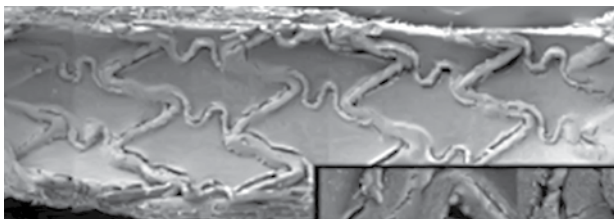
ου. Το Genous stent, στόχο έχει να καταργήσει την «αχίλλειο πέτρα» που είναι η οξεία ή όψιμη θρόμβωση του γυμνού stent (BMS) και DES αντίστοιχα, ως συνέπεια της καθυστερημένης ενδοθηλιοποίησης. Η καθυστερημένη ενδοθηλιοποίηση είναι και ο λόγος που χρησιμοποιείται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για περίοδο έξι μηνών έως ενός έτους. Σε αυτό το σημείο φαίνεται ότι το Genous stent από τις μέχρι τώρα μελέτες πετυχαίνει το στόχο του, επιτυγχάνοντας πλήρη ενδοθηλιοποίηση σε διάστημα από λίγων ωρών μέχρι τις πρώτες τριάντα μέρες (Εικόνα 1) προσφέροντας μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία όπως αποδεικνύεται στις μελέτες Healing FIM και Healing II.^{11,12}

Σημαντική λειτουργική δυνατότητα των EPC είναι η μετανάστευση σε περιοχές ενδοθηλιακής βλάβης και η έναρξη εκεί της επισκευής του αγγειακού τοιχώματος μέσω της αιματικής ροής. Σημείο που ενισχύει τα ανωτέρω είναι η ύπαρξη αναφορών που περιορίζουν τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, διότι το ίδιο το stent προκαλεί την επούλωση του αγγείου, με πολύ καλά αποτελέσματα. Ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν απόλυτη αντένδειξη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, λόγω συνοδών παθήσεων ή προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων¹³ και ως συνέπεια αποτελούν αντένδειξη για τοποθέ-

τηση DES, φαίνεται ότι η τεχνολογία αυτή θα έχει μεγάλη εφαρμογή στο μέλλον.

Ενδοθηλιακά προγεννητικά κύτταρα

Τα EPC περιγράφηκαν για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 90 και από τότε έχουν υποβληθεί σε ενδελεχείς μελέτες. Ο όρος «ενδοθηλιακό προγεννητικό κύτταρο»^{14,15} αναφέρεται σε μια μεγάλη ομάδα κυττάρων η οποία έχει τη δυνατότητα να επιταχύνει τη σύντομη ενδοθηλιοποίηση του αγγείου.^{16,17} Τα ενδοθηλιακά προγεννητικά κύτταρα δεν διαφοροποιούνται απαραίτητα σε ενδοθηλιακά κύτταρα όπως αναφέρει το όνομα τους. Ο μηχανισμός λειτουργίας τους εξακολουθεί και παραμένει άγνωστος. Επίσης προκύπτει ότι υπάρχει ευθεία σχέση με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου καθ' ότι ο απόλυτος αριθμός τους είναι αισθητά μειωμένος σε ασθενείς με αρκετούς καρδιαγγειακούς παράγοντες υψηλού ρίσκου. Ο Hill και οι συν¹⁸ υποθέτουν ότι η έλλειψη αυτών των κυττάρων συνδράμει στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου. Ίσως και στο μέλλον να μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα επίπεδα των εν λόγω κυττάρων ως πρόβλεψη παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου.¹⁹ Από την άλλη πλευρά στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα εκκρίνονται αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών αλλά και αιμοποιητικών κυττοκινών τα οποία μπορούν να διεγείρουν την έκκριση των EPC από το μυελό των οστών²⁰⁻²² προωθώντας την ενδοθηλιοποίηση της αγγειακής βλάβης. Ιδιαίτεροι ισχυροί παράγοντες έκκρισης αποτελούν η ισχαιμία και το έμφραγμα όπως ήδη έχει αναφερθεί φθάνοντας στο αποκορύφωμα της παραγωγής ενδοθηλιακών κυττάρων σε τρεις ώρες, από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και κατόπιν σε σταδιακή μείωση μετά από 7 μέρες, για να επανέλθουν σε επίπεδα ίδια με των υγιών ατόμων μετά από δυο μήνες όπως αναφέρει ο Massa και συν. Οι ασθενείς που ήδη έχουν αναπτύξει καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA I-II) ως αποτέλεσμα στεφανιαίας



Εικόνα 1. Ενδοθηλιοποίηση του αγγείου σε 14 μέρες από την τοποθέτηση του Genous stent (Ανατύπωση κατόπιν ευγενούς αδείας της Orbis Neich).

νόσου φαίνεται ότι αντιδρούν καλύτερα στην τοποθέτηση ενός Genous Stent καθότι τα CD34+ αντισώματα αυξάνουν σε αριθμό και ανάλογα σε κινητοποίηση^{23,24} στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών σύμφωνα με τις τρέχουσες μελέτες. Το αντίθετο όμως δυστυχώς συμβαίνει σε ασθενείς που ήδη έχουν εγκαταστήσει καρδιακή ανεπάρκεια NYHA III-IV. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται σημαντική μείωση των εν λόγω κυττάρων με αντίστοιχα αυξημένα επίπεδα της TNF-α ως αποτέλεσμα εκτεταμένης φλεγμονής που παρατηρείται στα προχωρημένα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας.

Κλινικές μελέτες και το πρόβλημα της επαναστένωσης

Από τις μελέτες Healing II και Healing FIM παρατηρείται ξεκάθαρα ότι το Genous stent επιτυγχάνει το στόχο του όσον αφορά την αποφυγή θρόμβωσης του stent σε οξεία η όψιμη φάση. Δυστυχώς το ίδιο όμως δεν συμβαίνει και στην παράμετρο της επαναγγείωσης του αγγείου/στόχου ως συνέπεια των μεγαλύτερων ποσοστών επαναστενώσεων σε σχέση με αυτά των DES. Αυτό φαίνεται ότι συμβαίνει γιατί όπως αναφέρει ο Schoeber και οι συν,²⁵ τα CD34+ αντισώματα αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη στένωση του στεντ καθότι τα εν λόγω αντισώματα δεν αποτελούν αυθεντικά EPC κύτταρα και ενδεχομένως να διαφοροποιηθούν και σε λεία μυϊκά κύτταρα συμβάλλοντας στην επαναστένωση της αγγειακής βλάβης.²⁶ Αντίθετα τα DES στην παράμετρο αυτή είναι ικανά να προλαμβάνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και συνεπώς να περιορίζουν σε σημαντικό βαθμό την επαναστένωση του στεντ.²⁷

Από τα ανωτέρω συνάγεται ότι περισσότερο τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των EPC από ότι ο αριθμός τους παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στη σύντομη επανενδοθηλιοποίηση της ισχαιμικής βλάβης. Η προσθήκη ενός κυτταρολογικού φαρμάκου όπως για παράδειγμα του sirolimus, ώστε να αντιμετωπισθεί το πρόβλημα της επαναστένωσης, φαίνεται ένα ελκυστικό πρωτόκολλο. Τελευταία μια ακόμα τυχαioποιημένη μελέτη η TYPHOON study μελέτησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του sirolimus στεντ σε ασθενείς με έμφραγμα.²⁸ Σε αυτή τη μελέτη επιπλέον παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επαναλαμβανόμενων επεμβάσεων επαναγγείωσης σε σχέση με το BMS.

Στην ουσία με τον τρόπο αυτό θα υπάρχει συνδυασμός και των δυο τεχνολογιών ώστε να υπάρξει κάλυψη των αδυναμιών και των δυο στεντ. Όλες αυτές

οι υποθέσεις βρέθηκαν και βρίσκονται ως αντικείμενο σε πειραματικές μελέτες αυτό το διάστημα, όπως η μελέτη REMEDEE με σκοπό να δημιουργηθεί ένα στεντ στο μέλλον που θα καλύπτει τις απαιτήσεις του επεμβατικού καρδιολόγου.

Συμπέρασμα

Σίγουρα το stent με επικάλυψη CD34+ αντισωμάτων αποτελεί μια ελκυστική τεχνολογία σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων, που φαίνεται ότι τα επόμενα χρόνια με συνδυασμό με την ήδη υπάρχουσα τεχνολογία καθώς και την καλύτερη κατανόηση της βιολογικής λειτουργίας των εν λόγω κυττάρων θα κυριαρχήσει στην καθημερινότητα του επεμβατικού καρδιολόγου.

Βιβλιογραφία

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1249-1276.
2. Fischmann D, Leon M, Baim D, et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Ballon Angioplasty in the treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 1994; 331: 496-501.
3. May M, Davies R, Labinaz M, et al. Hospitalization Costs of Primary Stenting Versus Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction: Cost Analysis of the Canadian STAT Study. *Circulation*. 2003; 108: 2624-2630.
4. Alban Dibra, Adnan Kastrati, Julinda Mehilli, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353: 663-670.
5. Peter Libby. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995; 91: 2844-2850.
6. Werner N, Junk S, Laufs U, et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circulation Research*. 2003; 93: e17-e24.
7. Klomp M, Beijl MA, de Winter RJ. Genous endothelial progenitor cell-capturing stent system: a novel stent technology. *Expert Review of Medical Devices*. 2009; 6: 365-375.
8. Saami K Yazdani, Sherry Parker, Stephen M Rowland, et al. The impact of an anti-CD34 stent surface modification on the acute attachment of circulating blood cells in a human shunt model. *Circulation*. 2010; 122: A2001.
9. Yasuhiro Honda, Peter J. Fitzgerald. Stent thrombosis. An issue revisited in a changing world. *Circulation*. 2003; 108: 2-5.
10. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005 May 4; 293: 2126-2130.
11. Jiro Aoki, Patrick W. Serruys, Heleen van Beusekom, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34. The HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *Journal of American College of Cardiology*, 2005; 45: 1574-1579.
12. Silber S, de Winter R, Grisold M, et al. Accelerated vascu-

- lar repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent) TM. *EuroIntervention*. 2007; 3: 350-358.
13. Goldsmith IR, Smith D. Coronary revascularisation with Genous stent helps reduce the waiting time for lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Mar 14; 21411333.
 14. Stump MM, Jordan GLJ, DeBakey ME, Halpert B. Endothelium grown from circulating blood on isolated intravascular Dacron hub. *American Journal of Pathology*. 1963; 43: 361-367.
 15. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circulation Research*. 1999, 85: 221-228.
 16. Bhattacharya V, McSweeney PA, Shi Q, et al. Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD 34 (+) bone marrow cells. *Blood*. 2000; 95: 581-585.
 17. Hu Y, Davison F, Zang Z, Xu Q: Endothelial replacement and angiogenesis in arteriosclerotic lesions of allografts are contributed by circulating progenitor cells. *Circulation*. 2003, 108: 3122-3127.
 18. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor Cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circulation Research*. 2001, 89: 1-7.
 19. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtischerer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: Proof of concept for endogenous vascular repair. *Circulation* 2005, 111: 2981-2987.
 20. Wojakowski W, Tendera M, Michalowska A, et al. Mobilization of CD 34/CXCR 4+, CD 34/CD 117+, c-met+ stem cells, and mononuclear cells expressing early cardiac muscle, and endothelial markers into peripheral blood in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004, 110: 3213-3220.
 21. Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, De Ferrari GM, Ferlini M, Goffredo L, Bertoletti A, Klersy C, Pecci A, Moratti R. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood*. 2005, 105: 199-206.
 22. Leone AM, Rutella S, Bonanno G, et al. Mobilization of bone-marrow-derived stem cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001, 103: 2776-2779.
 23. Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD 34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 2004, 110: 1209-1212.
 24. Nonaka-Sarukawa M, Yamamoto K, Aoki H, et al. Circulating endothelial progenitor cells in congestive heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2007, 119: 344-348.
 25. Schober A, Hoffmann R, Opréc N, et al. Peripheral CD 34+ cells and the risk of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 2005, 96: 1116-1122.
 26. Cho HJ, Kim TY, Cho HJ, et al. The effect of stem cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor on neointimal hyperplasia and endothelial healing after vascular injury with bare-metal versus paclitaxel eluting stents. *Journal of American College of Cardiology*. 2006, 48: 366-374.
 27. Butzal M, Loges S, Schweizer M, et al. Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Experimental Cell Research*. 2004; 300: 65-71.
 28. Spaulding C, Teiger E, Commeau P, et al. Four-year follow-up of TYPHOON (trial to assess the use of the CYPHER sirolimus-eluting coronary stents in acute myocardial infarction treated with Ballon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 14-23.