

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΡΡΩΣΤΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΎΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ



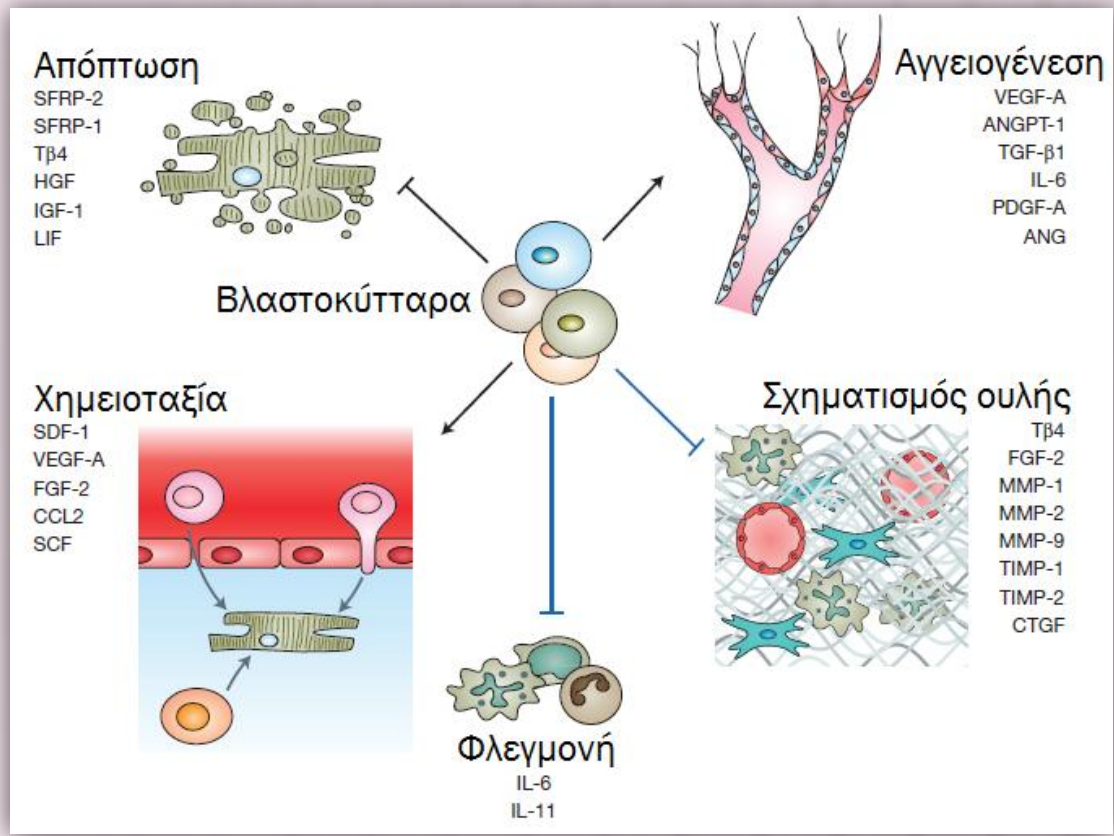
Κοσμάς Νικόλαος

Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,  
Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων



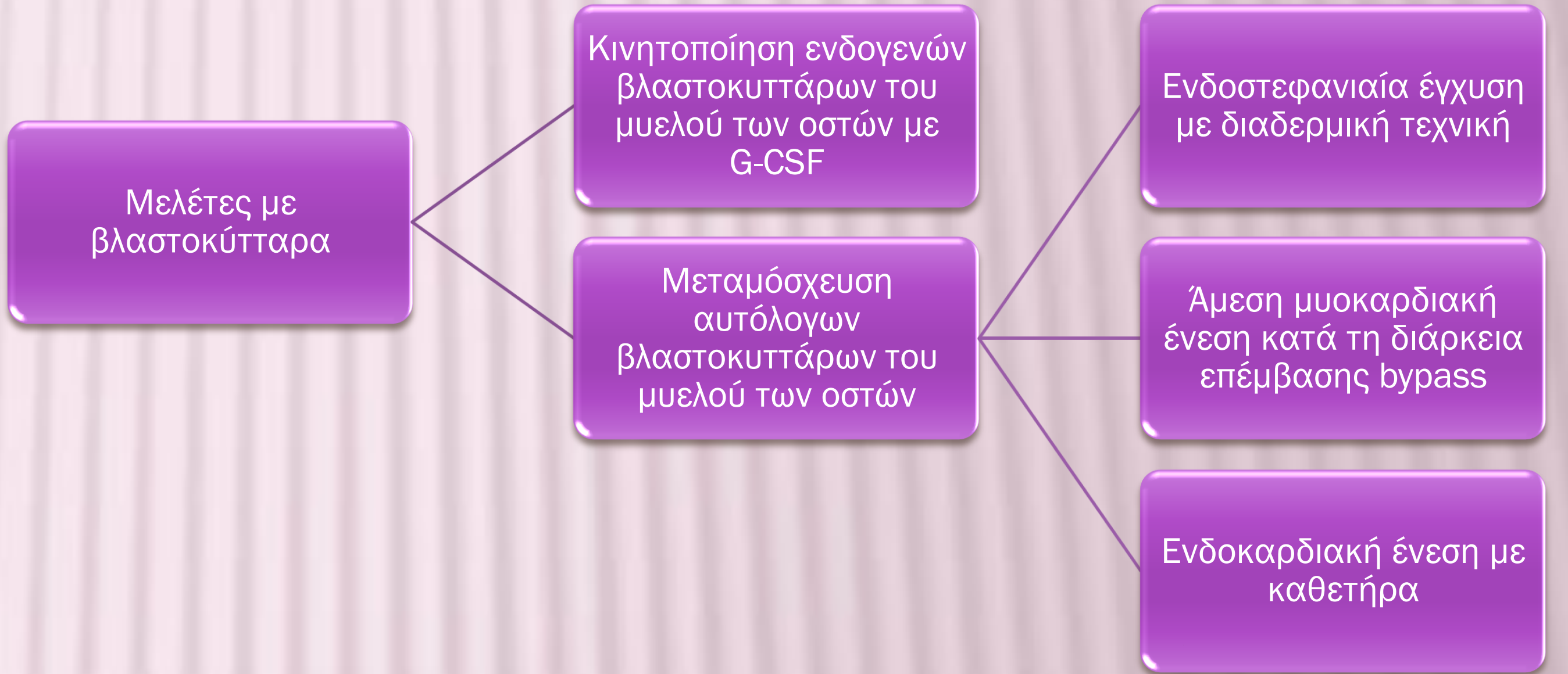
Το **Οξύ Ύμφραγμα του Μυοκαρδίου** (OEM) συνεπεία στεφανιαίας νόσου παρουσιάζει μεγάλη επίπτωση, ενώ η προκύπτουσα **Καρδιακή Ανεπάρκεια** (ΚΑ) αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στον ανεπτυγμένο κόσμο. Παρά την εφαρμοζόμενη θεραπεία, η αρνητική **αναδιαμόρφωση** του μυοκαρδίου και μετά την αρχική βλάβη, όπως και η υψηλή θνητότητα (~50-70% πενταετής θνητότητα σε συμπτωματικούς ασθενείς) καθιστά τη μεταμόσχευση καρδιάς μόνη ριζική θεραπεία. Παρόλα αυτά, η σοβαρή έλλειψη μοσχευμάτων, μας θέτει ενώπιον της επιτακτικής ανάγκης αναζήτησης νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Σ'αυτό το πλαίσιο εντάσσεται και η έρευνα για τη χρήση **βλαστοκυττάρων** (stem cells) στη μετά-OEM ΚΑ. Προς αυτή την κατεύθυνση οδήγησε και η πρόσφατη περιγραφή μυοκαρδιακής κυτταρικής αναγέννησης στην ανθρώπινη καρδιά. **Προκλινικές** μελέτες επιδεικνύουν ενθαρρυντικά δυνητικά αποτελέσματα από την εφαρμογή θεραπειών βασισμένων σε βλαστοκύτταρα.

Κυτταρικοί πληθυσμοί βλαστοκυττάρων με δυνητική σημασία στην αποκατάσταση καρδιακής βλάβης. (δεξιά)  
Παρακρινικές δράσεις των βλαστοκυττάρων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο, που τροποποιούν τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες. (κάτω)



| Είδος κυττάρων  | Πηγή  | Πλεονεκτήματα   | Μειονεκτήματα   | Κλινικές δοκιμές  |
|---|---|---|---|---|
| Εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα  | Έσω κυτταρική μάζα της προεμρυϊκής βλαστοκύστης                           | Θεωρητικός απεριόριστος δυνατός αυτο-ανανέωσης, πολυδυναμικότητα                                    | Ηθικοί ενδοασμοί, τερατωμάτων, νόσος μοσχεύματος έναντι ξενίτη                  | Καμία   |
| Μονοκύτταρα του μυελού των οστών, αιματοποιητικά βλαστοκύτταρα, κυκλοφορούντα προγονικά κύτταρα | Μυελός των οστών, περιφερικό αίμα (επίσης σπυλαί, λυμφοί, πλασμάτες)      | Ευκολία στην απομόνωση, αποδεδειγμένη ασφάλεια και επιτυχία χορήγησης                               | Αντιπροσωπικές απώλειες εάν αληθής καρδιαγγειακή διαφοροποίηση λαμβάνει χώρα    | Μεγάλες δοκιμές, μέτρια και οριακά ωφέλη, σημαντική μείωση σε επόμενα καρδιαγγειακά επεισόδια |
| Μεσογυμιακά βλαστοκύτταρα   | Μυελός των οστών (στρωματικά κύτταρα), λιπώδης ιστός                      | Ευκολία απομόνωσης και καλλιέργεια, μικρότερη ανοσογονικότητα, πολυδυναμικότητα                     | Μεγάλη ετερογένεια, ετεροποικιλία διαφοροποίησης (πχ οστεοποίηση)               | Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε μικρές μελέτες   |
| Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα   | Μυελός των οστών, περιφερικό αίμα   | Κινητοποιημένα από το μυελό των οστών ή παρόντα στο περιφερικό αίμα, σημαντικά στην νεοαγγειογένεση | Ετερογένεια, μικροί πληθυσμοί, μειωμένα σε άτομα με καρδιαγγειακή συννοσηρότητα | Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε μικρές μελέτες   |
| Σκελετικοί μυοβλάστες   | Όριος μυς (μεταξύ του παρακλίσματος και της βασικής μεμβράνης)            | Διαβλαμμένη επέκταση, αντίσταση στην ισχαιμία, πολυδυναμικότητα, δε σχηματίζονται τερατώματα        | Δυνητική αρρυθμογονικότητα, έλλειψη διαφοροποίησης προς μυοκαρδιοκύτταρα        | Μεγάλες κλινικές μελέτες, χωρίς ωφέλη   |
| Καρδιακά βλαστοκύτταρα  | Ειδικές μυοκαρδιακές περιοχές (εν τω βάθει στους κόλπους και στην κορυφή) | Αυτόχθονα κύτταρα, δυνητική διαφοροποίηση προς καρδιαγγειακά κύτταρα, μειωμένη ανοσογονικότητα      | Γρήγορο γήρας της δεξαμενής των βλαστοκυττάρων, ιδιότητες γενικής άγνοιας       | Καμία   |

Ακολούθησε η διεξαγωγή **κλινικών μελετών**. Γενικά θεωρείται πως η βλαστοκυτταρική θεραπεία θα πρέπει να γίνεται **μέσα σε δύο εβδομάδες** (πριν από την έναρξη σχηματισμού ουλής) από το OEM. Τα **αυτόλογα κύτταρα** προτιμώνται, διότι παρακάμπτουν την ανάγκη για ανοσοκαταστολή. Στις μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν κλάσμα εξώθησης μεταξύ 30% και 45% (κφ 50%-70%) και εμμένουσα τοιχωματική δυσκινησία σχετιζόμενη με το πρόσφατο έμφραγμα. Το παρακάτω διάγραμμα δείχνει τις τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν.



## Αποτελέσματα

Όλες οι μελέτες φαίνεται πως είναι **ασφαλείς** κατόπιν παρακολούθησης μέχρι 1½ έτους, χωρίς να σημειώνονται διαφορές στο ποσοστό επιπλοκών όπως η στεφανιαία επαναστένωση και οι αρρυθμίες, σε σχέση με τους μάρτυρες. **Κλινικά ωφέλη** αναφέρθηκαν σε πάνω από τις μισές μελέτες: βελτίωση της συσταλτικότητας και αναστολή της αναδιαμόρφωσης (μειωμένη ζώνη εμφράκτου κλπ) της αριστεράς κοιλίας. Η βελτίωση είναι περισσότερο εμφανής στις μελέτες με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, ενώ σε αυτές με χρήση G-CSF δεν είναι σταθερή. Τα καλύτερα αποτελέσματα φαίνονται 4-6 μήνες μετά τη θεραπεία. Γενικώς, τα κλινικά ωφέλη είναι **οριακά** και μερικές φορές **παροδικά**.

Οι κυριότερες κλινικές μελέτες με βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών για επιδιόρθωση μυοκαρδιακής ισχαιμικής βλάβης.  
\* με καλή διατήρηση των καρδιακών λειτουργιών, ΔΔ: δεν διευκρινίζεται, G-CSF: παράγοντας αύξησης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων, STEMI: έμφραγμα του μυοκαρδίου με ΗΚΓ ανάπαυση του ST, ΙΚΝ: ισχαιμική καρδιακή νόσος, ΣΚΑ: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, PCI: διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία, bypass: παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας με προσθετικό μόσχευμα, MNC: μονοκύτταρα κύτταρα, CPC: κυκλοφορούντα προγονικά κύτταρα, LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, LVEDV: τελειοσυστολικός όγκος αριστεράς κοιλίας, SWT: συσταλτική πάχυνση του τοιχώματος  
Το LVEF, LVEDV και η τοιχωματική κινητικότητα εκτιμήθηκαν με MRI, SPECT και ηχοκαρδιογράφημα. (+):<5%, (++)5-10%, (+++):10-15% αύξηση σε σχέση με τους μάρτυρες. Το μέγεθος του εμφράκτου και η SWT μετρήθηκαν με MRI. Η αιμάτωση και η βιωσιμότητα της εμφραγματικής ζώνης εκτιμήθηκαν με SPECT/PET.

Τα ποικίλα αποτελέσματα των τρεχουσών ερευνών μπορούν να αποδοθούν σε διάφορους παράγοντες (χρήση ακατάλληλων κυττάρων, αναποτελεσματική χορήγηση, ελλιπής διαφοροποίηση ή και επιβίωση των κυττάρων). Οι όποιες **θετικές επιδράσεις** είναι περισσότερο στατιστικές και λιγότερο κλινικές και μπορούν να αποδοθούν σε:  
■ παρακρινικές δράσεις  
■ αγγειογενετικές δράσεις  
■ κυτταρικές συντήξεις  
■ παθητικά μηχανικά φαινόμενα  
■ ενδογενή απάντηση των καρδιακών βλαστοκυττάρων (CSC)  
Δεν υπάρχει ένδειξη άμεσης in vivo μετατροπής των βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών σε οποιοδήποτε κυτταρική σειρά της καρδιάς.

## Κυριότερες αναφορές

- Wei H M, Wong P, Hsu L F, Shim W. Human bone marrow-derived adult stem cells for post-myocardial infarction cardiac repair: current status and future directions. Singapore Med J 2009;50(10): 935
- Joggerst S, Hatzopoulos A. Stem cell therapy for cardiac repair: benefits and barriers. Expert Rev Mol Med 2009;11(20):1-19
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. N Engl J Med 2001;344:1750-7
- Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. Circ Res 2004;95:9-20
- Stamm C, Westphal B, Klein HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. Lancet 2003; 361:45-46
- Chen S, Fang W, 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
- Kovacic J, Macdonald P, Feneley M, Muller D, Freund J, Dodds A, Milliken S, Tao H, Itescu S, Moore J, Ma D, Graham R: Safety and efficacy of consecutive cycles of granulocyte-colony stimulating factor, and an intracoronary CD133+ cell infusion in patients with chronic refractory ischemic heart disease: the G-CSF in angina patients with IHD to stimulate neovascularization (GAIN I) trial. Am Heart J 2008;156:954-963

