

PREHĽAD KLINICKÝCH SKÚSENOSTÍ S BUNKOVOU LIEČBOU SRDCOVÉHO ZLYHANIA A INFARKTU MYOKARDU

Juraj Fabián, Eva Goncalvesová

Transplantačné oddelenie, Slovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

Srdcové zlyhávanie a pokročilá koronárna choroba je pre hrozivú incidenciu, prevalenciu a predovšetkým zlú prognózu v centre pozornosti mnohých experimentálnych a klinických výskumov. Zásadné zlepšenie prognózy a kvality života týchto chorých, možno očakávať len od metód, ktoré rozhodujúcim spôsobom ovplyvnia podstatu chronického srdcového zlyhania. Tou je strata funkčných kardiomyocytov. Jedným z takýchto liečebných prístupov je transplantácia buniek. Autori podávajú prehľad o celulárnych transplantáciách ako perspektíve liečby ireverzibilných poškodení myokardu. Sústreďujú sa predovšetkým na doterajšie klinické skúsenosti s touto liečbou. V závere formulujú svoje predstavy o najbližších cieľoch vlastného klinického výskumu v tejto oblasti.

Kľúčové slová: celulárna kardiomyoplastika, zárodočné bunky, klinické skúsenosti.

CLINICAL EXPERIENCES WITH CELLULAR THERAPY OF HEART FAILURE AND MYOCARDIAL INFARCTION

Due to its ominous incidence, prevalence, and particularly for its poor prognosis, heart failure and advanced coronary artery disease stand in the centre of interest of many experimental and clinical researches. A substantial improvement of prognosis of patients with advanced systolic heart failure can be achieved only using therapeutic methods that have a decisive impact on the essence of chronic heart failure which is the loss of functioning cardiomyocytes. Cellular transplantation represents one of these approaches. The authors bring a short overview of cellular transplantation as a treatment prospect for the irreversible myocardial lesions. In particular, they focus on the current clinical experience with this treatment. In the conclusion authors briefly comment their idea on the nearest aims of their own clinical research in this field.

Key words: cellular transplantation, stem cells, clinical experience.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:70–73

Úvod

Prevalencia, mortalita a morbidita srdcového zlyhania (SZ), pokročilej koronárnej choroby a infarktu myokardu je aj napriek nepopierateľným úspechom konzervatívnej, intervenčnej a chirurgickej liečby stále vysoká. Zvlášť nepriaznivé epidemiologické trendy má SZ. Neprekvapuje preto, že sa hľadajú stále nové cesty jeho prevencie a liečby.

V ostatnom čase sú veľmi intenzívne snahy o regeneráciu a rekonštrukciu myokardu transplantáciou rôznych druhov bunkových elementov. Pre tento liečebný prístup sa ujal názov celulárna kardiomyoplastika. Teoretická podstata takejto liečby spočíva v schopnosti prenesených buniek proliferovať a diferencovať do morfológicky aj funkčne hodnotných integrovaných kardiomyocytov a vaskularizovať ischemické časti myokardu.

Z hľadiska perspektívnej klinickej indikácie takých postupov sa výskum sústreďuje na dve oblasti. Prvou je liečba pokročilých foriem srdcového zlyhania repopuláciou jazvovitého tkaniva bunkovými elementami, ktoré majú diferencovať na nový funkčný myokard a zabezpečiť tiež neovaskularizáciu viabilného, konvenčným spôsobom nerevaskularizovateľného myokardu. Druhým smerom je aplikácia buniek vo včasnej

fáze po vzniku infarktu myokardu a jeho reperfúzne liečbe s predstavou regenerácie infarktového lôžiska^(1,2).

Problematicke celulárnej kardiomyoplastiky sa venuje veľká pozornosť, odrazom čoho je veľké množstvo experimentov in vitro aj in vivo. Týmto otázkam sme sa venovali už skôr⁽³⁾. V tomto prehľade sa sústreďujeme predovšetkým na klinické skúsenosti s touto nádejnou liečbou. Výsledky a závery početných zásadných experimentálnych pozorovaní sú spomínané rámcovo.

Myoblasty kostrového svalstva

Otázka transplantácie myoblastov je experimentálne pomerne dobre rozpracovaná^(4,5,6). Regenerácia myokardu myoblastami kostrového svalstva je už niekoľko rokov predmetom aj klinických skúšok. P. Menasché et al.⁽⁷⁾ publikovali správu o úspešnej implantácii myoblastov u 72-ročného muža. Do jazvovitého tkaniva na spodnej stene myokardu, ktoré bolo akinetické a neviabilné injikoval pri chirurgickej rekonštrukcii koronárnych tepien myoblasty kostrového svalstva. Niekoľko týždňov po výkone sa časť predtým afunkčného myokardu, do ktorej sa aplikovali myoblasty, začala kontrahovať a zaznamenala sa metabolická aktivita zodpovedajúca funk-

ným myocytom. Rovnakí autori⁽⁸⁾ nedávno zverejnili výsledky prvej fázy klinického skúšania autológnej transplantácie skeletálnych myoblastov u chorých s pokročilou ischemickou kardiomyopatiou. Primárnym cieľom tejto štúdie bola uskutočniteľnosť a bezpečnosť výkonu. Vybralo sa desať pacientov, ktorí mali starý infarkt myokardu (IM), a u ktorých bola indikovaná chirurgická revaskularizácia oblasti mimo predchádzajúceho IM. Pacientom sa urobila biopsia zo svalov stehna a izolovali sa myoblasty. Tieto sa po expanzii in vitro injikovali počas operácie priamo do oblasti infarktu. Jeden z desiatich pacientov zomrel náhle bez súvislosti s výkonom. Z deviatich ostatných pacientov sa u štyroch objavila monomorfna komorová tachykardia a následne bol implantovaný kardioverter defibrilátor. Súvislosť medzi transplantáciou myoblastov a pozorovanými komorovými dysrytmiami nemožno s istotou potvrdiť, pre malý počet pacientov a chýbanie kontrolnej skupiny.

Interpretáciu zmien ukazovateľov funkcie sťažuje predovšetkým pridružená chirurgická revaskularizácia, v priebehu ktorej sa robila transplantácia myoblastov. Hodnotením zmien regionálnej funkcie sa však zistilo zlepšenie kontraktility 14 z 22 nerevaskularizovaných segmentoch myokardu.

Mechanismus, ktorým dochádza k zlepšeniu regionálnej funkcie nie je jasný, pretože myofibrily vytvorené z implantovaných myoblastov netvorí junkcie, ktoré umožňujú synchronizované elektromechanické spojenie s okolitými kardiomyocytmi. Jedným zo špekulatívnych vysvetlení je, že podnetom ku kontrakcii sú mechanické a nie elektrické stimuly⁽¹⁰⁾.

Nedávno bol publikovaný prvý histologický dôkaz o prežívaní autológnych myoblastov v myokarde⁽¹¹⁾. Trom pacientom s ischemickou kardiomyopatiou, podali súčasne s implantáciou podporného systému ľavej komory do oblasti prednej steny ľavej komory myoblasty priechne pruhovalých svalov. Podporný systém sa implantoval ako premostenie k transplantácii srdca. Po transplantácii sa histologicky skúmalo explantované srdce príjemcu. V ťažko fibrotickom pôvodnom myokarde prežívali skeletálne myoblasty diferencované do zreých myofibril.

Na zjazde Európskej kardiologickej spoločnosti vo Viedni (2003) P. Menasché et al.⁽¹¹⁾ predniesli výsledky pozorovania celkom 70 pacientov liečených doteraz touto metódou. Na ich základe P. Menasché formuloval niekoľko zásadných predstáv. Predpokladá, že myoblasty kostrového svalstva sa integrujú v myokarde príjemcu a prežívajú dlhodobo. Nediferencujú však do kardiomyocytov a nevytvárajú elektrické spojenia. Plánuje sa fáza II. klinického skúšania (MAGIC), v ktorej budú pacienti randomizovaní na tých, kde sa budú do myokardu injekčne aplikovať skeletálne myoblasty a v druhom ramene placebo. Pretože doterajšie údaje svedčia pre arytmogénny potenciál výkonu, všetkým pacientom sa implantuje kardioverter-defibrilátor.

Klinické skúsenosti s aplikáciou myoblastov kostrového svalstva do neviabilného tkaniva jazvy po IM majú aj ďalší autori. Siminiak T. a spol.⁽¹²⁾ aplikovali u 10 pacientov do akinetickej zóny myokardu myoblasty počas koronárnej rekonštrukcie. U všetkých zaznamenali významné zvýšenie regionálnej kontraktility. Udržujúce sa komorové tachykardie sa objavili u štyroch.

Zárodokné bunky

Zárodokné bunky (stem cells) sú nezrelé, nediferencované tkanivové prekursor. Ich základnými vlastnosťami je schopnosť sebaobnovy a diferencácie do rôznych fenotypov na základe stimulov z okolitého prostredia. Môžu pochádzať z embryí alebo z kostnej drene.

Embryonálne zárodokné bunky sa dajú získať z blastocysty. Experimentálne štúdie ukázali, že sú schopné diferencácie do kardiomyocytov⁽¹³⁾. Použitie týchto elementov v klinickej praxi naráža predovšetkým na

problémy etické a imunologické. Podobne ako pri iných alogénnych transplantáciách hrozí rejekcia a bola by potrebná imunosupresia. Sú tiež obavy z možnosti malígnej transformácie buniek embryonálneho pôvodu. Zistilo sa, že kardiomyocyty z embryonálnych zárodokných buniek majú arytmogénny potenciál⁽¹⁴⁾.

Ďalším, v súčasnosti podstatne prijateľnejším zdrojom buniek s podobným potenciálom sú zárodokné bunky kostnej drene (hemopoetické a mezenchýmové).

Quaini et al.⁽¹⁵⁾ odhalil, že značná časť myocytov a buniek vaskulatury transplantovaného srdca pochádza od príjemcu. Zistil, že v myokarde štepov od darcov ženského pohlavia, ktoré boli transplantované mužským príjemcom 14–20 % myocytov, endotelových buniek a buniek hladnej svaloviny obsahuje chromozóm Y. To znamená, že tieto bunky pochádzajú od príjemcu. Zdá sa, že kolonizácia štepu bunkami príjemcu nastáva veľmi skoro po transplantácii, a že zdrojom migrujúcich buniek sú zárodokné bunky kostnej drene. Signálom je pravdepodobne ischemicko reperfúzne poškodenie štepu. Toto pozorovanie potvrdili aj iní autori^(16, 17), ale nie všetci⁽¹⁸⁾. Stále nie je zodpovedaná otázka, či bunky v jadrách ktorých sa dokazuje chromozóm sú kardiomyocyty, podporné bunky alebo bunky infiltrujúce transplantát zvlášť pri rejekcii.

Koncept schopnosti čiastočnej regenerácie poškodených tkanív z „vlastných“ zdrojov podporujú aj experimenty, ktoré ukázali, že mobilizované bunky kostnej drene sa zúčastňujú na regenerácii srdca po infarkte myokardu a zlepšujú jeho funkciu⁽¹⁹⁾.

Zásadným objavom v tejto oblasti bolo, že sa v experimentálnych podmienkach in vitro podarilo zo zárodokných buniek strómy kostnej drene (mezenchýmové kmeňové bunky) izolovať a kultivovať spontánne sa kontrahujúce elementy podobné kardiomyocytom⁽²⁰⁾.

Bandorf et al.⁽²¹⁾ nedávno dokázali aj transdiferenciačný potenciál endotelových progenitorových buniek. Endotelové progenitorové bunky kultivované s kardiomyocytmi postupne nadobudli morfológický aj imunocytochemický charakter kardiomyocytov.

Tieto a podobné práce sú základom pre koncept celulónej kardiomyoplastiky použitím kmeňových buniek kostnej drene. Výhodou týchto buniek je, že sa dajú jednoducho získať, možno ich kultivovať a množiť in vivo čím sa dosiahne ich dostatočný počet. V neposlednom rade majú autológny pôvod, odpadá teda problém imunosupresie. Aktuálne nie sú ani etické otázky, ktoré znemožňujú prácu s embryonálnymi zárodoknými bunkami.

V početných pokusoch na rôznych experimentálnych modeloch (myši, potkany, prasatá) sa ukázalo, že po injekčnom podaní mezen-

chýmových buniek kostnej drene, expandovaných in vitro, do zóny infarktu myokardu dochádza k ich uhniesdeniu, diferencácii do kontraktilných elementov a súčasne k neoangiogenéze aj tvorbe podporného väziva (obrázok 1)^(22, 23, 24, 25). Podobné výsledky sa dosiahli aj po aplikácii mezenchýmových buniek do koronárnych tepien, aorty alebo dutiny ľavej komory^(26, 27).

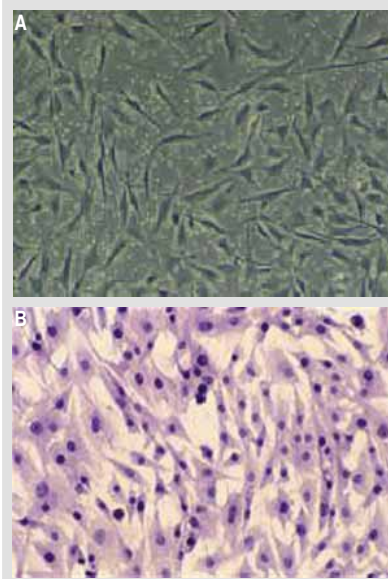
V jednej z priekopníckych prác Kocher et al. (2001)⁽²⁸⁾ použili ľudské zárodokné bunky kostnej drene s fenotypickými charakteristikami angioblastov a aplikovali ich intrakoronárne. V poškodenom myokarde došlo v porovnaní s kontrolnou skupinou k neoangiogenéze a revaskularizácii, ďalej ku zmenšeniu ložiska infarktu a zlepšeniu funkcie srdca.

Klinické použitie zárodokných buniek kostnej drene

Klinické skúsenosti s celulónej kardiomyoplastikou so zárodoknými bunkami kostnej drene sú ojedinelé.

BE Stauer et al.⁽²⁹⁾ publikovali skúsenosti s intrakoronárnym podaním mononukleárných buniek kostnej drene chorým po akútnom IM. Desiatim pacientom v priemere 7 dní po akútnom IM sa robila perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) artérie zásobujúcej infarktové ložisko. Počas PCI sa opakovane injikovali do koronárnej artérie za stenózu mononukleárne bunky kostnej drene získané aspiráciou a kultiváciou deň pred PCI. Kontrolnú skupinu tvorilo 10 porovnateľných pacientov, u ktorých sa po IM vykonala „len“ PCI. Po troch mesiacoch bolo v skupine s bunkovou liečbou významne menšie ložisko infarktu, zvýšená kontraktilita aj perfúzia v infarktovej oblasti a menší objem ľavej komory na konci systoly.

Obrázok 1. Zárodokné mezenchýmové bunky v kultúre. A natívne, B farbené



Podobné zkušenosti publikovali aj iñ autori. Assmus et al.⁽³⁰⁾ aplikovali zárodočné bunky 20 pacientom v priemere 4 dni po AIM. Tento bol v akútnej fáze riešený implantáciou stentu. Suspenzia buniek sa injikovala distálne za stentom. U deviatich získali progenitorové bunky separáciou z periférnej krvi a následnou kultiváciou. V absolútnej prevahe boli elementy s charakteristikami endotelových prekursorov. U 11 použili heterogénnu populáciu mononukleárných buniek získaných aspiráciou drene z bedrovej kosti. Po štyroch mesiacoch sa zistilo evidentné zlepšenie regionálnej kontraktility aj koronárnej prietokovej rezervy. Nezaznamenali sa rozdiely v závislosti od typu použitých buniek. Autori z tejto skupiny⁽³¹⁾ nedávno prezentovali výsledky hodnotenia zmien koronárnej prietokovej rezervy po intrakoronárnej aplikácii zárodočných buniek. Päť dní po perkutánnej koronárnej intervencii (stent) pre akútny IM podali intrakoronárne 28 pacientom endotelové progenitorové bunky a 28 mononukleárne bunky kostnej drene. Po štyroch mesiacoch u žijúcich chorých bez resťenózy (n = 32) hodnotili koronárnu prietokovú rezervu. Zaznamenali normalizáciu prietokovej rezervy v infarktovej tepne (v porovnaní s referenčnou tepnou) a predĺženie diastolického deceleračného času. Nezistili rozdiely v sledovaných parametroch pri ich hodnotení s ohľadom na typ použitých buniek.

Účinok intrakoronárnej aplikácie mononukleárných buniek kostnej drene po IM skúmal aj Figulla a spol.⁽³²⁾ Bunky podali šiestim pacientom 5–6 dní po IM do tepny, ktorá bola predtým v akútnej fáze rekanalizovaná a piatim pacientom s chronickým IM a priechnou infarktovou artériou. Ani v jednej skupine nezistili zlepšenie regionálnej funkcie alebo koronárnej prietokovej rezervy.

Fuchs a spol.⁽³³⁾ použili bunky kostnej drene u pacientov s chronickou koronárnou chorobou. Vybrali 10 pacientov s refraktérnou anginou pectoris s nerekonštruovateľnou koronárnou chorobou a viabilným myokardom. U každého z nich injikovali do predtým zadefinovanej zóny ischémie, špeciálnym katetrom s použitím elektromechanického mapovania transendokardiálne 12 miniinjekcií čerstvo aspirovaných nefrakcionovaných buniek kostnej drene. Zaznamenalo sa zníženie intenzity anginózných ťažkostí, zlepšenie perfúzie v oblastiach, do ktorých boli bunky podané.

Podobne Tse a spol.⁽³⁴⁾ podobným spôsobom podali mononukleárne bunky kostnej drene do hypoperfundovaných oblastí myokardu pacientov so stabilnou refraktérnou anginou pectoris a dobrou globálnou systolickou funkciou. Po troch mesiacoch sa zmenšil počet záchvatov AP, potreba nitroglycerínu. Vyšetrenia

magnetickou rezonanciou potvrdili zlepšenie regionálnej kontraktility.

Prvé klinické zkušenosti sú aj s aplikáciou zárodočných buniek kostnej drene u chorých s ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory a kandidátov transplantácie srdca⁽³⁵⁾. Autori 14 pacientom so srdcovým zlyhaním na podklade nerekonštruovateľnej koronárnej choroby injikovali špeciálne injekčným katetrom, mononukleárne bunky kostnej drene transendokardiálne z dutiny ľavej komory. U každého pacienta sa do hypoperfundovanej zóny myokardu ľavej komory aplikovalo 15 mikroinjekcií a priemerne 25×10^6 buniek. Sedem pacientov tvorilo kontrolnú skupinu. Po štyroch mesiacoch sa u liečených pacientov zistilo signifikantné zvýšenie ejekčnej frakcie aj kinetiky v oblastiach aplikácie buniek. Došlo tiež k reverzii remodelácie, čo sa prejavilo zmenšením objemu ľavej komory na konci systoly. Dohman et al.⁽³⁶⁾ referovali o piatich pacientoch s koronárnou chorobou zaradených na čakaciu listinu na transplantáciu srdca. Každý z nich dostal 15 transendokardiálnych mikroinjekcií mononukleárných buniek kostnej drene. Po ôsmich týždňoch nedošlo k zmene ejekčnej frakcie ľavej komory, zmenšili sa však kľudové perfúzne defekty v ľavej komore. Nevyskytli sa žiadne komplikácie.

Stamm a spol.⁽³⁷⁾ podali intramyokardiálne do akinetickej oblasti prekonaného infarktu pri chirurgickej revaskularizácii ostatných častí myokardu špecifickú frakciu mononukleárných buniek s angiogénnym potenciálom (AC 133+ CD34-). Zistili len minimálny efekt na regionál-

nu kontraktilitu, kľudová regionálna perfúzia sa však výrazne zlepšila.

Prvoradých cieľom všetkých opísaných prác bolo overiť realizovateľnosť a bezpečnosť týchto metód u pacientov s rôznymi formami koronárnej choroby a srdcovým zlyhaním. V žiadnej z opísaných prác neboli zaznamenané nepriaznivé vedľajšie účinky resp. komplikácie výkonov.

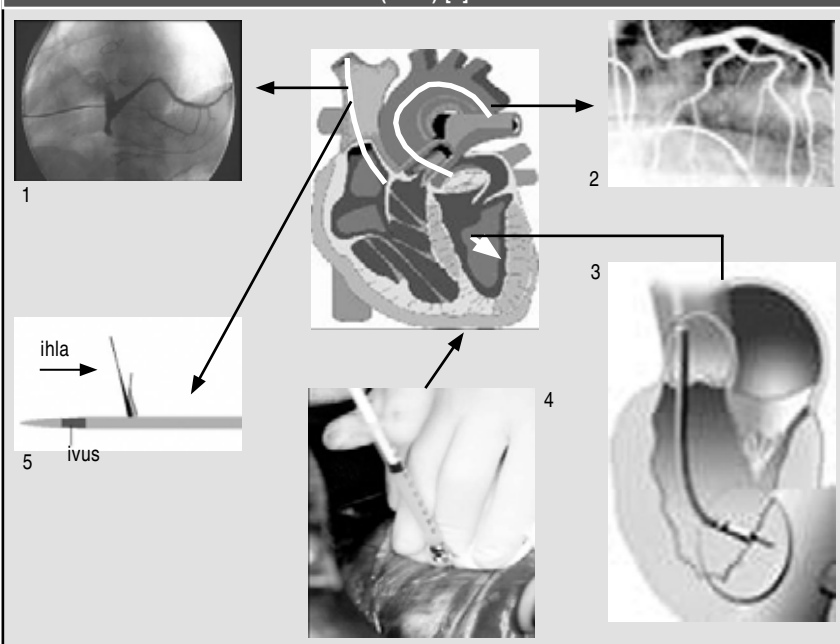
Jednou z pragmatických otázok, ktorá je zásadná pre klinické použitie bunkovej liečby je otázka optimálnej aplikačnej cesty (obrázok 2). V súčasnosti pripadajú do úvahy štyri spôsoby.

Priame intramyokardiálne, transepikardiálne podanie je možné ak sa plánuje chirurgický výkon. Výhodou je predovšetkým priama kontrola zrakom, nevýhodou potreba otvorenej intervencie.

Najbezpečnejšie a najjednoduchšie je podanie buniek intrakoronárne. Výhodou je, že bunky takto možno aplikovať cieľne do vybraných oblastí koronárneho riečiska. Problémom môže byť udržanie buniek v kapilárach dosť dlho na to, aby prenikli do okolitého tkaniva. Tento prístup nie je vhodný pre aplikáciu väčších buniek (napr. myoblastov) s ohľadom na možné mikroembolizácie. Inou možnou formou intravaskulárnej aplikácie je instilácia do koronárneho sinusu s jeho následnou krátkou oklúziou^(38, 39, 40).

Ďalšími možnosťami intramyokardiálnej aplikácie je transendokardiálne podanie špeciálnym injekčným katetrom z dutiny ľavej komory alebo injekcie do myokardu injekčným katetrom zavedeným do koronárneho sinusu

Obrázok 2. Klinické spôsoby transplantácie buniek. Intravenózne do sinus coronarius [1] intrakoronárne [2], intramyokardiálne transendokardiálne z dutiny ľavej komory špeciálne modifikovaným injekčným katetrom [3], intramyokardiálne pri otvorenom chirurgickom výkone [4], intramyokardiálne cez sinus koronarius špeciálne upraveným injekčným katetrom pod kontrolou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) [5]



pod kontrolou intravaskulárneho ultrazvuku. Posledné dve metódy majú všetky výhody perkutánných intervencií, ich použitie je však obmedzené na ojedinelé pracoviská a považuje sa za experimentálne^(41, 42).

Transplantácie buniek môžu byť revolučnou zmenou v liečbe ochorení srdca. Po prvýkrát sa ukazuje reálna príležitosť nie „len“ rekonštruovať či nahrádzať pôvodné tkanivá, alebo orgány, či už od iných jednotlivcov alebo umelými náhradami, ale vytvárať nové, prirodzené a organizmu vlastné a funkčné štruktúry.

Vo svetle doterajších poznatkov sa zdá, že celulórne transplantácie môžu byť reálnym

východiskom pre liečbu niektorých ochorení srdca, ktoré odolávajú všetkým snahám o ich priaznivé ovplyvnenie.

V súčasnosti sú prvé klinické aplikácie najpriateľnejšie u chorých so zlou krátkodobou prognózou, u ktorých sú vyčerpané dostupné konvenčné liečebné postupy a konečné riešenie transplantáciou srdca je nemožné, alebo je, nech už z akýchkoľvek dôvodov, v nedohľadne. Na druhej strane treba počítať s tým, že práve u týchto pacientov s ťažkým poškodením myokardu môže mať celulórna kardiomyoplastika problematický účinok.

Na základe dostupnej odbornej literatúry, konzultačných rozhovoroch s príslušnými odborníkmi, dlhodobých skúseností s refraktérnym srdcovým zlyhávaním sme v spolupráci s oddelením Transplantácie kostnej drene Národného onkologického ústavu v Bratislave začali vytvárať podmienky na klinickú realizáciu celulórne kardiomyoplastiky. V iniciálnom období sa chceme sústrediť na intrakoronárne podanie in vitro expandovaných autológnych mezenchýmových kmeňových buniek u chorých so srdcovým zlyhávaním na podklade nerekonštruovateľnej koronárnej choroby.

Literatúra

- Hassink RJ, de la Riviere AB, Mummery CL et al. Transplantation of cells for Cardiac repair J Am Coll Cardiol 2003; 41 (5):711–717.
- Körbling M, Estrov Z. Adult Stem Cells for Tissue Repair – A New Therapeutic Concept? N Engl J Med 2003; 349 (6): 570–582.
- Goncalvesová E, Lakota J, Fridrich V, Fabián J. Celulórna transplantácia. Reálne východisko alebo únik z reality? Cardiol 2004; 13 (2): 100–106.
- ElOakley RM, Ooi OC, Bongso A, et al. Myocyte Transplantation fo Myocardial Repair: A Few Good Cells Can Mend a Broken Heart. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1724–1733.
- Minami E, Reinecke H, Murry CE, et al. Skeletal Muscle Meets Cardiac Muscle. Friends or Foes? J Am Coll Cardiol, 2003; 41, 7: 1084–1086.
- Taylor DA, Atkins AY, Hungspreugs P, et al. Regenerating functional myocardium: Improved performance after skeletal myoblast transplantation. Nature medicine, 1998; 4 (8): 929–933.
- Menasché P, Hagere AA, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. Lancet 2001; 357: 279–280.
- Menasché P, Hagere A, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1078–1083.
- Scorsin M, Souza LCG. Cellular Transplantation for the Treatment of Heart Failure. State of the Art. Arq Bras Cardiol 2001; 77: 103–106.
- Pagani FD, DerSimonian H, Yawadzka A, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to infarcted human myocardium: Histological analysis of cell survival and differentiation. J Heart Lung Transplant 2003; 22(15): S78.
- P Menasché: safety and feasibility of myoblast transplantation. ESC Congress News, 02. 09. 2003.
- Siminiak T, Kalawski R, Fisz D, et al. Autologous myoblasts in the treatment of patients with postinfarction heart failure. Europ J Heart Failure 2003; Suppl. 2 (1): 137.
- Li RK, Zau TM, Weisel RD, et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. An Thorac Surg 1996; 62: 654–660.
- Zhang ZM, Hartzell C, Narlow M, et al. Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Demonstrate Arrhythmic Potential. Circ 2002; 106: 11294–1299.
- Quanini F, Urbaneck K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart N Engl J Med, 2002; 346: 5–15.
- Muller P, Pfeiffer P, Seelan U, et al. Non-cardiac cells in human transplanted hearts rebuild cardiomyocytes. Eur Heart J, 2002; 4, suppl.: 379.
- Deb A, Wang S, Skeldin KA, et al. Bone Marrow-Derived Cardiomyocytes are present in Adult Human Heart, Circ 2003; 107: 1247–1250.
- Taylor DA, Hruban R, Rodriguez ER, et al. Cardiac Chimerism as a Mechanism for Self-repair. Does It Happen and If So to What Degree? Circ, 2002; 106: 2–4.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al.: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature, 2001; 410: 701–705.
- Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. J Clin Invest 1999;103: 697–705.
- Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of Blood-Derived Human Adult Endothelial Progenitor Cells Into Functionally Active Cardiomyocytes. Circ 2003; 107:1024–1032.
- Wang JS, Shum-tim D, Galipeau J, et al. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 999–1006.
- Shake JG, Gruber PJ, William A, Baumgartner, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1919–1926.
- Yau TM, Tomita S, Weisel RD, et al. Beneficial Effect of Autologous Cell Transplantation on Infarcted Heart Function: Comparison Between Bone Marrow Stromal Cells and Heart Cells. Ann Thorac Surg 2003; 75: 169–177.
- Tomita S, Mickle DA, Weisel RD, et al. Myogenesis, and angiogenesis following autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation improved heart function. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 963–971.
- Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Differentiate to Cardiomyocyte Phenotype in the Adult Murine Heart. Circ 2002; 105: 93–98.
- Wang JS, Shum-Tim D, Chedrawy E, et al. The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: Pathophysiologic and therapeutic implications. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 699–705.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nature medicine, 2001; 7: 430–436.
- Stauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of Infarcted Myocardium by Autologous Intracoronary Mononuclear Bone Marrow cell Transplantation in Humans. Circ 2002; 106: 19123–1918.
- Assmus B, Schächinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction, Circ 2002; 106: 3009–3017.
- Schächinger V, Assmus B, Lehman R, et al. Improvement of coronary flow reserve following intracoronary stem cell. Eur Heart J, 2003; suppl F, abstr. P1192.
- Figulla HR, Richartz BM, Kuthe F, et al. Autologous bone marrow cells for the regeneration of infarcted myocardium in patients. Eur Heart J, 2003; suppl F, abstr. P1193.
- Fuchs S, Sattler LF, Kornowski R, et al. Catheter-Based Autologous Bone Marrow Myocardial Injection in No-Option Patients With Advanced Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol, 2003; 41: 1721–1724.
- Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by autologous bone marrow mononuclear cell implantation. Lancet 2003; 361: 47–48.
- Perin EC, Dohman HFR, Borojevic R, et al. Transendocardial, Autologous Bone Marrow Cell transplantation for Severe, Chronic Ischemic Heart Failure, Circ 2003; 107: 2294–2302.
- Dohman HF, Perin E, Barroso E, et al. Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone marrow derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. Eur Heart J, 2003; suppl F, abstr. P3238.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. Lancet, 2003; 361: 45–46.
- Suzuki K, Murtuza B, Suzuki N, et al. Intracoronary Infusion of Skeletal Myoblasts Improves Cardiac Function in Doxorubicin-Induced Heart Failure. Circ 2001; 104 (suppl): I–213–I217.
- Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT, et al. Efficiency of retrograde intracoronary infusion for cell transplantation to the heart. J Heart Lung Transplant 2003; 22 (15): S126.
- Vicario J, Piva J, Pierini A, et al. Transcoronary sinus delivery of autologous bone marrow and angiogenesis in pig model with myocardial injury. Cardiovasc radiat Med 2002; 3 (2): 91–94.
- Perin EC, Yong-Jian G, Willerson JT. Adult Stem Cell Therapy in Perspective. Circ 2003; 107: 935–938.
- Thompson CA, Nasser BA, Makower J, et al. Percutaneous Transvenous Cellular Cardiomyoplasty. A Novel Nonsurgical Approach for Myocardial Cell Transplantation. J Am Coll Cardiol, 2003; 41: 1964–1971.