

Bölüm 8

KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE DOKU YENİLENMESİ VE KÖK HÜCRELER

Mehmet Koray ADALI¹
Samet YILMAZ²

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar ciddi ve küresel bir halk sağlığı sorunudur. Amerikan Kalp Cemiyesi'nin raporunda kardiyovasküler hastalıkların yıllık 17 milyondan fazla ölüme yol açtığı, 2030 yılına gelindiğinde bu oranının 23 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir (1). Farmakolojik ve girişimsel tedavi seçeneklerinde önemli ilerlemelere rağmen kalp hastalıklarının uzun dönem prognozu kötüdür (2, 3). Mevcut terapötik yaklaşımlar semptomları iyileştirmekte ve adverse kardiyak remodelingi azaltmaktadır, ancak irreversibl kardiyak doku kaybını önlemede yetersizdir.

Farklılaşmasını tamamlamış, post-mitotik bir organ olarak kabul edilen kalbin, son 20 yılda kök hücre alanındaki ilerlemeler sonucu kardiyak miyositlere ait kök hücrelerin de bulunmasıyla, kendini yenileyebilme kapasitesinin olduğu anlaşılmıştır (4, 5). Kalp dışı nedenlerle ölmüş, 20-100 yaş aralığındaki hastaların kalplerinde Karbon-14 metodu ile yapılan bir çalışmada miyosit kompartmanının kadınlarda 15, erkeklerde 11 defa yenilediği gösterilmiştir (6). Fizyolojik olarak yeterli olan bu yenilenme, kardiyak hasar sonrası yetersiz kalmaktadır. Kök hücre ve kardiyak yenilenme ile ilgili akut miyokard infarktüsü (AMI), iskemik kalp yetersizliği, refrakter anjina, non-iskemik kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı ve inme hastalarında yapılan klinik çalışmaların bazıları olumlu sonuçlanmakta ve gelecek için umut vaat etmektedir (7).

1. Kardiyak Doku Yenilenmesinde Kullanılan Kök Hücreler ve Etki mekanizmaları

Kök hücreler, bölünebilen, özelleşmemiş ve ihtiyaç halinde vücutta herhangi bir hücre türüne dönüşebilen hücrelerdir. 3 ana gruba ayrılırlar: Totipotent, pluripotent ve multipotent kök hücreler (8). Totipotent kök hücrelerin tipik örneği zigottur. Pluripotent kök hücreler ise blastosist aşamasında olan ve her üç germ yaprağına farklılaşabilen hücrelerdir. Multipotent kök hücreler, embriyonik gelişimin ileri safhasında olup özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilir ve erişkin kök hücrelerine dönüşebilirler (9).

Kalp hastalıklarının hücre temelli tedavisinde test edilen ilk klinik çalışmalarda otolog tüm kemik iliği, iskelet miyoblastları (İM) ve mezenkimal kök hücreler kullanılmıştır. İkinci dalga tedavi yaklaşımlarında, çoğu halen süren çalışmalarda incelenen, kardiyak kök hücreler, mezenkimal prekürsör hücreler ve hücre kombinasyonları kullanılmaktadır (10).

Kalpten izole edilen, çeşitli moleküler ve fonksiyonel özelliklere sahip hücrelere kardiyak kök hücreler (KKH) denmektedir. Embriyonik fetal kalpte bulunan KKH'ler Isl1⁺, erişkin kalpte bulunanlar ise c-kit⁺ olarak adlandırılır. Bu hücreler kültürde kendini yenileyebilen ve endotelial ve mezenkimal hücrelere dönüşebilen hücrelerdir, belirli durumlar haricinde sınırlı kapasitede kardiyomiyositlere dönüşürler (11, 12). Çeşitli büyüme

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, korayadali@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, sametyilmazmd@gmail.com

MRG ile incelenmiş ve enjeksiyon yapılan hastalarda skar dokusunun daha az olduğu görülmüştür. Ancak EF'de anlamlı bir fark izlenmemiştir. Allojenik KKH ile yapılan ALLSTAR ve CAREMI çalışmalarında ise anlamlı bir fayda izlenmemiştir (54, 55).

KKH ile yapılan çalışmalardaki başarısızlık ise hücre tiplerinin görevlerinin tam olarak bilinmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Örneğin c-kit⁺ hücrelerin rolü veya atriyal apendiksten alınan bir hücrenin ventriküle enjekte edilmesi sonucu diferansiyasyon kabiliyeti bilinmemektedir. Bu sebeple uygun KKH seçimi ve ortama uygun diferansiyasyon ya da büyüme faktörlerinin konulması istenilen hücreye farklılaşmayı daha olanağlı hale getirebilir.

SONUÇ

Kök hücreler ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça farklı sonuçlar içermektedir. Net klinik faydanın olup olmadığı günümüzde halen belirsizdir. Sayısız kök hücrenin olması, sayısız uygulama yolu olması ve çalışmalarının farklı dizayn edilmeleri bu alanda ilerlemeye engel olmaktadır. Bu durumun farkına varan Avrupa Kalp Cemiyeti 2016 yılında bir uzlaşma raporu yayınlamıştır (56). Bu rapora göre çalışmalarda sadece sonuca odaklanılmaması gerektiği çalışmanın hipotezinden çalışmanın planlanmasına kadar her ayrıntının belirli bir standart çerçevesinde yapılmasına yönelik tavsiyelerde bulunmuştur.

Gelecekte ise viral gen terapileri, 3 boyutlu yazıcılar ile kardiyak iskeletin tasarlanması ve üzerine *in vitro* kardiyak hücrelerin yerleştirilmesi gibi daha heyecan verici çalışmalar bizleri beklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak rejenerasyon, kök hücre, kardiyomyopati

KAYNAKÇA

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. (American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association 2017 [updated Mar 75408160]. e146-e603]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122885>.
- Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, et al. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2):176-84.
- Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, et al. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J.* 2007;28(9):1128-34.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;324(5923):98-102.
- Leri A, Kajstura J, Anversa P. Role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: a paradigm shift in human myocardial biology. *Circ Res.* 2011;109(8):941-61.
- Kajstura J, Gurusamy N, Ogorek B, et al. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res.* 2010;107(11):1374-86.
- Fernandez-Aviles F, Sanz-Ruiz R, Climent AM, et al. Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. *Eur Heart J.* 2017;38(33):2532-46.
- Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell.* 2000;100(1):157-68.
- Tekinalp M, Tokaç M. Akut koroner sendromlarda kök hücre tedavisi. *Türkiye Klinikleri, J Cardiol-Special Topics.* 2011;4(3):66-74.
- Hajjar RJ, Hare J.M. Cardiovascular Regeneration and Gene Therapy. In: Mann D, Zipes, DP, Libby, P, Bonow RO, Braunwald E., editor. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 601-10.
- Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2011;378(9806):1847-57.
- Messina E, De Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res.* 2004;95(9):911-21.
- Baker M. Stem cells by any other name. *Nature.* 2007;449(7161):389.
- Mauritz C, Schwanke K, Reppel M, et al. Generation of functional murine cardiac myocytes from induced pluripotent stem cells. *Circulation.* 2008;118(5):507-17.
- Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature.* 2005;433(7026):647-53.
- Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, et al. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J.* 2007;21(7):1345-57.
- Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2005;7(5):393-5.
- Keating A. Mesenchymal stromal cells. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(6):419-25.
- Burridge PW, Sharma A, Wu JC. Genetic and Epigenetic Regulation of Human Cardiac Reprogramming and Differentiation in Regenerative Medicine. *Annu Rev Genet.* 2015;49:461-84.
- Wu JM, Hsueh YC, Chang HJ, et al. Circulating cells contribute to cardiomyocyte regeneration after injury. *Circ Res.* 2015;116(4):633-41.

21. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410(6829):701-5.
22. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002;105(1):93-8.
23. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428(6983):668-73.
24. Kubin T, Poling J, Kostin S, et al. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell*. 2011;9(5):420-32.
25. Szibor M, Poling J, Warnecke H, et al. Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(10):1907-16.
26. Alvarez-Dolado M, Pardo R, Garcia-Verdugo JM, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003;425(6961):968-73.
27. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*. 2004;10(5):494-501.
28. Muller P, Lemcke H, David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases - Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(6):2607-55.
29. Sun R, Li X, Liu M, et al. Advances in stem cell therapy for cardiovascular disease (Review). *Int J Mol Med*. 2016;38(1):23-9.
30. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation*. 2001;104(9):1046-52.
31. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. [Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(34-35):932-8.
32. Bui QT, Gertz ZM, Wilensky RL. Intracoronary delivery of bone-marrow-derived stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2010;1(4):29.
33. Wojakowski W, Tendera M, Cybulski W, et al. Effects of intracoronary delivery of allogenic bone marrow-derived stem cells expressing heme oxygenase-1 on myocardial reperfusion injury. *Thromb Haemost*. 2012;108(3):464-75.
34. Perin EC, Lopez J. Methods of stem cell delivery in cardiac diseases. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3 Suppl 1:S110-3.
35. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(5):634-7.
36. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res*. 2004;95(1):9-20.
37. Norol F, Merlet P, Isnard R, et al. Influence of mobilized stem cells on myocardial infarct repair in a nonhuman primate model. *Blood*. 2003;102(13):4361-8.
38. Powell TM, Paul JD, Hill JM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):296-301.
39. Archundia A, Aceves JL, Lopez-Hernandez M, et al. Direct cardiac injection of G-CSF mobilized bone-marrow stem-cells improves ventricular function in old myocardial infarction. *Life Sci*. 2005;78(3):279-83.
40. Sheng CC, Zhou L, Hao J. Current stem cell delivery methods for myocardial repair. *Biomed Res Int*. 2013;2013:547902.
41. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012;308(22):2369-79.
42. Perin EC, Silva GV, Henry TD, et al. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF). *Am Heart J*. 2011;161(6):1078-87 e3.
43. Laham RJ, Post M, Rezaee M, et al. Transendocardial and transepicardial intramyocardial fibroblast growth factor-2 administration: myocardial and tissue distribution. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(8):1101-7.
44. Campbell NG, Suzuki K. Cell delivery routes for stem cell therapy to the heart: current and future approaches. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(5):713-26.
45. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I150-6.
46. Wu K, Mo X, Lu S, et al. Retrograde delivery of stem cells: promising delivery strategy for myocardial regenerative therapy. *Clin Transplant*. 2011;25(6):830-3.
47. Reinecke H, Poppa V, Murry CE. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2002;34(2):241-9.
48. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2008;117(9):1189-200.
49. Jeyaraman MM, Rabbani R, Copstein L, et al. Autologous bone marrow stem cell therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(12):1611-23.
50. Menasché P, Vanneau V, Hagege A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(4):429-38.
51. Rossini A, Frati C, Lagrasta C, et al. Human cardiac and bone marrow stromal cells exhibit distinctive properties related to their origin. *Cardiovascular research*. 2010;89(3):650-60.
52. Samanta A, Dawn B. Meta-analysis of preclinical data reveals efficacy of cardiac stem cell therapy for heart repair. *Am Heart Assoc*; 2016.
53. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after

myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *The Lancet*. 2012;379(9819):895-904.

54. Makkar R, Schatz R, Traverse J, et al. ALLogeneic heart STem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): the one year phase I results. *Circulation*. 2014;130(suppl_2):A20536-A.
55. Sanz-Ruiz R, Casado Plasencia A, Borlado LR, et al. Rationale and design of a clinical trial to evaluate the safety and efficacy of intracoronary infusion of allogeneic human cardiac stem cells in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction: the randomized multicenter double-blind controlled CAREMI trial (cardiac stem cells in patients with acute myocardial infarction). *Circulation research*. 2017;121(1):71-80.
56. Madonna R, Van Laake LW, Davidson SM, et al. Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure. *European heart journal*. 2016;37(23):1789-98.