

Kardiyak Hastalıklarda Kök Hücre Tedavi Yaklaşımları

15. BÖLÜM

Aslan ERDOĞAN¹

Benay ÖZBAY²

GİRİŞ

İlerleyen teknoloji ve tedavi yaklaşımlarına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık ölüm nedenidir. Ayrıca kalp yetersizliği, aritmi, tekrarlayan koroner arter hastalıkları gibi komorbid nedenlerden dolayı ciddi yaşam kısıtlılığı ve iş gücü kaybına neden olmaktadır (1).

Günümüzde gelişen biyoteknoloji, genetik, yazılım mühendisliğinin öncülüğünde medikal ve cerrahi tedavilerde hızlı bir gelişme görülmektedir. Ancak tanı ve tedavide ilerlemelere rağmen sosyal ve ekonomik yük devam etmektedir. Bu yüzden birçok araştırmacı daha küratif ve ekonomik tedavilerin varlığını araştırma ihtiyacı duymaktadır. Son dönemde ilgi konusu olan ve umut veren tedavilerin başında kök hücre çalışmaları bulunmaktadır.

Kök hücre tedavisi kardiyovasküler alan dışında hematolojik, onkolojik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Biyoteknolojinin ve doku mühendisliğinin hızla ilerlemesi farklı dokulardan kök hücre izolasyonunu, indüklenmesini, çoğaltılmasını ve transferini mümkün kılmıştır. Kök hücre ile birlikte kök hücrelerin salgıladıkları proteinlerin, büyüme faktörlerinin kullanımı artmaktadır (2-3-4).

Kök hücrelerin klinik kullanımı yaygın olmamakla birlikte, son dönemde yapılan prospektif çift kör çalışmalar ve meta-analizler kök hücre tedavisinin zamanla önemli bir yer edineceğini göstermektedir. Ancak, hızla artan bilgi biriki-

¹ Uzm.Dr. Aslan Erdoğan ,Çam ve Sakura eğitim-araştırma hastanesi,aslanerdogan2011@hotmail.com

² Uzm. Dr. Benay Özbay ,Çam ve Sakura eğitim-araştırma hastanesi,benayozbay@hotmail.com

2019 yılından bir başka meta-analizde 736 hastanın (384 kök hücre ve 352 plasebo) dahil edildiği 12 çalışmanın verileri analiz edilmiş. Takip süresi 6-12 ay arasında olan 6 farklı kök hücre tipi kullanılan çalışmaların verileri ışığında kök hücre tedavisi alanlarda ani kardiyak ölüm (AKÖ) riskinde belirgin azalma izlenmiş (FE OR, 0.19 [0.04, 0.93]; $p = .04$). Alt grup analizlerine bakıldığında ise iskelet miyoblastlarının kullanılmadığı çalışmalarla sınırlı kök hücre çalışmalarında AKÖ ve resüsitasyon gereksinimi olan kardiyak arrest riski anlamlı derecede düşük izlenmiş (FE OR, 0.23 [0.06, 0.83]; $p = .03$). Ancak gruplar arasında sürekli ventriküler aritmi (FE OR, 0.91 [0.47, 1.77]; $p = .8$) ve supraventriküler aritmi açısından fark izlenmemiş (49).

2020 yılında yayınlanan ALLSTAR (İntracoronary allogenic heart stem cell to achieve myocardial regeneration) çalışmasında , miyokard enfarktüs sonrası ef %45 altında ve %15 skar saptanan hastalarda , intrakoroner uygulanan kardiyak kök hücre uygulaması sonrası 12 aylık takipte skar dokusunda anlamlı azalma olmamasına rağmen diyastol ve sistol sonu çaplarında düzelme görülmüş (50) 2020 yılında yayınlanan 12 klinik çalışmanın dahil edildiği non-iskemik kalp yetersizliği hastalarında ölüm, kalp transplantasyonu, LVEF ve diyastol sonu sol ventrikül çapının karşılaştırıldığı bir meta-analizde sol ventrikül çapında azalma görülmemesine rağmen, kontraktilitede artma , kalp transplantasyon ihtiyacında azalma ve mortalitede azalma saptanmış (51).

SONUÇ

Birçok alanda olduğu gibi kardiyoloji alanında da kök hücre çalışmaları umut vermektedir. Teknolojik gelişime paralel olarak uygulama teknikleri ve uygulanan kök hücre tipleri değişmekte, klinik sonuçlar farklılık göstermektedir. Bölünme ve farklılaşma potansiyeli yüksek, komplikasyona neden olma riski düşük indüklenmiş pulripotent kök hücre çalışmaları artmaktadır. Kardiyak spesifik kök hücre eldesi başarı oranını arttırmaktadır. Tüm dünyada büyük bir sağlık sorunu olan kalp yetersizliği tedavisinde kök hücre tedavisi gelecekte önemli bir yer kaplayacaktır

KAYNAKÇA

1. Bauersachs , Uwe Zeymer, Jean-Baptiste Brière Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease :a literature rewiev .Hindawi 2019;82:950-54
2. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126:663-76.
3. Nakao K, Morita R, Saji Y et al. The development of a bioengineered organ germ method. Nat Methods 2007;4:227-30.

4. Van Balkom BW, De Jong OG, Smits M, Brummelman J, et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood* 2013;121(19):3997-4006, S1-15.
5. NIH Stem Cell Information Home Page. In Stem Cell Information [World Wide Web site]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2013 [cited Tuesday, May 14, 2013] Available at)
6. Helder MN, Knippenberg M, Klein-Nulend J, et al. Stem cells from adipose tissue allow challenging new concepts for regenerative medicine. *Tissue Eng* 2007;13:1799-1808.
7. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008;111:1327-1333.
8. 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
9. David T. Paik, Mark Chandy, and Joseph C, et al. Patient and Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells for Discovery of Personalized Cardiovascular Drugs and Therapeutics. *Farmacological*.2020;72 :320-34
10. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008; 117(9):1189-200.
11. Povsic TJ, O'Connor CM, Henry T, et al. A doubleblind, randomized, controlled, multicenter study to assess the safety and cardiovascular effects of skeletal myoblast implantation by catheter delivery in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;162(4):654-62.
12. Duckers HJ, Houtgraaf J, Hehrlein C, et al. Final results of a phase IIa, randomised, open-label trial to evaluate the percutaneous intramyocardial transplantation of autologous skeletal myoblasts in congestive heart failure patients: the SEISMIC trial. *EuroIntervention* 2011;6(7):805-12.
13. Shohei Yoshida*, Shigeru Miyagawa, Koichi Toda, Keitaro Domae, and Yoshiki Sawa Skeletal myoblast sheet transplantation enhanced regional improvement of cardiac function.2018; ;19(7):828-829
14. Choi YS, Dusting GJ, Stubbs S, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into beating cardiomyocytes. *J Cell Mol Med* 2010;14(4): 878-89.
15. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van et al. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(5):539-40.
16. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J* 2014;168(1):88-95.e2
17. Wessels A, Pérez-Pomares JM. The epicardium and epicardially derived cells (EPD-Cs) as cardiac stem cells. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;276(1):43-57vv
18. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med* 2013;45:e54.
19. Oswald J, Boxberger S, Jorgensen B, et al. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells* 2004; 22(3):377-84. 27. Silva GV, Litovsky S, Assad JA, Sousa AL

20. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(32):11474-9.
21. Dai S, Yuan F, Mu J, et al. Chronic AMD3100 antagonism of SDF-1alpha-CXCR4 exacerbates cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49(4):587-97.
22. Tang J, Wang J, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 alpha improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction. *Mol Cells* 2010;29(1):9-
23. Ruenn Chai Lai , Tian Sheng Chen, Sai Kiang Lim, Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease 2011 Jul;6(4):481-92
24. Raj R. Makkar , Dean J. Kereiakes , Frank Aguirre, et al. Intracoronary allogeneic heart stem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial 2020;10.1093
25. Werner N, Junk S, Laufs U, Link A, et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circ Res* 2003; 93(2):e17-24.
26. Schächinger V, Assmus B, Erbs S, et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodeling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodeling in acute myocardial infarction (REPAIRAMI) trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11(10):973-9.
27. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9505):113-21.
28. 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.
29. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(21):12313-8.
30. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 2005;433(7026): 647-53.
31. "Yu H, Lu K, Zhu J, Wang J. Stem cell therapy for ischemic heart diseases. *Br Med Bull Oxford Academic*; 2017;121:135-154.
32. S F, A V-C, Sr C, K Y, et al. Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation* 2007;115:2254-2261.
33. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107(18):2294-302
34. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005; 111(17):2198-202.
35. Brenner W, Aicher A, Eckey T, et al. 111In-labeled CD34+ hematopoietic progenitor cells in a rat myocardial infarction model. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2004;45:512-518.

36. Elloumi-Hannachi I, Yamato M, Okano T. Cell sheet engineering: a unique nanotechnology for scaffold-free tissue reconstruction with clinical applications in regenerative medicine. *J Intern Med* 2010;**267**:54–70.
37. Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, et al. Impaired myocardium regeneration with skeletal cell sheets--a preclinical trial for tissue-engineered regeneration therapy. *Transplantation* 2010;**90**:364–372.
38. Sekine H, Shimizu T, Dobashi I, et al. Cardiac cell sheet transplantation improves damaged heart function via superior cell survival in comparison with dissociated cell injection. *Tissue Eng Part A* 2011;**17**:2973–2980.
39. Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**142**:1188–1196.
40. Martens TP, Godier AFG, Parks JJ, Wan LQ. Percutaneous cell delivery into the heart using hydrogels polymerizing in situ. *Cell Transplant* 2009;**18**:297–304.
41. Christman KL, Fok HH, Sievers RE, et al. Fibrin glue alone and skeletal myoblasts in a fibrin scaffold preserve cardiac function after myocardial infarction. *Tissue Eng* 2004;**10**:403–409.
42. Menasché P, Desnos M, Hagege AA. Myoblast transplantation during cardiac surgery. *Eur Heart J Suppl* 2006;**8**:H52–H56.
43. De Rosa S, Seeger FH, Honold J, et al. Procedural safety and predictors of acute outcome of intracoronary administration of progenitor cells in 775 consecutive procedures performed for acute myocardial infarction or chronic heart failure. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;**6**(1):44–51.
44. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, et al. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failURE) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**(23):2329–38
45. Povsic TJ, O'Connor CM, Henry T, et al. A doubleblind, randomized, controlled, multicenter study to assess the safety and cardiovascular effects of skeletal myoblast implantation by catheter delivery in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;**162**(4):654–62.
46. Menasché P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**(7):1078–83.
47. Kang HJ, Lee HY, Na SH, Chang SA, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation* 2006;**114**(1 Suppl):I145–51
48. Lang CI, Wolfien M, Langenbach A, et al. Cardiac Cell Therapies for the Treatment of Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis from Mouse Studies. *Cell Physiol Biochem* Karger Publishers; 2017;**42**:254–268.
49. Fernandes GC, Fernandes ADF, Rivera M, et al. A meta-analysis of arrhythmia endpoints in randomized controlled trials of transendocardial stem cell injections for chronic ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;**30**:2492–2500.

50. Chakravarty T, Makkar RR, Ascheim DD, et al. ALLogenic Heart STem Cells to Achieve Myocardial Regeneration (ALLSTAR) Trial: Rationale and Design. *Cell Transplant* 2017;**26**:205–214.
51. Xia L, Zeng L, Pan J, et al. Effects of stem cells on non-ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytotherapy* 2020;