

Benmärgsceller ger kanske bättre hjärtfunktion efter hjärtinfarkt



CHRISTER SYLVÉN, professor,
hjärtkliniken, Karolinska

Universitetssjukhuset Huddinge
christer.sylvén@medhs.ki.se

För knappt tio år sedan rapporterade Asahara och medarbetare [1] att det finns cirkulerande endoteliala progenitorstamceller (EPC), att dessa aktiveras och söker upp eller sugts upp till ischemiskt myokard och där deltar i nybildning av blodkärl. År 2001 rapporterades att isolerade humana EPC injicerade på rätta i samband med hjärtinfarkt stimulerade revaskularisering av vänster kammare och minskade derangeringen av densamma högst signifikant [2]. Samma år rapporterade också Orlic och medarbetare att direktinjektion av EPC i infarcerat myokard eller mobilisering av bemärgsstamceller ledde till markant minskad infarkt och att detta var associerat med att det bildades små kardiomyocyter i infarktområdet [3-5].

Säker behandling och förbättrad vänsterkammarfunktion

Dessa rapporter om experiment på möss och råttor tillämpades snabbt i kliniska studier, där antingen derivat av autolog benmärg injicerades intrakoronart eller vita blodkroppar mobiliserades från benmärgen med i första hand G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), som är en beprövad medicin för detta ändamål i samband med benmärgstransplantation för hematologiska åkommor. Hypotesen var att akut ST-höjningshjärtinfarkt trots perkutan koronarintervention (PCI), i likhet med de experimentella modellerna, ger en myokardskada, med försämrad vänsterkammarfunktion som på sikt kan leda till hjärtsvikt.

En rad icke-dubbelblinda, kontrollerade studier har publicerats, där resultaten i princip varit att vänsterkammarfunktionen förbättras av behandling och att behandlingen är säker. Allvarliga biverkningar har inte rapporterats i ökad utsträckning jämfört med hos icke-randomiserade kontrollgrupper.

Dubbelblinda, placebokontrollerade studier har också rapporterats det senaste året. För intrakoronar tillförsel av benmärgsderivat har fyra studier rapporterats och för G-CSF-stimulering två studier [6-11]. Gemensamt och oväntat för dessa studier är att det i kontrollgruppen under observationstiden (3-18 månader) inte sker någon signifikant försämring av vänsterkammarfunktionen mätt som vänsterkammardimension eller som ejektionsfraktion. Medelejektionsfraktionen i de studerade grupperna har legat omkring 50 procent.

Diskrepans mellan djurförsök och kliniska studier

Således kan man konstatera att det föreligger en diskrepans mellan den gravt störda hjärtfunktion som studerats i djurförsök och den som studerats i kliniska studier. Marginella, signifikanta förbättringar av vänsterkammardimension eller ejektionsfraktion har rapporterats. Studierna har varit designade med denna typ av effektmått och inte med kliniska effektmått, som tex förbättrad fysisk prestationsförmåga, livskvalitet, sjukvårdskonsumtion eller mortalitet.

Under den tid som dessa kliniska undersökningar pågått har fyra experimentella rapporter med avancerad teknik inte kun-

nat påvisa någon evidens för att hematopoetiska stamceller kan ge upphov till kardiomyocyter och indikerat att de tidigare rapporterade observationerna att hematopoetiska stamceller kan bilda kardiomyocyter sannolikt är felaktiga och beror på bristande metodologi [12-15]. I sällsynta fall kan det ske en fusion av en invandrad hematopoetisk cell och en kardiomyocyt in situ.

Stamcellsbehandling – missvisande begrepp

Mekanismen för en eventuell terapeutisk effekt i de kliniska studierna är därför oklar. Det har spekulerats över om de tillförda cellerna kanske kan ge upphov till cytokiner som förbättrar hjärtfunktionen med ökad angiogenes och/eller om de tillförda cellerna påverkar själva läkningsförloppet och den där involverade inflammatoriska processen och apoptosen.

För de senare möjligheterna talar att begreppet stamcellsbehandling egentligen är missvisande. Av de tillförda cellerna är endast någon procent eller mindre av stamcellskaraktär. Det stora flertalet celler som tillförs är i första hand leukocyter och i andra hand monocytter, som väl kan tänkas påverka den inflammatoriska processen, som involverar såväl läkning som angiogenes.

Fortsatt forskning på två fronter

Medan de två studierna med G-CSF-behandling varit helt negativa har intrakoronar infusion av benmärgsderivat givit en viss förbättring av vänsterkammarfunktionen i åtminstone två studier. Sannolikt kommer denna forskning att fortgå dels med dubbelblinda, placebokontrollerade studier på en mer relevant patientgrupp, dvs patienter med klart sänkt ejektionsfraktion, dels med studier med mer specifika derivat av benmärgsceller som syftar till att klargöra såväl mekanismerna för en terapeutisk effekt som graden av en terapeutisk effekt och dess kliniska nytta. Jämsides med sådana studier sker en intensiv preklinisk utveckling i syfte att skapa hjärtvävnad från embryonala stamceller, som påvisats kunna differentiera till slående kardiomyocyter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

SAMMANFATTAT

Intrakoronar tillförsel av benmärgsderivat efter hjärtinfarkt som behandlats med perkutan koronarintervention (PCI) har marginellt förbättrat vänsterkammarfunktionen. G-CSF-behandling har inte haft någon effekt.

De tillförda cellerna är i huvudsak leukocyter, och endast en mindre andel är stamceller och då av hematopoetisk linje.

Parakrina effekter med för-

bättrad läkning och angiogenes kan spela en roll.

Hematopoetiska stamceller differentierar sannolikt inte till kardiomyocyter.

Framtida studier kommer sannolikt att fokusera på patienter med klart sänkt vänsterkammarfunktion, på användning av mer specifika cellpopulationer och på klarläggande av mekanismerna jämsides med den kliniska effekten.

REFERENSER

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964-7.
- Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103:634-7.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10344-9.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Bodine DM, Lerli A, Anversa P. Transplanted adult bone marrow cells repair myocardial infarcts in mice. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;938:221-9.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-5.
- Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Stefens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation*. 2006;113:1287-94.
- Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, 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.
- Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1199-209.
- Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1210-21.
- Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J, Schomig K, Michalk F, Ibrahim T, et al; REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:1003-10.
- Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y, Thune JJ, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEM-MI) trial. *Circulation*. 2006;113:1983-92.
- Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428:668-73.
- Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004;428:664-8.
- Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Sawen P, Roll W, Hescheler J, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*. 2004;10:494-501.
- Kolossov E, Bostani T, Roell W, Breitbach M, Pillekamp F, Nygren JM, et al. Engraftment of engineered ES cell-derived cardiomyocytes but not BM cells restores contractile function to the infarcted myocardium. *J Exp Med*. Epub 2006 Sep 5.