

KARDİYOLOJİDE GÜNCEL KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Dr. Ayhan OLCAY, Prof. Dr. Yılmaz NİŞANCI, Uz. Dr. Murat SEZER, Prof. Dr. Önal ÖZSARUHAN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Modern kardiyolojide trombolitik tedavi, primer anjiyoplasti ve yeni antiagregan tedavilerin başarısına rağmen, akut miyokard infarktüsünde önemli miktarda miyokard hasarı oluşmaktadır. Bugüne kadar kalp kasının postmitotik bir organ olduğu ve bölünerek rejenerasyon yeteneğinin olmadığı düşünülmekte idi. Son dönemlerde yapılan hayvan ve insan çalışmalarında kardiyak miyositlerin belli bir oranda rejenerasyon olabildiği gösterilmiştir. Miyokardiyal miyositlerin çoğalabileceği gösterildikten sonra yapılan çalışmalarda bu döngünün farklı hücresel tedavi ve sitokinler ile hızlandırılacağı yolunda ümit vadeden sonuçlar ortaya konmuştur. Kemik iliğinden alınan veya sitokinler aracılığı ile mobilize edilen kök hücreler ve iskelet kasından alınan miyoblastlar farklı yöntemlerle miyokarda verilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu yazıda kök hücre uygulamalarının miyokard infarktüsü sonrası ve kronik koroner iskemisi olan hastalardaki uygulamaları ile ilgili güncel bilgiler derlenmiştir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:776-80).

Anahtar kelimeler: Kardiyak kimerizm, kök hücre, miyosit rejenerasyonu

Summary

Applications of Stem Cell Implantation in Cardiology

In spite of successful therapy options like thrombolytic drugs, new antiaggregants and primary angioplasty, an important amount of myocardial damage occurs in acute myocardial infarction. Until recently myocardium was thought to be a postmitotic organ and had no regenerative ability. In recent human and animal studies it has been shown that cardiac myocytes can be regenerated to a certain extent. Recent studies also promise that myocyte regeneration cycle can be modified by cellular therapies or some cytokines. Promising results were obtained by implantation of skeletal myoblasts and stem cells obtained or mobilized by cytokines from bone marrow into the myocardium via different routes. Our review summarizes current studies about stem cell therapies in post myocardial infarction period and in chronic ischemic heart disease. (Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:776-80)

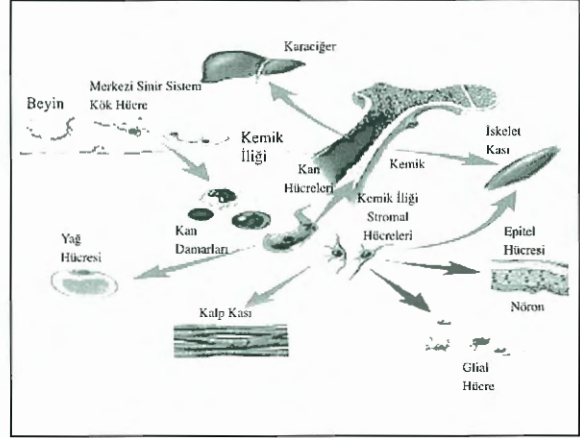
Key words: Cardiac chimerism, myocyte regeneration, stem cell

KARDİYAK MİYOSİT REJENERASYONU VE KARDİYAK KİMERİZM

Kardiyolojide uzun süredir miyokard endotel, düz kas ve fibroblastik hücrelerin bölünebildiği bilinmesine rağmen miyositlerin çoğalabilmesi kavramı son dönemlere kadar ihmal edilmiştir. Yakın dönemlerde yayınlanan çalışmalarda miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve kalp transplantasyonu sonrasında miyositlerin farklı oranlarda rejenere olabildiği gösterilmiştir⁽¹⁻⁸⁾. Miyosit rejenerasyonunun miyokard dokusunda bulunan “miyokardiyal kök hücreler” veya dolaşımdan gelen “periferik kök hücreler” tarafından yapıldığı ileri sürülmektedir. XY kromozumlu erkek alıcılara transplante edilen XX kromozumlu kadın kalplerinde yapılan postmortem incelemelerde farklı oranlarda XY kromozumlu miyositler bulunmuştur. Transplante edilen kadın kalplerinde XX ve XY kromozomu taşıyan miyositlerin birlikte bulunması “kardiyak kimerizm” olarak adlandırılmış ve %1 ile %30’a varan oranlarda olduğu bildirilmiştir. Beltrami ve arkadaşları⁽⁹⁾ yaptıkları çalışmada miyokard infarktüsü sonrası erken dönemde kaybedilen hastaların incelemesinde infarktüs sınırı ve infarktüsten uzak bölgelerin biyopsilerinde farklı oranlarda miyosit rejenerasyonu olduğunu göstermişlerdir. Kardiyak miyositlerin rejenerasyonu konusunda tereddüt yoktur, rejenerasyonun miktarı altta yatan patoloji ve zamanlamaya bağlı olarak değişmektedir. Halen sürmekte olan çalışmalarda miyokard infarktüsü sonrası ve kronik miyokardiyal iskemi durumlarında uygulanacak kök hücre transplantasyonu veya mobilizasyonu ile var olan miyosit rejenerasyonunun etkin biçimde artırılabilirdiği gösterilirse kardiyolojide yeni bir alan başlayacaktır.

KÖK HÜCRE

Kök hücreler çok büyük çoğalma ve farklı hücrelere diferansiye olma potansiyeline sahip hücrelerdir (Şekil 1).



© 2001 Terese Winslow, Lydia Kibiuk, Caitlin Duckwell

Şekil 1: Farklı hücrelere diferansiye olma yeteneğine sahip kök hücreler

Uygun kültür ortamına konduklarında nöronal, hepatik, kardiyak miyosit, iskelet kas ve epitel hücreleri gibi hücre tiplerine dönüşebilmektedirler⁽¹⁰⁻¹²⁾. Yapılan hayvan çalışmalarında embriyonik, fetal, erişkin mezenkimal, erişkin hematopoetik kök hücre gibi farklı rejenerasyon yeteneğine sahip hücreler kullanılmış olmasına rağmen kardiyolojideki insan çalışmalarında sadece erişkin hematopoetik kök hücreler kullanılmıştır. Bugüne kadar yapılan insan çalışmalarında hematopoietik kök hücreler intrakoroner infüzyon, epikardiyal ve endokardiyal injeksiyon ve G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) ile mobilizasyon yolları ile kullanılmıştır.

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE KÖK HÜCRE

Akut miyokard infarktüsündeki modern reperfüzyon tedavilerine rağmen, infarktüs sonrası infarkt bölgesi ve sol ventrikül kavitesi genişlemekte, kalp yetersizliği önemli bir problem oluşturmaktadır⁽¹³⁾. Deneysel çalışmalarda kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin miyositleri rejenere edebildiği ve iskemik miyokardın revaskülarizasyonunu arttırabildiği gösterildikten sonra, miyokard infarktüsü sonrası intrakoroner kök hücre infüzyonu ile ilgili ilk insan çalışması Strauer

ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ tarafından yayınlandı. İnfarktüs sonrası ortalama 7. günündeki on hastaya kemik iliğinden alınan kök hücreler intrakoronar infüzyon yolu ile verildi. Kök hücre transplante edilen hastaların üçüncü ay takiplerinde kontrol gurubuna göre sol ventrikülografideki infarkt bölgesinde anlamlı azalma; atım hacmi indeksi, kontraktilite ve infarkt bölgesinin perfüzyonunda istatistik olarak anlamlı artışlar saptandı. Stamm ve arkadaşlarının⁽¹⁵⁾ yaptığı çalışmada ise infarktüs sonrası 10-90. günündeki altı hastaya koroner “by-pass” cerrahisi ile birlikte epikardiyal yolla kök hücre enjeksiyonu yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografi ve sol ventrikülograflerinde belirgin akinetik alanlar bulunmakta, fakat akinetik alanlarda koroner “by-pass” gerektirecek iskemi bulunmamakta idi. Hastalarda akinetik bölgeler dışındaki iskemik bölgeleri ilgilendiren damarlara “by-pass” yapıldı. Kemik iliğinden alınan hücreler içinden AC 133 (+) olanlar ayrıştırılıp infarkt sınırına enjekte edildi. 9-16 ay arası değişen takiplerde dört hastada ekokardiyografik ejeksiyon fraksiyonunda artma ve diyastolik çapta belirgin azalma saptandı. Thallium SPECT’te ise beş hastada iskemi öncesi perfüze olmayan veya hipoperfüze olan bölgelerde belirgin perfüzyon artışı izlendi. Çalışmada akinetik bölgelerin perfüzyonunda belirgin artış izlenirken, kasılmasında minimal artışlar gözlenmesi AC 133 (+) hücrelerin başlıca anjiogenezi arttırdığını düşündürmektedir. Hastalarda kök hücre enjeksiyonu ile birlikte koroner “by-pass” yapılmış olması gözlenen faydanın sadece kök hücre enjeksiyonuna bağlı olduğu konusunda kuşku yaratmaktadır . G-CSF, kemik iliğinden kök hücre mobilizasyonu ve periferik kandan lökoferez ile kök hücre toplanması amacı ile yaygın olarak hematoloji ve onkolojide kullanılmaktadır. Orlic ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ sıçan miyokard infarktüsü modelinde yaptıkları çalışmada SCF (Stem Cell Factor) ve G-CSF ile kemik iliğinden kök hücre mobilizasyonu sonucu ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve 27 günlük sağkalımda belirgin artış olduğunu gösterdiler.

İnsanda miyokard infarktüsü sonrasında ilk kök hücre mobilizasyonu Mart 2003’te Dr. Steven Timmis tarafından gerçekleştirildi. Çivi tabancası ile kalbinden yaralanan 16 yaşındaki bir gençte saplanan çivi sol ventrikül ön duvarından cerrahi olarak çıkarılmıştır. Postoperatif yapılan koroner anjiyografide LAD’nin ödem nedeni ile kompresyona uğradığı görülüp stent yerleştirilmiştir. MRI’de geniş infarktüs alanı ve ejeksiyon fraksiyonunun %25 saptanması üzerine hastaya 4 gün subkütan G-CSF uygulanmıştır. Çevresel kandan toplanan kök hücreler sonrasında intrakoronar yolla LAD’ye infüze edilmiştir. İşlem sonrası erken dönemde EF %35’e yükselmiş, fakat uzun dönem sonuçları henüz yayınlanmamıştır (17).

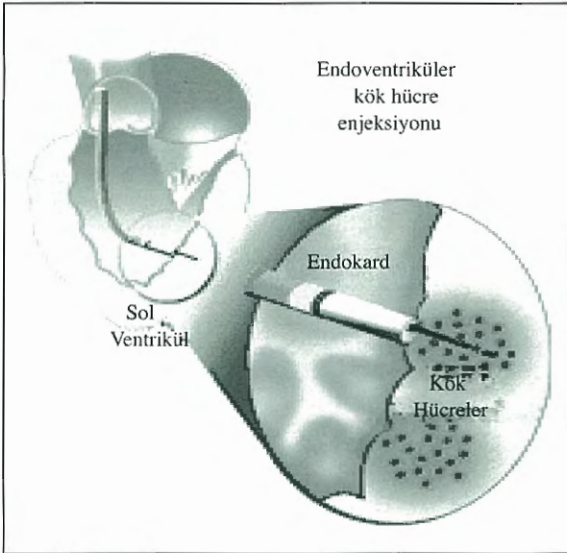
KRONİK MİYOKARD İSKEMİSİNDE KÖK HÜCRE

İskemik kalp hastalığındaki revaskülarizasyon seçeneklerine rağmen, bazı hastalarda distal damar hastalığı, total tıkanıklık ve eşlik eden ciddi hastalıklar nedeni ile total revaskülarizasyon sağlanamamaktadır. Revaskülarizasyona uygun olmayan iskemik kalp hastalığında kök hücre enjeksiyonu ve mobilizasyonu ile ilgili insan çalışmaları başlamıştır. Tse ve arkadaşlarının⁽¹⁸⁾ yaptıkları çalışmada koroner iskemisi olan sekiz hastaya kemik iliğinden alınan hücreler NOGA-STAR elektromekanik haritalama sistemi ile endoventriküler yoldan enjekte edilmiştir. Hastaların üçüncü ay takiplerinde angina sıklığı 16.4/hafta’dan, 10.1/hafta’ya gerilemiş ($p < 0.0001$), 24 saatlik Holter takiplerinde aritmi saptanmamıştır. MRI incelemede sol ventrikül duvarında anormal kitle saptanmamış ve ejeksiyon fraksiyonu değişmemiştir. Hedef duvar kalınlaşmasında %11.6, hareketlerinde %5.5 artış saptanmıştır. Hipoperfüze miyokard alanı %3.9 azalmıştır. Yapılan çalışma güvenlik ve fizibilite çalışmasıdır ve bu alanda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır⁽¹⁹⁾. NIH (National Institutes of Health) tarafından halen sürdürülen bir çalışmada

revaskülarizasyona uygun olmayan koroner arter hastalığı olan hastalara subkütan G-CSF verilmekte ve G-CSF'in güvenliği, kök hücre mobilizasyonunun etkinliği, "treadmill" egzersiz süresinin değişimi, MRI ile sol ventrikül kontraktilite artışı ve kan akımı değişiklikleri araştırılmaktadır. Çalışma halen sürmekte ve sonuçları bu alanda merakla beklenmektedir⁽²⁰⁾.

İSKEMİK KALP YETERSİZLİĞİNDE KÖK HÜCRE

Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan perkütan veya cerrahi girişime uygun olmayan hastalar kısa dönemde yüksek mortaliteye sahiptir. ACE inhibitörleri, beta bloker ve statin tedavileri "remodeling"de yeterli olmamaktadır. Perin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik miyokard iskemisi olan ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalara kemik iliğinden aldıkları kök hücreleri NOGA elektromekanik haritalama sistemi yardımı ile endoventriküler yoldan enjekte etmişlerdir (Şekil 2)⁽²⁰⁾.



Şekil 2: Endoventriküler kök hücre enjeksiyonu ⁽²⁰⁾

İşlem uygulanan ondört hastanın ikinci aylık takibinde kantitatif SPECT'te iskemik alanlarda anlamlı azalma, global sol ventrikül

fonksiyonlarında artma saptanmıştır. Hastaların dördüncü aylık takiplerinde anjiyografik ejeksiyon fraksiyonu %20'den %29'a yükselmiş (p=0.003) ve sistol sonu hacim azalmıştır. Dördüncü ayda yapılan elektromekanik incelemede anlamlı mekanik iyileşme saptanmıştır. Yöntemin mortalite üzerine uzun dönem sonuçları beklenmektedir.

SONUÇ

Kardiyolojide uzun süredir kabul edilen aksine kardiyak miyosit rejenerasyonu mümkündür. Kardiyak miyositler çeşitli patolojik durumlarda yeterli oranda rejenere olamadığından hastalarda son dönem kalp yetersizliği ile karşılaşmaktadır. Kemik iliği veya diğer periferik organlardan kök hücre mobilizasyonu veya farklı yollarla miyokardiyal kök hücre enjeksiyonları ile yapılan klinik çalışmalar ümit vaat etmektedir. Kök hücre ile yapılan küçük sayıda ve kısa dönem takipli insan çalışmalarında aritmi problemi yaşanmamış olmasına rağmen, sıçan kök hücrelerinden elde edilen kardiyomiyositlerin aritmik potansiyeli olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Kök hücre ile yapılan tedavilerde zamanlama, uygulama yolu, kullanılan hücre türü, mobilizasyonda kullanılan sitokinlerin seçilmesi çalışmaları halen erken dönemlerindedir ve uzun dönem kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al: Chimerism of the transplanted heart. N Engl J Med 2002;346:5–15
2. Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE: Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. Circ Res 2002;90:634–40
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410: 701–5
4. Anversa P, Kajstura J: Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. Circ Res 1998;83:1-14
5. Soonpaa MH, Field LJ: Survey of studies examining mammalian cardiomyocyte DNA synthesis. Circ Res

- 1998;83:15-26
6. Kajstura J, Leri A, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Anversa P: Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8801-5
 7. Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE: Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circulation Res* 2002 90:634-40
 8. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, et al: Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17
 9. Beltrami AP, Urbaneck K, Kajstura J, et al: Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-7
 10. 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
 11. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG: Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:10711-6
 12. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB: Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000;61:364-70
 13. Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72
 14. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al: Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8
 15. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6
 16. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al: Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10344-49
 17. www.theheart.org Nail gun victim gets stem-cell therapy following acute MI under "compassionate-use" protocol. Mar 6, 2003
 18. Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, Lo G, Ho CL, Lau CP: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*. 2003; 361:47-9
 19. Stem cell mobilization to treat chest pain and shortness of breath in patients with coronary artery disease. Study ID Numbers 020264;02-H-0264
 20. Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, et al: Transcatheter, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302
 21. Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, Dudley SC: Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002;106:1294-9