

Kalp dokusunun yenilenmesi amacıyla uygulanan hücre nakli aritmojenik mi?

Is cell transplantation for cardiac regeneration arrhythmogenic?

Dr. Erdem Diker

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Son yıllarda, kalp dokusunun yenilenmesi amacıyla uygulanan hücre nakli kalp yetersizliği tedavisinde umut vermektedir. Bu teknikte, iskelet kası kökenli miyoblastlar veya kemik iliği kökenli kök hücreleri kalbe epikardiyal, endokardiyal veya transkoroner yolla nakledilmektedir. Bu yeni tedavi yöntemiyle, özellikle sol ventrikül fonksiyonlarında sağlanan düzelme dikkat çekicidir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bu yöntemin önemli bir sınırlaması ortaya çıkmıştır. Hücre nakli sonrasında malign ventrikül aritmilerinin görülmesi bu konudaki en önemli çekincelerden biridir. Cerrahi olarak epikardiyal veya kateterle endokardiyal olarak otolog iskelet kökenli miyoblastların verilmesi sonrasında aritmi sorunu ortaya çıkarken, kateterle transkoroner olarak kök hücre naklinde bu sorunla karşılaşılmamaktadır. Nakledilen kök hücrelerin aritmojenik olup olmadığı sorusu hala net olarak yanıtlanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Aritmi/etiyoloji; miyoblast, iskelet/transplantasyon; miyokard infarktüsü; kök hücre transplantasyonu/yöntem/yan etki; doku tedavisi/yöntem; ventrikül fonksiyonu, sol.

Cardiac cell transplantation for cardiac regeneration has yielded promising results in recent years. This method consists of epicardial, endocardial, or transcoronary transplantation of mainly skeletal myoblasts or bone marrow-derived stem cells into the heart. Promising results have been reported with this novel treatment, especially concerning improvement in left ventricular function. However, serious limitations have been encountered following this therapy, the most important of which is the emergence of malignant ventricular arrhythmias. Interestingly, surgery-based epicardial or catheter-based endocardial transplantations of autologous skeletal myoblasts have been associated with the development of arrhythmias while catheter-based transcoronary transplantation of stem cells has not been found to increase arrhythmia risk. After all, the question of arrhythmogenic potential of cell transplantation has yet to be resolved.

Key words: Arrhythmia/etiology; myoblasts, skeletal/transplantation; myocardial infarction; stem cell transplantation/methods/adverse effects; tissue therapy/methods; ventricular function, left.

Son 20 yıldır kardiyoloji alanında büyük ilerlemeler olmasına karşın, bazı kalp hastalıklarının tedavisinde hala yetersiz kaldığımızı görüyoruz. Yeni tedaviler sayesinde akut miyokard infarktüsü geçiren birçok hastayı ölümden kurtarmak mümkün oluyor; ancak, kardiyak yeniden şekillenme sürecini yaşayan bu hastaların yıllar sonra kalp yetersizliğiyle karşıma çıkmasına engel olamıyoruz. Son dönem kalp yetersizliği olan hastalarda büyük ilerlemeler kaydedilmesine karşın, tedavi silahlarımız hala çok etkin değildir. Anginayı kontrol altına almak için yapılan koroner revaskülarizasyon işlemleri birçok hastayı eskisine göre çok daha fazla rahatlatmasına karşın, yıllar geçtikçe ilerleyen ve yaygınlaşan aterosklerotik

sürecin oluşturduğu angina atakları karşısında yapabileceğimiz fazla bir şey yoktur. Yeni tedavi seçenekleri arayışı devam etmektedir. Bunlar içinde en fazla ümit vereni, kalp dokusunun yenilenmesini (rejenerasyon) sağlayan tedavilerdir. Bazı yeni yayınlarda aksi bildirilse de, klasik bilgilerimiz kalp kasının, iskelet kası gibi kendini yenileyemediği şeklindedir. Başka bir deyişle, kalp kası kaybedildiği zaman, kaybedilen dokunun yerini yeni kas dokusu değil, bağ dokusu almaktadır. Bu durum da eninde sonunda kalp yetersizliğiyle sonuçlanmaktadır.^[1] Kalpte hücre nakli yöntemiyle kalp kasının yenilenmesi çalışmalarını 1980'li yılların sonunda başlamıştır.^[2] İnsanda hasar gören kalbin hücre nakli yöntemiyle tedavisi ko-

Geliş tarihi: 18.05.2005 Kabul tarihi: 19.09.2005

Yazışma adresi: Dr. Erdem Diker, Taşkent Caddesi, No: 69/10, 06500 Bahçelievler, Ankara.
Tel: 0312 - 430 78 08 Faks: 0312 - 215 75 86 e-posta: erdemdiker2000@yahoo.com

Yenileme amacıyla hücre nakli

Hücre nakli yöntemiyle kalp dokusunun yenilenmesi tekniğinin ayrıntıları (nerede, nasıl, ne ile ve kime yapılacağı) konusunda ülkemizde de birçok makale yayınlanmıştır.^[4-7] Bugün gelinen noktada, klinik uygulamalarda kalpte hücre nakli tedavisi, akut miyokard infarktüsü geçirmiş veya kronik kalp yetersizliği ya da tedavi edilemeyen anginası olan hastalarda kullanılmaktadır. Kullanılan nakil yöntemleri, hücrenin cerrahi yöntemle epikardiyal veya kateter yoluyla endokardiyal injeksiyonla ya da kateterle koroner içinden verilmesidir. İnsanda kullanılan hücreler miyoblastlar, kemik iliği kökenli kök hücreleri veya dolaşımdaki progenitör hücrelerdir.^[4-10]

İnsanda kalp dokusunun yenilenmesi için ilk başvurulan ve hala da kullanılmaya devam edilen hücre, iskelet kası kökenli miyoblastlardır. İlk uygulamalarda hücre nakli epikardiyal veya endokardiyal yolla yapılmıştır. Menasche ve ark.nın^[11] epikardiyal yolla miyoblast nakli yaptıkları 10 hastada, ortalama 10 aylık takip sonunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %24'ten %32'ye yükseldiği görülmüş; ancak, hastaların dördünde defibrilatör implantasyonu gerektiren ventrikül taşikardisi epizodları ortaya çıkmıştır.^[11] Smits ve ark.nın^[12] beş hastaya yaptıkları miyoblast nakli sonucunda altıncı ayda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %36'dan %45'e çıkmış, bu hastaların da birinde ventrikül taşikardisi atakları görülmüştür.^[12] Bu iki çalışmada da ortalama %34 oranında ventrikül taşikardisi görülmesi, hücre nakli tedavisinin proaritmik olabileceğini düşündürmüştür.

Hücre nakli aritmojenik mi?

Kalp dokusunun hücre nakli yoluyla yenilenmesi tedavisinin yol açabileceği değişiklikler şunlardır: (i) nakledilen hücreler ile doğal hücrelerin aksiyon potansiyelleri arasında heterojenite; (ii) nakledilen hücrelere bağlı intrinsik aritmojenik potansiyel artışı, (iii) hücrelerin injekte edildiği yerde sinir filizlenmesinin olması; (iv) injeksiyon yerindeki lokal hasar ve ödem nedeniyle aritmiler.^[13]

Doğal kardiyak hücreler ile nakledilen hücrelerin aksiyon potansiyeli sürelerinin farklı olması nedeniyle oluşan heterojenite önemli bir aritmi nedenidir. Uzun QT sendromları ve Brugada sendromu gibi aritmojenik durumlarda da temel aritmi mekanizması, bu transmural heterojenitenin yarattığı repolarizasyon dispersiyonudur. Leobon ve ark.,^[14] hayvanlar

üzerinde yaptıkları deneylerde, nakledilen hücrelerde, çevresel hücrelerden bağımsız olarak, aşırı uyabilir mikrotübüller olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, nakledilen hücreler ile doğal hücreler arasında *connexin* içeren yapısal bağlantıların olmadığı da görülmüştür.^[14] Bilindiği gibi, kalp hücreleri arasında, *gap junction* adı verilen ve elektriksel uyarının hücreler arasında hızla iletilmesini sağlayan yapısal bağlantı noktaları vardır.^[15] *Connexin* (Cx43) ise bu bağlantıların ana proteinidir.^[15] Bir dokuda *connexin* 43 ekspresyonunun saptanması, o dokunun kalp kası işlevini yürütebilecek önemli bir yapısal elemana sahip olduğunu gösterir. Miyokard iskemisi, skarı veya hipertrofisi gibi aritmojenik durumlarda *gap junctionların* azaldığı-kaybolduğu görülmüştür.^[15] Kardiyak hücre nakillerinde de, nakledilen hücre topluluklarında *connexin* 43 ekspresyonunun düşük olduğu gösterilmiştir.^[16,17] Bu durum en azından, nakledilen hücrelerin, doğal hücrelerle elektriksel ağ (sinsitium) oluşturmakta çok da başarılı olmadığını düşündürmektedir. Bu durum aritmojenik bir potansiyel taşıyabilir. Deneysel çalışmalarda da kök hücre kökenli kardiyomyositlerin aritmojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Nakledilen hücrelerin aksiyon potansiyeli sürelerinin uzun olduğu, aksiyon potansiyeli eğrisinde dV/dt eğiminin azaldığı, faz 2 ve 3 *after-depolarizasyonlarının* olduğu bildirilmiştir.^[18] Sonuç olarak bu hücreler, hem *reentry*, hem de otomatisme artışı ve tetiklenmiş aktivite yoluyla aritmiye neden olabilirler.^[18]

Sempatik sinir aktivasyonu, miyokard hücrelerinde otomatisme artışı, tetiklenmiş aktivite artışı, refrakter periyod ve iletim hızı değişiklikleri gibi birçok etkiye sahiptir.^[19,20] Öte yandan, heterojen kardiyak inervasyonun ventrikül aritmilerini artırdığı açık bir şekilde ortaya konmuştur.^[21,22] Deneysel modellerde, kök hücre injeksiyonu yoluyla yapılan hücre tedavilerinin de yeni sinir filizlenmeleri yoluyla ventrikülde sempatik inervasyonu artırdığı gösterilmiştir.^[23] Bütün bu bulgular, hücre nakli yoluyla yapılan kalp dokusunu yenileme tedavisinin sempatik aktivasyonu artırarak aritmojeniteye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Hayvan modelleri veya insanlarda yapılan hücre nakil çalışmalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun gözlenen düzelmenin, sempatik tonustaki bu artışla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.^[13] Başka bir deyişle, hücre nakli sonrasında ejeksiyon fraksiyonundaki artış, nakledilen hücrelerin olgun kardiyomyosit gibi çoğalıp davranmasından değil, hücre naklinin oluşturduğu sempatik tonus artışına bağlı sempatik filizlenme nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

İlginç olarak, aritmi artışı sorunu çoğunlukla hücre naklinin transkoroner değil epikardiyal veya endokardiyal injeksiyon yoluyla yapıldığı çalışmalarda ortaya çıkmaktadır. Bu durum, injeksiyona karşı gelişen doku yanıtının aritmojenezi artırdığı olasılığını ortaya koymaktadır.^[13] Çünkü, lazer revaskülarizasyon işlemlerinde de lokal hasar oluşmasına rağmen aritmi artışı olmamaktadır.^[13] Bu durum, lokal olarak verilen hücrelerin aritmojeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Büyük çalışmalar ne diyor?

Kemik iliği kökenli kök hücrelerin akut miyokard infarktüsü sonrası intrakoroner verilmesiyle yapılan iki çalışmada ventrikül aritmileri sorununa rastlanmamıştır. TOPCARE-MI^[24] çalışmasında (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction), 20 hastada, akut miyokard infarktüsünden ortalama dört gün sonra infarktla ilişkili artere kemik iliği kökenli veya kan kökenli kök hücreler transkoroner yolla verilmiştir. Ortalama dört aylık takip sonunda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubunda %51'den %53'e çıkarken, transplantasyon grubunda %51'den %60'a yükselmiştir. Takip süresince de ventrikül aritmilerine rastlanmamıştır.^[24] BOOST^[25] çalışmasında (BOne marrOw transfer to enhance ST elevation infarct regeneration) ise perkütan koroner girişim yapılan 60 hastanın 30'unda uygun tıbbi tedavi uygulanırken, 30'unda ise, bu tedaviye ek olarak, intrakoroner kemik iliği kökenli kök hücre nakli yapılmıştır. Ortalama altı aylık takip sonunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubunda %0.6, transplantasyon grubunda %6.7 oranında artış göstermiştir. Bu çalışmada da, takip süresince ventrikül aritmilerine rastlanmamıştır.^[25] TCT-STAMI çalışmasında (Transcatheter Transplantation of Stem Cells for Treatment of Acute Myocardial Infarction) da, akut miyokard infarktüsü sonrası koroner yolla verilen kök hücrelerin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırdığı ve ventrikül aritmilerine yol açmadığı bildirilmiştir.^[26] İlginç olarak, 2004 yılında kongrelerde sunulan bazı çalışmalardan, endokardiyal injeksiyon yoluyla kök hücre naklinin de, ejeksiyon fraksiyonu üzerinde olumlu etkilerine karşın ventrikül aritmilerinde artışa neden olmadıklarını öğrenmiş bulunuyoruz.^[27,28]

Sonuç olarak, bugüne kadar toplanan verilerin büyük çoğunluğu, epikardiyal veya endokardiyal injeksiyon yoluyla yapılan iskelet kökenli miyoblast nakillerinin ventrikül aritmilerinde artışa neden olduğu-

nu desteklemektedir. Ancak, özellikle kemik iliği kökenli kök hücrelerin transkoroner yolla verilmesiyle, bu komplikasyonla karşılaşmadığı görülmektedir. Yine de, kalpte hücre nakli yoluyla yapılan doku yenileme girişimlerinin uzun vadede aritmi yönünden ne kadar güvenli olduğu konusunda soru işaretleri vardır. Çalışmaların uzun dönemli takip verileri ortaya kondukça, etkinlik ve güvenlik konusundaki sorularımız daha iyi yanıtlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Piepoli M. Diagnostic and prognostic indicators in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:1367-9.
2. Chiu RC. From myth to reality: lessons learned from the first experiments. *Int J Cardiol* 2004;95 Suppl 1:S3-4.
3. Chiu RC, Zibaitis A, Kao RL. Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:12-8.
4. Tokac M, Aktan M, Ak A, Duman S, Tokgozoglul L, Gök H ve ark. New trends in treatment of heart failure: cellular cardiomyoplasty, gene therapy and nuclear transfer. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:772-82.
5. Olcay A, Nisanci Y, Sezer M, Ozsaruhan O. Applications of stem cell implantation in cardiology. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:776-80.
6. Aktaş Y, Aydoğdu S, Diker E. Kardiyovasküler tedavide yeni umutlar: hücresel kardiyomiyoplasti ve kök hücre transplantasyonu. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:340-7.
7. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, Kultursay H, Kumanlioglu K, Nart D, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:342-50.
8. Taylor DA. Cell-based myocardial repair: how should we proceed? *Int J Cardiol* 2004;95 Suppl 1:S8-12.
9. Davani S, Deschaseaux F, Chalmers D, Tiberghien P, Kantelip JP. Can stem cells mend a broken heart? *Cardiovasc Res* 2005;65:305-16.
10. Bick-Forrester J, Lee MS, Makkar RR, Forrester JS. Partial restoration of myocardial function and perfusion by cell therapy following myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:631-7.
11. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.
12. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountioukos M, Onderwater EE, Lee CH, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2063-9.
13. Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for

- myocardial repair: is it arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2070-2.
14. Leobon B, Garcin I, Menasche P, Vilquin JT, Audinat E, Charpak S. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:7808-11.
 15. Saffitz JE, Schuessler RB, Yamada KA. Mechanisms of remodeling of gap junction distributions and the development of anatomic substrates of arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1999;42:309-17.
 16. Egashira K, Nishii K, Nakamura K, Kumai M, Morimoto S, Shibata Y. Conduction abnormality in gap junction protein connexin45-deficient embryonic stem cell-derived cardiac myocytes. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;280:973-9.
 17. Czyz J, Guan K, Zeng Q, Wobus AM. Loss of beta1 integrin function results in upregulation of connexin expression in embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Int J Dev Biol* 2005;49:33-41.
 18. Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, Dudley SC Jr. Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002;106:1294-9.
 19. Martins JB, Zipes DP. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res* 1980;46:100-10.
 20. Opthof T, Misier AR, Coronel R, Vermeulen JT, Verberne HJ, Frank RG, et al. Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circ Res* 1991;68:1204-15.
 21. Cao JM, Chen LS, KenKnight BH, Ohara T, Lee MH, Tsai J, et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death. *Circ Res* 2000;86:816-21.
 22. Cao JM, Fishbein MC, Han JB, Lai WW, Lai AC, Wu TJ, et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 2000;101:1960-9.
 23. Pak HN, Qayyum M, Kim DT, Hamabe A, Miyauchi Y, Lill MC, et al. Mesenchymal stem cell injection induces cardiac nerve sprouting and increased tenascin expression in a Swine model of myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:841-8.
 24. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
 25. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
 26. Theheart.org [homepage on the Internet]. Montreal, Canada: [cited 2005 Apr 3]. O'Riordan M. Bone-marrow cells improve LV function and myocardial perfusion. Available from: <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=213607>.
 27. Theheart.org [homepage on the Internet]. Montreal, Canada: [cited 2005 Apr 3]. Nainggolan L. One-year results from stem-cell study encouraging. Available from: <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=156029>.
 28. Theheart.org [homepage on the Internet]. Montreal, Canada: [cited 2005 Apr 3]. Gandey A. No arrhythmias found after bone-marrow-cell transplantation. Available from: <http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=221243>.