

# Примена матичних ћелија у исхемијској болести срца: основни принципи, специфичности и досадашње искуство из клиничких студија

Марко Бановић<sup>1,2</sup>, Слободан Обрадовић<sup>3</sup>, Бранко Белеслин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Војномедицинска академија, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Продужен животни век, различите клиничке презентације коронарне болести и висока учесталост коморбидитета код особа с исхемијском болешћу срца довели су до повећања учесталости срчане слабости (СС) узроковане исхемијском болешћу срца. Упркос бројним и новим методама лечења које делују на различите патофизиолошке механизме који узрокују СС, чији је циљ успоравање и заустављање напредовања ове тешке болести, стопа морталитета и морбидитета код ових болесника је и даље висока. Ове чињенице су довеле до увођења прво експерименталних, а затим и клиничких студија с применом матичних ћелија код особа с исхемијском болешћу срца. Досадашње студије су показале да је примена матичних ћелија сигурна и изводљива метода и код болесника с акутним коронарним синдромом и код оних с хроничном исхемијском СС, али ефикасност ове методе у оба поменута клиничка синдрома још није доказана. У овом раду приказани су основни принципи лечења исхемијске болести срца матичним ћелијама, као и искуства и сазнања стечена у досадашњим клиничким истраживањима.

**Кључне речи:** матичне ћелије; клиничка студија; исхемијска болест; кардиомиопатија

## УВОД

Примена примарне перкутане коронарне интервенције (PPCI) је значајно побољшала преживљавање болесника с акутним инфарктом миокарда (АИМ) с елевацијом ST-сегмента. Ипак, продужен животни век, различите клиничке презентације коронарне болести и висока учесталост коморбидитета код особа с исхемијском болешћу срца довели су до повећања учесталости исхемијске срчане слабости (СС) [1, 2]. Упркос бројним и новим методама лечења које делују на различите патофизиолошке механизме који узрокују СС, чији је циљ успоравање и заустављање развоја ове тешке болести, стопа морталитета и морбидитета код ових болесника и даље је висока. Ове чињенице су довеле до увођења најпре експерименталних, а потом и првих клиничких студија с применом матичних ћелија код особа с исхемијском болешћу срца. Досадашње студије су показале да је примена матичних ћелија сигурна и изводљива метода и код болесника с акутним коронарним синдромом и код оних с хроничном исхемијском СС, али ефикасност ове методе у оба поменута клиничка синдрома још није доказана.

Ипак, потребно је имати на уму да су досадашње студије биле махом студије II фазе, којима је циљ да докажу сигурност и изводљивост методе, и да тек предстојеће студије III фазе треба да потврде терапијску ефикасност [3, 4, 5]. Искуство из досадашњих

кардиоваскуларних студија с матичним ћелијама показује да је за успешно извођење ових клиничких истраживања најважније да се правилно формулише хипотеза, те изабере оптимална популација испитаника, одговарајуће ћелије и најефикаснији начин убризгавања ћелија. Кад су ови услови испуњени, пажња се пребацује на одабир исходних параметара (енгл. *endpoint*) којима ће се најбоље доказати ефикасност. Сви наведени критеријуми за успешно извођење клиничких студија с матичним ћелијама дефинисани су у препорукама регулаторних тела у Европи и Америци, као и стриктним критеријумима водича добре клиничке праксе [6, 7].

## ПРИНЦИПИ И ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРИМЕНУ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА У КЛИНИЧКИМ СТУДИЈАМА У ИСХЕМИЈСКОЈ БОЛЕСТИ СРЦА

### Основни принципи клиничких студија

Основа примене матичних ћелија у исхемијској болести срца је покушај да се побољша функција срца и обнови структура срца нарушена инфарктом. Регулаторни и научни кораци који се користе у клиничким истраживањима с матичним ћелијама су врло слични онима који се користе приликом доказивања сигурности и ефикасности било којег стандардног лека који

### Correspondence to:

Marko BANOVIC  
Klinika za kardiologiju  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Srbija  
markobanovic71@gmail.com

се испитује. Почине се студијама које укључују мали број болесника, па се у зависности од сигурности и изводљивости методе, односно лека прелази на већи број испитаника и веће студије. Типично, студије I фазе укључују здраве добровољце, како би се испитала сигурност лека и утврдила фармакокинетика испитиване супстанце. Студије II фазе (које укључују мањи број одговарајућих болесника) испитују изводљивост регуларне примене лека и успут испитују прве резултате ефикасности, обично преко клинички релевантних сурогат параметара. Када клиничка студија уђе у фазу II, подразумева се да је већ прикупљен довољан број података из експерименталних студија и студија I фазе којима је утврђен механизам деловања лека и који потврђују да примењени лек неће нашкодити пацијенту.

Међународне, мултицентричне студије III фазе изводе се према већ утврђеним протоколима [8], који подразумевају проспективно клиничко праћење и детаљне протоколе написане у складу с важећим етичким стандардима. Овако написане протоколе морају детаљно анализирати управни одбори студије (енгл. *steering committee*), одбори за сигурност и надгледање извођења студије (енгл. *data safety and monitoring board*) и локални одбори састављени од искусних стручњака. Овакав постепен процес треба да омогући да само најсигурнији лекови (или методе) и они с највећим терапијским потенцијалом помогну оболелим особама.

### Специфичности клиничких студија с матичним ћелијама

Матичне ћелије пореклом из различитих ткива (укључујући и крв) јесу срж регенеративне терапије срца због њихове могућности да се самообнављају, пролиферишу и диференцирају у различите ћелије, као и способности да учествују у процесу неангиогенезе у срцу, миокардне цитопротекције и појачања репаративног потенцијала резидентних матичних ћелија у срцу [9, 10, 11].

У кардиолошким клиничким истраживањима с применом матичних ћелија веома је важно одредити популацију болесника који имају највећу корист од примењене терапије. На пример, кад су у питању болесници с исхемијском кардиомиопатијом, важно је да не буду у сувише одмаклом стадијуму болести (нпр. ејекциона фракција леве коморе <15%), када је мала могућност да им се овом врстом терапије стање побољша, или кад су у питању болесници са АИМ, да се процени стање микроциркулације, пошто је то важан фактор који одређује одговор оштећеног миокарда на примењену терапију, а и интракоронарно убризгавање ћелија код ових болесника не би било ефикасно. Такође, године старости, постојање бројних кардиоваскуларних фактора ризика и коморбидитета учествују не само на одговор болесника на примењену терапију, већ и на сам квалитет матичних ћелија. Добро упаре-

на контролна група је неопходна, како би се прецизно проценили позитивни терапијски ефекти, али и евентуална појава значајних нежељених догађаја код болесника с пресађеним органом. Ако се код лечених болесника потврде позитивни терапијски ефекти, на крају студије матичне ћелије могу бити понуђене и испитаницима у контролној групи (тзв. *crossover design*).

Како је већ напоменуто, адултне матичне ћелије убризгане у срце не доприносе регенерацији миокарда само својим дељењем и диференцијацијом, већ делују стимулативно на постојеће матичне ћелије срца паракриним ослобађањем различитих фактора раста, укључујући: васкуларни ендотелијални фактор раста, туморски фактор некрозе алфа, трансформишући фактор раста бета, тимозин  $\beta 4$ , интерлеукине 1, 6 и 11, факторе раста фибробласта 2 и 7, фактор раста хепатоцита, фактор раста сличан инсулину 1, ендотелин 1, ангиопоетин и многе друге [12, 13]. Према овој теорији, интеракција убризганих матичних ћелија с исхемијским миокардом и матичним ћелијама заступљеним у околном вијабилном ткиву доводи до модулације запаљењског одговора, повећане толеранције на исхемију и побољшања зацељивања фиброзираног ткива, што доводи до боље контрактилности и повећане регенерације оштећеног миокардног ткива. Процеси који ово омогућавају укључују повећани ендогени капацитет неангиогенезе, повећану цитопротекцију кардиомиоцита и повећану активност постојећих матичних ћелија срца.

С обзиром на то да се лечење матичним ћелијама убраја у инвазивне терапијске процедуре (које са собом носе одређени ризик), клиничке студије I фазе није могуће изводити код здравих појединаца. Због тога, након успешно завршених експерименталних студија, креће се с клиничким студијама фазе II/III које укључују релативно мали број испитаника, а циљ је да се утврди сигурност методе и њена применљивост. У овом стадијуму клиничког испитивања испитивачи би већ требало да имају довољно података о биолошким одликама ћелија, које се тичу потенцијалног стварања туморске формације, токсичности, хромозомских алтерација и морталитета и морбидитета (дакле, укупног ризика) узрокованих како ћелијама, тако и самом процедуром убризгавања ћелија. У том смислу неопходно је знати и особине ћелија након њихове обраде које се односе на чистоћу, потентност, стабилност и механизам којим ћелије остварују своје деловање. Европска агенција за медицину (EMA) [6] је објавила водич о специфичним аспектима терапије матичним ћелијама и њиховим производима у сврху каснијег стављања ових производа на тржиште (ако и када се покажу сигурним и ефикасним). Такође, у студијама које се први пут раде код људи (што је најчешће случај када су у питању матичне ћелије) приликом доказивања нешкодљивости методе мора се обратити пажња на специфичности обраде самих матичних ћелија, да би се на време открила било каква токсичност која може да потиче од потенцијалних загађивача у крајњем производу третираних, односно обрађених ћелија. Ако се

довољан доказ сигурности методе, односно ћелија не може обезбедити преклиничким студијама (на пример, због потешкоћа у проналажењу одговарајућих модела животиња), докази о сигурности се потврђују у клиничким студијама укључивањем додатних параметара (енгл. *endpoint*) који се односе на сигурност методе и самих ћелија (на пример, дуготрајно праћење ради откривања малигнух поремећаја ритма или појаве удаљених туморских формација). Уопште, у свим фазама клиничких испитивања сигурност методе и самих ћелија се стално потврђује. На пример, Америчка асоцијација за храну и лекове (*FDA*) дефинисала је да су матичне ћелије које се користе у терапеутске сврхе кодификоване под водичем добре ткивне праксе (енгл. *Good Tissue Practice*). Сходно томе, *FDA* је објавила смернице о томе како се већ важећа правила о испитивању стандардних лекова могу применити приликом испитивања генске и терапије матичним ћелијама [7]. Колико је ауторима познато, у Србији примена матичних ћелија у терапијске сврхе још није законски дефинисана, већ се своди, као и када су у питању

класичне клиничке студије с новим лековима, на клиничка испитивања након што се добију одговарајуће дозволе од локалних етичких комитета и републичке Агенције за лекове и медицинска средства (*АЛИМС*) у складу с водичима добре клиничке праксе. Отежавајућа околност студија с матичним ћелијама јесте то што је тешко изводљиво да студија буде двоструко слепа (бар када су у питању доктори који убризгавају ћелије), као и да је плацебо контрола готово немогућа због етичких разлога (могућ ризик приликом убризгавања плацеба, а без икакве користи).

### РЕЗУЛТАТИ И ИСКУСТВА ИЗ ДОСАДАШЊИХ ВЕЋИХ КЛИНИЧКИХ СТУДИЈА С ПРИМЕНОМ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА У АКУТНОЈ И ХРОНИЧНОЈ ИСКХЕМИЈСКОЈ БОЛЕСТИ СРЦА

Бројне клиничке студије с матичним ћелијама објављене током последње декаде, махом II фазе, показале су да је терапијска примена ћелија сигурна и изводљива

**Табела 1.** Велике клиничке студије с матичним ћелијама које су обухватиле испитанике с акутним инфарктом миокарда (АИМ)  
**Table 1.** Larger clinical stem-cell trials (with more than 20 patients) in patients with acute myocardial infarction (AMI)

Студија (година) Trial (year)	Број болесника Number of patients	Тип ћелија Cell type	Број ћелија Number of cells	Број дана после АИМ Number of days after AMI	Коментар Comment
<i>BOOST</i> (2004)	60	<i>BMMC</i>	$2 \times 10^9$	6±1 дан 6±1 days	Побољшана ЕФ ЛК након 6 месеци Improved LV EF after 6 months
<i>REPAIR-AMI</i> (2006)	187	<i>BMMC</i>	$2 \times 10^8$	3–6 дана 3–6 days	Побољшана ЕФ ЛК након 4 месеца Improved LV EF after 4 months
<i>Janssens</i> (2006)	66	<i>BMMC</i>	$2 \times 10^8$	1 дан 1 day	Без промена ЕФ ЛК након 4 месеца No improvement in LV EF after 4 months
<i>ASTAMI</i> (2006)	97	<i>BMMC</i>	$7 \times 10^7$	6±1 дан 6±1 day	Без промена ЕФ ЛК након 6 месеци No improvement in LV EF after 6 months
<i>TCT-STAMI</i> (2006)	20	<i>BMMC</i>	$4 \times 10^7$	1 дан 1 day	Побољшана ЕФ ЛК након 6 месеци Improved LV EF after 6 months
<i>FINCELL</i> (2008)	77	<i>BMMC</i>	$4 \times 10^8$	3 дана 3 days	Побољшана ЕФ ЛК након 6 месеци Improved LV EF after 6 months
<i>Meluzin</i> (2006)	66	<i>BMMC</i>	$1 \times 10^7$ $1 \times 10^8$	7 дана 7 days	Побољшана ЕФ ЛК након 3 месеца у групи с високом дозом Improved LV EF after 3 months in group with higher dose
<i>Penicka</i> (2007)	27	<i>BMMC</i>	$3 \times 10^9$	9 дана 9 days	Без промена ЕФ ЛК након 4 месеца No improvement in LV EF after 4 months
<i>HEBE</i> (2008)	189	<i>BMMC versus PBC</i>	-	3–8 дана 3–8 days	Без промена у општој или регионалној функцији ЛК No improvement in global or regional LV function
<i>REGENT</i> (2009)	117	<i>BMMC</i> (неселектоване/ unselected <i>CD34<sup>+</sup>/CXCR4<sup>+</sup></i> )	$2 \times 10^8$ (неселектоване/ unselected), $2 \times 10^6$ ( <i>CD34<sup>+</sup></i> )	3–12 дана 3–12 days	Побољшана ЕФ ЛК с оба типа ћелија Improvement in LV EF with both types of cells
<i>LATE-TIME</i> (2011)	87	<i>BMMC</i>	$150 \times 10^6$	14–21 дан 14–21 day	Без промена у општој или регионалној функцији ЛК No improvement in global or regional LV function
<i>REANIMA</i> (2004–2010)	42	<i>BMMC CD34<sup>+</sup></i>	$2.2 \pm 1.1 \times 10^6$	6–12; ≥60 дана 6–12; ≥60 days	Побољшана ЕФ ЛК након 6 месеци у АИМ групи са <i>i.c.</i> и <i>i.m.</i> инјекцијом, без промена ЕФ ЛК у групи болесника са исхемијском кардиомиопатијом Improvement in LV EF after 6 months in both groups (with <i>ic</i> and <i>im</i> injections); no change in LV EF in patients with ischemic cardiomyopathy

*BMMC* – једноједарне ћелије из коштане сржи; *PBC* – периферне матичне ћелије крви; ЕФ – ејекциона фракција; ЛК – лева комора срца; *i.c.* – интракоронарно; *i.m.* – интрамиокардно

*BMMC* – Bone marrow mononuclear cells; *PBC* – Peripheral blood cells; EF – Ejection fraction; LV – Left ventricle; *ic* – intracoronary; *im* – intramyocardial

**Табела 2.** Велике клиничке студије с матичним ћелијама које су обухватиле испитанике са исхемијском кардиомиопатијом (ИКМ)  
**Table 2.** Larger clinical stem-cell trials (with more than 20 patients) in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM)

Студија (година) Trial (year)	Број болесника Number of patients	Тип ћелија Cell type	Број ћелија Number of cells	Број дана после АМИ Number of days after AMI	Коментар Comment
MAGIC (2004)	97	SM	-	>4 недеље >4 weeks	Без промена ЕФ ЛК No improvement in LV EF
Dib (2005)	23	Хронични болесници, кандидати за CABG Chronic patients, candidates for CABG	$1 \times 10^7 - 3 \times 10^8$	Хронични болесници са ИКМ Chronic patients with ICM	Побољшане ЕФ ЛК и вијабилност Improvement in LV EF and LV regional viability
SEISMIC (2011)	47	SM		Хронични болесници са ИКМ Chronic patients with ICM	Без промена ЕФ ЛК No improvement in LV EF
TOPCARE-CHD (2007)	58	BMMC versus CPC	$214 \pm 98 \times 10^6$	81 ± 72 месеца 81 ± 72 months	Побољшана ЕФ ЛК са BMMC ћелијама Improvement in LV EF with BMMC cells
C-Cure (2013)	45	Усмерене кардиопоетичне ћелије Lineage specified cells (originated from BMMSC)	600– $1200 \times 10^6$	>6 недеља >6 weeks	Побољшана ЕФ ЛК Improvement in LV EF
FOCUS-CCTR trial (2012)	92	BMMC	$100 \times 10^6$	>30 дана >30 days	Побољшање у енд-систолном волумену ЛК, побољшање на шестоминутном тесту ходања Improvement in LV end-systolic volume, improvement in six-minute walk test

SM – скелетни миобласти; CABG – coronar artery by-pass grafting; BMMC – једноједарне ћелије из коштане сржи; CBC – циркулишуће матичне ћелије; BMMSC – мезенхималне матичне ћелије из коштане сржи

SM – skeletal myoblasts; CABG – coronar artery by-pass grafting; BMMC – bone marrow mononuclear cells; CBC – circulating bone marrow stem cells; BMMSC – bone marrow mesenchymal stem cells

ва. Резултати већих клиничких студија код особа са АИМ и исхемијском кардиомиопатијом приказани су у табелама 1 и 2.

И у контексту АИМ и у контексту исхемијске кардиомиопатије, кроз клиничке студије коришћене су различите врсте матичних ћелија, укључујући једноједарне ћелије пореклом из коштане сржи (BMMNCs), хематопоетичне матичне ћелије (HSSc), ендотелијалне прогениторске ћелије (EPCs), мезенхималне матичне ћелије (MSC) и матичне ћелије пореклом из срца (CScs) [14–17]. Ипак, засада нису примећене значајне разлике у ефикасности регенеративне терапије зависно од врсте матичних ћелија које су убризгаване [18]. Једино је примена миобласта напуштена због проаритмогеног ефекта ових ћелија, јер се након убризгавања у миокард трансформишу у вишеједарне миотубуле које су често, због изостанка уских веза између њих, извори електричне нестабилности и малигних коморских аритмија [19, 20]. Однедавно су предмет интересовања постале и индуковане плурипотентне матичне ћелије (ИПМЋ; енгл. *induced pluripotent stem cells* – iPSCs), које се добијају репрограмирањем адултних соматских матичних ћелија. Ова врста ћелија би могла бити боља опција у односу на стандардне матичне, односно прогениторске ћелије организма, јер ове ћелије имају неограничену способност обнављања и могућност да производе готово све функционалне кардиоваскуларне ћелије. Ипак, ове ћелије се још не користе у клиничким испитивањима на људима, јер није решено питање имунске реакције домаћина против ових ћелија, као и питање сигурности због могућности ових ћелија да

услед неконтролисаног раста стварају туморско ткиво [21]. Да би ИПМЋ заживеле у клиничкој пракси, потребно је још усавршити технологију њиховог стварања, како бисмо били сигурни да њихова примена код људи не може изазвати штетне последице.

Упркос различитој методологији и дизајну, у највећем броју студија забележено је скромно, али ипак значајно, побољшање ејекционе фракције леве коморе (ЕФ ЛК), као најзначајнијег и најчешће коришћеног сурогат параметра у кардиолошким клиничким испитивањима. Међутим, иако је већина студија забележила побољшање у ЕФ ЛК, мали број њих је анализирао и друге сурогат параметре, као што су побољшање перфузије миокарда (микро и макро циркулације) или промена у величини ожиљног ткива [22], чија би позитивна промена потврдила ефикасност методе и дала патофизиолошко објашњење за евентуално клиничко и побољшање ЕФ ЛК. У том смислу, REPAIR-AMI (*Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction*) [23] је највећа и најзначајнија рандомизирана студија када је у питању примена матичних ћелија код болесника са АИМ (и у погледу примењене методологије и у погледу добијених позитивних резултата). У поменутој студији не само да је забележен значајан пораст ЕФ ЛК (и то израженије код болесника чија је ЕФ ЛК била мања од медијане од 48,9%), него је – што је најважније – забележено и значајно смањење броја смртних исхода, поновних инфаркта миокарда и поновне хоспитализације због СС код испитаника којима су убризгане ћелије. Ова студија је основа за сва будућа истраживања



с матичним ћелијама у контексту АИМ, па и наше студије REANIMA [24], у којој је такође забележен пораст ЕФ ЛК код болесника са АИМ, независно од тога да ли су ћелије убризгане интракоронарно или интрамиокардно. Ипак, друге веће рандомизирание, али не и плацебо-контролисание, студије код болесника са АИМ нису поновиле овакве резултате, као што је, на пример, студија BOOST [25], где је забележено пролазно побољшање ЕФ ЛК након шест месеци, али не и након 18 месеци, или студија ASTAMI [26], у којој уопште није забележен пораст ЕФ ЛК код болесника подвргнутих трансплантацији. Такође, ниједна од поменутих студија није забележила смањење броја смртних исхода или поновних инфаркта код лечених болесника у односу на испитанике контролне групе. Недавна метаанализа за 33 рандомизирание студије [27], која је обухватила 1.765 болесника са АИМ, показала је да постоје скромно, али статистички значајно побољшање ЕФ ЛК, смањење енд-систоличног и енд-дијастоличног волумена ЛК и смањење величине инфарктног ожиљка код болесника који су лечени трансплантацијом. Ипак, резултати ове метаанализе нису показали да примена матичних ћелија утиче на смањење учесталости јављања значајних нежељених догађаја, попут смртног исхода, поновног инфаркта миокарда или поновне хоспитализације. Велика рандомизирана студија III фазе BAM1, која је у току, требало би да јасно покаже да ли примена једноједарних матичних ћелија пореклом из коштане сржи може да смањи стопу mortalитета код више од 3.000 болесника који су, према препорукама, у предвиђеном року примили одговарајућу реперфузиону терапију (PPCI или фибринолитичка терапија).

Слично резултатима код испитаника са АИМ, и резултати студија с применом матичних ћелија код болесника с исхемијском кардиомиопатијом су опречни (Табела 2) и засад само делимично успешни [28]. Ипак, недавно објављене студије II фазе SCIPPIO (*Cardiac Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic Cardiomyopathy*) [29], CADECUS (*Cardiosphere-Derived Autologous Stem Cells to reverse Ventricular Dysfunction*) [30] и C-Cure [31], свака на свој начин (због различите врсте примењених матичних ћелија), представљају нови искорак у примени матичних ћелија у исхемијској кардиомиопатији. SCIPPIO и CADECUS су прве студије које су изоловале и примениле матичне ћелије пореклом из самог срца, с тим да је SCIPPIO користила *c-kit* позитивне ћелије, док је CADECUS користила кардиосфере (кластере ткива миокарда који, поред осталих ћелија, садрже и матичне ћелије). У обе студије примена ових ћелија довела је до смањења величине ожиљног ткива у миокарду, док је у SCIPPIO забележен и статистички значајан пораст ЕФ ЛК. C-Cure је прва студија која је користила другу генерацију матичних ћелија (енгл. *lineage-specific stem cells*) и у којој су код болесника с имплантатима приказани клиничка корист од ових ћелија (процењена преко упитника о квалитету живота особа са СС), повећан функционални капацитет (процењен на основу шестоминутног теста ходања) и значајно побољшана ЕФ ЛК (за 7% у односу

на 0,2% у контролној групи). С друге стране, у студији FOCUS-CCTRN [32], која је такође обухватила болеснике с исхемијском кардиомиопатијом, није забележено значајно побољшање у анализираним сурогат исходним параметрима, али је зато показано да су године старости предиктор (не)успеха лечења матичним ћелијама, као и да постоји позитивна корелација између броја убризганих  $CD34^+$  и  $CD133^+$  ћелија и повећања ЕФ ЛК. У контексту хроничне исхемијске СС, објављене метаанализе нису показале да лечење матичним ћелијама смањује учесталост смртног исхода, поновне хоспитализације или поновне појаве инфаркта миокарда, али и код ове групе болесника долази до функционалног побољшања, побољшања ЕФ ЛК и смањења волумена ЛК након трансплантације. Ипак, треба имати у виду да је за правилну процену ефекта лечења матичним ћелијама у контексту исхемијске кардиомиопатије најчешће потребно дуготрајно клиничко праћење болесника – две-три године, па и више. Рандомизирана, делимично слепа студија III фазе CHART-1 (*Efficacy of Autologous Cardiopoietic Cells for Treatment of Ischemic Heart Failure*), која користи другу генерацију мезенхималних матичних ћелија пореклом из коштане сржи усмерених ка кардиопоептичним ћелијама, требало би да испита ефикасност и утицај терапије овом врстом ћелија на mortalитет и учесталост поновне хоспитализације болесника с хроничном исхемијском кардиомиопатијом. С овом, као и са другим великим рандомизираним клиничким студијама III фазе, почиње ера у којој ће научници и клинички лекари покушати да коначно потврде да је примена аутологне трансплантације матичних ћелија ефикасна метода која ће у коначници побољшати квалитет и продужити живот болесницима подвргнутим трансплантацији.

## ЗАКЉУЧАК

Лечење исхемијске болести срца матичним ћелијама је значајно унапређена откако се први пут почело с клиничким испитивањима у овој области, крајем прошлог и почетком овог века. Након што је урађен велики број студија II фазе и у акутној и у хроничној исхемијској болести срца, јасно је да терапија матичним ћелијама није научна фантастика, већ сигурна и изводљива метода која има потенцијал да додатно побољша опоравак срца оштећеног инфарктом у односу на уобичајену медикаментну и интервентно-инвазивну терапију. Велике рандомизирание клиничке студије које ће се изводити према ригорозним сигурносним стандардима неопходне су како би се потврдила клиничка корист ове терапије и, што је најважније, способност да се овом терапијом продужи живот оболелима. Ипак, одређена питања и даље чекају одговор. На пример, још није јасно који је механизам дејства доминантно одговоран за очекивану терапијску корист након трансплантације матичних ћелија. Да ли је то директан допринос имплантираних ћелија меха-

ничкој и електричној функцији срца, или је последица индиректног, секреторног, дејства убризганих ћелија и стимулација већ постојећих матичних ћелија у срцу, или од свега помало, остаје да се утврди. Одговор на ова питања ће вероватно означити напредак у лечењу исхемијске болести срца матичним ћелијама. Такође, иако је откриће ИПМЋ донело нови ентузијазам ме-

ђу клиничким лекарима и научницима, ове ћелије тек почињу да се користе у преклиничким студијама [33, 34]; дакле, сигурност њихове примене, а затим и ефикасност, тек треба да буду потврђене. Другим речима, вероватно ће проћи још доста времена пре него што ове ћелије почну да се примењују, односно испитују у хуманим клиничким студијама.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hanna BE, Henneby TA, Abu-Fadel MS. Combined reperfusion strategies in ST-segment elevation MI: Rationale and current role. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77:629-38.
- Kovacic JC, Castellano JM, Fuster V. Cardiovascular defence challenges at the basic, clinical, and populations level. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1254:1-6.
- Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Mathur A, Watt SM. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008; 29:1807-18.
- Abdel-Latif A, Bolli R, Teyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167:989-97.
- Wen Y, Meng L, Ding Y, Ouyang J. Autologous transplantation of blood-derived stem/progenitor cells for ischaemic heart disease. *Int J Clin Pract*. 2011; 65:858-65.
- George B. Regulations and guidelines governing stem cell based products: clinical considerations. *Perspect Clin Res*. 2011; 2(3):94-9.
- US Food and Drug Administration. Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. Rockville Pike, MD: FDA Center for Biologics Evaluation and Research; 1998.
- Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation*. 2007; 115:1164-9.
- Behfar A, Crespo-Diaz R, Nelson TJ, Terzic A, Gersh BJ. Stem cells: clinical trials results the end of the beginning or the beginning of the end? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010; 10:186-201.
- Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature*. 2008; 453:322-9.
- Hansson EM, Lindsay ME, Chien KR. Regeneration next: toward heart stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell*. 2009; 5:364-77.
- Laflamme MA, Murry CE. Heart regeneration. *Nature*. 2011; 473:326-35.
- Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau V. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008; 103:1204-19.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003; 114:763-76.
- Caplice NM, Deb A. Myocardial-cell replacement: the science, the clinic and the future. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2004; 1:90-5.
- Mirotsov M, Zhang Z, Deb A, Zhang L, Gnecchi M, Noiseux N, et al. Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:1643-8.
- Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007; 115:896-908.
- Jameel NM, Zhang J. Stem cell therapy for ischemic heart disease. *Antioxid. Redox Signal*. 2010; 13:1879-97.
- Druckers HJ, Houtgraaf J, Hehrlein C, Schofer J, Waltenberger J, Gershlick A, et al. Final results of a phase IIa, randomized, open-label trial to evaluate the percutaneous intramyocardial transplantation of autologous skeletal myoblasts in congestive heart failure patients: the SEISMIC trial. *Eurointervention*. 2011; 6:805-12.
- Menasche P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation*. 2008; 117:1189-200.
- Wang Y. Myocardial reprogramming medicine: the development, application, and challenge of induced pluripotent stem cells. *New Journal of Science*. 2014; 22:1-25.
- 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.
- Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. REPAIR AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 2006; 355:1210-21.
- Obradovic S, Balint B, Trifunovic Z. Stem Cell Therapy in Myocardial Infarction Clinical Point of View and the Results of the REANIMA Study (REgenerAtion of Myocardium with boNe Marrow Mononuclear Cells in MyoArldial Infarction). In: Gholamrezanezhad A, editor. *Stem Cells in Clinic and Research*. Rijeka, Hrvatska: Johns Hopkins University, InTech; 2011. p.233-58.
- 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(9429):141-8.
- Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Forfang K; ASTAMI investigators. Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The ASTAMI randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects. *Scand Cardiovasc J*. 2005; 39(3):150-8.
- Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Watt S, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2:CD006536.
- Kandala J, Upadhyay GA, Pokushalov E, Wu S, Drachman DE, Singh JP. Meta-analysis of stem cell therapy in chronic ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013; 112(2):217-25.
- Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, Loughran JH, Stoddard MF, Ikram S, et al. Cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (SCPIO): initial results of a randomized phase 1 trial. *Lancet*. 2011; 379:1847-57.
- Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomized phase 1 trial. *Lancet*. 2012; 379:895-904.
- Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, 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.
- Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, Henry TD, Ellis SG, Zhao DX, et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA*. 2012; 307(16):1717-26.
- Kamao H, Mandai M, Okamoto S, Sakai N, Suga A, Sugita S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application. *Stem Cell Reports*. 2014; 2:205-18.
- Cyranoski D. Stem cells cruise to clinic. *Nature*. 2013; 494:413.

## The Stem-Cell Application in Ischemic Heart Disease: Basic Principles, Specifics and Practical Experience from Clinical Studies

Marko Banović<sup>1,2</sup>, Slobodan Obradović<sup>3</sup>, Branko Beleslin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Longer life duration, different clinical presentations of coronary disease, as well as high incidence of comorbidity in patients with ischemic heart disease have led to an increase in the incidence of ischemic heart failure. Despite numerous and new treatment methods that act on different pathophysiological mechanisms that cause heart failure, and whose aim is to slowdown or stop the progression of this devastating disease, morbidity and mortality in these patients remain high. These facts have firstly led to the introduction of the experimental, and then clinical studies with the application of stem cells in

patients with ischemic heart disease. Previous studies have shown that the application of stem cells is a feasible and safe method in patients with acute coronary syndrome, as well as in patients with chronic ischemic cardiomyopathy, but the efficacy of these methods in both of the abovementioned clinical syndromes has yet to be established. This review paper outlines the basic principles of treatment of ischemic heart disease with stem cells, as well as the experience and knowledge gained in previous clinical studies.

**Keywords:** stem cells; clinical studies; ischemic disease; cardiomyopathy

Примљен • Received: 24/09/2014

Ревизија • Revision: 17/03/2015

Прихваћен • Accepted: 31/03/2015