

Kmenové buňky v kardiologii, opatrnost na prvním místě! – editorial

Editorial: Panovský R, Kincí V, Meluzín J. Transplantace kmenových buněk v kardiologii. Vnitř Lék 2005; 51(4): 450–456.

M. Aschermann

II. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC

Poznání, že si lidské tělo udržuje od narození populaci „rezervních“ kmenových buněk, které je možné později během života použít k regeneraci poškozených orgánů, je fascinující. Stejně jako embryonální buňky musí mít dospělé kmenové buňky některé vlastnosti, aby byly k regeneraci orgánů vhodné. K těmto vlastnostem patří schopnost vlastní obnovy po celou dobu života organismu cestou asymetrického dělení. To znamená, že jedna dceřiná buňka si zachovává schopnost další multipotentní diferenciace (zůstává kmenovou buňkou) a druhá dceřiná buňka se specializuje do buněčného typu příslušného orgánu, včetně funkčních vlastností buněk tohoto orgánu. Úkoly, které tato buňka musí splnit, jsou nesmírně komplexní – musí si sama najít místo, kde se dále bude dělit, tam si vytvořit správné kontakty s buňkami, které zde již sídlí, a začít se chovat funkčně jako buňka tohoto orgánu. Kritéria, podle kterých jsou kmenové buňky definovány v dospělém organismu, nejsou zatím jasně dána, nevíme přesně, kde se v dospělých tkáních vyskytují, a proto nejsme schopni je dobře identifikovat. Hledání kmenových buněk vychází z výsledků studia kmenových buněk z kostní dřeně. Ve dřeni se musí buňky obnovovat denně, aby stačily udržet dostatečný objem

cirkulující krve. V kostní dřeni myši je na 10 000 buněk 1 buňka kmenová, u lidí je poměr pravděpodobně ještě méně příznivý. Z těchto kmenových buněk pak vznikají buňky prekursorové, progenitorové, které se dostávají do cirkulace a mohou se dále diferencovat v orgánu, který je poškozen. V článku Panovského a spoluautorů je přehledně shrnuta problematika využití kmenových buněk v klinické kardiologii [1]. Je zřejmé, že možnosti, jak dosáhnout regenerace poškozeného myokardu, je více. Na prvním místě je náhrada, regenerace srdečních myocytů, druhou možností je stimulace neovaskularizace v oblasti infarktového ložiska. Intrakoronární a intramyokardiální injekce mononukleárních buněk z kostní dřeně nebo endotelových progenitorových buněk z periferní krve byly použity u nemocných po akutním infarktu myokardu (IM) s poruchou funkce levé komory (LK) v klinických studiích. Výsledky těchto studií jsou nadějně, zkušenosti jsou však zatím jen velmi malé. Cílem těchto nerandomizovaných studií bylo ovlivnění remodelace LK v období časně po IM. Výsledky shrnují Panovský a spoluautoři. V roce 2003 byla prezentována první randomizovaná studie BOOST, do které bylo zařazeno celkem 60 nemocných po akutním IM s dysfunkcí LK. Po-

lovina z těchto nemocných byla léčena aplikací kmenových buněk, výsledky 6měsíčního sledování prokázaly zlepšení funkce levé komory z 50 % na 56 % [2]. Tato studie také prokázala, že používaná metoda byla pro nemocné bezpečná, nevyskytly se poruchy srdečního rytmu ani jiné vážné komplikace.

Jinou oblastí, která je dosud málo prozkoumána, je přítomnost kmenových buněk v jiných tkáních, než v kostní dřeni. Nevíme, zda k jejich vzniku ve tkáních dochází již v době embryonální, kdy si organismus tyto buňky „chytí“ připravuje na dobu, kdy je bude potřebovat, nebo se kmenové buňky vytvářejí ve všech tkáních až po traumatizujícím podnětu.

Pro kardiology jsou také přínosem poznatky onkologů u metastazujících nádorů. Buňky, které se oddělují z primárního ložiska, se po organismu pohybují podobně jako buňky kmenové! Jejich selektivita pro vyhledání cílového orgánu, do kterého metastazují, je určována specifickými biochemickými mechanismy. Byly prokázány povrchové buněčné chemoreceptory, které jsou společné jak pro buňky nádorové, tak pro mezenchymální kmenové buňky [3]. Pokud by tento náález byl jednoznačně potvrzen, bylo by zřejmě možné identifikovat specifické látky, které by po jejich zavedení do místa po-

škozené tkáně dokázaly samy navodit migraci buněk, potřebných k regeneraci této tkáně. Jinou cestou by mohlo být cílené ovlivnění parakrinní aktivity kmenových buněk v regenerované tkáni. Parakrinní faktory, které by kmenové buňky produkovaly v poškozené tkáni, by pak přitahovaly větší množství dalších kmenových buněk do zvýšené lokalizace.

V letošním roce se objevila práce, která znovu upozornila na to, že se při využití kmenových buněk mohou objevit nečekané komplikace. Na jejich riziko upozornili Vuilliet se spolupracovníky, kteří prokázali v experimentální práci na psech, že intrakoronární aplikace buněk kostní dřeně, upravených ve tkáňových kulturách, vedla ke vzniku akutních a subakutních infarktů myokardu [4]. Prokázali, že expanze mononukleárních buněk v tkáňové kultuře vedla ke zvětšení jejich objemu – buňky měly 2krát větší objem než buňky původní. Intrakoronární aplikace těchto buněk pak vedla k embolizacím do oblastí koronární mikrocirkulace, což se projevilo jak změnami na EKG, tak zvýšením hodnot markerů poškození myokardu.

Pravděpodobně největší překážkou klinické aplikace dospělých kmenových buněk je jejich malý počet, který je možné izolovat ze tkáně. Ke zvýšení jejich počtu jsou využívány „koktaily“ cytokinů, které ex vivo

zásadním způsobem stimulují proliferaci mezenchymálních kmenových buněk. V klinické studii MAGIC byla použita kombinace intrakoronárního podání buněk kostní dřeně a současné aplikace cytokinu stimulujícího neoangiogenezi a regeneraci myokardu – kolonie granulocytů stimulujícího faktoru (G-CSF) [5]. Autoři prokázali u nemocných s akutním infarktem myokardu zlepšení kontraktility funkce myokardu. Zcela novým poznatkem však bylo jednak zvýšení CK-MB, jednak významně vyšší výskyt restenózy v místě implantovaných stentů. Autoři proto upozorňují na možnost akcelerace neointimální proliferace v místě implantovaných stentů po intrakoronární aplikaci kmenových buněk.

Využití kmenových buněk ke kardiologii je tedy jistě příslibem nejen pro nemocné po akutním infarktu myokardu. Kmenové buňky nebo endotelové progenitorové buňky by mohly mít příznivý vliv také u nemocných s chronickým postižením funkce levé komory srdeční při ICHS, ale také u dalších onemocnění, například u dilatačních kardiomyopatií [6]. Vzhledem k řadě závažných a dosud nezodpovězených otázek i možných komplikací lze očekávat, že k širšímu využití dojde teprve po dalším výzkumu jak v oblasti experimentální, tak klinické.

Literatura

1. Panovský R, Kincl V, Meluzín J. Transplantace kmenových buněk v kardiologii. *Vnitř Lék* 2004; 51(4): 450–456.
2. Wollert KC. Intracoronary autologous Bone Marrow cell transplantation post myocardial infarction: A randomized controlled trial (BOOST trial). American Heart Association Scientific Session, Orlando, USA, 2003.
3. Shen H, Cheby T, Olszak I et al. CXCR-4 desensitization is associated with tissue localization of hemopoietic progenitor cells. *J Immunol* 2001; 166: 5027–5033.
4. Vuillet PR, Greeley M, Halloran SM et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004; 363: 783–784.
5. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 363: 751–756.
6. Prométheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 349: 267–274.

*prof. MUDr. Michael Aschermann,
DrSc., FESC
www.vfn.cz
e-mail: mascher@vfn.cz*

Doručeno do redakce: 18. 3. 2004