

Onko xenosta ja kantasoluista haastajiksi?

ARI HARJULA

ANTTI VENTO

PEKKA HÄMMÄINEN

TOMMI PÄTILÄ

ESKO KANKURI

Tiivistelmä

Toiveet xenosiirroista ovat eläneet liki kaksikymmentä vuotta, toistaiseksi ilman tuloksia. Solusiirrot ovat uusin toiveiden kohde. Molemmat hoitomuodot ovat edelleen kehityspuolella. Kliinikkoja askarruttaa, onko niillä tulevaisuutta käytännön hoitomuotona. Yksiselitteistä vastausta ei ole, mutta artikkelissa on julkaistua tietoa ajatusten pohjaksi.

Xenon tarina

Jo 1970-luvulla professori Norman Shumway Stanfordin, Kaliforniasta sanoi ”*Xenograft is the future of heart transplantation, and will be, forever*”.

Kova pula sydän- ja keuhkoluovuttajista jättää valtaosan vaikeasta sydämen vajaatoiminnasta ja keuhkojen vajaatoiminnasta kärsivistä potilaista siirto-ohjelmien ulkopuolelle. Sydämen vajaatoimintaan kuolee neljä kertaa enemmän ihmisiä kuin HIV-infektioihin ja kolme kertaa enemmän kuin rintasyöpään. On arvioitu, että Yhdysvalloissa 45 000 alle 65-vuotiasta sydämensiirrosta hyötyvää kohden on käytettävissä vain 2 000 siirrettä. Periaatteessa läheisiltä eläinlajeilta saatavat sydämet sopisivat kokonsa puolesta ihmiselle. Kiinnostus on ollut runsasta varsinkin apinoiden ja sikojen hyödyntämiseksi elinsiirtokirurgiassa.

Suuri ongelma on ollut akuutti immunologinen rejektio ja infektiot. Ei-humaanit kädelliset ja niiden elimet ovat olleet suurimpana kiinnostuksen kohteena juuri siinä toivossa, että geneettinen erilaisuus vastaanottajan ja luovuttajan välillä olisi mahdollisimman vähäinen. Ihmistä lähinnä olisivat simpanssit. Simpansseja ei kuitenkaan ole käytettävissä tarpeeksi tähän tarkoitukseen. Seuraava vaihtoehto olisivat muut sellaiset apinat, jotka anatomian ja fysiologian puolesta sopisivat sydänluovuttajiksi.

Xeno-siirtosydämen eloonjääminen on periaatteessa mahdollista, mutta ABO-veriryhmien sopivuus on välttämätön xeno-transplantaatiossa. Apinoiden ABO-veriryhmäjakauma vaihtelee lajista toiseen. Esimerkiksi pavianeista 1/3 kuuluu A-veriryhmään, 1/3 B-veriryhmään ja 1/3 AB-veriryhmään. O-veriryhmä on äärimmäisen harvinainen.

Paviaaneja on maailmassa runsaasti, mutta suuren ongelman tuovat infektiot. Asiantuntijoiden mukaan

eristettyinä synnytytetyt ja kasvatetut paviaanit sopivat parhaiten luovuttajiksi. Xeno-transplantaatio paviaanin ja ihmisen välillä on nostanut esiin kysymyksen zoonooseista. Erityisesti on pelätty herpesviruksia ja retroviruksia, jotka tosin voidaan etukäteen tutkia luovuttajista. Muita hankalia taudinaiheuttajia ovat Toksoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis ja encefalomyocardiittivirus. Paviaaneilta on löydetty myös filoviruksia, kuten Marburg ja Ebola, apinaiisorokkoa ja Siamian verenvuotokuumevirusta.

Xenotransplantaatioon liittynyt eettinen keskustelu on ollut kiivasta; keskustelu on ollut hyvin samantyyppistä kuin ennen sydämensiirtojen alkua 25 vuotta sitten.

Lajien väliset kliiniset siirrot alkoivat munuais-xenosiirroilla. Munuaisia luovuttivat kanit, siat, vuohet, kädelliset ja lampaat. Tulokset olivat varsin huonoja. Näiden ensimmäisten huonojen tulosten jälkeen xenotransplantaatiosta raportoitiin varsin vähän seuraavien vuosikymmenten aikana. Vuonna 1963 Reemtsma ja kollegat julkaisivat kuusi potilasta, jotka saivat simpanssin munuaisen, pisin elossaoloaika oli 9 kk. Ensimmäisen sydän-xenosiirron suoritti Hardy 1964. Luovuttajana oli simpanssi. Kaiken kaikkiaan dokumentoituja xenosydämensiirtoja on ollut kahdeksan tähän mennessä. Näistä viisi graftia oli kädellisiltä (kaksi paviaaneilta ja kolme simpansseilta). Kolme graftia oli kotieläimiltä (yksi lampaalta ja kaksi sialta). Pisin elossaoloaika on raportoitu vastasyntyneen Baby Faen tapauksessa. Vastaanottaja oli ABO-veriryhmä -epäsopiva, luovuttajana oli paviaani ja sydän toimi 20 päivää. Tutkimuksia jatkoi professori Baileyn työryhmä ja pisimmän eloonjäämisajan he raportoivat lampaalta vuohelle, elossaoloaika oli 165 vuorokautta. Denton Cooley ja Ross raportoivat myös 1968 xenosydämensiirrot ihmiselle. Nämä luovuttajasydämet otettiin sialta ja lampaalta. Molemmat potilaat menehtyivät reperfuusion aikana. Czaplicki raportoi 1992 potilastapauksen, jossa xenosiirre otettiin sialta Marfan-potilaalle. Potilas eli vuorokauden, mutta hyperakuuttia rejektiota ei tänä aikana ilmaantunut. Viimeksi mainitussa tapauksessa käytettiin perinteisen immunosuppression lisäksi kateenkorvakudoksen soluja ja vasikan seerumia. Lisäksi vastaanottajan veri käsiteltiin ja perfusoiittiin kahden sian sydämellä. Tutkijoiden mukaan sika olisi todennäköisesti saatavuuden ja sydämen koon perusteella käyttökelpoisin luovuttaja ihmiselle.

Xeno-hyljintäprosessi on edelleen varsin huonosti tunnettu ja huonosti estettävissä. Nykyisillä menetelmillä kyetään kyllä hyperakuutti hyljintä estämään. Kokeellisissa töissä on kyetty siirteiden eloonjäämistä

XENOHISTORIAA

- 1628 lampaan verta siirrettiin ihmiseen Badovasassa Italiassa.
- 1682 siirrettiin luita koiran kallosta haavoittuneeseen sotilaan päähän.
- 1800-luvun lopulla Englannissa inisioitiin lampaan verta levottomiin ihmisiin, jotta saatiin heidät rauhallisiksi ja ainakin kipeiksi. Samaan aikaan siirrettiin myös elävältä sammakolta ihoa ihmisen palovammoihin.
- 1906 siirrettiin kanin munuainen ihmiseen.
- 1910 siirrettiin apinan munuainen ihmiseen.
- 1913 simpanssin kilpirauhanen siirrettiin ihmiseen.
- 1914 lampaan verta siirrettiin haavoittuneisiin sotilaisiin.
- 1920-1923 siirrettiin apinoilta ja simpansseilta kiveksiä vanhemmille miehille.
- 1923 lampaan munuainen siirrettiin ihmiseen.
- 1963 simpanssin munuainen siirrettiin ihmiseen.
- 1964 siirrettiin ensimmäinen simpanssin sydän ihmiseen.
- 1965 siirrettiin paviaanin munuainen ihmiselle.
- 1966-1973 siirrettiin kolme maksaa simpanssilta lapselle.
- 1968 Denton Cooley siirsi lampaan sydämen ihmiselle.
- 1968 Donald Ross Lontoossa siirsi sian sydämen ihmiselle.
- 1977 Christian Barnard siirsi simpanssin ja paviaanin sydämet ihmisille.
- 1984 Leonard Bailey siirsi paviaanin sydämen vastasyntyneelle tytölle.
- 1992 siirrettiin sian sydän ihmiselle Puolassa.
- 1996 siirrettiin sian sydän ihmiselle Intiassa. Potilas kuoli ja kirurgi joutui vankilaan.



pitkittämään 30-kertaiseksi jyrjäjämallilla ja kädellisillä jopa yli yhden vuoden.

Kysymys onkin siitä, olemmeko xeno-tutkimuksissa jo riittävän pitkällä, jotta lisätutkimukset potilaalla olisivat oikeutettuja.

Kantasoluhoido

Jo vuosia on kantasoluista odotettu ratkaisua vajaatoiminnan hoitoon. Tavoitteena on ollut rakentaa uusiutuvaa sydänlihaskudosta eri menetelmin. Sikiön kantasolut olisivat hyvin tehokkaita, mutta samalla mahdollisesti vaarallisia. Hoidon eettiset kysymykset ovat keskittäneet alan tutkimuksen lähinnä potilaan omien kantasolujen hyödyntämiseen. Mahdollisia kantasolujen ottokohtia ovat ainakin luuydin, luurankolihas ja rasvakudos. Ihanteellinen hoito parantaisi sydämen systolista supistuvuutta ja diastolista palautumista sekä parantaisi hapensaantia ja energiataloutta. Hoidon tulisi lisäksi iskemisessä sydämessä rajoittaa infarktin kokoa, arpeutumista ja sillä pitäisi olla myös anti-inflammatorista vaikutusta.

Potilaan omia kantasoluja voidaan stimuloida vapautumaan ja erilaistumaan sydänlihassoluiksi. Kantasoluja voidaan myös tuoda halutulle alueelle joko vereiteitse tai paikallisesti ruiskuttamalla, minkä jälkeen niiden toivotaan erilaistuvan ja parantavan kyseisen alueen toimintaa.

Somaattisten kantasolujen ominaisuuksista

Hyvin monet kudokset sisältävät myös kantasoluja. Aikaisemmin kuviteltiin, että sellaiset solut kuten neuronit ja sydänlihassolut olisivat hyvin staattisia ja stabiileja. Anversan tutkimusryhmä kuitenkin osoitti 90-luvulla, että sydänlihaksesta löytyy jakautuvia kardiomyosyyttejä. Myöhemmin näitä kantasoluja on voitu eristää ja kasvattaa maljalla. Solujen kiinnittyessä toisiinsa ne saadaan kauniisti supistelemaan. Nykyisin uskotaan kaikkien sydänsolujen olevan peräisin samoista progenitor-soluista. Näiden multipotenttien kardiomyosyyttien huono ominaisuus on heikko iskemian sieto.

Luuytimen kantasolut

Luuytimen siirtoja on tehty jo 1950-luvulta, ensin verta muodostavien kudosten pahanlaatuisten sairauksien hoitoon. Luuytimen kantasolut ovat joko verta muodostavia (myeloinen tai lymfaattinen) tai mesenkymaalaisia (sidekudos, lihas, luu, rasva, rusto). On uskottu, että hematogeeniset kantasolut voisivat muuntua myös uusiksi sydänlihassoluiksi. Näitä kantasoluja saadaan luuytimestä (CD34, AC133, CD133). Luuytimen

stroomakantasolut ja mesenkymaaliset kantasolut voivat kehittyä lukuisien kudosten soluiksi, kuten sydänlihassoluiksi. Nämä solut ovat hyvin herkkiä erilaisten kemotaktisten aineiden vaikutukselle. Ne hakeutuvat tehokkaasti myös alueille, joissa korjaavia toimenpiteitä tarvitaan. Mesenkymaalaisia kantasoluja on kyetty erilaistamaan sydänlihassoluiksi maljalla laboratoriossa ja jopa eläinkokeissa. Toisiinsa kiinnittyneet solut muodostavat myös kanavia ja johtavat sähköä. Mesenkymaalaisia kantasoluja voidaan myös vapauttaa kemiallisesti luuytimestä verenkiertoon stimuloimalla sytokiineilla ja kasvutekijöillä, kuten HGF ja G-CSF.

Luurankolihasen myoblastit ja perisytyt

Ihmisen luurankolihasen säikeiden basaalimembraanin alla on 5–10 % ns. prekursorisoluja. Nämä solut ovat paikalla valmiina, jolloin lihaksen vaurioituessa ne aktivoituvat, proliferoituvat, rakentavat uutta lihasta ja korjaavat vaurion. Myös nämä solut vaativat viestin ympäristöstä aktivoituakseen, lisääntyäkseen vaeltamaan ja erilaistumaan. Näitä soluja on helppo eristää lihaspalasta ja lisätä viljelemällä. On olemassa vahvaa näyttöä siitä, että nämä solut voivat muuntua osittain tai kokonaan sydänlihassolujen kaltaisiksi. Tältä osin teknologia kehittyy nopeasti. Olemme yhteistyössä japanilaisten kollegojemme kanssa kyetneet lämpöherkillä tekniikoilla kasvattamaan toisiinsa kiinnittyneitä solulauttoja ja siirtämään niitä sydämen pinnalle. Uusimmissa teknologisissa innovaatioissa solulautat ovat jo pihvin kokoisia paksuudeltaan 1 cm ja niihin on tuotu uudisverenkiertoa omentin suonien kautta.

Menasche ryhmineen julkaisi ensimmäiset kliiniset tulokset myoblasteilla 2003.

Kantasoluterapian kliiniset tulokset

Suurimmassa osassa tutkimuksista kantasoluterapia on annettu perkutaanisesti suoraan sepelvaltimoihin. Toiseksi yleisemmin terapia on annettu sepelvaltimo-ohitusleikkauksen yhteydessä. Mutta myös laskimoon on terapiaa annettu. Oheisessa taulukossa on vertailtu eri menetelmiä.

Solut suoraan sepelvaltimoon

Useimmissa tutkimuksissa on osoitettu vasemman kammion loppusystolisen tilavuuden parantuneen, samoin kuin kammiolihasen supistuskky ja iskutilavuus ovat parantuneet. Toimenpiteen mini-invasiivisyyttä ja turvallisuutta on korostettu.

TOP-AMI -tutkimuksessa soluhoido annettiin 20 potilaalle infarktin reperfusioon liitettyinä. Solut olivat peräisin joko luuytimestä tai verenkierrasta. Kontrol-

lipotilaisiin nähden infarktista toipuminen oli parempaa arvioitaessa vasemman kammion toimintaa ja infarktilueen liikettä.

BOOST-tutkimuksessa oli mukana 30 solusiirtopotilasta ja 30 kontrollipotilasta. Myös tässä tutkimuksessa soluterapiasta oli hyötyä eikä sivuvaikutuksia ollut.

Schächinger raportoi monikeskustutkimuksen, johon osallistui 204 akuuttia infarktipotilasta. Tässä REPAIR-tutkimuksessa solut annettiin kolme–seitsemän päivää reperfuusion jälkeen. Vuosi solusiirrosta tulokset olivat parempia kuin kontrollipotilailla verrattaessa kuolleisuutta, uusinta infarkteja tai ohitusleikkaukseen joutumista.

TOPCARE-CHD -tutkimuksessa randomisoitiin 75 potilasta joko terapiaryhmään tai placeboryhmään. Potilaille tehtiin dobutamiini-rasitustesti ja PET kolmen kuukauden kuluttua. Tämä tutkimus osoitti myös terapian edullisen vaikutuksen sydämen toimintaan.

Kantasolut koronaarisinukseen

Yksi uusi tekniikka on annostella soluja, geenejä tai lääkkeitä suoraan koronaarisinukseen. Simianik raportoi 10 potilaan aineiston, jossa soluja siirrettiin ultraääniohjattuna koronaarisinukseen. Luurankolihasmyoblastisiirto oli turvallinen ja tehokas terapiamuoto. Tieteellinen näyttö tästä menetelmästä oikeastaan vielä puuttuu.

Transkutaani transendokardiaalinen menetelmä

Perin ryhmineen siirsi 14 potilaalle katetrin avulla sydänlihaksen luuytimen kantasoluja turvallisesti. Kammion toiminta parani verrattuna 7 verrokkipotilaaseen. Myös luurankolihasmyoblasteja on siirretty samalla tekniikalla ilman sivuvaikutuksia.

Luuytimen kantasolujen mobilisaatio

G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) -terapia subakuutin STEMI:n jälkeen oli turvallinen ja potilaan sydämen toimintaa parantava hoito. Tutkimuksessa todettiin uudissuonitusta ja kammiofunktion paranemista. Tähän terapiamuotoon liittyy periaatteessa tromboosialttius ja muita sivuvaikutuksia. Menetelmä ei ole saavuttanut suurta suosiota. Myös näytöt ovat vähäisiä.

Transepikardiaaliset tekniikat

Alkuvuosina solut vietiin torakotomiasta suoraan injisoituina sairaalle alueelle sydänlihaksessa. Tällöin tiedettiin, mihin solut menevät. Ensimmäiset tutkimukset tehtiin rotalla ja sialla. Sydän tutkittiin perinpohjaisesti (echo, angiografia, PET, MRI ja vielä toiminnalliset mittarit). Solumäärät olivat muutamasta miljoonasta kym-

menkertaisiin. Solut haluttiin alueille, missä oli arpea, iskemiaa tai huonosti muuten toimivaa kudosta. Infarktin raja-alue oli kiinnostavin, koska siellä uskotaan olevan vielä elävää kudosta. Sinne on haluttu siirtää soluja, geenejä ja erilaisia kasvutekijöitä. Suurin ongelma on ollut luotettavien arviointimenetelmien puute. Omissa kliinisissä tutkimuksissamme olemme havainneet varsin puutteellisen sydämen vajaatoiminnan hoidon. Useimmat potilaat tulevat rintakipujen kanssa angiografiaan vajaalla lihaksen pumppaustoiminnalla. Yllätys, yllätys, kun asianmukainen lääkitys aloitetaan, sydämen supistuskky paranee normaaliksi ja potilaat poistuvat soluterapian piiristä.

Solut pyritään laittamaan sydänlihaksessa alueelle, jossa kudosa on ohut, huonosti toimiva ja hapen puutteessa. Aluksi on hyvä ottaa tutkimuksiin potilaita, joilla on merkittävä vasemman kammion vajaatoiminta, jotta hoidon tuloksia voitaisiin arvioida. Stamm otti luuydintä päivää ennen ohitusleikkauksia ja injisoi CD133 + progenitor soluja infarktin raja-alueelle ohitusleikkauksen lopussa. Vasemman kammion toiminta oli merkittävästi parempi soluryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Dib injisoi myoblastikantasoluja ohitusleikkauksen ja vasemman kammion apupumppujen asennuksen yhteydessä.

Hyöty oli selvä ja ilman komplikaatioita. Menasche 2004 injisoi myös myoblasteja ohitusleikkauksen yhteydessä ja hänen tutkimuksessaan ongelmaksi tulivat hankalat kammiooperäiset rytmihäiriöt. Tosin kammion toiminta parani, mutta osa potilaista vaati defibrillaattorin. Kesti pitkään, ennenkuin uskallettiin uudelleen injisoida soluja sydänlihaksen. MAGIC-tutkimus on nyt meneillään ja tuo lisävaloa asiaan.

Olemme aloittaneet myös Helsingissä kantasolusiirrot ohitusleikkauksipotilaille. On ollut hankalaa löytää potilaita, joilla kammiofunktio on alentunut hyvästä kardiologisesta hoidosta huolimatta. Olemme kuitenkin jo leikanneet lähes 30 potilasta ja jo 20 potilasta on ollut vuoden kontrollissa. Kaikki operaatiot ovat sujuneet ongelmitta. Lopullisia tuloksia ei ole vielä käytettävissä. Olemme ottaneet kantasolut ohitusleikkauksen yhteydessä suoliluusta ja laittaneet ne leikkauksen lopussa huolellisten esitutkimusten jälkeen iskemia-alueelle sairaan sydänlihaksen korjaamiseksi.

Yhteenveto

Voidaan sanoa, että tällä hetkellä xenotransplantaatiossa olemme edenneet eläinkokeissa samaan pisteeseen, jossa oltiin ennen allotransplantaatioita vuonna 1967. Yleinen mielipide on kriittinen xeno-transplantaatioi-



den suhteen. Tänä päivänä tiedämme huomattavasti enemmän hyljintäreaktioista ja lisäksi taudeista, jotka voivat siirtyä ihmiseen eläinten elinten mukana. Kiinnostus xeno-transplantaatiota kohtaan on viimeisen kymmenen vuoden aikana selvästi vähentynyt. Xeno-transplantaatio sydämensiirrossa tulisi kysymykseen vasta, kun kokeellisissa töissä voidaan osoittaa sen olevan tehokkaampi kuin mekaaniset apupumput. Aivan lähitulevaisuudessa ei meillä ole tiedossa menetelmiä, joilla eri lajien välisiä elinsiirtoja voitaisiin menestyksekkäästi tehdä.

Mielenkiinto on varsin suurta tällä hetkellä kantatasolusiirtoihin. Uskomme, että geeni- ja solusiirtoille löytyy oikea paikka sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Soluterapian tekniikat kehittyvät nopeasti. Yksi uusi innovaatio on solulautta yhdistettynä kasvutekijöiden käyttöön. Oma keksintömme on nemoosi, jossa solu-

pallerot tuottavat huimia määriä erilaisia kasvutekijöitä ja sytokiinejä tehostamaan kudosten korjaamista ja uudistumista. Xeno taitaa olla enemmänkin historiaa.

Kirjallisuutta

Allan JS. Xenotransplantation at a crossroads: prevention vs. progress. *Nature* 1996;2:18-21.

Hastillo A, Hess ML. Heart xenografting: a route not yet to trod. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:3-4.

Reemtsma K. Xenotransplantation—a brief history of clinical experiences: 1900–1965. In: Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White D, editors. New York: Springer-Verlag, 1991:10-12.

Taulukko. Myoblastii- ja luuydinperäismononukleaarisolu (BMMNC) -siirre sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Tutkimus	Potilaita (Kontrollit)	Diagnoosi	Solutyyppi	Solumäärä	Tekniikka
Herreros et al. 2003	12 (0)	OMI+ICAD	myoblasti	221x10 ⁶	IM
Menasche et al. 2003	10 (0)	OMI/ICMP	myoblasti	8,71 x10 ⁸	IM
Pagani et al. 2003	5 (0)	ICMP+CHF	myoblasti	3 x10 ⁸	IM
Smits et al. 2003	5 (0)	OMI + ICMP	myoblasti	25 - 293 x10 ⁶	PIM
Chachques et al. 2004	20 (0)	OMI+ICMP	myoblasti	3 x10 ⁸	IM
Ince et al. 2004	6 (6)	OMI+ICMP	myoblasti	2,1 x10 ⁸	IM
Dib et al. 2005	30 (0)	ICMP	myoblasti	10 - 3000 x10 ⁶	IM
Siminiak et al. 2005 POZNAN	10 (0)	CHF/SubAMI	myoblasti	4x10 ⁵ - 5x10 ⁷	PTV
Gavira et al. 2006	12 (14)	OMI/ICAD	myoblasti	221x10 ⁶	IM
Hamano et al. 2001	5 (0)	MI	BMMNC	8 x 10 ⁷	IM
Strauer et al. 2002	10 (10)	AMI	BMMNC	10 - 26 x 10 ⁶	IC
Tse et al. 2003	8 (0)	CIHD	BMMNC	-	PIM
Perin et al. 2003	14 (7)	CIHD / HF	BMMNC	25,5 x10 ⁶	PIM
Wollert et al. 2004 BOOST	30 (30)	AMI	BMMNC	24,6 x10 ⁸ (9.5 x10 ⁶ CD34+)	IC
Chen et al. 2004	34 (35)	AMI	BMSC	4.8–6.0x10 ¹⁰	IC
Galinas et al. 2004	14 (0)	OMI	BMC	-	IM
Stamm et al. 2003	12 (0)	AMI	BMC ^{ACT133+}	1,5 x10 ⁶	IM
Strauer et al. 2005	18 (18)	OMI	BMC ^{CD34+, AC133+, CD45/CD14+}	15 - 22 x10 ⁶	IC
Schachinger et al. 2004 TOPCARE-AMI	59 (0)	AMI	PBSC ^{VEGFR2+, KDR+ / BMC^{CD34+/CD45+}}	13 x10 ⁶ / 5.5 x10 ⁶	IC
Kang et al. 2004 MAGIC	10 (0)	AMI	PBSC ^{G-CSF-mobilisoidut}	7 x10 ⁶ CD34+	IC
Janssens et al 2006 LEUVEN study	33 (34)	AMI	BMSC	304 x10 ⁶	IC
Assmus et al 2006 TOPCARE-CHD	24+28 (23)	AMI	BMC + CPC	205 x 10 ⁶ + 22 x 10 ⁶	IC
Schächinger et al 2006 REPAIR-AMI	101 (103)	AMI	BMC		IC
Lunde et al 2006 ASTAMI	47 (50)	AMI	BMC	68 x 10 ⁶	IC
Stamm et al 2007	15+20 (20)	CAD + low LVEF	BMC (CD +133)		
Menasche et al 2006 MAGIC	30+33 (34)	CAD + st post AMI	myoblasti	800 x10 ⁶ + 400x 10 ⁶	IM

OMI = old myocardial infarct
 ICAD = ischemic coronary artery disease
 ICMP = ischemic cardiomyopathy
 CHF = cardiac heart failure
 SubAMI = subacute myocardial infarct
 MI = myocardial infarct

AMI = acute myocardial infarction
 HF = heart failure
 BMNC = bone marrow mononuclear cells
 BMSC = bone marrow mesenchymal stem cells
 BMC = bone marrow cells
 PBSC = peripheral blood stem cells

CPC = Circulating blood progenitor cells
 IM = intramuscular injection
 PIM = percutaneous intramuscular injection
 PTV = percutaneous transcatheter vein injection
 IC = intracoronary infusion
 CABG = coronary artery bypass grafting

Bailey LL, Nehlensen Bannarella SL, Concepcion W, et al. Cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 1985;254:3321-9.

Losman JG. Heart transplantation in a newborn. *J Heart Transplant* 1984;4:10-1.

Starzl TE, Fung JJ, Tzakis A, et al. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 1993;341:65-71.

Cooley DA, Hallman GL, Bloodwell RD, Nora JJ, Leachman RD. Human heart transplantation: experience with 12 cases. *Am J Cardiol* 1968;22:804-10.

Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM: Transplantation

of Progenitor Cells and Regeneration enhancement in Acute Myocardial Infarction (ToPCARe-AMI). *Circulation*. 2002;106: 3009–3017.

Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, Wetzel K, Edge AS, Jacoby DB, Dinsmore JH, Wright S, Aretz TH, Eisen HJ, Aaronson KD: Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:879–888.

Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AI, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem I, Vivacqua R, Rangel FO, Esporcatta R, Gengy J, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for

Toimenpide	Seuranta	LVEF	Tulos
CABG	3 Mo	↑ (18%)	Paikallinen supistus ↑
CABG	11 Mo	↑ (8%)	NYHA-luokka ↓ (1,1 luokka ja systolinen toiminta ↑, 4 potilaalla VT
LVAD	2,5 - 6,4 Mo	-	Lihassäikeitä arvessa
-	6 Mo	↑ (9%)	Infarktialueen paksuuntuminen, 1 potilaalla NSVT
CABG	14 Mo	↑ (24%)	NYHA-luokka ↓ (1,3 luokka), regeneraatio ja seinämäliike ↑
CABG	12 Mo	↑ (8,9%)	NYHA-luokka ↓ (1,4 luokka)
CABG (24) / LVAD (6)	36 Mo (9-27 Mo)	↑ (8%)	NYHA-luokka ↓ (1 luokka), 4 potilaalla VT and 1 VF
CABG	6 Mo (12 Mo)	-	NYHA-luokka ↓ (1-2 luokka), 4 potilaalla arrhythmia
CABG	12 Mo	↑ (19,6%)	perfuusio ↑, kontraktiiteetti ↑, ei arrhythmioita
CABG	12 Mo	-	perfuusio ↑
PTCA	3 Mo	-	infarkti alue ↓ 18 %, perfuusio ↑ seinämäliike ↑
-	3 Mo	-	perfuusio and kontraktiiteetti ↑, vähemmän rintakipua
-	2, 6 and 12 Mo	↑ (9%)	perfuusio and kontraktiiteetti ↑, NYHA and CCS luokka parani
PTCA	6 Mo	↑ (6,7%)	kontraktiiteetti ↑
PTCA	3 Mo ja 6 Mo	↑ (18%)	perfuusio ↑, EDV ↓, ESV ↓, infarktialueen seinämäliike ↑
CABG	1,5 Mo ja 10Mo	↑ (-)	Sydämen toiminta ↑
CABG	3 Mo ja 9 Mo	↑ (-)	perfuusio ↑, LVEDV ↓
aiempi PTCA	3 Mo	↑ (8%)	infarktialue ↓ 30 %, infarktialueen liike ↑ 57 % and hapenottoikyky ↑ 11 %
PTCA	12 Mo	↑ (8%)	ESV ↓, infarkti alue ↓
PTCA	6 Mo	↑ (6,4%)	Tutkimus keskeytetty merkittävien restenoosien takia
PTCA	4 Mo	no effect	Infarktin koko pieni, perfuusio and metabolian paraneminen, paikallisen systolisen toiminnan paraneminen
-	3 Mo	↑ (2,9%)	Kontraktiiteetti parani BMC-ryhmässä, CPC ei tehoa
PTCA	4 Mo/ 1 y	↑ (5,5%)	LV supistustoiminnan paraneminen, 1 vuoden mortaliteetin, uusintainfarktin ja revaskularisaatiotoimenpiteiden aleneminen
PTCA	6 Mo	no effect	Ei vaikutusta LVEF,EDV tai infarktin kokoon
CABG		↑ (10,3%)	Systolisen toiminnan, infarktoituneen alueen perfuusion partaneminen
CABG		no effect	Sydämen mittojen pieneneminen, ei vaikutusta funktion

LVAD = left ventricular assist device
 PTCA = Percutaneous transluminal coronary angioplasty
 LVEF = left ventricular ejection fraction
 NYHA = New York Heart Association
 VT = ventricular tachycardia
 NSVT = nonsustained ventricular tachycardia

VF = ventricula fibrillation
 CCS = Canadian Cardiovascular Society
 EDV = end-diastolic volume
 ESV = end-systolic volume
 LVEDV = left ventricular end-diastolic volume



severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294–2302.

Siminiak T, Fiszler D, Jerzykowska o, Grygielska B, Rozwadowska N, Kalmucki P, Kurpisz M: Percutaneous transcatheter venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial. *Eur Heart J* 2005; 26(12): 1188–1195.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Mesinger D: Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141–148.

Tarvittaessa täydellisen viiteluettelon saa artikkelin kirjoittajilta. ■

Ari Harjula
professori
Sydän- ja rintaelinkirurgian klinikka

Antti Vento
erikoislääkäri, dosentti
Sydän- ja rintaelinkirurgian klinikka

Pekka Hämmäinen
erikoislääkäri, LKT
Sydän- ja rintaelinkirurgian klinikka

Tommi Pätilä
erikoislääkäri, LT
Sydän- ja rintaelinkirurgian klinikka

Esko Kankuri
LT
HY, Biolääketieteen laitos, Biomedicum

Yhteyshenkilö

Ari Harjula
Sydän- ja thoraxkirurgian klinikka
Meilahden sairaala
Haartmaninkatu 4
PL 340
00029 HUS