

ТЕРАПИЯ СЪС СТВОЛОВИ КЛЕТКИ ПРИ ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ОСНОВИ И РАНЕН КЛИНИЧЕН ОПИТ

Доц. Кај Волерт

Категра по кардиология и ангиология, Медицински университет, Хановер

Възстановяването на сърцето е стара мечта на лекарите, лекуващи пациенти с остър миокарден инфаркт (ОМИ). Експериментални проучвания допускат, че преносът на стволови и прогениторни клетки в сърдечната тъкан може да има благоприятно въздействие върху тъканната перфузия и контрактилната способност на миокарда след ОМИ. Някои изследователи смятат, че присадката на стабилни стволови клетки и диференциацията им в кардиомиоцити или съдови клетки е най-вероятното обяснение на наблюдаваните благоприятни ефекти. Други предполагат, че преходната клетъчна ретенция е достатъчна, за да предизвика благоприятно повлияване, например чрез освобождаването на паракринни медиатори. Докато механистичната обосновка на терапията със стволови клетки все още интензивно се дискутира, концепцията за клетъчната терапия вече е въведена в клиничната практика. Според резултатите от няколко малки проучвания клетъчната терапия със стволови клетки е изпълнима и сигурна при пациенти, преживели миокарден инфаркт. По предварителни данни стволовете клетки подобряват контрактилната способност на миокарда при пациенти с ОМИ. Тези наблюдения в момента са обект на интензивни, средномащабни, двойно-слепи проучвания с цел получаване на повече данни по отношение на сигурността и ефективността на терапията. Необходимо е обаче и провеждането на обширни клинични проучвания, с внимателно подбран дизайн, при които сигурността за пациента да бъде ключов фактор. В същото време е очевидна необходимостта от фундаментални проучвания за изясняване на подлежащия механизъм на терапията със стволови клетки.

ПРОБЛЕМЪТ

Модерните стратегии за реперфузия и напредъкът на медикаментозната терапия повишиха относителния дял на пациентите, преживели острата фаза на коронарния инфаркт. Тези пациенти са с повишен риск за развитие на различни форми на левокамерно ремоделиране и сърдечна недостатъчност в бъдеще. Понастоящем нито една от съвременните терапевтични стратегии не повлиява подлежащата причина за процеса на ремоделиране, тоест увреждането на кардиомиоцитите и съдовете в инфарктното място. В този контекст експерименталните проучвания допускат, че преносът на нефракционирани костномозъчни клетки или кост-

номозъчни стволони и прогениторни клетки подобрява функционалния възстановителен процес след остър миокарден инфаркт. Въз основа на тези проучвания бе предложено приложението на костномозъчни стволони и прогениторни клетки при възстановяването на сърдечната тъкан при пациенти, преживели ОМИ (Wollert, Dexter, 2005).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ОСНОВИ

В едно от най-ранните проучвания хемопоеични стволони клетки бяха инжектирани в граничната зона на инфаркта след лигиране на коронарната артерия при мишки. Няколко дни по-късно инфарктната зона бе заменена от новообразуван миокард с миоцити, произлизащи от хемопоеичните стволони клетки и съдови структури (Orlic et al., 2001). По-нови резултати на същата изследователска група поддържат заключението, че хемопоеичните стволони клетки могат да се диференцират в клетъчни типове на сърдечната тъкан, включително кардиомиоцити (Kajstura et al., 2005). Проучвания от други автори са изследвали възможността на хемопоеичните стволони клетки да се диференцират в кардиомиоцити, трансплантационно върху инфарктното място при мишки (Balsam et al., 2004, Chien, 2004, Murry et al., 2004). Въпреки че тази хипотеза очаква бъде потвърдена или отхвърлена от експериментални данни, и в двата случая има съгласие, че трансплантацията на хемопоеични стволони клетки може да подобри сърдечната функция след ОМИ (Orlic et al., 2001, Balsam et al., 2004). Подобрене на сърдечната функция след експериментално преизвикан ОМИ е наблюдавано и при трансплантация на неселектирани костномозъчни стволони клетки или ендотелни прогениторни клетки. Въпреки че това не води до новообразуване на миоцити, бе установено, че клетките експресират ангиогенни лиганди, за да се инкорпорират в зоните на неоваскуларизация и да подобрят регионалната капиларизация и кръвотока, което свидетелства, че механистичните основи на терапията със стволони клетки са много по-комплексни от смятаното досега (Kamihata et al., 2001, Kawamoto et al., 2001, Kawamoto et al., 2003).

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Инспирирани от получените експериментални данни, бяха стартирани няколко проучвания с цел да оценят приложението и сигурността на клетъчната терапия при пациентите с ОМИ. Във всички клинични проучвания са включени пациенти с ОМИ, които са претърпели първична ангиопластика и имплантация на стент за отваряне на свързаната с инфаркта артерия. Клетките са инфузирани интракоронарно чрез използване на **балонен каметър stop-flow, въведен от Strauer et al (2002)**. В този аспект клиничните проучвания се различават значително от експерименталните проучвания с животни, където не е възстановена перфузията на свързаната с инфаркта артерия и клетките са инжектирани директно в миокарда (Kamihata et al, 2001, Kawamoto et al, 2001, Orlic et al, 2001, Balsam et al, 2004). Клиничните проучвания могат да бъдат категоризирани в две групи – използващи неселектирани костномозъчни клетки и използващи клетъчни популации.

НЕСЕЛЕКТИРАНИ КОСТНОМОЗЪЧНИ КЛЕТКИ

Клиничният опит, придобит от наблюденията при повече от 100 пациенти, потвърждава, че интракоронарното приложение на неселектирани костномозъчни клетки е сигурно в краткосрочен и средносрочен план (Assmus et al, 2002, Strauer et al, 2002, Fernandez-Aviles et al, 2004, Kuethe et al., 2004, Schachinger et al, 2004, Wol-

lert et al, 2004). Не са наблюдавани хеморагични усложнения след вземането на костен мозък. Интракоронарната инфузия на костномозъчни клетки не предизвиква допълнително влошаване на исхемията в миокарда или системни възпалителни процеси, не се наблюдава по-нататъшно повишение на серумните нива на тропонина и CRP. Не се установява повишена честота на in-stent рестенозите след инокулацията на неселектирани костномозъчни клетки (Fernandez-Aviles et al, 2004, Schumacher et al, 2004, Wollert et al, 2004). Клиничните наблюдения, холтер-мониторингът и данните от електрофизиологичните изследвания потвърждават, че интракоронарната инокулация на костномозъчни клетки не е свързана с повишена вероятност за развитие на камерни или надкамерни аритмии (Assmus et al. 2002, Strauer et al. 2002, Fernandez-Aviles et al. 2004, Kuethе et al. 2004, Schachinger et al. 2004, Wollert et al. 2004). Директното инжектиране на филтрирани ядрени костномозъчни клетки в зоната на остър инфаркт при пълховете индуцира интрамиокардна калцификация (Yoon et al. 2004). Няма данни за интрамиокардна калцификация (или туморна формация) при пациенти, 12-18 месеца след интракоронарна инокулация на пречистени (Ficoll или желатинов градиент) костномозъчни клетки (Schachinger et al. 2004).

С изключение на едно проучване, включващо само 5 пациенти без контролна група (Kuethе et al. 2004), всички проведени проучвания потвърждават, че интракоронарната инокулация на неселектирани костномозъчни клетки подобрява контрактилитета на стената в инфарктната област (Assmus et al. 2002, Strauer et al. 2002, Fernandez-Aviles et al. 2004, Wollert et al. 2004). В трите най-мащабни проучвания това е асоциирано с повишение и на общата левокамерна фракция на изтласкване (Assmus et al. 2002, Fernandez-Aviles et al. 2004, Wollert et al. 2004). За разлика от по-ранните проучвания, които включваха нерандомизирани контролни групи (Assmus et al. 2002, Strauer et al. 2002, Fernandez-Aviles et al. 2004), в проучването Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration (BOOST) контролната група е рандомизирана (Wollert et al. 2004). В проучването BOOST въвеждането на костномозъчни клетки води до подобрене на фракцията на изтласкване на лявата камера с 6% в сравнение с контролната група, отчетено след 6-месечен период. За сравнение, подобрене с 3-4% е постигнато при първична ангиопластика и имплантация на стент при пациенти с ОМИ (Montalescot et al. 2001, Stone et al. 2002). Подобренето на левокамерната фракция на изтласкване се дължи най-вече на подобрената кинетика на сърдечната стена в граничната на инфаркта зона (Wollert et al. 2004). От съществено значение е фактът, че ефектите от въвеждането на костномозъчни клетки са наблюдавани в допълнение с благоприятните ефекти, свързани с проведената интервенционална и медикаментозна терапевтична стратегия по отношение на функционалното възстановяване след ОМИ (Wollert et al. 2004). За разлика от по-ранни нерандомизирани проучвания (Assmus et al. 2002, Strauer et al. 2002), в проучването BOOST не бе установена сигнификантна редукция на големината на инфарктната зона (аргумент против значимо новообразуване на мускулна тъкан като обяснение за благоприятните ефекти (Wollert et al. 2004). По-големи проучвания са необходими за изясняване на този въпрос. Още повече, че никое от досега проведените проучвания не е потвърдило сигнификантния ефект на въвеждането на костномозъчни клетки върху крайния диастолен обем, поради което се допуска, че неселектираните костномозъчни клетки имат ограничено въздействие върху процеса на левокамерно ремоделиране след преживян ОМИ (Assmus et al. 2002, Strauer et al. 2002, Fernandez-Aviles et al. 2004, Kuethе et al. 2004, Wollert et al. 2004). Още веднъж, необходими са допълнителни и по-обширни проучвания, които да потвърдят тези резултати.

КЛЕТЪЧНИ ПОПУЛАЦИИ ОТ СЕЛЕКТИРАНИ КОСТНОМОЗЪЧНИ КЛЕТКИ

Проучването Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) сравни приложението на неселектирани мононуклеарни костномозъчни клетки с циркулиращи прогениторни клетки от хемопоетичния ред (преди всичко еритропоетични). И двата клетъчни типа изглеждат имат подобни профили на сигурност и ефективност (Assums et al. 2002, Schachinger et al. 2004). **Терапевтичните ефекти на трансплантацията на мезенхимни стволови клетки след ОМИ са изследвани в едно клинично проучване (Chen et al. 2004). Не са наблюдавани аритмии и други странични ефекти. За съжаление няма данни за това дали интракоронарното въвеждане на мезенхимни стволови клетки е причина за влошаване на исхемията на миокарда (Chen et al. 2004), усложнение, което се наблюдава след интракоронарна инфузия на мезенхимни клетки при кучета (Vulliet et al. 2004). Шест месеца след приложението на мезенхимни стволови клетки се отчита подобрене на кинетиката на сърдечната стена в зоната на инфаркта и общата левокамерна фракция на изтласкване, както и понижено левокамерния краен диастолен обем в сравнение с рандомизираната контролна група, при която е извършена интракоронарна инфузия на соли разтвор (Chen et al. 2004).**

МОБИЛИЗАЦИЯ НА СТВОЛОВИТЕ И ПРОГЕНИТОРНИТЕ КЛЕТКИ

Мобилизацията на стволовите клетки с помощта на stem cell factor (SCF) и/или granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) се препоръчва за стимулиране на мио- и ангиогенезата в областта на инфаркта и за подобряване на сърдечната функция след ОМИ при мишки (Orlic et al. 2001, Ohtsuka et al. 2004). **При песоглавци лечението с SCF и G-CSF подобрява васкуларизацията в инфарктната зона, но не и сърдечната функция (Norol et al. 2003). Вероятно реперфузията на свързаната с инфаркта артерия преди терапията с цитокини е осигурила по-добър достъп на мобилизираните клетки до центъра на инфаркта при този животински модел (Norol et al. 2003).**

В първото клинично проучване 10 пациенти с миокарден инфаркт с начало на симптомите от 2-270 дни бяха лекувани с G-CSF, 10 µg/kg телесно тегло за период от 4 дни. След това на пациентите бе извършена ангиопластика и имплантация на стент на свързаната с инфаркта артерия. При седем от тези пациенти мобилизираните с помощта на G-CSF левкоцити бяха взети непосредствено преди интервенцията и инфузирани в свързаната с инфаркта артерия след поставянето на стента. По време на приложението на G-CSF и в последващия 6-месечен период на проследяване не са възникнали случаи на смърт, субстанциални аритмии, усложняване на сърдечната недостатъчност или ангина. Клетъчната инфузия бе причина за повишаване на серумното ниво на креатинкиназата MB с 65%, индикатор за леко миокардно увреждане. По-сериозна бе наблюдаваната към 6 месец при 7 от десетте пациенти in-stent рестеноза, която бе причина за преждевременно приключване на проучването (Kang et al. 2004). **Подчертава се, че в тези случаи е причинено съдово увреждане при балонната ангиопластика и поставянето на стента при голямо повишение на нивото на левкоцитите. G-CSF притежава потенциалната възможност да активира неутрофилите, например чрез стимулиране на адхезията им към ендотелните клетки и тяхното натрупване в местата на възпаление и тъканно увреждане (Chakraborty et al. 2003). Тези системни ефекти на G-CSF могат да доведат до ексцесивна пролиферация на интимата и рестеноза. Въпреки наблюдаваното подобрене на левокамерната фракция на изтласкване при пациенти, при които е бил приложен G-CSF и клетъчна инфузия, интерпертацията на тези данни е невъзможна без наличието на контролна група (Kang et al. 2004).**

НАПРАВЛЕНИЯ НА БЪДЕЩИТЕ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Кратките интермитентни периоди на исхемия в началото на реперфузията редуцират големината на инфаркта при животински модели на миокардна исхемия и реперфузия (исхемично посткондициониране) (Kin et al. 2004). В проучванията относно клетъчната терапия няколко дни след провеждането на реперфузията бе проведена stop-flow клетъчна трансплантация, правеща посткондиционирането малко вероятно обяснение за ефектите на клетъчната терапия. Освен това бъдещите проучвания трябва да включват контролни групи, при които да бъде извършено вземане на костен мозък и интракоронарна инфузия, симулираща клетъчна имплантация, а не пункция на костния мозък или интракоронарна манипулация, причина за функционално подобрение.

Трябва да бъдат директно съпоставени терапевтичните ефекти на селектираните спрямо неселектираните популации от костномозъчни клетки. Приемайки, че неселектираните костномозъчни клетки съдържат ефективни и неефективни популации, всяка от които може да се локализира в инфарктното място по подобни механизми, е необходимо пречистване и инфузия на ефективни клетъчни популации с цел улесняване на миграцията им до зоната на инфаркта.

Post-hoc анализите на данните от проучването BOOST говорят в полза на факта, че ефективността от трансплантацията на костномозъчни клетки е подобна при няколко подгрупи, диференцирани по пол, възраст, големина и локализация на инфарктната област, време от началото на симптомите до реперфузията и изходните нива на левокамерната фракция на изтласкване (Wollert et al. 2004). Отделните групи пациенти трябва да бъдат дефинирани проспективно в бъдещи проучвания, напр. пациентите, появяващи се късно след появата на симптомите, при които може да се очаква незначително повлияване на миокардната тъкан при реперфузионна терапия (Giugliano, Braunwald 2003). От гледна точка на сигурността пациентите с ОМИ и симптоми на сърдечна недостатъчност са били изключени от досега проведените проучвания. Имайки предвид, че за тези пациентите е много по-значимо подобрението на левокамерната фракция на изтласкване, бъдещи проучвания трябва да оценят ефективността на клетъчната терапия и при тази подгрупа.

G-CSF и другите цитокини с мобилизираща стволовите клетки и кардиопротективна активност трябва да бъдат допълнително изследвани като самостоятелна терапевтична стратегия или компонент от комбинирана терапия с клетъчна трансплантация. В зависимост от това дали терапията с цитокини и стволови клетки подобрява сърдечната функция по съвместни или различни механизми, цитокините могат да играят роля на независима алтернатива или на допълнителен компонент към клетъчната терапия.

На последно място, трябва да бъде проведено обширно проучване, изследващо комбинираната заболяемост и смъртност. Един начин за ограничение на обхвата на такова проучване е да бъдат включени само пациенти с ОМИ, усложнен от тежка левокамерна дисфункция или симптоматична сърдечна недостатъчност, тоест пациенти с висок риск за развитие на допълнителен инцидент. Освен това хиляди пациенти трябва да бъдат рандомизирани към клетъчна терапия, за да бъдат потвърдени благоприятните ѝ ефекти върху клиничния изход съвместно с настоящите интервенционални и медикаментозни стратегии на лечение.

КНИГОПИС

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

- Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement In Acute Myocardial Infarction (Topcare-Ami). *Circulation*. 106, 3009-3017 (2002)
2. Balsam, L. B., Wagers, A. J., Christensen, J. L., Kofidis, T., Weissman, I. L., And Robbins, R. C.: Haematopoietic Stem Cells Adopt Mature Haematopoietic Fates In Ischaemic Myocardium. *Nature*. 428, 668-673 (2004)
 3. Chakraborty, A., Hentzen, E. R., Seo, S. M., And Smith, C. W.: Granulocyte Colony-Stimulating Factor Promotes Adhesion Of Neutrophils. *Am J Physiol Cell Physiol*. 284, C103-110 (2003)
 4. Chen, S. L., Fang, W. W., Ye, F., Liu, Y. H., Qian, J., Shan, S. J., Zhang, J. J., Chunhua, R. Z., Liao, L. M., Lin, S., And Sun, J. P.: Effect On Left Ventricular Function Of Intracoronary Transplantation Of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell In Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 94, 92-95 (2004)
 5. Chien, K. R.: Stem Cells: Lost In Translation. *Nature*. 428, 607-608 (2004)
 6. Fernandez-Aviles, F., San Roman, J. A., Garcia-Frade, J., Fernandez, M. E., Penarrubia, M. J., De La Fuente, L., Gomez-Bueno, M., Cantalapiedra, A., Fernandez, J., Gutierrez, O., Sanchez, P. L., Hernandez, C., Sanz, R., Garcia-Sancho, J., And Sanchez, A.: Experimental And Clinical Regenerative Capability Of Human Bone Marrow Cells After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 95, 742-748 (2004)
 7. Giugliano, R. P., And Braunwald, E.: Selecting The Best Reperfusion Strategy In St-Elevation Myocardial Infarction: It's All A Matter Of Time. *Circulation*. 108, 2828-2830 (2003)
 8. Kajstura, J., Rota, M., Whang, B., Cascapera, S., Hosoda, T., Bearzi, C., Nurzynska, D., Kasahara, H., Zias, E., Bonafe, M., Nadal-Ginard, B., Torella, D., Nascimbene, A., Quaini, F., Urbanek, K., Leri, A., And Anversa, P.: Bone Marrow Cells Differentiate In Cardiac Cell Lineages After Infarction Independently Of Cell Fusion. *Circ Res*. 96, 127-137 (2005)
 9. Kamihata, H., Matsubara, H., Nishiue, T., Fujiyama, S., Tsutsumi, Y., Ozono, R., Masaki, H., Mori, Y., Iba, O., Tateishi, E., Kosaki, A., Shintani, S., Murohara, T., Imaizumi, T., And Iwasaka, T.: Implantation Of Bone Marrow Mononuclear Cells Into Ischemic Myocardium Enhances Collateral Perfusion And Regional Function Via Side Supply Of Angioblasts, Angiogenic Ligands, And Cytokines. *Circulation*. 104, 1046-1052 (2001)
 10. Kang, H. J., Kim, H. S., Zhang, S. Y., Park, K. W., Cho, H. J., Koo, B. K., Kim, Y. J., Soo Lee, D., Sohn, D. W., Han, K. S., Oh, B. H., Lee, M. M., And Park, Y. B.: 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*. 363, 751-756 (2004)
 11. Kawamoto, A., Gwon, H. C., Iwaguro, H., Yamaguchi, J. I., Uchida, S., Masuda, H., Silver, M., Ma, H., Kearney, M., Isner, J. M., And Asahara, T.: Therapeutic Potential Of Ex Vivo Expanded Endothelial Progenitor Cells For Myocardial Ischemia. *Circulation*. 103, 634-637 (2001)
 12. Kawamoto, A., Tkebuchava, T., Yamaguchi, J., Nishimura, H., Yoon, Y. S., Milliken, C., Uchida, S., Masuo, O., Iwaguro, H., Ma, H., Hanley, A., Silver, M., Kearney, M., Losordo, D. W., Isner, J. M., And Asahara, T.: Intramyocardial Transplantation Of Autologous Endothelial Progenitor Cells For Therapeutic Neovascularization Of Myocardial Ischemia. *Circulation*. 107, 461-468 (2003)
 13. Kin, H., Zhao, Z. Q., Sun, H. Y., Wang, N. P., Corvera, J. S., Halkos, M. E., Kerendi, F., Guyton, R. A., And Vinten-Johansen, J.: Postconditioning Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury By Inhibiting Events In The Early Minutes Of Reperfusion. *Cardiovasc Res*. 62, 74-85 (2004)
 14. Kuethe, F., Richartz, B. M., Sayer, H. G., Kasper, C., Werner, G. S., Hoffken, K., And Figulla, H. R.: Lack Of Regeneration Of Myocardium By Autologous Intracoronary Mononuclear

- Bone Marrow Cell Transplantation In Humans With Large Anterior Myocardial Infarctions. *Int J Cardiol.* 97, 123-127 (2004)
15. Montalescot, G., Barragan, P., Wittenberg, O., Ecollan, P., Elhadad, S., Villain, P., Boulenc, J. M., Morice, M. C., Maillard, L., Pansieri, M., Choussat, R., And Pinton, P.: Platelet Glycoprotein Iib/Iiia Inhibition With Coronary Stenting For Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 344, 1895-1903 (2001)
 16. Murry, C. E., Soonpaa, M. H., Reinecke, H., Nakajima, H., Nakajima, H. O., Rubart, M., Pasumarthi, K. B., Virag, J. I., Bartelmez, S. H., Poppa, V., Bradford, G., Dowell, J. D., Williams, D. A., And Field, L. J.: Haematopoietic Stem Cells Do Not Transdifferentiate Into Cardiac Myocytes In Myocardial Infarcts. *Nature.* 428, 664-668 (2004)
 17. Norol, F., Merlet, P., Isnard, R., Sebillon, P., Bonnet, N., Cailliot, C., Carrion, C., Ribeiro, M., Charlotte, F., Pradeau, P., Mayol, J. F., Peinnequin, A., Drouet, M., Safsafi, K., Vernant, J. P., And Herodin, F.: Influence Of Mobilized Stem Cells On Myocardial Infarct Repair In A Nonhuman Primate Model. *Blood.* 102, 4361-4368 (2003)
 18. Ohtsuka, M., Takano, H., Zou, Y., Toko, H., Akazawa, H., Qin, Y., Suzuki, M., Hasegawa, H., Nakaya, H., And Komuro, I.: Cytokine Therapy Prevents Left Ventricular Remodeling And Dysfunction After Myocardial Infarction Through Neovascularization. *Faseb J.* 18, 851-853 (2004)
 19. Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S. M., Li, B., Pickel, J., Mckay, R., Nadal-Ginard, B., Bodine, D. M., Leri, A., And Anversa, P.: Bone Marrow Cells Regenerate Infarcted Myocardium. *Nature.* 410, 701-705 (2001)
 20. Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Limana, F., Jakoniuk, I., Quaini, F., Nadal-Ginard, B., Bodine, D. M., Leri, A., And Anversa, P.: Mobilized Bone Marrow Cells Repair The Infarcted Heart, Improving Function And Survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 10344-10349 (2001)
 21. Schachinger, V., Assmus, B., Britten, M. B., Honold, J., Lehmann, R., Teupe, C., Abolmaali, N. D., Vogl, T. J., Hofmann, W. K., Martin, H., Dimmeler, S., And Zeiher, A. M.: Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement In Acute Myocardial Infarction Final One-Year Results Of The Topcare-Ami Trial. *J Am Coll Cardiol.* 44, 1690-1699 (2004)
 22. Stone, G. W., Grines, C. L., Cox, D. A., Garcia, E., Tcheng, J. E., Griffin, J. J., Guagliumi, G., Stuckey, T., Turco, M., Carroll, J. D., Rutherford, B. D., And Lansky, A. J.: Comparison Of Angioplasty With Stenting, With Or Without Abciximab, In Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 346, 957-966 (2002)
 23. Strauer, B. E., Brehm, M., Zeus, T., Kostering, M., Hernandez, A., Sorg, R. V., Kogler, G., And Wernet, P.: Repair Of Infarcted Myocardium By Autologous Intracoronary Mononuclear Bone Marrow Cell Transplantation In Humans. *Circulation.* 106, 1913-1918 (2002)
 24. Vulliet, P. R., Greeley, M., Halloran, S. M., Macdonald, K. A., And Kittleston, M. D.: Intra-Coronary Arterial Injection Of Mesenchymal Stromal Cells And Microinfarction In Dogs. *Lancet.* 363, 783-784 (2004)
 25. Wollert, K. C., And Drexler, H.: Clinical Applications Of Stem Cells For The Heart. *Circ Res.* In Press, (2005)
 26. Wollert, K. C., Meyer, G. P., Lotz, J., Ringes-Lichtenberg, S., Lippolt, P., Breidenbach, C., Fichtner, S., Korte, T., Hornig, B., Messinger, D., Arseniev, L., Hertenstein, B., Ganser, A., And Drexler, H.: Intracoronary Autologous Bone-Marrow Cell Transfer After Myocardial Infarction: The Boost Randomised Controlled Clinical Trial. *Lancet.* 364, 141-148 (2004)
 27. Yoon, Y. S., Park, J. S., Tkebuchava, T., Luedeman, C., And Losordo, D. W.: Unexpected Severe Calcification After Transplantation Of Bone Marrow Cells In Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 109, 3154-3157 (2004)