

Komórki macierzyste – nadzieja czy mit?

Stem cells - hope or myth?

Adam Sokal

Pracownia Doświadczalna, I Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiol Pol 2006; 64: 656-660

W 1994 r. renomowane czasopismo naukowe *Science* opublikowało wyniki prac Soonapaa i wsp. [1] opatrzone wymownym komentarzem Roberta Nowaka [2] pt. *Transplantacje komórek mogą naprawić zranione serce (New cell transplants may mend a broken heart)*. Autorzy tej publikacji udowodnili, że płodowe kardiomiocyty mysie podane do serca syngenicznej dorosłej myszy ulegają całkowitej integracji z mięśniówką biorcy. Obserwacja ta stworzyła nadzieje na możliwość odbudowy mięśnia sercowego uszkodzonego przez niedokrwienie lub proces zapalny. Mimo 12 lat intensywnych prac i ponad 3500 publikacji (PubMed) poświęconych szeroko pojętej tematyce roli komórek macierzystych w patologii serca, terapia komórkowa nie stała się rutynową metodą terapeutyczną w leczeniu chorób układu krążenia. W przypadku zawału serca początkowe obiecujące wyniki badań na zwierzętach [3–8] oraz małych prób klinicznych [9–12] zostały zweryfikowane przez wyniki większych badań z randomizacją [13, 14]. Ponadto okazało się, że pierwotny postulat, dotyczący możliwości różnicowania się hematoidalnych komórek macierzystych do kardiomiocytów [7], jest oparty na mylnej interpretacji uzyskanych wyników. Późniejsze prace udowodniły, że stosowane w badaniach klinicznych hematoidalne komórki progenitorowe pochodzące ze szpiku lub krwi obwodowej raczej nie różnicują się w obrębie mięśnia sercowego w kardiomiocyty, ale ulegają z nimi fuzji [15, 16]. Tak więc wbudowanie się hematoidalnej komórki macierzystej w uszkodzony mięsień sercowy nie zwiększa ilości elementów kurczliwych. Mimo że wyniki wspomnianych prac ostudziły początkowy

entuzjazm towarzyszący wprowadzaniu do kliniki terapii komórkowej, nie zanegowały całkowicie sensu dalszych prac nad nią. Nadmiernie szybkie podjęcie prób klinicznych z komórkami macierzystymi wynikało z naiwnej wiary, że cokolwiek i jakkolwiek poda się komukolwiek, musi przynieść pozytywny efekt. Aby kolejne próby kliniczne zakończyły się sukcesem, konieczny jest powrót do badań przedklinicznych, których celem byłaby odpowiedź na następujące pytania:

1. Jaka populacja chorych ma szansę odnieść największą korzyść z terapii komórkowej?
 2. Jakie subpopulacje komórek macierzystych rzeczywiście i w jakich warunkach różnicują się w kardiomiocyty?
 3. Jaką drogą i w jakiej dawce powinny być podawane komórki macierzyste?
- wreszcie:
4. Jak zaplanować badanie kliniczne, aby uniknąć błędnych interpretacji?

W dalszej części pracy zostaną omówione powyższe zagadnienia.

Kwalifikacja chorych do terapii komórkowej

Celem terapii komórkowej jest odbudowa tkanki kurczliwej i lokalnego mikrokrążenia w miejscu uszkodzonym przez proces patologiczny. Dlatego chorzy, którym taka terapia potencjalnie mogłaby pomóc, muszą charakteryzować się mniejszymi lub większymi ubytkami czynnego mięśnia sercowego. Nie jest ważne, czy ubytki mają charakter rozsiały (kardiomiopatia poza-

Adres do korespondencji:

dr Adam Sokal, Pracownia Doświadczalna, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 271 34 14, faks: +48 32 271 76 92, e-mail: asokal20@yahoo.com

palna lub idiopatyczna) czy ogniskowy (kardiomiopatia pozawałowa, ostry zawał serca).

Przyjęto się uważać, że kandydatami do terapii komórkowej są chorzy, których nie można leczyć jakąkolwiek inną metodą, a alternatywą dla nich może być jedynie przeszczep serca. Czy jest to podejście słuszne? Dlaczego przyjmować *a priori*, że terapia komórkowa winna być ukierunkowana jedynie na chorych z krańcowo uszkodzonym sercem? Być może grupą, która skorzysta najbardziej, będą chorzy z dużym, ale nie krańcowym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Nie należy ponadto sądzić, że terapia komórkowa jest metodą wykluczającą inne, skuteczne i uznane techniki lecznicze. Dla przykładu, u chorego z wadą zastawki mitralnej i migotaniem przedsionków leczeniem z wyboru jest jednoczesny zabieg naprawczy lub wymiana zastawki i chirurgiczna ablacja mikrofalowa migotania przedsionków, a nie zabieg zastawkowy lub ablacja. Podobnie jest w wypadku terapii komórkowej. Fakt, że chory kwalifikuje się do rewaskularyzacji w obrębie dużych tętnic nasierdziowych, wcale nie oznacza, że dodatkowe wprowadzenie komórek macierzystych w rejon uszkodzony przez proces niedokrwienny nie przyniesie mu korzyści. Z dużym prawdopodobieństwem można jednak zaryzykować twierdzenie, że brak rewaskularyzacji w dużym stopniu ograniczy korzyści mogące wynikać z terapii komórkowej. Należy pamiętać, że miejsce odpowiedzialne za niedokrwienie znajduje się zawsze proksymalnie w stosunku do miejsca niedokrwionego, a lokalna poprawa mikrokrążenia niewiele zmieni, jeśli napływ krwi pozostanie nadal upośledzony.

Do badania BOOST i podobnie zaplanowanego badania klinicznego przeprowadzonego przez grupę Janssen-za ze Szpitala Uniwersyteckiego w Leuven w Belgii włączano wszystkich chorych z ostrym zawałem serca, po udanej rewaskularyzacji, jeśli występowały u nich zaburzenia kurczliwości regionalnej [13, 14]. W obu tych badaniach stwierdzono, że chorzy, którzy otrzymali dowieńcowy wlew oczyszczonych komórek szpikowych (zawierający istotną frakcję hematoidalnych komórek macierzystych), mieli nieznacznie lepszą frakcję wyrzutową po przewidzianym w protokole badania okresie obserwacji. Różnice między grupami nie były statystycznie istotne, nie oddzielono jednak chorych z wczesną i późną rewaskularyzacją. Być może chorzy, u których z różnych powodów nie wykonano wczesnej rewaskularyzacji, zyskiwaliby znacznie więcej niż ci, u których poprzez odpowiednio szybkie udrożnienie naczynia udało się ocalić dużą część żywego mięśnia sercowego w strefie zawału. Przedstawiony przykład pokazuje, że nawet w wypadku tak dobrze określonej populacji, jaką są chorzy z zawałem serca, istnieje konieczność identyfikacji grupy najlepiej odpowiadającej na terapię. Nie bez zna-

czenia jest również moment po zawale i rewaskularyzacji, w którym zostaną podane komórki. W omawianych badaniach komórki macierzyste podano w różnym czasie od zawału: 6–8 godz. od pobrania, które wykonano średnio 4.–8. dnia (BOOST) lub 1. dnia (Leuven) po skutecznej rewaskularyzacji. Praca Aicher i wsp. pokazuje, że istotnie większy wychwyty podanych lokalnie komórek macierzystych w mięśniu sercowym uzyskuje się jedynie w czasie ostrego niedokrwienia [17]. Niestety nie wiemy, w którym momencie formowania się blizny pozawałowej retencja podanych komórek w tkance serca jest największa.

Identyfikacja komórek zdolnych do różnicowania w kierunku kardiomiocytów

W większości przeprowadzonych dotąd badań klinicznych użyto autologicznych komórek macierzystych pozyskiwanych ze szpiku lub krwi obwodowej. W pozostałych próbach wykorzystywano autologiczne mioblasty szkieletowe namnażane *ex vivo*. Przegląd opublikowanych badań klinicznych wraz z rodzajem stosowanych typów komórek podaje Tabela I. W rzeczywistości materiał podawany chorym w przypadku komórek szpikowych lub izolowanych z krwi był z reguły mieszaniną wstępnie oczyszczonych komórek CD 34⁺ i innych elementów morfotycznych. Oczywiście frakcja komórek potencjalnie zdolnych do różnicowania się w kierunku kardiomiocytów w takiej mieszaninie jest stosunkowo niewielka. Dla przykładu, zdolne do różnicowania się do kardiomiocytów *in vivo* [26, 27] *in vitro* [28] mezenchymalne komórki macierzyste (*Mesenchymal Stem Cells*, MSC) stanowią jedynie ok. 2% wszystkich macierzystych komórek szpiku [29]. Ponieważ tylko 30% z MSC ma zdolność różnicowania się do kardiomiocytów [26], to w przypadku podania choremu pełnej frakcji macierzystych komórek szpikowych tylko nieco więcej niż 0,5% z nich potencjalnie może przekształcić się w dojrzałe kardiomiocyty. W preparatach zawierających różne typy komórek progenitorowych mogą znajdować się ponadto komórki o działaniu nie tylko kardioprotekcyjnym, ale także kardiotoksycznym.

Drugim z typów komórek stosowanych w badaniach klinicznych są mioblasty szkieletowe. Podobnie jak w przypadku komórek szpikowych, ich dość powszechne zastosowanie w badaniach klinicznych spowodowane jest względnie dobrze znanymi i prostymi technikami izolacji i hodowli. Niestety, komórki te nie integrują się w pełni elektrycznie z mięśniem sercowym z powodu braku ekspresji koneksyny 43 (Cx 43) na powstałych włóknach mięśniowych [30] i są potencjalnie arytmogenne.

Tabela I. Opublikowane badania kliniczne w terapii komórkowej

badanie	liczba chorych	sposób podania	rodzaj komórek
Hamano i wsp. [18]	5	podanie domięśniowe w trakcie CABG	komórki szpikowe
Strauer i wsp. [10] Badanie IACT	10	podanie dowięcowe w trakcie PCI	komórki szpikowe
Menasche i wsp. [19]	10	podanie domięśniowe w trakcie CABG	mioblasty szkieletowe
Siminiak i wsp. [25]	10	podanie domięśniowe w trakcie CABG	mioblasty szkieletowe
Stamm i wsp. [9]	6	podanie domięśniowe w trakcie CABG	komórki szpikowe
Pagani i wsp. [20]	5	podanie domięśniowe w trakcie LVAD	mioblasty szkieletowe
Tse i wsp. [21]	8	podanie domięśniowe przez cewnik (NOGA)	komórki szpikowe
Perin i wsp. [22]	14	podanie domięśniowe przez cewnik (NOGA)	komórki szpikowe
Brehm i wsp. [23]	20	podanie dowięcowe w trakcie PCI	komórki szpikowe
Smits i wsp. [24]	5	podanie domięśniowe przez cewnik (NOGA)	mioblasty szkieletowe
Britten i wsp. [12] Badanie TOPCARE-AMI	28	podanie dowięcowe po PCI	komórki szpikowe
Janssens i wsp. [14]	67	podanie dowięcowe po PCI	komórki szpikowe
Meyer i wsp. [13] Badanie BOOST	60	podanie dowięcowe po PCI	komórki szpikowe

Spośród 5 pacjentów z badania Pagani i wsp., którym w trakcie zabiegu kardiologicznego zostały wstrzyknięte mioblasty szkieletowe, 4 doświadczyło groźnych arytmii komorowych, a 1 zmarł z powodu migotania komór [20]. Jak dotąd, mimo obiecujących wyników niektórych mniejszych prób klinicznych [19, 24, 25], nie opublikowano wyników żadnego większego badania z randomizacją, w którym użyto by tych komórek.

Postęp, jaki dokonał się w technologii hodowli komórkowych, stwarza nadzieję na izolację ze szpiku i hodowlę *ex vivo* wystarczających dla potrzeb badań klinicznych ilości autologicznych MSC w podobny sposób, jak dzieje się to w przypadku mioblastów szkieletowych. Ponieważ MSC nie są immunogenne i nie są eliminowane z organizmu przez komórki odpornościowe, perspektywa komórkowych przeszczepów allogenicznych z ich użyciem wydaje się rozsądna [31]. Ostatnio FDA wyraziło zgodę na przeprowadzenie pierwszego badania klinicznego w chorobie Leśniowskiego-Crohna z wykorzystaniem allogenicznych MSC [32]. Dwa inne typy komórek mające zdolność do różnicowania się *in vivo* do kardiomiocytów są obecnie w fazie intensywnych badań przedklinicznych. Pierwszą z nich jest linia

ludzkich komórek macierzystych izolowanych z krwi pępowinowej (*Unrestricted Somatic Stem Cells*, USSCs), przypominająca w swej charakterystyce embrionalne komórki macierzyste [33]. Drugą są specyficzne sercowe komórki macierzyste [34]. Komórki należące do pierwszej z tych linii nie są immunogenne i mogą potencjalnie być stosowane w allogenicznych przeszczepach komórkowych. Charakterystykę typów komórek potencjalnie zdolnych do różnicowania w kardiomiocyty przedstawia Tabela II.

Optymalizacja dawki i drogi podania komórek w terapii komórkowej

W przypadku terapii komórkowej podawany materiał powinien trafić precyzyjnie we wcześniej określony fragment mięśnia sercowego. Technika podania musi zapewniać maksymalną kontrolę zapobiegającą ucieczce materiału komórkowego poza docelowe rejony serca, a jednocześnie być bezpieczna i możliwie jak najmniej inwazyjna. Maksymalną precyzję i kontrolę zapewnia bezpośrednie podanie dosercowe podczas sternotomii medialnej. Niestety, pomijając przypadki terapii komórkowej skojarzonej z zabiegiem kardiologicznym, jej szerokie stosowanie wydaje się niemożli-

Tabela II. Typy komórek mogących znaleźć zastosowanie w terapii komórkowej

typ komórek	różnicowanie się do kardiomiocytów		zdolność do regeneracji uszkodzonego mięśnia sercowego	
	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	badania przedkliniczne	badania kliniczne
MSCs	tak	tak	tak	nie
USSC	nie	tak	tak	nie
CSSC	tak	tak	tak	nie

we. Podanie dowieńcowe, jak wspomniano wcześniej, może być efektywne jedynie w przypadkach ostrego niedokrwienia obszaru docelowego bezpośrednio po zawale serca. Należy jednak pamiętać, że nawet wtedy w obrębie serca zasiedleniu ulega jedynie nieco więcej niż 4% podanych komórek [17]. Wśród dostępnych przezskórnych systemów wprowadzania materiału komórkowego do docelowego obszaru mięśnia sercowego najpowszechniejszy jest system Myostar™, w którym do orientacji wykorzystuje się metodę mapowania elektromechanicznego (NOGA). Został on już zastosowany w kilku małych badaniach klinicznych [21, 22, 24]. Inne systemy, takie jak MyoCath™ i MicroLume™, nie były dotąd testowane w badaniach klinicznych [35].

Krótkiego komentarza wymaga również zagadnienie dawki komórek, szczególnie w odniesieniu do pojedynczego wstrzyknięcia lub podania dowieńcowego. Jak dotąd nie istnieją żadne racjonalne zasady określania maksymalnej lub minimalnej skutecznej liczby komórek podanych w pojedynczym wstrzyknięciu miejscowym. Zbyt duża liczba komórek może doprowadzić do uszkodzenia otaczającego mięśnia. Zbyt mała może się okazać niewystarczająca. Przy podawaniu miejscowym konieczne jest również określenie minimalnej i maksymalnej odległości pomiędzy wstrzyknięciami. Rozwiązanie tego problemu pozwoli na racjonalne zaplanowanie przyszłych badań klinicznych i dobranie optymalnej metody dostarczania komórek do punktu docelowego.

Przyszłe badania kliniczne w terapii komórkowej

Spośród 13 badań klinicznych przedstawionych w Tabeli I tylko w 2 zakwalifikowano więcej niż 30 chorych, a tylko w 1 okres obserwacji był dłuższy niż 12 mies. Po wynikach badania BOOST, w którym po 6 mies. obserwowano znamienne różnicę pomiędzy grupą badaną i kontrolną i dopiero ponowna ocena po 18 mies. zweryfikowała pierwotne ustalenia [13], trudno sobie dziś wyobrazić badanie o krótszym niż roczny okresie obserwacji. Podobnie zastanawiający jest fakt, że mimo przeprowadzenia w sumie aż 4 badań, których celem była ocena wpływu wszczepienia mioblastów szkieletowych na funkcję lewej komory, w żadnym z nich nie rekrutowano grupy kontrolnej i okres obserwacji nie był dłuższy niż 12 mies. W 2 większych badaniach z randomizacją, oceniających wpływ podania komórek macierzystych pochodzenia szpikowego na funkcję lewej komory, odnotowano poprawę również w grupie kontrolnej. Brak takiej grupy w przypadku analiz wykorzystujących mioblasty szkieletowe stawia pod znakiem zapytania sugestie autorów do-

tyczące poprawy funkcji lewej komory pod wpływem podania mioblastów. Reasumując, przyszłe badania kliniczne w terapii komórkowej muszą uwzględniać istnienie grupy kontrolnej, a okres obserwacji powinien być odpowiednio dłuższy. Wskazane jest również, aby posługując się technikami obrazowymi (rezonans magnetyczny, SPECT) i odpowiednimi znacznikami komórkowymi, oceniać odsetek komórek, który w rzeczywistości uległ *wbudowaniu* w mięsień sercowy.

Podsumowanie

Wyniki niedawno opublikowanych badań klinicznych ostudziły początkowy entuzjazm i wiarę w szybkie wprowadzenie terapii komórkowej do praktyki klinicznej. Niezależnie od tego, ciągły postęp w dziedzinie biologii komórki i technologii hodowli tkankowych pozwala na optymizm, jeśli chodzi o zastosowanie w przyszłości terapii komórkowej w leczeniu chorób serca. Nie bez znaczenia dla dalszych losów tej terapii będą wyniki zaprobowanych przez FDA badań klinicznych oceniających efektywność podania alogenicznych MSC w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Piśmiennictwo

1. Soonpaa MH, Koh GY, Klug MG, et al. Formation of nascent intercalated disks between grafted fetal cardiomyocytes and host myocardium. *Science* 1994; 264: 98-101.
2. Nowak R. New cell transplants may mend a broken heart. *Science* 1994; 264: 31.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
4. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 634-7.
5. Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001; 107: 1395-402.
6. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-6.
7. Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003; 107: 1024-32.
8. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114: 763-76.
9. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-6.
10. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651-8.

11. Siminiak T, Grygielska B, Jerzykowska O, et al. Autologous bone marrow stem cell transplantation in acute myocardial infarction-report of two cases. *Kardiol Pol* 2003; 59: 502-10.
12. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 108: 2212-8.
13. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113: 1287-94.
14. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, 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: 113-21.
15. Nygren JM, Jovinge S, Breitbart M, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; 10: 494-501.
16. Reinecke H, Minami E, Poppa V, et al. Evidence for fusion between cardiac and skeletal muscle cells. *Circ Res* 2004; 94: e56-60.
17. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M, et al. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation* 2003; 107: 2134-9.
18. Hamano K, Nishida M, Hirata K, et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001; 65: 845-7.
19. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1078-83.
20. Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 879-88.
21. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-9.
22. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transcatheter injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 11213-8.
23. Brehm M, Zeus T, Strauer BE. Stem cells - clinical application and perspectives. *Herz* 2002; 27: 611-20.
24. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, 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.
25. Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. *Am Heart J* 2004; 148: 531-7.
26. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 1999; 103: 697-705.
27. Xu W, Zhang X, Qian H, et al. Mesenchymal stem cells from adult human bone marrow differentiate into a cardiomyocyte phenotype in vitro. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 623-31.
28. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105: 93-8.
29. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
30. Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD, et al. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol* 2000; 149: 731-40.
31. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11474-9.
32. PROCHYMAL study. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00284986>.
33. Kogler G, Sensken S, Airey JA, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med* 2004; 200: 123-35.
34. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12313-8.
35. Sherman W. Cellular therapy for chronic myocardial disease: Nonsurgical approaches. *Basic Appl Myol* 2003; 13: 11-4.