



Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Clinical Use

Sidhi Laksono^a

^aFaculty of Medicine, Muhammadiyah University of Prof. DR. HAMKA, Jakarta, Indonesia

Keywords

Ischemic heart disease, Stem cell, Mechanism of action, Clinical use

Abstract

Ischemic heart disease is still becoming a cause of morbidity and mortality in the world. Regenerative cellular or stem cell therapy is a new and emerging as an alternative option for this disease. There are several stem cell types that used in ischemic heart disease, most used stem cell for this treatment are bone marrow-derived stem cell and mesenchymal stem cell. The mechanism of action for stem cell therapy is depends on transdifferentiation and paracrine effect. It effects the release of cytokines, chemokines and growth factors that inhibits apoptosis and fibrosis, enhance contractility and activate regenerative mechanism. Factors associated with the efficacy of stem cell therapy are delivery route to target myocardium, number of stem cell infusion, injection timing, physical condition of patient and stem cell microenvironment.

© 2020 SMJ, Jakarta

Pendahuluan

Kurangnya aliran darah koroner akibat sumbatan koroner yang mengakibatkan rusaknya otot jantung masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas penyakit jantung iskemik.^{1,2} Akibatnya terjadi apoptosis kardiomyosit dan nekrosis yang merusak geometri ventrikel kiri akan mengakibatkan remodelling ventrikel progresif, hipertrofi dan proliferasi fibroblas yang mengakibatkan skar dan rendahnya kontraktilitas ventrikel kiri.^{3,5} Strategi pengobatan penyakit jantung iskemik dapat berupa farmakoterapi, operasi bedah pintas koroner dan pemasangan stent koroner masih menjadi pilihan dalam memperbaiki aliran darah ke daerah iskemik. Terapi regenerative menggunakan stem cell pada kasus penyakit jantung iskemik menjadi pilihan terapi, dimana terapi ini membuat sel miokard berregenerasi kembali.⁶ Stem cell memperbaiki kerusakan jantung dengan cara diferensiasi menjadi sel otot jantung, angiogenesis, proliferasi stem cell jantung endogen, sekresi sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan, mencegah apoptosis sel dan fibrosis serta memperbaiki kontraksi.⁷ Beberapa stem cell yang telah digunakan pada penyakit jantung iskemik diantaranya stem cell sumsum tulang dan mesenkimal.⁸ Keberhasilan stem cell berkembang ditentukan dari cara pemberiannya, jenis sel, dosis, prosedur isolasi dan waktu transplantasinya.^{9,10}

Tipe Stem Cell dan Studi Klinis

Stem Cell Sumsum Tulang

Merupakan populasi campuran dari berbagai tipe sel yang tidak berdiferensiasi atau sel awal terbentuk, dimana 2-4% stem cell hematopoetik atau sel progenitor endotel dan sebagian 0.01% berupa stem cell mesenkimal.¹¹ Efek perbaikan kardiak tergantung dari sumber hematopoetik dimana akan memperbaiki jaringan kardiak dan pembuluh darah baru, proses ini tergantung dari sekresi faktor pertumbuhan dan protein yang menyebabkan proses angiogenesis, serta stimulasi sel proliferasi dan migrasi stem cell kardiak endogen atau kardiomyosit.¹²⁻¹⁴

Beberapa studi klinis memperlihatkan bahwa pemberian intrakoroner stem cell akan memperbaiki fungsi kontraksi ventrikel kiri pada pasien infark miokard akut dan memperbaiki remodelling ventrikel kiri pada studi REAPIR-AMI¹⁵⁻¹⁷ dan TOPCARE-AMI¹⁸. Studi metaanalisis dari 50 studi dengan 2625 pasien kardiomiopati iskemik akut atau kronik memperlihatkan peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri, pengurangan ukuran infark, volum sistolik akhir dan volum diastolik akhir ventrikel kiri dibandingkan kontrol.¹⁹

Stem Cell Mesenkimal

Biasanya mengekspresikan antigen permukaan sel dari CD73, CD90, CD105, CD44, CD106 dan CD166.^{20,21} Memiliki keunggulan dalam kemampuan memperbaiki sel, potensi diferensiasi beberapa bentuk, imunogenisitasnya rendah, immunosupresif dan rendahnya menjadi tumor serta tidak

memiliki rejeksi imun rendah.^{22,23} Stem cell mesenkimal akan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit atau mensekresikan faktor pertumbuhan untuk perbaikan kardiak. Kebanyakan studi klinis menunjukkan perbaikan fungsi kardiak setelah terapi mesenkimal diberikan.²⁴ Pemberian mesenkimal secara intrakoroner akan memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri dan rasio tekanan sistolik akhir dengan volum sistolik akhir, dimana mengindikasikan kemampuan efektif perbaikan kardiak dan membalikkan remodelling ventrikel kiri.²⁴ Pemberian intrakoroner dan intramiokardial memperlihatkan perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri.^{23,24}

Metode Transplantasi Stem Cell

Transplantasi stem cell merupakan salah satu faktor terpenting untuk mendapatkan efek terapi stem cell. Sekarang ini, ada lima cara mentransplantasikan stem cell, termasuk intramuscular, intrakoroner, intravena, tehnik lembaran sel dan sistem hydrogel. Setiap cara mempunyai keuntungan dan kerugian masing-masing. Injeksi stem cell secara intramuscular adalah injeksi langsung ke otot jantung menggunakan jarum suntik. Walaupun demikian, dilaporkan kebanyakan injeksi selnya hilang pada daerah injeksi dan tingkat keberhasilannya dibawah 1%.²⁵

Injeksi intrakoroner dapat diberikan melalui dua metode yaitu injeksi ke koroner atau ke vena kardiak. Injeksi intrakoroner sedikit mengalami injuri atau stress biokimia dari sel yang ditransplantasikan dibandingkan injeksi intramuscular. Studi Fukushima et al. memperlihatkan angka ketahanan hidup injeksi intrakoroner sama dengan rute intramuscular dan injeksi intrakoroner mengurangi kejadian aritmia ventrikel.²⁶

Injeksi intravena kurang invasif dibanding metode lainnya, tetapi efisiensinya sangatlah terbatas karena sedikitnya sel yang ditanam pada area jantung, sel yang diinjeksikan melalui rute ini kebanyakan terjebak di organ lain seperti paru, ginjal, hati dan limpa, sebelum ke jantung. Beberapa studi menunjukkan injeksi intravena dari donor sel hewan dengan infark miokard hanya 1% dari total sel yang bertahan di jantung, dengan mayoritas sel tertahan di paru, hati dan limpa.²⁷⁻²⁹

Sekarang ini, teknologi lembaran sel merupakan metode terbaru untuk mendistribusikan sel ke jantung.³⁰ Sel donor yang terkandung dalam lembaran sel superior dibandingkan sel yang disiapkan oleh prosedur suspensi. Dibandingkan dengan sel suspensi, sel donor disiapkan dalam lembaran sel yang dipertahankan di permukaan sel protein.³¹ Lebih lanjut, dilaporkan tingkat retensi sel melalui metode ini lebih tinggi dibandingkan melalui injeksi intrakoroner atau intramuscular.³²⁻³⁴ Ketahanan hidup jangka panjang dari sel yang ditransplantasikan dengan lembaran terbatas karena suplai darah yang kurang.³⁵

Mekanisme Stem Cell

Efek parakrin dari stem cell yang ditransplantasikan telah banyak diteliti. Sitokin dan faktor pertumbuhan terlibat dalam efek parakrin dari terapi stem cell mesenkimal. Faktor-faktor ini membantu melindungi kardiomyosit dari apoptosis dan nekrosis, mengakibatkan angiogenesis pada infark miokard. Stem cell mesenkimal dapat meningkatkan banyak faktor pertumbuhan, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskuler (VEGF), faktor pertumbuhan fibroblast, faktor pertumbuhan hepatosit (HGF), faktor pertumbuhan 1 seperti insulin (IGF-1)³⁶⁻³⁹, secreted frizzled related protein (SFRP)-1 dan SFRP-2, TGF- β .⁴⁰ Selain itu juga mensekresikan variasi faktor proangiogenik dan antiapoptotic seperti VEGF, HGF dan TGF- β .⁴¹

Kesimpulan

Pemberian stem cell sumsum tulang atau mesenkimal pada penyakit jantung iskemik memberikan efek terapeutik. Rute pemberian intramiokardial dan intrakoroner memberikan hasil yang lebih menjanjikan dibandingkan secara intravena. Mekanisme aksi dari stem cell berupa efek parakrin yang melepaskan sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan yang menghambat apoptosis dan fibrosis sel serta mengaktifkan sistem regeneratif endogen.

Daftar Pustaka

1. A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger et al., "Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association," *Circulation* 2014; 129(3): e28–e292.
2. R.J. Henning, "Stem cells in cardiac repair". *Future Cardiology* 2011; 7(1): 99–117.
3. R. Zamilpa, "Stem cell mechanisms during left ventricular remodeling post-myocardial infarction: repair and regeneration," *World Journal of Cardiology* 2014; 6(7): 610–620.
4. D. Pangonyte, E. Stalioraityte, R. Ziuraitiene, D. Kazlauskaite, J. Palubinskiene, and I. Balnyte, "Cardiomyocyte remodelling in ischemic heart disease," *Medicina* (Kaunas) 2008; 44(11): 848–854.
5. D. Pangonyte, E. Stalioraityte, D. Kazlauskaite, R. Ziuraitiene, Z. Stanioniene, and S. Kerpauskiene, "Changes of heart geometry in patients with ischemic heart disease," *Medicina* 2008; 44(1): 8–14.
6. R. E. Michler, "Stem cell therapy for heart failure," *Methodist De Bakey Cardiovascular Journal* 2013; 9(4): 187–194.
7. M. Gneccchi, P. Danieli, and E. Cervio, "Mesenchymal stem cell therapy for heart disease," *Vascular Pharmacology* 2012; 57(1): 48–55.
8. M.A. Laflamme and C.E. Murry, "Heart regeneration," *Nature* 2011; 473(7347): 326–335.
9. V. F. M. Segers and R. T. Lee, "Stem-cell therapy for cardiac disease," *Nature* 2008; 451(7181): 937–942.
10. J. Tongers, D. W. Losordo, and U. Landmesser, "Stem and progenitor cell-based therapy in ischaemic heart disease: promise, uncertainties, and challenges," *European Heart Journal* 2011; 32(10): 1197–1206.
11. S. Dimmeler and A. M. Zeiher, "Cell therapy of acute myocardial infarction: open questions," *Cardiology* 2009; 113(3): 155–160.
12. L. B. Balsam, A. J. Wagers, J. L. Christensen, T. Kofidis, I. L. Weissmann, and R. C. Robbins, "Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium," *Nature* 2004; 428(6983): 668–673.
13. S. Zhang, P. Zhang, J. Guo et al., "Enhanced cytoprotection and angiogenesis by bone marrow cell transplantation may contribute to improved ischemic myocardial function," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2004; 25(2): 188–195.
14. A. Y. Sheikh, S.-A. Lin, F. Cao et al., "Molecular imaging of bone marrow mononuclear cell homing and engraftment in ischemic myocardium," *Stem Cells* 2007; 25(10): 2677–2684.
15. B. Assmus, A. Rolf, S. Erbs et al., "Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction," *Circulation: Heart Failure* 2010; 3(1): 89–96.
16. T. Dill, V. Schachinger, A. Rolf et al., "Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIRAMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy," *American Heart Journal* 2009; 157(3): 541–547.
17. J. S. Mills and S. V. Rao, "REPAIR-AMI: stem cells for acute myocardial infarction," *Future Cardiology* 2007; 3(2): 137–140.
18. D. M. Leistner, U. Fischer-Rasokat, J. Honold et al., "Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy," *Clinical Research in Cardiology* 2011; 100(10): 925–934.
19. K. Sadat, S. Ather, W. Aljaroudi, J. Heo, A. E. Iskandrian, and F. G. Hage, "The effect of bone marrow mononuclear stem cell therapy on left ventricular function and myocardial perfusion," *Journal of Nuclear Cardiology* 2014; 21(2): 351–367.
20. M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller et al., "Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement," *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315–317.
21. M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck et al., "Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells," *Science* 1999; 284(5411): 143–147.

22. X.-J. Wang and Q.-P. Li, "The roles of mesenchymal stem cells (MSCs) therapy in ischemic heart diseases," *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 359(2): 189–193.
23. J. M. Ryan, F. P. Barry, J. M. Murphy, and B. P. Mahon, "Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection," *Journal of Inflammation* 2005; 2(8).
24. S.L.Chen, W.W.Fang, J.Qian et al., "Improvement of cardiac function after transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction," *Chinese Medical Journal* 2004; 117(10): 1443–1448.
25. Ott HC, Kroess R, Bonaros N, et al. Intramyocardial microdepot injection increases the efficacy of skeletal myoblast transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 1017–21.
26. Fukushima S, Varela-Carver A, Coppen SR, et al. Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model. *Circulation* 2007; 115:2254–61.
27. Brenner W, Aicher A, Eckey T, et al. 111in-labeled CD34+ hematopoietic progenitor cells in a rat myocardial infarction model. *J Nucl Med* 2004; 45: 512–8.
28. Forest VF, Tirouvanziam AM, Perigaud C, et al. Cell distribution after intracoronary bone marrow stem cell delivery in damaged and undamaged myocardium: implications for clinical trials. *Stem Cell Res Ther* 2010; 1: 4.
29. 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.
30. Elloumi-Hannachi I, Yamato M, Okano T. Cell sheet engineering: a unique nanotechnology for scaffold-free tissue reconstruction with clinical applications in regenerative medicine. *J Intern Med* 2010; 267: 54–70.
31. Elloumi-Hannachi I, Yamato M, Okano T. Cell sheet engineering: a unique nanotechnology for scaffold-free tissue reconstruction with clinical applications in regenerative medicine. *J Intern Med* 2010; 267: 54–70.
32. Sekine H, Shimizu T, Dobashi I, et al. Cardiac cell sheet transplantation improves damaged heart function via superior cell survival in comparison with dissociated cell injection. *Tissue Eng Part A* 2011; 17: 2973–80.
33. Fukushima S, Campbell NG, Coppen SR, et al. Quantitative assessment of initial retention of bone marrow mononuclear cells injected into the coronary arteries. *J Heart Lung Transpl* 2011; 30: 227–33.
34. Hattori F, Chen H, Yamashita H, et al. Nongenetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. *Nat Methods* 2010; 7: 61–6.
35. Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1188–96.
36. Wang JA, Li CL, Fan YQ, et al. Allograftic bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplanted into heart infarcted model of rabbit to renovate infarcted heart. *J Zhejiang Univ Sci* 2004; 5: 1279–85.
37. Li TS, Hamano K, Suzuki K, et al. Improved angiogenic potency by implantation of ex vivo hypoxia prestimulated bone marrow cells in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H468–73.
38. Gneccchi M, He H, Noiseux N, et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. *FASEB J* 2006; 20: 661–9.
39. Uemura R, Xu M, Ahmad N, et al. Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circ Res* 2006; 98: 1414–21.
40. Gneccchi M, Zhang Z, Ni A, et al. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res* 2008; 103: 1204–19.
41. Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004; 109: 1292–8.