

PEMANFAATAN SEL PUNCA PADA GAGAL JANTUNG KRONIK

**Pearla Lasut
Reginald L. Lefrandt**

Divisi Kardiologi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: pearla_fc@yahoo.com

Abstract: A therapeutic approach of chronic heart failure by using pharmacotherapy and heart devices still can not decrease morbidity and mortality satisfactorily. More promising therapies are needed to overcome this problem. One of them is the stem cell therapy. There are several kinds of selected stem cells: myoblasts, bone marrow and blood cells, and umbilical cord blood cells. All of these have their own benefits and limitations. The effective and safe procedure mostly chosen for transplantation is intracoronary infusion, using a standard balloon catheter. In this case, stem cells are directly transplanted to the myocardium where the blood and oxygen supply can be maintained. Although stem cell therapy has brought a highlight in the therapeutic approach, there are still many things to be concerned about, e.g. the most suitable kind of cell for myocardium repairment, the suitable procedure, the right time to do the transplant, the given dose, and the morbidity and survival rates.

Keywords: stem cells, heart failure, cardiomyocytes

Abstrak: Pendekatan terapi untuk gagal jantung kronik dengan menggunakan obat-obatan dan alat bantu belum dapat menekan morbiditas dan mortalitas secara memuaskan. Untuk mengatasi hal ini diperlukan terapi yang lebih menjanjikan; salah satunya yang paling diminati dewasa ini adalah terapi sel punca. Terdapat beberapa jenis sel punca pilihan, yaitu mioblas, derivat sumsum tulang dan darah, serta derivat sel darah umbilikus. Kesemuanya ini mempunyai kelebihan dan keterbatasan masing-masing. Cara pemberian yang efektif dan aman yang paling diminati adalah secara infus intrakoronar dengan kateter balon standar. Dengan cara ini sel-sel punca dapat ditransplantasi secara langsung hanya ke dalam daerah miokardium dimana aliran darah dan suplai oksigen dapat dipertahankan. Walaupun terapi sel punca telah memberi titik terang dalam pendekatan terapi untuk gagal jantung kronik, masih banyak hal yang perlu diteliti lanjut, antara lain jenis sel yang paling tepat untuk perbaikan miokardium, cara dan waktu pemberian, dosis yang paling aman, serta angka harapan hidup dan perbaikan morbiditas.

Kata kunci: sel punca, gagal jantung, kardiomiosit

Sampai saat ini pendekatan terapi untuk gagal jantung adalah mengatasi gejala-gejala yang muncul dengan menggunakan digitalis dan diuretik, antagonis neurohormonal seperti *angiotensin converting enzym inhibitors* (ACEIs) dan/atau *angiotensin receptor blockers*, *beta blockers*, dan *aldosterone antagonists* untuk mencegah progresivitas penyakit. Dan pada hakekatnya sama halnya dengan penggunaan *biventricular pacemakers* dan *defibrillators* pada populasi pasien

yang sesuai. Kenyataannya, gagal jantung masih merupakan penyakit progresif dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Oleh sebab itu, perlu dikembangkan lebih lanjut pendekatan terapi yang mutakhir dalam penanganan gagal jantung.¹

Perkembangan ilmu pengetahuan yang semakin pesat, khususnya dalam bidang kedokteran, membawa banyak perubahan dalam metode pengobatan. Penggunaan bahan-bahan kimia sintetis perlahan-lahan mulai

ditinggalkan dan sumber-sumber alamiah mulai diteliti dan dieksplorasi. Salah satu cara pengobatan yang tengah berkembang saat ini adalah terapi sel punca.¹

Terapi sel punca merupakan metode terapi yang sangat menjanjikan dan merupakan dasar dari terapi berbasis sel atau sebagai terapi regeneratif dan reparatif. Walaupun masih banyak hal yang belum jelas dipahami, pemanfaatan terapi sel punca telah membuka wawasan bahwa setiap sel memiliki kemampuan yang luar biasa dalam memperbaiki atau bahkan menyembuhkan suatu penyakit.¹

GAGAL JANTUNG KRONIK

Gagal jantung adalah suatu kondisi patofisiologi, dimana terdapat kegagalan jantung memompakan darah yang sesuai dengan kebutuhan jaringan. Suatu definisi objektif yang sederhana untuk menentukan batasan gagal jantung kronik hampir tidak mungkin dibuat karena tidak terdapat nilai batas yang tegas pada disfungsi ventrikel.^{1,2}

Penyebab gagal jantung antara lain disfungsi dari miokardium, endokardium, perikardium, pembuluh darah besar, kelainan katup, dan gangguan irama. Di Eropa dan Amerika disfungsi miokardium paling sering terjadi akibat penyakit jantung koroner (biasanya akibat infark miokard), yang merupakan penyebab paling sering pada usia kurang dari 75 tahun, disusul hipertensi dan diabetes.^{1,2}

PERBAIKAN DAN REGENERASI MIOKARDIUM

Gagal jantung dapat timbul sebagai konsekuensi adanya disfungsi atau kehilangan miosit, yang biasanya mengikuti terjadinya remodeling ventrikel kiri dan dekompensasi jantung. Penggantian miosit jantung (kardiomiosit) yang telah mati atau tidak berfungsi melalui terapi berbasis sel nampaknya merupakan salah satu penanganan pilihan dan terapi terbaru dalam penanganan gagal jantung. Terapi berbasis sel diharapkan akan mencapai regenerasi jantung sepenuhnya melalui pembaharuan

fungsi dari kardiomiosit yang masih aktif, atau juga dapat menyokong perbaikan kardiomiosit melalui neovaskularisasi, menambah atau meningkatkan mekanisme sitoprotektif yang sudah ada, atau juga melalui pengaruhnya terhadap proses remodeling. Kardiomiogenesis, neovaskularisasi, dan proses-proses lain yang menguntungkan yang terjadi di dalam sel, baik secara individual maupun kombinasi, diharapkan dapat memberikan efek terapeutik baru dalam penanganan gagal jantung melalui mekanisme patobiologinya.¹

SEL PUNCA

Sel punca memiliki kemampuan yang berbeda dibandingkan dengan sel-sel yang lain. Sel-sel ini tidak memperlihatkan kekhususan tertentu, berkemampuan untuk membelah dan memperbaharui diri (*self-renewal*) dalam waktu yang tidak terbatas, serta dapat berkembang dan berdiferensiasi menjadi sel-sel khusus.³

Berdasarkan asalnya, sel punca dibagi menjadi dua jenis: sel punca embrionik dan sel punca dewasa dengan karakteristik dan fungsi masing-masing.

Sel punca embrionik

Sel punca embrionik berasal dari embrio. Awalnya embrio yang berasal dari telur yang telah difertilisasi *in vitro* didonasikan untuk penelitian atas seijin donor. Embrio yang digunakan berusia 3-5 hari dan disebut blastosit; terdiri dari tiga struktur utama yaitu trofoblas, blastokol dan *inner cell mass*. Trofoblas adalah lapisan sel yang mengelilingi blastosit, sedangkan blastokol adalah rongga di dalam blastosit. *Inner cell mass* merupakan sekelompok sel berjumlah sekitar 30 sel yang terletak pada salah satu ujung blastokol. Keuntungan dari penggunaan sel punca embrionik ialah sel ini dapat tetap tidak berdiferensiasi dalam waktu yang lama, dapat menghasilkan sel serupa dalam jumlah besar, fleksibel dan dapat berdiferensiasi menjadi jenis sel apa saja, serta mudah dikultur/diekstrak di laboratorium. Kekurangannya ialah penolakan imun dapat

terjadi, sulit dikontrol serta membutuhkan banyak tahap untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel yang diinginkan.^{3,4}

Sel punca dewasa

Sel punca dewasa merupakan sel-sel yang tidak berdiferensiasi, yang terdapat diantara sel-sel yang berdiferensiasi di dalam suatu jaringan atau organ. Peran utama sel punca dewasa adalah mempertahankan dan memperbaiki jaringan dimana sel-sel tersebut berada bila terjadi kerusakan. Beberapa peneliti menamakannya sel punca somatik.⁴

Berbeda halnya dengan sel punca embrionik, masih banyak hal yang belum diketahui mengenai sel punca dewasa. Saat ini semakin banyak sel punca dewasa yang ditemukan pada jaringan yang sebelumnya diduga tidak memiliki sel punca. Jenis sel punca yang pertama ditemukan adalah sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cells*) yang membentuk semua jenis sel darah. Jenis kedua yang ditemukan adalah sel punca sumsum tulang (*bone marrow stem cells*), yang sering juga disebut sel stroma (*stromal cells*). Populasi selnya merupakan campuran sel-sel yang dapat membentuk tulang, kartilago, lemak, dan jaringan fibrosa. Jaringan lainnya yang memiliki sel punca dewasa adalah jaringan otot, kulit dan hati.^{4,5}

Sel punca dewasa akan menjalani proses diferensiasi menjadi sel-sel spesifik sesuai dengan jaringan tempatnya berada. Para peneliti telah menemukan bahwa sel punca dewasa juga memiliki kemampuan untuk membentuk jenis sel jaringan lain (*trans-differentiation/plasticity*).⁵

Jalur transdiferensiasi sel punca dewasa yang telah ditemukan, diantaranya adalah sel punca hematopoietik yang dapat membentuk tiga jenis sel utama dari otak (astro-sit, oligodendrosit dan sel neuron), sel otot rangka, sel otot jantung dan sel hati. Sel punca mesenchymal dari sumsum tulang (*mesenchymal stem cells*) dapat membentuk sel otot jantung dan sel otot rangka. Selain itu sel punca otak dapat membentuk sel darah dan sel otot rangka.³⁻⁵

TERAPI SEL PUNCA

Dewasa ini terapi sel punca yang dikenal sebagai terapi berbasis sel sangat diminati dan berkembang pesat. Sel punca menawarkan kemungkinan sebagai sumber pengganti sel dan jaringan yang rusak atau sakit, khususnya pada penyakit-penyakit kronis dan degeneratif, diantaranya pada penyakit jantung.³⁻⁵

Penelitian-penelitian pendahuluan telah menunjukkan adanya kemungkinan untuk membuat kultur kardiomyosit yang sehat di laboratorium, dan kemudian mentransplantasikannya kepada pasien dengan gagal jantung kronis. Penelitian sebelumnya pada tikus dan hewan coba lainnya menunjukkan bahwa sel punca sumsum tulang yang ditransplantasikan ke jantung dengan gangguan miokardium dapat berdiferensiasi lanjut menjadi kardiomyosit dan memperbaiki jaringan yang terganggu. Penelitian lanjut menunjukkan adanya kemungkinan untuk mengarahkan diferensiasi sel punca embrionik atau dewasa dari sum-sum tulang menjadi kardiomyosit.^{4,5}

APLIKASI KLINIS SEL PUNCA

Jenis sel yang digunakan

Mioblas

Mioblas berasal dari sel satelit otot rangka yang dapat memperbaiki kerusakan jaringan tersebut. Setelah terjadi cedera otot, mioblas skeletal (*skeletal myoblast*) akan berkembang dan membentuk jaringan otot baru. Hal ini yang menyokong mioblas sebagai kandidat pertama untuk digunakan pada perbaikan otot jantung.⁶

Beberapa penelitian menunjukkan keberhasilan mioblas skeletal yang ditransplantasikan dimana sel-sel ini dapat bertahan hidup dan membentuk jaringan otot baru diantara jaringan miokardium yang telah rusak. Keadaan ini diikuti oleh perbaikan kemampuan kontraksi ventrikel kiri dan mengurangi terjadinya remodeling ventrikel kiri.⁷ Sampai saat ini, pemahaman mekanisme kerja mioblas skeletal dalam meningkatkan fungsi ventrikel masih belum jelas. Diduga sel-sel tersebut dapat meningkatkan

kontraktilitas jaringan parut pada jantung tanpa harus berdiferensiasi menjadi kardiomyosit. Mioblas skeletal yang ditransplantasi beradaptasi dengan lingkungan sekitarnya di miokardium melalui pembentukan sel-sel otot yang secara elektrik terisolasi dari kardiomyosit yang masih sehat (kardiomyosit residen) dan kemudian memperbaiki kemampuan jantung. Hasil dari proses ini menunjukkan perbaikan fungsi jantung tanpa integrasi penuh dari sel-sel yang ditransplantasikan ke miokardium dengan kardiomyosit residen.^{8,9}

Dengan menggunakan transplantasi mioblas autologus untuk pasien-pasien penyakit jantung iskemi diharapkan keterbatasan-keterbatasan pada transplantasi mioblas alogenik, yaitu usia jaringan donor yang pendek dan efek samping penggunaan immunosupresan dapat diatasi. Selain itu regenerasi dan kontraksi otot pada daerah jantung yang sebelumnya mengalami infark dapat dicapai.^{10,11}

Keterbatasan pada transplantasi mioblas autologus ialah besarnya jumlah sel autologus yang dapat dikembangkan di laboratorium (mioblas, sel punca mesenkimal, atau sel progenitor endotelial). Di lain pihak diperlukannya waktu yang tepat dan cepat antara terjadinya cedera dan pemberian sel autologus agar dapat memberi efek yang optimal pada perkembangan sel secara *in vitro*. Pada donor sehat dan pasien dengan gagal jantung kronis tidak memerlukan terapi sel punca yang segera; rentangan waktu untuk pemberian ini dapat beberapa hari sampai beberapa minggu, bergantung pada jenis sel yang dipakai. Namun pada keadaan infark akut dimana pemberian terapi sedini mungkin sangat diperlukan, maka sel-sel alternatif harus dapat segera ditentukan dan siap pakai dalam jumlah yang cukup.¹²

Keterbatasan lainnya adalah ketidakmampuan sel yang ditransplantasikan untuk menyatu secara elektrik dengan kardiomyosit residen.¹³

Sel-sel derivat sumsum tulang dan darah

Sumsum tulang dan darah perifer mengandung populasi sel yang dapat berdife-

rensiasi menjadi sel lain, termasuk diantaranya populasi *mononuclear unfractionated cells*, sel punca hematopoietik, sel punca mesenkimal, dan sel progenitor endotelial.¹⁴

Sel punca hematopoietik berkemampuan untuk berdiferensiasi menjadi jenis-jenis sel yang bervariasi (termasuk kardiomyosit) bila berada pada kondisi yang sesuai. Walaupun sel punca hematopoietik dapat menjadi kardiomyosit dalam percobaan laboratorium, namun sampai saat ini belum ada data klinis yang menunjukkan bahwa sel tersebut dapat bertransdiferensiasi menjadi kardiomyosit bila ditransplantasikan pada miokardium yang mengalami infark.^{15,16}

Sel punca mesenkimal merupakan sel progenitor multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel mesenkimal, diantaranya sel-sel jaringan lemak, tulang, kartilago, dan otot rangka. Telah terdapat bukti klinis yang menunjukkan bahwa bila jenis sel ini diinjeksikan ke dalam miokardium, maka sel-sel tersebut dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit.¹⁷ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diferensiasi sel punca mesenkimal menjadi kardiomyosit dapat terjadi apabila sel ini berkontak dengan kardiomyosit yang sehat. Implikasi dari data ini adalah diperlukannya selang waktu yang singkat sejak terjadinya kerusakan sel jantung sampai waktu transplantasi sel punca mesenkimal. Transplantasi harus dilakukan pada fase awal penyakit, dimana masih terdapat kardiomyosit residen yang sehat di antara sel-sel yang mengalami infark. Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal dapat meningkatkan neovaskularisasi, memperbaiki kontraktilitas regional dan fungsi diastolik secara keseluruhan.^{18,19}

Sel progenitor endotelial merupakan produk sumsum tulang yang mengalami mobilisasi ke darah perifer dan berpartisipasi dalam proses neoangiogenesis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah sel progenitor endotelial yang berada di dalam sirkulasi pembuluh darah akan meningkat pada infark akut.²⁰ Diduga sel progenitor endotelial berespon terhadap terjadinya kerusakan akibat iskemi pada jantung (dan jaringan lainnya) dan berpindah ke daerah yang

mengalami kerusakan untuk merangsang pembentukan neovaskular. Jumlah sel progenitor endotelial dalam tubuh manusia akan berkurang seiring dengan bertambahnya usia dan peningkatan kematian sel-sel jantung. Selain itu jumlah sel progenitor endotelial yang beredar dan kemampuannya untuk bermigrasi akan berkurang pada pasien-pasien yang memiliki risiko tinggi untuk terjadinya penyakit arteri koroner, termasuk infark miokard.²¹

Sel-sel derivat darah umbilikus

Sumber yang relatif baru untuk digunakan sebagai terapi sel ialah sel-sel darah umbilikus (*umbilical cord blood cells*), yang memiliki hampir semua derivat sumsum tulang yang telah dijelaskan sebelumnya. Derivat dari umbilikus ini mudah diperoleh dalam jumlah yang cukup, mempunyai kemampuan untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel, tidak bermasalah dalam hal etika seperti halnya sel punca embrionik, dan mempunyai efek imunogenik yang rendah bila dibandingkan dengan sel-sel sumsum tulang. Bila sel darah umbilikus diisolasi dan disimpan pada saat kelahiran, sel-sel ini dapat menyediakan sumber sel punca *autologus* untuk mengobati kerusakan miokardium di kemudian hari.²²

Cara pemberian sel punca

Keamanan dan ketersediaan mioblas dan sel-sel punca sumsum tulang masih terus dievaluasi; juga termasuk cara pemberiannya baik sebagai tambahan dalam tindakan *coronary artery bypass grafting* (CABG), maupun secara perkutaneus untuk reperfusi atau pemberian yang tersendiri.¹

Sel progenitor untuk perbaikan kardiomyosit dapat dimasukkan melalui beberapa cara. Salah satunya yaitu infus intrakoroner dengan kateter balon standar telah digunakan dalam berbagai percobaan klinis untuk mengobati pasien dengan infark miokard akut.²³ Teknik ini menawarkan keuntungan bahwa sel dapat berpindah secara langsung hanya ke dalam daerah miokardium dimana aliran darah dan suplai oksigen dapat dipertahankan. Dengan demikian da-

pat memastikan lingkungan yang bermanfaat untuk daya tahan sel, sebagai prasyarat untuk transplantasi menetap.

Berbeda halnya dengan pemberian sel progenitor secara intra-arterial yang membutuhkan migrasi dari pembuluh darah ke dalam jaringan sekitarnya, yang dapat berarti bahwa daerah miokardium yang tidak diperfusi akan menjadi target yang kurang efisien.²³ Bila sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang dan darah terbukti berekstravasasi dan bermigrasi ke daerah iskemik, jenis sel yang lain mungkin tidak. Hal ini akan menyebabkan terhentinya mikrosirkulasi setelah pemberian intra-arterial dan menyebabkan kerusakan miokardium akibat emboli (keterbatasan penggunaan cara pemberian intrakoroner).

Injeksi sel ke dalam dinding ventrikel melalui endokardial perkutaneus atau pembedahan epikardial merupakan strategi alternatif yang mengurangi beberapa keterbatasan ini. Injeksi langsung sel progenitor ke dalam jaringan parut atau daerah miokardium yang tidak aktif, injeksi langsung selama pembedahan jantung terbuka, dan prosedur torakoskopik dengan tindakan invasif yang minimal merupakan tindakan-tindakan yang tidak dibatasi oleh ambilan sel dari sirkulasi atau dengan risiko embolik.²³

Pada hakekatnya sebagian besar sel jika diinjeksikan secara langsung akan mati. Untuk alasan ini, pemetaan elektromekanis dari miokard yang hidup namun tidak aktif dapat berguna untuk mempersempit daerah yang diutamakan untuk injeksi.²³

BAHASAN

Sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang telah digunakan dalam beberapa percobaan untuk gagal jantung iskemik kronis dengan menggunakan strategi yang berbeda dalam hal pemberian sel.

Tiga studi telah menggunakan pemetaan elektromekanis dari permukaan endokard ventrikel kiri untuk mengidentifikasi daerah tempat injeksi sel ke dalam daerah miokard yang tidak aktif.²⁴ Masing-masing studi ini telah menunjukkan peningkatan yang ber-

makna dari fraksi ejeksi ventrikel kiri menyeluruh yang berhubungan dengan penurunan volum sistolik akhir, sebagaimana perbaikan dalam kemampuan olah raga. Meskipun perbaikan fungsional ini dapat disebabkan oleh perbaikan pasokan darah pada kardiomyosit yang tidak aktif, dapat dipahami bahwa miokardium yang tidak aktif dapat menyediakan lingkungan mikro yang lebih menguntungkan untuk daya tahan/transplantasi sel yang diinjeksi dibandingkan dengan injeksi dalam jaringan parut.

Kelompok lain telah menggunakan pendekatan pembedahan untuk menginjeksi sel yang berasal dari sumsum tulang selama tindakan CABG. Pada penelitian ini fraksi ejeksi pula yang diteliti. Meskipun efek CABG tidak dapat dilepaskan dari percobaan pendahuluan, studi lanjut menunjukkan efek yang lebih besar pada pasien yang diobati dengan CABG dan sel punca dibandingkan dengan CABG saja atau dengan sel punca saja.^{25,26}

SIMPULAN

Terapi sel punca untuk perbaikan miokard masih merupakan pilihan terapi yang dapat dikembangkan baik secara klinik maupun preklinik. Sel-sel punca yang dapat digunakan untuk perbaikan miokardium antara lain mioblas, derivat darah dan sumsum tulang serta derivat sel darah umbilikus; masing-masing dengan kelebihan dan keterbatasannya. Sampai saat ini injeksi intrakoronar masih merupakan pilihan. Walaupun demikian masih diperlukan penelitian lanjut mengenai jenis sel yang paling tepat untuk perbaikan miokardium, cara pemberian dan dosis yang paling aman, serta angka harapan hidup dan perbaikan morbiditas pada pasien-pasien dengan gagal jantung kronik.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Dimmeler S, Mann DL, Zeiher AM.** Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine (Eight

Edition) Volume One. Philadelphia: Saunders, 2007; p.697-705.

2. **Francis GS, Wilson PP, Sonnenblick EH, Tang WHW.** Pathophysiology of heart failure. In: Fuster V, Rourke RAO, Wilson PP, Walsh RA, editors. Hurts's The Heart (Twelfth Edition). New York: MacGraw-Hills Companies, 2008.
3. **Lo B, Zettler P, Cedars MI, Gates E, Kriegstein AE, Oberman WM, et al.** A new era in the ethics of human embryonic stem cell research. *Stem Cells*. 2005;23:1454-59.
4. **Bajada S, Mazakova I, Richardson JB, Assamakhi N.** Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2008;2(4):169-83.
5. **Grove JE, Bruscia E, Krause DS.** Plasticity of bone marrow – derived stem cells. *Stem Cells*. 2004;22:487-500.
6. **Zibaitis A, Greentree D, Ma F.** Myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Transplant Proc*. 1994;26:3294.
7. **Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P.** Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med*. 1998; 4:929-33.
8. **Atkins BZ, Lewis CW, Kraus WE.** Intracardiac transplantation of skeletal myoblasts yields two populations of striated cells in situ. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67:124-29.
9. **Murry CE, Wiseman RW, Schwartz SM.** Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. *J Clin Invest*. 1996;98:2512-23.
10. **Tremblay JP, Roy B, Goulet M.** Human myoblast transplantation: a simple assay for tumorigenicity. *Neuromuscul Disord*. 1991;1:341-43.
11. **Field L.** Future therapy for cardiovascular disease. In: NHLBI Workshop Cell Transplantation: Future Therapy for Cardiovascular Disease? Columbia: MD, 1998
12. **Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT.** Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1078-83.
13. **Suzuki K, Brand NJ, Allen S.** Overexpression of connexin 43 in skeletal myoblasts: Relevance to cell transplanta-

- tion to the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:759-66.
14. **Yeh ET, Zhang S, Wu HD.** Transdifferentiation of human peripheral blood CD34₊-enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation.* 2003;108:2070-3.
 15. **Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H.** Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature.* 2004; 428:664-8.
 16. **Deten A, Volz HC, Clamors S.** Hematopoietic stem cells do not repair the infarcted mouse heart. *Cardiovasc Res.* 2005;65:52-63.
 17. **Kawada H, Fujita J, Kinjo K.** Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood.* 2004;104:3581-7.
 18. **Schuster MD, Kocher AA, Seki T.** Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H525-H32.
 19. **Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ.** 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.
 20. **Kalka C, Masuda H, Takahashi T.** Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97:3422-7.
 21. **Shintani S, Murohara T, Ikeda H.** Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;103:2776-9.
 22. **Henning RJ, Abu-Ali H, Balis JU.** Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction. *Cell Transplant* 2004;13:729-39.
 23. **Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD.** Unchain my heart: The scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest.* 2005;115:572-83.
 24. **Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R.** Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
 25. **Fuchs S, Satler LF, Kornowski R.** Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: A feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1721-4.
 26. **Galinanes M, Loubani M, Davies J.** Autotransplantation of unmanipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans. *Cell Transplant.* 2004;13:7-13.