



УДК 616.1. 576.53; 576

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-3-72-78

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА В ВОССТАНОВЛЕНИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

П.М. Докшин^{1,3}, А. Бейркдар², А.Б. Малашичева^{1,2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккурадова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии Российской академии наук», Тихорецкий просп., 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194064

Основные положения

• Развитие терапевтических подходов, основанных на использовании стволовых клеток сердца и/или их продуктов в лечении сердечной недостаточности, имеет ряд преимуществ и недостатков в сравнении с другими традиционными методами лечения. В обзоре обобщены последние сведения, связанные с изучением свойств данных клеток и их применения в ходе экспериментов и клинических испытаний. Еще недавно на клеточную терапию второго поколения возлагали большие надежды, но результаты исследований, в том числе опубликованных в последние годы, ставят под сомнение первоначальную концепцию и способствуют поиску новых путей к разрешению проблемы.

Цель

Современные методы лечения сердечной недостаточности лишь купируют симптомы заболевания, но не способствуют полноценному функциональному излечению сердца. Открытие резидентных стволовых клеток сердца дало толчок к развитию клеточной терапии второго поколения, которая быстро перешла от исследований на животных к клиническим испытаниям с тяжелооболочными пациентами. Идентифицировано множество популяций клеток в сердце, имеющих свойства стволовых, но обладающих индивидуальными характеристиками, как *in vitro*, так и *in vivo*. Результаты клинических исследований продемонстрировали безопасность введения данных клеток, но не доказали значимую эффективность в улучшении сердечной функции, ограничившись незначительными улучшениями систолического давления левого желудочка сердца и уменьшением площади рубца. Тем не менее это показало перспективность данных подходов в лечении сердца и способствовало развитию клеточной терапии уже нового поколения.

Ключевые слова

Клеточная терапия • Регенерация миокарда • Мезенхимные клетки сердца • Сердечная недостаточность

Поступила в редакцию: 08.07.2021; поступила после доработки: 30.07.2021; принята к печати: 10.08.2021

CURRENT STATUS, CHALLENGES AND PERSPECTIVES OF MESENCHYMAL STEM CELL-BASED THERAPY FOR CARDIAC REGENERATION

P.M. Docshin^{1,3}, A. Bairqdar², A.B. Malashicheva^{1,2,3}

¹ Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, Russian Federation, 197341; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Universitetskaya nab., 7-9, St. Petersburg, Russian Federation, 199034; ³ Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences”, Tikhoretskiy Ave., 4, St. Petersburg, Russian Federation, 194064

Highlights

• Stem cell-based therapeutic approaches as a treatment modality for heart failure have a number of advantages and disadvantages in comparison with other traditional methods of treatment. The review

Для корреспонденции: Павел Михайлович Докшин, pdocshin@icloud.com; адрес: ул. Аккурадова, 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341

Corresponding author: Pavel M. Docshin, pdocshin@icloud.com; address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

summarizes the latest data on the properties of mesenchymal stem cells and their application in experimental and clinical trials. Although high hopes were placed on the second generation cell therapy, the results of studies, including the most recent ones, cast doubt on the methodology and necessitate the search for the new treatment methods.

Abstract

Modern methods of treating heart failure are similar to the palliative care, since they mostly relieve the symptoms of the disease. The discovery of resident cardiac stem cells gave impetus to the development of “second generation” cell therapy, which quickly moved from animal research to clinical trials with critically ill patients. Many cardiac side population cells have been identified to have stem cells characteristics and some additional individual characteristics, both *in vitro* and *in vivo*. The results of clinical studies demonstrated that the stem cell treatment is safe, however, this type of cell-based therapy did not restore cardiac function. Its effects were limited to mildly improving left ventricular systolic pressure and reducing the scar area. Despite that, the promising nature of these therapeutic approaches for heart diseases have contributed to the development of next-generation cell therapy.

Keywords

Cell therapy • Myocardial regeneration • Cardiac mesenchymal stem cells • Heart failure

Received: 08.07.2021; received in revised form: 30.07.2021; accepted: 10.08.2021

Список сокращений

КПК	– клетки, полученные из кардиосферы	СКС	– стволовые клетки сердца
СК	– стромальные клетки	c-Kit	– рецептор тирозинкиназы
сКОЕ-Ф	– колониеобразующие единицы фибробластов сердца	PDGFR α	– рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания до сих пор занимают лидирующее положение по причинам смертности и инвалидизации населения. Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения [1], от сердечно-сосудистых заболеваний погибает около 18 млн человек ежегодно, что составляет 32% общего количества смертей во всем мире. Одними из наиболее распространенных причин болезней системы кровообращения являются ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда как наиболее грозное осложнение последней, вследствие которого происходит потеря некоторого количества кардиомиоцитов, а область некроза миокарда замещается фиброзной тканью [2, 3]. Традиционные фармацевтические и хирургические вмешательства замедляют прогрессирование заболевания, но не обеспечивают полное и функциональное восстановление миокарда [4].

В последнее время клеточная терапия на основе стволовых клеток и/или клеточных продуктов стала перспективным кандидатным методом профилактики и лечения сердечной недостаточности [5]. Достижения в этой области в перспективе смогут изменить терапевтические подходы к разрешению проблемы функционального восстановления сердечной мышцы. Все большее внимание исследователей прико-

вано к изучению резидентных стволовых клеток в тканях взрослого человека: установлено, что костному мозгу, жировой ткани и миокарду свойственно иметь в строении популяции стволовых клеток [6]. Остается вопрос, существует ли в сердце эндогенный потенциал к восстановлению миокарда.

В данном обзоре мы обобщили результаты последних исследований, связанных с изучением популяций клеток сердца, которые, как считается, проявляют некоторую степень стволовости и имеют ряд характеристик для дифференциации их от остальных клеток сердца.

Стволовые клетки сердца

Клеточная терапия второго поколения ознаменована открытием стволовых клеток сердца (СКС), обнаруженных почти 20 лет назад [7]. Это стало причиной для смены фокуса с экзогенных стволовых клеток, которые активно использовали ранее в клинических исследованиях, на изучение свойств эндогенных клеток – резидентных клеток самого органа. Первоначально взрослые СКС были идентифицированы и выделены на основании критериев, использованных для определения гемопоэтических стволовых клеток, таких как экспрессия поверхностных белков c-Kit и Sca-1 и отсутствие маркеров гемопоэтических клонов. Однако способность

данных клеток дифференцироваться в кардиомиоциты до сих пор является предметом разногласий. Даже скептики в отношении возможной функции этих клеток в сердце признают способность последних пролиферировать и дифференцировать в эндотелий-подобные клетки [8].

В последние несколько лет сотрудники лаборатории Пьера Анверзы, которые описали первые СКС, отозвали большую часть своих публикаций из-за опасений по поводу результатов. Первое исследование, в котором идентифицировали популяцию c-Kit⁺ СКС, проведено в 2003 г. [9], по результатам чего данные клетки были характеризованы по экспрессии рецептора тирозинкиназы (c-Kit) и отсутствию общих маркеров гемопоэтических клонов (таких как CD45, CD34, CD3, CD14, CD16, CD19, CD20 и CD56) [9]. После этого в многочисленных исследованиях авторы пытались изучить возможное существование других клеточных популяций, демонстрирующих такие свойства, как способность к самообновлению, клоногенность и мультипотентность [9].

В сердце взрослого человека на основании различных экспериментальных методик были обнаружены многочисленные популяции клеток со свойствами стволовых и клеток-предшественников [10]. Однако данные клетки в сердце встречаются крайне редко, составляя всего 0,005–2,0% общего количества всех сердечных клеток, что является технической проблемой при изучении их роли *in vivo*. Кроме того, во многих исследованиях по трансплантации данных клеток наблюдаемое положительное влияние на восстановление сердца могло быть связано с их паракринными и ангиогенными функциями, а не размножением и дифференцировкой [11]. Исследования показывают, что в значительной степени у СКС, клеток-предшественников и стромальных клеток (СК) (также известных как сердечные фибробласты) не были до конца изучены свойства в условиях *in vivo*, не связанные с клоногенностью. Тем не менее сразу после обнаружения СКС сделано множество важных открытий и возникли новые направления исследований, направленные на изучение образуемых клетками внеклеточных везикул – экзосом и всего кардиального секретора, а также сформулирована концепция о том, что скромные механизмы эндогенного восстановления сердца могут быть усилены за счет активации эндогенного регенеративного потенциала или восстановления путем использования экзогенной клеточной терапии [12].

Из ткани миокарда можно изолировать популяцию клеток, на сегодняшний день в литературе определяемых как интерстициальные или мезенхимные клетки сердца [12]. Эти клетки могут активно размножаться и в зависимости от условий культивирования иметь несколько различных фенотипов.

Популяция клеток c-Kit⁺

Первое упоминание об отдельной популяции клеток сердца, имеющих свойства клеток-предшественниц, было основано на экспрессии c-Kit, однако эта экспрессия также обнаружена в постнатальных кардиомиоцитах, во взрослых кардиомиоцитах после дедифференцировки, в коронарных эндотелиальных и эпикардиальных клетках [13]. Сильные нагрузки в сердце у взрослых мутантных мышей по c-Kit^{W/W^v} способствовали изменению поведения кардиомиоцитов и вводили их вновь в клеточный цикл с последующей активацией пролиферативных процессов, в отличие от дикого типа, где наблюдалась исключительно гипертрофия кардиомиоцитов, что указывает на важность экспрессии c-Kit в клетках именно в терминальной дифференцировке [14], поэтому c-Kit стоит рассматривать как маркер клеточного состояния, а не названия конкретного клона клеток.

Происхождение гетерогенных c-Kit⁺-клеток во взрослом сердце до сих пор неясно, но некоторые экспериментальные подходы показали связь между эмбриональными и взрослыми популяциями. Мышиные эмбриональные стволовые клетки после дифференцировки *in vitro* могут давать начало незрелым мезодермальным клеткам, экспрессирующим c-Kit и сердечный транскрипционный фактор NKX2-5, и способны далее дифференцироваться в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки [13]. Однако взрослые клетки c-Kit⁺ не обладали такими же возможностями и не были способны к кардиогенной дифференцировке, в том числе при трансплантации в здоровое или ишемизированное сердце [13]. Согласно представленным данным, c-Kit⁺-клетки с кардиомиогенным потенциалом редко встречаются во взрослом сердце и селективный отбор данных клеток способствует наращиванию редких самообновляющихся предшественников, обладающих мультипотентными свойствами.

В ряде доклинических исследований сообщалось о миогенной и сосудообразующей способности трансплантированных культур клеток c-Kit⁺ на различных моделях млекопитающих. Это стало стимулом для проведения клинических испытаний, которые впоследствии продемонстрировали безопасность и положительную предварительную клиническую эффективность. Вторая фаза исследования CONCERT-HF (NCT02501811) со 125 участниками, посвященного изучению влияния мезенхимных клеток и c-Kit⁺ как в отдельности, так и в комбинации в качестве регенеративной терапии сердечной недостаточности, началась в 2015 г. и была фактически завершена в июле 2020 г.; результаты проекта обрабатывают до сих пор [15].

Колониеобразующие единицы фибробластов сердца

В 2011 г. обнаружена популяция клеток во взрослом сердце, подобных мезенхимным стволовым клеткам, которая экспрессировала рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFR α) и Sca-1 и обладала свойствами стволовых клеток, включая активное образование клонов [16]. Эти клетки были названы колониеобразующими единицами фибробластов сердца (сКОЕ-Ф) в отличие от колониеобразующих единиц фибробластов, происходящих из костного мозга.

Показано, что у мышинных эмбрионов PDGFR α экспрессируется в ранней мезодерме, включая кардиальную [16], и у мышей с нокаутом к PDGFR α проявляются дефекты в выводящем тракте, перегородке, камерах сердца и коронарных сосудах, что указывает на значимость PDGFR α в раннем кардиогенезе [17]. Экспрессия PDGFR α в основном наблюдается только в проэпикарде и эпикарде и поддерживается в СК сердца (сердечных фибробластах), происходящих из эпикарда, поскольку они подвергаются эпителиально-мезенхимному переходу для проникновения в интерстициальные пространства стенок миокардиальной камеры и обеспечения формирования ткани клапана [16]. Мыши с эпикард-специфическим нокаутом по PDGFR α демонстрировали дефектный эпителиально-мезенхимный переход и уменьшенное количество сердечных стромальных фибробластов, но гладкомышечные клетки, также происходящие из эпикарда, не были затронуты. Роль передачи сигналов PDGFR α в сКОЕ-Ф и биология СК не совсем ясна, кроме того факта, что PDGFR α необходим для эпителиально-мезенхимного перехода и образования стромальных фибробластов в процессе развития, что может указывать на его значимую роль в поддержании фенотипа стволовых клеток [18].

В сердцах взрослых мышей, как и в сердце человека, была обнаружена экспрессия PDGFR α в эпикардиальных СК, занимающих как интерстициальное, так и периваскулярное пространство. Часть из них являются PDGFR α ⁺/SCA1⁺/PECAM1-(CD31) и представляют собой сКОЕ-Ф, которые формируют клональные колонии мезенхимных клеток *in vitro* и экспрессируют маркеры, типичные для мезенхимных стволовых клеток костного мозга, включая CD44, CD90, CD29 и CD105 [16]. сКОЕ-Ф и большая популяция СК также экспрессируют некоторые факторы транскрипции, участвующие в развитии сердца, включая GATA4, TBX5, HAND1 и MEF2C, что указывает на их идентичность как сердечных резидентов [19]. сКОЕ-Ф могут длительно пассироваться в культуре, что свидетельствует об их способности к самообновлению, а также обладают мультипотентностью как *in vitro*, так и *in vivo*, включая сокультивирование с эмбриональными

стволовыми клетками с образованием тератом и при трансплантации в ишемизированное сердце [19]. К сожалению, клинические исследования проводились только с использованием мезенхимных клеток, полученных из костного мозга и экспрессирующих PDGFR α , и в основном при клеточной терапии, не связанной с патологиями сердечно-сосудистой системы.

Популяция клеток Isl-1⁺

Экспрессия Isl-1 отмечена в сердечных мезодермальных предшественниках первичного и вторичного сердечных полей, но в процессе, когда предшественники мигрируют в область сердца и дифференцируются в линии клеток кардиального типа, экспрессия данного маркера сильно снижается [20]. Удаление Isl-1 влияет на выживание и пролиферацию клеток-предшественников сердца и их расположение в формирующейся сердечной трубке. Показано, что клетки Isl-1⁺ могут дифференцироваться в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки *in vitro* [21]. Отслеживание происхождения фетальных Isl-1⁺-клеток продемонстрировало, что они действительно дают начало небольшой части кардиомиоцитов в постнатальном сердце мыши [22].

Однако клетки Isl-1⁺ редко встречаются в сердце взрослых мышей и зачастую ограничены синоартериальным узлом – до сих пор не ясно, можно ли считать клетки Isl-1⁺ популяцией стволовых клеток в сердце взрослого человека, которые можно было бы использовать для восстановления сердца. Это связано не только с их редкостью, но, исходя из некоторых наблюдений, и их безучастностью в регенеративном ответе после поражения сердца. Клетки Isl-1⁺ не обнаружены в периинфарктной области, наблюдалось исключительно локальное увеличение количества клеток после ишемического реперфузионного повреждения [13]. Тем не менее эмбриональные стволовые клетки Isl-1⁺ человека и мыши в совокупности с популяциями предшественников Isl-1⁺ были способны дифференцироваться в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки *in vitro* [13]. В клинических испытаниях использовали только эмбриональные клетки Isl-1⁺. В 2018 г. завершено клиническое испытание первой фазы ESCORT (NCT02057900), в котором человеческие предшественники Isl-1⁺/CD15⁺, полученные из эмбриональных стволовых клеток, были встроены в фибриновый пластырь и помещены на эпикард пациентов с тяжелой дисфункцией левого желудочка. Испытание показало техническую осуществимость получения предшественников сердечно-сосудистых клеток из человеческих эмбриональных стволовых клеток, которые можно использовать в клинических испытаниях, и подтвердило их кратко- и среднесрочную безопасность [23].

Популяция клеток Sca-1⁺ и клеток, полученных из кардиосферы

Sca-1⁺-клетки и клетки, полученные из кардиосферы (КПК), описаны как резидентные популяции клеток-предшественников в сердце с клоногенным потенциалом. Происхождение этих популяций до конца не изучено, клетки Sca-1⁺, обнаруживаемые в сердце, представляют собой весьма гетерогенную популяцию и включают эндотелиальные клетки микрососудов, клетки-предшественники c-Kit⁺, PDGFR α ⁺ cKOE-Ф и СК, а также другие интерстициальные и периваскулярные клетки. Популяция Sca-1⁺ экспрессирует тканеспецифичные факторы транскрипции GATA4, MEF2C и TEF1, характерные для клеток сердца, но не имеет других маркеров кардиомиоцитов, включая NKX2-5 [13]. Сердечные интерстициальные/сосудистые фракции Sca-1⁺ у людей и мышей могут дифференцироваться в кардиомиоциты *in vitro* с использованием 5-азациитидина, что в том числе показано при трансплантации клеток инфарктным мышам, у которых при этом улучшились сердечные функции [24]. Через две недели после приживления около 18% кардиомиоцитов в периинфарктной зоне имели донорское происхождение, и примерно половина из них была образована путем слияния клеток донора с уже существующими кардиомиоцитами [25].

КПК – кардиальные экспланты, происходящие из малоадгезивных клеток, которые появляются в развивающейся сердечной ткани. Эти гетерогенные кластеры клеток рассеиваются в виде суспензии и, как считается, создают нише-подобную среду, в которой происходит размножение сердечных клеток-предшественниц c-Kit⁺ [26]. Учитывая метод, используемый для получения КПК, их происхождение трудно определить. По-видимому, они имеют кардиальное происхождение, но не являются производными кардиомиоцитов [27]. КПК могут дифференцироваться в кардиомиоциты при совместном культивировании с кардиомиоцитами новорожденных крыс [24], а при введении в миокард мышей, крыс или свиней в модели инфаркта улучшают сердечную функцию [28]. В исследовании «Кардиосферные аутологичные стволовые клетки для восстановления желудочковой дисфункции» (CADUCEUS) пациенты получали интракоронарные инъекции аутологичных КПК через 1,5–3 мес. после инфаркта миокарда [29]. Через 6 мес. после трансплантации клеток не сообщалось о каких-либо

проблемах, связанных с безопасностью процедуры, и у пациентов, которые получили данные клетки, отмечены уменьшение массы рубца, а также увеличение жизнеспособной массы и улучшение функции сердца [29]. В целом данные положительные результаты привели к переходу на следующий этап клинического исследования – ко второй фазе «Аллогенные СКС для достижения регенерации миокарда» (ALLSTAR), которая завершилась в 2019 г. и не показала столь обнадеживающих результатов. Как сообщают исследователи [30], внутрикоронарная инфузия аллогенных КПК у пациентов с левожелудочковой дисфункцией после инфаркта миокарда была безопасной, но не уменьшила размер рубца по сравнению с плацебо в течение 6 мес. Тем не менее отмечено сокращение объема левого желудочка и выявлена биологическая активность данных клеток, что дает надежду на их дальнейшее изучение.

Заключение

Клеточная терапия второго поколения, основанная на применении резидентных СКС для восстановления сердечной функции, не продемонстрировала критических или значимых результатов в ходе клинических испытаний, несмотря на успешные эксперименты в доклинических исследованиях на животных. Тем не менее это способствовало дальнейшему развитию регенеративных технологий, показав потенциал данных подходов в лечении сердца. Во-первых, многие исследователи сконцентрировали внимание на клеточных продуктах, образуемых мезенхимными клетками сердца, в виде внеклеточных везикул, содержащих различные сигнальные компоненты, способствующие улучшению сердечной функции [31]. Во-вторых, исследователи пришли к выводу о том, что необходимо тщательнее изучить функции данных популяций клеток в самом сердце [32] и рассмотреть возможность применения комбинированного лечения [33, 34] для достижения желаемого результата.

Конфликт интересов

П.М. Докшин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А. Бейркард заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Малашичева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-015-00574.

Информация об авторах

Докшин Павел Михайлович, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики института молекулярной биологии и генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская

Author Information Form

Docshin Pavel M., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Cardiology and Genetics, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Federal State Budgetary

Федерация; младший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0182-009X

Бейрқдар Ахмад, магистр кафедры эмбриологии биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7127-7793

Малашичева Анна Борисовна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт цитологии Российской академии наук»; заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной кардиологии и генетики института молекулярной биологии и генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; доцент кафедры эмбриологии биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация; руководитель лаборатории регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0182-009X

Bairqdar Ahmad, Master’s student at the Department of Embryology, Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7127-7793

Malashicheva Anna B., PhD, Head of the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences”; Head of the Laboratory of Molecular Cardiology and Genetics, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Embryology, Faculty of Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Saint Petersburg, Russian Federation; Head of the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Вклад авторов в статью

ДПМ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАБ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

DPM – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

BA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAB – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [cited 2021 Jun 11].
- Vagnozzi R.J., Maillet M., Sargent M.A., Khalil H., Johansen A.K.Z., Schwaneckamp J.A., York A.J., Huang V., Nahrendorf M., Sadayappan S., Molkentin J.D. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy. *Nature*. 2020;577(7790):405-409. doi: 10.1038/s41586-019-1802-2.
- Shadrin I.Y., Allen B.W., Qian Y., Jackman C.P., Carlson A.L., Juhas M.E., Bursac N. Cardiopatch platform enables maturation and scale-up of human pluripotent stem cell-derived engineered heart tissues. *Nat Commun*. 2017;8(1):1825.
- Stehlik J., Kobashigawa J., Hunt S.A., Reichenspurner H., Kirklin J.K. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in Circulation: In-Depth State-of-the-Art Review. *Circulation*. 2018;137(1):71–87.
- Li L.L., T.-S. Mini Review: Recent Advances in the Cell-Based Therapies for Cardiac Regeneration. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2020;15(8):649-660. doi: 10.2174/1574888X15666200102103755.
- Segers V.F.M., Lee R.T. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature*. 2008;451(7181):937–42.
- 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., Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410(6829):701-5. doi: 10.1038/35070587.
- van Berlo J.H., Kanisicak O., Maillet M., Vagnozzi R.J., Karch J., Lin S.C., Middleton R.C., Marbán E., Molkentin J.D. c-kit⁺ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature*. 2014;509(7500):337-41. doi: 10.1038/nature13309.
- Beltrami A.P., Barlucchi L., Torella D., Baker M., Limana F., Chimenti S., Kasahara H., Rota M., Musso E., Urbanek K., Leri A., Kajstura J., Nadal-Ginard B., Anversa P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114(6):763-76. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00687-1.
- Chong J.J., Yang X., Don C.W., Minami E., Liu Y.W., Weyers J.J., Mahoney W.M., Van Biber B., Cook S.M., Palpant N.J., Gantz J.A., Fugate J.A., Muskheili V., Gough G.M., Vogel K.W., Astley C.A., Hotchkiss C.E., Baldessari A., Pabon L.,

- Reinecke H., Gill E.A., Nelson V., Kiem H.P., Laflamme M.A., Murry C.E. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature*. 2014;510(7504):273-7. doi: 10.1038/nature13233.
11. Keith M.C.L., Bolli R. "String Theory" of c-kit⁺ Cardiac Cells. *Circ Res* [Internet]. 2015 Mar 27;116(7):1216–30. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305557>. [cited 2021 Jun 11].
12. Gude N.A., Sussman M.A. Cardiac regenerative therapy: Many paths to repair. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(6):338-343. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.009
13. Santini M.P., Forte E., Harvey R.P., Kovacic J.C. Developmental origin and lineage plasticity of endogenous cardiac stem cells. *Development*. 2016;143(8):1242-58. doi: 10.1242/dev.111591.
14. Li M., Naqvi N., Yahiro E., Liu K., Powell P.C., Bradley W.E., Martin D.I., Graham R.M., Dell'Italia L.J., Husain A. c-kit is required for cardiomyocyte terminal differentiation. *Circ Res*. 2008;102(6):677-85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161737.
15. Barry R Davis. Combination of Mesenchymal and C-kit⁺ Cardiac Stem Cells as Regenerative Therapy for Heart Failure (CONCERT-HF). A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety, Feasibility, & Efficacy of Autologous Mesenchymal Stem Cells & C-kit⁺ Cardiac Stem Cells, Alone or in Combination, Administered Transendocardially in Subjects With Ischemic HF. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02501811>. [cited 2021 Jun 11].
16. Chong J.J., Chandrakanthan V., Xaymardan M., Asli N.S., Li J., Ahmed I., Heffernan C., Menon M.K., Scarlett C.J., Rashidianfar A., Biben C., Zoellner H., Colvin E.K., Pimanda J.E., Biankin A.V., Zhou B., Pu W.T., Prall O.W., Harvey R.P. Adult cardiac-resident MSC-like stem cells with a proepicardial origin. *Cell Stem Cell*. 2011;9(6):527-40. doi: 10.1016/j.stem.2011.10.002.
17. Soriano P. The PDGF alpha receptor is required for neural crest cell development and for normal patterning of the somites. *Development*. 1997;124(14):2691–700.
18. Ball S.G., Worthington J.J., Canfield A.E., Merry C.L.R., Kielty C.M. Mesenchymal stromal cells: Inhibiting PDGF receptors or depleting fibronectin induces mesodermal progenitors with endothelial potential. *Stem Cells*. 2014;32(3):694–705.
19. Nosedá M., Harada M., McSweeney S., Leja T., Belian E., Stuckey D.J., et al. PDGFR α demarcates the cardiogenic clonogenic Sca1⁺ stem/progenitor cell in adult murine myocardium. *Nat Commun*. 2015; 6: 6930. doi:10.1038/ncomms7930
20. Cai C.L., Liang X., Shi Y., Chu P.H., Pfaff S.L., Chen J., Evans S. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell*. 2003;5(6):877-89. doi: 10.1016/s1534-5807(03)00363-0.
21. Laugwitz KL, Moretti A, Caron L, Nakano A, Chien KR. Isl1 cardiovascular progenitors: A single source for heart lineages? *Development*. 2008; 135: 193–205. doi:10.1242/dev.001883
22. Laugwitz K.L., Moretti A., Lam J., Gruber P., Chen Y., Woodard S., Lin L.Z., Cai C.L., Lu M.M., Reth M., Platoshyn O., Yuan J.X., Evans S., Chien K.R. Postnatal Isl1⁺ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature*. 2005;433(7026):647-53. doi: 10.1038/nature03215.
23. Menasché P., Vanneaux V., Hagege A., Bel A., Cholley B., Parouchev A., et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan;71(4):429–38. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.047.
24. Smith R.R., Barile L., Cho H.C., Leppo M.K., Hare J.M., Messina E., et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115(7):896–908.
25. Oh H., Bradfute S.B., Gallardo T.D., Nakamura T., Gaussin V., Mishina Y., Pocius J., Michael L.H., Behringer R.R., Garry D.J., Entman M.L., Schneider M.D. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12313-8. doi: 10.1073/pnas.2132126100.
26. Li T.S., Cheng K., Lee S.T., Matsushita S., Davis D., Malliaras K., Zhang Y., Matsushita N., Smith R.R., Marbán E. Cardiospheres recapitulate a niche-like microenvironment rich in stemness and cell-matrix interactions, rationalizing their enhanced functional potency for myocardial repair. *Stem Cells*. 2010;28(11):2088-98. doi: 10.1002/stem.532.
27. Ye J., Boyle A.J., Shih H., Sievers R.E., Wang Z.E., Gormley M., Yeghiazarians Y. CD45-positive cells are not an essential component in cardiosphere formation. *Cell Tissue Res*. 2013;351(1):201-5. doi: 10.1007/s00441-012-1511-8.
28. Malliaras K., Makkar R.R., Smith R.R., Cheng K., Wu E., Bonow R.O., Marbán L., Mendizabal A., Cingolani E., Johnston P.V., Gerstenblith G., Schuleri K.H., Lardo A.C., Marbán E. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CARDIOSphere-Derived aUtologous stem CELls to reverse ventricUlar dySfunction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):110-22. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.7
29. Makkar R.R., Smith R.R., Cheng K., Malliaras K., Thomson L.E., Berman D., Czer L.S., Marbán L., Mendizabal A., Johnston P.V., Russell S.D., Schuleri K.H., Lardo A.C., Gerstenblith G., Marbán E. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012;379(9819):895-904. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60195-0.
30. Makkar R.R., Kereiakes D.J., Aguirre F., Kowalchuk G., Chakravarty T., Malliaras K., Francis G.S., Povsic T.J., Schatz R., Traverse J.H., Pogoda J.M., Smith R.R., Marbán L., Ascheim D.D., Ostovaneh M.R., Lima J.A.C., DeMaria A., Marbán E., Henry T.D. Intracoronary ALLogeneic heart Stem cells to Achieve myocardial Regeneration (ALLSTAR): a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3451-3458. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa541.
31. Balbi C., Vassalli G. Exosomes: Beyond stem cells for cardiac protection and repair. *Stem Cells*. 2020;38(11):1387-1399. doi: 10.1002/stem.3261
32. Liu C., Han D., Liang P., Li Y., Cao F. The Current Dilemma and Breakthrough of Stem Cell Therapy in Ischemic Heart Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 636136. . doi: 10.3389/fcell.2021.636136
33. Rheault-Henry M, White I, Grover D, Atoui R. Stem cell therapy for heart failure: Medical breakthrough, or dead end? *World J Stem Cells*. 2021; 13(4): 236–259. doi: 10.4252/wjsc.v13.i4.236
34. Vagnozzi R.J., Maillet M., Sargent M.A., Khalil H., Johansen A.K.Z., Schwaneckamp J.A., York A.J., Huang V., Nahrendorf M., Sadayappan S., Molkentin J.D. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy. *Nature*. 2020;577(7790):405-409. doi: 10.1038/s41586-019-1802-2

Для цитирования: Докин П.М., Бейрқдар А., Малашичева А.Б. Современные проблемы и перспективы развития клеточной терапии на основе мезенхимных клеток сердца в восстановлении сократительной функции миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(3): 72-78. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-72-78

To cite: Docshin P.M., Bairqdar A., Malashicheva A.B. Current status, challenges and perspectives of mesenchymal stem cell-based therapy for cardiac regeneration. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(3): 72-78. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-72-78