

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПОРУШЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ СКОРОЧЕННЯ МІОКАРДА

Габрієлян А.В., Смержевський В.Й., Доманський Т.М., Оніщенко В.Ф.

*ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології
імені О.О. Шалімова НАМН» (Київ)*

В огляді проаналізовано стан експериментальних та клінічних досліджень застосування стовбурових клітин при лікуванні ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності. Продемонстровано, що накопичений досвід довів перспективність використання стовбурових клітин у лікуванні порушеної скорочувальної функції міокарда. Незважаючи на досягнення, залишається низка питань, що потребують вирішення та додаткових досліджень. Огляд містить 4 джерело.

Ключові слова: *стовбурові клітини, захворювання серця, хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда.*

В Україні різні клінічні форми хвороб системи кровообігу посідають перше місце в структурі захворюваності та смертності населення. Хвороби системи кровообігу на 66,8 % визначають рівень смертності усього населення, а його працездатної частини – на 53,8 % [1]. Ішемічна хвороба серця та серцева недостатність продовжують бути значним тягарем для системи охорони здоров'я [2].

Існуючі методи лікування цих захворювань не вирішують у повній мірі завдань, що стоять перед системою охорони здоров'я, тому пошук нових методів, які призводять до покращення стану здоров'я пацієнта, є актуальним. Проведені експериментальні та клінічні дослідження довели, що застосування стовбурових клітин (СК) для хворих, що страждають на гострий інфаркт міокарда (ІМ) та/або хронічну серцеву недостатність (ХСН), є перспективним напрямом у лікуванні даної групи пацієнтів [3, 4]. Незважаючи на це, ще не достатньо вивчені механізми їх впливу на ушкоджений міокард [3, 5]. Актуальними питаннями клітинної терапії залишаються вибір типу СК та вибір методики їх введення.

Мета роботи – визначення сучасних підходів для вибору джерела СК та методик їх введення при лікуванні ішемічної хвороби серця та ХСН.

Відповідно до поставленої мети були визначені наступні **завдання** роботи:

- дослідити сучасні дані про механізм дії СК;
- вивчити шляхи введення СК;
- проаналізувати різні джерела СК.

Механізм дії стовбурових клітин. На думку науковців, введення СК у пошкоджений міокард приводить до активної регенерації міокарда через трансдиференціювання введених СК [6, 7].

Ряд досліджень показали існування ще й альтернативного механізму впливу екзогенних СК, які можуть також стимулювати проліферацію ендогенних клітин – попередників кардіоміоцитів або СК через неоангіогенез [8, 9].

Отримані факти в доклінічних і клінічних дослідженнях дозволили сформулювати нову концепцію клітинної терапії, яка ґрунтується на можливості відновлення ніші СК, тим самим полегшуючи здатність самостійної регенерації серця [10]. Низка досліджень

продемонструвала наявність інших механізмів: екзогенні СК можуть призвести до припинення регенерації через злиття донорських клітин із приймаючими кардіоміоцитами [11]. Крім того, припускають, що застосування СК опосередковано, змінюючи механічні властивості, зміцнюють післяінфарктний рубець, що приводить до поліпшення серцевої функції [9].

Шляхи введення стовбурових клітин. Одним з актуальних питань застосування СК є способи їх доставки та мобілізація СК в ураженій ділянці. Циркулюючі прогеніторні і СК можуть мобілізуватися в місці ушкодження при гострому інфаркті міокарда [12]. Цей процес забезпечується цитокінами, які накопичуються в ураженій ділянці.

Здатність СК до самонаведення до ураженої ділянки міокарда стала підґрунтям для дослідження **трансваскулярного способу** їх введення в експериментальних дослідженнях. Дослідження трансваскулярного введення СК при інфаркті міокарда показали, що завдяки хемотаксису є виражена клітинна адгезія [13, 14].

Селективне внутрішньокоронарне застосування забезпечує максимальну концентрацію клітин у певному місці протягом найближчого часу. Низка досліджень [15–17] довела поліпшення регіонального скорочення стінки лівого шлуночка, зменшення розміру інфаркту та покращення перфузії при інтракоронарному введенні у пацієнтів із гострим ІМ. Kuethe та співавтори [18], на відміну від попередників, показали відсутність змін регіональної скоротливості стінки лівого шлуночка (ЛШ) та фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) при ІМ. У пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією Assmus та співавтори [19] показали збільшення ФВ ЛШ при інтракоронарному застосуванні мононуклеарів кісткового мозку.

Пряме введення стовбурових клітин є кращим методом для доставки у пацієнтів із хронічною оклюзією коронарних артерій, яка виключає трансваскулярний спосіб доставки клітин. Метод прямого введення особливо підходить для застосування великих клітин (мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), міобласти), які можуть призвести до мікроемболізації після інтракоронарного введення.

Siminiak [20] у своїх дослідженнях продемонстрував ефективність клінічного застосування СК у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією. Вони свідчать про покращення регіонального скорочення стінки ЛШ та збільшення ФВ ЛШ. Herreros зі співавторами [21] та Chachques [22] у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією після трансепікардіального введення СК під час аорто-коронарного шунтування (АКШ) спостерігали покращення регіонального скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ та збільшення життєздатності міокарда. Stamm зі співавторами [23, 24] в аналогічних дослідженнях довели покращення регіонального скорочення стінки ЛШ, збільшення ФВ ЛШ, зменшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) та покращення перфузії.

Джерела стовбурових клітин

Ембріональні стовбурові клітини, які отримують з внутрішньої клітинної маси бластоцисти наприкінці першого тижня після запліднення, здатні спонтанно диференціюватися у кардіоміоцити. Клінічні дослідження ембріональних СК не були розпочаті у зв'язку з етичними питаннями отримання ембріонів та можливістю формування тератом [25].

Ендотеліальні клітини-попередники (ЕКП). Kocher у своїх дослідженнях вводив ЕКП протягом 48 години після ІМ. У цих експериментах він встановив збільшення капілярів у зоні інфаркту та параінфарктній зоні і поліпшення функції серця [26]. Ймовірно, індукована неоваскуляризація приводить до зниження ушкодження кардіоміоцитів з одно-

часною стимуляцією їх регенерації і, як наслідок, запобігає ремоделюванню ЛШ [27]. Laugwitz зі співавторами [28] продемонстрував здатність ЕКП до диференціації в кардіоміоцити.

Скелетні міобласти – це резерв для відновлення клітин м'язової тканини, які мають здатність до самовідновлення і диференціювання, якщо відбувається ушкодження тканин [29]. Важливою їх властивістю є те, що при їх використанні відсутні етичні та імунологічні проблеми трансплантації. Зростаючий обсяг експериментальних даних і окремі клінічні дослідження показали не тільки факт наявності донорських клітин у міокарді, а також покращення насосної функції серця [4, 30, 31].

Мононуклеарні стовбурові клітини кісткового мозку (МСККМ). У низці досліджень було доведено, що введення в інфаркт-зв'язану артерію, після ІМ, МСККМ приводило до значного поліпшення перфузії міокарда, показників руху стінки та ФВ [32]. Murry та колеги [33] і Balsam зі співробітниками [34] повідомили, що МСККМ, пересаджені в ішемізований міокард, у першу чергу приймали гемопоетичний шлях розвитку, а не диференціювання в міокардіоцити.

Мезенхімальні стовбурові клітини. Проведені дослідження показують, що МСК диференціюються *in vivo* у функціонально ефективні кардіоміоцити та клітини ендотелію [35, 36]. При введенні в експерименті МСК в зону інфаркту міокарда спостерігається зменшення розміру ураження, покращувалась регіональна та глобальна скоротливість міокарда [37, 38]. Вони припускають, що МСК терапія може регенерувати зону інфаркту міокарда або захистити від ремоделювання ЛШ.

Стовбурові клітини пуповинної крові (УСВ). Kogler та ін. [39] встановили, що *in vivo* та *in vitro* клітини, отримані з людської УСВ, здатні диференціюватися в різні тканини, в тому числі в кардіоміоцити. В експерименті при введенні соматичних стовбурових клітин безпосередньо в міокард після ІМ виникає поліпшення кровопостачання, зменшення розміру інфаркту, покращення скорочення стінки та глобальної скоротливості серця [40, 41]. В іншій моделі [17] введення їх у парайнфарктну зону відразу після ІМ приводило до поліпшення серцевої функції.

Висновки. Узагальнивши накопичений матеріал експериментальних та клінічних досліджень, можна стверджувати, що використання СК є перспективним напрямом лікування ІМ та ХСН. Незважаючи на суттєві досягнення, залишається низка питань, що потребує вирішення: вибір методики введення СК, їх дози та кратності введення.

Різноманітність запропонованих способів доставки СК до ділянки ураженого міокарда та різноманітність запропонованих джерел СК свідчить про відсутність остаточного рішення щодо вибору як способу введення СК, так і їх типу.

Результати, отримані у клінічних роботах, дають підстави вважати доцільним продовжувати дослідження для розробки методики клінічного застосування СК при гострому ІМ та ХСН. Слід констатувати, що до теперішнього часу ще не розроблено диференційований підхід до вибору тактики лікування СК. Потребують додаткового вивчення питання термінів введення СК після перенесеного ІМ та при ХСН, способів введення СК, ефективності використання СК різного походження.

Таким чином, використання СК – сучасний перспективний метод, що потребує додаткових досліджень.

Література

1. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2009. – №3/1.

2. American Heart Association. Heart and Stroke Statistics / 2005. – Available at: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1105390918119hdsstats2005update.pdf>.
3. Chien K.R. Stem cells: lost in translation / Chien K.R. // *Nature*. – 2004. – № 428. – P. 607–608.
4. Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction / Ghostine S., Carrion C., Souza L.C.G., Richard P., Bruneval P., Vilquin J.-T., Pouzet B., Schwartz K., Menasche P, Hagege A.A. // *Circulation*. – 2002. – 106 (suppl I). – P. I-131–I-136.
5. No consensus on stem cells // *Nature*. – 2004. – № 428. – P. 587.
6. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium / Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Jakoniuk I., Picke I.J., Mackay R., Nadal-Ginard B., Bodine D.M., Leri A., Anversa P. // *Nature*. – 2001. – № 410. – P. 701–705.
7. Bone marrow stromal cells improve cardiac performance in healed infarcted rat hearts / Olivares E.L., Ribeiro V.P., Werneck de Castro J.P.S, Ribeiro K.C., Mattos E.C., Goldenberg R.C.S., Mill J.G., Dohmann H.F., dos Santos R.R., de Carvalho ACC, Masuda M.O. // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2004. – № 287. – P. H464–H470.
8. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration / Schuster M.D, Kocher A.A, Seki T, Martens T.P., Xiang G., Homma S., Itescu S. // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2004. – № 287. – P. H525– H532.
9. Cell transplantation to prevent heart failure: a comparison of cell types / Fujii T., Yau T.M., Weisel R.D., Ohno N., Mickle D.A.G., Shiono N., Ozawa T., Matsubayashi K., Li R.-K. // *Ann Thorac Surg*. – 2003. – № 76. – P. 2062–2070.
10. Moore K.A. Stem cells and their niches / Moore K.A., Lemischka I.R. // *Science*. – 2006. – № 311. – P. 1880–1885.
11. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation / Nygren J.M., Jovinge S, Breitbach M., Sawen P., Roll W., Hescheler J., Taneera J., Fleischmann B.K., Jacobsen S.E.W. // *Nat Med*. – 2004. – № 10. – P. 494–501.
12. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+-enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo / Yeh E.T., Zhang S., Wu H.D., Korbling M., Willerson J.T., Estrov Z. // *Circulation*. – 2003. – № 108. – P. 2070–2073.
13. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy / Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B., Goldman C.K., Forudi F, Kiedrowski M., Rovner A., Ellis S.G., Thomas J.D., DiCorleto P.E., Topol E.J., Penn M.S. // *Lancet*. – 2003. – № 362. – P. 697–703.
14. The inflammatory response in myocardial infarction / Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L. // *Cardiovasc Res*. – 2002. – № 53. – P. 31–47.
15. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction / Fernandez-Aviles F, San Roman J.A., Garcia-Frade J., Fernandez M.E., Penarrubia M.J., de la Fuente L., Gomez-Bueno M., Cantalapiedra A., Fernandez J., Gutierrez O., Sanchez P.L., Hernandez C., Sanz R., Garcia-Sancho J., Sanchez A. // *Circ Res*. – 2004. – № 95. – P. 742–748.
16. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial / Schachinger V., Assmus B., Britten M.B., Honold J., Lehmann R., Teupe C., Abolmaali N.D., Vogl T.J., Hofmann W.K., Martin H., Dimmeler S., Zeiher A.M. // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – № 44. – P. 1690–1699.

17. Human umbilical cord blood cells improve cardiac function after myocardial infarction / Hirata Y., Sata M., Motomura N., Takanashi M., Suematsu Y., Ono M., Takamoto S. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – № 327. – P. 609–614.
18. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions / Kuethe F., Richartz B.M., Sayer H.G., Kasper C., Werner G.S., Hoffken K., Figulla H.R. // *Int J Cardiol.* – 2004. – № 97. – P. 123–127.
19. Transcoronary transplantation of progenitor cells and recovery of left ventricular function in patients with chronic ischemic heart disease: results of a randomized, controlled trial / Assmus B., Honold J., Lehmann R., Pistorius K., Hoffmann W.K., Martin H., Schachinger V., Zeiher A.M. // *Circulation.* – 2004. – № 110 (suppl III). – P. 238.
20. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up / Siminiak T., Kalawski R., Fiszler D., Jerzykowska O., Rzezniczak J., Rozwadowska N., Kurpisz M. // *Am Heart J.* – 2004. – № 148. – P. 531–537.
21. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction / Herreros J., Prosper F., Perez A., Gavira J.J., Garcia-Velloso M.J., Barba J., Sanchez P.L., Canizo C., Rabago G., Marti-Climent J.M., Hernandez M., Lopez-Holgado N., Gonzalez-Santos J.M., Martin-Luengo C., Alegria E. // *Eur Heart J.* – 2003. – № 24. – P. 2012–2020.
22. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty / Chachques J.C., Herreros J., Trainini J., Juffe A., Rendal E., Prosper F., Genovese J. // *Int J Cardiol.* – 2004. – № 95 (suppl I). – P. 29–33.
23. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up / Smits P.C., van Geuns R.J., Poldermans D., Bountiokos M., Onderwater E.E., Lee C.H., Maat A.P., Serruys P.W. // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – № 42. – P. 2063–2069.
24. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction / Stamm C., Kleine H.D., Westphal B., Petzsch M., Kittner C., Nienaber C.A., Freund M., Steinhoff G. // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – № 52. – P. 152–158.
25. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts / Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Swiergiel J.J., Marshall V.S., Jones J.M. // *Science.* – 1998. – № 282. – P. 1145–1147.
26. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodelling and improves cardiac function / Kocher A.A., Schuster M.D., Szabolcs M.J., Takuma S., Burkhoff D., Wang J., Homma S., Edwards N.M., Itescu S. // *Nat Med.* – 2001. – № 7. – P. 430–436.
27. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration / Schuster M.D., Kocher A.A., Seki T., Martens T.P., Xiang G., Homma S., Itescu S. // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* – 2004. – № 287. – P. H525–H532.
28. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages / 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.J., Evans S., Chien K.R. // *Nature.* – 2005. – № 433. – P. 647–653.
29. Autologous skeletal myoblasts for myocardial regeneration / Siminiak T., Kalmucki P., Kurpisz M // *J Interv Cardiol.* – 2004. – № 17. – P. 357–365.

30. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy / Hagege A.A., Carrion C., Menasche P., Vilquin J.-T., Duboc D., Marolleau J.-P., Desnos M., Bruneval P. // *Lancet*. – 2003. – № 361. – P. 491–492.
31. Menasche P. Skeletal myoblast transplantation for cardiac repair / Menasche P. // *Exp Rev Cardiovasc Ther*. – 2004. – № 2. – P. 21–28.
32. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial / Schachinger V., Assmus B., Britten M.B., Honold J., Lehmann R., Teupe C., Abolmaali N.D., Vogl T.J., Hofmann W.-K., Martin H. // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – № 44. – P. 1690.
33. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts / Murry C.E., Soonpaa M.H., Reinecke H., Nakajima H., Nakajima H.O., Rubart M., Pasumarthi K.B.S., Ismail Virag J., Bartelmez S.H., Poppa V., Bradford G., Dowell J.D., Williams D.A., Field L.J. // *Nature*. – 2004. – № 428. – P. 664–668.
34. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium / Balsam L.B., Wagers A.J., Christensen J.L., Kofidis T., Weissman I.L., Robbins R.C. // *Nature*. – 2004. – № 428. – P. 668–673.
35. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects / Shake J.G., Gruber P.J., Baumgartner W.A., Senechal G., Meyers J., Redmond J.M., Pittenger M.F., Martin B.J. // *Ann Thorac Surg*. – 2002. – № 73. – P. 1919–1926.
36. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty: a novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation / Thompson C.A., Nasser B.A., Makower J., Houser S., McGarry M., Lamson T., Pomerantseva I., Chang J.Y., Gold H.K., Vacanti J.P., Oesterle S.N. // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – № 41. – P. 1964–1971.
37. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction / Amado L.C., Saliaris A.P., Schuleri K.H., St. John M., Xie J.-S., Cattaneo S., Durand D.J., Fitton T., Kuang J.Q., Stewart G., Lehrke S., Baumgartner W.W., Martin B.J., Heldman A.W., Hare J.M. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2005. – № 102. – P. 11474–11479.
38. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction / Chen S.-l., Fang W.-W., Ye F., Liu Y.-H., Qian J., Shan S.-J., Zhang J.-J., Chunhua R.Z., Liao L.-M., Lin S., Sun J.-P. // *Am J Cardiol*. – 2004. – № 94. – P. 92–95.
39. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential / Kogler G., Sensken S., Airey J.A., Trapp T., Muschen M., Feldhahn N., Liedtke S., Sorg R.V., Fischer J., Rosenbaum C., Greschat S., Knipper A., Bender J., Degistirici O., Gao J., Caplan A.I., Colletti E.J., Almeida-Porada G., Muller H.W., Zanjani E., Wernet P. // *J Exp Med*. – 2004. – № 200. – P. 123–135.
40. Cell transplantation improves ventricular function after a myocardial infarction: a preclinical study of human unrestricted somatic stem cells in a porcine model / Kim B.-O., Tian H., Prasongsukarn K., Wu J., Angoulvant D., Wnendt S., Muhs A., Spitkovsky D., Li R.-K. // *Circulation*. – 2005. – № 112 (suppl I). – P. I-96–I-104.
41. Human cord blood cells induce angiogenesis following myocardial infarction in NOD/scid-mice / Ma N., Stamm C., Kaminski A., Li W., Kleine H.-D., Muller-Hilke B., Zhang L., Ladilov Y., Egger D., Steinhoff G. // *Cardiovasc Res*. – 2005. – № 66. – P. 45–54.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

Габриелян А.В., Сморжевский В.И., Доманский Т.М., Онищенко В.Ф.

В обзоре проанализировано состояние экспериментальных и клинических исследований применения стволовых клеток при лечении ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Продемонстрировано, что накопленный опыт доказал перспективность использования стволовых клеток в лечении нарушенной сократительной функции миокарда. Несмотря на достижения, остается ряд вопросов, требующих решения и дополнительных исследований. Обзор содержит 41 источник.

Ключевые слова: *стволовые клетки, заболевания сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.*

MODERN APPROACHES TO THE POSSIBILITY OF USING STEM CELLS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL DYSFUNCTION

Gabrielyan A.V., Smorzhevskyy V.I., Domansky T.M., Onishchenko V.F.

The review analyzes the state of experimental research and clinical application of stem cells in the treatment of ischemic heart disease and chronic heart failure. It was demonstrated that the accumulated experience has shown promising use of stem cells in the treatment of myocardial contractile function. Despite the gained achievements, there is number of issues which need solution and more research. The review contains 41 references.

Key words: *stem cells, heart diseases, heart failure, myocardial infarction.*