

# Cirkulerende endoteliale stamceller: en ny kardiovaskulær markør?

Overlæge Peter Riis Hansen, e-mail: prh@dadlnet.dk

Amtssygehuset i Gentofte, Kardiologisk Laboratorium P

Der har i de senere år været en eksplosiv udvikling inden for stamcellebiologien, bl.a. med udforskning af mulighederne for regenerativ terapi ved kardiovaskulær sygdom. Resultaterne af eksperimentelle undersøgelser har vist, at stamceller fra knoglemarven kan uddifferentiere til hjertemyocytter og forbedre hjertefunktionen efter myokardieinfarkt, ligesom f.eks. skeletale myoblaste kan opnå viabel forankring og funktionel integration i myokardiet [1]. Der er også fokus på regenerative processer i karvæggen, ikke mindst mhp. terapeutisk anvendelse af såkaldte *endothelial progenitor cells* (EPCs). Disse »endoteliale stamceller« kan defineres operationelt som celler, der modningsmæssigt ligger i transit imellem »ægte«, multipotente, selvfornyende stamceller og en uddifferentiering til modne endotelceller [2]. EPCs er identificeret i perifert blod og knoglemarv via ekspresion af visse overflademærker (f.eks. CD34, CD133 og VEGFR-2), som bl.a. kan påvises ved fluorescensaktiveret cellesorteringsanalyse eller immuncytokemisk farvning af cellekulturer, men der er endnu ikke fuld klarhed over cellernes stamtræ og fænotype. Der er imidlertid indløbet en mængde data om mekanismerne ved EPCs rekruttering, mobilisering, målsøgning (*homing*), differentiering, postnatal neovaskularisering og potentielle terapeutiske applikationer, herunder f.eks. med påvisning af EPC-mobilisering fra knoglemarv til blodbane ved vævsiskæmi, virkninger af angiogene cytokiner og stimulation af visse EPC-processer ved behandling med f.eks. statiner eller erythropoitin. Blandt de mange perspektivrige resultater skal her fremhæves sammenhængen mellem EPCs og traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer.

*Dimmeler & Zeihers* gruppe undersøgte antallet af cirkulerende EPCs hos patienter med koronarsygdom og raske kontrolpersoner og relaterede det til forekomsten af risikofaktorer (alder, rygning osv.) [3]. Det viste sig, at EPC-antallet var nedsat ved koronarsygdom og negativt korreleret til antallet af risikofaktorer, dvs. jo flere risikofaktorer, jo færre cirkulerende EPCs. *Quyyumi & Finkels* gruppe sammenlignede antallet af cirkulerende EPCs hos midaldrende mænd uden kendt kar-

diovaskulær sygdom med antallet af risikofaktorer (herunder et kumuleret kardiovaskulært risikoindeks) og et noninvasivt mål for endotelfunktionen [4]. Sidstnævnte blev målt ved »manchetmetoden«, dvs. ultralydmåling af flowmedieret dilatation af a. brachialis under reaktiv hyperæmi efter manchetinduceret underarmsiskæmi. Foruden tilstedeværelsen af en negativ korrelation mellem antallet af EPCs og det kumulerede risikoindeks var der en stærk positiv korrelation mellem EPC-antal og den flowmedierede vasodilatation, dvs. jo flere EPCs, jo bedre endotelfunktion. Korrelationen mellem risikofaktorer, cirkulerende EPC-antal og endotelfunktion kunne tyde på, at EPCs bidrager til opretholdelse af en intakt endotelfunktion i den voksne organismes karvæg, og at kontinuerlig endotelskade (betinget af mange risikofaktorer) fører til EPC-depletering og udtrætning af den vaskulære homøostase. Alternativt kunne sammenhængen skyldes fælles tilgrundliggende mekanismer, f.eks. øget oxidativt stress og/eller nedsat endotelial produktion af nitrogenoxyd (NO). For sidstnævnte taler nyere resultater fra *Laufs et al.*, som hos patienter med koronarsygdom fandt en signifikant stigning i antallet af cirkulerende EPCs efter fire ugers moderat fysisk træning [5]. Supplerende undersøgelser på mus viste, at det stigende antal EPCs efter fysisk træning var relateret til en øget biotilgængelighed af NO og relateret til nedsat neointimadannelse efter eksperimentel karskade [5].

## Kommentar

Selv om der stadig mangler mange brikker i spillet, ikke mindst mht. oplysninger om EPCs' identitet og evt. heterogenitet samt de signaler, der styrer deres målsøgning og inkorporering i karvæggen, tyder nærværende og andre resultater på, at EPCs kan blive et nyt kardiovaskulært terapimål. Antallet af cirkulerende EPCs afspejler den kardiovaskulære risikoprofil og den vaskulære funktion, ligesom et øget EPC-antal i blodet kan bidrage til den favorable kardiovaskulære effekt af fysisk træning. Det fortsatte samspil mellem basal og klinisk kardiovaskulær forskning vil i de kommende år føre til yderligere afklaring af mulighederne for målrettet terapeutisk manipulation med EPCs.

## Litteratur

1. Forrester JS, Price MJ, Makkar RR. Stem cell repair of infarcted heart. *Circulation* 2003;108:1139-45.
2. Szmitko PE, Fedak PWM, Weisel RD et al. Endothelial progenitor cells. *Circulation* 2003;107:3093-100.
3. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A et al. Number and migratory activity of circulating endothelial cells inversely correlate with risk factors for coronary heart disease. *Circ Res* 2001;89:E1-7.
4. Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *New Engl J Med* 2003;348:593-600.
5. Laufs U, Wernes N, Link N et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004;109:220-6.

Antallet af cirkulerende endoteliale stamceller er omvendt korreleret til antallet af risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom og afspejler den vaskulære endotelfunktion.

Endoteliale stamceller kan blive et mål for fremtidig terapeutisk intervention.