

STUDIO OSSERVAZIONALE

Prospettive e difficoltà della terapia cellulare in Cardiologia: analisi critica delle sperimentazioni in corso

Paolo Scacciatella¹, Gianluca Amato¹, Elisa Ebrille¹, Mario Levis¹, Valeria Frisenda¹, Giulio Pompilio², Sebastiano Marra¹

¹Struttura Complessa a Direzione Ospedaliera Cardiologia 2, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni Battista-Molinette, Torino, ²Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Università degli Studi, Milano

Key words:
Cardiovascular diseases;
Clinical trials; Stem cells.

Background. Cardiac cell therapy is still restricted to experimental studies and clinical trials. This investigation is an analytic overview of worldwide ongoing trials and is aimed to show useful findings for planning new clinical trials.

Methods. Based on the online searching engine of the National Library of Medicine database for clinical trials (www.clinicaltrials.gov), all the ongoing studies registered were analyzed and classified.

Results. On May 30, 2009, 95 studies were registered worldwide: 40 of these were conducted in Europe and 4 in Italy. Phase 1, 2, 3 and 4 studies were 28%, 57%, 14% and 1%, respectively; observational and randomized studies were 22% and 78%, respectively. The clinical setting of enrolled patients was acute coronary syndrome in 43 studies (46%), heart failure in 29 studies (30%), chronic heart disease in 23 studies (24%). The treatment strategies investigated are cytokine-induced cell mobilization in 8% and cell implantation in 92%. The cell types used for direct implantation are mononuclear cells in 81%, endothelial precursor cells CD34⁺ in 11%, endothelial precursor cells CD133⁺ in 5%, myoblasts in 2% and adipoblasts in 1% of cases.

Conclusions. The present snapshot of worldwide ongoing clinical trials provides useful information for planning an experimental clinical program on cardiac cell therapy.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 769-774)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 21 settembre 2009; nuova stesura il 23 novembre 2009; accettato l'11 dicembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Scacciatella

Struttura Complessa a
Direzione Ospedaliera
Cardiologia 2

Azienda Ospedaliera
Universitaria
San Giovanni

Battista-Molinette
Corso Bramante, 88
10126 Torino

E-mail:
paolo.scacciatella@tin.it

Introduzione

La terapia cellulare in Cardiologia è un approccio sicuramente affascinante da un punto di vista teorico e scientifico, ma ancora estesamente inesplorato e del tutto confinato al campo della sperimentazione clinica e della ricerca di base. Per terapia cellulare cardiaca si intende qualsiasi trattamento che mediante il trapianto o la mobilitazione di cellule ha l'obiettivo di ottenere rigenerazione miocardica o vascolare diretta o indiretta. Negli ultimi 10 anni il passaggio dalla ricerca sul modello animale alla sperimentazione sull'uomo si è svolto in tempi molto rapidi, tanto che la mole di dati relativi a studi clinici attualmente a disposizione è significativa: a tutto maggio 2009 sono reperibili su PubMed alla voce "stem cells and heart and clinical trials" 497 lavori scientifici. Nonostante ciò sono ancora da definire quali siano i meccanismi d'azione dei prodotti cellulari, quali siano le tipologie di precursori cellulari più adatte all'applicazione clinica, quali siano le tipologie di pazienti che possono maggiormente beneficiare di tale terapia, quali siano le tipologie di cellule più adatte in determinati contesti clinici, quali siano le vie e

le modalità di somministrazione più efficaci, quali siano le tempistiche ottimali in caso di patologia coronarica acuta, infine se vi siano possibilità di manipolazione *in vitro* delle cellule native per rendere più efficace la loro azione. È intuitivo che tutti questi punti potranno essere chiariti solo da una mole importante di studi clinici, che facciano seguito a dati sperimentali *in vitro* ed *in vivo* sufficienti a fornire il razionale scientifico ad ogni applicazione clinica che si voglia intraprendere.

Scopo della presente indagine è di valutare in che direzione si stia muovendo attualmente la ricerca clinica a livello mondiale, europeo, nazionale e di trarre indicazioni finalizzate ad una valutazione critica di prospettive e difficoltà di tale approccio sperimentale nel nostro paese.

Materiali e metodi

È stato utilizzato come database di riferimento il registro internazionale per la registrazione di sperimentazioni cliniche della National Library of Medicine e del National Institute of Health statunitense (www.clinicaltrials.gov).

Tale database non è l'unico disponibile: esiste il registro europeo International Standards Randomised Controlled Trial Numbers (www.controlled-trials.com), nonché il registro italiano dell'AIFA (<http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>). La scelta di utilizzare il motore di ricerca di "clinical-trials.gov" risiede nel fatto che tale database è considerato il più autorevole a livello internazionale e che le riviste mediche più prestigiose appartenenti all'International Committee of Medical Journal Editors, tra cui *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Lancet*, *Annals of Internal Medicine*, pongono come pregiudiziale per la pubblicazione la registrazione dello studio sul registro in oggetto. Sono state utilizzate per la ricerca in varie combinazioni le seguenti parole chiave: "cell therapy", "heart disease", "myocardial infarction", "heart failure", "angina". Sono state valutate quindi tutte le schede singole dei vari studi registrati e sono state analizzate quelle relative a studi clinici di terapia con prodotti cellulari o mobilitazione cellulare e sono state eliminate tutte quelle non pertinenti all'argomento. Gli studi sono stati catalogati in termini di sede geografica, fase, tipologia, numerosità, contesto clinico, modalità terapeutiche, tipologie cellulari utilizzate, tipologia e tempi di valutazione dell'endpoint, stato. Nella presente analisi, per ragioni di brevità ed omogeneità, non vengono presi in considerazione gli studi clinici di terapia cellulare relativi al trattamento dell'ischemia di altri organi e tessuti, quali arto inferiore, encefalo, midollo spinale, rene, tessuto cartilagineo.

Risultati

Al 30 maggio 2009 sono risultati registrati 95 studi a livello mondiale; di questi, 40 sono svolti a livello europeo e 4 in Italia (Figure 1 e 2). Lo stato dichiarato dello studio risulta attivo in fase di reclutamento nel 57% dei casi, attivo ma non ancora in reclutamento nel 15% dei casi e concluso nel 28% dei casi.

Nel dettaglio a livello mondiale i paesi con sperimentazioni in corso sono i seguenti: Europa 40 studi; Stati Uniti 34 studi; Brasile 8 studi; Corea 3 studi; Cina 2 studi; Canada, Messico, Argentina, Russia, Israele, India, Giappone, Thailandia 1 studio.



Figura 2. Distribuzione europea degli studi clinici di terapia cellulare in Cardiologia.

In Europa i paesi con sperimentazioni in corso sono i seguenti: Germania 12 studi; Danimarca 6 studi; Gran Bretagna 5 studi; Italia 4 studi; Paesi Bassi 4 studi; Francia 2 studi; Finlandia 2 studi; Svizzera, Austria, Polonia, Repubblica Ceca, Norvegia 1 studio. Gli studi clinici condotti in Italia e registrati sul database sono descritti nel dettaglio in Tabella 1.

Relativamente a fase e tipologia degli studi, il 28% sono studi di fase 1, il 57% di fase 2, il 14% di fase 3, l'1% di fase 4; il 22% sono studi osservazionali, il 78% randomizzati. Di questi ultimi, il 59% sono in doppio cieco, il 33% in aperto, l'8% in singolo cieco.

La dimensione del campione prevista risulta nel 12% degli studi registrati inferiore a 20 pazienti, nel 35% compresa tra 20 e 50 pazienti, nel 35% tra 51 e 100 pazienti, nel 9% tra 101 e 200 pazienti, nell'8% più di 200 pazienti.

Il contesto clinico dei pazienti arruolati risulta la sindrome coronarica acuta in 43 studi (46%) ed in particolare l'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento persistente del tratto ST in 40 studi, l'infarto miocardico non al-



Figura 1. Distribuzione mondiale degli studi clinici di terapia cellulare in Cardiologia.

Tabella 1. Studi clinici svolti in Italia, registrati su clinicaltrials.gov.

	Osp. Maggiore Policlinico Milano	Osp. G. da Saliceto Piacenza	ISMETT Palermo	IRCCS San Raffaele Milano
Principal investigator	R. Giordano	M. Piepoli	C. Scardulla	A. Colombo
Pazienti arruolati o previsti	15	50	ND	30
Fase sperimentazione	1-2	1-2	2	2
Condizione clinica	STEMI trattato con PCI primaria	STEMI trattato con PCI primaria	Scompensio cardiaco su base ischemica	Angina pectoris refrattaria
Cellule e via di somministrazione	CD133+ intracoronarica	BMC intracoronarica	CD34+ transepica	CD34+ transendocardica
Data registrazione	14/11/2006	20/2/2007	31/5/2007	8/1/2009
Stato	Completato	Attivo in reclutamento	Attivo in reclutamento	Attivo in reclutamento
Endpoint primario	Strumentale	Clinico e strumentale	Clinico	Clinico

BMC = cellule midollari mononucleari; ND = non disponibile; PCI = angioplastica coronarica; STEMI = infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

trimenti specificato in 2 studi, l'infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST in 1 studio. Lo scompensio cardiaco è il contesto clinico di 29 studi (30%), rispettivamente da etiologia non specificata in 20 studi, da cardiomiopatia idiopatica in 7 studi, da cardiopatia ipocinetica su base ischemica in 1 studio e da cardiopatia chagastica in 1 studio. La malattia coronarica cronica non rivascolarizzabile (angina e/o ischemia strumentale) è il contesto clinico di 23 studi (24%), in 1 dei quali caratterizzata da occlusione coronarica cronica (Figura 3).

Gli studi analizzati prevedono un istituto di riferimento per la sperimentazione di tipo chirurgico nel 16% dei casi ed uno cardiologico (clinico e interventistico) nell'84% dei casi. Le metodiche oggetto di studio riguardano la mobilizzazione cellulare con citochine nell'8% dei casi e l'impianto di cellule nel 92% dei casi. Le tecniche di impianto cellulare prevedono la somministrazione per via intracoronarica nel 60% dei casi, transmiocardica nel 27% dei casi, transendocardica nel 7% dei casi, intravenosa nel 5% dei casi ed attraverso il seno coronarico nell'1% dei casi (Figura 4).

Le tipologie di prodotti cellulari utilizzati negli studi clinici registrati che prevedono l'impianto diretto di cellule risultano le cellule mononucleate nell'81% dei casi, i

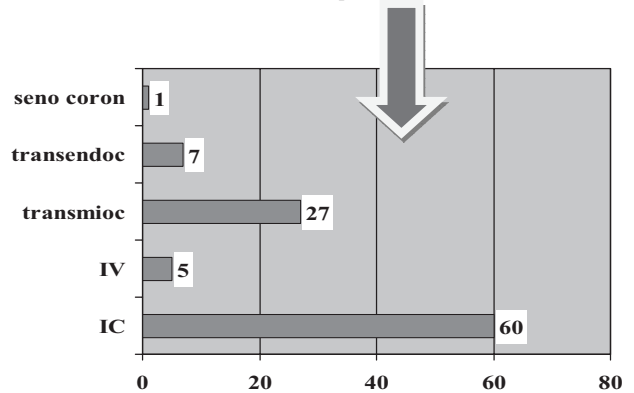
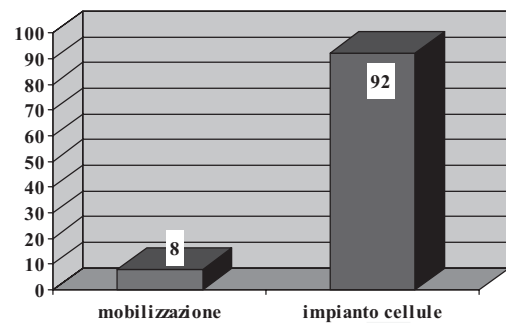


Figura 4. Metodiche e tecniche di trattamento (dati in percentuale). IV = infusione intravenosa sistemica; IC = infusione intracoronarica; seno coron = infusione dal seno coronarico; transendoc = impianto diretto endocardico percutaneo; transmioc = impianto diretto miocardico chirurgico.

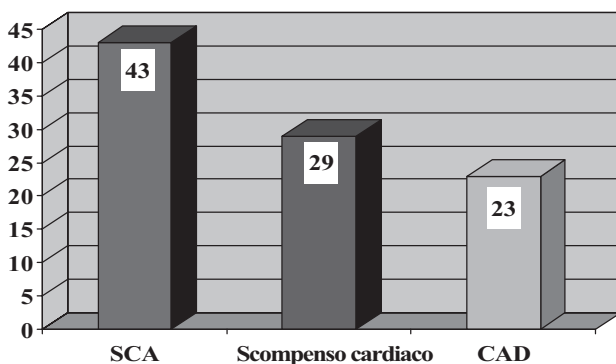


Figura 3. Studi di terapia cellulare in Cardiologia: contesti clinici (numero di studi). CAD = malattia coronarica cronica non rivascolarizzabile (angina cronica refrattaria e/o ischemia miocardica cronica); SCA = sindrome coronarica acuta.

precursori cellulari endoteliali CD34+ nell'11% dei casi, i precursori cellulari endoteliali CD133+ nel 5% dei casi, i mioblasti nel 2% dei casi, gli adipoblasti nell'1% dei casi (Figura 5).

Gli endpoint primari dichiarati dagli sperimentatori sono di tipo clinico nel 28% dei casi, di tipo strumentale nel 60% dei casi e di tipo misto clinico-strumentale nel 12% dei casi. La tempistica di valutazione degli endpoint dichiarata risulta a 3 mesi nel 18% dei casi, a 6 mesi nel 44% dei casi, a 12 mesi nel 33% dei casi e oltre 12 mesi nel 5% dei casi.

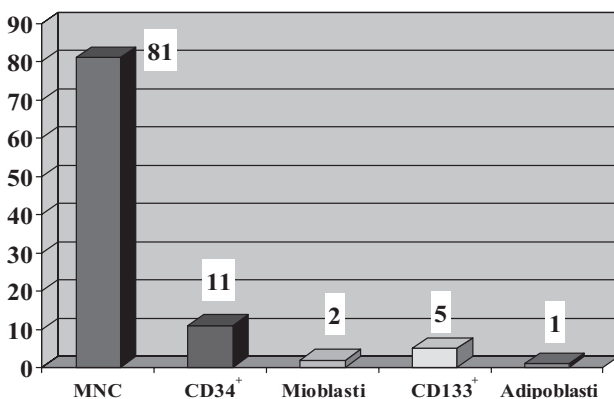


Figura 5. Tipologie cellulari utilizzate per l'impianto diretto (dati in percentuale).

MNC = cellule mononucleate.

Discussione

Nonostante un numero di studi clinici sinora svolti già rappresentativo, la terapia cellulare in Cardiologia deve essere considerata un approccio sperimentale ancora da esplorare. Se da un lato i meccanismi d'azione e di interazione dei prodotti cellulari con i tessuti ospiti non sono ancora del tutto noti, dall'altro i risultati di sicurezza nei trial clinici finora condotti sono sicuramente incoraggianti. I risultati di efficacia invece sono ancora contrastanti e scarsamente confrontabili vista la disomogeneità di tipologie e dosi cellulari utilizzate e di categorie di pazienti trattati¹⁻¹⁴.

L'analisi critica degli studi clinici registrati sul principale database istituzionale internazionale consente di effettuare un'istantanea della ricerca clinica mondiale sulla terapia cellulare in Cardiologia attualmente in corso.

Gli studi di terapia cellulare comportano investimenti di risorse economiche significative, di conseguenza la maggior parte degli studi registrati vengono svolti nelle "aree ricche" del mondo (Stati Uniti ed Europa).

Il contesto clinico più studiato è l'infarto miocardico acuto e secondariamente lo scompenso cardiaco. In prevalenza si tratta di studi di fase 1 e 2 mirati quindi alla verifica di fattibilità e sicurezza delle metodiche, di tipo randomizzato e di medie dimensioni.

Tali caratteristiche sono la stretta conseguenza della "fase storica" in cui sono svolte le esperienze sperimentali: alcuni prodotti cellulari sono nuovi in assoluto o nuovi per determinati contesti clinici e la limitatezza delle risorse economiche investibili, nonché la complessità organizzativa della produzione e della distribuzione dei prodotti cellulari rende difficili studi clinici multicentrici su ampia scala.

Prevalgono infatti gli studi che utilizzano prodotti cellulari più semplici come le cellule mononucleate di derivazione osteomidollare, che prevedono processi di produzione più semplici e meno costosi. Meno utilizzate sono le cellule di derivazione osteomidollare che prevedono dei processi di purificazione come i precursori cellulari endoteliali CD34⁺ e CD133⁺. Quasi solo in ambito chirurgico sono utilizzati i precursori cellulari di derivazione muscolo-scheletrica come i mioblasti e del tutto nuovo è l'utilizzo degli adipoblasti.

Risultando prevalenti gli studi di medie dimensioni, gli endpoint surrogati di tipo strumentale, generalmente mi-

rati alla valutazione della funzione ventricolare sinistra, valutati a medio termine (6-12 mesi) rappresentano in genere la finalità principale degli studi.

La fotografia della ricerca clinica mondiale in tale fase storica può fornire indicazioni utili per i Centri che vogliono attivare un programma di sperimentazione clinica sulla terapia cellulare in Cardiologia, per i quali è necessario identificare in modo preciso le categorie di pazienti, le tipologie cellulari e le vie di somministrazione che si vogliono utilizzare, nonché sviluppare le "partnership" in particolare con i Centri di produzione cellulare accreditati. I Centri che vogliono cimentarsi in tale contesto possono pertanto prevedere di muoversi in due ambiti: quello di studi clinici multicentrici randomizzati di fase 3 e 4 su prodotti cellulari e categorie di pazienti già sufficientemente indagati da precedenti studi di fattibilità e sicurezza (come l'utilizzo di cellule mononucleate osteomidollari nell'infarto miocardico acuto), oppure inserirsi in un filone di ricerche di fase 1 e 2 finalizzate a chiarire singolarmente i punti ancora incerti di tale approccio terapeutico (categorie selezionate di pazienti, tipologie cellulari specifiche, dosaggi, tempistica, modalità di somministrazione, cinetica e interazioni con l'organismo ospite).

In tale contesto, la scelta delle metodiche strumentali per la valutazione dell'efficacia delle terapie cellulari è un elemento critico. Negli studi clinici analizzati, qualora il dato venisse riportato, si è potuto rilevare una miscellanea di metodiche utilizzate (risonanza magnetica, metodiche scintigrafiche, ecocardiografia, angiografia), ma nella pianificazione di uno studio di terapia cellulare è opportuno tenere presente che attualmente la risonanza magnetica deve essere considerata il "gold standard" per la valutazione della funzione ventricolare sinistra e che, se disponibile, dovrebbe essere utilizzata anche per la capacità di ridurre significativamente il campione dello studio¹⁵. Infine, gli studi sperimentali finalizzati ad analizzare i meccanismi d'azione dei prodotti cellulari utilizzati possono avvalersi di nuove e promettenti tecniche di diagnostica per immagini che consentono il "tracking" cellulare, marcando direttamente le cellule con agenti super-paramagnetici, radionuclidici e genetici¹⁶.

Nel nostro paese sono attivi 4 Centri che hanno registrato i loro studi clinici. Questi sono distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale, ma non rappresentano la globalità della ricerca clinica sulla terapia cellulare cardiaca in Italia. Nella presente analisi infatti non sono stati considerati tutti gli studi non registrati, quelli già condotti e pubblicati, quelli in corso di pianificazione, quelli relativi alla ricerca di base. Tali aspetti peraltro sono stati oggetto di un altro lavoro sull'argomento già pubblicato¹⁷.

Va però sottolineato che in Italia, a differenza di altri campi della sperimentazione clinica, in tale settore l'implementazione di uno studio clinico prevede maggiori difficoltà e talora un vero e proprio "percorso ad ostacoli". Le difficoltà per intraprendere un progetto sperimentale di terapia cellulare nel nostro paese possono essere sintetizzate come segue:

- un quadro normativo limitativo e rigoroso (sintetizzabile in "cellule come farmaci"), per cui ogni prodotto cellulare, anche il più semplice, può essere prodotto solo in "cell factories" accreditate dall'AIFA, che soddisfino i criteri della "good manufacturing practice" (attualmen-

te solo 5 Centri accreditati in Italia, 3 pubblici e 2 privati, tutti in Regione Lombardia; Tabella 2);

- l'approvazione dei protocolli di ricerca clinica prevede la stesura di pratiche molto complesse che documentino ogni dettaglio scientifico, laboratoristico e di applicazione clinica e che vanno sottoposte alla Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). I tempi istruttori sono generalmente molto lunghi;
- le sperimentazioni sono strettamente monitorizzate ed i dati di eventuali pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche devono essere tempestivamente inseriti nella banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica dell'ISS, pena la sospensione dell'autorizzazione a procedere;
- il maggior ostacolo allo sviluppo di tale campo di ricerca clinica è rappresentato dalle risorse economiche necessarie. L'ordine di grandezza di un trattamento con prodotto di terapia cellulare per paziente è di circa 5-10 000 euro. Mancando completamente i finanziamenti delle grandi aziende farmaceutiche, che non hanno ritenuto fino ad ora strategico investire in tale campo, la situazione nazionale è quella di un'assoluta povertà di finanziamenti, fatta eccezione per le risorse messe al bando a livello italiano ed europeo per la ricerca sanitaria finalizzata e quelle rese disponibili dal MIUR (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca) che sono di difficile accesso.

La valutazione delle problematiche normative, nonché lo sviluppo di sinergie a livello nazionale tra ricercatori di base e clinici e la pianificazione di studi multicentrici nazionali cardiologici e cardiocirurgici è la finalità del Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia¹⁸.

Tabella 2. Elenco delle "cell factories" accreditate dall'AIFA.

Centri pubblici	Centri privati
Ospedale San Gerardo di Monza Fondazione Policlinico di Milano Ospedali Riuniti di Bergamo	Molmed SpA, Milano Areta Int, Gerenzano (VA)

Fonte: www.aifa.gov.it.

In conclusione, un approccio terapeutico innovativo come la terapia cellulare in Cardiologia in questa fase storica deve procedere in parallelo alla ricerca di base e agli studi sull'animale finalizzati a chiarire i meccanismi d'azione non ancora identificati. Per i Centri che vogliono cimentarsi in tale contesto, sono prevedibili studi clinici multicentrici su prodotti cellulari e categorie di pazienti già sufficientemente indagati da precedenti studi di fattibilità e sicurezza, mentre sono ancora necessari numerosi studi clinici di fase 1 e 2 per esplorare nuovi scenari clinici e nuovi prodotti cellulari, nonché per rispondere a specifici quesiti quali i dosaggi, la tempistica, le modalità di somministrazione, la tracciabilità, la cinetica, le interazioni con l'organismo ospite. Per facilitare lo sviluppo di programmi sperimentali di terapia cellulare, è auspicabile nel nostro paese uno snellimento delle procedure di approvazione degli studi clinici e l'individuazione di risorse dedicate.

Riassunto

Razionale. La terapia cellulare in Cardiologia è un approccio tuttora confinato al campo della sperimentazione clinica e della ricerca di base. Scopo della presente indagine è di valutare in che direzione si stia muovendo in questa fase storica la ricerca clinica a livello mondiale per trarre indicazioni utili alla progettazione di nuovi studi clinici.

Materiali e metodi. Valutazione analitica di tutti gli studi registrati sul database della National Library of Medicine e del National Institute of Health statunitense (www.clinicaltrials.gov).

Risultati. Al 30 maggio 2009 sono risultati registrati 95 studi a livello mondiale; di questi, 40 sono svolti a livello europeo e 4 in Italia. Il 28% sono studi di fase 1, il 57% di fase 2, il 14% di fase 3, l'1% di fase 4; il 22% sono studi osservazionali, il 78% randomizzati. Il contesto clinico dei pazienti arruolati risulta la sindrome coronarica acuta in 43 studi (46%), lo scompenso cardiaco in 29 studi (30%), la malattia coronarica in 23 studi (24%). Le metodiche oggetto di studio riguardano la mobilitazione cellulare con citochine nell'8% dei casi e l'impianto di cellule nel 92% dei casi. Le tipologie di prodotti cellulari utilizzati per l'impianto diretto di cellule risultano le cellule mononucleate nell'81% dei casi, i precursori cellulari endoteliali CD34⁺ nell'11% dei casi, i precursori cellulari endoteliali CD133⁺ nel 5% dei casi, i mioblasti nel 2% dei casi, gli adipoblasti nell'1% dei casi.

Conclusioni. La fotografia della ricerca clinica mondiale in tale fase storica può fornire indicazioni utili per i Centri che vogliono attivare un programma di sperimentazione clinica sulla terapia cellulare in Cardiologia, per i quali è necessario identificare in modo preciso le categorie di pazienti, le tipologie cellulari e le vie di somministrazione, nonché sviluppare le "partnership" con i Centri di produzione cellulare accreditati.

Parole chiave: Cellule staminali; Malattie cardiovascolari; Trial clinici.

Bibliografia

1. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-8.
2. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-17.
3. Menasché P, Hagège AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1078-83.
4. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.
5. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, et al. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005; 112 (9 Suppl): I178-I183.
6. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651-8.
7. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113-21.
8. Schächinger V, Erbs S, Elsasser A, et al; REPAIR-AMI Investiga-

- tors. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1210-21.
9. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-209.
 10. Mansour S, Vanderheyden M, De Bruyne B, et al. Intracoronary delivery of hematopoietic bone marrow stem cells and luminal loss of the infarct-related artery in patients with recent myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1727-30.
 11. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113: 1287-94.
 12. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, et al; Task Force of the European Society of Cardiology. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J* 2006; 27: 1338-40.
 13. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy - mixed results from mixed cells. *N Engl J Med* 2006; 355: 1274-7.
 14. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 766-72.
 15. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; 2: 271-8.
 16. Beeres SL, Bengel FM, Bartunek J, et al. Role of imaging in cardiac stem cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1137-48.
 17. Canepa M, Chiarella F. Sperimentazioni cliniche di terapia cellulare cardiaca in Italia: come procedere? *G Ital Cardiol* 2007; 8: 182-92.
 18. Pompilio G, Ambrosio G, Briguori C, Canepa M, Marra S, Capogrossi MC; Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia. Studi clinici di terapia cellulare cardiaca in Italia. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 586-91.