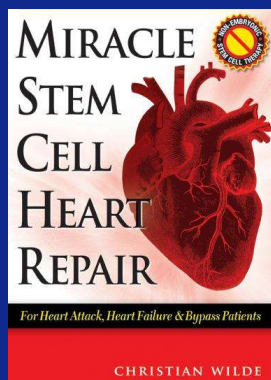


Újszerű kihívások a kardiológiában: őssejtek és COVID-19

Papp Zoltán

Debreceni Egyetem
Kardiológiai Intézet
Klinikai Fiziológiai Tanszék

Megmenthető a károsodott szív őssejtekkel?



A szívizomsejtek száma az emberi élet során
átlagosan egyharmadával csökken

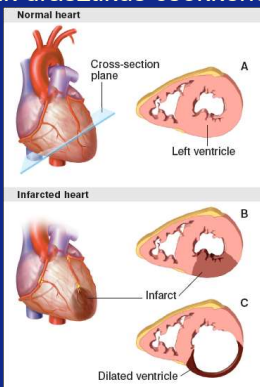
Myocytá elhalás ↔ Myocytá újdonszülődés



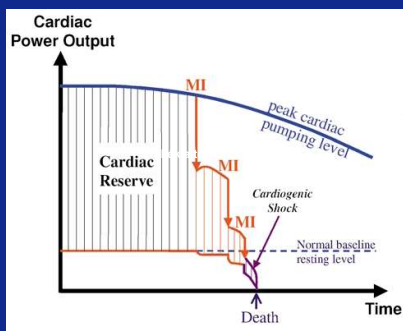
- Apoptosis
- Necrosis

Olivetti et al., Circ. Res. 68, 1560-1568, 1991.

A myocardialis infarctus a szívizomsejtek számának drasztikus csökkenésével jár



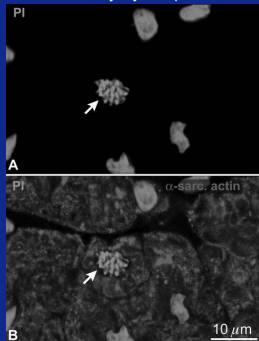
A szívizomzat öregedése a szívizom tartalékának csökkenésével jár



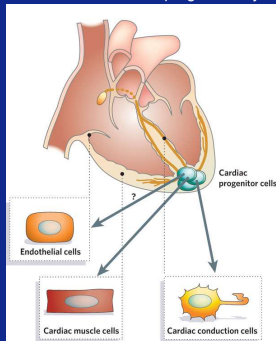
Goldspink et al., Exp. Physiol. 88, 447-458, 2003.

A szívizomsejtek élettani megújulása

Cardiomyocita duplikáció



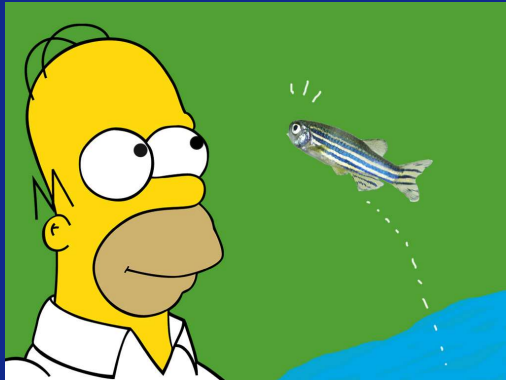
Differenciálódás cardiális progenitor sejtekből



Chimenti et al., Circ. Res. 93: 604-613, 2003

Srivastava & Ivey Nature 441, 1097-1099, 2006

A zebrahal cardiális regenerációs potenciálja nagyobb az emberénél



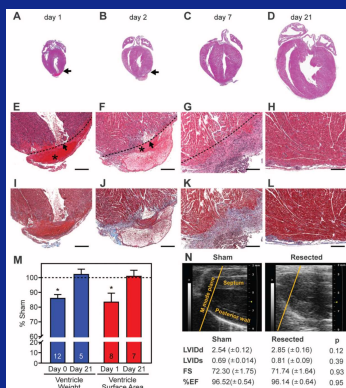
A szív progenitor sejtjei csak közvetlenül a születést követően rendelkeznek jelentős regeneratív potenciállal

Characterization and functionality of cardiac progenitor cells in congenital heart patients

Mishra et al. *Circulation* 123 (2011)

Transient Regenerative Potential of the Neonatal Mouse Heart

Enzo R. Porrello, et al. *Science* 331, 1078 (2011)



A szívizomtömeg és szívizomsejt szám alakulása az öregedés során

Myocytá elhalás ↔ Myocytá újdonsképződés

- ↑
- Apoptosis
 - Necrosis

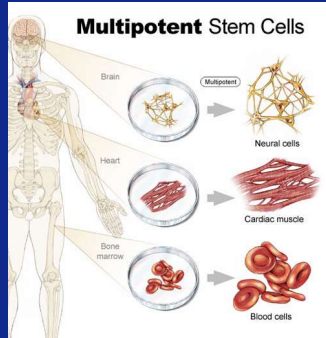
- ↑
- Össejtekből történő differenciálódás
 - Cardiomyocytá duplikáció

A cardiomyocyták turnover 60 év alatt az évi 2%-ról 0,5%-ra csökken.

Az idős emberek cardiomyocytáinak közel 50%-a jelen van a születéskor.

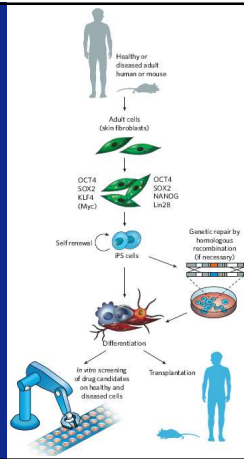
Szöveti őssejtekből szintén kialakulhatnak szívizomsejtek

Szöveti őssejtek / Szomatikus őssejtek

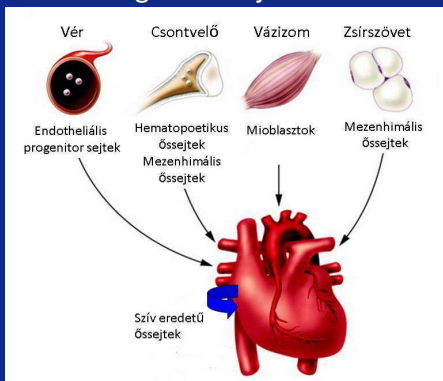


iPS indukált pluripotens őssejtek

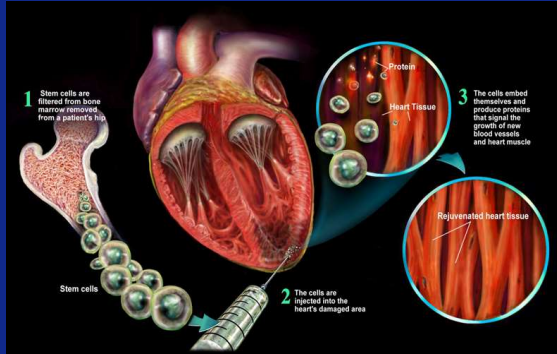
A pluripotenciát transzkripciós faktorokkal indukálják differenciált sejtekből. (Yamanaka)



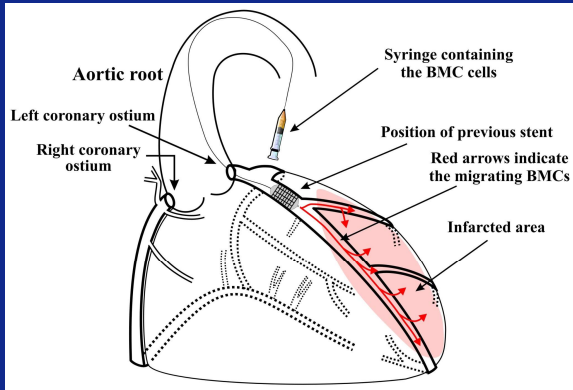
Lehetséges őssejtforrások a myocardium regenerációjára



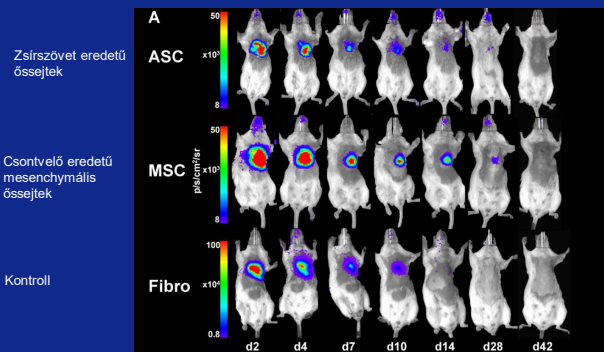
Hematopoietikus őssejtek alkalmazása szívinfarktuson átesett betegekben



Az őssejtek intracoronáriás alkalmazása



A donorsejtek száma 4-5 hét alatt drasztikusan csökken (bioluminescence imaging)



van der Bogt et al. *Transplantation*. 2009 87(5): 642-652.

A károsodott myocardium megmentése: parakrin hatások?

A terápiásan használt sejtek mint „szállítók”, „biofactories”

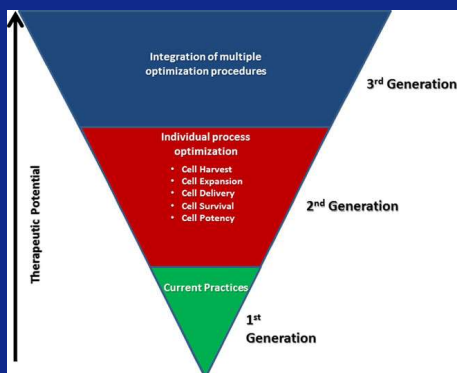
Cell Type	Paracrine Mediators	Mechanisms of Action
 Mesenchymal Stem Cells (MSC's)	SFRP2, VEGF, HGF, STC-1 SDF-1, TGF-β, IGF-1, bFGF, TB-4	Survival
 Embryonic Stem Cells (ESC's)	VEGF, bFGF, FGF2, HGF, TB-4	Contractility
 Cardiac Progenitor Cells (CPC's)	bFGF, VEGF, IL-1, TNF-α HGF, Ang-1, Ang-2, TGF-β, IGF-1 SDF-1, PlGF, MCP-1, PDGF-BB	Neovascularization
 Bone Marrow Mononuclear Cells (BM-MNC's)	VEGF, IGF-1, HGF, TNF-α	Differentiation
 Endothelial Progenitor Cells (EPC's)	IL-10, TB-4, MMP-2, MMP-9, MCP-1, TSP1, TGF-β, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, HGF, NGF, ErbB2, tenascin C, IL-1	Remodeling

A klinikai megközelítések evolúciója

2001/2002	2006	2008	2009	Future
Bone marrow • Total bone marrow mononuclear cells • CD133 ⁺ cells	Bone marrow • Hematopoietic stem cells CD34 ⁺ • Mesenchymal stem cells	Bone marrow • CD34 ⁺ CXCR4 ⁺ Adipose tissue-derived cells	Enhancement • Shock waves for enhancing cell engraftment • Factors to enhance cardiac differentiation Cardiac stem cells • c-kit ⁺ • Cardiospheres	New types of adult stem cells New enhancement strategies iPS cells? Embryonic stem cells?

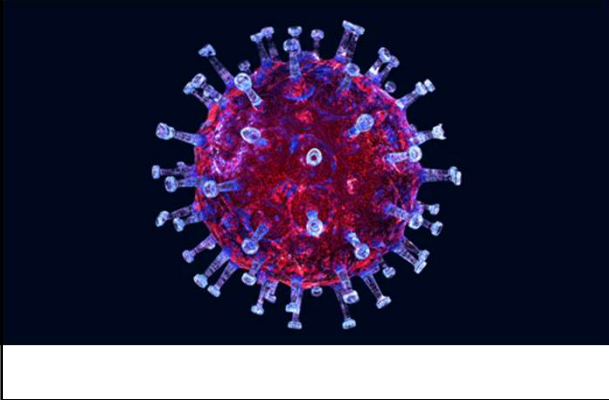
Chavakis, E., *Circulation*. 121(2): p. 325-35., 2010

A myocardális sejterápia jövője

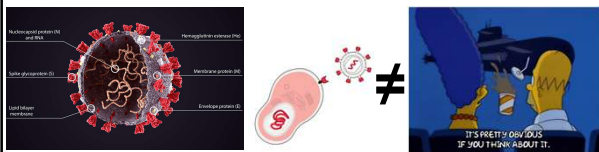


Copland et al. *Semin Immunopathol*. 2011 33(6):535-50.

SARS-CoV-2 koronavírus



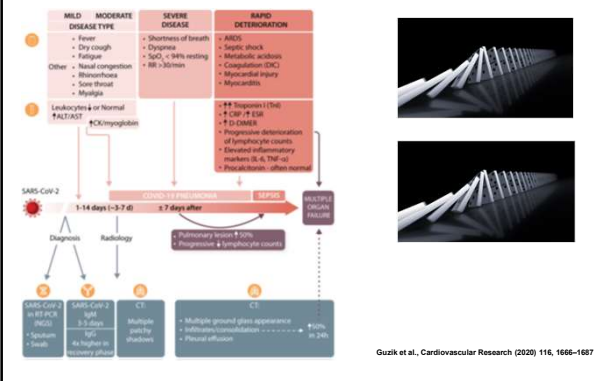
SARS-CoV-2 leltár



Proteins: Spike (S), Envelope (E), Membrane (M), Nucleocapsid (N), Hemagglutinin esterase (He)

Genome: 29,900 nucleotides of RNA

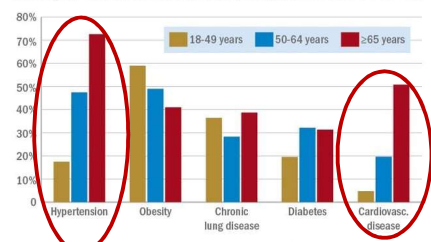
A COVID-19 klinikai lefolyása



A COVID-19 mantrája

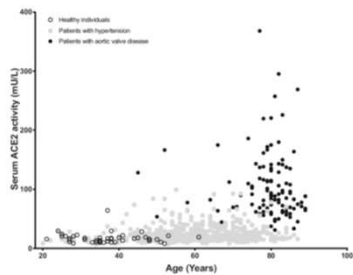


Underlying conditions among adults hospitalized with COVID-19



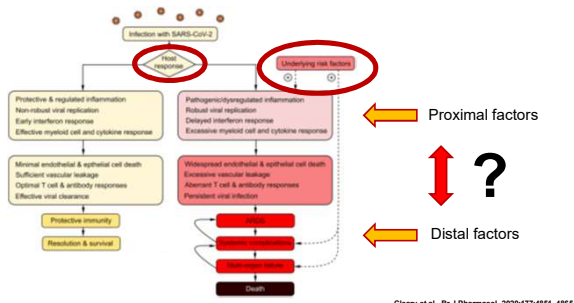
Note: Based on data from the COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network for patients hospitalized in 99 counties in 14 states from March 1-30, 2020.
Source: MMWR. 2020 Apr 8;69(early release):1-7

Súlyos aorta szűkületben szenvedő idős betegeknél megnövekedett az ACE2 aktivitás



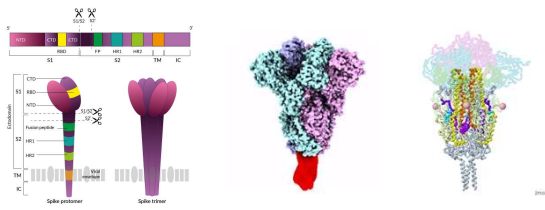
Foggyas et al. Geroscience. 2021 Jan 20:1-11.

Enyhe vagy súlyos COVID-19, ez itt a kérdés



Cleary et al., Br J Pharmacol. 2020;177:4851-4865

SARS-CoV-2 tüske fehérje



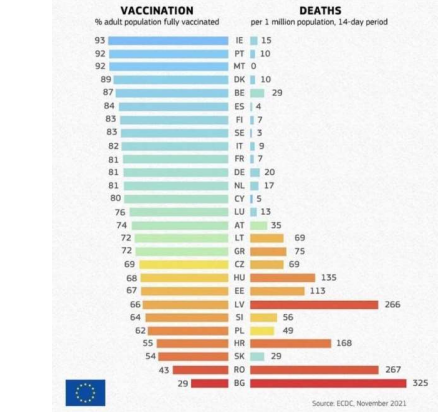
<https://www.invivogen.com/sars2-spike>

Mire tanítanak a mutáns SARS-CoV-2 vírusok?

Variant of Concern (country where first detected)	Total Characteristic Mutations	Mutations in the S gene receptor binding domain	Possible functional changes
B.1.1.7 (United Kingdom)	18	N501Y	<ul style="list-style-type: none"> • More efficient transmission • Reduced antibody binding and immune protection
B.1.351 (South Africa)	8	N501Y, E484K, K417N	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced vaccine efficacy against B.1.351 and P.1
P.1 (Brazil)	21	N501Y, E484K	

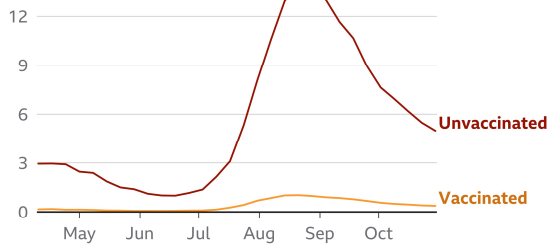
Wanmer Tech Corner February 01, 2021

A COVID vakcináció és a mortalitás közötti kapcsolat



US Covid deaths by vaccination status

Rate of coronavirus deaths per 100,000 people by week



Data from 25 participating health departments

Source: US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 17 Dec