

## CELULE ENDOTELIALE PROGENITOARE (Aspecte conceptuale și aplicative)

Victoria Ivanov, dr. în medicină, cercet. șt. superior,  
Institutul de Cardiologie

Homeostazia vasculară este indispensabilă de funcția și integritatea structurală a endoteliului, regenerarea și reconstrucția adecvată a căruia se impune drept un mecanism natural de prevenire și modulare a aterosclerozei. Până nu demult s-a coroborat conceptul despre posibilitatea realizării acestor procese prin migrația și hiperplazia celulelor endoteliale neafectate adiacente ariilor de alterare a peretelui vascular. Dar, o dată cu decelarea în transplantul renal a celulelor endoteliale derivate din organismul recipientului [1], rata lor, fiind, îndeosebi, apreciabilă în caz de alterare a microcirculației, frontiera viziunii științifice asupra mecanismelor de reendotelizare, angiogeneză și neovascularizare s-a deplasat considerabil. S-a admis în acest sens prezența unui sistem extravascular implicat efectiv în restabilirea alterărilor endoteliale, iar evaluarea lui și influențarea posibilă de stimulare pot contura opțiuni diagnostice și terapeutice importante în cardiologie. Mai mult ca atât, depistarea în peretele vascular a țesutului ectopic, reprezentat de celule mezenchimale stem polipotente [2], a orientat, într-o anumită măsură, cercetările spre sursa de identificare a lor inițială - măduva oaselor (MO).

Studiile axate pe observațiile dinamicii transplantului au evidențiat apariția celulelor mezenchimale stem derivate de MO în sânge, precum și abilitatea lor de a cantona diferite țesuturi structural estropiate, inclusiv peretele vascular. O surpriză a devenit și documentarea faptului sechestrării în sânge a acestor celule de către peretele arterial intact [2], ceea ce confirmă valoarea celui din urmă nu numai ca o destinație a unor celule circulante cu rol regenerator, dar și ca o sursă de elemente celulare ce se vor orienta spre diferite arii vasculare alterate.

Așadar, premisele oportune care au constituit suportul investigațiilor desfășurate în ultimii 5-6 ani în vederea estimării cantitative și calitative a sistemului de protecție și reînnoire a endoteliului vascular au fost demarcate prin: 1) existența unor celule circulante, care au capacitatea de a repara defectul endotelial (*imprimis* grație capacității de proliferație) și 2) originea predilectă a lor fiind MO și chiar însuși peretele vascular.

Întrucât celulele derivate din celulele stem ale MO necesită pentru un proces normal de diferențiere, proliferație și fenotipizare ulterioară parvenirea unor semnale celulare și intercelulare specifice din țesutul-țintă, celulele circulante de origine medulară, care vor adera la epavele endoteliale vasculare și se vor transforma, prin urmare, în endoteliocite mature, au fost definite ca celule endoteliale progenitoare (CEP). Prezența CEP în sângele unui om adult a fost pentru prima dată relatată de către T.Asahara și colab. (1997) [3]. Pornind apriori de la apartenența CEP la vasculogeneza embrionară, autorii au identificat determinantele antigenice respective CD133 (markerul mai imatur) și CD34, precum și markerul vascular VEGFR-2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2*). Cu toate acestea se vehiculează probabilitatea existenței și a markerilor VEGF-3 și FGFR-1 (*Fibroblast Growth Factor Receptor-1*) [4].

Mai târziu M.Reyes și colab. (2002) au demonstrat prezența în MO, recoltată de la subiecți sănătoși celule stem, care în mediu de cultură se diferențiază în CEP sub acțiunea VEGF [5], iar în cazul transplantului de MO în sângele venos periferic al recipientului se constată cantități crescânde de CEP donatoare [6]. Aceste investigații au mai evidențiat unele aspecte importante ale CEP, și anume: 1) activitatea lor proliferativă înaltă în cultură: în timp de 4-6 săptămâni numărul final de celule sporește de peste 1000 ori; 2) procesul de diferențiere și de maturizare este asociat de pierderea markerului progenitor incipient CD133 și de conferirea unor opțiuni fenotipice caracteristice celulelor endoteliale mature: expresia NOsec, VE-caderinei și CD31 (PECAM), capacitatea recrutării din sânge a LDL (ultima, de altfel, poate fi un argument în moderarea situației de reducere a colesterolului sangvin în caz de angiogeneză marcată, e.g. tumori).

Deja primele dovezi relatate în favoarea existenței unui sistem extravascular de control și guvernare a integrității și viabilității endoteliului, componenta de bază fiind reprezentată de CEP circulante, au abordat în consecvență un set de momente principiale: 1) mecanismele sechestrării CEP

în sânge și factorii de reglare; 2) inductorii de bază ai adeziunii, cantonării, migrației, diferențierii și proliferării; 3) devierile cantitative și calitative ale CEP circulante în impactul prin factori de risc cardiovascular și dishomeostazia circulatorie, care pot avea certitudine diagnostică și prognostică; 4) posibilități de modulare a activității funcționale a sistemului CEP cu scop terapeutic.

În totalitatea celulelor mononucleare circulante CEP ar constitui o rată de numai 0,01%, însumând deci un număr absolut de circa 4-6 mii celule/ml sânge [7]. Cu toate acestea, nu sunt încă clare aranjamentele fiziologice de realizare a *clearance*-ului acestor celule, precum și sediul unde se produce metabolizarea CEP circulante „neconsumate”. În mod normal turnover-ul celulelor endoteliale în țesutul vascular neafectat este relativ jos, fiind indicat la această conotație  $t_{1/2} \approx 3$  ani [8]. În același timp, mobilizarea CEP din rezervorul medular (sinusurile capilare) este influențată de un set de factori endogeni și exogeni, printre care a fost cert validat rolul VEGF, nivelul căruia crește semnificativ în injuriile vasculare și se corelează autentic cu numărul CEP circulante, precum și cu numărul celor încorporate în focarul de alterație endotelială [9]. Administrarea VEGF a determinat la șoricelii o mobilizare rapidă a celulelor stem hematopoietice și a CEP, de vreme ce în prezența anticorpilor monoclonali către acest factor vascular de creștere procesul dat a fost atenuat considerabil [9].

La pacienții cu traumă vasculară acută (indusă prin impact hipotermic) nivelul circulant al CEP a urmat în primele 6-12 ore o creștere de circa 50 de ori (redresarea cantitativă a lor constatându-se după 48-72 de ore), aceasta fiind acompaniată de o dinamică corespunzătoare a VEGF [10]. Transferul genei 165 pentru VEGF a indus în organismul uman majorarea semnificativă a numărului CEP circulante [11]. Semnificații funcționale analoage au fost atribuite și altor factori de control angiopoietic: angiopoietina-1, factorul de creștere a fibroblaștilor, factorul placentar de creștere, SCDGF-1 (Stromal Cell Derived Growth Factor-1) etc. [12, 13, 14]. SCDGF-1 este o citochină, care reglează și traficul celulelor stem hematopoietice dintre MO și circulația periferică, fiind conceptual importantă și abilitatea ei de a proteja CEP împotriva acțiunii factorilor de inducție a apoptozei celulare [15]. În genere, rolul universal al SCDGF-1 în homeostazia vasculară poate fi consolidat și grație medierii recrutării de progenitori pentru celulele vasculare musculare netede propice procesului de restabilire a integrității peretelui vasului și respectiv a remodelării vasculare benefice [16].

De menționat că stimulul natural al eritropoiezei, eritropoietina, de asemenea, s-a dovedit a fi un stimulator potent al eliberării de CEP [17]. Astfel, F.Bahlmann și colab. (2003) au raportat despre o triplare a numărului de CEP la pacienții cu afecțiune renală tratați 2-6 săptămâni cu eritropoietină [18]. Administrarea factorului de stimulare a coloniei granulocitare a determinat la oameni o creștere și mai pronunțată a CEP, de circa 5-10 ori [19].

O serie de chemochine cu acțiune atractantă pentru monocite, expresia cărora sporește esențial în leziunile aterosclerotice, pot avea implicație directă în mobilizarea CEP [20], fapt ce poate potența influențele stimulatorii ale VEGF, care, de asemenea, este supraexpresat în aceste condiții patologice [21]. Posibil, chiar și chemochina derivată din cheratinocite participă în controlul activității proceselor de reendotelizare, proliferare și creștere a structurilor vasculare prin intermediul stimulării sistemului de celule progenitoare derivate de MO, inclusiv CEP [22].

Majoritatea factorilor de creștere și citochinele cu abilitate stimulatorie asupra CEP sporesc cantitativ în alterările vasculare (*imprimis* aterosclerotice) asociate de disfuncția celulelor endoteliale și/sau moartea lor. Deci, în paralel cu procesul de lezare a endoteliului și afectarea funcției vasculare (în primul rând, reactivitatea endotelio-dependentă), este amorțată și exacerbarea injuriei aterosclerotice (cu predilecție destabilizarea plăcii aterogene) și crește, astfel, riscul accidentelor vasculare prin activarea metaloproteinazelor [21], care facilitează, în același timp, sechestrarea celulelor hematogene în sânge [23]), prin mobilizarea CEP, reparația vasului, iar în caz de alterare tisulară ireversibilă (e.g. infarctul acut) se declanșează angiogeneza și neovascularizarea.

De menționat în acest context că epavele celulelor endoteliale apoptotice pot deveni niște stimuli apreciabili ai proliferării și diferențierii CEP [24], deoarece injuriile endoteliale deseori se desfășoară prin apoptoză, iar acest aranjament reprezintă un traseu important de semnalizare și stimulare a proceselor de reendotelizare.

Totodată, incidența înaltă a maladiilor cardiovasculare, determinate și asociate de disfuncția endotelială, indică și riscul incompetenței sistemului CEP, sensibilizând, în același timp, interesul real

față de evaluarea complexă (cantitativă și funcțională) a CEP în cadrul diferitelor afecțiuni circulatorii și/sau în impactul factorilor de risc major pentru acestea cu scopul de a demarca anumite valori de ordin diagnostic și prognostic. Studiile clinico-experimentale care s-au derulat în ultimii ani au furnizat date prodigioase în favoarea acestei entități conceptuale.

M.Vasa și colab. (2001) au relatat despre o reducere concludentă a CEP circulante și a capacității lor proliferative la 45 de pacienți cu semne de cardiopatie ischemică (CPI), versus indicii documentați la 15 voluntari sănătoși de aceeași vârstă [25]. Valorile decelate s-au corelat semnificativ cu numărul factorilor de risc: hipertensiune arterială, fumat, antecedente familiale.

Diminuarea semnificativă a CEP a fost urmărită nu numai în angina pectorală stabilă (44 de pacienți), dar și la pacienții (n=33) cu sindromul coronarian acut, devierile cantitative fiind asociate de o incidență mai înaltă a evenimentelor cardiovasculare, estimate prin stratificarea Kaplan-Meier [26]. Analiza multifactorială a evidențiat că numărul CEP poate fi un predictor independent de mare considerație în prognosticul maladiei (HZ [*hazard ratio*] =3,9; p<0,05).

Numărul CEP circulante se anunță a fi un predictor autentic pentru reactivitatea endotelio-dependență cu o semnificație mai concludentă în comparație cu factorii de risc major pentru afecțiunile coronariene, fiind, totodată, corelativ cu scorul de risc Framingham [27].

P.Lambiase și colab. (2004) au semnalat despre o corelație pozitivă strânsă între indicele fluxului coronarian colateral la 30 de pacienți cu afecțiune coronariană severă și numărul de celule CD34+/CD133+ circulante [28]. Mai mult ca atât, numărul de CEP diferențiate în cultură, care au fost preluate de la pacienții cu valoarea jetului coronarian de < 2,5 (*sistem colateral inadecvat*), s-a dovedit a fi cu 70% inferior valorilor apreciate la pacienții cu indicele colateral ce depășește 2,5. Totodată, autorii nu au depistat micșorarea factorilor mitogeni. Aceste evidențe certifică încă o dată rolul crucial al CEP în revascularizarea zonei ischemice și pot modela mai amplu conceptul umoral și celular asupra mecanismelor de inducție a sistemului coronarian colateral la pacienții cu CPI, idee ce se încadrează în datele experimentale ce au demonstrat fortificarea neovascularizării zonei ischemice prin intermediul CEP [29, 30, 31].

Recent, N.Werner și M.Bohm (2005) au raportat despre primele date ale unui trial care a înrolat 500 de pacienți cu CPI documentată angiografic [EPCAD, *Endothelial Progenitor Cells in Patients with Coronary Artery Disease*], în care s-a trasat ca scop studierea numărului și activității funcționale a CEP, precum și corelația acestor indici cu funcția endotelială, eficiența trainingului fizic și a terapiei farmacologice [32]. Este cert că reducerea numărului și a abilității funcționale a CEP în CPI se pot califica ca un predictor de risc al maladiei, deci se impune prin valoare diagnostică și, totodată, prognostică.

Noi, de asemenea, am reușit să demonstrăm pe un lot de 24 de pacienți cu CPI deprecierea numerică a CEP circulante, comparativ cu nivelul acestora la 15 voluntari sănătoși cu vârstă similară, în asociere cu creșterea multiplă a numărului de celule endoteliale apoptotice [33]. În plus, capacitatea de adeziune și proliferativă a CEP în cultura celulară a fost semnificativ diminuată. Ambii indici (cantitativ și calitativ) s-au corelat autentic cu numărul de artere coronariene afectate.

Micșorarea numărului de CEP circulante a fost caracteristică și pentru insuficiența cardiacă, în proporție directă cu severitatea disfuncției cardiace [34, 35], precum și pentru vasculopatii [36], și pentru restenoizarea „*in-stent*” [37].

Diabetul zaharat, o precondiție oportună a maladiilor cardiace, de asemenea, asociază perturbarea sistemului CEP, iar celulele recoltate de la pacienții diabetici se impun printr-o capacitate precară de declanșare a angiogenezei *in vitro* [38, 39]. Cu aceasta se corelează evident și tulburarea reactivității vasculare la pacienții cu diabet [21].

O premisă importantă care interesează funcționarea normală a sistemului de celule progenitoare derivate de MO este vârsta [40, 41, 42], cu avansarea căreia se diminuează eficiența reendotelizării și neovascularizării [43, 44]. Remarcabil că la subiecții tineri cu CPI numărul de CEP după *by-pass* crește, iar la pacienții în senescență acest fenomen nu a fost demonstrat [45].

Într-un studiu experimental J.Edelberg și colab. (2002) au evaluat stimularea procesului de neovascularizare la șoriceii bătrâni, cărora le erau transplantate CEP derivate din MO al șoriceilor tineri [46]. Totodată, modificările exhaustive ale CEP induse de vârstă pot fi amplificate și accelerate

sub acțiunea diferiților factori de risc cardiovascular (dislipidemii, fumat, hipertensiune arterială, hipodinamie etc.) [10, 47].

Așadar, CEP reprezintă o pârghie apreciabilă în remodelarea benefică a disfuncției și alterărilor endoteliale, dar activitatea lor este compromisă în patologia cardiovasculară și impactul diferiților factori de risc pentru homeostazia circulatorie. În același timp, aceste opțiuni deschid noi posibilități terapeutice în sensul modulării proceselor de mobilizare, adeziune, migrație și proliferație a CEP, iar folosirea lor nemijlocită poate deveni un suport pentru medicina regenerativă [48, 49, 50, 51].

Au fost deja realizate câteva mici trialuri care au demonstrat eficiența și perspectiva acestor opțiuni terapeutice [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58]. M.Stamm și colab. (2003) au validat beneficiile administrării celulelor CD133 în zona de infarct miocardic vechi la 6 pacienți cu *by-pass* coronarian, care s-au manifestat prin ameliorarea perfuziei zonei alterate și a funcției ventriculare globale pe o perioadă de supraveghere de 3-9 luni [52].

Rezultate similare s-au obținut și la infuzia intracoronariană a precursorilor medulari mononucleari la pacienții cu infarct miocardic cu o vechime de 5-9 zile [53] sau la 20 de pacienți cu infarct de 4 de zile [54]. În ultimul caz, în paralel cu ameliorarea indicilor funcționali ecocardiografici ai cordului, s-a estimat și creșterea rezervei coronariene, fapt ce denotă restabilirea funcției endoteliale și densificarea rețelei de colaterale. Important conceptual este și detaliul că beneficiul restabilirii funcționale postinfarctice s-a corelat cu capacitatea de migrațiune a CEP [55], sugerând, astfel, importanța stimulării acestei caracteristici și prin alte metode.

Promițătoare sunt rezultatele trialului desfășurat timp de un an (60 de pacienți cu infarct miocardic, randomizați în 2 loturi egale, care au administrat terapie convențională sau combinația ei cu perfuzia intracoronariană a CEP CD34+), publicate recent, ce au certificat îmbunătățirea funcției ventriculului stâng, reducerea volumelor sistolice și diastolice, precum și a zonei de infarct prin terapia celulară [56].

Date similare s-au raportat și la sfârșitul trialului BOOST [57], precum și în studiul clinic-experimental realizat de Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J et al., 2004 [58]. Administrarea transendocardică a celulelor progenitoare mononucleare derivate de MO s-a soldat, de asemenea, cu o dinamică pozitivă a perfuziei ventriculului stâng și reducerea incidenței episoadelor de ischemie la pacienții cu CPI severă [59, 60]. De menționat că în toate aceste cazuri de terapie celulară, efecte adverse cardiace sau extracardiace nu s-au constatat, pentru că s-au utilizat *patern*-uri autoloage, iar celulele utilizate au fost purificate, fapt apreciabil, întrucât utilizarea celulelor medulare integrale a dus la calcificații miocardice profunde [61].

În alte aranjamente, activarea procesului de reendotelizare și neovascularizare în patologia cardiovasculară sau în impactul factorilor de risc se realizează datorită stimulării sistemului CEP prin administrarea statinelor [62, 63, 64, 65] sau citochinelor (VEGF, SCDGF-1, G-CSF) [66, 67, 68, 69]. De menționat în acest context că estrogenii, reprezentând un factor natural de mobilizare a CEP, de asemenea pot fi antrenați cu scop terapeutic [70].

Managementul nonfarmacologic de activare a sistemului CEP este actualmente vizat prin trainingul fizic [71, 72, 73].

În concluzie se poate certifica perspectiva diagnostică, profilactivă și terapeutică a afecțiunilor endoteliale și a sechelelor lor însumate în patologia cardiovasculară prin utilizarea celulelor endoteliale progenitoare.

### Bibliografie selectivă

1. Lagaagi E.L., Cramer-Knijnenburg G.F., Van Kemenade F. et al., *Endothelial cell chimerism after renal transplantation and vascular rejection*. Lancet, 2001, 357: 33-7.
2. Abedin M., Tintut Y., Demer L., *Mesenchymal stem cells and the artery wall*. Circulation research, 2004, 95:671-3.
3. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al., *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. Science, 1997, 275: 964-7.
4. Salven P., Mustjoki S., Alitalo R., *VEGFR-3 and CD 133 identify a population of CD 34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells*. Blood, 2003, 101: 168-72.

5. Reyes M., Dudek A., Jahagirdar B. et al., *Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow*. J Clin Invest, 2002, 109: 337-46.
6. Lin Y., Weisdorf D.J., Solovey A. et al., *Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood*. J Clin Invest, 2000, 105: 71-7.
7. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K. et al., *Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease*. Circulation, 2001, 103: 2885-90.
8. Schwartz S.M., Benditt E.P., *Clustering of replicating cells in aortic endothelium* Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A., 1976, 73(2): 651-3.
9. Hattori K., Dias S., Heissing B. et al., *Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells*. J Exp Med, 2001, 193: 1005-14.
10. Gill M., Dias S., Hattori K. et al., *Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2 and AC133 endothelial precursor cells*. Circulation Research, 2001, 88(2): 167-74.
11. Kalka C., Masuda H., Takahashi T. et al., *Vascular endothelial growth factor 165 gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects*. Circulation Research, 2000, 86: 1198-1202.
12. Szmitko P.E., Fedak P.W.M., Weisel R.D. et al., *Endothelial progenitor cells*. Circulation, 2003, 107: 3093-100.
13. Bahlmann F.H., De Groot K., Spandau J.M. et al., *Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells*. Blood, 2004, 103: 921-6.
14. Urbich C., Dimmeler S., *Endothelial progenitor cells. Characterization and role in vascular biology*. Circulation Research, 2004, 95: 343-5.
15. Yamaguchi J., Kusano K.F., Masuo O. et al., *Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization*. Circulation, 2003, 107: 1322-8.
16. Schober A., Knarren S., Lietz M. et al., *Crucial role of stromal cell-derived factor-1 alpha in neointima formation after vascular injury in apoptosis*. Circulation, 2003, 108: 2491-7.
17. Aicher A., Zeiher A.M., Dimmeler S., *Mobilizing endothelial progenitor cells*. Hypertension, 2005, 45: 321-6.
18. Bahlmann F.H., De Groot K., Duckert T. et al., *Endothelial progenitor cells and differentiation is regulated by erythropoietin*. Kidney, 2003, 64: 1648-52.
19. Peichev M., Naiyer A.J., Pereira D. et al., *Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34+ cells identifies a population of functional endothelial precursors*. Blood, 2000, 95: 952-8.
20. Weber C., Schober A., Zernecke A., *Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 1997-2008.
21. Popovici M., Cobet V., Ivanov V., Todiraş M., Popovici I., *Endoteliul și patologia vasculară*. Chişinău, 2005, 196 p.
22. Liehn E.A., Schober A., Weber C., *Blockade of keratinocyte-derived chemokine inhibits endothelial recovery and enhances plaque formation after arterial injury in apolipoprotein E-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 1891-6.
23. Zammaretti P., Zisch A.H., *Adult endothelial progenitor cells. Renewing vasculature*. IJBCB, 2005, 37: 493-503.
24. Hristov M., Weber C., *Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance*. J Cell Mol Med, 2004, 8(4): 498-508.
25. Vasa M., Fichtlscherer S., Aicher A. et al., *Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease*. Circ Res, 2001, 88: 1-7.
26. Schmidt-Lucke C., Rossig L., Fichtlscherer S. et al., *Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events*. Circulation, 2005, 111: 2981-7.
27. Hill J.M., Zalos G., Halcox et al., *Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk*. N Engl J Med, 2003, 348: 593-600.

28. Lambiase P., Edwards R., Anthopoulos P. et al., *Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support*. *Circulation*, 2004, 109: 2986-92.
29. Murohara T., Ikeda H., Duan J. et al., *Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization*. *J Clin Invest*, 2000, 105: 1527-36.
30. Shintai S., Murohara T., Ikeda H. et al., *Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation*. *Circulation*, 2001, 103: 897-903.
31. Schatteman G.C., Hanlon H.D., Jiao C. et al., *Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice*. *J Clin Invest*, 2000, 106: 571-8.
32. Werner N., Bohm M., *Vascular progenitor cells and atherosclerosis*. *E-Journal*, 2005, 13(36): 1-4.
33. Ivanov Victoria, Popovici M., Costin S. et al., *Altered balance between circulating endothelial progenitor cells and apoptotic endothelial cells in patients with coronary artery disease*. ESC Congress 2005, 3-7 September 2005, in Stocholm, Sweden.
34. Heeschen C., Lehman R., Honold J. et al., *Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear derived from patients with chronic ischemic heart disease*. *Circulation*, 2004, 109: 1615-22.
35. Valgimigli M., Rigolin G.M., Fucili A. et al., *CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure*. *Circulation*, 110: 1209-12.
36. Simper D., Wang S., Deb A. et al., *Endothelial progenitor cells are decreased in blood of cardiac allograft patients with vasculopathy and endothelial cells of non cardiac origin are enriched in transplant atherosclerosis*. *Circulation*, 2003, 107: 143- 9.
37. George J., Herz I., Goldstein E. et al., *Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-sent restenosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: e57- e60.
38. Loomans C.J.M., De Koning E.J.P., Staal F.J.T. et al., *Endothelial progenitor cell dysfunction. A novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type I diabetes*. *Diabetes*, 2004, 53: 195-9.
39. Tepper O.M., Galiano R.D., Capla J.M. et al., *Human endothelial progenitor cells from type II diabetes exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures*. *Circulation*, 2002, 106: 2781-6.
40. Dzau V.J., Gneccchi M., Pacholri A.S., Morello F., *Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases*. *Hypertension*, 2005, 46: 7-16.
41. Rauscher F.M., Goldschmidt-Cleermont P.J., Davis B.H. et al., *Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis*. *Circulation*, 2003, 108: 457-63.
42. Kawamoto A., Gwon H.C., Iwaguro H. et al., *Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia*. *Circulation*, 2001, 103: 634-7.
43. Rivard A., Fabre J.E., Silver M. et al., *Age dependent impairment of angiogenesis*. *Circulation*, 1999, 99: 111-20.
44. Gennario G., Menard C., Michaud S.E. et al., *Age-dependent impairment of reendothelization after arterial injury: role of vascular endothelial growth factor*. *Circulation*, 2003, 107: 230-3.
45. Scheubel R.J., Zorn H., Rolf-Edgar S. et al., *Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. *A AM Col Cardiol*, 2003, 42: 2073-80.
46. Edelberg J.M., Tang L., Hattori K. et al., *Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore aging-impaired cardiac angiogenic function*. *Circ Res*, 2002, 90: e89-e93.
47. Francis S., *Endothelial progenitor cells and coronary artery disease*. *Heart*, 2004, 90: 591-2.
48. Khakoo A., Finkel T., *Endothelial progenitor cells*. *Annual Review of Medicine*, 2005, 56: 79-101.
49. Ingram D.A., Caplice N.M., Yoder M.C., *Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells*. *Blood*, 2005, 106(5): 1625-31.

50. Thum Th., Bauersachs J., *Spotlight on endothelial progenitor cell inhibitors: short review.* *Vascular Medicine*, 2005, 10: 59-64.
51. Rafii S., Lyden D., *Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration.* *Nat Med*, 2003, 9: 702-12.
52. Stamm C., Westphal B., Kleine H.D. et al., *Autologous bone-marrow transplantation for myocardial regeneration.* *Lancet*, 2003, 361: 45-6.
53. Strauer B.E., 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.
54. Assmus B., Schachlinger V., Teupe C. et al., *Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI).* *Circulation*, 2002, 106: 3009-17.
55. Britten M.B., Abolmaali N.D., Assmus B. et al., *Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging.* *Circulation*, 2003, 108: 2212-8.
56. Schachinger V., Assmus B., Britten M.B. et al., *Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI trial.* *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1690-9.
57. Wollert K.C., Meyer G.P., Latz J. et al., *Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial.* *Lancet*, 2004, 364: 141-8.
58. Fernandez-Aviles F., San Roman J.A., Garcia-Frade J. et al., *Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction.* *Circ Res*, 2004, 95: 742-8.
59. Perin E.C., Dohmann H.F.R., Borojevic R. et al., *Transendothelial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure.* *Circulation*, 2003, 107:2294-302.
60. Tse H.F., Kwong Y.L., Chan J.K.F. et al., *Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation.* *Lancet*, 2003, 361: 47-9.
61. Yoon Y.S., Park J.S., Tkebuchava T. et al., *Unexpected severe calcification after transplantation of bone marrow cells in acute myocardial infarction.* *Circulation*, 2004, 109: 3154-7.
62. Landmesser U., Engberding N., Bahlmann F.H. et al., *Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase.* *Circulation*, 2004, 110: 1933-9.
63. Spyridopoulos I., Haendeler J., Ubrich C. et al., *Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells.* *Circulation*, 2004, 110(9): 3136-42.
64. Llevadot J., Murasawa S., Kureishi S. et al., *HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells.* *J Clin Invest*, 2001, 108: 399-405.
65. Walter D.H., Rittig K., Bahlmann F.H. et al., *Statin therapy accelerates reendothelization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells.* *Circulation*, 2002, 105: 3017-24.
66. Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B. et al., *Effect of stromal cell-derived factor 1 on stem cell homing and tissue regeneration in ischemic cardiomyopathy.* *Lancet*, 2003, 362: 697-703.
67. Hiasa K., Ishibashi M., Ohtani K. et al., *Gene transfer of stromal cell-derived factor 1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization.* *Circulation*, 2004, 109: 2454-61.
68. De Falco E., Porcelli D., Torella A.R. et al., *SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells.* *Blood*, 2004, 104: 3348-72.
69. Powell T.M., Paul J.D., Hill J.M. et al., *Granulocyte colony stimulating factor mobilizes*

*functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 1-6.*

70. Strehlow K., Werner N., Berweiler J. et al., *Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. Circulation, 2003, 107: 3059-65.*

71. Laufs U., Werner N., Link A. et al., *Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. Circulation, 2004, 109: 220-6.*

72. Prior B., Yang H., Terjung R., *What makes vessels grow with exercise training? J Appl Physiol, 2004, 97: 1119-28.*

73. Sandri M., Adams V., Gielen S. et al., *Effect of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes. Circulation, 2005, 111: 3391-9.*

### **Rezumat**

Celulele progenitoare derivate de măduva oaselor sunt implicate în procesele de reparație tisulară. În lucrarea prezentă au fost evaluate viziunile contemporane asupra rolului celulelor endoteliale progenitoare în reendotelizare și neovascularizare, precum și oportunitățile de reglare a sechestrării lor în sânge, de aderare la zona alterativă, migrațiune, proliferare și diferențiere. De asemenea, sunt expuse unele posibilități diagnostice ale maladiilor cardiovasculare prin estimarea acestor celule în sânge și cultură, de asemenea și ultimele realizări aplicative în cardiologie.

### **Summary**

Bone marrow derived progenitor cells are implicated in the processes of tissular reparation. In present work are evaluated the contemporary visions upon endothelial progenitor cells in reendothelization and neovascularization as well as the regulatory opportunities of their sequestration into blood, attachment to alterative zone, proliferation and differentiation. Are also emphasized a few diagnostic possibilities of cardiovascular maladies thereby of these cells estimation in blood and culture, and the recent applied realization in cardiology.

## **CORELAȚIA UNOR MARCHERI POLIMORFI AI GENELOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI 1 ȘI A RECEPTORILOR TIP 1 AI ANGIOTENSINEI 2 CU EXTINDEREA PROCESULUI ATEROSCLEROTIC ÎN ARTERELE CORONARIENE**

**Valeriu Istrati**<sup>1</sup>, dr.h. în medicină, prof.univ., **Diana Manea**<sup>1</sup>, dr. în medicină, conf. univ., **Nicolae Barbacar**<sup>2</sup>, dr.h. în biologie, prof.univ., **Oleg Calenici**<sup>3</sup>, dr.h. în medicină, **Ghenadie Calin**<sup>1</sup>, lector univ., **Victor Popescu**<sup>5</sup>, dr. în biologie, **Vladimir Gura**<sup>4</sup>, **Andrei Ichim**<sup>1</sup>, dr. în medicină, conf.univ.,  
USMF „N.Testemițanu”<sup>1</sup>, Institutul de Genetică al AȘ RM<sup>2</sup>, Institutul de Cardiologie<sup>3</sup>,  
Spitalul Clinic Republican<sup>4</sup>, Laboratorul de Genetică al USMF „N.Testemițanu”<sup>5</sup>

Deși în domeniul descifrării mecanismelor patogenetice ale CPI și în tratamentul ei au fost obținute succese incontestabile, totuși incidența acestei maladii în țările cu un nivel înalt de dezvoltare continuă să dețină primul loc printre cauzele mortalității.

Heterogenitatea incidenței CPI este considerabilă în diverse populații, fapt care, în mare măsură, ține de prevalența anumitor factori de risc. Printre factorii de risc nemodificabili predispoziția genetică are o pondere deosebită. Cercetările din ultimii ani în domeniul biologiei și geneticii moleculare au adus argumente majore în favoarea implicării factorilor genetici în patogeniza aterosclerozei. Dintre factorii de risc genetici, cel mai mult au fost studiați polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinei II (ACE) și polimorfismul genetic al receptorilor tip 1 ai angiotensinei II (AT1R).