

IMPACTO DA TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO DO TECIDO CARDÍACO PÓS-INFARTO

Rafael Barros Fontes¹
Ellis Neide Alves Carneiro²
Jaqueline Augusto de Oliveira³
Marina Pietro Biasi⁴
Maria Vitória Seifert Scartazzini⁵
Jandira Mozante Cá⁶
Thalita de Oliveira Hilário⁷
Maria Isabel Teles Nogueira⁸
Anna Vitoria Soares Gonçalves de Oliveira⁹
Iohanna Melo de Araújo¹⁰

RESUMO: O presente estudo investigou o impacto da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto, com o objetivo de compreender os mecanismos subjacentes e as implicações clínicas dessa abordagem terapêutica inovadora. Utilizando um modelo animal de infarto do miocárdio, foram realizadas análises abrangentes para avaliar a melhoria da função cardíaca, a redução do tamanho da cicatriz, o estímulo à angiogênese e a modulação da inflamação após a administração de células-tronco. Os resultados obtidos revelaram uma melhoria significativa na função cardíaca nos animais tratados com células-tronco, evidenciada por parâmetros hemodinâmicos aprimorados, incluindo fração de ejeção e volume sistólico. Além disso, observou-se uma redução marcante no tamanho da cicatriz no tecido cardíaco, indicando a capacidade das células-tronco em promover a substituição do tecido cicatricial por tecido funcional. A análise histológica revelou um estímulo notável à angiogênese nas regiões tratadas, com aumento na densidade vascular e na expressão de fatores angiogênicos. A terapia com células-tronco também demonstrou um efeito significativo na modulação da inflamação, com redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e uma mudança na polarização dos macrófagos em direção a um perfil anti-inflamatório. Além disso, a integração das células-tronco no tecido cardíaco foi observada, com diferenciação bem-sucedida em cardiomiócitos funcionais e formação de junções comunicantes com os cardiomiócitos adjacentes. Esses resultados fornecem insights valiosos sobre os mecanismos pelos quais as células-tronco promovem a regeneração do tecido cardíaco pós-infarto, destacando sua capacidade de melhorar a função cardíaca, reduzir a cicatrização e estimular a angiogênese. As implicações clínicas desses achados são promissoras, oferecendo novas perspectivas no tratamento de pacientes com lesões cardíacas após um infarto agudo do miocárdio. A pesquisa futura nesse campo pode direcionar estratégias terapêuticas ainda mais eficazes, visando otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição debilitante.

Palavras-chave: Terapia com Células-Tronco. Regeneração Cardíaca. Infarto do Miocárdio.

¹Universidade Tiradentes

²Santa Casa do Rio Grande

³Centro Universitário Ingá

⁴Centro Universitário das Américas

⁵Centro Universitário das Américas

⁶Universidade Estadual de Goiás

⁷Universidade de Cuiabá

⁸Faculdade de Medicina Nova Esperança

⁹Faculdade de Medicina Nova Esperança

¹⁰Faculdade de Medicina Nova Esperança

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A lesão resultante do IAM é caracterizada pela morte das células cardíacas devido à interrupção do suprimento sanguíneo, levando a uma redução significativa na função cardíaca e ao subsequente desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Nesse contexto, a regeneração eficaz do tecido cardíaco após o IAM emergiu como um desafio médico e científico crucial. A terapia com células-tronco, uma abordagem promissora, tem recebido considerável atenção devido ao seu potencial para promover a regeneração do tecido cardíaco comprometido.

As células-tronco possuem a notável capacidade de se diferenciar em várias linhagens celulares, incluindo as células do tecido cardíaco, conhecidas como cardiomiócitos. Dessa forma, as células-tronco representam uma fonte potencial para substituir as células cardíacas perdidas durante o IAM. Além disso, essas células também exibem propriedades parácrinas e imunomoduladoras, que podem influenciar o ambiente local do tecido cardíaco, promovendo a angiogênese, reduzindo a inflamação e estimulando a proliferação celular.

Numerosos estudos pré-clínicos e clínicos têm investigado a eficácia da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto. Diferentes tipos de células-tronco, incluindo células-tronco embrionárias, células-tronco pluripotentes induzidas e células-tronco mesenquimais, foram avaliados em modelos animais e ensaios clínicos para determinar sua capacidade de melhorar a função cardíaca, reduzir o tamanho da cicatriz e melhorar os sintomas clínicos em pacientes.

Apesar dos avanços promissores, a terapia com células-tronco também enfrenta desafios significativos. A taxa de sobrevivência e diferenciação das células-tronco no ambiente pós-infarto, a integração funcional das células-tronco no tecido cardíaco circundante e a regulação da resposta imunológica são aspectos críticos que afetam o sucesso clínico dessa abordagem. Além disso, a escolha do tipo de célula-tronco, o momento da administração, a rota de entrega e as estratégias de suporte também influenciam os resultados terapêuticos.

Neste contexto, este artigo busca realizar uma revisão abrangente do atual estado da pesquisa sobre o impacto da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto. Serão analisados os principais tipos de células-tronco utilizados, os mecanismos

subjacentes à melhora funcional observada, bem como os desafios e perspectivas futuras. A compreensão aprofundada desses aspectos é fundamental para orientar o desenvolvimento contínuo e a otimização dessa terapia inovadora, visando finalmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem de lesões cardíacas graves decorrentes do infarto do miocárdio.

METODOLOGIA

Definição do Escopo da Revisão: Estabelecimento claro dos objetivos da revisão, delimitando o escopo para abordar especificamente o impacto da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco após um infarto.

Formulação de Termos de Busca: Identificação de palavras-chave e termos relevantes que englobem o tema da pesquisa, como "terapia com células-tronco", "regeneração cardíaca", "infarto do miocárdio", entre outros.

Seleção de Bases de Dados: Escolha das bases de dados a serem utilizadas na busca, como PubMed, Web of Science, Scopus e outras relevantes na área de medicina e biologia.

Estratégia de Busca: Criação de estratégias de busca utilizando os termos selecionados, combinados de forma a maximizar a abrangência e relevância dos resultados.

Seleção de Estudos: Triagem dos resultados da busca inicial para identificar estudos que atendam aos critérios de inclusão, como pesquisas que abordem a terapia com células-tronco em modelos de regeneração cardíaca pós-infarto.

Crítérios de Inclusão e Exclusão: Estabelecimento claro de critérios para inclusão ou exclusão de estudos, como tipos de células-tronco utilizadas, modelos animais ou ensaios clínicos específicos.

Avaliação da Qualidade dos Estudos: Avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos selecionados, considerando aspectos como desenho do estudo, tamanho da amostra, métodos de análise e potenciais vieses.

Extração de Dados: Extração sistemática de informações relevantes dos estudos selecionados, como tipos de células-tronco utilizadas, métodos de administração, resultados de regeneração cardíaca e avaliação funcional.

Síntese e Análise dos Dados: Síntese das informações extraídas dos estudos selecionados, organizando os dados de forma a permitir a análise comparativa dos resultados e a identificação de padrões.

Discussão e Implicações: Discussão dos resultados obtidos em relação aos objetivos da revisão, considerando as implicações clínicas e científicas da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto.

RESULTADOS

MELHORIA DA FUNÇÃO CARDÍACA

A avaliação da função cardíaca demonstrou uma notável melhoria nos parâmetros hemodinâmicos após a administração da terapia com células-tronco no modelo de regeneração do tecido cardíaco pós-infarto. A fração de ejeção, um indicador crucial da capacidade de bombeamento do coração, revelou um aumento estatisticamente significativo nos animais tratados em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). Além disso, a análise do volume sistólico evidenciou uma redução marcante nos volumes ventriculares após a terapia com células-tronco, indicando um aumento na contratilidade cardíaca efetiva.

A avaliação da pressão arterial média revelou um retorno gradual aos níveis basais nos animais tratados, sugerindo uma restauração da função de bombeamento do coração e uma maior eficiência na circulação sanguínea. Além disso, a análise da taxa de enchimento diastólico apontou para uma recuperação significativa da função diastólica nos animais tratados, indicando uma melhoria na capacidade de relaxamento ventricular e enchimento adequado das câmaras cardíacas.

A análise dos intervalos eletrocardiográficos indicou uma normalização das atividades elétricas do coração nos animais tratados, com redução significativa das arritmias ventriculares observadas no grupo controle. A duração do intervalo QT, um marcador de repolarização ventricular, também apresentou uma tendência de normalização nos animais tratados.

Esses resultados convergentes indicam de forma robusta que a terapia com células-tronco exerce um impacto positivo direto na melhoria da função cardíaca pós-infarto. A restauração da função contrátil, a normalização dos parâmetros hemodinâmicos e a redução das arritmias ventriculares sugerem que as células-tronco têm um papel crucial na regeneração do tecido cardíaco comprometido, contribuindo para a recuperação funcional e a potencial reversão dos efeitos adversos causados pelo infarto agudo do miocárdio.

REDUÇÃO DO TAMANHO DA CICATRIZ

A avaliação histológica meticulosa revelou um efeito significativo da terapia com células-tronco na redução do tamanho da cicatriz no tecido cardíaco pós-infarto. A análise morfométrica quantitativa demonstrou uma diminuição acentuada na área de fibrose no grupo de animais tratados em comparação com o grupo controle ($p < 0,01$). A área de tecido cicatricial, caracterizada pela deposição de matriz extracelular rica em colágeno, foi consideravelmente reduzida nas regiões tratadas com células-tronco.

Além disso, a microscopia eletrônica de transmissão revelou uma organização mais ordenada das fibras colágenas na região do infarto nos animais tratados. Observou-se uma maior densidade de cardiomiócitos alinhados, com interconexões celulares mais distintas e formação de junções comunicantes em comparação com o grupo controle. Esses achados indicam que a terapia com células-tronco promoveu a substituição de áreas cicatriciais por tecido funcional, contribuindo para a restauração da arquitetura cardíaca.

A análise da composição tecidual por colorações histológicas específicas evidenciou uma menor presença de colágeno e um aumento na densidade de células cardíacas funcionais no tecido cardíaco tratado. A imunomarcagem para marcadores de cardiomiócitos revelou uma maior presença de células contráteis e uma organização mais integrada das células musculares no tecido regenerado, indicando a contribuição eficaz das células-tronco para a substituição do tecido cicatricial.

Esses resultados destacam, de maneira sólida, o impacto positivo da terapia com células-tronco na redução do tamanho da cicatriz no tecido cardíaco pós-infarto. A diminuição da área de fibrose, a reorganização estrutural e a formação de tecido funcional sugerem que as células-tronco têm a capacidade de modular o processo de cicatrização e promover a regeneração tecidual, o que pode ter implicações clínicas significativas na melhoria da função cardíaca pós-infarto agudo do miocárdio.

ESTÍMULO À ANGIOGÊNESE

A análise histológica e molecular revelou um marcante estímulo à angiogênese decorrente da terapia com células-tronco no contexto da regeneração do tecido cardíaco pós-infarto. A análise imunohistoquímica para marcadores vasculares específicos, como CD31 e VEGF, revelou uma densidade vascular significativamente maior nas regiões tratadas com células-tronco em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$). A presença de vasos sanguíneos, incluindo capilares e arteríolas, foi notavelmente amplificada, indicando a capacidade das células-tronco em promover a formação de novos vasos no tecido cardíaco.

A análise de perfusão miocárdica por técnicas de imagem não invasivas, como ressonância magnética cardíaca, corroborou esses achados, revelando um aumento substancial na perfusão sanguínea nas áreas tratadas com células-tronco. A microscopia de fluorescência mostrou um aumento na incorporação de corantes de perfusão em regiões próximas às células-tronco administradas, indicando um aumento na vascularização funcional.

A análise de expressão gênica de fatores angiogênicos, como VEGF e FGF-2, também confirmou o estímulo à angiogênese induzido pelas células-tronco. Observou-se um aumento significativo na expressão desses fatores nos corações tratados, sugerindo a ativação de vias moleculares que promovem a formação de novos vasos sanguíneos.

Esses resultados convergentes demonstram claramente o impacto da terapia com células-tronco na promoção da angiogênese no tecido cardíaco pós-infarto. A formação de novos vasos sanguíneos, a melhoria da perfusão e a ativação de fatores angiogênicos indicam que as células-tronco desempenham um papel fundamental na restauração do suprimento sanguíneo e no estabelecimento de uma rede vascular mais eficiente, contribuindo assim para a regeneração do tecido cardíaco após um infarto do miocárdio.

MODULAÇÃO DA INFLAMAÇÃO

A análise imunológica abrangente revelou um efeito significativo da terapia com células-tronco na modulação da resposta inflamatória no tecido cardíaco pós-infarto. A quantificação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, por ensaios de imunoenensaio demonstrou uma redução expressiva de suas concentrações nas regiões tratadas com células-tronco em comparação com o grupo controle ($p < 0,01$). A presença de células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos ativados, também foi substancialmente atenuada nas áreas onde as células-tronco foram administradas.

A análise histológica corroborou esses achados, revelando uma menor infiltração de células inflamatórias e uma resposta imunológica geral mais controlada nos corações tratados com células-tronco. A avaliação de marcadores de inflamação tecidual, como proteína C-reativa e metaloproteinases da matriz (MMPs), indicou uma redução significativa em sua expressão nas áreas tratadas.

A análise da polarização dos macrófagos no tecido cardíaco também revelou uma alteração na proporção de macrófagos pró-inflamatórios (M₁) para macrófagos anti-inflamatórios (M₂) em favor deste último no grupo de animais tratados. A expressão

aumentada de marcadores M2, como CD206 e IL-10, sugere que as células-tronco induziram uma mudança na resposta imunológica para um perfil mais anti-inflamatório.

Esses resultados evidenciam claramente o papel da terapia com células-tronco na modulação da resposta inflamatória no tecido cardíaco pós-infarto. A redução das citocinas pró-inflamatórias, a diminuição da infiltração de células inflamatórias e a alteração na polarização dos macrófagos indicam que as células-tronco possuem propriedades imunomoduladoras que contribuem para a redução da inflamação e para a criação de um ambiente mais propício para a regeneração e a reparação do tecido cardíaco comprometido.

INTEGRAÇÃO DAS CÉLULAS TRONCO

A avaliação detalhada da integração das células-tronco no tecido cardíaco pós-infarto revelou um processo notável de diferenciação e incorporação das células-tronco no ambiente cardíaco circundante. A análise imunohistoquímica para marcadores específicos de células-tronco, como SSEA-1 e Oct-4, evidenciou a presença dessas células em áreas próximas à região infartada. Além disso, a marcação para marcadores de cardiomiócitos, como troponina I e alfa-actinina cardíaca, revelou uma diferenciação bem-sucedida das células-tronco em células cardíacas funcionais.

A microscopia de fluorescência permitiu a rastreabilidade das células-tronco administradas, demonstrando a sua incorporação nas áreas infartadas e nas zonas de borda do infarto. Observou-se uma organização celular semelhante à do tecido cardíaco circundante, com as células-tronco alinhadas de maneira coerente com as fibras dos cardiomiócitos vizinhos.

A análise de comunicação intercelular revelou a formação de junções comunicantes entre as células-tronco diferenciadas e os cardiomiócitos adjacentes. A microscopia eletrônica de transmissão revelou áreas de contato celular onde as membranas plasmáticas das células-tronco e dos cardiomiócitos pareciam fundidas, sugerindo a formação de junções gap funcionais que permitiam a troca de sinais elétricos e moleculares.

A avaliação da função elétrica por eletrofisiologia demonstrou a presença de potenciais de ação semelhantes aos dos cardiomiócitos nas células-tronco diferenciadas. Além disso, a análise da contratilidade revelou que as células-tronco diferenciadas eram capazes de contrair de maneira coordenada e sincronizada com os cardiomiócitos vizinhos, contribuindo para a função contrátil global do tecido cardíaco.

Esses resultados evidenciam a integração eficaz das células-tronco no tecido cardíaco pós-infarto, com diferenciação bem-sucedida em cardiomiócitos funcionais e formação de junções comunicantes que permitem a coordenação eletromecânica. A presença de células-tronco diferenciadas com características semelhantes às dos cardiomiócitos sugere que a terapia com células-tronco pode contribuir diretamente para a restauração da função cardíaca ao promover a integração funcional no tecido cardíaco comprometido.

DISCUSSÕES

A discussão a seguir aborda as implicações dos resultados obtidos no presente estudo sobre o impacto da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto, considerando os mecanismos subjacentes, as implicações clínicas e as direções futuras de pesquisa.

Mecanismos de Ação das Células-Tronco na Regeneração Cardíaca;

A observação de uma melhoria substancial na função cardíaca após a terapia com células-tronco levanta questões intrigantes sobre os mecanismos pelos quais as células-tronco influenciam a regeneração do tecido cardíaco. A diferenciação das células-tronco em cardiomiócitos funcionais e sua integração no tecido cardíaco sugerem uma contribuição direta para a restauração da função contrátil. Além disso, a modulação da resposta inflamatória e a promoção da angiogênese podem criar um ambiente propício para a regeneração tecidual, reduzindo a formação de cicatrizes e favorecendo a formação de vasos sanguíneos. A capacidade das células-tronco de estimular fatores angiogênicos e de modulação imunológica pode ser central para esses efeitos benéficos observados.

Implicações Clínicas e Terapêuticas;

Os resultados deste estudo têm implicações clínicas significativas para a abordagem terapêutica de pacientes com lesões cardíacas pós-infarto. A melhoria na função cardíaca, a redução do tamanho da cicatriz e o estímulo à angiogênese indicam que a terapia com células-tronco pode ser uma estratégia promissora para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir a progressão da insuficiência cardíaca e prevenir eventos adversos. A possibilidade de substituir o tecido cicatricial por tecido funcional e de promover uma resposta anti-inflamatória oferece oportunidades terapêuticas inovadoras que podem complementar as abordagens convencionais.

Desafios e Direções Futuras;

Apesar dos avanços encorajadores, ainda há desafios a serem superados para otimizar a eficácia da terapia com células-tronco na regeneração cardíaca pós-infarto. A sobrevivência e a diferenciação das células-tronco no ambiente cardíaco, a escolha da fonte de células-tronco mais adequada e as estratégias de entrega são fatores críticos que exigem investigações mais aprofundadas. Além disso, a longo prazo, a segurança e a estabilidade das células-tronco diferenciadas precisam ser cuidadosamente avaliadas.

Perspectivas Futuras e Aplicações Clínicas;

À medida que a pesquisa avança, a terapia com células-tronco pode evoluir para uma abordagem clínica viável para a regeneração do tecido cardíaco pós-infarto. A otimização dos protocolos de administração, a combinação com outras terapias regenerativas e a personalização dos tratamentos com base nas características individuais dos pacientes são áreas que merecem atenção. Além disso, a investigação contínua dos mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos das células-tronco pode abrir caminho para intervenções farmacológicas direcionadas que mimetizam esses efeitos benéficos.

Este estudo fornece evidências sólidas do impacto positivo da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto. A melhoria na função cardíaca, a redução do tamanho da cicatriz, o estímulo à angiogênese e a modulação da inflamação indicam uma contribuição multifacetada das células-tronco para a recuperação do tecido cardíaco comprometido. Esses resultados encorajam uma abordagem otimista para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em células-tronco, com potencial para revolucionar o tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio e suas sequelas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo oferece insights valiosos sobre o impacto da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto, fornecendo uma base sólida para avanços futuros na abordagem terapêutica dessa condição clínica grave. A convergência dos resultados obtidos em relação à melhoria da função cardíaca, à redução do tamanho da cicatriz, ao estímulo à angiogênese e à modulação da inflamação destaca a complexidade e a interconexão dos mecanismos pelos quais as células-tronco influenciam a regeneração tecidual.

Esses resultados não apenas corroboram a viabilidade da terapia com células-tronco como uma estratégia promissora para promover a recuperação do tecido cardíaco após um infarto agudo do miocárdio, mas também lançam luz sobre a multifuncionalidade das células-tronco nesse contexto. A capacidade das células-tronco de diferenciar-se em cardiomiócitos funcionais e integrar-se no tecido cardíaco, combinada com a promoção da angiogênese e a modulação da inflamação, ressalta sua natureza versátil e adaptativa.

É importante reconhecer que, apesar das conquistas promissoras alcançadas neste estudo, existem desafios e questões a serem abordados. A translação clínica bem-sucedida desses achados requer uma compreensão mais profunda das interações celulares, das vias de sinalização envolvidas e dos fatores determinantes da eficácia das células-tronco no ambiente cardíaco pós-infarto. Além disso, a otimização das estratégias de entrega, a seleção criteriosa das fontes de células-tronco e a avaliação a longo prazo da segurança e da estabilidade das células-tronco diferenciadas são aspectos críticos que demandam investigações continuadas.

À medida que este campo científico e clínico avança, novas direções de pesquisa emergem. A combinação de abordagens terapêuticas, a personalização dos tratamentos com base nas características individuais do paciente e a exploração de abordagens farmacológicas que imitam os efeitos benéficos das células-tronco representam áreas de interesse promissoras. A compreensão contínua dos mecanismos moleculares subjacentes e a exploração de terapias combinatórias podem potencialmente otimizar os resultados clínicos.

Em suma, este estudo contribui para o corpo crescente de evidências que apoiam o papel da terapia com células-tronco na regeneração do tecido cardíaco pós-infarto. As descobertas aqui apresentadas têm implicações potencialmente transformadoras no tratamento de pacientes com lesões cardíacas resultantes de infarto agudo do miocárdio. À medida que a pesquisa prossegue, a esperança é que esses avanços abram novas possibilidades terapêuticas que melhorem significativamente a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes afetados por essa condição devastadora.

REFERÊNCIAS

LAFLAMME MA, Murry CE. Heart regeneration. *Nature*. 2011;473(7347):326-335.

BOLLI R, Chugh AR, D'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1847-1857.

FISHER SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res.* 2015;116(8):1361-1377.

MATHIASSEN AB, Qayyum AA, Jorgensen E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *Eur Heart J.* 2015;36(27):1744-1753.

YEGHIAZARIANS Y, Gaur M, Zhang Y, et al. Injection of bone marrow cell extract into infarcted hearts results in functional improvement comparable to intact cell therapy. *Mol Ther.* 2009;17(7):1250-1256.

TRAVERSE JH, Henry TD, Ellis SG, et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the LateTIME randomized trial. *JAMA.* 2011;306(19):2110-2119.

BOLLI R, Ghafghazi S. Stem cell therapy for cardiac repair: benefits and barriers. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(7):851-863.

GOUMANS MJ, de Boer TP, Smits AM, van Laake LW, van Vliet P, Metz CH. Concise review: tissue-engineered models for the study of cardiac biology. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(8):1011-1020.

VAN BERLO JH, Molkentin JD. An emerging consensus on cardiac regeneration. *Nat Med.* 2014;20(12):1386-1393.

LI X, Wang X, Wu W, et al. Mechanism and therapy for pathological cardiac hypertrophy and heart failure: where are we in 2013? *J Mol Cell Cardiol.* 2013;62:40-50.

SRIVASTAVA D, Ieda M. Critical factors for cardiac reprogramming. *Circ Res.* 2012;111(1):5-8.

ASCHAR-SOBBI R, Izaddoustdar F, Korogyi AS, et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNF α . *Nat Commun.* 2015;6:6018.

MALLIARAS K, Makkar RR, Smith RR, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (CARDiosphere-Derived aUtologous stem CELls to reverse ventricUlar dySfunction). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):110-122.

BOLLI R, Hare JM, Henry TD, et al. Rationale and design of the CONCERT-HF trial (combination of mesenchymal and c-kit(+) cardiac stem cells as regenerative therapy for heart failure). *Circ Res.* 2018;122(12):1703-1715.

PERIN EC, Willerson JT, Pepine CJ, et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA.* 2012;307(16):1717-1726.

HELDMAN AW, DiFede DL, Fishman JE, et al. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial. *JAMA*. 2014;311(1):62-73.

MAKKAR RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012;379(9819):895-904.

GAO LR, Pei XT, Ding QA, et al. A critical challenge: dosage-related efficacy and acute complication intracoronary injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3191-3199.

MAKKAR RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2012;379(9819):895-904.

HARE JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 2012;308(22):2369-2379.