

BODA ZOLTÁN DR.

DEOEC, II. Belgyógyászati Klinika, Haemostasis Tanszék, Debrecen

ŐSSEJTTERÁPIA: ÚJ, PERSPEKTIVIKUS LEHETŐSÉG A BUERGER-KÓR KEZELÉSÉBEN

DIABETOLOGIA

A „TERÁPIÁS VASCULOGENESIS” FOGALMA AZ UTÓBBI IDŐBEN ÁLTALÁNOSAN ELFOGADOTTÁ VÁLT. AZ ŐSSEJTTERÁPIÁT ÍGÉRTES ÉS PERSPEKTIVIKUS MÓDSZERNEK TARTJÁK A SÚLYOS PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁS ÉRBETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN. JELENLEG NEM ÁLL RENDELKEZÉSRE OLYAN HATÁSOS GYÓGYSZERES KEZELÉSI MÓD, AMELY KÉPES LENNE MEGÁLLÍTANI A SÚLYOS PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁS ÉRBETEGSÉG PROGRESSZIÓJÁT ÉS JAVÍTANI AZ ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANSBAN VAGY A BUERGER-KÓRBAN (TROMBOANGIITIS OBLITERANS) SZENVEDŐ BETEGEK ÁLLAPOTÁT. ÚJABB IRODALMI ADATOK SZERINT AZ AUTOLÓG CSONTVELŐ-EREDETŰ MONONUKLEÁRIS SEJTEKKEL VAGY CD34+ ŐSSEJTEKKEL VÉGZETT TERÁPIA PERSPEKTIVIKUS, SIKERES KEZELÉSI MÓDNAK BIZONYULT SÚLYOS ÉRSZŰKÜLETBEN. AZ ŐSSEJTTERÁPIA KIEMELKEDŐEN JÓ KLINIKAI EREDMÉNYŰ BUERGER-KÓRBAN. THROMBOANGIITIS OBLITERANSBAN AZ ŐSSEJTTERÁPIÁVAL SIKERESEN KEZELT BETEGEK ARÁNYA 80% FÖLÖTTI, A KEZELÉSEL SÚLYOS MELLÉKHATÁST NEM ÉSZLELTEK. A KÖZELI JÖVŐ LEGFONTOSABB FELADATA ELŐREHALADOTT ÉRSZŰKÜLETI MEGBETEGEDÉSEKBE AZ OPTIMÁLIS TERÁPIÁS HATÁSÚ ŐSSEJT TÍPUS MINÉL PONTOSABB JELLEMZÉSE, A KÍVÁNATOS DÓZIS MEGHATÁROZÁSA, S AZ OPTIMÁLIS ALKALMAZÁSMÓD MEGTALÁLÁSA. AZ ŐSSEJTTERÁPIA EGY ÚJ KORSZAKOT NYITHAT A SÚLYOS PERIFÉRIÁS ARTÉRIÁS ÉRBETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A BUERGER-KÓRRA.

Kulcsszavak: Buerger-kór, őssejtterápia

THE CONCEPT OF „THERAPEUTIC VASCULOGENESIS” HAS RECENTLY BECOME GENERALLY ACCEPTED. STEM CELL THERAPY HAS BEEN CONSIDERED AS A PROMISING AND PROSPECTIVE APPROACH TO TREAT IN SEVERE PERIPHERAL ARTERIAL DISORDERS. NO EFFECTIVE DRUGS ARE AVAILABLE TO STOP DISEASE PROGRESSION AND IMPROVE THE CLINICAL STATE OF PATIENTS WITH ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS OR BUERGER’S DISEASE. STEM CELL THERAPY CARRIED OUT BY AUTOLOGOUS BONE MARROW-DERIVED MONONUCLEAR CELLS OR BY ABM-DERIVED CD34+ STEM CELLS WAS PROVED TO BE A PROMISING NEW TREATMENT MODALITY SPECIFICALLY FOR PATIENTS WITH BUERGER’S DISEASE, I.E. THROMBOANGIITIS OBLITERANS. THE RATE OF SUCCESSFULLY TREATED PATIENTS WITH BUERGER’S DISEASE BY STEM CELL THERAPY WAS OVER 80% AND NO ADVERSE EFFECTS WERE RECORDED. THE MISSION OF THE NEAR FUTURE IS TO BETTER CHARACTERIZE THE TYPE AND UNDERSTAND THE FUNCTION OF STEM CELL TYPES WITH THERAPEUTIC POTENTIAL AND TO DETERMINE THE MODE OF ADMINISTRATION AND THE OPTIMAL COMPOSITION AND DOSE OF THE STEM CELL FRACTION TO BE USED AS A THERAPY FOR SEVERE PERIPHERAL ARTERIAL DISORDERS. STEM CELL THERAPY HOLDS PROMISE OF A NEW ERA IN THE TREATMENT OF BUERGER’S DISEASE.

Keywords: Buerger’s disease, stem cell therapy

A Buerger-kór (thromboangiitis obliterans, TAO) az alsó és felső végtag kis- és középnyag artériáinak szegmentális, nem atherosclerotikus talajon kialakuló trombotikus megbetegedése. A betegséget elsőként 1879-ben Von Winiwarter írta le kazuisztikus közleményében. 1908-ban Leo Buerger 11 amputált végtag patológiai feldolgozása során részletes és precíz leírást adott a kórképről, s ennek alapján az jól elkülöníthetővé vált az egyéb vasculitisektől (1). A Buerger-kór Nyugat-Európában ritka, az esetek száma nem több, mint az

összes perifériás artériás érbetegségben szenvedők 0,5-5,0%-a. A TAO Ázsiában sokkal gyakoribb, Indiában az összes érszűkületben szenvedők 45-63%-a, Japánban és Koreában 16-66%-a, Izraelben az askenázi zsidó lakosság körében akár 80%-ot is elérhet (1, 2). Amerikai statisztikai adatok szerint az USA-ban előfordulási gyakorisága 12,6/100.000 lakos. A Buerger-kór oka ismeretlen. Közismert a dohányzás, a nikotin szerepe a betegség előfordulásában és progressziójában. Típusosan a fiatal (20-50 év közötti) erős dohányos férfiak betegsége.

Sokan a szegények betegségének tekintik. A claudicatio és a nyugalmi fájdalom mellett a betegsége különösen jellemző az iszkémiás fekélyképződés, amelyet az esetek 2/3-ában észlelnek. Jellemző a migráló thrombophlebitis is. Autoimmun betegség, thrombophilia, cukorbetegség kizárható. Semmilyen hatásos gyógyszeres kezelés nem ismert, ami növelni tudná a keringő vér mennyiségét a Buerger-kóros végtagban. A jelentős nyugalmi fájdalom, iszkémiás fekélyek és/vagy gangraena megszüntetésének egyetlen lehetséges módja a végtag amputációja.

ŐSZEJTERÁPIA SÚLYOS PAD-BAN

A „terápiás vasculogenesis” az utóbbi években általánosan elfogadottá vált. A frakcionálatlan mononukleáris sejtek vagy a CD34+ haematopoetikus őssejtek alkalmazása új terápiás eljárásként került alkalmazásra előrehaladott PAD-ban. Az őssejtfrakciók regenerációs képességét az endothel progenitor sejteknek (EPS) (3, 4) tulajdonítják, amelyek képesek integrálódni az iszkémiás szövet új ereihez. Vizsgálatok igazolták, hogy a születés utáni fiziológiás és patológiás angiogenezist, vasculogenezist és arteriogenezist is más ős- és progenitor sejtípusok támogatják (6, 7), amelyek a csontvelőben vagy az érfaiban vannak jelen, esetleg a perifériás vérben keringenek (10, 11). Az is ismeretes, hogy a haemopoetikus őssejtek képesek angiogén hatású citokineket (fehérjéket) termelni (vaszkuláris endothel növekedési faktort/VEGF/, fibroblast növekedési faktort/bFGF/). A VEGF fokozza a kollaterálisok képződését, jelentősen növeli az endothel nitrogén-oxid synthase (eNOS) enzim szintézisét és az NO-kibocsátás expresszióját. E faktorok mindegyike egymással szoros kapcsolatban javítja a vérkeringést a beteg végtagban. Az őssejterápiát követő klinikai állapotjavulás leglátványosabb jelei a nyugalmi fájdalom megszűnése, a járástávolság- és a boka-kar index (BKI) szignifikáns növekedése. Ezzel párhuzamosan, a korábban nem-gyógyuló iszkémiás fekélyek tökéletes gyógyulása is bekövetkezik. Az autológ őssejtek és endothel progenitor sejtek kinyerhetők közvetlenül a csontvelőből vagy a perifériás vérből (utóbbi esetben citokin előkezelést követően). Az őssejterápia végezhető dúsított vagy izolált CD34+ haemopoetikus őssejtekkel vagy a teljes mononukleáris sejtfrakció visszaadásával, anélkül, hogy az őssejtek izolálását elvégeznénk. Még nem lezárt kérdés, hogy melyik módszer hatékonyabb. A legtöbb klinikai vizsgálatban autológ csontvelő-eredetű mononukleáris sejteket (ABM-MNC) alkalmaztak, izolált őssejteket (ABM-CD34+) csak egy vizsgálatban használtak, perifériás vérből származó mononukleáris sejteket (APB-MNC) pedig két vizsgálatban (1. táblázat). Nem történt még összeha-

1. TÁBLÁZAT: ŐSZEJTERÁPIA BUERGER-KÓRBAN – FONTOSABB KLINIKAI TANULMÁNYOK (17–25)

TANULMÁNY (FV)	ŐSZEJT TÍPUSA	BETEGSZÁM (VÉGTAG)	KÖVETÉSI IDŐ (HÓNAP)	EREDMÉNY Pos.	SAE
YAMAMOTO (2004)	ABMMNC	2	6	100%	-
ISHIDA (2005)	APBMNC (G-CSF)	5	6	100%	-
IRRERA (2005)	ABMMNC	1	3	100%	-
MIYAMOTO (2006)	ABMMNC	8 (11)	24	74%	36%
DURDU (2006)	ABMMNC	28	6	83%	-
KIM (2006)	TIBIA FEN. (G-CSF)	27 (34)	19	76%	-
KIM (2006)	UMB. MSC	4	1	100%	-
KAJIGUCHI (2007)	ABMMNC	3	1	100%	-
BODA (2008)	ABMCD34+	6 (7)	24	100%	-

ÖSSZESEN: 84 BETEG (95 VÉGTAG).

(ABMMNC AUTOLOG CSONTVELŐ-EREDETŰ MONONUCLEARIS SEJT, APBMNC AUTOLOG PERIFÉRIÁS VÉR-EREDETŰ MONONUCLEARIS SEJT, TIBIA FEN. TIBIA FENESTRATIO, G-CSF GRANULOCYTA COLONIA STIMULÁLÓ FAKTOR, UMB. MSC UMBILICALIS MESENCHYMALIS ŐSZEJT, ABMCD34+ AUTOLOG CSONTVELŐ-EREDETŰ CD34+ ŐSZEJT, SAE SÚLYOS MELLÉKHATÁS).

sonlító vizsgálat Buerger-kórban az izolált CD34+ őssejtek, az autológ csontvelő-eredetű vagy a perifériás mononukleáris sejtek hatékonyságára vonatkozóan. Korábbi eredmények a CD34+CD133+VEGFR2+ sejtípus endotel progenitor sejtékként azonosították, ám az újabb vizsgálatok kimutatták, hogy ez a sejtípus nem rendelkezik érképző képességgel, míg a CD34+CD45-VEGFR2+ sejtek képesek endotel progenitor sejtek létrehozására (12, 13). Az is ismeretes, hogy a CD34+ progenitor sejtek aránya nem haladja meg a kinyert autológ mononukleáris sejtfrakció 1-2%-át (14). Az angiogén képességgel rendelkező sejtek további forrásaként jöhetnek számításba a mezenchimális őssejtek, amelyek különféle szövetekből, pl. zsírszövetből nyerhetők (15).

ŐSZEJTEKSEL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI PAD-BAN

ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS (ASO)

Elsőként *Tateishi-Yuyama* és munkatársai 2002-ben közölték randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatuk eredményeit súlyos PAD-ban szenvedő betegek őssejterápiájáról („TACT Study”). A klinikai vizsgálat egyik ágán 25 féloldali végtagi iszkémiában szenvedő beteg volt. Ezeket a betegeket csontvelő-eredetű mononukleáris sejtekkel kezelték, amit intramuszkuláris injekciók formájában az iszkémiás végtagba juttattak, miközben az ellenoldali végtagba placebót adtak. Vizs-

gólataikat tovább folytatva a betegek egyik csoportját csontvelő-eredetű mononukleáris sejtekkel kezelték, míg a másik csoport perifériás vér eredetű mononukleáris őssejteket kapott. A betegek nyugalmi fájdalomtól és nem gyógyuló fekélyektől szenvedtek, és a boka-kar indexük (BKI) 0,6 alatti volt. A TACT-vizsgálat („Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation”) eredményei szignifikáns javulást mutattak az autológ csontvelő-eredetű mononukleáris sejtekkel kezelt betegekben, szemben a perifériás vér eredetű mononukleáris sejtekkel kezelt betegekhez képest. A klinikai javulás szignifikánsnak és tartósnak (6 hónappal a kezelés után) bizonyult. Mellékhatást nem észleltek. A TACT-vizsgálat eredménye nagyobb angiogén hatást bizonyított a csontvelő-eredetű őssejteknek (16).

THROMBOANGIITIS OBLITERANS (TAO)

Kilenc közleményben (17–25) 84 beteg Buerger-kóros beteg (95 végtagjának) őssejterápiájáról számoltak be eddig (1. táblázat). Az egyik közelmúltban publikált közleményben 28 Buerger-kóros beteg autológ csontvelő-eredetű mononukleáris őssejtekkel történő kezelésének eredményeiről olvashattunk (21). Hat hónappal az őssejterápiát követően jelentős javulást észleltek a nyugalmi fájdalomban, a járástávolságban, a BKI-ben és a betegek életminőségében is. Egyetlen betegük lábujját kellett amputálni. A betegek 83%-ában az iszkémiás fekélyek meggyógyultak. A kezelés után 6

hónappal angiográfiával az esetek 78,5%-ában tudtak javulást kimutatni. A kilenc cikkből mindössze egy számolt be súlyos adverz reakcióról (20). Miyamoto és munkatársai nyolc Buerger-kóros beteg 11 alsó végtagját kezelték. Az iszkémiás fekélyek 88%-a meggyógyult. Egy 30 éves férfi 20 hó-

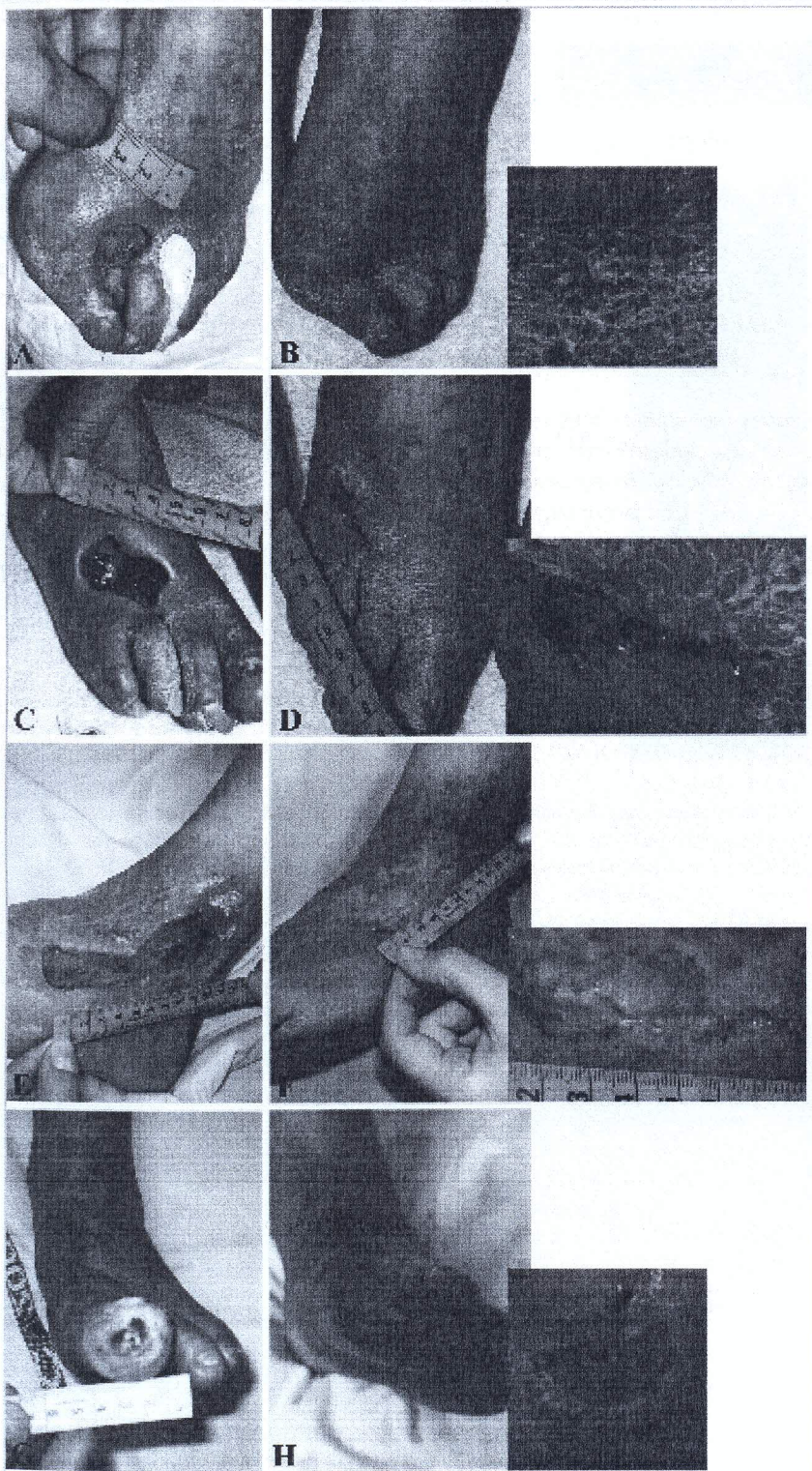
nappal az összejtterápiát követően váratlanul meghalt. Miután boncolás nem történt, nem lehet közvetlen összefüggést igazolni a hirtelen halál és az összejtterápia között. Két másik beteg esetében 4 és 8 hónappal az összejtterápia után a klinikai állapot romlását észlelték. Egyetlen más közle-

mény sem számolt be súlyos adverz reakcióról. Magunk hat Buerger-kóros beteg, hét alsó végtagjában alkalmaztunk autológ csontvelő-eredetű összejtterápiát (25, 26, 27). A beavatkozást követően 24 hónappal sem észleltünk semmilyen súlyos komplikációt.

1. ÁBRA: AZ ABMCD34+ ÖSZEJTTERÁPIA HATÁSA A „NEM-GYÓGYULÓ” ISZKÉMIÁS FEKÉLYEKRE BUERGER-KÓRBAN (HÁROM BETEG, NÉGY VÉGTAG).

A, C, E, G: ABMCD34+ TERÁPIA ELŐTT;

B, D, F, H: 24 HÓNAPPAL AZ ABMCD34+ TERÁPIA UTÁN



AZ AUTOLÓG CSONTVELŐ-EREDETŰ CD34+ KEZELÉS HATÁSA A BUERGER-KÓROS BETEGEK ÁLLAPOTÁRA

Eddig hat súlyos Buerger-kóros beteg hét alsó végtagját kezeltük autológ csontvelő-eredetű CD34+ őssejtekkel (25, 26, 27). A betegek átlagéletkora 43 év volt (25-59 év). A betegek klinikai stádiuma valamennyi esetben Fontaine IIIb-IVa/Rutherford 4-5 stádiumnak felelt meg. Az összejtterápiát minden beteg esetében a panaszosabb végtagon végeztük el. Az összejtterápiát követően 3-, 6-, 9- és 12 hónappal a nyugalmi fájdalom fokozatosan szűnt meg a kezelt végtagban, a járástávolság szignifikánsan nőtt (36 m versus 440 m). Az összejtterápia előtt a BKL <0,5 volt (átlag 0,41) valamennyi kezelt beteg esetében, ugyanakkor 3, 6, 9, és 12 hónappal az összejtterápiát követően az átlag BKL folyamatosan emelkedett (0,64-, 0,76-, 0,78- illetve 0,81-re). A betegeket 24 hónapig követtük, és ez idő alatt nem észleltünk súlyos adverz reakciót. Valamennyi kezelt beteg egybehangzóan állította, hogy az összejtterápia után a kezelt végtag állapota lényegesen jobb lett, mint a kezeletlené.

AZ AUTOLÓG CSONTVELŐ-EREDETŰ CD34+ KEZELÉS HATÁSA BUERGER-KÓROS BETEGEK NEM-GYÓGYULÓ ISZKÉMIÁS FEKÉLYEIRE

A hét (évek óta nem gyógyuló) iszkémiás fekélyből öt meggyógyult, egy pedig sokkal kisebb lett. Egy beteg esetében nem következett be jelentős változás a lábujján levő iszkémiás fekély állapotában (ennél a betegnél azonban a radiológiai vizsgálat osteomyelitist igazolt). A nagy kiterjedésű iszkémiás fekélyek gyógyulási hajlama az összejtterápiát követően három hónappal vált nyilvánvalóvá, de a teljes gyógyulás 6-12 hónapot is igénybe vett. Az összejtterápia tehát egy lassú,

de egyetlen és tartós regenerációs folyamatot indított el a beteg végtagban. Klinikai javulás csak az őssejtekkel kezelt oldalon volt megfigyelhető, az ellenoldali végtag állapota változatlan maradt vagy éppen romlott. Ezek az eredmények alátámasztják azt a feltevésünket, hogy az őssejtterápia PAD-ban mindig lokális hatású (25, 26, 27), általános értágító hatásról nem beszélhetünk. Az 1. ábra három előrehaladott Buerger-kórban szenvedő beteg négy végtagját mutatja az ABMCD34+ kezelés előtt és után.

ŐSSEJTTERÁPIA BUERGER-KÓRBAN – NYITOTT KÉRDÉSEK

A nagyon biztató klinikai eredmények ellenére még mindig erősen vitatott, hogy melyik őssejtet vagy progenitor sejtet tekinthetjük optimálisnak az előrehaladott Buerger-kór kezelésekor. A rendelkezésre álló klinikai eredmények alapján úgy tűnik, hogy nagy számú autológ csontvelő-eredetű mononukleáris sejtekkel ugyanolyan jó klinikai eredmény érhető el, mint a kis számú izolált CD34+ őssejtekkel. A nagyszámú csontvelő-eredetű őssejt visszaadásakor nagy mennyiségű fe-

hérje (citokin) kerül a beteg végtag izomzatába és a paracrin reakciónak biztos szerepe van a szövetregenerációban, például az iszkémiás fekélyek gyógyulásában. A publikációkban az alkalmazott sejtszámok azonban 10^6 - 10^8 őssejt között váltakoznak, ami azt jelzi, hogy az őssejtterápia optimális dózisének sem ismerjük még pontosan. Legtöbb közlemény arról számol be, hogy az őssejtet intramuszkuláris injekció formájában adták vissza a betegeknek, bár intraartériás alkalmazást is kipróbálták már. Tehát előrehaladott Buerger-kórban végzett őssejtterápia esetén az őssejt vagy progenitor sejt pontos típusa, az alkalmazandó őssejt dózisa és az optimális alkalmazási mód még nyitott kérdések.

ŐSSEJTTERÁPIA BUERGER-KÓRBAN – PERSPEKTÍVÁK

Az eddig összegyűlt, már nem kisszámú klinikai adatok azt bizonyítják, hogy az autológ őssejtterápia alkalmazása TAO-ban biztonságos. Az őssejtterápia hatása tartós és lokális, csak az őssejtekkel kezelt végtag mutatott klinikai javulást, míg az ellenol-

dali végtagon nem érvényesült a hatás. Ezek az adatok azt bizonyítják, hogy a kedvező klinikai hatás sem placebo effektussal, sem egyéb tényezővel, például a dohányzás elhagyásával nem magyarázható.

A hosszan tartó klinikai hatás és az elnyújtott gyógyulási folyamat alapján feltételezzük, hogy az autológ csontvelő-eredetű CD34+ sejtek komplex szabályozó mechanizmusokat indítanak be a lokális és transzplantált sejtek együttműködése révén, amelyek képesek a lokális egyensúlyt egy tartós és progresszív gyógyulás irányába bilenteni.

A jövőben ezen folyamatok főbb sejt- és molekuláris szintű elemeinek azonosítása, a szabályozó pályák jellemzése, pontos leírása eredményeként optimalizált, sőt akár személyre szabott módszereket kaphatunk a Buerger-kór őssejtterápiájához.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző hálás köszönetét fejezi ki Kosztonyák Katalinnak a közlemény megírásához nyújtott technikai segítségért.

Az ETT által támogatott téma (ETT 232/2006).

IRODALOM

- Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343: 864–869.
- Lie JT. The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 153–159.
- Asahara T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964–967.
- Asahara T, Takahashi T, Kalka C, et al. *Circ Res* 1999; 85: 221–228.
- Shintani S, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2776–2779.
- Takayuki, et al. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: 572–79.
- Kong D, et al. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries. *Circulation* 2004; 110: 2039–2046.
- Asahara T, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999; 18: 3964–3972.
- Ergün S, et al. Potential implications of vascular wall resident endothelial progenitor cells. *Thromb Haemost* 2007; 98: 930–939.
- Shi Q, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92: 362–367.
- Aicher A, et al. Nonbone marrow-derived circulating progenitor cells contribute to postnatal neovascularization following tissue ischemia. *Circ Res* 2007; 100: 581–589.
- Case J, et al. Human CD34+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors. *Exp Hematol* 2007; 35: 1109–18.
- Timmermans F, et al. Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133+ cells or CD45+ hematopoietic precursors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1572–79.
- Kolvenbach R KC, et al. Stem cell use in critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg* 2007; 48: 39.
- Lachmann N, Nikol S. Therapeutic angiogenesis for peripheral artery disease: stem cell therapy. *VASA* 2007; 36: 241–251.
- Tateishi-Yuyama E, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427–435.
- Yamamoto K, et al. Molecular evaluation of endothelial progenitor cells in patients with ischemic limbs: therapeutic effect by stem cell transplantation. *Amer Heart Assoc* 2004; 24: 192–196.
- Ishida A, et al. Autologous peripheral blood mononuclear cell implantation for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia. *Circ J* 2005; 69: 1260–65.
- Irreza G, et al. Therapeutic angiogenesis after infusion of bone marrow mononuclear cells for Buerger's disease: case report. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 592.
- Miyamoto K, et al. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation* 2006; 114: 2679–2684.
- Durdu S, et al. Autologous none-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangiitis obliterans. *J Vasc Surg* 2006; 44: 732–39.
- Kim DI, et al. Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell transplantation for Buerger's disease. *Stem Cells* 2006; 24: 1194–1200.
- Kim SW, et al. Successful stem cell therapy using umbilical cord blood-derived multi-potent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease animal model. *Stem Cells* 2006; 24: 1620–1626.
- Kajiguchi M, et al. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circulation J* 2007; 71: 196–201.
- Boda Z, et al. Stem cell therapy: a promising and prospective approach in the treatment of patients with severe Buerger's disease. *Clin Appl Thromb/Hemost*. 10.1177/1076029608319882 (2008).
- Boda Z, et al. Autológ csontvelői őssejtterápia eredménye előrehaladott perifériás artériás érbetegségben. *Orv Hetil* 2008; 149: 531–540.
- Boda Z. Őssejtterápia: új lehetőség az előrehaladott perifériás artériás érbetegség kezelésében. *LAM* 2008; 18: 479–482.