

## **POSITION PAPER: LA TERAPIA CELLULARE CARDIACA IN ITALIA**

<sup>1</sup>Giulio Pompilio, <sup>2</sup>Giuseppe Ambrosio, <sup>3</sup>Carlo Briguori, <sup>4</sup>Marco Canepa, <sup>5</sup>Sebastiano Marra  
e <sup>6</sup>Maurizio C Capogrossi

<sup>1</sup>Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare, Centro Cardiologico Monzino IRCCS e Università degli Studi, Milano; <sup>2</sup>S.C. di Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università degli Studi e Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia; <sup>3</sup>Cardiologia Interventistica, Dipartimento di Cardiologia, Clinica Mediterranea, Napoli; <sup>4</sup>U.O. di Cardiologia, A.O. Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure; <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Centro di ricerca di Medicina Sperimentale, Università degli studi di Torino; <sup>6</sup>Laboratorio di Patologia Vascolare, Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS, Roma; *ed il Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia*

### ***Indirizzo per corrispondenza:***

Giulio Pompilio MD PhD  
Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare  
Centro Cardiologico Monzino IRCCS,  
Via Parea 4, 20138 Milano, Italy  
Tel: +390258002562  
Fax: +390258011194  
e-mail: [giulio.pompilio@ccfm.it](mailto:giulio.pompilio@ccfm.it)

## PREMESSA

Lo sviluppo di sperimentazioni cliniche di terapia cellulare cardiaca (TCC) trova dimostrazione nell'importante numero di pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi anni riguardanti questo campo della ricerca biomedica. All'aprile 2007, più di 240 lavori scientifici sono reperibili su Pubmed alla voce "*stem cell and heart and clinical trial*".

Numerosi studi clinici sono attualmente in corso o in pianificazione in tutto il mondo ed in particolare in Europa <sup>1</sup> e vi è un diffuso interesse nei confronti di questo nuovo approccio terapeutico alle malattie cardiovascolari che, pur suscitando molte attese e speranze, rimane ancora oggi confinato al campo sperimentale, in attesa di una chiara e condivisa dimostrazione della sua efficacia clinica.

Malgrado i risultati contrastanti di recenti esperienze cliniche controllate <sup>2,3</sup> e della non ancora definitiva risposta al quesito sicurezza riguardo al trattamento con cellule staminali/progenitrici <sup>4</sup> o con citochine <sup>5,6</sup>, la ricerca clinica sulla TCC procede oggi con un andamento magmatico. Il passaggio dalla ricerca sul modello animale alla sperimentazione sull'uomo si è svolto in tempi molto rapidi; questo percorso traslazionale da alcuni è stato giudicato come non sempre rigoroso e consequenziale. Di fronte alle critiche di eccessiva disinvoltura nel passaggio dal laboratorio al letto del paziente <sup>7-9</sup>, i ricercatori impegnati negli studi clinici sulla TCC rispondono che, malgrado non siano noti in dettaglio i meccanismi d'azione dei prodotti cellulari responsabili dei benefici dimostrati <sup>10</sup>, ritengono incoraggianti i risultati di sicurezza ed efficacia finora raggiunti <sup>11,12</sup>.

In questo contesto si inserisce il lavoro del Gruppo di Studio (GdS) della Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) sulla Terapia Cellulare Cardiaca, istituito recentemente dal Consiglio Direttivo della FIC su richiesta di alcuni cardiologi e cardiocirurghi appartenenti all'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ed alla Società Italiana di Cardiologia (SIC). Nella Tabella 1 vengono indicati gli attuali componenti ed i relativi incarichi come da approvazione del Consiglio Direttivo della FIC in data 12 marzo 2007.

<b>Coordinatore</b>	- dott. Giulio Pompilio	<b>Componenti</b>	- prof. Giuseppe Ambrosio
<b>Segretario</b>	- dott. Marco Canepa		- dott. Carlo Briguori
<b>Tesoriere</b>	- prof. Annalisa Angelici		- dott. Francesco Chiarella
<b>Nucleo Direttivo</b>	- dott. Felice Achilli		- dott. Stefano De Servi
	- prof. Carlo Beltrami		- prof. Roberto Ferrari
	- dott. Maurizio C. Capogrossi		- prof. Ciro Indolfi
	- prof. Filippo Crea		- dott. Roberto Latini
	- prof. Luigi Martinelli		- dott. Sebastiano Marra
	- prof. Federico Quaini		- dott. Eugenio Quaini
			- dott. Paolo Scacciatella
			- dott. Marco Valgimigli

*Tabella 1. Componenti del Gruppo di Studio di Terapia Cellulare Cardiaca della Federazione Italiana di Cardiologia*

In questo documento di consenso il GdS intende focalizzare l'attenzione su alcune problematiche ritenute fondamentali per i futuri sviluppi della ricerca clinica sulla TCC nel nostro Paese. Nella prima parte il documento esamina lo stato degli studi clinici di TCC in Italia; nella seconda parte affronta il problema della normativa italiana vigente in materia di sperimentazione clinica con cellule staminali/progenitrici e delle autorizzazioni necessarie per la produzione secondo le regole della *good manufacturing practice* (GMP); infine si esprime sulle problematiche inerenti le risorse economiche disponibili per lo svolgimento di studi clinici indipendenti di TCC.

### **1. Studi clinici di terapia cellulare cardiaca in Italia.**

Il documento di consenso della Task Force della Società Europea di Cardiologia (ESC) sull'investigazione clinica con cellule staminali adulte autologhe <sup>13</sup> sottolinea espressamente come siano da *“evitare piccoli studi non controllati perché non sembrano in grado di aggiungere niente di nuovo a questo campo della ricerca”*. Una recente indagine <sup>1</sup> mette in evidenza le varie esperienze cliniche di TCC completate in Europa e sottolinea come in alcuni Paesi avanzati siano stati pianificati studi clinici multicentrici a carattere nazionale (ad esempio in Germania, Austria, Svizzera ed Olanda). Per contro nel nostro Paese sembra prevalere una tipologia differente di studi clinici, condotti spesso da

un singolo Centro con inevitabile limitata capacità di arruolamento e, di conseguenza, possibile scarso peso scientifico.

Si è detto che nella comunità cardiologica vi è una corrente di pensiero che giudica prematura l'organizzazione di costosi trials multicentrici in un settore ove i risultati ottenuti sono controversi e molte questioni debbono essere sviscerate dalla ricerca di base. D'altra parte, appare evidente dalla odierna lettura che gli end-points surrogati non possono totalmente sostituire le analisi di mortalità e morbilità su popolazioni di pazienti a rischio.

Da questo punto di vista, non crediamo esista una risposta definitiva al quesito sull'opportunità di procedere alla pianificazione di nuove esperienze cliniche multicentriche di TCC. La realtà fattiva è che in alcune nazioni europee la ricerca clinica sulla TCC sta procedendo molto rapidamente e sembra opportuno sottolineare che se anche in Italia, come indicato in un recente editoriale dell'*European Heart Journal*<sup>14</sup>, si voglia sviluppare un ricerca clinica di eccellenza in questo settore, questa debba essere coordinata, multicentrica e con endpoints rilevanti, piuttosto che monocentrica ed isolata.

### ***Posizione del GdS.***

Il GdS ritiene necessaria la creazione di una rete nazionale di Centri di Eccellenza con adeguate competenze in materia, che agiscano sinergicamente al fine di: i) evitare la proliferazione di piccoli studi clinici che, secondo quanto espresso nel documento della Task Force dell'ESC, poco possono aggiungere alle conoscenze attualmente acquisite in letteratura; ii) evitare una controproducente sovrapposizione di competenze a favore di una proficua collaborazione tra Centri con specifici *know-how* nel settore; iii) evitare la dispersione di risorse economiche in esperienze cliniche di poco significato, in un campo dove è evidente la difficoltà nel reperire finanziamenti. Caratteristiche distintive dei Centri di Eccellenza impegnati nella ricerca sulla TCC dovrebbero essere: i) un buon background scientifico, con esperti dedicati alla ricerca clinica e/o preclinica sulla TCC o con particolari competenze cardiologiche, cardiocirurgiche o ematologiche; ii) competenza in ricerca di base, clinica e soprattutto traslazionale; iii) un alto volume assistenziale, al fine di permettere una rigorosa selezione dei pazienti da sottoporre al trattamento; iiiii) adeguate tecnologie di supporto per l'analisi degli effetti e dei risultati ottenuti (ad esempio risonanza magnetica cardiaca); iiiiii) officine autorizzate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la produzione e manipolazione di prodotti per terapia cellulare.

Gli studi clinici di fase I pongono il fondamentale quesito sull'opportunità di sperimentare il nuovo trattamento su una determinata popolazione di volontari. Il Decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 2001 n. 439 al comma 2 dell'articolo 2 informa che gli studi clinici di fase I *“possono essere eseguiti sull'uomo volontario malato nel caso di prodotti farmaceutici per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossicità o che presentano rischi non accettabili nei volontari”*. Per quanto riguarda le sperimentazioni con cellule staminali/progenitrici sembra scontato quanto sottolineato nelle Linee Guida 2004 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS): *“l'uso di prodotti per terapia cellulare in volontari sani per un classico studio di sicurezza di fase I non sembra avere alcuna giustificazione scientifica o etica”*. Accertata l'opportunità di testare questo nuovo tipo di trattamento in pazienti malati, resta da definire quale sia il malato e quindi la patologia in cui sia eticamente lecito e scientificamente appropriato realizzare tali sperimentazioni. Nella comunità scientifica internazionale è opinione diffusa che *“l'attenzione dovrebbe ricadere sulle popolazioni a rischio”* <sup>15,16</sup>.

### ***Posizione del GdS.***

Il GdS ritiene che *future sperimentazioni cliniche di TCC debbano focalizzarsi su popolazioni di pazienti che con gli attuali provvedimenti terapeutici siano refrattari ai trattamenti convenzionali o soffrano ciò nonostante di prognosi insoddisfacente quoad vitam e/o valitudinem*. Il GdS, attraverso una commissione dedicata, si propone di contribuire a sottolineare quali particolari pazienti e patologie potrebbero rappresentare i candidati ideali per prossimi studi clinici di TCC; intende inoltre esplorare quali argomenti in letteratura siano meritevoli di ulteriori approfondimenti e ricerche, al fine di contribuire a disegnare eventuali trials clinici multicentrici italiani nel settore.

## ***2. Quadro normativo.***

Lo sviluppo delle conoscenze in campo biomedico ha reso necessaria la stesura e l'attuazione di normative per la regolamentazione della ricerca scientifica e tecnologica, particolarmente per quanto riguarda la sperimentazione clinica su esseri umani; a partire dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964 la ricerca biomedica è stata regolamentata da leggi nazionali e sovranazionali, più o meno specifiche, al fine di garantire la salute e la sicurezza dei cittadini sottoposti all'impiego di nuovi prodotti terapeutici. Tuttavia nella società moderna il progresso della ricerca scientifica e tecnologica “supera” spesso le

politiche legislative e regolatorie. Poiché la legislazione dipende da una serie di dinamiche sociali, politiche e culturali che solitamente ne rallentano il normale processo, accade che scienza e normativa non vadano di pari passo, giungendo la seconda in ritardo rispetto alla prima. Oppure la varietà e complessità delle nuove scoperte porta il legislatore – talvolta non esperto in materia – a produrre una regolamentazione vasta e complessa, difficile da comprendere per lo sperimentatore. Così la sperimentazione clinica rischia di trovarsi in due situazioni del tutto opposte: l'assenza o l'eccesso di normativa.

Dopo i primi trapianti di midollo osseo compiuti con successo negli anni '50-'60<sup>17-19</sup>, l'impiego di cellule staminali in ambito clinico ha avuto un rapido incremento negli ultimi decenni e le recenti acquisizioni circa le possibili applicazioni in pazienti con patologie cardiovascolari hanno portato alla pianificazione ed al completamento di numerosi e talora ampi studi clinici controllati<sup>2,3</sup>. Tutto ciò è stato accompagnato da un altrettanto rapido - seppur tardivo - sviluppo della legislazione in materia, che tuttavia si è rivelata essere molto difforme da continente a continente<sup>20,21</sup> e da nazione a nazione. Il grande numero di pazienti trattati con TCC dal 2001 in Germania (più di 1000) dimostra come le normative di riferimento europee (in particolare le Direttive Europee 2001/20/CE e 2004/23/CE) siano state recepite diversamente nei vari Paesi membri, a volte in modo più restrittivo, altre volte in modo più permissivo. In Italia è certamente prevalsa una linea legislativa limitativa e rigorosa (che potremmo sintetizzare in "cellule come farmaci"). Le Linee Guida 2004 dell'ISS definiscono infatti come "*Prodotto per Terapia Cellulare*" (PTC) "*ogni preparazione che venga somministrata ad un essere umano con finalità analoghe ai medicinali ... e che contenga cellule vive o parti complesse di esse, sia che queste siano somministrate da sole o insieme a matrici/involucri di origine sintetica o biologica*" e come "*uso non omologo*" la "*somministrazione di popolazioni cellulari anche se minimamente manipolate in siti dove normalmente non sono presenti, o per svolgere una funzione che normalmente non hanno*". Intendono infine per "*manipolazione minima*" la "*procedura che non alteri le caratteristiche genetiche, fisiologiche o biologiche del tessuto/organo trattato*" e forniscono l'algoritmo mostrato in Tabella 2 per l'identificazione di un PTC.

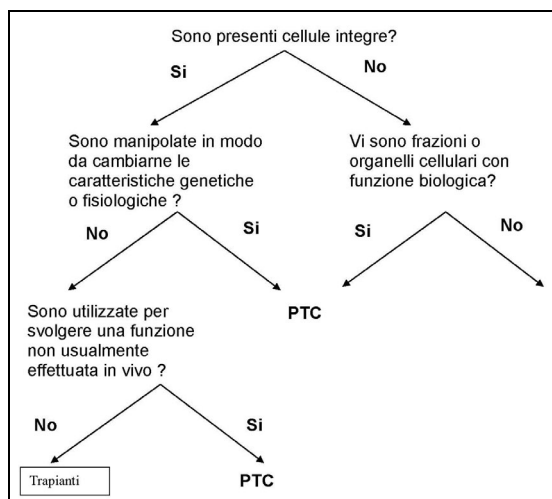


Tabella 2. Algoritmo per la definizione di un Prodotto per Terapia Cellulare (estratto dalle Linee Guida 2004 sui Prodotti per Terapia Cellulare dell'ISS).

Consegue dal precedente algoritmo che le cellule utilizzate in ambito cardiovascolare siano da considerarsi PTC.

Alcuni punti della normativa italiana in materia meritano particolare attenzione ed alcune riflessioni.

**- Valutazione di protocolli di studi clinici di TCC.** In Italia l'approvazione di protocolli di ricerca clinica di fase I con PTC è competenza dell'ISS ed in particolare della *Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione*, istituita con Decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 2001 n. 439. Consultando le relazioni annuali della Commissione (sul sito <http://www.iss.it/scf1/chis/cont.php?id=19&lang=1&tipo=1>) si possono verificare i lunghi tempi istruttori e di approvazione delle pratiche, in parte motivati dall'*"elevato numero di interruzioni dell'istruttoria causate dalla necessità di acquisire chiarimenti o integrazioni della documentazione presentata"*. Per questo nel 2005 la Commissione ha segnalato la necessità di una *"revisione dell'attuale normativa per semplificare ulteriormente il processo globale di approvazione"* e di un *"maggiore coinvolgimento dei ricercatori italiani"* attraverso *"un confronto fra esperti della Commissione e promotori nelle audizioni pre-submission"*.

### **Posizione del GdS.**

Il GdS si propone di porsi come interlocutore istituzionale per la valutazione dei protocolli clinici di fase I/II con PTC di interesse cardiologico/cardiochirurgico, al fine di contribuire al progresso di questo settore nel modo più rigoroso ed allo stesso tempo in tempi concorrenziali rispetto ad altri paesi tecnologicamente avanzati.

- **Produzione cellulare in GMP.** Il Ministero della Salute, in accordo con la vigente legislazione e la corrente pratica internazionale, ha deliberato che i prodotti medicinali per sperimentazione clinica debbano essere soggetti agli stessi standard qualitativi richiesti per la messa in commercio (ex Decreto Legislativo del 24 giugno 2003 n.211). La normativa italiana prevede che la produzione in GMP di medicinali sperimentali possa avvenire solamente presso strutture ispezionate ed autorizzate dall'AIFA. I PTC rientrano ovviamente in tale contesto, ed un particolare settore dell'AIFA (Autorizzazione Officine) ha il compito di rilasciare le autorizzazioni alla produzione, oltre ai relativi certificati di conformità alle GMP, per le diverse tipologie di siti produttivi e di individuare un Direttore Tecnico (la *Qualified Person* prevista dalla normativa europea) quale persona responsabile all'interno di ciascun sito produttivo.

Esistono tuttavia studi clinici proposti da Centri italiani registrati su database internazionali che fanno riferimento per la manipolazione cellulare a strutture non ufficialmente autorizzate dall'AIFA. In alcuni casi non è nemmeno chiaro se si tratta di strutture GMP. Inoltre, non esiste a conoscenza del GdS un registro a disposizione dei ricercatori clinici che segnali la presenza o meno nel proprio territorio di officine GMP abilitate per PTC. Sembrerebbe che solo due strutture in Italia siano oggi in regola con la normativa vigente per la produzione in GMP di PTC, ed altre siano in via di approvazione. Il contesto potrebbe in futuro farsi ancora più complesso nella prospettiva di un mutuo riconoscimento delle ispezioni compiute da organi ispettivi di diversi Paesi dell'Unione Europea.

#### ***Posizione del GdS.***

*Il GdS ritiene necessaria la periodica pubblicazione da parte dell'AIFA di un elenco ufficiale delle officine GMP autorizzate a produrre PTC in Italia ed un attento monitoraggio della conformità dei Centri sperimentatori alle normative vigenti.*

Un altro problema che emerge di recente come di rilevante importanza per l'efficacia delle cellule impiantate è il controllo degli standard di produzione <sup>22</sup>. Attualmente, le *standard operative procedures* (SOP) per il prelievo, la produzione ed il trasporto di PTC per uso cardiovascolare non sono definite, vista la recente introduzione in ambito GMP di tali prodotti (per il momento soprattutto cellule staminali del midollo osseo). Il GdS ritiene che sarebbe di fondamentale importanza la definizione di linee guida di validazione e standardizzazione GMP dei PTC di uso clinico. Ciò appare al momento attuale come fattore critico per evitare che i risultati delle sperimentazioni cliniche possano venire inficiati da prodotti cellulari di non comprovata qualità. L'AIFA appare essere la sede istituzionale di tali processi,

potendosi avvalere della stretta collaborazione degli sperimentatori clinici e dei tecnici di produzione.

- **Database dei pazienti sottoposti a TCC.** L'ISS ha istituito con Decreto del Ministro della Salute del 2 marzo 2004 una "*banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica*", nella quale sono inseriti i dati relativi ai pazienti arruolati in questo tipo di sperimentazioni cliniche, secondo una scheda elettronica predefinita (presentata dall'ISS il 25 gennaio 2005). L'articolo 6 del Decreto al comma 1 informa che "*entro sei mesi dall'emanazione del provvedimento di cui all'articolo 5 (cioè dalla presentazione della scheda elettronica), le istituzioni di ricerca clinica devono comunicare tutti i dati relativi ai pazienti progressi, a qualunque titolo trattati con prodotti per terapia genica e cellulare somatica*". L'articolo 9 del Decreto afferma che "*la inadempienza anche soltanto ad una delle previsioni contenute negli articoli 4, 6 e 7 comporta la sospensione per un anno dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica nell'istituzione nella quale sono stati effettuati i trattamenti*". Al momento tuttavia non è disponibile al pubblico un elenco dei Centri autorizzati alla sperimentazione.

Anche l'AIFA possiede un database elettronico, gestito dall'*Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali*, per le sperimentazioni cliniche in corso in Italia in cui vengano impiegati medicinali sperimentali. La registrazione degli studi clinici "non osservazionali" in questo database dovrebbe essere obbligatoria (ex Decreto Dirigenziale 25 maggio 2000 ed articolo 11 del Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211) e dovrebbe essere effettuata dai Comitati Etici o direttamente dai promotori dello studio. Tale registrazione determinerebbe inoltre l'inserimento automatico nel database europeo EudraCT istituito presso l'*European Medicines Agency (EMA)* in accordo alla Direttiva 2001/20/CE.

Esistono inoltre alcuni registri internazionali per la registrazione di sperimentazioni cliniche facilmente accessibili on-line. Il principale è certamente quello della *National Library of Medicine* americana ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), insieme a quello europeo *International Standard Randomised Controlled Trial Numbers (ISRCTN)*, ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)). Le riviste scientifiche facenti capo all'*International Committee of Medical Journal Editors* (tra cui *JAMA*, *New England Journal of Medicine* e *Lancet*) richiedono inoltre dal settembre 2004, come condizione alla valutazione di un manoscritto per la pubblicazione, la registrazione dello studio clinico in un registro pubblico con determinate caratteristiche<sup>23-25</sup>.

### ***Posizione del GdS.***

La molteplicità dei database e le differenti possibilità di registrazione di uno studio clinico rendono oggi difficile definire l'esatto numero di pazienti sottoposti a TCC nel nostro Paese, nonché da quali Centri sperimentatori e per quali patologie. Verosimilmente la comunicazione alla banca dati dell'ISS dei pazienti trattati con TCC non è stata effettuata da molti ricercatori italiani, cosicché anche il database dell'ISS risulta oggi incompleto. Il GdS ritiene importante per la comunità scientifica la periodica pubblicazione da parte delle agenzie regolatorie nazionali di un elenco ufficiale delle sperimentazioni cliniche autorizzate a produrre PTC, nonché la creazione di un database condiviso per i trials clinici di TCC di sicurezza ed efficacia (fasi I-III). Tali registri potrebbero essere resi accessibili al pubblico tramite i siti web dell'ISS e dell'AIFA.

### ***3. Considerazioni sulle risorse disponibili per la ricerca in terapia cellulare cardiaca.***

Non v'è dubbio che la ricerca sperimentale e clinica in materia di terapia rigenerativa si trova attualmente in una condizione particolare. L'atteggiamento delle cosiddette "big pharma" è stato fino ad ora di attesa. Troppe sono probabilmente le incertezze sul futuro, sia per quanto riguarda i prodotti che i mercati. In più, molta tecnologia è già disponibile per la preparazione e la selezione cellulare. Mancando queste risorse, la situazione nazionale è quella di una assoluta povertà di finanziamenti disponibili per portare, in analogia a qualsiasi farmaco, un prodotto cellulare dal banco del laboratorio al paziente. Attualmente sono accessibili i canali ordinari per i finanziamenti alla ricerca (ad esempio il Ministero dell'Università e della Ricerca o la Comunità Europea), che risultano largamente insufficienti per un completo percorso traslazionale.

In alcuni paesi come gli Stati Uniti d'America o la Germania si registra tuttavia una considerevole fioritura di nuove società e *spin-off* in questo settore, promosse da enti accademici o investitori istituzionali (*venture capitals*). Tali società di start-up investono risorse per la ricerca e sviluppo dei loro prodotti, avvalendosi dei migliori Centri di ricerca, sia di base che sperimentale.

In Italia non è nota ai componenti del GdS alcuna società di start-up focalizzata a terapia cellulare cardiovascolare, malgrado la cultura dell'impresa scientifica sia in crescita in un certo numero di Università, in alcuni casi con il supporto di enti regionali.

### **Posizione del GdS.**

*Il GdS auspica pertanto la nascita o il consolidamento nel nostro paese di agenzie a struttura pubblica o mista capaci di scouting delle migliori idee scientifiche e di sostenere la loro promozione verso la ricerca applicata. Si augura infine che enti promotori della ricerca scientifica indipendente, come ISS e AIFA, possano per la loro parte contribuire a questo processo. Sarebbe certamente auspicabile nel nostro paese una più stretta correlazione tra il mondo dell'impresa e quello della ricerca. Nello specifico, questo permetterebbe un salto in avanti nello sviluppo di nuove terapie e darebbe impulso ai Centri sperimentatori per una proficua produzione brevettale.*

### **Bibliografia.**

1. Canepa M and Chiarella F. [Italian clinical trials on cardiac cell therapy: where we are and where are we going?]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2007; 3: 182-92.
2. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 12: 1210-21.
3. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 12: 1199-209.
4. 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; 8: 1727-30.
5. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 9411: 751-6.
6. Hill JM, Syed MA, Arai AE, et al. Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 9: 1643-8.
7. Chien KR. Stem cells: lost in translation. *Nature* 2004; 6983: 607-8.
8. Chien KR. Lost and found: cardiac stem cell therapy revisited. *J Clin Invest* 2006; 7: 1838-40.
9. Murry CE, Reinecke H and Pabon LM. Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2006; 9: 1777-85.
10. Dimmeler S, Zeiher AM and Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest* 2005; 3: 572-83.
11. Dimmeler S. Viewpoint: stem cells in cardiology. *Circulation* 2006; 18: f69-70.
12. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM and Oettgen P. Is stem cell therapy ready for patients? *Stem Cell Therapy for Cardiac Repair. Ready for the Next Step. Circulation* 2006; 4: 339-52.
13. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, et al. 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; 11: 1338-40.
14. Leone AM and Crea F. Stem cells in acute myocardial infarction: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J* 2006; 24: 2911-3.

15. Penn MS. Stem-cell therapy after acute myocardial infarction: the focus should be on those at risk. *Lancet* 2006; 9505: 87-88.
16. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy--mixed results from mixed cells. *N Engl J Med* 2006; 12: 1274-7.
17. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC and Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 11: 491-6.
18. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL and Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 7583: 1364-6.
19. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R and Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 7583: 1366-9.
20. Halme DG and Kessler DA. FDA regulation of stem-cell-based therapies. *N Engl J Med* 2006; 16: 1730-5.
21. Rosen MR. Are stem cells drugs? The regulation of stem cell research and development. *Circulation* 2006; 18: 1992-2000.
22. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM and 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; 6: 766-72.
23. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Is this clinical trial fully registered?--A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005; 23: 2436-8.
24. Roehr B. Law is introduced in US Congress to give access to details of clinical trials. *Bmj* 2004; 7473: 996.
25. Filibeck U, Addis A, Tomino C and Martini N. European Clinical Trials Directive: the Italian position. *Lancet* 2004; 9421: 1651-2.