

Nuevos caminos en la terapia celular

Héctor H. Tacchi*

El reparo miocárdico dentro de la terapia celular es un desafío muy atractivo y se han desarrollado distintas estrategias para su logro. Básicamente, hoy se conoce que el corazón no es un órgano terminalmente diferenciado y que además tiene capacidad de auto regeneración en condiciones normales y fisiopatológicas, el miocardio es objetivo de muchas investigaciones desde este punto de vista. También es conocido actualmente que el corazón tiene su propio compartimiento intrínseco de *stem cells* que puede regenerar miocitos y vasos sanguíneos y puede ser útil en la regeneración del corazón normal o enfermo¹⁻⁵.

Actualmente, el campo más explorado es el reparo celular a través de *stem cells* exógenas (células de médula ósea, células mesenquimales, células mioblásticas esqueléticas, células embrionarias humanas).

Pero, a pesar de todos los esfuerzos, no se ha logrado aun la forma de terapia celular más apropiada para la restitución total del miocardio dañado. Los problemas más importantes son la limitada retención celular, la escasa viabilidad del injerto y la distribución no homogénea de las células transplantadas.

En este número de la revista de Insuficiencia Cardíaca, Chachques y colaboradores presentan un interesante artículo original⁶ en donde utilizaron un tratamiento combinado de regeneración miocárdica y una matriz de colágeno tipo I sembrada de células de médula ósea implantada en el ventrículo izquierdo (VI) infartado.

La regeneración miocárdica con *stem cells* exógenas o endógenas después de un infarto, sólo ha logrado reconstruir parcialmente el miocardio necrótico. Además, la organización estructural del tejido recientemente formado se parece al fenotipo miocárdico fetal-neonatal, con áreas de diferenciación más avanzadas; los miocitos creados se orientan longitudinalmente al *stress* tangencial y los haces de cardiomiocitos no se ordenan en una compleja arquitectura en la pared ventricular. Posiblemente, la alteración de la matriz extracelular o el intenso aumento del *stress* sistólico y diastólico en el sitio del infarto se oponen a la restauración del patrón miocárdico adulto. Esto constituye una limitación de la terapia celular, que es po-

sible superar con el uso de andamios o bastidores de apoyo diseñados por la bioingeniería que podrían inducir un crecimiento ordenado de los miocitos y de los vasos sanguíneos. A estos elementos de la bioingeniería se les puede inyectar factores de crecimientos selectivos que podrían aumentar la regeneración miocárdica y, las células parenquimatosas y estructuras vasculares organizarse ordenadamente.

Varios estudios experimentales mostraron mejoría de la función VI, disminución de la dilatación del VI^{7,8} con este material producto de la bioingeniería. Recientemente, Simpson y col.⁹ presentaron un trabajo en ratas en donde usaron parches epicárdicos en el área infartada del VI, con células mesenquimales humanas en cultivo de una matriz de colágeno tipo I durante 4 días. Además, usaron como control la misma matriz, pero sin células. Observaron que a la semana obtuvieron el 23% ± 4% de injerto de las *stem cells*. Este método provocó una reducción del diámetro sistólico del VI (DSVI), un aumento del espesor de la pared anterior del VI, y un 30% de aumento de la fracción de acortamiento del VI. En definitiva, una evidente mejoría de la remodelación miocárdica, que no se observó en los parches epicárdicos sin células.

Por otro lado, es importante recordar que la *medicina regenerativa* compromete un esfuerzo multidisciplinario cuyo objetivo es reemplazar o reparar el tejido enfermo. La terapia celular y la ingeniería tisular son componentes fundamentales en la medicina regenerativa.

Los pilares de la ingeniería tisular son los biomateriales y las células. Los biomateriales, especialmente los andamios o bastidores de apoyo pueden ayudar a la regeneración *in vivo* del resto de tejido sano y también guiar la formación de tejidos desde las células implantadas. En cuanto a las células, han usado una variedad de células por la ingeniería tisular, básicamente los *stem cells* embrionarios y adultos, que constituyen la terapia celular.

En un primer estudio clínico presentado en *The Annals of Thoracic Surgery* 2008¹⁰, con el mismo material en humanos, Chachques y col. concluyen que es un procedimiento factible y seguro y mejoraría la eficiencia de la cardiomioplastia celular. En el estudio aquí analizado, los autores presentan 15 pacientes con indicación de cirugía de revascularización a quienes durante el procedimiento quirúrgico se realizó el implante de células de médula ósea mononucleares autólogas y luego se colocó la matriz de colágeno sembrada con las mismas células, fijándola al epicardio con suturas.

Los resultados refieren una media de seguimiento de 15±4,2 meses, y comunican mejoría significativa en la capacidad funcional de los pacientes según la *New York Heart Association*

* Jefe Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Instituto Alexander Fleming. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Héctor H. Tacchi
Moldes 2166, PB "C"
1428 - Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: hectortacchi@uolsinectis.com.ar

Trabajo recibido: 05/08/2007
Trabajo aprobado: 27/08/2007

(NYHA); mejoría de la cinética y la viabilidad de segmentos ventriculares en el $58\pm 9,3\%$; la fracción de eyección del VI mejoró con respecto al prequirúrgico del $25\pm 7\%$ al $33\pm 5\%$. Por ecocardiograma evaluaron el remodelado post isquémico y la función diastólica del VI presentando una reducción del volumen de fin de diástole del VI de 142 ± 24 a 117 ± 21 mL. El espesor de la pared del VI medido en la zona infartada progresó significativamente de $6\pm 1,4$ a $9\pm 1,5$ mm después del tratamiento con las matrices y las células madre.

Los autores finalmente concluyen que la utilización de estas matrices de colágeno tipo I sembrada de células evita el adelgazamiento de la pared miocárdica, limita el remodelado post isquémico adverso y mejora la función sistólica del VI.

Este es un trabajo interesante por la combinación de métodos utilizado. Los resultados aportados debemos tomarlos con cuidado pues son varios los puntos no claros. En primer lugar no se especifica el momento en que realizaron los estudios que le permiten luego sacar las conclusiones de mejoría funcional obtenidos. Este dato sería importante pues nos permitiría saber por ejemplo si esta mejoría funcional ocurre en los primeros días pos tratamiento y luego se estabiliza ó si posteriormente retornan a valores pre tratamiento, etc. También, debemos tener en cuenta que la mejoría funcional no significa regeneración miocárdica, o sea, no significa la creación de nuevos cardiomiocitos pos trasplante celular, o si se debería al aporte de la expresión de citocinas que provocan especialmente angiogénesis. Además, debemos tener en cuenta que la mejoría funcional puede ser atribuida en alguna medida a la revascularización miocárdica realizada durante el procedimiento.

Es evidente que en la búsqueda de mejorar resultados y obtener nuevas opciones en la terapia celular miocárdica, este tratamiento significa un camino nuevo que puede brindar otras posibilidades en el futuro.

Referencias bibliográficas

1. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763-776.
2. Hierlihy AM, Seale P, Lobe CG, et al. The post-natal heart contains a myocardial stem cells population. *FEBS Lett* 2002;530:239-243.
3. Matsuura K, Nagai T, Nishigaki N et al. Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279:11384-91.
4. Messina E, De Angelis L, Frati G et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine Heart. *Circ Res* 2004;95:911-921.
5. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12313-8.
6. Chachques JC, Trainini MD, Lago N y col. Asistencia y regeneración del miocardio combinando terapia celular e ingeniería de tejidos. Resultados del estudio clínico MAGNUM. *Rev Insuf Cardíaca* 2008;3:1:XX-XX.
7. Cartes-Morichetti M, Frati G, Schussler O, et al. Association between a cell-seed collagen matrix and cellular cardiomyoplasty for myocardial support and regeneration. *Tissue Eng* 2007;13: 2681-87.
8. Kutschka I, Chen IY, Kofidis T et al. Collagen matrices enhance survival of transplanted cardiomyoblasts and contribute to functional improvement of ischemic rat hearts. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I167-173.
9. Simpson D, Liu H, Fan TH, et al. A tissue engineering approach to progenitor cell delivery results in significant cell engraftment and improved myocardial remodeling. *Stem Cells* 2007;25: 2350-57.
10. Chachques JC, Trainini MD, Lago N et al Myocardial assistance by grafting a new bioartificial upgraded myocardium (MAGNUM trial): clinical feasibility study. *Ann Thorac Surg* 2008;85:901-8.