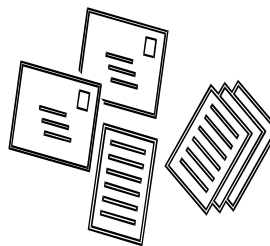


## Comentario Especializado



# LA REGENERACION DEL CORAZON Y LA TERAPIA CELULAR CON CELULAS MADRE

Prof. Dr. Alberto Hernández Cañero\* y Dr. José Hidalgo Díaz.\*\*

\*Director, \*\*Cordinador Grupo de Terapia Celular, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Calle 17 y A, El Vedado, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.

### INTRODUCCION

Hasta hace poco se consideró que los cardiomiocitos eran células terminales diferenciadas y por tanto, incapaces de dividirse. Este dogma se ha modificado recientemente cuando con técnicas modernas de investigación biomédica, se demostró que dichos cardiomiocitos se encuentran en renovación constante a través de mitosis o divisiones celulares de una célula en dos células idénticas a la progenitora.<sup>1,2</sup>

Estas mitosis son insuficientes para reparar las pérdidas de cardiomiocitos por apoptosis (muerte celular programada) u otras causas que ocurren en un corazón sano.<sup>3</sup>

El corazón es un órgano en continuo movimiento, no está inmóvil desde el punto de vista de su constitución celular, es un órgano dialéctico en su constante, crecimiento, renovación y muerte de sus células. Se ha señalado que en un plazo de 4 a 5 meses se renueva la tercera parte de sus cardiomiocitos y que en un hombre de 50 ó 60 años es posible que la mayoría de sus cardiomiocitos tengan solo 4 ó 5 años.<sup>4</sup>

Desgraciadamente, estas divisiones celulares o mitosis no son suficientes para reparar el corazón enfermo, como por ejemplo, después de un infarto del miocardio o en el curso de una insuficiencia cardíaca terminal, situaciones estas que, aunque estimulan las mitosis e incluso, estas son más intensas, no alcanzan a reparar el daño.<sup>5</sup>

### CELULAS MADRE

Las células madre se han definido como células clonogénicas capaces de autorrenovarse y diferenciarse en múltiples líneas celulares. Su autorrenovación es su capacidad de proliferar durante un tiempo prolongado dando lugar a células hijas idénticas a ella. Su diferenciación es

la capacidad de convertirse en células maduras terminales con una capacidad funcional normal.<sup>5</sup>

Estas células se han encontrado en mayor o menor proporción en casi todos los órganos y tejidos humanos, incluyendo la sangre circulante. Las células madre más conocidas hasta el momento son las del tejido hematopoyético de la médula ósea, en la cual, se ha comprobado tanto *in vitro* como *in vivo*, su capacidad para regenerar y poblar de sus tejidos una médula ósea que ha perdido sus células sanguíneas por irradiación, sustancias químicas, o enfermedades endógenas de la propia estructura medular.<sup>6</sup>

Hoy día, el trasplante medular es una práctica terapéutica exitosa en Hematología. La presencia de células madre en el tejido hematopoyético se ha estimado entre 1/10 000 y 1/100 000. Se desconoce hasta la fecha el número mínimo de estas células madre necesarias para reconstruir el sistema hemolinfopoyético de la médula ósea en el caso de animales de experimentación como el ratón.<sup>7,8</sup>

Debido al bajo número de estas células en la médula ósea, se han elaborado protocolos de enriquecimiento con diferentes técnicas, habiéndose obtenido líneas celulares en las que con solo 100 de estas células madre se puede repoblar el sistema hemolinfopoyético según algunos autores.<sup>8</sup>

El trasplante de una de estas líneas celulares de la médula ósea, las llamadas Lin C Kit, tiene una gran capacidad para diferenciarse en tejido cardíaco muscular. En este tejido se transforman en nuevos cardiomiocitos, células endoteliales y de músculo liso dando lugar a un tejido cardíaco regenerado que incluye vasos de neoformación que aseguran la supervivencia celular.<sup>9</sup>

Esto implica que las células trasplantadas responden a señales del músculo

cardíaco alterado que promueven su migración, proliferación y diferenciación dentro del área de necrosis de la pared ventricular.

También se han encontrado células madre en el propio corazón sano por lo que se ha lanzado la hipótesis de que estas pueden haber migrado de la médula ósea, se anidan en el tejido cardíaco muerto, proliferan y por último, maduran convirtiéndose en células diferenciadas cardíacas y células vasculares. Existe la hipótesis alternativa de que las células madre y sus progenitores están presentes en diferentes áreas del corazón y un mecanismo de estimulación las haría llegar a la parte dañada para su consiguiente reparación.

Hallazgos importantes soportan estas hipótesis. En un trasplante cardíaco en el que el donante era del sexo femenino y el receptor masculino, se encontró que del 7 al 10 % de las células cardíacas del corazón femenino donante sano eran miocitos con cromosoma Y adultos y por lo tanto, procedentes del receptor masculino. Asimismo, se encontraron células madre con cromosoma Y, lo que demuestra la migración de estas células.<sup>10</sup>

La terapia regenerativa celular tomó gran fuerza a partir de los elementos anteriormente expuestos de que las células madre de médula ósea implantadas en las zonas que rodean un infarto cardíaco en animales de experimentación, colonizaban en la zona perinfarto sustituyendo al tejido necrosado. Esto unido a lo inocuo del método hizo que a partir del año 2000, se comenzaran a practicar estos trasplantes cardíacos celulares a pacientes con infarto del miocardio.

El procedimiento que comenzó por vía quirúrgica (vía epicárdica), ya en la actualidad, se realiza también por vía intracoronaria (cateterismo cardíaco) y por vía endoventricular.

La terapia celular no tiene relación directa con la terapia génica ni con la clonación humana para uso terapéutico.

Ambos métodos tienen grandes perspectivas, el primero, atenuando o curando la enfermedad causal y el segundo, utilizando células embrionarias para la terapia celular con fines terapéuticos.

#### EXPERIENCIA CLINICA

Desde junio de 2000 cuando el Dr. P. Menasche de Francia realizó el primer trasplante cardíaco celular en el mundo, se han tratado más de 200 pacientes con enfermedad miocárdica isquémica en varios estudios clínicos de terapia celular.

El número de pacientes tratados con células madre de la médula ósea fue similar al tratado con mioblastos esqueléticos autólogos. La mayoría de estos estudios han sido conducidos por investigadores independientes.<sup>11-14</sup>

Países de la Comunidad Económica Europea tales como Francia (primer país en realizar el trasplante cardíaco celular), Alemania, España, Holanda, Italia, Reino Unido, entre otros, así como en Asia, Japón y China y en América, USA, Brasil, Argentina y Cuba marchan a la cabeza de este tipo de investigación científica.

#### EXPERIENCIA CUBANA

En Cuba se realizó por primera vez el procedimiento el 27 de febrero de 2004, siendo el primero de este tipo en América Latina y el Caribe. El equipo que realizó el procedimiento estuvo integrado por especialistas de los Institutos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y el de Hematología, ambos de Cuba.

Se han realizado hasta la fecha cinco trasplantes, de los cuales, cuatro han sido por vía quirúrgica [uno con empleo de circulación extracorpórea (CEC) y parada car-

díaca anóxica y tres sin CEC a "corazón latiendo"], uno por vía intracoronaria directa.

El procedimiento hematológico se realiza por punción en el estroma de la médula ósea de la cresta ilíaca a fin de obtener el material necesario para lograr en el laboratorio células madre en concentración suficiente ( $2 \cdot 10^6$  células/mL), un total de 20 a 30 mL se trasplantan por cirugía, a nivel miocárdico o intracoronario. Se determina el porcentaje de células progenitoras (CD34+, CD133+, CD6+, CD38+/, HLA-DR-, CD90+, CD117+) de las muestras de médula ósea autóloga obtenidas, así como su viabilidad.

Se debe señalar que si bien en todos los casos publicados de trasplante celular con distintos tipos de células madre y por diferentes vías de administración, el procedimiento ha resultado seguro, queda por demostrar la efectividad del método en el ser humano. Sin embargo, la comunidad científica internacional se muestra optimista sobre el porvenir de la terapia celular con células madre en la regeneración del corazón humano.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Tam S.K., Gu W., Mahdavi V., Nadal-Ginard B. Cardiac myocyte terminal differentiation. Potential for cardiac regeneration. **Ann. NY Acad. Sci.**, **75**, 72-79, 1995.
2. Anversa P., Kajstura J. Ventricular myocytes do not terminally differentiate in the adult mammalian heart. **Cir. Res.**, **78**, 536-546, 1996.
3. Olivetti G., Abbi R., Quaini F., Kajstura J., Cheng W., Nitahara J.A., Quaini K., Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. **N. Eng. J. Med.**, **336**, 1131-1141, 1997.
4. Nadal-Ginard B. Inducción de nuevos cardiomiocitos en el corazón adulto: futuro de la regeneración miocárdica como alternativa

al trasplante cardíaco. **Rev. Esp. Cardiol.**, **54**, 543-550, 2001.

5. Anversa P., Torella D., Kajstura B., Leri A. Myocardial regeneration. **European Heart Journal** (Suppl. G), **4**, G-67-G71, 2002.
6. Ferrari G., Angelis G., Coletta M., Paolucci E., Stornaiulo A., Cossu G., et al. Muscle regeneration by bone marrow derived myogenic progenitors. **Science**, **279**, 1528-1530, 1998.
7. Orlic D., Bodine D.M. Pluripotent hematopoietic stem cells of low and high density can repopulate W/W<sup>m</sup> mice. **Exp. Hematol.** **20**, 1291-1295, 1992.
8. Orlic D., Fisher R., Nishikawa S.I., Nienhuis A.W., Bodine D.M. Purification and characterization of heterogeneous pluripotent hematopoietic stem cell population expressing high level of c-kit receptor. **Blood**, **82**, 762-778, 1993.
9. Orlic D., Kajstura B., Chimenti S., et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. **Nature**, **410**, 701-705, 2001.
10. Quaini F., Urbanek, Beltrami A.P., et al. Chimerism of the transplanted heart. **N. Engl. J. Med.**, **346**, 5-15, 2002.
11. Rajnoch C., Chachque J.C., Lajos P., Fornes P., Mirochnik N., Fabiani J.N., Carpentier A. Cell therapy for heart failure. **Cardiovascular Surg.**, **6** (Suppl. 13), 1998.
12. Scorsin M., Hagege A., Vilkin J.T., Fisman M., Marotte S., Samuel J.L., Rappaport L., Schwartz K., Menasche P. Comparison of the effects of letal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. **J. Thorac Cardiovascular Surg.**, **119**, 1169-75, 2000.
13. Strauer B.E., Brehm M., Zeus T., Kosterling M., Hernández A., Sorg. R.V., Kogler G., Wernet P. **Circulation**, **106**, 1913-1918, 2002.
14. Perin E.C., Dohmann Hep, Boroferic R., Silva S.A., Sousa A.L.S., Mesquita C.T., et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe chronic ischemic heart failure. **Circulation**, May, **13**, 2284-2302, 2003.