

INGERTOS CELULARES

EFFECTO DE LAS CELULAS MADRE MESENQUIMALES EN LA REGENERACION CARDIACA POSTERIOR AL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Ana Eugenia Brenes Núñez*

SUMMARY

The possibility of using mesenchymal stem cells to repair human tissues has been a subject that has generated much controversy the last eleven years, primarily in cardiac tissue. Multiple studies have been performed to prove the benefits, obtaining positive results. Then will present several concepts of importance and the main results of studies with cardiac regeneration with stem cells.

ANATOMIA DEL CORAZON EN INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

La extensión del infarto depende fundamentalmente de tres factores: calibre del segmento ocluido, desarrollo de circulación supletoria y grado de sobrecarga del ventrículo izquierdo. A nivel macroscópico se aprecia necrosis sólo después de 24 horas de establecida la isquemia. En la segunda semana el territorio infartado se hace friable, se deprime ligeramente, y la hemosiderina formada al reabsorberse los

focos hemorrágicos, le da un tenue tinte ocre. En la tercera semana el territorio infartado es blando, algo elástico y gelatinoso, rojizo debido a los vasos de neoformación ingurgitados. De la cuarta semana en adelante se va haciendo más firme y grisáceo y se va retrayendo debido a la formación de la cicatriz. Al microscopio de luz la necrosis no se reconoce antes de 6 a 8 horas de producida la isquemia. En la tercera semana predominan los linfocitos, las células plasmáticas y los vasos de neoformación, que aparecen de lumen amplio y repletos de sangre. Despues del primer mes desaparecen

las células libres y, en general, también los restos necróticos. Sin embargo, en infartos muy extensos pueden persistir en medio del tejido reparativo islotes de miocardio necrótico a manera de secuestros.⁵

FISIOPATOLOGIA DEL IAM

Al inicio del IAM se deposita una sola capa de plaquetas en el sitio de la placa rota, algunos agonistas estimulan la activación de los trombocitos (colágena, ADP, adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimularon las plaquetas, se produce y libera tromboxano A2 (potente vasoconstrictor local), que activa todavía más las plaquetas y hay resistencia posible a la trombólisis. Además de la generación del tromboxano A2, la activación de las plaquetas por acción de agonistas incita un cambio de conformación en el receptor de glucoproteína IIb/IIIa. La cascada de la coagulación es activada al quedar “expuesto” el factor hístico en las células endoteliales lesionadas, en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina en trombina y como paso siguiente, la conversión de fibrinógeno en fibrina. En la reacción de amplificación que activa todavía más la cascada

de coagulación, intervienen la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Al final, la arteria coronaria afectada queda ocluida por un trombo que contiene agregados plaquetarios y cordones de fibrina.⁶

ONTOGENIA

Algunos autores sugieren que las células madre mesenquimales tienen un desarrollo embrionario paralelo y coordinado junto con las células madre hematopoyéticas (CMH); lo que se demuestra en embriones de ratón con 11 días de gestación, en los cuales se han detectado CMM en la región aorta-gónada- mesonefro, donde también aparecen las primeras CMH.⁸ En el año 2006, la Sociedad Internacional de Terapia Celular ó ISCT (International Society Cellular Therapy) propuso tres criterios para definir las células madre mesenquimales (CMM); primero, éstas células deben ser adherentes en cultivo; segundo, expresar los antígenos CD73, CD90, CD105 en ausencia de antígenos hematopoyéticos como CD34, CD45, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B; y tercero, las CMM deben ser capaces de diferenciarse in vitro en osteoblastos, adipocitos y condrocitos bajo condiciones estándar de cultivo.⁴

PROPIEDADES DE LAS CELULAS MADRE MESENQUIMALES

Una de las propiedades funcionales de las células mesenquimales de tejido graso es que no sólo poseen la capacidad de multidiferenciación sino que además secretan potentes factores de crecimiento como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento hepatocítico (HGF) y factor de crecimiento similar a la insulina, especialmente en respuesta al factor de necrosis tumoral- δ mediado por un mecanismo dependiente de proteína kinasa p38.¹⁰ En las células mesenquimales se sugiere un mecanismo alternativo de reparación denominado efecto paracrino, el cual postula que los factores de crecimiento, factores neurotróficos, citoquinas y moléculas de señalización secretadas por las CMM, son suficientes para ejercer efectos terapéuticos al activar vías que promueven la angiogénesis y regeneración tisular e inhibir la fibrosis, apoptosis e inflamación.^{8,13} Sobre el tejido cardiaco como la diferenciación in situ de ésta células en cardiomocitos, liberación de factores solubles paracrinios, como se mencionó con anterioridad, que promuevan la proliferación de células residentes de tejido

y/o la fusión de las CMM con células cardiacas. Varios estudios preclínicos han demostrado que las células madre pueden mejorar la función cardíaca y la promoción de la angiogénesis después de infarto de miocardio. La primera experiencia clínica con infarto agudo al miocardio y la inyección de células madre hematopoyéticas derivadas de la intracoronario médula ósea del mismo paciente, fue informado por Strauer en 2002, donde hubo una disminución del tamaño del infarto, mejora del volumen/contracción, del volumen sistólico final, de la contractilidad y movilidad de la pared.^{7,14} Assmus y col en el año 2002 realizaron un estudio en el cual asignaron aleatoriamente 20 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) para recibir la infusión intracoronaria de las células madre derivadas de médula ósea en la arteria del infarto $4,3 \pm 1,5$ días después de un IAM. El trasplante de células progenitoras se asoció con un aumento significativo en la fracción de eyección ventricular izquierda global de $51,6 \pm 9,6\%$ a $60,1 \pm 8,6\%$ se obtuvo una mejora de movimiento de la pared regional en la zona del infarto a los 4 meses de seguimiento.¹

Schachinger y cols en el año 2006 realizaron un ensayo multicéntrico, en el cual se asignó aleatoriamente a 204

pacientes con infarto agudo de miocardio para recibir una infusión intracoronaria de células progenitoras derivadas de la médula en la arteria responsable del infarto de 3 a 7 días después de la terapia de reperfusión, a los 4 meses se observó mejoría en la fracción de eyección ventricular izquierda global (FEVI) la cual fue significativamente mayor en el grupo BMC que en el grupo placebo aumento, $5.5 + / - 7.3\%$ vs $3.0 + / - 6.5\%$. Los pacientes con una FEVI basal en o por debajo del valor medio de 48,9 % obtuvieron el mayor beneficio. En 1 año, la infusión intracoronaria de BMC se asoció con una reducción en la recurrencia de infarto.¹² Janssens y col en el 2006, realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con 67 pacientes con IAM, en los cuales la fracción de eyección global a los 4 días después de la intervención coronaria percutánea fue 46,9 % en los controles y el 48,5 % en pacientes tratados con células madre de médula ósea y la transferencia de las mismas se asoció con una reducción significativa en el tamaño del infarto de miocardio y una mejor recuperación de la función sistólica regional.⁷

CONCLUSION

Las células de la médula ósea y las células madre mesenquimales

han sido, por ahora, las más utilizadas en los ensayos clínicos. A pesar de los numerosos estudios experimentales y clínicos publicados hasta el momento, es evidente la dificultad de obtener conclusiones sólidas y definitivas, sin embargo la factibilidad está demostrada por lo que sirve de fuente de inspiración para la medicina regenerativa cardiaca y hasta el día de hoy promete soluciones esperanzadoras.

RESUMEN

La posibilidad de utilizar células madre mesenquimales para la reparación de tejidos humanos ha sido un tema que ha generado mucha controversia los últimos once años, principalmente en el tejido cardiaco. Múltiples estudios se han realizado para comprobar los beneficios de las mismas, obteniendo resultados positivos. A continuación se expondrán varios conceptos de importancia y los resultados más sobresalientes de los estudios sobre con regeneración cardiaca con células madre.

BIBLIOGRAFIA

1. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) Circulation. 2002;106:3009–3017.
2. Castillo S Lizzie M., Alvarado G

- Ana Teresa, Sánchez V María Isabel. Enfermedad cardiovascular en Costa Rica. Rev. costarric. salud pública [revista en la Internet]. 2006 Jul [citado 2013 Jun 20] ; 15(28): 3-16.
3. Costa Rica. Instituto Nacional de Estadística y Censos Estadísticas Vitales 2010 / Instituto Nacional de Estadística y Censos. – San José, Costa Rica : INEC, 2012.
4. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Staper Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8:315-31
5. Dr. Chuaqui Benedicto, lecciones de Anatomía patológica, Ed Universidad Católica. de Chile
6. Fauci Anthony, Braunwald Eugene, L. Kasper Dennis, L. Hause Stephen r, L. Longo Dan, J. Jameson Larry, and Loscalzo Joseph, Eds, Harrison Principios de Medicina Interna, 17a edición.
7. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367:113–121
8. Mareschi, K.; Novara, M.; Rustichelli, D. et al. (2006). “Neural differentiation of human mesenchymal stem cells: Evidence for expression of neural markers and eag K⁺ channel types.” *Exp Hematol* 34(11): 1563-72.
9. Mazhari R, Hare JM. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cardiac repair: potential influences on the cardiac stem cell niche. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:S21-S26.
10. Mendes S, Robin C, Dzierzak E. Mesenchymal progenitor cells localize within hematopoietic sites throughout ontogeny. *Development*. 2005;132:1127-1136
11. Meruane, Manuel, & Rojas, Mariana. (2010). Células Troncales Derivadas del Tejido Adiposo. *International Journal of Morphology*, 28(3), 879-889. Recuperado em 19 de junho de 2013.
12. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1690–1699.
13. Shao-lian et al; Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction, *American Journal of Cardiology* - 1 July 2004 (Vol. 94, Issue 1, Pages 92-95,
14. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al, Repair of infarcted myo- cardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-1918.