

## Células embrionarias para regeneración miocárdica

JUAN C. CHACHQUES<sup>1</sup>, CARLOS E. SEMINO<sup>2</sup>

Desde hace 30 años, las células embrionarias representan una gran esperanza en medicina regenerativa por sus potenciales propiedades de plasticidad y de capacidad ilimitada de autorrenovación. Las numerosas investigaciones científicas realizadas con esas células han puesto en evidencia las dificultades para su aplicación clínica. Se ha aprobado un número reducido de estudios clínicos y en su mayoría no se ha logrado incorporar una cantidad significativa de pacientes. Así, en la hora actual, es posible afirmar que la aplicación de las células embrionarias se encuentra en la etapa de “investigación básica y preclínica”, probablemente alejada de la deseada etapa de la “medicina translacional”.

En estos momentos, la terapia celular en cardiología se realiza con dos objetivos terapéuticos fundamentales: producir *angiogénesis* para recuperar zonas parcialmente isquémicas e hibernantes de la *borderzone* de infartos o producir *cardiomiogénesis* para regenerar tejido contráctil. Se plantea además que las células implantadas tendrían un papel *paracrino* productor de elementos angiogénicos y antiapoptóticos. Las células adultas que se han utilizado con mayor frecuencia en pacientes tratados (más de 2.000 casos a nivel mundial) son las células mononucleares o mesenquimáticas de médula ósea, los mioblastos esqueléticos y las células progenitoras extraídas de la estroma de tejido adiposo. La escasa supervivencia de las células implantadas y la falta de integración de éstas con el tejido miocárdico normal constituyen un problema no resuelto. (1)

En esta edición de la *Revista Argentina de Cardiología* se publica el artículo “Diferenciación en cardiomiocitos a partir de células madre embrionarias humanas”, de Scassa y colaboradores, interesante investigación realizada en la Argentina. (2) El objetivo del trabajo fue desarrollar una metodología para cultivar células embrionarias y diferenciarlas en cardiomiocitos.

La reprogramación celular constituye un desafío en biología y una necesidad en cardiología clínica. En la mayoría de los intentos actuales se emplean métodos biológicos. (3) Otra posibilidad interesante en desarrollo es la utilización de métodos físicos, como la electroestimulación o la influencia de campos electromagnéticos. (4-6)

Los autores del trabajo han observado zonas con actividad contráctil espontánea durante los cultivos celulares; sería interesante para el futuro tratar de

aislar esas zonas para luego cultivarlas, expandirlas y mantenerlas. La divulgación de la tecnología aplicada permitirá incubar o tratar cuerpos embrioides para obtener porcentajes y efectividad mayores de ese tipo celular contráctil.

Llegando a los 10 años de experiencia clínica con el trasplante celular como terapéutica útil en cardiología, se puede afirmar que el implante celular debe completarse con técnicas de ingeniería celular para mejorar el sitio receptor, denominado “nicho celular”. (7-9) En corazones normales, la estructura de la pared ventricular muestra una matriz extracelular compuesta fundamentalmente de colágeno tipo 1, representando el esqueleto del corazón responsable de la geometría ventricular (volumen y forma cónica). Todas las patologías del miocardio y sobre todo la enfermedad isquémica degradan considerablemente esa matriz extracelular.

Con la asociación de tratamientos de implante celular intramiocárdico con la fijación externa epicárdica de materiales tridimensionales compuestos (biológicos + sintéticos) que se investigan en la actualidad utilizando nanotecnologías, la terapia celular podría no sólo regenerar sino también asistir al miocardio. (10-12) La implantación en esos materiales de soporte de células embrionarias y también de nuevas células en investigación como las iPSC (*induced-pluripotent stem cells*) reduciría el riesgo de rechazo inmunológico, de formación de teratomas y de otros tumores. (13)

---

### BIBLIOGRAFÍA

1. Chachques JC. Cellular cardiac regenerative therapy in which patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:911-9.
2. Scassa ME, Fernández Espinosa D, Questa M, Videla Richardson G, Losino N, Luzzani C y col. Diferenciación en cardiomiocitos a partir de células madre embrionarias humanas. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:458-64.
3. Fagundez CB, Loresi MA, Ojea Quintana ME, Delcourt SM, Testa R, Gogorza SJ, et al. A simple approach for mouse embryonic stem cells isolation and differentiation inducing embryoid body formation. *Cell Biol Int* 2009;33:1196-200.
4. Genovese JA, Spadaccio C, Chachques E, Schussler O, Carpentier A, Chachques JC, et al. Cardiac pre-differentiation of human mesenchymal stem cells by electrostimulation. *Front Biosci* 2009;14:2996-3002.
5. Shafy A, Lavergne T, Latremouille C, Cortes-Morichetti M, Carpentier A, Chachques JC. Association of electrostimulation with cell transplantation in ischemic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:994-1001.

---

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Pitié-Salpêtrière, París, Francia

<sup>2</sup> Departamento de Bioingeniería, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Boston, USA

6. Gaetani R, Ledda M, Barile L, Chimenti I, De Carlo F, Forte E, et al. Differentiation of human adult cardiac stem cells exposed to extremely low-frequency electromagnetic fields. *Cardiovasc Res* 2009;82:411-20.
7. Schussler O, Coirault C, Louis-Tisserand M, Al-Chare W, Oliviero P, Menard C, et al. Use of arginine-glycine-aspartic acid adhesion peptides coupled with a new collagen scaffold to engineer a myocardium-like tissue graft. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6: 240-9.
8. Cortes-Morichetti M, Frati G, Schussler O, Van Huyen JP, Lauret E, Genovese JA, et al. Association between a cell-seeded collagen matrix and cellular cardiomyoplasty for myocardial support and regeneration. *Tissue Eng* 2007;13:2681-7.
9. Chachques JC, Trainini JC, Lago N, Cortes-Morichetti M, Schussler O, Carpentier A. Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM trial): clinical feasibility study. *Ann Thorac Surg* 2008;85:901-8.
10. Semino CE. Can we build artificial stem cell compartments? *J Biomed Biotechnol* 2003;2003:164-9.
11. Genové E, Shen C, Zhang S, Semino CE. The effects of functionalized self-assembling peptide scaffolds on human aortic endothelial cell function. *Biomaterials* 2005;26:3341-51.
12. Quintana L, Muiños TF, Genove E, Del Mar Olmos M, Borrós S, Semino CE. Early tissue patterning recreated by mouse embryonic fibroblasts in a three-dimensional environment. *Tissue Eng Part A* 2009;15:45-54.
13. Schenke-Layland K, MacLellan WR. Induced pluripotent stem cells: it's like déjà vu all over again. *Circulation* 2009;120:1462-4.