

EDITORIAL CIENTÍFICA

► TRATAMIENTO BIOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CHAGÁSICA

AUTOR:

DR. JUAN CARLOS CHACHQUES

HOSPITAL EUROPEO GEORGES POMPIDOU, UNIVERSIDAD DE PARIS, FRANCIA.

Correspondencia: j.chachques@egp.aphp.fr

Cuatro principales mecanismos patogénicos explican el desarrollo de la enfermedad cardíaca de Chagas en su forma crónica: trastornos en el sistema nervioso autónomo, disturbios microvasculares, agresión miocárdica parásito-dependiente y daño miocárdico autoinmune. En las últimas décadas, millones de personas de América Central y del Sur han migrado a los Estados Unidos y Europa (principalmente a España y Portugal) cambiando el escenario de la enfermedad del Chagas aguda asociada con transfusiones de sangre en los Estados Unidos y Europa. Las infecciones chagásicas detectadas en el territorio de Guayana Francesa afectan a Francia. Esta población no sólo es parte sino que también frecuentemente vive en la Unión Europea. Pacientes de larga data desarrollan arritmias cardíacas severas, miocardiopatías dilatadas e insuficiencia cardíaca. En los pacientes chagásicos sometidos a trasplante cardíaco e inmunosupresión, el riesgo de reactivación tardía de la enfermedad de Chagas por medio de una lesión aislada de un órgano es importante. El propósito del interesante y original estudio presentado por el Dr. Trainini y col. fue evaluar el rendimiento del trasplante de células madre de médula ósea en pacientes que presentaban cardiomiopatologías chagásicas.

La cardiomiopatología induce alteraciones geométricas de la cavidad ventricular, la cual cambia de una forma elíptica natural (cónica)

a una forma esférica. La dilatación de la cámara ventricular y la deformación esférica son importantes causas de morbilidad y mortalidad entre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Además, la disfunción diastólica es un problema clínico importante en estos casos porque no existe tratamiento quirúrgico ni clínico específico. Los procedimientos de regeneración miocárdica representan una nueva esperanza para esta patología. Debido a que la regeneración miocárdica intrínseca tiene lugar pero es reducida durante un lapso de vida normal, necesita ser asistida por procedimientos bioactivos extrínsecos, como el trasplante de células madre e implantes de tejido de bioingeniería. La remodelación de la matriz extracelular en las enfermedades miocárdicas (excesiva degradación de la matriz y fibrosis miocárdica) contribuye a la dilatación del ventrículo izquierdo y la progresiva insuficiencia cardíaca.

El trasplante de células al corazón enfermo ha surgido como una estrategia prometedora ante la falla cardíaca refractaria que no puede ser tratada con éxito con terapias convencionales. Existe cada vez más evidencia de que cuando se trasplantan células madre del mesénquima como parte de las terapéuticas cardíacas, los efectos beneficiosos observados se deben principalmente a los efectos miogénicos y angiogénicos como así también factores paracrinos secretados por las células madre

N. de R.: Editorial Científica en relación al trabajo publicado en este número: "Células Madre en el corazón chagásico".

que son antiapoptóticas y promueven la revascularización, la supervivencia de cardiomiocitos y la reducción de la fibrosis a nivel del tejido infartado.

Entre los factores paracrinos que pueden ser responsables de los efectos beneficiosos de la terapia de células madre, se cree que los más significativos son: factores de crecimiento endotelial (VEGF), factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), y factor de crecimiento básico de fibroblastos, que son regulados por hipoxia. De hecho, se ha demostrado que la precondition de hipoxia de las células madre previa a la implantación promueve el potencial terapéutico como determinante por sus propiedades proangiogénicas. También, las células madre tienen propiedades antiinflamatorias muy importantes, las cuales juegan un papel significativo en la protección contra los daños por perfusión isquémica.

Las limitaciones de los tratamientos con células madre pueden resumirse de la siguiente manera:

- La bioconservación de células y la baja probabilidad de que prendan en tejido cicatrizado.
- La mortalidad de las células implantadas en miocardio isquémico es alta.
- En la enfermedad cardíaca isquémica la matriz extracelular (ECM) está patológicamente modificada.

BIOINGENIERÍA DE TEJIDO MIOCÁRDICO

El nicho de células madre, un entorno especializado alrededor de las células madre originarias e injertadas, brinda el respaldo crucial necesario para el mantenimiento de las células madre. Una función de nicho comprometido puede conducir a la selección de células madre que no dependan ya de factores de autoregeneración producidos por su entorno. La ingeniería del tejido cardíaco aparece como una nueva herramienta terapéutica y extiende aún más las fascinantes posibilidades de procedimientos cardíacos bioasistidos, apareciendo como una prometedora manera de creación de un «miocardio artificial». Los materiales de ingeniería asociados a las células madre pueden ser implantados o «sembrados» en una estructura natural o sintética

capaz de sostener la formación de tejido 3D. Los estudios clínicos preliminares mostraron que una propuesta de trasplante de células combinadas + andamiaje y matriz ofrece beneficios más amplios en comparación con la terapia celular aislada. La tensión de oxígeno reducido usado para expandir células en los cultivos indica un importante potencial en el tratamiento del miocardio isquémico, ya que estas células están preconditionadas para sobrevivir en un entorno isquémico.

En el proyecto europeo RECATABI (Regeneración de Tejido Cardíaco asistido por Implantes Bioactivos) son desarrollados «Implantes Bioactivos» para la regeneración miocárdica y el apoyo ventricular (<http://www.recatabi.com/>). Este enfoque incluye una membrana microporosa elastomérica (*patch*) que posee un polímero sintético no degradable y un polímero parcialmente degradable (biológico o sintético) todo asociado con un hidrogel de nanofibras peptídicas y células madre. Este «implante bioactivo» debería brindar un entorno apropiado para alojamiento, crecimiento y diferenciación (reparación miocárdica), como así también soporte mecánico al corazón.

La combinación de polímeros degradables y no degradables debería ser ventajosa porque las células implantadas en nichos se organizarán, conectarán y contraerán más fácilmente si están rodeadas de material que se degrada con el paso del tiempo. Esta degradación parcial del implante debería reducir la fibrosis crónica y el riesgo de restricción en la función diastólica. Sin embargo, algunas fibras protésicas que permanecen parecen necesarias para evitar la dilatación progresiva del corazón.

BIOPRÓTESIS DE SOPORTE VENTRICULAR

El desarrollo de bioprótesis de apoyo cardíaco para la rehabilitación ventricular y la regeneración miocárdica está en progreso. La combinación de tejido miocárdico obtenido por bioingeniería junto a la regeneración miocárdica basada en células madre parece ser un camino promisorio para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

La aplicación de moléculas bioactivas y el desarrollo reciente de nanobiotecnologías

deberían abrir la puerta para la creación de un nuevo sistema de bioprótesis de apoyo ventricular, en una forma de dispositivo semi-degradable diseñado de acuerdo al concepto de “banda miocárdica ventricular espiralada”. Debería ser fabricada en diferentes modelos para un “envoltorio ventricular adaptado” del ventrículo derecho y/o izquierdo, capaz de una degradación o estabilidad controlada en respuesta a las condiciones fisiológicas del corazón derecho o izquierdo.

Conflicto de intereses: no existen.

REFERENCIAS

1. Trainini JC y col. Células madre en el corazón chagásico. *Rev Arg Cir CV* 2012; (in press).
2. Herreros J, Trainini JC, Chachques JC. Alternatives to heart transplantation: integration of biology with surgery. *Front Biosci* 2011; 3: 635-647.
3. Chachques JC. Cellular cardiac regenerative therapy in which patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7:911-9.
4. Dixon JA, Spinale FG. Myocardial remodeling: cellular and extracellular events and targets. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:47-68.
5. Soler-Botija C, Bagó JR, Bayes-Genis A. A bird's-eye view of cell therapy and tissue engineering for cardiac regeneration. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1254:57-65.
6. Huang G, Pashmforoush M, Chung B, Saxon LA. The role of cardiac electrophysiology in myocardial regenerative stem cell therapy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4:61-5.
7. Dai W, Hale SL, Kay GL, Jyrala AJ, Kloner RA. Delivering stem cells to the heart in a collagen matrix reduces relocation of cells to other organs as assessed by nanoparticle technology. *Regen Med.* 2009;4:387-95.
8. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, Geleijnse ML, Fernandez-Aviles F, Zijlstra F, Serruys PW, Duckers HJ. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:539-40.
9. Rasmussen JG, Frøbert O, Pilgaard L, Kastrup J, Simonsen U, Zachar V, Fink T. Prolonged hypoxic culture and trypsinization increase the pro-angiogenic potential of human adipose tissue-derived stem cells. *Cytherapy.* 2011;13:318-326.
10. Hu X, Yu SP, Fraser JL, Lu Z, Ogle ME, Wang JA, Wei L. Transplantation of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells improves infarcted heart function via enhanced survival of implanted cells and angiogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:799-808.
11. Cortes-Morichetti M, Frati G, Schussler O, Van Huyen JP, Carpentier AF, Chachques JC. Association between a cell-seeded collagen matrix and cellular cardiomyoplasty for myocardial support and regeneration. *Tissue Eng.* 2007;13:2681-7.
12. 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.
13. Mari-Buyé N, Semino CE. Differentiation of mouse embryonic stem cells in self-assembling peptide scaffolds. *Methods Mol Biol.* 2011;690:217-37.
14. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, Cosin-Aguillar J, Wen H. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:191-201.
15. Shafy A, Fink T, Zachar V, Lila N, Carpentier A, Chachques JC. Development of cardiac support bioprostheses for ventricular restoration and myocardial regeneration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Aug 31. [Epub ahead of print].
16. Chachques JC. Development of bioartificial myocardium using stem cells and nanobiotechnology templates. *Cardiol Res Pract.* 2010;2011:806795.