

## Terapia celular y regeneración cardiaca. ¿Dónde estamos?

Luis Andrés Lara-Martínez,\* José Refugio Navarro-Betancourt,\*\*  
 Salomón Hernández-Gutiérrez\*

### RESUMEN

La terapia celular es un recurso prometedor para el tratamiento de la cardiopatía isquémica; mediante un procedimiento como la infusión directa o intravascular de células troncales al tejido dañado, es posible restituir la capacidad funcional del corazón. A pesar del éxito de los ensayos en animales, en humanos no se han obtenido los resultados esperados; además, se presenta una serie de limitantes éticas y prácticas que ponen en duda los resultados. Se ha comprobado que la terapia con células troncales mejora las propiedades electromecánicas del tejido cardiaco como tal; sin embargo, el beneficio funcional aún es poco convincente, pero no desalentador. La realización de ensayos clínicos más grandes y el perfeccionamiento de técnicas de seguimiento no invasivas son necesarios para evaluar de manera integral el beneficio de la terapia celular. Por otra parte, el problema de la supervivencia de las células injertadas es un conflicto relevante, lo que hace que la eficiencia de las células a transferir sea variable y generalmente baja; esto es causado principalmente por tres procesos: apoptosis, isquemia e inflamación. Hasta ahora, el mecanismo más prometedor para incrementar la viabilidad del injerto es la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas. Sin duda, el principal desafío para la terapia celular será determinar la estirpe más adecuada para el tratamiento. En esta revisión se describen los principales tipos de células que a la fecha han sido propuestas para la regeneración cardiaca: las células troncales embrionarias, las células pluripotentes inducidas, las células derivadas de médula ósea, los mioblastos esqueléticos y las células de tejido adiposo, entre otras.

**Palabras clave:** Terapia celular, células pluripotentes inducidas, cardiopatía isquémica, viabilidad, beneficio funcional.

### ABSTRACT

*Stem cell therapy is a promising resource for the treatment of ischemic heart disease; through direct or intravascular infusion of stem cells, functional capacity restitution is an achievable goal. Despite successful outcomes in animals, expected results have not been obtained in humans. Cell therapy for human beings has a series of ethical and practical concerns and insufficiently creditable. It has now been proven that stem cell therapy improves electromechanical performance of cardiac tissue itself; however, functional benefit is poorly convincing, even so, results are anything yet not discouraging. In order to accurately evaluate the benefit of stem cell therapy, larger clinical trials and less invasive follow-up procedures are needed. Nevertheless, cell survival is a particularly relevant issue for cell therapy; efficiency of the infusion procedure is variable and generally low; principally caused by three processes: apoptosis, ischemia and inflammation. The most assuring mean to increase cell viability is the overexpression of antiapoptotic proteins. Hence, the main challenge for cell therapy is to determine which cell line or lines are best suited for treatment. In this review, we describe the principal cell types currently used and proposed for cardiac regeneration: embryonic stem cells, pluripotent induced stem cells, bone-marrow derived cells, skeletal mioblasts and adipose tissue derived cells; and others.*

**Key words:** Cell therapy, pluripotent induced stem cells, ischemic heart disease, viability, functional benefit.

### ANTECEDENTES

#### Relevancia clínica del infarto del miocardio

La cardiopatía isquémica es uno de los problemas de salud de mayor impacto, tanto nacional como mundial; es la principal causa de muerte a nivel mundial, responsable de 12.8% de las muertes; esto representa

\* Laboratorio de Biología Molecular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

\*\* Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

7.25 millones de personas por año.<sup>1</sup> Al analizar estas cifras en otro contexto, la enfermedad isquémica cardíaca resulta ser la primera causa de muerte en países de primer mundo y en vías de desarrollo; esto se traduce en una carga económica importante para los sistemas de salud que cada vez son más diezmos por este tipo de padecimientos. Específicamente, en México, según el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, las cardiopatías son la primera causa de muerte, con casi 80,000 defunciones por año, de las cuales más de 60,000 son consecuencia de la cardiopatía isquémica.<sup>1</sup>

Conocemos que la aterosclerosis coronaria es el problema fundamental, pero se desconoce a profundidad cuáles pueden ser los mecanismos moleculares que la originan; saber cómo se lleva a cabo el control a nivel molecular dentro de la célula cardíaca, podría ayudarnos a entender mejor la patología de ésta y otras enfermedades.

A pesar de la supuesta existencia de células progenitoras cardíacas en el corazón,<sup>2,3</sup> se sabe que la regeneración del tejido cardíaco después de un infarto prácticamente es nula y que difícilmente pueden compensar el daño sufrido, ya que el tejido cardíaco contráctil termina siendo reemplazado por tejido cicatricial no funcional.

### Opciones existentes de tratamiento del infarto agudo del miocardio

El tratamiento de elección es la revascularización mediante angioplastia primaria y colocación de *stent*, la que debe realizarse dentro de las primeras 12 h de inicio de los síntomas. En lugares donde este tratamiento no está disponible, se recurre al tratamiento fibrinolítico; sin embargo, éste falla en 40 a 50% de los casos,<sup>4</sup> lo que incluye, además, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa y anticoagulantes, fármacos que en conjunto incrementan el riesgo de hemorragia, que en raras ocasiones puede ser fatal o cuando menos de consecuencias graves.<sup>5</sup>

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a partir del segundo y tercer día, disminuye la mortalidad, independientemente de que haya disfunción ventricular. Existen otros cuidados intrahospitalarios para disminuir la cantidad de necrosis y proteger al miocardio, como el uso de beta-bloqueadores que reducen el consumo de oxígeno, inhiben la toxicidad directa de catecolaminas y previenen la generación de arritmias; finalmente, el uso de estatinas previene la recurrencia del sín-

drome isquémico coronario agudo; la recomendación actual es que todos los pacientes deben haber iniciado tratamiento con estatinas previo al egreso hospitalario, pero desafortunadamente todas estas opciones no son curativas.<sup>5</sup>

En presencia de daño miocárdico importante, expresado clínicamente por insuficiencia cardíaca severa, el trasplante de corazón es la única opción curativa; sin embargo, es una terapia invasiva y costosa, excluyente de pacientes que no son candidatos y, lo más importante, no hay un número suficiente de órganos para ser trasplantados. Por ello, cualquier esfuerzo que se haga para tratar de resolver el problema en otras áreas diferentes representa un avance significativo en términos de salud pública.

La posibilidad de reemplazar o regenerar el miocardio dañado con cardiomiocitos (CMs) funcionales y electromecánicamente acoplados en el tejido alterado, sería de obvio valor terapéutico. Para conseguir esto, algunos grupos de investigadores que trabajan a nivel molecular se han centrado en la manipulación *in vivo* de células cardíacas preexistentes, mediante la inducción de las células para reingresar al ciclo celular<sup>6</sup> o a través de promover la migración celular y la supervivencia.<sup>7</sup>

Otros, se han enfocado en el trasplante de nuevas células en el corazón enfermo, con la esperanza de que puedan contribuir a mejorar la función ventricular, así surge la terapia celular como posibilidad para el restablecimiento funcional del corazón infartado.

### Terapia celular cardíaca

En la actualidad, está tomando fuerte impulso la medicina regenerativa con el uso de la terapia celular. Esta terapia se basa fundamentalmente en los nuevos conocimientos sobre células troncales o células madre y en la capacidad que éstas tienen para convertirse en células de diferentes tejidos.<sup>8</sup> La terapia celular se sustenta en la administración de células, elementos y productos celulares, como citoquinas o factores de crecimiento, muchos de ellos sustentados en la ingeniería de tejidos, conductas que son utilizadas para reemplazar por células sanas a las células de un determinado órgano o tejido dañadas por diversos procesos.<sup>9-11</sup>

El constante desarrollo de la biología celular permite la aparición de nuevas técnicas; una de las más recientes dentro de la medicina regenerativa es la cardiomioplastia celular, cuya finalidad es la trans-

ferencia de células exógenas a un miocardio enfermo para tratar de suplir con células nuevas parte del tejido cicatrizado y fibroso hipo o aquinético, el cual modifica la geometría cardíaca y da origen a la remodelación patológica; como consecuencia de ello, se da una alteración en la función ventricular, lo cual induce sobrecarga en los miocitos funcionales. El objetivo de esta técnica es reparar, reemplazar o estimular células alteradas, así como restituir la masa miocárdica funcional para mejorar la contractilidad ventricular.

A pesar de todas las controversias existentes en este campo, la utilización de células troncales ha despertado enormes expectativas, ya sea como materia prima para terapia regenerativa o bien como vehículo de terapia génica.

Hasta el momento se han trasplantado con éxito diferentes fuentes celulares, incluyendo células no derivadas de médula ósea (MO), cardiomiocitos fetales (CMf), CMs derivados de células embrionarias, células madre cardíacas (CSCs), miogénicas (mCSCs) y CSC vasculogénicas (vCSC). Las mCSCs están en un nicho rodeadas de miocitos maduros; expresan el receptor c-kit. Las vCSCs se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos; expresan receptores c-kit y KDR.<sup>12,13</sup> También se han utilizado mioblastos esqueléticos, células troncales embrionarias (ESC), células pluripotentes inducidas (IPCs) y, por supuesto, células derivadas de la MO.<sup>12</sup>

### **Estrategias de restauración celular en el corazón con diferentes tipos celulares**

Se han puesto a prueba muchas estrategias para restaurar la función cardíaca que involucran el repoblamiento del corazón con la administración de células exógenas, ya sea por inyección directa o intravascular.<sup>13,14</sup> Los primeros intentos de transferencia celular para repoblar un corazón infartado se hicieron hace casi 20 años;<sup>15-17</sup> de ese tiempo a la fecha, ha habido un explosivo interés en el trasplante celular cardíaco, lo que ha llevado a realizar múltiples estudios en animales y la posterior puesta en marcha de ensayos clínicos en humanos.<sup>14</sup>

Los estudios en animales han mostrado que una amplia gama de células inyectadas al miocardio, pueden cambiar la naturaleza del tejido dañado y mejorar la función cardíaca postinfarto, como los mioblastos,<sup>18-20</sup> fibroblastos,<sup>21</sup> células de músculo liso,<sup>22</sup> células madre hematopoyéticas,<sup>23,24</sup> células madre mesenquimales,<sup>25</sup> células endoteliales,<sup>26</sup> cé-

lulas madre cardíacas,<sup>8,9</sup> células embrionarias humanas<sup>10,11,27-29</sup> y las IPCs.<sup>30</sup>

En tanto que el beneficio funcional conferido por diversos tipos celulares es claro, no podemos decir lo mismo del mecanismo de acción; éste aún se desconoce, aunque la mayoría los liga a efectos parácrinos<sup>2,26</sup> y electromecánicos.<sup>3,12,31,32</sup> Sin embargo, el desafío principal de usar células de un tejido no cardíaco para reparar el corazón es redirigirlas a transformarse en músculo cardíaco, endotelio vascular o células del sistema especializado en conducción, debido a que muchas de éstas ya están comprometidas a diferenciarse hacia algún tipo celular; para ello es necesario «desdiferenciarlas» a un estadio previo de su desarrollo, el cual les confiera la capacidad de multipotencialidad.

### **Células troncales**

De manera muy general y de acuerdo con su estado evolutivo, las células troncales se pueden clasificar en embrionarias y somáticas o adultas, y de manera separada podemos clasificarlas en IPCs. Las primeras derivan del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocisto y poseen la capacidad de generar cualquier célula diferenciada en el organismo; por otro lado, las células somáticas o adultas clásicamente se han definido como células especializadas dentro de una organización celular pertenecientes a un tejido específico u órgano de un organismo ya formado; este tipo de células tiene restringida su capacidad de diferenciación y es capaz únicamente de generar células del mismo tejido que representa; es decir, a las que debe recambiar de forma natural.<sup>10,11</sup> No obstante, en los últimos años se han realizado varios estudios que han aportado resultados sorprendentes, pues sugieren que la potencialidad de diferenciación de algunos tipos de células troncales adultas es mayor de lo esperado, ya que han mostrado en determinadas condiciones, capacidad para diferenciarse a células con amplia variedad de linajes.<sup>27-29,31,32</sup> Las IPCs son células adultas genéticamente reprogramadas de un estadio previo de su desarrollo, a uno de pluripotencialidad por medio de la sobreexpresión de cuatro genes: Sox2, Oct 3/4, c-Myc y Klf4. Las IPCs en humanos fueron descritas por primera vez a finales de 2007, son capaces de generar células de las tres capas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo, expresan genes y marcadores propios de células madre embrionarias, esto les confiere la capacidad de diferenciarse a una gran variedad de tejidos.<sup>33</sup>

### **Potencial cardiomiogénico de células troncales derivadas de médula ósea**

Existe cierta controversia referente al grado en que las células troncales contribuyen a la formación de CMs. El laboratorio del Dr. Anversa demostró que el trasplante de progenitores hematopoyéticos en corazones infartados de ratón da lugar aproximadamente a 50% de células con fenotipo cardíaco, endotelial y de músculo liso, asociado a mejora de la función cardíaca;<sup>34</sup> otros grupos han señalado que el grado de diferenciación a CMs es significativamente menor (< 1%).<sup>35,36</sup>

Diversos estudios han sugerido que las células madre derivadas de MO poseen mayor grado de plasticidad que el supuesto inicialmente.<sup>37-39</sup> Además de su reconocido potencial hematopoyético y osteogénico, se ha demostrado que después de su trasplante en receptores adultos son capaces de formar miocitos esqueléticos, hepatocitos, endotelio, músculo liso y neuronas. Esta inesperada plasticidad podría ser consecuencia de la existencia de un precursor común a todas ellas o de células madre específicas de tejido residentes en la MO, o al menos en parte, a su fusión con células del tejido en el que hubieran sido trasplantadas.<sup>40,41</sup> Por ello, la MO es una excelente fuente para la terapia celular, porque dentro de su población celular, extraordinariamente heterogénea, destaca la población de células mesenquimales, y está comprobado que cuando estas células se cultivan en un medio con inductores particulares para un determinado tipo de tejido, expresan proteínas de superficie y factores de transcripción nuevos.<sup>42</sup>

### **Evidencias sobre la existencia en médula ósea de progenitores multipotentes con potencial cardiomiogénico**

El laboratorio de la Dra. Verfaillie ha identificado células madre derivadas de MO en humanos, roedores y cerdo, denominadas: mapas<sup>39</sup> (células adultas multipotentes) y se caracterizan por su pluripotencialidad, ya que pueden diferenciarse hacia tipos celulares mesenquimales (osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos esqueléticos), células con fenotipo y función endodérmica o neuroectodérmica y endotelio, músculo liso y células de fenotipo cardíaco.<sup>43,44</sup> Además, a pesar de sus múltiples características de ESC, no existen evidencias, hasta el momento, de la formación de teratomas posterior a su trasplante *in vivo*<sup>39</sup> y no hay restricciones éticas para su uso clínico; sin embargo, su modo de expansión y crecimiento hacen poco práctica su aplicación masiva.

### **Existencia de otras fuentes celulares potenciales alternativas a la médula ósea**

#### *Cardiomiocitos fetales y células embrionarias troncales*

El potencial cardiomiogénico de las ESC procedentes de distintas especies está bien establecido. Ciertamente, los CMf o derivados de ESC injertan de forma estable en el miocardio de corazones adultos de ratón, sanos o dañados, y como los análisis estructurales demuestran, se encuentran acopladas al miocardio receptor.<sup>45</sup> Sin embargo, su aplicación con fines clínicos se ve complicado por la limitada disponibilidad de CMf, el riesgo de formación de teratomas a partir de ESC y por dilemas bioéticos relacionados con la utilización de embriones humanos.

#### **Mioblastos esqueléticos y células satélite**

Los mioblastos esqueléticos (ME) y las células satélite también han sido probadas como fuente celular para la reparación cardíaca, tienen la ventaja de que pueden obtenerse a partir de biopsias musculares esqueléticas del propio paciente y de que son resistentes a la isquemia, favoreciendo su supervivencia e injerto en áreas poco perfundidas; no son capaces de transdiferenciarse a CMs, por lo que pueden dificultar la conductividad del tejido cardíaco. En Europa y Estados Unidos se han iniciado ensayos clínicos, en los que se ha observado mejora en la mayoría de los pacientes; aunque en algunos casos se han detectado arritmias debido, en parte, al incorrecto acoplamiento entre las células trasplantadas y las del tejido objetivo.<sup>46</sup>

#### **Células de la fracción estromal de la grasa**

Se describió recientemente la existencia de una población de células precursoras presentes en la fracción estromal-vascular (SVF) del tejido adiposo, capaces de rescatar, al igual que las células de la MO, ratones letalmente irradiados a través de la reconstitución de sus principales líneas hematopoyéticas.<sup>47</sup> Éstas pueden, además, diferenciarse hacia tipos mesenquimales (osteoblastos y adipocitos) y más importantemente, a endotelio vascular y células cardíacas.<sup>48-50</sup> Varios grupos han estudiado su efecto *in vivo*, mostrando, por ejemplo, su contribución neoangiogénica en modelos de isquemia límbica. Se han publicado recientemente estudios de infarto agudo del miocardio en ratón, en los que se ha detectado expresión de marcadores cardíacos en células SVF injerta-

das en el corazón; la mejora de la función cardiaca no ha sido aún estudiada.

### Problemas de sobrevivencia e injerto

Hemos avanzado mucho en el terreno del manejo celular *in vitro* de células madre y su inducción para diferenciarlas de una gran diversidad de tipos celulares; esto es indudable; pero ahora, ante los escasos resultados de su transferencia a modelos animales, existe un problema que radica en el número de células y su viabilidad al momento de trasplantarlas, ya que muchas de ellas mueren en las primeras horas después de haber sido administradas.<sup>51-53</sup>

Cuando las células son inyectadas en el corazón, la eficiencia es muy variable, con rangos entre 0 y 90%, promedio de 45% en ratas<sup>34</sup> y aproximadamente de 10% en cerdos.<sup>35</sup> Aunado a esto, sabemos que la mayoría de las muertes celulares, en un trasplante, ocurre durante la primera semana.<sup>36</sup>

La fracción de células que sobrevive depende del tipo celular, el número de células inyectadas y el estado en el que se encuentra el tejido receptor (isquémico, inflamado, etc.) que lo puede convertir en un tejido más hostil en comparación con el miocardio normal.<sup>37</sup> Hay estudios en los cuales sólo 7% de los mioblastos sobrevive durante tres días después de haber sido trasplantados a corazón infartado de ratón.<sup>38</sup> Otros grupos han encontrado que 28% de una preparación de cardiocitos neonatos (que también incluyen no-miocitos), sobreviven durante una semana después de ser injertados en corazones normales de rata,<sup>34</sup> cuando se utilizan células de músculo liso 15% sobreviven una semana y 9% un mes después de ligar permanentemente la arteria coronaria descendente anterior en ratas;<sup>11</sup> suele haber 6% de sobrevivencia después de tres días en caso de células no fraccionadas de médula ósea en ratas infartadas<sup>22,39</sup> y menos de 5% de células madre mesenquimales después de haber sido trasplantadas en corazones infartados de cerdo,<sup>40</sup> el modelo animal que más se aproxima al hombre.

### Principales causas de muerte celular

Dentro de las causas de muerte celular durante el trasplante, tres son predominantes. La primera es el proceso de apoptosis y anoikis. Los mecanismos de muerte celular por apoptosis son regulados por redes de señales que evolutivamente han sido preservadas desde gusanos hasta el propio ser humano.<sup>41</sup> El resultado de la apoptosis es la activación de caspasas

que pone en marcha la enzima Poly ADP (*Ribose polymerase*) (PARP) la cual origina un corte del DNA en fragmentos pequeños.

El estrés al que se ven sometidas las células antes de su trasplante activa un mecanismo de muerte celular conocido como anoikis,<sup>43</sup> inducida por la pérdida de componentes de la matriz,<sup>44</sup> ya que normalmente se cultivan *in vitro* adheridas a un sustrato y al levantarlas por medio de enzimas y mantenerlas en suspensión, carecen de los elementos que constituyen la matriz extracelular, a diferencia de los miocitos cardiacos que son extremadamente resistentes a la activación de programas de muerte celular.<sup>48,49</sup> Los cardiomiocitos normalmente están rodeados de una lamina basal, la cual está unida vía integrinas a otros receptores, estos receptores traducen señales de sobrevivencia, mediada en parte a través de la vía de NF-kB que si se ve interrumpida, automáticamente se activan los programas de muerte celular mediada por caspasas.<sup>43</sup> La segunda causa es la isquemia, las células llegan a un fragmento de tejido donde son forzadas a entrar a espacios intersticiales entre cardiocitos y elementos de tejido conectivo no vascularizado, los nutrientes no son suficientes sólo por difusión, sino que deben ser proveídos por tejido vascular o angiogénesis de novo.

La tercera causa es la inflamación; la zona infartada del corazón y el tejido que la rodea es un tejido altamente inflamado, en un ambiente donde predomina la respuesta celular innata; durante los primeros días hay abundancia de neutrófilos y posteriormente presencia de macrófagos.<sup>50</sup> Estos leucocitos producen radicales libres y una citocinesis inflamatoria que pueden dañar directamente la membrana de las células trasplantadas o inducir la activación de vías de señalización de caspasas.

### Posibles soluciones

Algunas de las acciones que se han tomado para aumentar la sobrevivencia celular incluyen choque térmico, sobreexpresión de proteínas y péptidos antiapoptóticos, secuestradores de radicales libres, terapia antiinflamatoria y uso de moléculas de matriz extracelular.<sup>36,54</sup> Si bien es cierto que el uso de manera independiente o combinada de estas estrategias ha dado buenos resultados en un aumento en la sobrevivencia celular, una vez que están en el tejido, el problema de muerte celular sigue siendo bastante significativo, ya que juega un papel fundamental en las células a transferir para la exitosa regeneración en un corazón infartado. Bajo este contexto, varias

estrategias de ingeniería genética han sido aplicadas; por ejemplo, sobreexpresión de genes como factor de crecimiento fibroblástico (FGF2),<sup>55</sup> AKT,<sup>7</sup> Hsp20,<sup>56</sup> EA1,<sup>57</sup> homoxigenasa<sup>58</sup> 1 survivina<sup>59</sup> y algunos antiapoptóticos como BCL2<sup>60</sup> con el objetivo de mejorar la sobrevivencia y la resistencia a la apoptosis.

### Experiencia con humanos

Se han hecho diversos ensayos clínicos de terapia celular cardíaca, que han mostrado algunos progresos;<sup>3,14</sup> no obstante, los prometedoros beneficios preclínicos han sido modestos. Las razones de estos resultados en humanos no se conocen, aunque hay sospechas sobre la vasta diferencia en el número de células requeridas en humanos comparado con los roedores, ya que estudios con trasplante de mioblastos señalan que el número de células correlaciona directamente con el tamaño del injerto y por consecuencia con la mejora funcional.<sup>12,46</sup>

También se han hecho trasplantes utilizando MSC autólogas de pacientes con infarto agudo del miocardio a través de una inyección intracoronaria<sup>61</sup> o a través de inyección intravenosa usando MSC adultas alogénicas,<sup>62</sup> como en el ensayo clínico Osiris Therapeutics; en ambos casos mejoran las propiedades mecánicas y eléctricas del tejido infartado en comparación a los grupos control.

En el ensayo clínico SCIPPIO (cardiac Stem Cell Infusion in Patients with Ischemic cardiomyopathy), se está evaluando el uso de CSCs autólogas c-kit+, para mejorar la función cardíaca después de infarto agudo del miocardio. Las células se administran cuatro meses después de haber hecho cirugía de revascularización miocárdica, cuando el efecto de ésta ha alcanzado su máximo. El ensayo SCIPPIO está actualmente en fase 1, aún no hay resultados concluyentes, pero no se han reportado efectos adversos a la inyección de las CSCs.<sup>63</sup>

### Perspectivas

El trasplante de células madre para la regeneración cardíaca no es una realidad lejana; se cuenta con amplio conocimiento y un abanico de tipos celulares con diferentes capacidades de diferenciación, el capital humano calificado y los recursos económicos para buscar soluciones alternativas al problema de la cardiopatía isquémica.

El desafío más importante en el futuro es determinar realmente qué estirpe celular es la mejor para tratar la disfunción ventricular, o si deberíamos

utilizar diferentes tipos celulares al mismo tiempo. Cada tipo de tejido ofrece ventajas particulares para el procedimiento de extracción, el potencial de diferenciación y las técnicas de proliferación *in vitro*; los resultados apuntan a que probablemente la mejor solución sería seleccionar una mezcla de poblaciones celulares para promover la reconstrucción de los diferentes elementos que integran el corazón funcional, principalmente el miocardio y los vasos sanguíneos.

Otro desafío importante es mejorar la supervivencia de las células a trasplantar, a través de investigaciones sobre el por qué de la muerte de las células implantadas, ya que si logramos descubrir los mecanismos que las hacen más resistentes, no solamente impactaríamos en la Cardiología, sino en otras indicaciones de terapia celular.

Después de perfeccionar la terapia celular para reparar una zona de necrosis, el curso natural de las investigaciones deberá dirigirse a prevenir la remodelación patológica del miocardio y el endotelio vascular en padecimientos crónicos, tales como hipertensión arterial sistémica y aterosclerosis, entre otros.

Queda mucho por entender y definir. La última palabra todavía no está escrita en cuanto a terapia celular y regeneración cardíaca.

### REFERENCIAS

1. World Health Organization. Media centre; fact sheets. Junio 2011. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Reffelmann T, Dow JS, Dai W, Hale SL, Simkhovich BZ, Kloner RA. Transplantation of neonatal cardiomyocytes after permanent coronary artery occlusion increases regional blood flow of infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 607-613.
3. Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 845-856.
4. Albarrán A. Angioplastia de rescate, cateterismo sistemático tras fibrinólisis y angioplastia primaria después de 12 horas. Impacto en la estancia hospitalaria y en el pronóstico. *Rev Esp Cardiol* 2009; 09(Supl. C): 54-61.
5. Aguilar J et al. Infarto agudo de miocardio. *Rev Pac Med Fam* 2008; 5: 102-114.
6. Katrina A Bicknell KA, Brooks G. Reprogramming the cell cycle machinery to treat cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 193-201.
7. Tang J, Wang J, Kong X, Yang J et al. Vascular endothelial growth factor promotes cardiac stem cell migration via the PI3K/Akt pathway. *Exp Cell Res* 2009; 315: 3521-3531.
8. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12313-12318.
9. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114: 763-776.

10. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996; 98: 216-224.
11. Laflamme MA, Gold J, Xu C, Hassanipour M, Rosler E et al. Formation of human myocardium in the rat heart from human embryonic stem cells. *Am J Pathol* 2005; 167: 663-671.
12. Tambara K, Sakakibara Y, Sakaguchi G, Lu F et al. Transplanted skeletal myoblasts can fully replace the infarcted. *Circulation* 2003; 108(Suppl 1): II259-II263.
13. Murry CE, Field LJ, Menasche P. Cell-based cardiac repair: reflections at the 10-year point. *Circulation* 2005; 112: 3174-3183.
14. Laflamme MA, Zibinden S, Epstein SE, Murry CE. Cell-based therapy for myocardial ischemia and infarction: pathophysiological mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 567-581.
15. Marelli D, Desrosiers C, el-Alfy M, Kao RL, Chiu RC. Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach. *Cell Transplant* 1992; 1: 383-390.
16. Chiu RC, Zibaitis A, Kao RL. Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 12-18.
17. Koh GY, Klug MG, Soonpaa MH, Field LJ. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 1548-1554.
18. Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, Fiszman M et al. Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on postinfarction left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1169-1175.
19. Leor J, Patterson M, Quinones MJ, Kedes LH, Kloner RA. Transplantation of fetal myocardial tissue into the infarcted myocardium of rat. A potential method for repair of infarcted myocardium? *Circulation* 1996; 94(Suppl): 332-336.
20. Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, Mickle DA et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 654-660.
21. Hutcheson KA, Atkins BZ, Hueman MT, Hopkins MB, Glower DD, Taylor DA. Comparison of benefits on myocardial performance of cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and fibroblasts. *Cell Transplant* 2000; 9: 359-368.
22. Yasuda T, Weisel RD, Kiani C, Mickle DA, Maganti M, Li RK. Quantitative analysis of survival of transplanted smooth muscle cells with real-time polymerase chain reaction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 904-911.
23. Penn MS, Francis GS, Ellis SG, Young JB, McCarthy PM, Topol EJ. Autologous cell transplantation for the treatment of damaged myocardium. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 21-32.
24. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Sawen P et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; 10: 494-501.
25. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105: 93-98.
26. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-436.
27. Laflamme MA, Chen KY, Naumova AV, Muskheli V et al. Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1015-1024.
28. Xu C, Police S, Rao N, Carpenter MK. Characterization and enrichment of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Circ Res* 2002; 91: 501-508.
29. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 2001; 108: 407-414.
30. Oh Y, Wei H, Ma D, Sun X, Liew R. Clinical applications of patient-specific induced pluripotent stem cells in cardiovascular medicine. *Heart* 2012; 98: 443-449.
31. Reinecke H, MacDonald GH, Hauschka SD, Murry CE. Electromechanical coupling between skeletal and cardiac muscle. Implications for infarct repair. *J Cell Biol* 2000; 149: 731-740.
32. Etzion S, Battler A, Barbash IM, Cagnano E et al. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1321-1330.
33. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.
34. Muller-Ehmsen J, Whittaker P, Kloner RA, Dow JS et al. Survival and development of neonatal rat cardiomyocytes transplanted into adult myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 107-116.
35. Hudson W, Collins MC, de Freitas D, Sun YS, Muller-Borer B, Kypson AP. Beating and arrested intramyocardial injections are associated with significant mechanical loss: implications for cardiac cell transplantation. *J Surg Res* 2007; 142: 263-267.
36. Robey TE, Saiget MK, Reinecke H, Murry CE. Systems approaches to preventing transplanted cell death in cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 567-581.
37. Zhang M, Methot D, Poppa V, Fujio Y, Walsh K, Murry CE. Cardiomyocyte grafting for cardiac repair: graft cell death and anti-death strategies. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 907-921.
38. Suzuki K, Murtuza B, Beauchamp JR, Brand NJ et al. Role of interleukin-1beta in acute inflammation and graft death after cell transplantation to the heart. *Circulation* 2004; 110(Suppl 1): 219-224.
39. Hayashi M, Li TS, Ito H, Mikamo A, Hamano K. Comparison of intramyocardial and intravenous routes of delivering bone marrow cells for the treatment of ischemic heart disease: an experimental study. *Cell Transplant* 2004; 13: 639-647.
40. Freyman T, Polin G, Osman H, Crary J et al. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1114-1122.
41. Yuan J, Lipinski M, Degterev A. Diversity in the mechanisms of neuronal cell death. *Neuron* 2003; 40: 401-413.
42. Xu Y et al. Efficient commitment to functional CD34+ progenitor cells from human bone marrow mesenchymal stem-cell-derived induced pluripotent stem cells. *PLoS One* 2012; 7:e34321.
43. Zvibel I, Smets F, Soriano H. Anokis: roadblock to cell transplantation? *Cell Transplant* 2002; 11: 621-630.
44. Reddick PJ, Juliano RL. Clinging to life: cell to matrix adhesion and cell survival. *Cancer Metast Res* 2005; 24: 425-439.
45. Wong SS, Bernstein HS. Cardiac regeneration using human embryonic stem cells: producing cells for future therapy. *Regen Med* 2010; 5: 763-775.
46. Pouzet B, Vilquin JT, Hagege AA, Scorsin M et al. Factors affecting functional outcome after autologous skeletal myoblast transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 844-850.
47. Cousin B, André M, Arnaud E, Pénicaud L, Casteilla L. Reconstitution of lethally irradiated mice by cells isolated from adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1016-1022.

48. Mani K. Programmed cell death in cardiac myocytes: strategies to maximize post-ischemic salvage. *Heart Fail Rev* 2009; 13: 193-209.
49. Potts MB, Vaughn AE, McDonough H, Patterson C, Deshmukh M. Reduced Apaf-1 levels in cardiomyocytes engage strict regulation of apoptosis by endogenous XIAP. *J Cell Biol* 2005; 71: 925-930.
50. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med* 2007; 204: 3037-3047.
51. Freyman T, Polin G, Osman H, Crary J et al. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1114-1122.
52. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005; 111: 2198-2202.
53. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, Zhang P et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation* 2005; 112: 150-156.
54. Penn MS, Mangi AA. Genetic enhancement of stem cell engraftment, survival, and efficacy. *Circ Res* 2008; 102: 1471-1482.
55. Song H, Kwon K, Lim S, Kang SM et al. Transfection of mesenchymal stem cells with the FGF-2 gene improves their survival under hypoxic conditions. *Mol Cell* 2005; 19: 402-407.
56. Wang X, Zhao T, Huang W, Wang T et al. Hsp20-engineered mesenchymal stem cells are resistant to oxidative stress via enhanced activation of Akt and increased secretion of growth factors. *Stem Cells* 2009; 27: 3021-3031.
57. Deng J, Han Y, Yan C, Tian X et al. Overexpressing cellular repressor of E1A-stimulated genes protects mesenchymal stem cells against hypoxia- and serum deprivation-induced apoptosis by activation of PI3K/Akt. *Apoptosis* 2010; 15: 463-473.
58. Zeng B, Ren X, Lin G, Zhu C et al. Paracrine action of HO-1-modified mesenchymal stem cells mediates cardiac protection and functional improvement. *Cell Biol Int* 2008; 32: 1256-1264.
59. Fan L, Lin C, Zhuo S, Chen L et al. Transplantation with surviving engineered mesenchymal stem cells results in better prognosis in a rat model of myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1023-1030.
60. Li W, Ma N, Ong LL, Nesselman C et al. Bcl-2 engineered MSCs inhibited apoptosis and improved heart function. *Stem Cells* 2007; 25: 2118-2127.
61. Chin SP, Poey AC, Wong CY, Chang SK et al. Intramyocardial and intracoronary autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in chronic severe dilated cardiomyopathy. *Cytotherapy* 2011; 13: 814-821.
62. Quevedo HC, Hatzistergos KE, Oskoue BN, Feigenbaum GS. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc Nat Acad Sci USA* 2009; 106: 14022-14027.
63. Hosoda T. C-kit-positive cardiac stem cells and myocardial regeneration. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2: 58-67.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Salomón Hernández Gutiérrez**  
Escuela de Medicina, Universidad Panamericana  
Donatello Núm. 59,  
Col. Insurgentes Mixcoac, 03920,  
Del. Benito Juárez, México, D.F.  
Tel. 54821600, Exts. 5655, 5681  
E-mail: shernand@up.edu.mx