



ARTIGO DE REVISÃO

Terapia celular cardíaca com células mesenquimatosas

João Pedro Lopes*, António Fiarresga, Pedro Silva Cunha, Joana Feliciano, Rui Cruz Ferreira

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Recebido a 10 de abril de 2012; aceite a 3 de maio de 2012
Disponível na Internet a 24 de novembro de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Células precursoras do mesênquima;
Sistema cardiovascular;
Cardiopatia isquémica;
Insuficiência cardíaca;
Disritmias;
Investigação translacional

KEYWORDS

Mesenchymal stem cells;
Cardiovascular system;
Myocardial ischemia;
Heart failure;
Arrhythmias;
Translational research

Resumo A doença cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade em todo o mundo e, apesar de os avanços na terapêutica médica e intervenção percutânea, o prognóstico de doenças como a cardiopatia isquémica e o pós-enfarte do miocárdio continuam a ser consideravelmente inferiores ao desejado. Essa situação justifica a aposta na investigação de novas ferramentas terapêuticas, como é o caso da terapia com células estaminais. O conhecimento mais vasto das células de linhagem hematopoiética levou à sua utilização numa primeira fase, tanto em investigação pré-clínica como clínica. A existência de alguns resultados controversos e de uma melhoria correspondente às expectativas iniciais abriu a caminho a outros tipos celulares com potencial terapêutico, como é o caso das células precursoras do mesênquima. Estas células têm características imunomoduladoras que lhes conferem um racional de utilidade terapêutica em várias áreas da Cardiologia. Neste artigo, os autores efetuam a revisão do estado da arte relativo à utilização de células precursoras do mesênquima, desde a sua investigação pré-clínica até à sua utilização em ensaios clínicos em doentes com cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca de várias etiologias ou disritmias. É ainda perspetivado o futuro da utilização destas células.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Mesenchymal stem cell therapy in heart disease

Abstract Cardiovascular disease is among the main causes of mortality and morbidity worldwide. Despite significant advances in medical and interventional therapy, the prognosis of conditions such as ischemic heart disease is still dismal. There is thus a need to investigate new therapeutic tools, one of which is stem cell therapy. Hematopoietic stem cells are the most studied type, and the fact that their biology is relatively well understood has led to their being used in preclinical research and clinical trials. However, the results of some of these studies have been controversial, which has opened the way for studies on other cell types, such as mesenchymal stem cells. These cells have immunomodulatory properties which suggest that they have therapeutic potential in cardiology. In the present article, the authors review the

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joapedrolopes@sapo.pt (J.P. Lopes).

state of the art regarding mesenchymal stem cells, from basic and translational research to their use in clinical trials on ischemic heart disease, heart failure and arrhythmias, and discuss possible future uses.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A doença cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, frequentemente a principal. Apesar de os consideráveis avanços registados nos últimos anos, quer ao nível da terapêutica médica quer da intervenção percutânea, o prognóstico de patologias como a cardiopatia isquémica após enfarte agudo do miocárdio (EAM) continua sombrio para um número significativo de doentes¹, justificando a intensa procura no sentido de descobrir novas ferramentas de aplicação terapêutica.

Uma dessas ferramentas, com reconhecido potencial, são as células estaminais, dada a sua capacidade de diferenciação em células mais maduras, que eventualmente terão a capacidade de regeneração de tecido estrutural e funcionalmente deficiente.

As células estaminais de linhagem hematopoiética foram as primeiras a ser estudadas quer a nível pré-clínico, quer clínico. O conhecimento da sua biologia assenta num longo período de investigação animal e, posteriormente, na sua aplicação prática, sobretudo no campo da Hematologia, em que a sua utilidade clínica se encontra já estabelecida. Numerosos ensaios clínicos foram realizados também na área cardiovascular², mas alguma controvérsia relativa aos resultados desses estudos, acompanhada do facto de mesmo os resultados positivos não se revestirem de um impacto clinicamente tão relevante como inicialmente esperado, levaram os investigadores a considerar outros tipos celulares como possíveis meios terapêuticos.

Pelas suas características intrínsecas, as células precursoras do mesênquima (MPC) são um dos tipos celulares mais promissores, uma vez que o seu forte componente parácrino lhes confere um potencial imunomodulador, com acção anti-inflamatória e antiapoptótica, que se poderão revelar fundamentais para contrariar os mecanismos patológicos envolvidos em várias doenças do sistema cardiovascular, tendo ainda um eventual potencial de transdiferenciação em cardiomiócitos³.

Neste artigo, os autores procedem à revisão do estado da arte no que toca às aplicações translacionais deste tipo celular, desde a sua investigação pré-clínica até à sua utilização em ensaios clínicos em várias áreas da Cardiologia.

Estado da arte

Investigação pré-clínica

A investigação pré-clínica é naturalmente mais extensa do que a clínica, nas várias áreas de utilização das MPC, abrangendo o processo desde a sua colheita até ao seu processamento e aplicação.

A diferenciação *in vitro* das MPC em cardiomiócitos foi pela primeira vez demonstrada em 1999 por Makino et al.⁴. Em 2004, Wang et al.⁵ mostraram, num modelo de coelho com enfarte, o elevado potencial da aplicação de MPC na regeneração miocárdica, com impacto considerável mesmo ao nível da mortalidade (16,7 *versus* 35% no grupo tratado *versus* controlo, $p < 0,05$). Neste e outros modelos animais, foram ainda reconhecidas as vantagens de diferentes tratamentos das células estaminais antes da sua aplicação. Hattan et al.⁶, em 2005, procederam à purificação de cardiomiócitos *in vitro*, a partir de MPC da medula óssea, que foram aplicados na forma diferenciada no coração do rato adulto, tendo demonstrado que, após 3 meses, as células transplantadas tinham sobrevivido, mantendo-se orientadas da mesma forma do que as células do coração adulto.

Existe uma evidência cada vez mais expressiva e consensual sobre os múltiplos efeitos parácrinos das MPC. Mesmo na ausência de substituição celular, estes efeitos podem contribuir para alterações no *remodeling* cardíaco, para a angiogénese e citoproteção, com tradução em benefícios clínicos consideráveis. Dai et al., em 2007⁷, mostraram num modelo de rato que a injeção de um meio contendo factores celulares produzidos pelas MPC era favorável à regeneração miocárdica no pós-enfarte, embora menos marcada do que quando acompanhada da injeção das próprias células. No mesmo ano, Ohnishi et al.⁸ verificaram o importante papel das MPC na inibição da fibrose cardíaca, através do controlo da produção de colagénio pelos fibroblastos cardíacos, e na própria proliferação dos últimos.

O ambiente hostil da zona isquémica criada pelo fenómeno de EAM condiciona a morte precoce de muitas das MPC aplicadas. Alguns estudos mostram que o pré-condicionamento isquémico das células pode ajudar a ultrapassar essa situação. Em 2005, Tang et al.⁹ mostraram *in vivo*, num modelo de rato, que esse tratamento celular prévio melhorava a viabilidade celular no coração isquémico, através de um aumento da sobrevivência das MPC. Este procedimento tem continuado a ser estudado, e ainda recentemente, em Dezembro de 2010, Chacko et al.¹⁰ verificaram uma expressão otimizada das MPC quando cultivadas em normóxia numa primeira fase, seguida de hipóxia durante as 24 h pré-administração.

Em 2006, Amado et al.¹¹ demonstraram a utilidade da ressonância magnética nuclear (RMN) cardíaca para verificar o processo de reparação do miocárdio após terapia com MPC, num estudo em modelo suíno em que se verificou a regeneração de tecido viável e com actividade contráctil numa área previamente fibrosada.

A segurança e viabilidade da administração das células é uma das principais preocupações. Em 2009, Llano et al.¹² mostraram no modelo suíno que a infusão de MPC melhora o fluxo coronário distal quando realizada num bólus

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/1126203>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/1126203>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)