

## Artículo de revisión

## Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria

Lina Badimon<sup>a,b,\*</sup>, Blanca Oñate<sup>a</sup> y Gemma Vilahur<sup>a</sup><sup>a</sup> Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau e IIB-Sant Pau, Barcelona, España<sup>b</sup> Cátedra de Investigación Cardiovascular, UAB-HSCSP-Fundación Jesús Serra, Barcelona, España

## Historia del artículo:

On-line el 29 de mayo de 2015

## Palabras clave:

Tejido adiposo  
Células madre derivadas del tejido adiposo  
Medicina regenerativa  
Enfermedad isquémica coronaria  
Factores de riesgo cardiovascular

## Keywords:

Adipose tissue  
Adipose-derived stem cells  
Regenerative medicine  
Ischemic heart disease  
Cardiovascular risk factors

## RESUMEN

Se ha considerado al tejido adiposo como de almacenamiento energético y como un órgano endocrino; sin embargo, en las últimas décadas se lo ha considerado como una fuente abundante de células mesenquimales. Las células madre derivadas del tejido adiposo son de fácil obtención, presentan una gran capacidad de expansión *ex vivo* y gran plasticidad a otros tipos celulares, liberan gran variedad de factores angiogénicos y presentan propiedades inmunomoduladoras. Por ello, actualmente constituyen un foco de gran interés en la medicina regenerativa. En el contexto de enfermedad cardiaca coronaria, múltiples estudios experimentales han avalado la seguridad y la eficacia del uso de las células madre derivadas del tejido adiposo en el contexto de infarto de miocardio. Todo ello ha promovido, quizá precozmente, su uso clínico. De hecho, se ha demostrado que la presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes mellitus u obesidad, altera y merma la funcionalidad de las células madre derivadas del tejido adiposo, lo que deja en entredicho la eficacia basada en el implante de células madre derivadas del tejido adiposo autólogas. En el siguiente artículo se describe el tejido adiposo blanco, se caracterizan las células madre que lo componen y se discute sobre su uso según los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta el momento.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells and Their Reparative Potential in Ischemic Heart Disease

## ABSTRACT

Adipose tissue has long been considered an energy storage and endocrine organ; however, in recent decades, this tissue has also been considered an abundant source of mesenchymal cells. Adipose-derived stem cells are easily obtained, show a strong capacity for *ex vivo* expansion and differentiation to other cell types, release a large variety of angiogenic factors, and have immunomodulatory properties. Thus, adipose tissue is currently the focus of considerable interest in the field of regenerative medicine. In the context of coronary heart disease, numerous experimental studies have supported the safety and efficacy of adipose-derived stem cells in the setting of myocardial infarction. These results have encouraged the clinical use of these stem cells, possibly prematurely. Indeed, the presence of cardiovascular risk factors, such as hypertension, coronary disease, diabetes mellitus, and obesity, alter and reduce the functionality of adipose-derived stem cells, putting in doubt the efficacy of their autologous implantation. In the present article, white adipose tissue is described, the stem cells found in this tissue are characterized, and the use of these cells is discussed according to the preclinical and clinical trials performed so far.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## EL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es uno de los más abundantes del ser humano. Constituye entre el 15 y el 20% del peso corporal de los varones y un

20–25% del de las mujeres, y se encuentra ampliamente distribuido por distintas zonas del organismo. Es un tejido de origen mesenquimal especializado, constituido por el conjunto de tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo o marrón, ambos con función, morfología y distribución diferentes. En ambos tejidos la célula principal es el adipocito, entre uno y dos tercios del total, y el resto del tejido está compuesto por diferentes tipos celulares que constituyen la fracción vascular estromal (FVE).

\* Autor para correspondencia: Centro de Investigación Cardiovascular, Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: [lbadimon@csic-iccc.org](mailto:lbadimon@csic-iccc.org) (L. Badimon).

### Abreviaturas

CMM: células madre mesenquimales  
 CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo  
 FVE: fracción vascular estromal  
 TAB: tejido adiposo blanco

### Tejido adiposo blanco

El TAB está distribuido por todo el organismo. Sus mayores depósitos se encuentran en la zona visceral o intraabdominal, como mecanismo de protección de posibles traumatismos, y a nivel subcutáneo, como sistema de almacenamiento de energía. Ambos tejidos presentan diferencias en el perfil de expresión de adipocinas<sup>1</sup>, las funciones metabólicas<sup>2</sup>, la densidad vascular y la innervación. De hecho, el tejido adiposo visceral presenta un mayor potencial angiogénico que el subcutáneo y un perfil inflamatorio más acentuado<sup>3</sup>. La acumulación del tejido adiposo subcutáneo representa la respuesta fisiológica a situaciones con exceso de ingesta y poco gasto energético (inactividad física), actuando como «sumidero de energía». Los individuos que presentan obesidad periférica (distribución subcutánea) no presentan las complicaciones médicas características de la obesidad. Contrariamente, el aumento del tejido adiposo visceral (obesidad central) se asocia con un estado de hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad circulantes, disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento de lipoproteínas ricas en apolipoproteína B y esteatosis hepática. Todas estas situaciones son características del síndrome de resistencia a la insulina, con el consiguiente riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2<sup>4</sup>. Por ello, actualmente el tamaño de la cintura es un elemento importante en el diagnóstico del síndrome metabólico y se ha identificado como un factor de riesgo independiente de otras enfermedades, como las cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares, la hipertensión y la enfermedad del hígado graso no alcohólico<sup>5–7</sup>.

La función principal del TAB es regular la homeostasis energética del organismo controlada por los sistemas nervioso y endocrino. De este modo, en periodos de exceso calórico, el tejido adiposo almacena ácidos grasos en forma de triglicéridos, y en momentos de demanda energética, los libera a la circulación para que los usen como fuente energética otros tejidos, como hígado, riñones, músculo esquelético y miocardio<sup>8</sup>. Sin embargo, actualmente el TAB es reconocido como un órgano multifuncional ya que, además de su función energética, actúa como órgano endocrino y como reservorio de células madre mesenquimales (CMM).

#### Composición del tejido adiposo blanco

El tejido adiposo blanco está constituido por adipocitos maduros y el tejido intercelular o FVE. Los adipocitos son las células más abundantes del tejido adiposo y están formados por una gran vacuola citoplásmica única, la cual almacena principalmente triglicéridos y ésteres de colesterol. En función del estado nutricional, los adipocitos pueden modificar su tamaño entre 25 y 200  $\mu\text{m}$ . Los adipocitos contienen la maquinaria necesaria para el metabolismo de los lípidos (figura 1)<sup>9</sup>. Un aumento de peso puede derivar en la alteración de estas vías y desencadenar el síndrome de resistencia a la insulina. De hecho, los ácidos grasos no solo presentan una función energética, sino que también actúan como señales reguladoras de la expresión génica de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico<sup>10</sup>, favorecen un estado protrombótico y se asocian con procesos inflamatorios<sup>11</sup>. Por ello el exceso de ácidos

grasos circulantes (lipotoxicidad) es uno de los mayores vínculos entre la obesidad y el desarrollo de síndrome metabólico y/o enfermedad cardiovascular. En situaciones en que se da mayor consumo de calorías respecto a su gasto, se produce un estado metabólico en el que se promueve la hipertrofia (aumento del tamaño) y la hiperplasia (incremento del número) de los adipocitos<sup>12</sup>. Esto último implica la movilización de las células madre hacia el linaje adipocítico (adipogénesis). Los adipocitos nuevos o de pequeño tamaño son más sensibles a la insulina y presentan gran capacidad de captar ácidos grasos libres y triglicéridos presentes en el periodo posprandial<sup>4</sup>. A medida que los adipocitos aumentan de tamaño (hipertrofia), se vuelven disfuncionales, pierden su capacidad protectora contra la lipotoxicidad sistémica y la grasa empieza a acumularse ectópicamente. Estos adipocitos distendidos se hacen resistentes a la insulina, hiperlipolíticos y resistentes a las señales antilipolíticas de la insulina. Otra función muy importante llevada a cabo por los adipocitos es la de célula endocrina, que se detalla más adelante.

El otro componente de TAB es la FVE. Aunque las células que la forman no están del todo definidas, se sabe que incluyen células vasculares, sanguíneas y precursoras de adipocitos<sup>13</sup>. Los pericitos, junto con las células endoteliales y las células musculares lisas, forman la vasculatura del tejido adiposo. La extensión de esta red capilar y sus características son determinantes para procesos como el crecimiento, la funcionalidad y el desarrollo del tejido adiposo<sup>14</sup>. De hecho, la secreción de factores proangiogénicos por los adipocitos y otras células de la FVE contribuye a que el tejido esté generosamente irrigado. Se ha observado que el tejido adiposo ejerce gran control en el metabolismo del organismo a través de las células del sistema inmunitario residentes en él. En individuos delgados, estas células están implicadas en la eliminación de los adipocitos necróticos, el remodelado de la matriz extracelular, la angiogénesis, la adipogénesis y el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, en individuos obesos el número de células del sistema inmunitario aumenta, estas adquieren un fenotipo proinflamatorio y liberan gran número de citocinas encargadas de reclutar y activar otras células del sistema inmunitario e inducir el síndrome de resistencia a la insulina en el tejido adiposo<sup>15</sup>. Los macrófagos son de las células que tienen un papel más importante en la adquisición del estado proinflamatorio crónico de bajo grado que caracteriza la obesidad. Durante la expansión del tejido adiposo, se produce un mayor reclutamiento de macrófagos tipo M1 (fenotipo proinflamatorio) que secretan la mayoría de las citocinas proinflamatorias que se hallan en el tejido adiposo obeso<sup>16</sup>, mientras que los macrófagos residentes de tipo M2 manifiestan un fenotipo antiinflamatorio<sup>17</sup>. Por último, en la FVE hay células madre derivadas del tejido adiposo (CMTA) y preadipocitos. Estas poblaciones celulares son las encargadas de mantener la renovación de la población de adipocitos en condiciones fisiológicas y desempeñan un papel importante en la expansión del tejido adiposo que se da en la obesidad. Las diferencias entre estos dos grupos celulares no están muy definidas. Tanto las CMTA como los preadipocitos presentan una morfología muy similar. Sin embargo, mientras que las CMTA pueden diferenciarse a otros linajes y presentar gran capacidad de autorrenovación, los preadipocitos han perdido estas capacidades de diferenciación y solo pueden dar lugar a adipocitos maduros<sup>18</sup>.

#### Factores secretados por el tejido adiposo blanco

El TAB secreta multitud de péptidos bioactivos, conocidos bajo el término común de adipocitocinas o adipocinas<sup>19,20</sup> (tabla 1). Sin embargo, muchos de estos factores no los secreta solo el adipocito, sino también las células que componen la FVE, como los

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3013021>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3013021>

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