

CÉLULAS MADRE CARDIACAS Y CARDIOBLASTOS: ¡MIRA EN TU CORAZÓN!

Ramón Muñoz Chápuli

Catedrático del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga

Pasados los años sorprende releer lo escrito, sobre todo cuando lo que se escribió pretendía tratar sobre “lo último” en ciencia. A veces incluso incomoda, cuando se comprueba que lo que se escribía con la pretensión de actualidad ya nacía obsoleto. Nace esta reflexión de la relectura del artículo «Cardiomiplastia celular: células madre para la reparación del corazón», aparecido en el número 86 de *Encuentros en la Biología* (marzo de 2003). En aquel artículo señalábamos las grandes expectativas despertadas por el tratamiento del infarto de miocardio con células obtenidas de la médula ósea del propio paciente. Desde entonces (¡y sólo han pasado tres años!) han sido muchos los descubrimientos y muy abundantes las sorpresas en torno a este tema. Estas novedades obligan, al menos, a volver a tratar el tema desde las páginas de *Encuentros en la Biología*.

Empecemos por situar la cuestión. El corazón es ese órgano en el que simbólicamente residen sentimientos y voluntades, y el que físicamente nos mantiene vivos. Durante mucho tiempo se consideró que el corazón era un órgano terminalmente diferenciado y, por tanto, no susceptible de regeneración. Las estimaciones de la tasa de proliferación de los miocardiocitos eran diversas, pero los estudios más cuidadosos la situaban en el 0,0005%. No puede sorprender, por tanto, que en los casos de una muerte masiva de miocardiocitos a causa de un infarto no fatal se produzca un tejido cicatricial rico en tejido conectivo, pero sin capacidad contráctil. El rendimiento del corazón queda pues inevitablemente disminuido tanto en este caso como en otros que implican un deterioro de la pared cardiaca.

¿Cómo sería posible recuperar funcionalmente esa parte dañada del corazón? En principio podemos distinguir dos grandes alternativas de terapia celular que implican, respectivamente, el implante en el corazón de distintos tipos de células extracardiacas o el recurso a las propias células del corazón. La primera alternativa, la que hasta ahora se ha ensayado en humanos, es la que tratábamos en su momento en nuestro anterior artículo sobre la cardiomiplastia, por lo que no nos extenderemos ahora sobre ella, salvo para señalar las novedades que desde entonces se han producido. Esta posibilidad trata de explotar la capacidad que tienen determinados tipos celulares de diferenciarse en miocardiocitos para repoblar con ellos la zona infartada. La posibilidad de obtener algunos de estos tipos celulares del propio paciente y expandirlos en cultivo evita los problemas de rechazo inmunitario. Los tipos celulares que pueden utilizarse con este fin son:

- Células madre embrionarias: son fácilmente expandibles en cultivo y se diferencian en miocardiocitos con facilidad. Sin embargo, aparte de las cuestiones éticas, su utilización se ve dificultada por el hecho de ser alogénicas (provocan rechazo) e incluso oncogénas si no se controla cuidadosamente su estado de diferenciación antes de la implantación en el paciente.

- Células satélite del músculo esquelético (mioblastos): constituyen una población minoritaria del músculo estriado (alrededor del 3%) pero tienen la propiedad de regenerar dicho músculo. Fueron los primeros tipos celulares implantados en el corazón, donde forman miotubos contráctiles. Estos miotubos ocasionalmente se fusionan con los miocardiocitos, pero en general permanecen eléctricamente aislados del miocardio. Los ensayos clínicos realizados muestran que los mioblastos implantados forman grupos de miotubos alineados con los miocardiocitos incluso 18 meses después de su implantación [Menasche et al., *J Am Coll Cardiol* **41**:1078-83 (2003)]. En general, el procedimiento implica una mejoría en la función cardiaca, sea por la propia capacidad contráctil de los implantes o por efectos indirectos de los mismos. No obstante, habrá que esperar al final de los ensayos clínicos para elaborar conclusiones definitivas.

- Células de la médula ósea: en esta población podemos distinguir las células madre hematopoyéticas (HSC), las mesenquimáticas (MSC) y los progenitores endoteliales (EPC). Estas células se han utilizado frecuentemente en la terapia celular de la isquemia miocárdica, y han dado lugar a una importante polémica científica, en particular sobre su capacidad de diferenciarse o no en miocardiocitos funcionales. En efecto, han sido varios los estudios que ponen en tela de juicio dicha capacidad de diferenciación, aunque casi todos coinciden en que esta terapia es beneficiosa para el estado del paciente y mejora el funcionamiento cardiaco. Algunos estudios señalan que los presuntos casos de diferenciación observados serían una consecuencia de la fusión de las células de la médula ósea con miocardiocitos [Nygren et al., *Nat Med* **10**(5):494-501 (2004)], y que la mayor parte de las células implantadas en el corazón dan lugar a células hematopoyéticas ($CD45^+$) pero no a células cardíacas [Balsam et al., *Nature* **428**:668-73 (2004)]. Otros indican que la permanencia de las células de la médula ósea en el corazón es muy breve (alrededor de 4 semanas), aunque insisten en la mejoría del funcionamiento cardiaco, probablemente por una mejor vascularización [Limbourg et al., *Eur J Heart Fail* **7**:722-9 (2005)] o por efectos

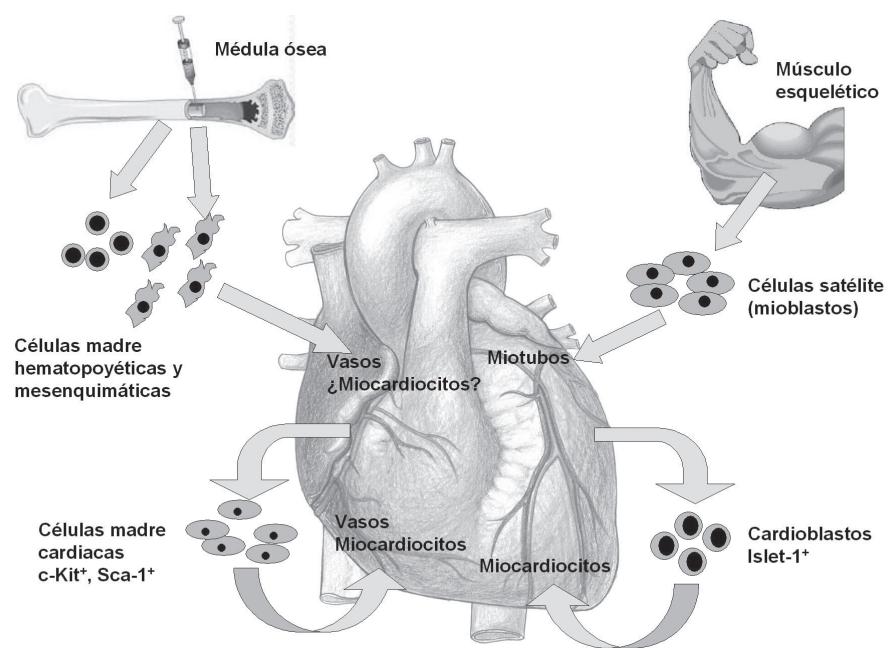
paracrinos [Kinnard et al., *Circulation* **109**:1543-49 (2004); Gnechi et al., *Nat Med* **11**:367-68 (2005)]. En sorprendente contraste con estos estudios, otros muestran indicios de lo contrario, es decir, que las células de la médula ósea sí se diferencian en miocardiocitos funcionales cuando son implantados en el corazón, que permanecen a largo plazo y que su diferenciación no se debe a la fusión [Kajstura et al., *Circ Res* **96**:127-37 (2005); Eisenberg et al., *Stem Cells* en prensa, (2006)]. En ciertos casos se ha señalado que no son las HSC sino las MSC las que tienen la capacidad de diferenciación miocardiocítica [Kawada et al., *Blood*, **104**:3581-7 (2004)].

¿A qué se debe esta disparidad de resultados? Probablemente a los modelos experimentales usados (humanos o no humanos), a los criterios de selección, purificación y expansión de las células de la médula ósea y a la técnica utilizada para implantar las células en el corazón (infusión vascular, inyección directa). No obstante, lo que parece quedar claro después de numerosos ensayos clínicos es que la función cardíaca mejora después del implante de células de la médula ósea, bien sea por diferenciación hacia miocardiocitos, por diferenciación hacia células vasculares (con el consecuente mejor riego de la región afectada) o incluso por un efecto paracrino que mejora la supervivencia del tejido cardíaco.

Células madre cardiacas y cardioblastos

La gran novedad que se ha producido en estos últimos años ha sido el descubrimiento de células residentes en el propio corazón con capacidad para generar miocardio. En concreto, se han descubierto dos poblaciones celulares diferentes en el corazón que, a pesar de su baja frecuencia, podrían desempeñar un papel importante en la homeostasis cardíaca, es decir, en la reposición de los miocardiocitos perdidos por apoptosis o necrosis. Este era un tema realmente misterioso, ya que no se conseguía «cuadrar el balance» de las pérdidas de miocardiocitos por causas naturales. Como hemos señalado antes, todo apunta a que sólo uno de cada 200.000 miocardiocitos humanos se encuentra en el ciclo celular [Rubart y Field, *Annu Rev Physiol* **68**:29-49 (2006)]. Esta cantidad se estima como insuficiente para mantener la masa del corazón más allá de unos pocos años, por lo que se sospechaba que debía existir algún tipo de mecanismo celular de reposición. Las dos poblaciones recientemente descubiertas son:

- Células madre cardiacas. Estas células expresan marcadores típicos de células madre (son c-Kit⁺ Sca-1⁺) y poseen las tres características básicas de dichas células, esto es, auto-renovación, clonogenicidad y



Posibilidades de terapia celular en la insuficiencia cardíaca

multipotencialidad. Inyectadas en el corazón en modelos animales son capaces de diferenciarse en miocardiocitos y en vasos sanguíneos [Beltrami et al., *Cell* **114**:763-76 (2003); Linke et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**:8966-71(2005)]. Estas células ya se han aislado de corazones humanos y se han cultivado *in vitro*, condiciones en las que forman «cardiosferas» pulsátiles [Messina et al., *Circ Res* **95**:911-21 (2004)].

- Cardioblastos o progenitores cardiacos. Son células muy poco abundantes en el corazón (500-600 en el corazón de la rata recién nacida). No expresan marcadores de células madre y sí el producto del gen homeobox *Isl1*⁺, que se expresa durante el desarrollo del sistema nervioso y que marca los progenitores cardiacos tempranos durante el desarrollo embrionario. Podemos considerar a las células *Isl1*⁺ como auténticos progenitores cardiacos que permanecen en el corazón. Pueden ser aislados, cultivados sobre células nutricias, expandidos y reinyectados en el corazón, donde se diferencian en miocardiocitos [Laugwitz et al., *Nature* **433**:647-653 (2005)].

Como ya hemos dicho, es probable que una de estas poblaciones, o quizás ambas, contribuyan a la homeostasis celular del corazón humano. El problema es que estos mecanismos de regeneración son demasiado lentos para responder en un caso catastrófico de infarto en el que mueren millones de miocardiocitos en pocas horas. No obstante, el conocimiento de la existencia de células madre cardiacas y cardioblastos sí permite concebir la posibilidad de obtenerlos mediante biopsia, expandirlos *in vitro* y reimplantarlos al paciente.

La terapia con células madre cardiacas o cardioblastos plantea una posibilidad complementaria o incluso alternativa en un futuro a la terapia con células de la médula ósea, y no es difícil prever que si volvemos a tratar este tema en *Encuentros en la Biología* dentro de

tres o cuatro años es probable que hablemos ya de los primeros ensayos clínicos. Pero, cuidado, no es esta la única posibilidad que existe. Se pueden concebir al menos dos estrategias más para la regeneración cardiaca desde el punto de vista experimental, al tomar en consideración las propias células del corazón:

- El estímulo de la proliferación miocárdica. Ya hemos dicho antes que la tasa de proliferación natural de los miocardiocitos es muy reducida, pero también es cierto que en procesos patológicos esta proporción se incrementa, al menos en modelos experimentales. Las preguntas que surgen son ¿cuál es el mecanismo molecular que promueve la proliferación de los miocardiocitos? Y, sobre todo, ¿podemos utilizar ese mecanismo para promover y prolongar en el tiempo esta proliferación? Una antigua idea que sigue investigándose en la actualidad, es utilizar el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) para estimular el crecimiento de los miocardiocitos. De hecho, los bajos niveles circulantes en sangre de IGF-1 podrían ser factor de riesgo cardiovascular [véase la revisión de Kaplan et al., *Cardiol Rev* 13:35-9 (2005)].

- La reprogramación de fibroblastos. Aunque intuitivamente concebimos el corazón básicamente como un músculo, lo cierto es que los miocardiocitos

están numéricamente en minoría. En una sección histológica del corazón adulto los miocardiocitos sólo constituyen alrededor de una quinta parte de las células presentes. Los fibroblastos, las células productoras del tejido conectivo, son mucho más abundantes y por supuesto mucho más capaces de proliferar. De hecho, los fibroblastos constituyen el tejido cicatricial después de un infarto. La cuestión, de momento sólo en el ámbito de la especulación científica, es ¿podríamos «reprogramar» los fibroblastos cardíacos para su transdiferenciación en miocardiocitos? No es una cuestión fácil, pero sí que es cierto que los fibroblastos tienen capacidad de transdiferenciación a miofibroblastos, células que poseen características y expresan marcadores de músculo liso. Hay que considerar además que fibroblastos cardíacos y miocardiocitos son derivados mesodérmicos que proceden de un linaje embrionario común. Esto ilustra la importancia de conocer bien los mecanismos embrionarios de diferenciación celular para poder aplicar estos conocimientos a cuestiones concretas de interés clínico. Y constituye un buen ejemplo, otro más, de la convergencia entre la Biología del Desarrollo y la Medicina.

I DON'T SPEAK SPANGLISH - AND PROUDLY SO

Aníbal J. Morillo, M.D.

Médico Radiólogo Institucional, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

En la ciencia, el idioma inglés ha tomado la posición preponderante que alguna vez tuvo el latín. Creemos más en las cosas escritas en inglés, y las publicaciones científicas (que muchos llaman «literatura» a secas, descalificando de un zarpazo toda una gama del género literario), en su gran mayoría, están escritas en ese idioma. Los motores de búsqueda de artículos científicos tienen una opción muy comúnmente usada, que limita dichas búsquedas para encontrar sólo aquellos cuyos resúmenes o textos completos están escritos en inglés. La literatura científica escrita en francés, alemán y español no es citada con tanta frecuencia en nuestro medio, mucho menos los artículos en otras lenguas.

Quizá por la cercanía geográfica con la cultura norteamericana, hemos adoptado terminología y hasta estilos semánticos que nada tienen que ver con el español. Esta no es una costumbre exclusiva de la medicina, y puede ser producto del subdesarrollo, más que de la pedantería. De hecho, uno de los más renombrados movimientos literarios en nuestro idioma, es conocido como «el boom latinoamericano», como si al bautizarlo en inglés su reconocimiento internacional fuera mayor.

En una columna previa mencioné el uso de varias siglas latinas o latinizadas, calcadas del inglés, para prescribir medicamentos al mejor estilo de los hospitales foráneos. La invasión anglosajona no para allí: del inglés

adoptamos palabras mal traducidas, o simplemente usamos las palabras extranjeras sin preocuparnos por su equivalente en nuestro idioma. Mi interés por estos temas me llevó a ingresar a un foro internacional de traductores profesionales en medicina, donde he aprendido mucho acerca de los vericuetos del idioma y de las dificultades en la traducción y adaptación de términos foráneos a nuestra lengua, y, específicamente, a nuestra jerga. Yo llamo «disco fijo» a la alteración en la movilidad del disco de la articulación mandibular, y no cedo a la tentación de llamarlo «stuck disk», como fue descrito hace algunos años, ni utilizo su traducción literal de «disco atascado».

Siempre preferiré endoprótesis o implante sobre «stent». Como también me gusta la historia, no pretendo desconocer la importancia del invento del odontólogo inglés Charles Stent; pero claramente, nada tiene que ver la receta de una masa para hacer moldes dentales con los tubos expandibles, mallas y otros implantes con que se pretende corregir la función de diversas estructuras tubulares enfermas. En griego, la palabra prótesis significa «adición»; en el lenguaje médico, el término se ha asociado tanto a la sustitución anatómica como funcional de una estructura. Parecería entonces restrictivo sugerir que «prótesis» sólo puede aplicarse cuando se remplaza algo, como en el caso de las prótesis