

Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Carta científica

¿Qué es una célula madre? Aplicaciones de la terapia reparativa en las enfermedades cardiovasculares

What is a stem cell? Stem cell therapy applications in cardiovascular diseases

Sr. Editor,

La regeneración de los tejidos animales es un fenómeno muy corriente en la naturaleza, que ocurre en numerosos organismos inferiores. No es de extrañar que cuando cortamos un miembro a una estrella de mar o a ciertos anfibios, éstos son capaces de regenerar el miembro amputado. En nuestra especie se suceden procesos regenerativos a una menor escala, como es el caso de la regeneración del tejido endometrial tras cada ciclo menstrual, la regeneración de las células sanguíneas de la línea roja (las cuales tienen una vida media de ciento veinte días) y la regeneración cotidiana de la piel (cuya duración es de siete días) o la regeneración de ésta tras una herida. Estos fenómenos naturales invitan a pensar que debe existir un tipo de célula especial que tenga la capacidad de convertirse en «aquello que se necesite en cada momento» o, en otras palabras, *de diferenciarse en respuesta a un estímulo*. En esta idea se enmarca el concepto de célula madre, como aquella célula que no se encuentra «diferenciada ni especializada», pero que puede llegar a diferenciarse o especializarse en un tejido u otro, a través de su potencialidad, dependiendo de las señales que la estimulen.

Las células madre y la cardiología: «la terapia reparativa cardiovascular»

Hasta ahora, la mayoría de los tratamientos utilizados en cardiología se han basado en terapias farmacológicas y quirúrgicas, que han contribuido a una mejoría de los síntomas y de la supervivencia de los pacientes. Estas terapias han sido dirigidas a prevenir la progresión y revertir las consecuencias de la enfermedad cardiovascular. El único tratamiento que reemplazaría completamente el tejido dañado, recobrando así la función del miocardio, sería un trasplante de corazón, pero debido entre otras causas a la baja disposición de donantes e inmunorrechazos, se considera un tratamiento

limitado¹. La búsqueda de nuevas alternativas para la regeneración del miocardio ha llevado a la necesidad de impulsar la investigación básica, basándose en las múltiples evidencias de que células madres procedentes de orígenes dispares podrían diferenciarse hacia cardiomiocitos, vasos sanguíneos o tejido conectivo, potenciando la capacidad regenerativa del tejido cardíaco, con el fin de algún día solventar dicho problema. Para ello es necesario conocer algunas nociones básicas sobre las propiedades y características que les confiere el significado de célula madre o *stem cell*.

Las características propias que definen a una célula madre son:

- I. *Capacidad de autorrenovación*, definida como la capacidad que tiene la célula de dividirse, dando lugar a dos células completamente iguales, sin modificarse durante largos períodos de tiempo, es decir, divisiones celulares sucesivas manteniéndose de manera indiferenciada.
- II. *Capacidad de diferenciación* hacia células especializadas en respuesta a un estímulo.

Las células madre se clasifican atendiendo a su potencial de transformación. Esto se refiere a su capacidad de originar pocos o muchos tipos celulares funcionales, clasificándolas en células totipotentes, pluripotentes y multipotentes² (fig. 1).

1. Las *células madre totipotentes* son las células que participan inicialmente en el desarrollo embrionario, incluyendo el cigoto y las células resultantes de las sucesivas divisiones celulares (fase de mórula); son células madre con capacidad de generar un organismo entero originando tanto las células somáticas (células que no transmiten la herencia génica) como las células germinales (células que transmiten la herencia génica), así como todas las membranas necesarias para el desarrollo (placenta, saco vitelino). La totipotencialidad es una característica que se pierde gradualmente mediante las sucesivas divisiones mitóticas³.
2. Las *células madre pluripotentes* son células con capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula, de cualquier línea germinal. En la fase de blastocisto se desarrolla la masa

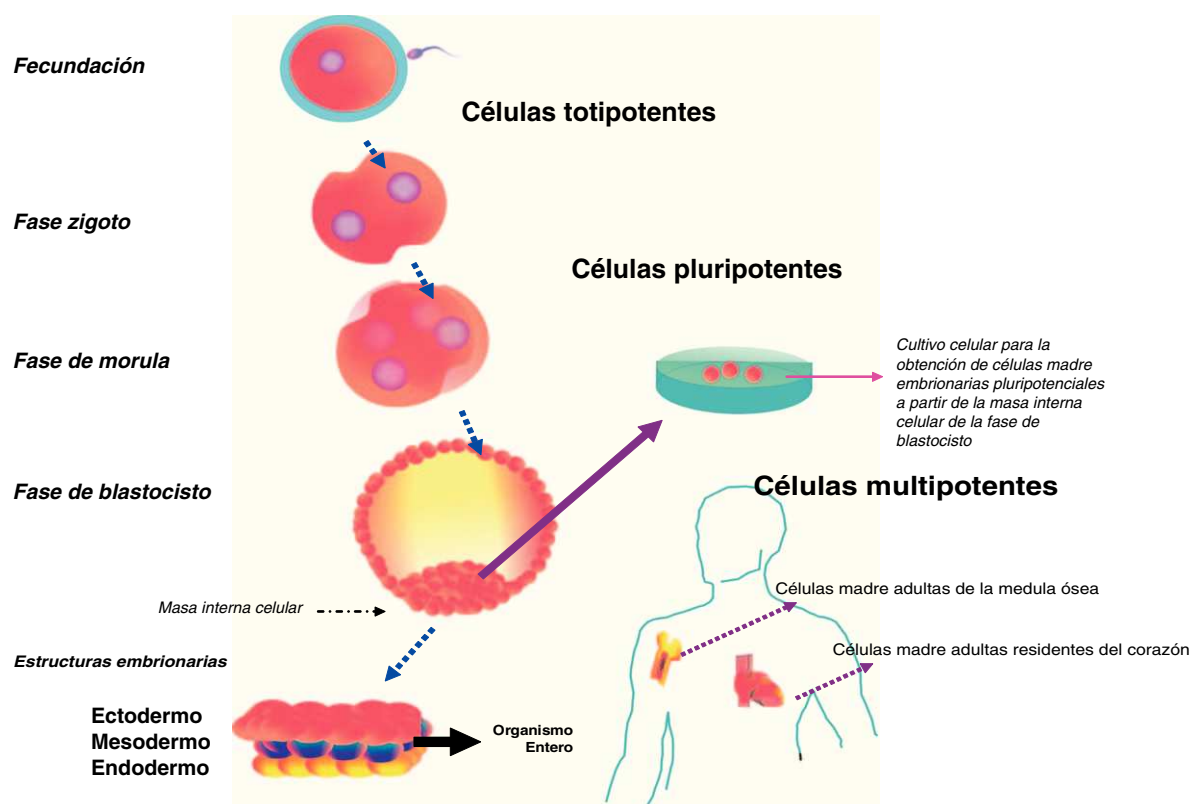


Figura 1 – Tipos de células madre acorde con las diferentes etapas del desarrollo.

interna celular, formada por unas doscientas células. De estas doscientas células derivan las tres capas germinales, denominadas endodermo (p. ej., células del páncreas, tiroides y células alveolares del pulmón), mesodermo (p. ej., células del músculo cardíaco, esquelético y sanguíneas) y ectodermo (p. ej., células neuronales y epidermis). A partir de estas tres capas germinales se originarán todas las demás células, órganos y tejidos del cuerpo, creando un organismo completo³.

- Las células madre multipotentes son las que sólo pueden diferenciarse en células especializadas de la misma línea germinal; por ejemplo, las células madre mesenquimales sólo se pueden especializar en células propias del mesénquima: células del hueso, corazón o grasa. A este grupo pertenecen la gran mayoría de tipos de células madre posnatales².

Otra clasificación utilizada se basa en el origen o procedencia de las células madre, refiriéndose al estadio embrionario o post-natal:

- Las células madre embrionarias son las que derivan de la masa interna del blastocisto (etapa del desarrollo del embrión), y de ellas se obtienen todos los tipos celulares del cuerpo.
- Las células madre no embrionarias o adultas (posnatales) se han identificado en ciertos órganos y tejidos como en el cerebro, la médula ósea, la sangre periférica, los vasos sanguíneos, la piel, los dientes, el músculo esquelético y el corazón. Se piensa que residen en áreas específicas de cada tejido conocidas como «nichos» y que se mantienen de forma quiescente (sin división celular) durante largos

periodos de tiempo, hasta que son activadas para participar en la renovación y regeneración de tejidos tanto para su mantenimiento como para la reparación de los tejidos lesionados. Dentro de los diferentes tipos de células madre adultas se engloban las células madre hematopoyéticas, que darán lugar a todas las células sanguíneas; las células madre mesenquimales, que se pueden diferenciar hacia células de hueso, cartilago, adipocitos o corazón; las células madre neurales y las células madre de la piel. Éstas podrían ser consideradas como unidades de generación de tejidos⁴.

¿Es posible una terapia reparativa con células madre?

La característica fisiopatológica de la isquemia cardíaca es la pérdida de cardiomiocitos debida a la necrosis celular, que da lugar a un deterioro de la capacidad de la función del miocardio y que afecta a la función del ventrículo izquierdo. Hasta ahora se pensaba que el corazón era un órgano con una naturaleza terminalmente diferenciada (posmitótico), es decir, una vez que los cardiomiocitos mueren el corazón es incapaz de reemplazarlos. Sin embargo, actualmente se ha observado que en el corazón pueden existir células cardíacas formadas de novo, como se muestra en el estudio realizado por el grupo de Hocht-Zeisberg⁵. Estos investigadores observaron, que cuando se trasplantaban corazones procedentes de donantes femeninos a receptores masculinos, existían células en el corazón cuya procedencia no era del donante sino del huésped, hallándose células miocárdicas generadas de novo. Estos hallazgos

Tabla 1 – Tipos de células madre no residentes y residentes de tejido cardíaco, con potencial regenerativo.

Células no residentes de tejido cardíaco	Procedencia	Aplicaciones
Células madre hematopoyéticas	Medula ósea	Diferenciación a cardiomiocitos
Células madre endoteliales	Medula ósea	Contribuye a la revascularización
Células madre mesenquimales	Medula ósea	Diferenciación a cardiomiocitos
	Tejido adiposo	
Células pluripotentes inducidas	Células somáticas de fibroblastos embriogénicos	Transformación hacia células madre pluripotentes
Células de mioblastos esqueléticos	Medula ósea	Similitud estructural con cardiomiocitos
Células residentes de tejido cardíaco	Procedencia	Aplicaciones
Células progenitoras vasculares	Corazón	Formadoras de vasos coronarios Diferenciación a células endoteliales
Células progenitoras de miocitos	Corazón	Diferenciación a músculo liso
Células progenitoras cardíacas o cardioesferas	Corazón	Diferenciación a cardiomiocitos

abrieron una brecha en la investigación de las células madre y en la búsqueda del tipo de célula «ideal», que potencialmente pudiese reparar el tejido cardíaco.

Para el uso de una terapia con células madre, la pregunta más trascendente sería: ¿cuál es el tipo de célula madre capaz de dar a lugar una mayor variedad de tejidos; dónde se podrían aplicar y de qué forma? La utilización de las *células madres embrionarias humanas* tiene como ventaja principal su capacidad de diferenciación en cualquier tipo de tejido, aunque poseen la capacidad de formación de teratomas. Los teratomas son tumores sólidos que contienen una mezcla de tejidos diferenciados como neuronas, músculo cardíaco y epitelio secretor. Un problema añadido de la utilización de las células madre embrionarias en la terapia reparativa son los inmunorrechazos, debido a que las células que se trasplantan proceden de un donante diferente al receptor. Otro inconveniente que limita su utilización es el debido a cuestiones ético-morales y legales. Las *células madre adultas humanas* no presentan problemas ético-morales ni legales, ya que se obtienen de tejido adulto. Este tipo de células tienen una baja producción de teratomas debido a su baja capacidad de proliferación. Sin embargo, poseen limitaciones tanto en la multiplicación celular como en su capacidad de diferenciación hacia una amplia variedad de tejidos. Se sabe que las células de médula ósea adulta tienen una remarcada plasticidad y pluripotencialidad, señalándolas como células madre adultas universales. Se conoce también la existencia de células madre residentes en tejidos adultos similares a las células madre de médula ósea, que pueden proporcionar una fuente de células autólogas sanas evitando los procesos de inmunorrechazo⁴.

Se han citado al menos 2 posibles fuentes de células madre o progenitoras que podrían dar a lugar nuevos cardiomiocitos en la vida posnatal. Se clasifican como *fuentes endógenas*, que incluirían a los *cardiomiocitos con capacidad replicativa limitada*, las *células progenitoras cardíacas* y las *células derivadas del epicardio* que dan a lugar a cardiomiocitos en roedores, y las *fuentes exógenas*, que incluirían las *células madre embrionarias*, las *células pluripotentes inducidas (iPS)* y las *células madre mesenquimales*⁶.

El proceso biológico por el cual las células madre adultas acuden al tejido infartado tras una isquemia se denomina *homing*. Lo realizan las células procedentes de médula ósea

desde sus nichos biológicos hacia los tejidos dianas lesionados. Este proceso se encuentra dirigido por una serie de moléculas implicadas en la atracción y en la migración de ciertos tipos de células hacia tejidos isquémicos. Algunas de las moléculas implicadas en este proceso son el factor derivado del estroma 1 (SDF-1), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Sin embargo, a pesar de conocer algunas de las moléculas implicadas en estos procesos, se piensa que este mecanismo es aún más complejo de lo hasta ahora descrito y que en este proceso probablemente participan un gran abanico de moléculas implicadas en la quimioatracción y en los mecanismos de interacción entre las células, todavía sin esclarecer.

Aplicaciones de la terapia reparativa en enfermedades cardiovasculares

Ciertos autores clasifican las diferentes células con potencial regenerativo para el corazón en dos grupos: las *células residentes en el tejido cardíaco* y las *no residentes*⁷.

1. Las *células no residentes del tejido cardíaco* incluyen las células madre derivadas de médula ósea, siendo las células madre hematopoyéticas una de las poblaciones mejor definidas, ya que partir de ellas se origina el linaje sanguíneo. Éstas fueron las primeras donde quedó demostrado in vitro la capacidad de diferenciación hacia cardiomiocitos. Otro tipo son las células progenitoras endoteliales, caracterizadas por un aumento de su número en sangre periférica tras un infarto de miocardio, pudiendo contribuir a la revascularización⁸. Las células madre mesenquimales, procedentes tanto de médula ósea como de tejido adiposo, pueden diferenciarse a cardiomiocitos y son uno de los mejores candidatos para terapias celulares, ya que no producen inmunorrechazos. Las células pluripotentes inducidas (iPS) son células procedentes de células somáticas de fibroblastos embriogénicos de ratón, que se transforman en células madre pluripotenciales mediante técnicas de ingeniería genética. Estas células poseen la capacidad de diferenciarse hacia cardiomiocitos y desarrollar autolocalización. Los mioblastos esqueléticos fueron elegidos como candidatos para la regeneración de tejido cardíaco por su

similitud estructural con los cardiomiocitos. Sin embargo, se observó que tras el implante de los mioblastos se producían arritmias cardíacas malignas^{2,3} (tabla 1).

2. En cuanto a las células madre residentes en el tejido cardíaco, se ha sugerido que hay dos tipos de células progenitoras en el corazón⁹: las células progenitoras vasculares, que formarán los vasos coronarios, y las células progenitoras de miocitos, que se diferenciarán hacia cardiomiocitos. Se ha comprobado que las células progenitoras vasculares son capaces de migrar dentro del miocardio y diferenciarse a células endoteliales y músculo liso y de organizarse en vasos coronarios. Las células progenitoras cardíacas, también denominadas cardioesferas, se aíslan directamente de tejido cardíaco adulto y se caracterizan porque al co-cultivarlas con cardiomiocitos pueden desarrollar un potencial de acción y contraerse¹⁰ (tabla 1).

Fuentes de financiación

Este manuscrito se ha realizado con la ayuda de una Beca de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología, Beca 2009, y de la Red Cardiovascular RECAVA-ISCIII.

Agradecimientos

Al Dr. Eduardo de Teresa Galván, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Virgen de la Victoria, y al Dr. Borja Fernández Corujo, Profesor del Departamento de Biología Animal de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga, por la discusión y revisión científica del manuscrito, y a Beatriz Segura, Técnico de Laboratorio, por su esfuerzo constante y ayuda a este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Perino MG, Yamanaka S, Li J, Wobus AM, Boheler KR. Cardiomyogenic stem and progenitor cell plasticity and the dissection of cardiopoiesis. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45:475-94.
- Zimmet H, Krum H. Using adult stem cells to treat heart failure—fact or fiction? *Heart Lung Circ.* 2008;17 Suppl. 14:S48-54.
- Mitalipov S, Wolf D. Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2009;114:185-99.
- Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med.* 2003;349:267-74.
- Hocht-Zeisberg E, Kahnert H, Guan K, et al. Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *Eur Heart J.* 2004;25:749-58.
- Parmacek MS, Epstein JA. Cardiomyocyte renewal. *N Engl J Med.* 2009;361:86-8.
- Rodríguez-Losada N, Jiménez-Navarro MF, Fernández B, et al. Resident and non resident stem cells in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2010;10(3):202-215(in press).
- Jiménez-Navarro MF, Caballero-Borrego J, Rodríguez-Losada N, et al. Influence of preinfarction angina on the release kinetics of endothelial progenitor cells and cytokines during the week after infarction. *Cells Tissues Organs.* 2010 (in press).
- Bearzi C, Leri A, Lo Monaco F, et al. Identification of a coronary vascular progenitor cell in the human heart. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:15885-90.
- Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B, Indolfi C. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. *Trends Cardiovasc Med.* 2005;15:223-9.

Carmen Rueda-Martínez*, Noela Rodríguez-Losada y Manuel F Jiménez-Navarro

Laboratorios de Investigación, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Fundación IMABIS, Málaga, España

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: carmenruedamartinez@gmail.com (C. Rueda-Martínez).

Published on line 22 de febrero de 2011

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.005

1889-898X/\$ – see front matter

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.