

Células da Medula Óssea e Reparo Cardíaco

Bone Marrow Cells and Cardiac Repair

Annarosa Leri, Jan Kajstura, Piero Anversa

Cardiovascular Research Institute, Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla, NY

A compreensão dos mecanismos pelos quais as células-tronco somáticas do adulto são capazes de melhorar a função cardíaca de pacientes com cardiopatia isquêmica tem importância biológica e clínica fundamentais¹. Células progenitoras endoteliais (CPE) e células mononucleares derivadas de medula óssea (CMMO) foram administradas a pacientes com cardiopatia isquêmica aguda e crônica². Essas intervenções produziram resultados positivos, documentando não apenas a viabilidade e segurança dessa abordagem terapêutica, mas também seus efeitos benéficos sobre o desempenho ventricular. O estudo publicado neste número da revista *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* documenta surpreendentemente que a injeção intracoronariana de células mononucleares de medula óssea em portadores de miocardiopatia chagásica é segura e pode exercer um impacto favorável sobre a evolução tardia da cardiopatia³. O estudo incluiu 28 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva causada por infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. A terapia celular produziu melhoras na fração de ejeção, na classe funcional (NYHA) e na qualidade de vida dos pacientes, além de aumentar a distância percorrida no teste de caminhada em seis minutos.

A patologia da miocardiopatia chagásica difere significativamente da miocardiopatia pós-infarto⁴, caracterizando-se por fibrose miocárdica difusa e infiltrados celulares crônicos, compostos por linfócitos, plasmócitos e macrófagos, indicando a existência de um processo ativo em andamento com perda contínua de miócitos, ativação de células do tecido conjuntivo e deposição de colágeno. Essas anomalias estruturais do miocárdio dificultam ainda mais a interpretação da possível eficácia terapêutica das células de medula óssea (CMMO) na doença de Chagas.

Estudos experimentais realizados com modelo animal de miocardiopatia isquêmica levantaram uma série de questões relacionadas a diversas variáveis envolvidas no reparo cardíaco após transplante de CMMOs^{5,6}. E esses fatores aplicam-se também ao tratamento da doença de Chagas. Eles incluem (a) o número de células terapêuticamente eficazes que são administradas, (b) a magnitude da morte celular e a sobrevivência das CMMOs no meio hostil da região lesada do coração, (c) a extensão da pega do enxerto de CMMO e, por fim, (d) o grau de

crescimento e diferenciação das CMMOs que realizaram migração para o local a ser reparado (*homíng*).

Outra variável importantíssima das CMMOs é o seu nível de plasticidade, que é ditado por sua capacidade de adquirir características de outras linhagens celulares, como miócitos, células da musculatura lisa vascular e células endoteliais⁷.

Um aspecto importante é que as CMMOs injetadas podem contribuir indiretamente para a regeneração cardíaca ao liberar diversos peptídeos que exercem uma ação parácrina sobre o miocárdio⁸ e as células progenitoras cardíacas (CPCs)⁹. Esses mecanismos não são mutuamente excludentes e as células progenitoras da medula óssea podem participar direta e indiretamente do processo de reparo. Em todos os casos, entretanto, as células progenitoras têm de efetuar a migração até o miocárdio para realizar funções específicas. Esses processos biológicos dependem de uma boa interação entre as classes de célula progenitora e o microambiente tecidual¹⁰.

Embora o estudo clínico realizado por Vilas-Boas e cols. projete uma implicação sem precedentes da terapia de células-tronco no coração lesado³, as questões levantadas acima também terão de ser abordadas na doença de Chagas para que possamos compreender as bases biológicas da função das CMMOs na miocardiopatia.

Os mecanismos que norteiam a migração da célula-tronco no miocárdio ainda não foram totalmente elucidados. Pode ser necessária a existência de uma lesão cardíaca para que ocorra a migração e a pega do enxerto de células-tronco a longo prazo no miocárdio. Se o tecido não estiver lesado, o crescimento das células-tronco implantadas ficará em desvantagem em relação ao das células-tronco endógenas¹¹. Tanto o processo de migração quanto a pega do enxerto dependem de uma boa interação entre as células progenitoras e o microambiente tecidual^{12,13}. Classes celulares distintas podem estar diferentemente equipadas para efetuar a migração até o coração lesado. A eficiência da migração de CMMOs não-selecionadas e CMMOs enriquecidas com CD34 administradas na vasculatura coronariana dos pacientes difere em infartos ocorridos entre 5 e 10 dias¹⁴. Entre 50 e 75 minutos após a administração, apenas 1,3% a 2,6% de CMMOs não-selecionadas são encontradas no

miocárdio, enquanto 14% a 39% da radiatividade total das CMMOs CD34 positivas é detectada no coração infartado. É importante observar que a biodistribuição dos dois tipos de células progenitoras também difere, sendo que as células enriquecidas com CD34 localizam-se preferencialmente na região da borda e as CMMOs não-selecionadas apresentam uma distribuição mais difusa na região da borda e na região infartada¹⁴. Assim, a utilização de um subconjunto mais específico de CMMO contendo o grupo de células primitivas resulta em pega mais eficaz, formação de cardiomiócitos e substituição do tecido cicatricial por miocárdio mais competente nos vasos coronários.

O estudo de Vilas-Boas e cols. é extremamente encorajador e assentou as bases para um estudo clínico duplo-cego multicêntrico que terá de ser realizado no futuro para comprovar definitivamente a eficácia terapêutica das CMMOs na doença de Chagas³. O mesmo se aplica à doença arterial coronariana aguda e crônica¹⁵. Entretanto, embora pacientes estejam sendo inscritos em grandes estudos clínicos na Europa, a documentação das CPCs criou grandes expectativas em relação à utilização dessa nova célula no tratamento de doenças do ser humano⁹. Teoricamente, a célula CPC seria a mais eficaz para ser empregada no reparo cardíaco. É óbvio que, se o coração adulto possui um grupo de células primitivas indiferenciadas pluripotentes, essas células devem ser testadas primeiro, antes que sejam exploradas células

desconhecidas e mais complexas. A regeneração cardíaca ocorreria por meio de um aumento da renovação normal das células miocárdicas. Entretanto, existem dificuldades em relação à obtenção de amostras miocárdicas em seres humanos, bem ao isolamento e expansão de CPCs em quantidade terapêutica. Em contrapartida, as CMMOs constituem uma forma atraente de intervenção celular; essas células podem ser facilmente coletadas de aspirados de medula óssea ou sangue periférico mediante a sua mobilização da medula óssea com citocinas. Ainda não se sabe se as CPCs e CMMOs são igualmente eficazes na reconstrução do miocárdio morto ou se existem limitações relacionadas ao crescimento das CPC e transdiferenciação das CMMOs, resultando em restauração insuficiente do tecido perdido. Além disso, as CMMOs podem constituir uma forma inicial necessária de intervenção para o coração com insuficiência aguda, ao passo que as CPCs podem ser empregadas mais tarde durante a evolução crônica da miocardiopatia.

A doença de Chagas é um caso especial. As incertezas relacionadas à presença crônica de *Trypanosoma cruzi* no coração doente levantam questões quanto à utilização de CPCs, em razão da possível localização do parasita nessa população celular. Essa possibilidade torna o estudo de Vilas-Boas e cols.³ e a utilização de CMMOs extremamente relevantes para a implementação futura de terapia celular em pacientes chagásicos.

REFERÊNCIAS

1. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev*. 2005;85:1373-1416.
2. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res*. 2005;96:151-63.
3. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MBP, Pinho-Filho JA, Mota A, Gonçalves Almeida AJ, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87:159-66.
4. Urbaneck K, Torella D, Sheikh F, De Angelis A, Nurzynska D, Silvestri F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8692-7.
5. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part II: cell-based therapies. *Circulation*. 2004;109:2692-7.
6. Anversa P, Leri A, Kajstura J. Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1769-76.
7. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Identity deception: not a crime for a stem cell. *Physiology*. 2005;20:162-8.
8. Yoon YS, Wecker A, Heyd L, Park JS, Tkebuchava T, Kusano K, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2005;115:326-38.
9. Anversa P, Kajstura J, Leri A, Bolli R. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology. *Circulation*. 2006;113:1451-63.
10. Urbaneck K, Cesselli D, Rota M, Nascimbene A, De Angelis A, Hosoda T, et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:9226-31.
11. Bhattacharya D, Rossi DJ, Bryder D, Weissman IL. Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without host conditioning. *J Exp Med*. 2006;203:73-85.
12. Peti I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav A, Peled A, Habler L, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol*. 2002;3:687-93.
13. Quesenberry PJ, Colvin G, Abedi M. Perspective: fundamental and clinical concepts on stem cell homing and engraftment: a journey to niches and beyond. *Exp Hematol*. 2005;33:9-19.
14. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation*. 2005;111:2198-202.
15. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert M, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009-17.