

Terapia con células madre e insuficiencia cardiaca: aspectos éticos

RIENZI DÍAZ-NAVARRO^{1,2}, CARMEN PÉREZ-TERZIC^{3,4}

Ethics of stem cell therapy for heart failure

Heart failure is one of the first diseases in which stem cells were used for regenerative medicine. Since 2001, many publications have shown that stem cell therapy has the potential to mitigate heart diseases, but there is no solid scientific evidence to fully support its clinical application at present. The future of regenerative medicine requires validated clinical trials with standardized platforms and transdisciplinary efforts to enable the development of safe and effective regenerative therapies to protect patients and to promote the ethical application of this new and highly promising therapy. Doctors and scientists have a responsibility to discuss with patients the current reality of regenerative therapies. They also have a responsibility to discourage the indiscriminate and commercial use of these therapies, which are sometimes based on false hopes, since their inappropriate use can harm vulnerable patients as well as research efforts. Although regenerative medicine may be the medicine of the future and might bring the hope of cure for chronic diseases, it is not yet ready for its wide clinical application.

(Rev Med Chile 2019; 147: 787-789)

Key words: Cell-and Tissue-Based Therapy; Heart Failure; Regenerative Medicine; Stem Cells.

¹Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

²Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

³Center for Regenerative Medicine, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic. Rochester, MN, USA.

⁴Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Mayo Clinic. Rochester, MN, USA.

Recibido el 8 de abril de 2019, aceptado el 17 de julio de 2019.

Correspondencia a:

Dr. Rienzi Díaz Navarro
Universidad de Valparaíso, 4
Poniente 332, Of. 305.
Viña del Mar, Chile.
diaz.rienzi@gmail.com

En las últimas décadas, las células madre (CM) han entusiasmado al mundo científico con la esperanza de convertirse en una herramienta terapéutica sólida. Las CM pueden replicarse y diferenciarse en cualquier tipo de células adultas. Hay muchos tipos de CM que pueden utilizarse como posibles herramientas terapéuticas para regenerar tejidos. Inicialmente, los investigadores se centraron en el uso de CM embrionarias humanas^{1,2}, una situación que causó un dilema religioso, científico y ético³. Esta controversia desaparece, cuando se descubrió que diferentes tejidos en el cuerpo albergan CM multipotentes como el hematopoyético, adiposo^{4,5} o la sangre del cordón umbilical⁶. Además, se acepta que prácticamente cada tejido del cuerpo tiene su propias CM residentes^{8,9}, incluidos los órganos que se consideraron terminales, como el corazón. Recientemente, la manipulación genética

de las células somáticas adultas permite crear CM pluripotentes (células iPS)⁷, superando algunos de los aspectos éticos de la terapia celular. Las ventajas que pueden ofrecer las células iPS, en comparación con otras fuentes de CM, incluyen la generación de células derivadas del propio paciente que son funcionalmente similares a las CM embrionarias totipotentes, capaces de diferenciarse en todos los tipos de células y tejidos humanos, al mismo tiempo de ser células que son inmunológicamente compatibles con el receptor.

Una de las enfermedades iniciales en las que se usó CM como herramienta para la medicina regenerativa, fue la insuficiencia cardíaca, una enfermedad calamitosa y epidémica con alta morbilidad y mortalidad¹⁰, la que en su etapa final tiene sólo dos opciones terapéuticas disponibles: los dispositivos de asistencia ventricular y el trasplante cardíaco¹¹. Aunque se ha avanzado en la

medicina regenerativa del corazón, una reciente Revisión Cochrane de la Base de Datos Cochrane publicada en 2016, encontró que la terapia celular tiene evidencia de baja calidad para reducir la mortalidad y mejorar la capacidad funcional en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica crónica e insuficiencia cardíaca¹². Los mecanismos de acción en los que CM ejercen su acción son poco conocidos y controvertidos. Los posibles mecanismos implicarían la generación de nuevo tejido cardíaco a través de la transdiferenciación, estimulación de la cardiogénesis y/o angiogénesis o vasculogénesis¹³. Hoy en día, se piensa que las CM tienen un efecto cardioprotector a través de una respuesta paracrina que estimula el crecimiento vascular, atenúa la fibrosis, modula la inflamación, regula la diferenciación celular y la supervivencia, disminuye la apoptosis y recluta CM residentes¹³.

Desde la primera publicación en 2001¹⁴, más de 2000 publicaciones de ensayos preclínicos y clínicos han demostrado el potencial de las CM para mitigar las enfermedades cardíacas, sin embargo, no existe evidencia científica sólida que respalde su aplicación clínica en la actualidad¹⁵.

La aplicación de la terapia de CM está aún en una etapa de investigación incipiente, hay demasiado aún por aprender y definir respecto de la dosis a administrar, el tipo de células, la vía de administración, así como el estadio de la enfermedad al momento de la administración. El futuro de la medicina regenerativa, está basado en la ejecución de ensayos clínicos sólidos, implementados a partir de plataformas estandarizadas que permita que la medicina traslacional alcance su validez clínica y pueda ofrecer soluciones a las enfermedades del corazón que actualmente son incurables¹⁶. Esto debe incluir la promulgación de políticas sanitarias debidamente informadas y fomentar grupos de trabajo multidisciplinarios que permitan establecer y facilitar el desarrollo de una terapia regenerativa segura y efectiva, que proteja a los pacientes y promueva la aplicación ética y responsable de esta terapia novedosa y promisoriosa. Además, los médicos y científicos tienen la responsabilidad de discutir con sus pacientes un panorama realista del estado actual de las terapias regenerativas y prevenir el uso indiscriminado y comercial, así como falsas promesas que pueden dañar no sólo a las personas vulnerables sino también a los esfuerzos de la investigación¹⁷.

La medicina regenerativa podría ser la medicina del futuro y traer esperanza de curación a las enfermedades crónicas, sin embargo, en la actualidad aún no está lista para la aplicación clínica.

Referencias

1. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Becker RA, Hearn JP. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (17): 7844-8.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282 (5391): 1145-7.
3. Hug K. Sources of human embryos for stem cell research: ethical problems and their possible solutions. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41 (12): 1002-10.
4. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7 (2): 211-28.
5. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968; 6 (2): 230-47.
6. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000; 109 (1): 235-42.
7. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663-76.
8. Raveh-Amit H, Berzsenyi S, Vas V, Ye D, Dinnyes A. Tissue resident stem cells: till death do us part. *Biogerontology* 2013; 14(6):573-90.
9. Zhang L, IssaBhaloo S, Chen T, Zhou B, Xu Q. Role of Resident Stem Cells in Vessel Formation and Arteriosclerosis. *Circ Res* 2018; 122 (11): 1608-24.
10. Shannon M, Dunlay, Véronique L. Roger. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11 (4): 404-15.
11. Katz JN, Waters SB, Hollis IB, Chang PP. Advanced therapies forend-stage heart failure. *Curr Cardiol Rev* 2015; 11 (1): 63-72.
12. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12:CD007888. doi: 10.1002/14651858.CD007888.pub3.
13. Nguyen PK, Rhee JW, Wu JC. Adult Stem Cell Therapy

- and Heart Failure, 2000 to 2016: A Systematic Review. *JAMA Cardiol* 2016; 1 (7): 831-41.
14. Orlic D, Jastjura, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410 (6829): 701-5.
 15. Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks. *N Engl J Med* 2017; 376 (11): 1007-9.
 16. Terzic A, Pfenning MA, Gores GJ, Harper CM. Regenerative Medicine Built-Out. *Stem Cells Transl Med*. 2015; 4 (12): 1373-9.
 17. Dresser R. Stem Cell Research as Innovation: Expanding the Ethical and Policy Conversation. *J Law Med Ethics* 2010; 38 (2): 332-41.