

REGENERAÇÃO CARDÍACA

CARDIAC REGENERATION

Sueko Nakazone*

Publicado no *Journal of de American College of Cardiology*, em 2006, pelos doutores Charles E. Murray, Hans Reinecke e Lil M. Pabon, este artigo analisa de modo criterioso a situação em que se encontra a regeneração cardíaca utilizando terapia celular, baseado em textos publicados até o momento e em sua própria experiência. Embora deixe entusiasmado os pesquisadores e o público leigo por mostrarem melhora clínica dos paciente submetidos à terapia celular, os pesquisadores não têm as respostas de como isso ocorre e quais os mecanismos envolvidos, uma vez que vários tipos de células implantadas, mesmo as não cardíacas, levam à melhora da função ventricular em corações infartados.

Enquanto testes clínicos exploram células derivadas de músculo esquelético e células-tronco medulares, as pesquisas básicas estão investigando fontes de novos cardiomiócitos, como células progenitoras miocárdicas residentes e células-tronco embrionárias.

A dúvida em relação à verdadeira regeneração cardíaca deve-se ao fato de que vários tipos de células parecem ser capazes de melhorar a função ventricular, sem que essas células implantadas tenham um real acoplamento e batam sincronicamente com o miocárdio local. Para se ter uma idéia de quantos cardiomiócitos seriam precisos para regenerar verdadeiramente uma área infartada, os autores fizeram o seguinte cálculo: o ventrículo esquerdo pesa, aproximadamente, 200g e contém, aproximadamente, 20 milhões de cardiomiócitos por grama, tendo, portanto, perto de quatro bilhões de células. Para se desenvolver insuficiência cardíaca, um infarto precisa matar mais ou menos 25% das células ventriculares, ou cerca de um bilhão de cardiomiócitos. Portanto, uma verdadeira regeneração cardíaca deveria restaurar perto de um bilhão de células e garantir que estas entrem em batimento sincrônico via junção eletromecânica com o miocárdio local. O mais surpreendente é que vários tipos de células implantadas parecem ser equipotentes nos trabalhos até agora publicados, como os cardiomiócitos, mioblastos esqueléticos, células musculares lisas, fibroblastos, células progenitoras endoteliais, células-tronco hematopoiéticas, progenitoras miocárdicas residentes e células-tronco embrionárias. Portanto, fica muito difícil determinar o mecanismo do benefício. O que parece é que parte do benefício possa advir do estímulo de propriedades mecânicas passivas do infarto, auxiliando na remodelação cardíaca. Outro benefício seria o chamado efeito parácrino, no qual a produção local de um sinalizador molecular pode melhorar a perfusão de tecido cronicamente isquêmico ou promover sobrevivência de cardiomiócitos enfraquecidos.

Outra evidência que os trabalhos têm mostrado é que múltiplos tipos de células migram para a área lesada. Há muito se sabe que o infarto do miocárdio é uma doença inflamatória, em que existe primeiramente migração de neutrófilos e, mais tarde, de monócitos da corrente sanguínea para a área lesada. Recentemente, se descobriu que células progenitoras da medula óssea também migram para tecidos lesados, como os leucócitos. Isso foi demonstrado utilizando cromossomos Y marcados em pacientes masculinos transplantados com

doador feminino, em que através de biópsia ou necropsia, verificou-se presença de células do receptor no coração transplantado.

Infelizmente, o número de cardiomiócitos derivados de progenitores circulantes é muito baixo, na ordem de 0.04%. Estes achados podem sinalizar para idéia de que as células progenitoras circulantes são promessas para revascularização e não para remuscularização das áreas infartadas. Esse fenômeno levou à pesquisa de fatores que mediam de migração celular para áreas infartadas, como fator citocina derivado do estroma (SDF)-1 e o seu receptor CXCR 4. A ativação de fator de transcrição hipóxia-induzida induzem os tecidos a produzir (SDF)-1 e estes mediam a migração de células progenitoras endoteliais para áreas infartadas.

Outros trabalhos mostraram que células de uma linhagem adquirem fenótipo do órgão para onde migraram, mas isso parece tratar-se de artefato de técnica ou erro de leitura dos mesmos. Não existe comprovação da veracidade da transdiferenciação, uma vez que tal fenômeno não pode ser comprovado por outros pesquisadores independentes.

Recentemente, alguns autores descobriram a existência de células progenitoras cardíacas distribuídas pelo tecido miocárdico de ratos, camundongos, cães e humanos, capazes de proliferação quando expostas a estímulos específicos. Tais células foram identificadas pela presença de marcadores de superfície de células c-kit positivas. Este mecanismo foi aventado como possível mecanismo de regeneração miocárdica. Estas células são auto-renováveis e multipotentes, dando origem a três diferentes fenótipos celulares cardiogênicos, que são os cardiomiócitos, células endoteliais e células musculares lisas. O papel que essas células têm na homeostase cardíaca normal ou em resposta à injúria não estão claras até o momento. É possível que elas estejam envolvidas na reposição de células perdidas ocasionalmente, mas não seriam capazes de regeneração extensa, como em caso de infarto. Sem dúvida, as células cardíacas multipotentes seriam candidatas muito bem-vindas para reparação cardíaca. O desafio para que possa ser aplicada à prática clínica seria o de conseguir ativar a sua proliferação e promover sua migração para a área lesada; ou isolá-las, expandi-las o suficiente, sem sacrificar o seu potencial, e reintroduzi-las no coração lesado.

Muitos grupos têm mostrado que cardiomiócitos podem ser obtidos de células-tronco embrionárias de embriões humanos. Estas células expressam marcas de moléculas cardíacas, incluindo Nkx2.5, GATA4, miosina sarcômera de cadeia pesada e troponina cardíaca I. Estudos de ultra-estrutura mostram conexão miofibrilar e formação de disco intercalado, potencial para alto grau de maturidade.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 9, n. 2, p. 24 - 25, 2007

* Médica cardiologista do Setor de Ergometria do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

Recebido em 27/4/2007. Aceito para publicação em 27/4/2007.

Contato:

Rua Francisco Ferreira Leão, 257.

18.040-429 Vila Leão Sorocaba/SP

Acoplamento eletromecânico e especialização fisiológica também têm sido observados. A limitação de uso para fins terapêuticos é a ineficiência com que os cardiomiócitos são produzidos (cerca de 1% de cultura diferenciada). Embora este método tenha tido algum sucesso, nenhum grupo, até o momento, foi capaz de repetir a complexa mistura de fator cardiogênico, e o sinal ambiental que eficientemente induz cardiomiogênese durante o desenvolvimento embrionário.

Outros grupos têm sugerido que o implante de células-tronco embrionárias indiferenciadas fornecem sinal apropriado para induzir diferenciação cardiomiocitária que resulta em melhora da função contrátil. Entretanto, muitos estudos têm mostrado que este método leva à formação de teratomas, contrabalançando os benefícios adquiridos. O desafio para este método é desenvolver tecnologia para acelerar a mitose celular e também para purificar essas células a fim de que o seu benefício seja visto.

Após dez anos de estudos pré-clínicos em modelo animal, testes de reparação cardíaca baseados em terapia celular iniciaram-se em humanos. O primeiro ensaio clínico foi feito utilizando mioblastos esqueléticos autólogos, e foram aplicados em pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica. Testes com células-tronco medular autólogos iniciaram-se alguns anos após em pacientes com doença cardíaca crônica e em infartos agudos. Muitos dos testes são factíveis e seguros e nenhum foi desenhado para medir eficácia, apesar disso, existe uma tendência para melhora da função em muitos dos corações tratados com terapia celular, e que são corroborados por estudos randomizados mais recentes.

O editor do JACC enviou aos autores as seguintes questões sobre a atual situação dos testes de reparação cardíaca:

- 1) Testes com células-tronco deveriam estar na clínica?
- 2) Caso sim, para casos crônicos ou agudos?
- 3) Qual seria a melhor célula para ser transplantada?
- 4) Que resultados deveríamos esperar?

Essas questões são relevantes, mas os autores não têm respostas para todas. Modelos animais não reproduzem todos os nuances do coração humano, mas é razoável inferir que, uma vez comprovada a eficácia e segurança em animais, estes testes poderiam, com cuidado, ser aplicados à clínica.

O tempo ideal para terapia celular após infarto agudo não é conhecido. Infarto recente seria quase certo substrato mais favorável que cicatriz antiga. Entretanto, muitos pacientes com infarto agudo evoluem bem com tratamento convencional e não necessitariam de intervenção tão avançada como a terapia celular. Melhorar a habilidade para eleger os pacientes que se beneficiariam desde tratamento poderia resolver este impasse. Estudos com casos agudos e crônicos com certeza darão informação úteis para o futuro.

Com os dados atuais, os autores não têm condição de responder qual a melhor célula para regeneração cardíaca, pois células autólogas com plasticidade limitada, como as musculares esqueléticas e medulares, parecem ser as mais seguras para testes iniciais. Por outro lado, as potentes células-tronco, que oferecem maior oportunidade de verdadeira regeneração cardíaca, são uma espada de dois gumes, pois quanto mais potentes mais riscos de complicações, como teratomas e arritmias, elas têm. Para células mais potentes

deveriam ser escolhidos pacientes com indicação para transplante cardíaco no momento da colocação de ventrículo mecânico, para na hora do transplante estudar o coração e verificar o aparecimento de tumores.

Os autores acreditam que os trabalhos clínicos deveriam focar primariamente a função ventricular e a anatomia; embora esses parâmetros sejam menos poderosos que morbidade e mortalidade, o campo não está suficientemente preparado para avaliar esses objetivos. Se formos capazes de demonstrar que a reparação cardíaca trabalha para a melhora da fração de ejeção e prevenir e/ou reverter a dilatação cardíaca, então, poderemos iniciar testes para vermos se morbidade e mortalidade estão se reduzindo. Como ainda não sabemos o exato mecanismo da melhora da função ventricular, testes clínicos utilizando imagens de ressonância magnética e tomografia por emissão de positron têm sido feitos para avaliar se a terapia celular altera a área de infarto ou se diminui a zona de cicatrização. Os autores também acreditam que análises dos tecidos deveriam ser incluídas nos testes sempre que possível, tanto na hora do transplante cardíaco como na autópsia de pacientes submetidos à terapia celular.

Os autores alertam para que todos os trabalhos sobre regeneração cardíaca devam ser avaliados de modo criterioso por pessoas treinadas em biologia de células-tronco, e a primeira coisa a ser analisada é como os autores marcam a linhagem celular (quem gerou quem) e qual o fenótipo da célula (qual era a célula no início e qual é a célula no final). Outro cuidado nos testes é ter sempre um grupo controle para comparar, e os resultados devem ser analisados por um pesquisador independente, de fora do grupo de estudo.

Nos últimos cinco anos foram publicados muitos trabalhos objetivando a fisiologia do que a histologia. Os resultados devem ser analisados com cuidado, pois a melhora da função ventricular não quer dizer que houve regeneração, pois seguindo esta linha de pensamento, seria certo concluir que betabloqueadores e inibidores da enzima da conversão da angiotensina regeneram o coração dos pacientes infartados, pois estes melhoram a função ventricular, o que na verdade não é esse o mecanismo, como todos sabemos.

As células-tronco oferecem a chance de restaurar danos dos tecidos, como no caso corações infartados. Os cientistas e a comunidade leiga estão extremamente entusiasmados com essa possibilidade. Mas para a ciência, entusiasmo só não é suficiente. É preciso ser mais rigoroso, céptico e criterioso. É preciso entender os mecanismos envolvidos, ser testado em vários modelos animais e ser reproduzível por pesquisadores independentes antes de ser feito na clínica. Se fizermos a coisa certa, as pesquisas com células-tronco trarão um benefício muito grande para a saúde da humanidade.

Portanto, no momento, parece que temos mais questionamentos que respostas a respeito desse fascinante assunto, mas esperamos que as pesquisas nos tragam em breve as respostas, para que a terapia celular possa ser aplicada na prática clínica e beneficiar os pacientes que aguardam por esse momento.

REFERÊNCIA

1. Murry CE, Reinecke H, Pabon L M. Regeneration gaps. J Am Coll Cardiol. 2006; 47:1777-85.