

Artículo de revisión

Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria

Lina Badimon^{a,b,*}, Blanca Oñate^a y Gemma Vilahur^a^a Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau e IIB-Sant Pau, Barcelona, España^b Cátedra de Investigación Cardiovascular, UAB-HSCSP-Fundación Jesús Serra, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 29 de mayo de 2015

Palabras clave:

Tejido adiposo
Células madre derivadas del tejido adiposo
Medicina regenerativa
Enfermedad isquémica coronaria
Factores de riesgo cardiovascular

Keywords:

Adipose tissue
Adipose-derived stem cells
Regenerative medicine
Ischemic heart disease
Cardiovascular risk factors

RESUMEN

Se ha considerado al tejido adiposo como de almacenamiento energético y como un órgano endocrino; sin embargo, en las últimas décadas se lo ha considerado como una fuente abundante de células mesenquimales. Las células madre derivadas del tejido adiposo son de fácil obtención, presentan una gran capacidad de expansión *ex vivo* y gran plasticidad a otros tipos celulares, liberan gran variedad de factores angiogénicos y presentan propiedades inmunomoduladoras. Por ello, actualmente constituyen un foco de gran interés en la medicina regenerativa. En el contexto de enfermedad cardiaca coronaria, múltiples estudios experimentales han avalado la seguridad y la eficacia del uso de las células madre derivadas del tejido adiposo en el contexto de infarto de miocardio. Todo ello ha promovido, quizá precozmente, su uso clínico. De hecho, se ha demostrado que la presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes mellitus u obesidad, altera y merma la funcionalidad de las células madre derivadas del tejido adiposo, lo que deja en entredicho la eficacia basada en el implante de células madre derivadas del tejido adiposo autólogas. En el siguiente artículo se describe el tejido adiposo blanco, se caracterizan las células madre que lo componen y se discute sobre su uso según los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta el momento.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells and Their Reparative Potential in Ischemic Heart Disease

ABSTRACT

Adipose tissue has long been considered an energy storage and endocrine organ; however, in recent decades, this tissue has also been considered an abundant source of mesenchymal cells. Adipose-derived stem cells are easily obtained, show a strong capacity for *ex vivo* expansion and differentiation to other cell types, release a large variety of angiogenic factors, and have immunomodulatory properties. Thus, adipose tissue is currently the focus of considerable interest in the field of regenerative medicine. In the context of coronary heart disease, numerous experimental studies have supported the safety and efficacy of adipose-derived stem cells in the setting of myocardial infarction. These results have encouraged the clinical use of these stem cells, possibly prematurely. Indeed, the presence of cardiovascular risk factors, such as hypertension, coronary disease, diabetes mellitus, and obesity, alter and reduce the functionality of adipose-derived stem cells, putting in doubt the efficacy of their autologous implantation. In the present article, white adipose tissue is described, the stem cells found in this tissue are characterized, and the use of these cells is discussed according to the preclinical and clinical trials performed so far.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

EL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es uno de los más abundantes del ser humano. Constituye entre el 15 y el 20% del peso corporal de los varones y un

20–25% del de las mujeres, y se encuentra ampliamente distribuido por distintas zonas del organismo. Es un tejido de origen mesenquimal especializado, constituido por el conjunto de tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo o marrón, ambos con función, morfología y distribución diferentes. En ambos tejidos la célula principal es el adipocito, entre uno y dos tercios del total, y el resto del tejido está compuesto por diferentes tipos celulares que constituyen la fracción vascular estromal (FVE).

* Autor para correspondencia: Centro de Investigación Cardiovascular, Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.
Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.org (L. Badimon).

Abreviaturas

CMM: células madre mesenquimales
 CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo
 FVE: fracción vascular estromal
 TAB: tejido adiposo blanco

Tejido adiposo blanco

El TAB está distribuido por todo el organismo. Sus mayores depósitos se encuentran en la zona visceral o intraabdominal, como mecanismo de protección de posibles traumatismos, y a nivel subcutáneo, como sistema de almacenamiento de energía. Ambos tejidos presentan diferencias en el perfil de expresión de adipocinas¹, las funciones metabólicas², la densidad vascular y la innervación. De hecho, el tejido adiposo visceral presenta un mayor potencial angiogénico que el subcutáneo y un perfil inflamatorio más acentuado³. La acumulación del tejido adiposo subcutáneo representa la respuesta fisiológica a situaciones con exceso de ingesta y poco gasto energético (inactividad física), actuando como «sumidero de energía». Los individuos que presentan obesidad periférica (distribución subcutánea) no presentan las complicaciones médicas características de la obesidad. Contrariamente, el aumento del tejido adiposo visceral (obesidad central) se asocia con un estado de hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad circulantes, disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento de lipoproteínas ricas en apolipoproteína B y esteatosis hepática. Todas estas situaciones son características del síndrome de resistencia a la insulina, con el consiguiente riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2⁴. Por ello, actualmente el tamaño de la cintura es un elemento importante en el diagnóstico del síndrome metabólico y se ha identificado como un factor de riesgo independiente de otras enfermedades, como las cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares, la hipertensión y la enfermedad del hígado graso no alcohólico⁵⁻⁷.

La función principal del TAB es regular la homeostasis energética del organismo controlada por los sistemas nervioso y endocrino. De este modo, en periodos de exceso calórico, el tejido adiposo almacena ácidos grasos en forma de triglicéridos, y en momentos de demanda energética, los libera a la circulación para que los usen como fuente energética otros tejidos, como hígado, riñones, músculo esquelético y miocardio⁸. Sin embargo, actualmente el TAB es reconocido como un órgano multifuncional ya que, además de su función energética, actúa como órgano endocrino y como reservorio de células madre mesenquimales (CMM).

Composición del tejido adiposo blanco

El tejido adiposo blanco está constituido por adipocitos maduros y el tejido intercelular o FVE. Los adipocitos son las células más abundantes del tejido adiposo y están formados por una gran vacuola citoplásmica única, la cual almacena principalmente triglicéridos y ésteres de colesterol. En función del estado nutricional, los adipocitos pueden modificar su tamaño entre 25 y 200 μm . Los adipocitos contienen la maquinaria necesaria para el metabolismo de los lípidos (figura 1)⁹. Un aumento de peso puede derivar en la alteración de estas vías y desencadenar el síndrome de resistencia a la insulina. De hecho, los ácidos grasos no solo presentan una función energética, sino que también actúan como señales reguladoras de la expresión génica de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico¹⁰, favorecen un estado protrombótico y se asocian con procesos inflamatorios¹¹. Por ello el exceso de ácidos

grasos circulantes (lipotoxicidad) es uno de los mayores vínculos entre la obesidad y el desarrollo de síndrome metabólico y/o enfermedad cardiovascular. En situaciones en que se da mayor consumo de calorías respecto a su gasto, se produce un estado metabólico en el que se promueve la hipertrofia (aumento del tamaño) y la hiperplasia (incremento del número) de los adipocitos¹². Esto último implica la movilización de las células madre hacia el linaje adipocítico (adipogénesis). Los adipocitos nuevos o de pequeño tamaño son más sensibles a la insulina y presentan gran capacidad de captar ácidos grasos libres y triglicéridos presentes en el periodo posprandial⁴. A medida que los adipocitos aumentan de tamaño (hipertrofia), se vuelven disfuncionales, pierden su capacidad protectora contra la lipotoxicidad sistémica y la grasa empieza a acumularse ectópicamente. Estos adipocitos distendidos se hacen resistentes a la insulina, hiperlipolíticos y resistentes a las señales antilipolíticas de la insulina. Otra función muy importante llevada a cabo por los adipocitos es la de célula endocrina, que se detalla más adelante.

El otro componente de TAB es la FVE. Aunque las células que la forman no están del todo definidas, se sabe que incluyen células vasculares, sanguíneas y precursoras de adipocitos¹³. Los pericitos, junto con las células endoteliales y las células musculares lisas, forman la vasculatura del tejido adiposo. La extensión de esta red capilar y sus características son determinantes para procesos como el crecimiento, la funcionalidad y el desarrollo del tejido adiposo¹⁴. De hecho, la secreción de factores proangiogénicos por los adipocitos y otras células de la FVE contribuye a que el tejido esté generosamente irrigado. Se ha observado que el tejido adiposo ejerce gran control en el metabolismo del organismo a través de las células del sistema inmunitario residentes en él. En individuos delgados, estas células están implicadas en la eliminación de los adipocitos necróticos, el remodelado de la matriz extracelular, la angiogénesis, la adipogénesis y el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, en individuos obesos el número de células del sistema inmunitario aumenta, estas adquieren un fenotipo proinflamatorio y liberan gran número de citocinas encargadas de reclutar y activar otras células del sistema inmunitario e inducir el síndrome de resistencia a la insulina en el tejido adiposo¹⁵. Los macrófagos son de las células que tienen un papel más importante en la adquisición del estado proinflamatorio crónico de bajo grado que caracteriza la obesidad. Durante la expansión del tejido adiposo, se produce un mayor reclutamiento de macrófagos tipo M1 (fenotipo proinflamatorio) que secretan la mayoría de las citocinas proinflamatorias que se hallan en el tejido adiposo obeso¹⁶, mientras que los macrófagos residentes de tipo M2 manifiestan un fenotipo antiinflamatorio¹⁷. Por último, en la FVE hay células madre derivadas del tejido adiposo (CMTA) y preadipocitos. Estas poblaciones celulares son las encargadas de mantener la renovación de la población de adipocitos en condiciones fisiológicas y desempeñan un papel importante en la expansión del tejido adiposo que se da en la obesidad. Las diferencias entre estos dos grupos celulares no están muy definidas. Tanto las CMTA como los preadipocitos presentan una morfología muy similar. Sin embargo, mientras que las CMTA pueden diferenciarse a otros linajes y presentar gran capacidad de autorrenovación, los preadipocitos han perdido estas capacidades de diferenciación y solo pueden dar lugar a adipocitos maduros¹⁸.

Factores secretados por el tejido adiposo blanco

El TAB secreta multitud de péptidos bioactivos, conocidos bajo el término común de adipocitocinas o adipocinas^{19,20} (tabla 1). Sin embargo, muchos de estos factores no los secreta solo el adipocito, sino también las células que componen la FVE, como los

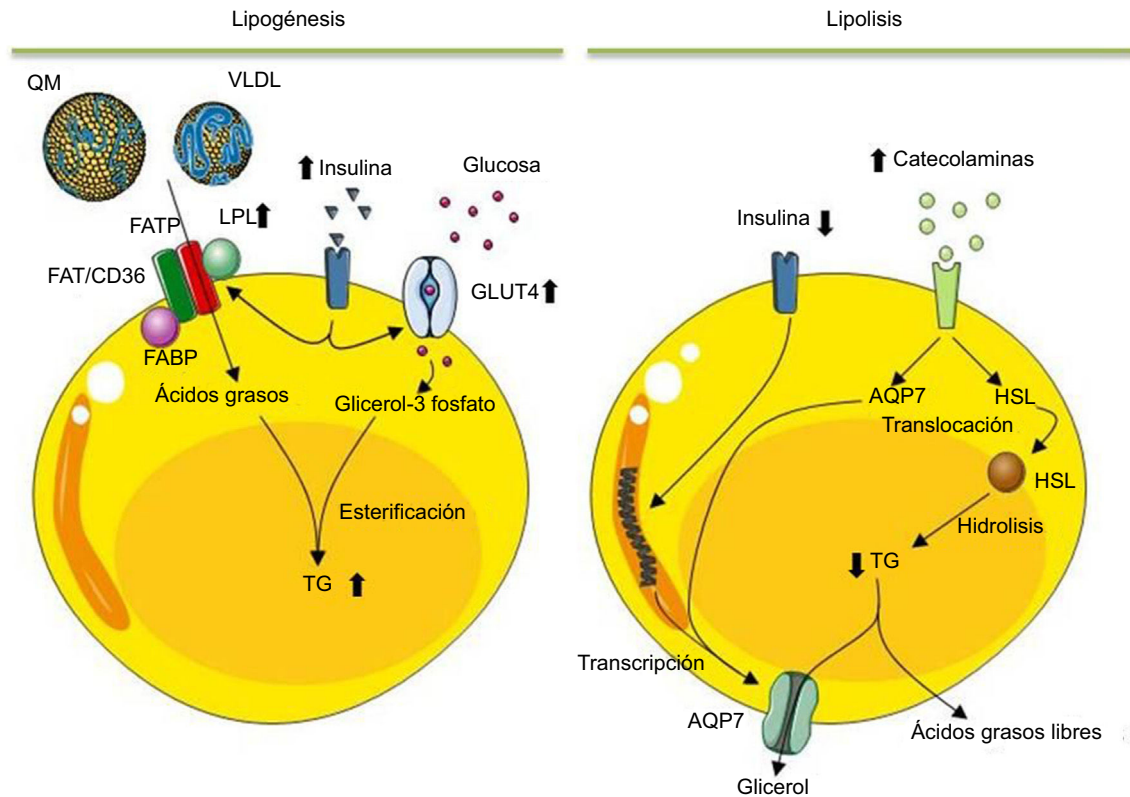


Figura 1. Esquema que ilustra los procesos de lipogénesis y lipólisis que se llevan a cabo en los adipocitos maduros. Después de una comida y un aumento de insulina en sangre, esta activa la lipogénesis en los adipocitos. En este proceso el adipocito, por medio de la lipoproteínlipasa, degrada los triglicéridos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad a ácidos grasos. Estos entran en el adipocito para ser esterificados con el glicerol-3 fosfato y sintetizar así los triglicéridos que se almacenarán en la vacuola lipídica. En el adipocito, la insulina no solo estimula la síntesis de lipoproteínlipasa, sino que también estimula la captación y el metabolismo de la glucosa a glicerol-3 fosfato. Contrariamente, durante la lipólisis los triglicéridos almacenados son movilizados para producir ácidos grasos libres y glicerol para cubrir las necesidades energéticas del organismo. Mediante hormonas catabólicas, secretadas en respuesta a baja concentración sanguínea de glucosa, se activa la síntesis y la movilización de la lipasa sensible a hormonas del citosol a la superficie de la vacuola lipídica, donde podrá hidrolizar los triglicéridos. Los ácidos grasos producidos son secretados como ácidos grasos libres a la circulación, donde serán transportados por la albúmina hasta los órganos de destino, donde serán oxidados para producir energía. Igualmente, el glicerol derivado de la lipólisis también es liberado a la circulación para ser utilizado por el hígado como fuente de carbono. AQP7: acuaporina-7; FABP: proteína de unión a los ácidos grasos; FAT/CD36: receptor translocador de ácidos grasos; FATP: proteína transportadora de ácidos grasos; GLUT4: proteína transportadora de glucosa 4; HSL: lipasa sensible a hormonas; LPL: lipoproteínlipasa; QM: quilomicrones; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

macrófagos o las CMTA. A través de todos estos factores secretados, el tejido adiposo participa en la regulación autocrina y paracrina del propio tejido y tiene efectos en la función de otros órganos. Además, el tejido adiposo se encarga de regular la homeostasis energética y el peso corporal, la sensibilidad a la insulina y varias de las funciones de los sistemas inmunitario, vascular y reproductor²⁰. Esta función endocrina del tejido adiposo explica la relación fisiopatológica existente entre el exceso de grasa corporal y los estados patológicos que se le asocian, ya que la obesidad y/o el síndrome metabólico provocan una desregulación de la cantidad secretada de estas moléculas²¹.

CÉLULAS MADRE DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO

Durante muchos años se ha creído que el crecimiento hiperplásico del tejido adiposo se debía a la existencia de una población unipotente de células progenitoras, los preadipocitos. Sin embargo, en 2001 Zuk et al²² identificaron la existencia de CMM en el tejido adiposo con capacidad autorrenovadora y multipotencial. Desde entonces, el tejido adiposo ha sido considerado como una fuente de células CMM para su uso en la terapia celular²².

Origen de las células madre derivadas del tejido adiposo

Desde que se definió que los adipocitos y sus progenitores derivaban de las CMM²³, se ha señalado que las CMTA podrían proceder de células de linaje mesenquimal de la médula ósea. De hecho, las células de la FVE presentan varias similitudes con las de la médula ósea. Ambos estromas contienen una población heterogénea de CMM con capacidad de diferenciación a varios linajes (adipocítico, condrocítico y miogénico) en función de las condiciones de cultivo²⁴. Mansilla et al²⁵ indican que la médula ósea es el órgano central productor de CMM que abastece a las poblaciones de CMM que se encuentran en los demás órganos periféricos (reservorios periféricos). Es más, apuntan que las células se mantienen en estado quiescente e indiferenciado hasta que son «llamadas» a proliferar y moverse a los tejidos requeridos. De hecho, a pesar de que en individuos sanos prácticamente no hay CMM en la circulación, estas son movilizadas hacia zonas dañadas donde participan en la reparación y la regeneración del tejido²⁶. Por ello se podría inferir que el tejido adiposo obeso, al ser una fuente importante de factores quimiotácticos, actuaría como nicho donde las CMM circulantes podrían anidar y diferenciarse a adipocitos²⁵.

Tabla 1
Factores secretados por el tejido adiposo

| Adipocinas | Función | Célula secretora | Regulación |
|---|---|---|----------------------|
| 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 | Metabolismo esteroideo | Adipocitos, preadipocitos | ↑ obesidad |
| Ácidos grasos libres | Metabolismo lipídico | Adipocitos | ↑ obesidad |
| Adiponectina | Aumenta la sensibilidad a la insulina, inflamación y arteriosclerosis | Adipocitos | ↓ obesidad |
| Adipsina y proteína estimuladora de acilación (ASP) | Estrés y respuesta inmunitaria | Adipocitos, macrófagos M2 | ↑ obesidad |
| Angiotensinógeno | Homeostasis vascular | Adipocito, FVE | ↑ obesidad |
| Apelina | RI | Adipocito, FVE, macrófagos | ↑ obesidad |
| Aromatasa | Metabolismo lipídico | Adipocito, CMTA, macrófagos | ↑ obesidad |
| IGF-1 | Metabolismo lipídico y RI | Adipocito, preadipocito, CMTA | |
| TNF α | Inflamación, arteriosclerosis y RI | Adipocitos, macrófagos M1 | ↑ obesidad |
| Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) | Inflamación | Adipocitos, CMTA, células sistema inmunitario | ↑ obesidad |
| TGF β | Adhesión y migración celular, crecimiento y diferenciación | Adipocitos, FVE, CMTA | ↑ obesidad |
| Hormonas esteroideas | Metabolismo lipídico y RI | Adipocitos, preadipocitos | ↑ obesidad |
| PAI-1 | Homeostasis vascular | Adipocitos, FVE | ↑ obesidad |
| IL-1 | Inflamación y RI | Macrófagos M1 | ↑ obesidad |
| IL-6 | Inflamación, arteriosclerosis y RI | Adipocito, FVE | ↑ obesidad |
| IL-8 | Proaterogénesis | Adipocito, FVE | ↑ obesidad |
| IL-10 | Inflamación y RI | Adipocitos, macrófagos M2 | ↑ obesidad, ↓ SM |
| Leptina | Ingesta alimentaria, reproducción, angiogénesis y sistema inmunitario | Adipocitos | ↑ obesidad |
| Lipasa sensible a hormona | Metabolismo lipídico | Adipocitos | ↓ obesidad |
| Lipoproteinlipasa | Metabolismo lipídico | Adipocitos | ↑ obesidad |
| Metalotioneína | Estrés y respuesta inmunitaria | Adipocitos, FVE | ↑ obesidad |
| Monobutirina | Angiogénesis | Adipocitos | ↑ obesidad |
| Omentina | RI | FVE, macrófagos | ↓ obesidad |
| Perilipina | Metabolismo lipídico | Adipocitos | ↑ obesidad |
| Prostaglandinas (PGE ₂ , prostaciclina, PG ₂ F α) | Flujo sanguíneo, lipólisis, diferenciación celular | Adipocitos, CMTA | ↑ obesidad |
| Proteína C reactiva | Inflamación, arteriosclerosis y RI | FVE | ↑ obesidad |
| Proteína de unión a los ácidos grasos (FABP4/aP2) | Metabolismo lipídico | Adipocitos, macrófagos | ↑ obesidad |
| MCP-1 | Proaterogénesis y RI | Adipocitos, macrófagos M1 | ↑ obesidad |
| CETP | Metabolismo lipídico | Preadipocitos, adipocitos | ↑ obesidad |
| RBP | Metabolismo lipídico | Adipocitos | Variable en obesidad |
| Resistina | Inflamación y RI | Adipocitos, macrófagos M2 | Variable en obesidad |
| Trombospondina | Angiogénesis | Adipocitos | ↑ obesidad |
| Visfatina | RI | Adipocitos, preadipocitos, neutrófilos | Variable en obesidad |
| Glucoproteína cinc- α 2 | Metabolismo lipídico, cáncer y caquexia | Adipocitos, FVE | ↓ obesidad |

CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol; CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo; FVE: fracción vascular estromal; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; PAI-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno; RBP: proteína de unión a retinol; RI: resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico; TGF β : factor de crecimiento transformador beta; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa. Adaptado de Ronti et al²⁰.

Características de las células madre derivadas del tejido adiposo

Las CMTA presentan las características típicas de las CMM propuestas por el *Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapy*²⁷:

- Deben adherirse al material plástico mientras se mantengan en condiciones de cultivo estándar.
- Deben presentar la habilidad de diferenciarse a los linajes osteogénico, adipogénico y condrogénico (figura 2).

- Deben expresar los marcadores de superficie CD105, CD73 y CD90 y no expresar CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 ni moléculas de superficie HLA-II.

Las CMTA no presentan un único marcador de superficie que permita identificarlas, sino que expresan los marcadores característicos de las CMM junto con algunos que se expresan en líneas no progenitoras (tabla 2).

Las CMTA, al ser células metabólicamente activas, tienen un papel muy importante en la revascularización de los tejidos

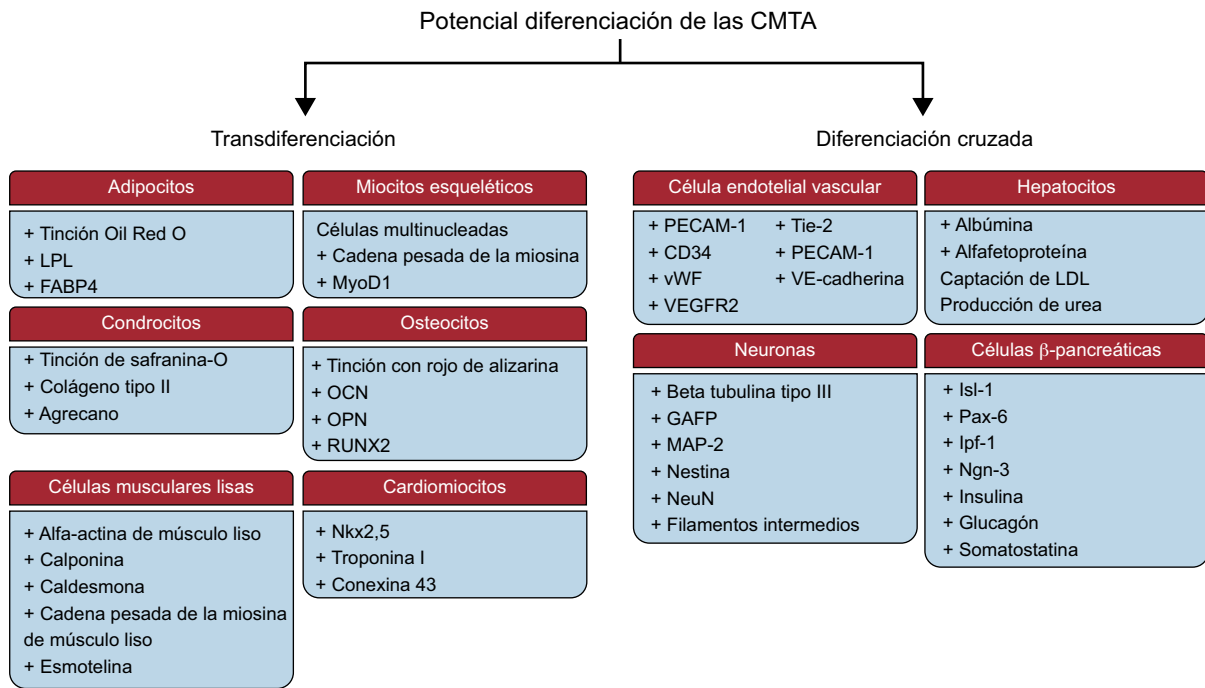


Figura 2. Potencial de diferenciación de las células madre derivadas del tejido adiposo. Las células madre derivadas del tejido adiposo tienen la capacidad de diferenciarse a otros tipos celulares de su mismo linaje mesodérmico (transdiferenciación) u otros tipos celulares de otro linaje (diferenciación cruzada). CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo; FABP4: proteína 4 de unión a los ácidos grasos; GAFF: proteína gliofibrilar ácida; Ipf-1: factor promotor de insulina 1; Isl-1: gen potenciador de la insulina 1; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteínlipasa; MAP-2: proteína asociada a microtúbulos 2; MyoD1: proteína de diferenciación miogénica 1; NeuN: antígeno nuclear neuronal; Ngn-3: neurogenina 3; Nkx2,5: NK2 homeobox 5; OCN: osteocalcina; OPN: osteopontina; Pax-6: proteína de la caja emparejada 6; PECAM-1: molécula de citoadhesión endotelial plaquetaria 1; RUNX2: factor de transcripción 2 asociado a Runt; Tie-2: receptor de la angiopoyetina 2; VE: vascular endotelial; VEGFR2: factor de crecimiento endotelial vascular 2; vWF: factor de von Willebrand.

dañados, la inhibición de la apoptosis y la inmunomodulación. Se ha descrito que las CMTA secretan gran cantidad de factores de la matriz extracelular y gran número de citocinas y factores de crecimiento, angiogénicos y antiapoptóticos²⁸. De hecho, se cree que gran parte de los efectos beneficiosos que tiene la terapia celular con el uso de CMTA se debe a la gran secreción de factores que actúan de manera paracrina. Es importante recalcar que los factores angiogénicos y antiapoptóticos son secretados en cantidades bioactivas, y que esta secreción se ve incrementada en condiciones de hipoxia²⁹.

Diferencias en las células madre derivadas del tejido adiposo según su origen

Se ha propuesto que la diferencia metabólica que se observa entre el tejido adiposo subcutáneo y el visceral se debe a las características intrínsecas que presentan las células residentes en cada tejido, incluidas las CMTA. De hecho, se ha observado que adipocitos diferenciados *in vitro* a partir de CMTA derivadas de ambas fuentes presentan diferencias inherentes a ambos tejidos³⁰, y que estas diferencias son estables y se mantienen incluso después de que las CMTA se hayan aislado y cultivado *in vitro*³¹. Varios estudios han descrito que las CMTA de diferentes tejidos adiposos presentan diferencias en su potencial de proliferación, diferenciación y apoptosis, así como en el patrón de expresión genética³²⁻³⁴. De hecho, se ha descrito que las CMTA del tejido adiposo subcutáneo presentan mayor capacidad de diferenciación adipogénica que las CMTA del tejido adiposo visceral³². Esta baja capacidad de diferenciación de las CMTA viscerales podría explicar en parte que la grasa se acumule en los adipocitos ya existentes y, como consecuencia, el tamaño de sus vacuolas lipídicas se

incrementa. En cambio, la mayor capacidad de diferenciación de las CMTA subcutáneas resultaría en acumulación lipídica en adipocitos nuevos y con vacuolas más pequeñas³⁵. De hecho, el tamaño de las vacuolas lipídicas de los adipocitos viscerales se correlacionan con las concentraciones lipídicas circulantes, mientras que el grado de hiperplasia y el tamaño de los adipocitos subcutáneos están más relacionados con las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina y la sensibilidad a la insulina³⁶. Sin embargo, aún se desconoce cómo y en qué momento del desarrollo las CMTA presentes en cada tejido adiposo adquieren su fenotipo característico. Podría ser que las características regionales de las diferentes CMTA fueran reguladas epigenéticamente, apareciendo durante etapas tempranas del desarrollo y estableciéndose posteriormente por el ambiente de cada tejido adiposo, y de cada individuo. El conocimiento de las diferencias de las CMTA de los diferentes tejidos adiposos sería de gran interés para una mejor comprensión de la biología del tejido y el desarrollo de sus diferentes depósitos.

Efecto de los factores de riesgo cardiovascular en las células madre derivadas del tejido adiposo

Diversos estudios han demostrado que la presencia de hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipos 1 y 2, hipertensión o tabaquismo afecta de forma negativa a las células madre/progenitoras endógenas. Recientemente, en este grupo se ha descrito que la diabetes mellitus tipo 2 afecta negativamente a las capacidades de pluripotencialidad y autorrenovación de las CMTA alterando las principales vías implicadas en el mantenimiento de las células madre y su potencial de diferenciación y angiogénico³⁷.

La obesidad también se ha descrito como una enfermedad que afecta a las CMTA. Van Harmelen et al³⁸ observaron que la

Tabla 2
 Marcadores de superficie característicos de las células madre derivadas del tejido adiposo

| Marcadores presentes en CMTA | | Marcadores ausentes en CMTA | |
|------------------------------|---|-----------------------------|---|
| αSMA | α-actina de músculo liso (ACTA2) | CD104 ^a | Integrina β4 |
| CD10 | Endopeptidasa neutra (NEP) | CD106 ^a | Componente de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) |
| CD105 | Endoglina (SH2) | CD117 | c-Kit |
| CD13 | Alanina aminopeptidasa | CD11b | Integrina αM |
| CD146 | Molécula de adhesión celular de melanoma (MCAM) | CD11c | Integrina αX |
| CD166 | Molécula de adhesión celular de activación leucocitaria (ALCAM) | CD133 | Prominina 1 |
| CD24 | Antígeno estable al calor (HSA) | CD14 | |
| CD29 | Integrina β1 | CD144 | VE-cadherina |
| CD44 | Ácido hialurónico/receptor de fibronectina | CD15 | Antígeno específico del estado embrionario (SSEA-1) |
| CD49d ^a | Integrina α4 | CD16 | Receptor Fc para IgG |
| CD49e | Integrina α5 | CD19 | Antígeno de superficie B4 de los linfocitos B |
| CD54 ^a | Molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) | CD3 | Receptor de células T (TCR) |
| CD55 | Factor acelerador de la degradación (DAF) del complemento | CD31 | Molécula de adhesión de plaquetas y endotelio (PECAM-1) |
| CD58 | | CD33 | |
| CD59 | Factor de inhibición del complejo de ataque a membrana (MACIF) | CD34 ^b | |
| CD71 | Receptor de transferrina | CD38 | |
| CD73 | Ecto-5'-nucleotidasa (SH3) | CD4 | Correceptor CMH de clase II |
| CD9 | | CD45 | Antígeno leucocitario común (LCA) |
| CD90 | Antígeno-1 de las células del timo (Thy-1) | CD56 | Molécula de adhesión celular neural (NCAM) |
| HLA-I | Antígeno leucocitario humano clase I (A, B, C) | CD61 | Integrina β3 |
| Sca-1 | Antígeno 1 de las células madre, Ly-6A/E | CD62E | E-selectina |
| | | CD62P | P-selectina |
| | | CD79a | Inmunoglobulina asociada α |
| | | CD80 | B7.1 |
| | | Gly-A | Glicoforina A |
| | | HLA-DR | Antígeno leucocitario humano clase II (DR, DP, DQ) |
| | | Lin ^c | Antígeno de linaje |
| | | MyD88 | Gen de respuesta primaria de diferenciación mielóide (88) |
| | | Stro-1 ^a | Antígeno-1 de células estromales (a baja concentraciones) |
| | | VEGFR2 | Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (Flk-1, KDR) |

CMM-MO: células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea; CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo.

^a Marcador que se expresa de manera opuesta entre células madre derivadas del tejido adiposo y células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea.

^b Marcador que presenta controversias en la expresión en las células madre derivadas del tejido adiposo; algunos autores lo detectan, mientras que otros no.

^c Lin antigens consiste en el siguiente conjunto de marcadores de linaje: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, NK1.1, B220, Ter-119, y Gr-1 (*granulocyte differentiation antigen 1*).

capacidad de diferenciación adipogénica de las CMTA del tejido adiposo subcutáneo mamario disminuía en mujeres con un índice de masa corporal elevado. Posteriormente, Nair et al³⁹ identificaron que las CMTA de tejido adiposo subcutáneo de los indios Pima obesos presentaban mayor expresión de genes proinflamatorios que las de los delgados. Recientemente, se ha descrito que los individuos con obesidad mórbida presentan unas CMTA que tienen afectadas sus capacidades de proliferación, diferenciación y angiogénesis, lo que afecta negativamente a la capacidad regenerativa de estas células⁴⁰. También se ha demostrado que las CMTA de pacientes obesos presentan una disminución de los marcadores de multipotencialidad, se encuentran comprometidas en mayor grado hacia un linaje adipocítico y presentan un incremento en la expresión de genes proinflamatorios en comparación con las obtenidas de pacientes delgados⁴¹. Además,

el efecto de la obesidad en las CMTA se observa tanto en las derivadas del tejido adiposo subcutáneo como en las del visceral⁴².

CÉLULAS MADRE DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO EN TERAPIA CELULAR

Durante muchos años se han utilizado las CMM derivadas de la médula ósea como fuente principal de células madre para la medicina regenerativa y como alternativa al uso de células madre embrionarias⁴³. Sin embargo, las CMTA han aparecido como una importante fuente alternativa con grandes ventajas en comparación con las CMM derivadas de la médula ósea, debido a su fácil obtención y aislamiento y la gran cantidad obtenida^{44,45}. Inicialmente se propuso que la capacidad reparadora/regenerativa

Tabla 3
Estudios experimentales con modelos animales de roedores y conejos

| Autores | Fuente de células | Modelo animal | Lesión | Resultado |
|-------------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------------|---|
| Strem et al ⁵¹ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de ratón | Ratón | IAM por criolesión | Las CMTA implantadas expresan marcadores específicos de cardiomiocito |
| Miyahara et al ⁵⁵ | Láminas de CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata | Rata | IAM por ligadura de la DA | Mejora de la lesión y la función cardíacas |
| Zhang et al ⁵⁶ | CMTA de conejo | Conejo blanco de Nueva Zelanda | IAM por ligadura de la DA | Mejora de la función cardíaca |
| Mazo et al ⁵⁷ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo, CMG-TA, CMN-MO de ratones-GFP | Rata SD | IAM por ligadura de la DA | Las CMTA mejoran la función cardíaca y la viabilidad tisular, aumentan la angiogénesis y disminuyen la fibrosis |
| Cai et al ⁵² | CMTA de tejido adiposo subcutáneo humano | Rata | IAM por ligadura de la DA | Las CMTA mejoran la función cardíaca y la viabilidad tisular, aumentan la angiogénesis y disminuyen la fibrosis |
| Léobon et al ⁵⁸ | CMG-TA de tejido adiposo subcutáneo | Ratón | IAM seguido de inyección de AD-CMG | Tras 4 semanas, el grupo tratado con CMG-TA presenta una reducción del remodelado y la estabilidad del FEVI y un aumento de la angiogénesis en las zonas periinfarto |
| Schenke-Layland et al ⁵⁹ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata | Rata | IAM por oclusión de DA y reperfusión | Mejora de la función cardíaca a pesar de la baja implantación celular |
| Van der Bogt et al ⁶⁰ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo y CMM-MO de ratón | Ratón transgénico FVB | IAM | Ninguna mejora detectada. Aumento de la apoptosis |
| Wang et al ⁶¹ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata | Rata | IAM por oclusión de DA | Tras 1 mes, mejor FEVI, engrosamiento de la pared cardíaca, aumento de la densidad capilar. Solo el 0,5% de las CMTA implantadas fueron positivas para los marcadores específicos de célula cardíaca |
| Zhu et al ⁶² | CMTA de tejido adiposo subcutáneo humano que sobreexpresan HGF | Rata SD | IAM | Las CMTA mejoran la función cardíaca y disminuyen la fibrosis |
| Bai et al ⁵³ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo humano | Ratón SCID | IAM | Mejora de la función cardíaca, diferenciación cardiomiogénica y aumento de angiogénesis |
| Bayes-Genis et al ⁶³ | CMTA de tejido adiposo cardíaco humano | Rata y ratón | IAM | Mejora de la función cardíaca, diferenciación cardiomiogénica y aumento de vasculogénesis |
| Danoviz et al ⁶⁴ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata. Inyectadas con fibrina α , colágeno o medio de cultivo | Rata | IAM | Inhibición del proceso negativo de remodelado cardíaco |
| Hwangbo et al ⁶⁵ | CMTA humanas | Rata SD | IAM por ligadura permanente de DA | Tras 4 semanas, mejora de la función cardíaca, diferenciación cardiomiogénica y aumento de la densidad capilar |
| Lin et al ⁶⁶ | CMTA de tejido adiposo epididimal de rata tratada con sildenafil | Rata Lewis | Cardiomiopatía dilatada | Menor apoptosis y fibrosis, mejora de la función cardíaca y aumento de angiogénesis |
| Okura et al ⁶⁷ | CMTA de tejido adiposo omental humanas diferenciadas a cardiomiocitos | Rata Nude | IAM | Mejora de la función cardíaca y aumento de la diferenciación cardiomiogénica |
| Zhang et al ⁶⁸ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de ratas coinyectadas con fibrina | Rata | IAM | CMTA + fibrina mejoran la implantación celular, la lesión tisular, la función cardíaca y la densidad vascular |
| Bai et al ⁶⁹ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo humano | Ratón Nude | IAM por ligadura permanente de DA | Implantación de CMTA; el 3,5% de las células se diferenciaron a cardiomiocitos o células endoteliales |
| Berardi et al ⁷⁰ | CMTA humanas tratadas con SNAP | Rata | IAM | CMTA tratadas con SNAP mejoran la función cardíaca y aumenta la expresión de troponina T y factor de von Willebrand |
| Cai et al ⁷¹ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata cocultivadas con cardiomiocitos | Rata | IAM | Pretratamiento de las CMTA mejora su implantación y su actividad reparadora de la función cardíaca |
| Gaebel et al ⁷² | CMTA, CMM-MO, CMM humanas de sangre del cordón umbilical | Ratón SCID | Ligadura de DA | Las CMM humanas derivadas de diferentes tejidos presentan diferencias en su capacidad reparadora de la función cardíaca. Las células CD105+ presentan mejor supervivencia en corazones infartados |
| Hamdi et al ⁷³ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata en forma de láminas | Rata | Ligadura coronaria | Las ratas tratadas con láminas de CMTA sobreviven mejor que las que recibieron inyección de células. Disminución del remodelado del ventrículo izquierdo, mejora del volumen diastólico final y mejora de la implantación celular |

Tabla 3 (Continuación)

Estudios experimentales con modelos animales de roedores y conejos

| Autores | Fuente de células | Modelo animal | Lesión | Resultado |
|--------------------------------------|--|-------------------|--|--|
| Li et al ⁵⁴ | CMTA humanas | Rata Nude | IAM | Mejora de la función cardiaca, aumento de la densidad capilar, no existe transdiferenciación a linaje cardiaco o vascular |
| Van Dijk et al ⁷⁴ | Células de la FVE y CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata | Rata | IAM | FVE y CMTA disminuyen significativamente la zona infartada cuando se inyectan a los 7 días tras el infarto, no el primer día |
| Bagno et al ⁷⁵ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata + matrigel | Rata Wistar | IAM | Tras 6 semanas, mejora de la función cardiaca y disminuye la cicatriz |
| Beitnes et al ⁷⁶ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo y CMM de músculo esquelético humano | Rata Nude | IAM | Mejora de la función cardiaca y disminución del tamaño de la cicatriz |
| Fang et al ⁷⁷ | Células epiteliales amnióticas, células CMM del cordón umbilical y células CMTA de tejido adiposo subcutáneo humanas | Rata Nude atímica | IAM | Mejora de la función cardiaca y disminución del tamaño de la cicatriz |
| Hoke et al ⁷⁸ | CMTA de tejido adiposo epicárdico humano tratadas con inhibidor de la fosfodiesterasa-5 | Ratón CD-1 | IAM | Mejora de la función cardiaca, disminución de la fibrosis, aumento de la densidad vascular, disminución de la apoptosis, aumento de la secreción de VEGF, b-FGF y Ang1 |
| Li et al ⁷⁹ | CDC, CMM-MO, CMTA y CMN-MO humanas | Ratón | IAM | Tras 3 semanas, mejora de la función cardiaca, aumento de las células implantadas y diferenciadas hacia linaje miogénico |
| Liu et al ⁸⁰ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata en hidrogel de quitosano | Rata SD | IAM por ligadura de la DA | Aumento de las células madre implantadas que han sobrevivido y anidado |
| Paul et al ⁸¹ | CMTA humanas inyectadas en microcápsulas de genipina y quitosano-alginato | Rata Lewis | IAM por oclusión de DA | Mejora de la retención de células implantadas, disminución de la zona infartada, aumento de la vasculogénesis y mejora de la función cardiaca |
| Paul et al ⁸² | CMTA humanas que sobreexpresan Ang-1 | Rata | IAM | Aumento de las células retenidas y la densidad capilar, disminución de la zona infartada y aumento de la función cardiaca |
| Shi et al ⁸³ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de rata que sobreexpresan eNOS | Rata | IAM | Disminución de la zona infartada |
| Yang et al ⁸⁴ | HO-1-CMTA de tejido adiposo subcutáneo de conejo | Conejo | IAM | Mejora de la función cardiaca, el tamaño del ventrículo izquierdo y la diferenciación cardiomiogénica y angiogénica |
| Paul et al ⁸⁵ | CMTA y CMM-MO humanas | Rata | IAM | Mejora de la función cardiaca |
| Wang et al ⁸⁶ | CMTA humanas con/sin shPHD2 silenciado | Ratón | IAM | CMTA disminuyen la apoptosis de los cardiomiocitos, la fibrosis y la zona infartada y mejoran la función cardiaca. shPHD2-CMTA aumentan esta mejora e inducen mayor supervivencia de las CMTA. Medio condicionado de las shPHD2-CMTA disminuye la apoptosis cardiomiocítica y aumenta el IGF-1 |
| Godier-Furnémont et al ⁸⁷ | Parches de CMM humanas condicionadas con TGFβ-1 | Rata Nude | Oclusión de DA | Disminución de la apoptosis de los miocitos |
| Karpov et al ⁸⁸ | CMM-MO y CMTA inyectadas 7 días tras el infarto | Rata | Oclusión y perfusión de DA | Animales trasplantados con CMM-MO preservan mejor la función del ventrículo izquierdo y disminuyen el tamaño de la cicatriz |
| Jiang et al ⁸⁹ | CMM | Rata | Ligadura de DA y poscondicionamiento isquémico de la zona remota | El poscondicionamiento isquémico de la zona remota aumenta la concentración de SDF-1a y aumenta la retención de las CMM inyectadas |
| Hong et al ⁹⁰ | CMTA, CPE, CMTA + CPE | Rata | Ligadura DA | Aumento de la FEVI y aumento de angiogénesis en la zona perinfarto en los tres grupos |
| Sun et al ⁹¹ | CMTA sobre malla de fibrina rica en plaquetas | Rata | IAM por oclusión de DA | Mejora de la función y el remodelado vascular administrando las CMTA sobre la malla de fibrina rica en plaquetas, en vez de directamente |

Ang-1: angiopoyetina 1; b-FGF: factor de crecimiento fibroblástico básico; CDC: células madre mesenquimales; CMG-TA: células madre derivadas del tejido adiposo diferenciadas a célula cardiomiogénica; CMM: célula madre mesenquimal; CMM-MO: células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea; CMN-MO: célula mononuclear de la médula ósea; CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo; CPE: célula progenitora endotelial; DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FVE: fracción vascular estromal; GFP: proteína verde fluorescente; HGF: factor de crecimiento hepático; HO-1-CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo transducida con hemooxigenasa 1; IAM: infarto agudo de miocardio; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; SCID: síndrome de inmunodeficiencia combinada grave; SD: Sprague Dawley; shPHD2: *prolyl hydroxylase domain protein 2*; SNAP: S-nitroso-N-acetil-DL-penicilamina; TGFβ-1: factor de crecimiento transformador β₁; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

de las CMTA se debía a su capacidad de diferenciarse a otras líneas celulares⁴⁶. Sin embargo, estudios realizados en los últimos años han reforzado el papel primordial de los factores paracrinos liberados por las CMTA en su potencial reparador^{44,45}.

Células madre derivadas del tejido adiposo en la enfermedad isquémica coronaria

Estudios experimentales

En los últimos años se han llevado a cabo gran número de estudios preclínicos y algunos clínicos que han analizado la seguridad, el comportamiento y la efectividad de las CMTA en el tratamiento de lesiones isquémicas, especialmente las de origen cardíaco⁴⁷⁻⁵¹. El primer estudio se realizó en un modelo de rata de daño cardíaco por criolesión, en el que se inyectaron CMTA recién aisladas en la cavidad del ventrículo izquierdo, simulando una administración intracoronaria⁵¹. Ese estudio demostró, por vez primera, que las CMTA anidaban en el miocardio y expresaban marcadores específicos de célula cardíaca. Del mismo modo, análisis funcionales y patológicos revelaron en los animales tratados con CMTA una mejora significativa en la función cardíaca global y un aumento de la densidad capilar en el área fronteriza de la lesión en comparación con los respectivos controles⁵¹. Desde entonces, la capacidad de generar cardiomiocitos y células vasculares a partir de CMTA se ha convertido en un tema de gran interés experimental, como queda reflejado en la *tabla 3*⁵¹⁻⁹¹ (estudios llevados a cabo en roedores y conejos) y la *tabla 4*⁹²⁻¹⁰¹ (estudios llevados a cabo en modelos porcinos). Cabe destacar que hay controversia en torno a la eficacia de las CMTA. Mientras que algunos estudios han

encontrado CMTA anidadas y que expresan marcadores cardíacos específicos (troponina I y cadena ligera de la miosina)^{51,102-105}, factor de von Willebrand y/o actina del músculo liso, otros estudios observan ausencia de esta capacidad de diferenciación en las CMTA (*tablas 3 y 4*)^{52,92}. Estas diferencias observadas en el potencial de diferenciación *in vivo* de las CMTA podrían deberse a las diferentes fuentes de CMTA, los diferentes procesos de obtención o de medios de cultivo utilizados y a los modelos animales utilizados, las vías de administración o los límites del análisis histológico. Diversos grupos han descrito el mismo resultado de baja capacidad de diferenciación de las CMTA en estudios *in vivo*^{52,53,92}. Todas estas observaciones han cuestionado que los beneficios derivados de la administración de CMTA estén relacionados directamente con los procesos de diferenciación o si, en cambio, están condicionados por la secreción de factores paracrinos por las CMTA¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Otra función importante de las CMTA en el ámbito de la enfermedad isquémica deriva de su potencial angiogénico^{52,109}. Se ha descrito que las CMTA secretan gran número de citocinas proangiogénicas y factores citoprotectores, lo que las convierte en una fuente celular idónea para la terapia angiogénica y la inhibición de la apoptosis^{29,110-112}. Un estudio *in vivo* demostró que la inyección intramiocárdica de CMTA humanas promovía significativamente la angiogénesis e inhibía la apoptosis de las células de un corazón infartado 4 semanas después de su inyección⁵⁴. Además, las CMTA presentaban un aumento en la expresión de los factores de crecimiento endotelial vascular y fibroblástico, y del factor derivado de células estromales-1⁵⁴. De hecho, se ha descrito que la interacción del factor derivado de células estromales-1 con su receptor induce la movilización rápida de las células madre/progenitoras de la médula ósea¹¹³, lo cual es

Tabla 4
Estudios preclínicos con modelos porcinos

| Autores | Fuente de células | Modelo animal | Lesión | Resultado |
|------------------------------|--|---------------|--------------------------------------|--|
| Watanabe et al ⁹⁶ | CMTA | Cerdo | IAM por oclusión de la DA | Tras 6 meses, aumento del 3% de la FEVI |
| Fotuhi et al ⁹⁷ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de cerdo | Cerdo | IAM por ligadura de la DA | Disminución de arritmogénesis |
| Valina et al ⁹³ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo o CMM-MO de cerdo | Cerdo | IAM por angioplastia de la DA | Tras 4 semanas, mejora de la FEVI, la densidad capilar y el engrosamiento de la pared cardíaca |
| Alt et al ⁹⁴ | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de cerdo | Cerdo | IAM por oclusión y reperfusión de DA | Mayor perfusión, FEVI y densidad capilar y recuperación miocárdica |
| Rigol et al ⁹² | CMTA de tejido adiposo subcutáneo de cerdo administradas por vía intracoronaria o transendocárdica | Cerdo | IAM | Aumento del número de vasos pequeños. La fracción de eyección no se modificó |
| Mazo et al ⁹⁵ | CMTA de cerdo | Minipigs | Isquemia y reperfusión | Tras 3 meses, mejora de la función cardíaca, aumento de la angiogénesis y vasculogénesis y disminución de fibrosis e hipertrofia cardíacas |
| Yang et al ¹⁰¹ | CMTA humanas inmovilizadas en parches de gel de agarosa | Cerdo | IAM por criolesión | Tras 4 semanas, mejora de la perfusión, reducción de la zona infartada y aumento de la cinética cardíaca |
| Song et al ⁹⁸ | CMM, atorvastatina y NG-nitro-L-arginina | Minipigs | Ligadura y reperfusión de la DA | Tras 4 semanas, atorvastatina + CMM incrementan la FEVI y disminuyen los índices de inflamación, fibrosis y apoptosis. No hubo mejora en la función cardíaca con atorvastatina o CMM por sí solos. NG-nitro-L-arginina bloquea parcialmente las mejoras observadas |
| Yin et al ⁹⁹ | CMTA + CsA-NP | Minipigs | IAM por oclusión de la DA | CsA-NP aumenta la viabilidad de las CMTA, mejora la FEVI |
| Rigol et al ¹⁰⁰ | CMTA | Cerdo | IAM | Administrar CMTA inmediatamente después de la reperfusión es más efectivo y mejora la neovascularización |

CMM: células madre mesenquimales; CMM-MO: células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea; CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo; CsA-NP: emulsión de nanopartículas de ciclosporina A; DA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio.

una función esencial para la revascularización de los sistemas orgánicos¹¹⁴. Todo esto indica que las CMTA inyectadas tienen un efecto cooperativo con las células madre/progenitoras de la médula ósea a través de los mecanismos de movilización celular, promovidos por el factor derivado de células estromales-1 y que ayudan a la angiogénesis y vasculogénesis del miocardio isquémico⁵⁴.

La respuesta funcional de las CMTA también puede verse afectada por la concentración de oxígeno^{29,115}. Rehman et al²⁹ encontraron que las CMTA secretaban hasta 5 veces más factores de crecimiento endotelial vascular si se cultivan en condiciones de hipoxia. De hecho, el sobrenadante condicionado de CMTA cultivadas en condiciones de hipoxia causa un aumento del crecimiento de las células endoteliales y disminuye su apoptosis. Recientemente, un estudio ha demostrado que el preconditionamiento de las CMTA en hipoxia aumenta su supervivencia celular y sus efectos paracrinos a través del factor inducible por hipoxia-1¹¹⁶. De hecho, en este grupo se ha descrito que cultivar las CMTA en condiciones de hipoxia mejora en gran medida su capacidad proliferativa⁴⁰. Estos resultados muestran que las CMTA responden a situaciones de isquemia y promueven la angiogénesis gracias a la secreción de factores de crecimiento endotelial vascular. Como ya se ha mencionado, varios estudios experimentales han demostrado la seguridad y la eficacia del uso de las CMTA (tablas 3 y 4). Como se observa en la tabla 4, dos estudios muestran un aumento de la densidad capilar en la zona que rodea el corazón infartado y un aumento de la función cardíaca 1 mes después del infarto de miocardio cuando los animales se han tratado con CMTA, resultados similares a los observados tras administrar CMM derivadas de la médula ósea^{93,94}. Un estudio de seguimiento a largo plazo muestra que, a pesar de que no se detectan CMTA en el miocardio 3 meses después de inyectarlas, el trasplante de las CMTA está asociado a un aumento de la función cardíaca, remodelado positivo y aumento de la angiogénesis y la vasculogénesis, lo que confirma el efecto paracrino de las CMTA a largo plazo⁹⁵. Sin embargo, estas observaciones ponen de manifiesto que, a pesar de todas las ventajas que presentan las CMTA, su baja capacidad de anidar en el tejido isquémico es un obstáculo a la hora de utilizarlas en el ámbito clínico¹¹⁷. Por eso se están llevando a cabo varias estrategias para solventar el problema de la supervivencia y el anidamiento de las CMTA en el tejido huésped, como sería la administración de las CMTA junto con una combinación de factores de crecimiento¹¹⁸, inyectar CMTA modificadas genéticamente¹¹⁹ y/o el uso de injertos/soportes de biomateriales^{120,121}. Finalmente, es necesario mencionar que varios estudios han indicado que las CMTA, tanto *in vitro* como *in vivo*, son capaces de aumentar la vasculatura al diferenciarse a pericitos, células capaces de estabilizar los microvasos, prevenir la regresión vascular y promover su mantenimiento a largo plazo^{122,123}.

Ensayos clínicos

La evidencia encontrada en los estudios experimentales sobre el potencial de las CMTA de reparar el miocardio isquémico y restaurar su capacidad funcional ha estimulado la realización de ensayos clínicos en esta área. Sin embargo, mientras algunos investigadores creen que en los próximos años las CMTA se utilizarán como terapia celular destinada a reparar el corazón dañado, otros investigadores opinan que aún quedan muchas incógnitas por resolver antes de usarlas en el ámbito clínico. Hoy por hoy se han utilizado satisfactoriamente las CMTA para tratar algunas enfermedades como las fistulas de Crohn, la osteogénesis imperfecta o la reconstrucción mamaria tras una mastectomía parcial, entre otras (tabla 5). Sin embargo, el uso de las CMTA en el ámbito de la cardiopatía isquémica aún se encuentra en fases I-II.

Tabla 5

Ensayos clínicos realizados con células madre derivadas del tejido adiposo

| Trastornos | Estudios, n |
|---|-------------|
| <i>Enfermedad metabólica</i> | |
| Lipodistrofia | 2 |
| Diabetes mellitus | 5 |
| <i>Enfermedad cardiovascular</i> | |
| Enfermedad vascular | 2 |
| Cardiopatía isquémica | 11 |
| Ictus | 2 |
| <i>Trastornos reumáticos</i> | |
| Tendón | 1 |
| Artritis | 6 |
| Enfermedad degenerativa discal | 1 |
| Necrosis | 1 |
| <i>Trastornos renales y urológicos</i> | |
| Incontinencia urinaria | 4 |
| Insuficiencia renal | 1 |
| Trastornos de la uretra | 1 |
| <i>Enfermedades del sistema endocrino</i> | |
| | 1 |
| <i>Trastornos respiratorios</i> | |
| | 2 |
| <i>Enfermedad del sistema nervioso</i> | |
| Ataxia | 1 |
| Hemiatrofia facial | 1 |
| Esclerosis múltiple | 2 |
| Parkinson | 1 |
| Lesiones de la médula espinal | 3 |
| Daño cerebral | 2 |
| <i>Trastorno mental</i> | |
| | 1 |
| <i>Enfermedades del sistema digestivo</i> | |
| Trastornos intestinales | 2 |
| Cirrosis hepática | 1 |
| <i>Fibrosis</i> | |
| | 11 |
| <i>Enfermedades mamarias</i> | |
| Enfermedad de injerto contra huésped | 7 |
| Enfermedad de Crohn | 2 |
| Injerto de grasa autóloga | 3 |
| Síndrome de fragilidad | 1 |

Actualmente hay varios ensayos clínicos para conocer la factibilidad, la seguridad y la eficacia del uso de las CMTA en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio (APOLLO, ADI-ME-CHF-002, ADVANCE y ACUTE MI), presentan cardiopatía isquémica crónica (PRECISE, MyStromalCell, ATHENA y ATHENA II) o una cardiomiopatía de origen no isquémico (ADI-ME-CHF-001). De todos ellos, se han completado los ensayos APOLLO¹²⁴, PRECISE¹²⁵ y MyStromalCell¹²⁶. Los estudios muestran que el uso de las CMTA es seguro y factible. Además, los resultados indican que el uso de las CMTA preserva la función cardíaca, mejora la perfusión cardíaca y hasta reduce el tamaño de la cicatriz, lo que refuerza los hallazgos de estudios preclínicos previos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Las CMTA están apareciendo como una gran alternativa para la terapia celular en varios campos de la medicina, lo que implica una mejor comprensión de los mecanismos por los que las células o sus factores paracrinos podrían llevar a cabo la regeneración/recuperación tisular así como los factores moleculares clave que

promueven la diferenciación de las CMTA a los diferentes linajes. Es más, queda por determinar si el lugar anatómico del que se aíslan, el sexo y la edad del donante o la presencia de comorbilidades pueden afectar a la eficacia terapéutica. Es importante considerar también la posibilidad de usar tanto CMTA autólogas como alogénicas, ya que varios estudios independientes han determinado bajo grado de inmuoestimulación por las CMTA^{127,128}.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Fundación Jesús Serra de Barcelona su continuo apoyo. G. Vilahur es investigadora Ramón y Cajal con un contrato con la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación del Ministerio de Economía y Competitividad de España (RyC-2009-5495).

FINANCIACIÓN

Parte del trabajo contenido en este trabajo ha sido financiado por el Programa Nacional de Salud (SAF 2013-42962-R concedido a L. Badimon; SAF 2012-40208 concedido a G. Vilahur), el Instituto de Salud Carlos III (TerCel [Red de Terapia Celular] RD12/0019/0026) y la Fundación Jesús Serra (FIC-Barcelona).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-56.
- Gil A, Olza J, Gil-Campos M, Gomez-Llorente C, Aguilera CM. Is adipose tissue metabolically different at different sites? *Int J Pediatr Obes.* 2011;6 Suppl 1: 13-20.
- Villaret A, Galitzky J, Decaunes P, Esteve D, Marques MA, Sengenès C, et al. Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence. *Diabetes.* 2010;59:2755-63.
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11:11-8.
- Dobbelstein CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:652-61.
- Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension.* 1990;16:484-90.
- Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ, Mori TA, Pennell CE, De Klerk N, et al. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011;53:800-9.
- Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf).* 2012;205:194-208.
- Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293:G1-4.
- Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem.* 2000;275:30749-52.
- Sheehan MT, Jensen MD. Metabolic complications of obesity. Pathophysiologic considerations. *Med Clin North Am.* 2000;84:363-85. vi.
- Shepherd PR, Gnudi L, Tozzo E, Yang H, Leach F, Kahn BB. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. *J Biol Chem.* 1993;268:22243-6.
- Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res.* 2007;100:1249-60.
- Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J.* 2009;276:5738-46.
- Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:407-15.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117:175-84.
- Cawthorn WP, Scheller EL, MacDougald OA. Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future. *J Lipid Res.* 2012;53: 227-46.
- Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr.* 2000;130:S3110-5.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:355-65.
- Tesauro M, Canale MP, Rodia G, Di Daniele N, Lauro D, Scuteri A, et al. Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines. *Cardiol Res Pract.* 2011;653182. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/653182>.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Engineering.* 2001;7:211-28.
- Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007;131:242-56.
- De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, Zhu M, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs.* 2003;174:101-9.
- Mansilla E, Díaz Aquino V, Zambón D, Marin GH, Mártire K, Roque G, et al. Could metabolic syndrome, lipodystrophy, and aging be mesenchymal stem cell exhaustion syndromes? *Stem Cells Int.* 2011;943216. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/943216>.
- Kolonin MG, Evans KW, Mani SA, Gomer RH. Alternative origins of stroma in normal organs and disease. *Stem Cell Res.* 2012;8:312-23.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8:315-7.
- Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2010;5:103-10.
- Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Claus S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2004;109:1292-8.
- Perrini S, Laviola L, Cignarelli A, Melchiorre M, De Stefano F, Caccioppoli C, et al. Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion, and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells. *Diabetologia.* 2008;51:155-64.
- Tchkonina T, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Thomou T, DePonte M, Koo A, et al. Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes. *Diabetes.* 2006;55:2571-8.
- Van Harmelen V, Rohrig K, Hauner H. Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects. *Metabolism.* 2004;53: 632-7.
- Tchkonina T, Lenburg M, Thomou T, Giorgadze N, Frampton G, Pirtskhalava T, et al. Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:E298-307.
- Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:6676-81.
- Majka SM, Barak Y, Klemm DJ. Concise review: adipocyte origins: weighing the possibilities. *Stem Cells.* 2011;29:1034-40.
- Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H, Andersson DP, Qvist V, Lofgren P, et al. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia.* 2010;53:2496-503.
- Ferrer-Lorente R, Bejar MT, Tous M, Vilahur G, Badimon L. Systems biology approach to identify alterations in the stem cell reservoir of subcutaneous adipose tissue in a rat model of diabetes: effects on differentiation potential and function. *Diabetologia.* 2014;57:246-56.
- Van Harmelen V, Skurk T, Rohrig K, Lee YM, Halbleib M, Aprath-Husmann I, et al. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:889-95.
- Nair S, Lee YH, Rousseau E, Cam M, Tataranni PA, Baier LJ, et al. Increased expression of inflammation-related genes in cultured preadipocytes/stromal vascular cells from obese compared with non-obese Pima Indians. *Diabetologia.* 2005;48:1784-8.
- Oñate B, Vilahur G, Ferrer-López R, Ybarra J, Díez-Caballero A, Ballesta-López C, et al. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J.* 2012;26:4327-36.
- Oñate B, Vilahur G, Camino-López S, Díez-Caballero A, Ballesta-López C, Ybarra J, et al. Stem cells isolated from adipose tissue of obese patients show changes in their transcriptomic profile that indicate loss in stemcellness and increased commitment to an adipocyte-like phenotype. *BMC Genomics.* 2013;14:625.
- Roldán M, Macías-González M, García R, Tinahones FJ, Martín M. Obesity short-circuits stemness gene network in human adipose multipotent stem cells. *FASEB J.* 2011;25:4111-26.
- Smart N, Riley PR. The stem cell movement. *Circ Res.* 2008;102:1155-68.
- Gimble JM, Bunnell BA, Guilak F. Human adipose-derived cells: an update on the transition to clinical translation. *Regen Med.* 2012;7:225-35.
- Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells.* 2012;30:804-10.

46. Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, Bouloumié A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*. 2004;110:349–55.
47. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*. 1999;103:697–705.
48. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*. 1997;276:71–4.
49. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143–7.
50. Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H2670–6.
51. Strem BM, Zhu M, Alfonso Z, Daniels EJ, Schreiber R, Beygui R, et al. Expression of cardiomyocytic markers on adipose tissue-derived cells in a murine model of acute myocardial injury. *Cytotherapy*. 2005;7:282–91.
52. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, Tan J, Fishbein MC, Chen PS, et al. IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function. *Stem Cells*. 2009;27:230–7.
53. Bai X, Yan Y, Song YH, Seidensticker M, Rabinovich B, Metzeler R, et al. Both cultured and freshly isolated adipose tissue-derived stem cells enhance cardiac function after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:489–501.
54. Li M, Horii M, Yokoyama A, Shoji T, Mifune Y, Kawamoto A, et al. Synergistic effect of adipose-derived stem cell therapy and bone marrow progenitor recruitment in ischemic heart. *Lab Invest*. 2011;91:539–52.
55. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*. 2006;12:459–65.
56. Zhang DZ, Gai LY, Liu HW, Jin QH, Huang JH, Zhu XY. Transplantation of autologous adipose-derived stem cells ameliorates cardiac function in rabbits with myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120:300–7.
57. Mazo M, Planat-Bénard V, Abizanda G, Pelacho B, Léobon B, Gavira JJ, et al. Transplantation of adipose derived stromal cells is associated with functional improvement in a rat model of chronic myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:454–62.
58. Léobon B, Roncalli J, Joffre C, Mazo M, Boisson M, Barreau C, et al. Adipose-derived cardiomyogenic cells: in vitro expansion and functional improvement in a mouse model of myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;83:757–67.
59. Schenke-Layland K, Strem BM, Jordan MC, Deemedio MT, Hedrick MH, Roos KP, et al. Adipose tissue-derived cells improve cardiac function following myocardial infarction. *J Surg Res*. 2009;153:217–23.
60. Van der Bogt KE, Schrepfer S, Yu J, Sheikh AY, Hoyt G, Govaert JA, et al. Comparison of transplantation of adipose tissue- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the infarcted heart. *Transplantation*. 2009;87:642–52.
61. Wang L, Deng J, Tian W, Xiang B, Yang T, Li G, et al. Adipose-derived stem cells are an effective cell candidate for treatment of heart failure: an MR imaging study of rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H1020–31.
62. Zhu XY, Zhang XZ, Xu L, Zhong XY, Ding Q, Chen YX. Transplantation of adipose-derived stem cells overexpressing hHGF into cardiac tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;379:1084–90.
63. Bayes-Genis A, Soler-Botija C, Farré J, Sepulveda P, Raya A, Roura S, et al. Human progenitor cells derived from cardiac adipose tissue ameliorate myocardial infarction in rodents. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:771–80.
64. Danoviz ME, Nakamura JS, Marques FL, Dos Santos L, Alvarenga EC, Dos Santos AA, et al. Rat adipose tissue-derived stem cells transplantation attenuates cardiac dysfunction post infarction and biopolymers enhance cell retention. *PLoS One*. 2010;5:e12077.
65. Hwangbo S, Kim J, Her S, Cho H, Lee J. Therapeutic potential of human adipose stem cells in a rat myocardial infarction model. *Yonsei Med J*. 2010;51:69–76.
66. Lin YC, Leu S, Sun CK, Yen CH, Kao YH, Chang LT, et al. Early combined treatment with sildenafil and adipose-derived mesenchymal stem cells preserves heart function in rat dilated cardiomyopathy. *J Transl Med*. 2010;8:88.
67. Okura H, Matsuyama A, Lee CM, Saga A, Kakuta-Yamamoto A, Nagao A, et al. Cardiomyoblast-like cells differentiated from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve left ventricular dysfunction and survival in a rat myocardial infarction model. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16:417–25.
68. Zhang X, Wang H, Ma X, Adila A, Wang B, Liu F, et al. Preservation of the cardiac function in infarcted rat hearts by the transplantation of adipose-derived stem cells with injectable fibrin scaffolds. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235:1505–15.
69. Bai X, Yan Y, Coleman M, Wu G, Rabinovich B, Seidensticker M, et al. Tracking long-term survival of intramyocardially delivered human adipose tissue-derived stem cells using bioluminescence imaging. *Mol Imaging Biol*. 2011;13:633–45.
70. Berardi GR, Rebelatto CK, Tavares HF, Ingberman M, Shigunov P, Barchiki F, et al. Transplantation of SNAP-treated adipose tissue-derived stem cells improves cardiac function and induces neovascularization after myocardial infarct in rats. *Exp Mol Pathol*. 2011;90:149–56.
71. Cai A, Zheng D, Dong Y, Qiu R, Huang Y, Song Y, et al. Efficacy of atorvastatin combined with adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation on cardiac function in rats with acute myocardial infarction. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2011;43:857–66.
72. Gaebel R, Furlani D, Sorg H, Polchow B, Frank J, Bieback K, et al. Cell origin of human mesenchymal stem cells determines a different healing performance in cardiac regeneration. *PLoS One*. 2011;6:e15652.
73. Hamdi H, Planat-Bénard V, Bel A, Puymirat E, Geha R, Pidal L, et al. Epicardial adipose stem cell sheets results in greater post-infarction survival than intramyocardial injections. *Cardiovasc Res*. 2011;91:483–91.
74. Van Dijk A, Naaijken BA, Jurgens WJ, Nalliah K, Sairras S, Van der Pijl RJ, et al. Reduction of infarct size by intravenous injection of uncultured adipose derived stromal cells in a rat model is dependent on the time point of application. *Stem Cell Res*. 2011;7:219–29.
75. Bagno LL, Werneck-de-Castro JP, Oliveira PF, Cunha-Abreu MS, Rocha NN, Kasai-Brunswick TH, et al. Adipose-derived stromal cell therapy improves cardiac function after coronary occlusion in rats. *Cell Transplant*. 2012;21:1985–96.
76. Beitnes JO, Oie E, Shahdadfar A, Karlsen T, Muller RM, Aakhus S, et al. Intramyocardial injections of human mesenchymal stem cells following acute myocardial infarction modulate scar formation and improve left ventricular function. *Cell Transplant*. 2012;21:1697–709.
77. Fang CH, Jin J, Joe JH, Song YS, So BI, Lim SM, et al. In vivo differentiation of human amniotic epithelial cells into cardiomyocyte-like cells and cell transplantation effect on myocardial infarction in rats: comparison with cord blood and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2012;21:1687–96.
78. Hoke NN, Salloum FN, Kass DA, Das A, Kukreja RC. Preconditioning by phosphodiesterase-5 inhibition improves therapeutic efficacy of adipose-derived stem cells following myocardial infarction in mice. *Stem Cells*. 2012;30:326–35.
79. Li TS, Cheng K, Malliaras K, Smith RR, Zhang Y, Sun B, et al. Direct comparison of different stem cell types and subpopulations reveals superior paracrine potency and myocardial repair efficacy with cardiosphere-derived cells. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:942–53.
80. Liu Z, Wang H, Wang Y, Lin Q, Yao A, Cao F, et al. The influence of chitosan hydrogel on stem cell engraftment, survival and homing in the ischemic myocardial microenvironment. *Biomaterials*. 2012;33:3093–106.
81. Paul A, Chen G, Khan A, Rao VT, Shum-Tim D, Prakash S. Genipin-cross-linked microencapsulated human adipose stem cells augment transplant retention resulting in attenuation of chronically infarcted rat heart fibrosis and cardiac dysfunction. *Cell Transplant*. 2012;21:2735–51.
82. Paul A, Nayan M, Khan AA, Shum-Tim D, Prakash S. Angiotensin-1-expressing adipose stem cells genetically modified with baculovirus nanocomplex: investigation in rat heart with acute infarction. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:663–82.
83. Shi CZ, Zhang XP, Lv ZW, Zhang HL, Xu JZ, Yin ZF, et al. Adipose tissue-derived stem cells embedded with eNOS restore cardiac function in acute myocardial infarction model. *Int J Cardiol*. 2012;154:2–8.
84. Yang JJ, Yang X, Liu ZQ, Hu SY, Du ZY, Feng LL, et al. Transplantation of adipose tissue-derived stem cells overexpressing heme oxygenase-1 improves functions and remodeling of infarcted myocardium in rabbits. *Tohoku J Exp Med*. 2012;226:231–41.
85. Paul A, Srivastava S, Chen G, Shum-Tim D, Prakash S. Functional assessment of adipose stem cells for xenotransplantation using myocardial infarction immunocompetent models: comparison with bone marrow stem cells. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67:263–73.
86. Wang WE, Yang D, Li L, Wang W, Peng Y, Chen C, et al. Prolyl hydroxylase domain protein 2 silencing enhances the survival and paracrine function of transplanted adipose-derived stem cells in infarcted myocardium. *Circ Res*. 2013;113:288–300.
87. Godier-Furnémont AF, Tekabe Y, Kollaros M, Eng G, Morales A, Vunjak-Novakovic G, et al. Noninvasive imaging of myocyte apoptosis following application of a stem cell-engineered delivery platform to acutely infarcted myocardium. *J Nucl Med*. 2013;54:977–83.
88. Karpov AA, Uspenskaya YK, Minasian SM, Puzanov MV, Dmitrieva RI, Bilibina AA, et al. The effect of bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation on myocardial remodeling in the rat model of ischaemic heart failure. *Int J Exp Pathol*. 2013;94:169–77.
89. Jiang Q, Song P, Wang E, Li J, Hu S, Zhang H. Remote ischemic preconditioning enhances cell retention in the myocardium after intravenous administration of bone marrow mesenchymal stromal cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;56:1–7.
90. Hong SJ, Kihlken J, Choi SC, March KL, Lim DS. Intramyocardial transplantation of human adipose-derived stromal cell and endothelial progenitor cell mixture was not superior to individual cell type transplantation in improving left ventricular function in rats with myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;164:205–11.
91. Sun CK, Zhen YY, Leu S, Tsai TH, Chang LT, Sheu JJ, et al. Direct implantation versus platelet-rich fibrin-embedded adipose-derived mesenchymal stem cells in treating rat acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;173:410–23.
92. Rigol M, Solanes N, Farré J, Roura S, Roqué M, Berruezo A, et al. Effects of adipose tissue-derived stem cell therapy after myocardial infarction: impact of the route of administration. *J Card Fail*. 2010;16:357–66.
93. Valina C, Pinkernell K, Song YH, Bai X, Sadat S, Campeau RJ, et al. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodeling after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2667–77.

94. Alt E, Pinkernell K, Scharlau M, Coleman M, Fotuhi P, Nabzdyk C, et al. Effect of freshly isolated autologous tissue resident stromal cells on cardiac function and perfusion following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2010;144:26–35.
95. Mazo M, Hernández S, Gavira JJ, Abizanda G, Arana M, López-Martínez T, et al. Treatment of reperfused ischemia with adipose-derived stem cells in a preclinical swine model of myocardial infarction. *Cell Transplant.* 2012;21:2723–33.
96. Watanabe C. Intracoronary adipose tissue derived stem cells therapy preserves left ventricular function in a porcine infarct model. *Transvascular Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting.* Washington, September 2004.
97. Fotuhi P, Song YH, Alt E. Electrophysiological consequence of adipose-derived stem cell transplantation in infarcted porcine myocardium. *Europace.* 2007;9:1218–21.
98. Song L, Yang YJ, Dong QT, Qian HY, Gao RL, Qiao SB, et al. Atorvastatin enhance efficacy of mesenchymal stem cells treatment for swine myocardial infarction via activation of nitric oxide synthase. *PLoS One.* 2013;8:e65702.
99. Yin QX, Wang H, Pei ZY, Zhao YS. [Efficacy of cyclosporine A-nanoparticles emulsion combined with stem cell transplantation therapy for acute myocardial infarction]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2013;35:404–10.
100. Rigol M, Solanes N, Roura S, Roqué M, Novensà L, Dantas AP, et al. Allogeneic adipose stem cell therapy in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:83–92.
101. Yang Y, Dreessen de Gervai P, Sun J, Glogowski M, Gussakovskiy E, Kupriyanov V. MRI studies of cryoinjury infarction in pig hearts: ii. Effects of intrapericardial delivery of adipose-derived stem cells (ADSC) embedded in agarose gel. *NMR Biomed.* 2012;25:227–35.
102. Bai X, Alt E. Myocardial regeneration potential of adipose tissue-derived stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;401:321–6.
103. Kim YM, Jeon ES, Kim MR, Jho SK, Ryu SW, Kim JH. Angiotensin II-induced differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to smooth muscle-like cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40:2482–91.
104. Rodríguez LV, Alfonso Z, Zhang R, Leung J, Wu B, Ignarro LJ. Clonogenic multipotent stem cells in human adipose tissue differentiate into functional smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:12167–72.
105. Ning H, Liu G, Lin G, Yang R, Lue TF, Lin CS. Fibroblast growth factor 2 promotes endothelial differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *J Sex Med.* 2009;6:967–79.
106. Hombach-Klonisch S, Panigrahi S, Rashedi I, Seifert A, Alberti E, Pocar P, et al. Adult stem cells and their trans-differentiation potential-perspectives and therapeutic applications. *J Mol Med.* 2008;86:1301–14.
107. Jackson KA, Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest.* 2001;107:1395–402.
108. Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circ Res.* 2002;90:634–40.
109. Gneccchi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med.* 2005;11:367–8.
110. Nakagami H, Maeda K, Morishita R, Iguchi S, Nishikawa T, Takami Y, et al. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2542–7.
111. Wang M, Crisostomo PR, Herring C, Meldrum KK, Meldrum DR. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;291:R880–4.
112. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med.* 2001;7:430–6.
113. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Hubel K, Cooper S, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood.* 2003;102:2728–30.
114. Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, Yoshida H, Kawabata K, Kataoka Y, et al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature.* 1998;393:591–4.
115. Rasmussen JG, Frobert O, Pilgaard L, Kastrup J, Simonsen U, Zachar V, et al. Prolonged hypoxic culture and trypsinization increase the pro-angiogenic potential of human adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy.* 2011;13:318–28.
116. Stubbs SL, Hsiao ST, Peshavariya HM, Lim SY, Dusting GJ, Dilley RJ. Hypoxic preconditioning enhances survival of human adipose-derived stem cells and conditions endothelial cells in vitro. *Stem Cells Dev.* 2012;21:1887–96.
117. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:427–35.
118. Jay SM, Shepherd BR, Bertram JP, Pober JS, Saltzman WM. Engineering of multifunctional gels integrating highly efficient growth factor delivery with endothelial cell transplantation. *FASEB J.* 2008;22:2949–56.
119. Deuse T, Peter C, Fedak PW, Doyle T, Reichenspurner H, Zimmermann WH, et al. Hepatocyte growth factor or vascular endothelial growth factor gene transfer maximizes mesenchymal stem cell-based myocardial salvage after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120 Suppl 1:247–54.
120. Fitzpatrick 3rd JR, Frederick JR, McCormick RC, Harris DA, Kim AY, Muenzer JR, et al. Tissue-engineered pro-angiogenic fibroblast scaffold improves myocardial perfusion and function and limits ventricular remodeling after infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:667–76.
121. Bhang SH, Cho SW, La WG, Lee TJ, Yang HS, Sun AY, et al. Angiogenesis in ischemic tissue produced by spheroid grafting of human adipose-derived stromal cells. *Biomaterials.* 2011;32:2734–47.
122. Amos PJ, Shang H, Bailey AM, Taylor A, Katz AJ, Peirce SM. IFATS collection: The role of human adipose-derived stromal cells in inflammatory microvascular remodeling and evidence of a perivascular phenotype. *Stem Cells.* 2008;26:2682–90.
123. Zannettino AC, Paton S, Arthur A, Khor F, Itescu S, Gimble JM, et al. Multipotent human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo. *J Cell Physiol.* 2008;214:413–21.
124. Houtgraaf JH, Den Dekker WK, Van Dalen BM, Springeling T, De Jong R, Van Geuns RJ, et al. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:539–40.
125. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, Lasso J, Pérez-Cano R, Alonso-Farto JC, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J.* 2014;168:88–95. e2.
126. Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Mathiasen AB, Jørgensen E, Eklund A, Kastrup J. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia (MyStromalCell Trial): study design. *Regen Med.* 2012;7:421–8.
127. Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, Hardikar AA. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. *Cytotherapy.* 2009;11:377–91.
128. Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol.* 2005;129:118–29.