



9. TERAPIA INTRACORONARIA MEDIANTE SECRETOMA DE CÉLULAS DERIVADAS DE CARDIOSFERAS EN UN MODELO PORCINO DE INFARTO DE MIOCARDIO CRÓNICO: EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO

Claudia Báez Díaz¹, Virginia Blanco Blázquez¹, Francisco Miguel Sánchez Margallo², Axiel Torrecusa³, María Pulido³, Esther López⁴, Ángel Arenal Maíz⁵ y Verónica Crisóstomo Ayala¹

¹Área Cardiovascular. Centro de Cirugía de Mínima Invasión CCMI de Cáceres "Jesús Usón", Cáceres, España, ²CCMIJU. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares CIBER-CV, Madrid, España, ³Centro de Cirugía de Mínima Invasión CCMI de Cáceres "Jesús Usón", Cáceres, España, ⁴CCMIJU. Red Española de Terapias Avanzadas RICORS-TERAV, Madrid, España y ⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: El secretoma derivado de células madre es una terapia emergente. Sin embargo, para lograr una traslación clínica, es necesario demostrar su seguridad en estudios preclínicos. Recientemente, se ha demostrado en el infarto de miocardio (IM) crónico que el secretoma de células derivadas de cardiosferas (S-CDCs) reduce el tamaño de la cicatriz y aumenta la masa miocárdica viable. Nuestro objetivo fue evaluar la seguridad de la administración intracoronaria (IC) de S-CDCs en un modelo porcino de IM crónico.

Métodos: Doce cerdos (Large White) se sometieron a la creación de un modelo de IM mediante oclusión con balón de la arteria coronaria descendente anterior (150 minutos). A las 4 semanas, los animales recibieron de forma ciega una inyección IC de solución salina (CON; 5 ml; n = 6) o secretoma obtenido del cultivo de CDC mediante ultrafiltración (S-CDCs; 9,16 mg de proteína en 5ml de solución salina; n = 6). Los parámetros estudiados fueron la ausencia/presencia de: cambios en el ECG y eventos adversos relacionados con la terapia, cambios clínicamente relevantes en los parámetros sanguíneos (creatinina, glucosa, GOT, GPT, PCR, proteínas totales, urea, troponina I y CK-MB) medidos pre (T1) y postterapia (T2), así como a las 16 semanas (T3) y deterioro del flujo coronario mediante la escala TIMI en los mismos tiempos.

Resultados: La infusión IC se completó en todos los casos en ausencia de cambios en el ECG o eventos cardiacos adversos. Además, no se detectó empeoramiento del flujo coronario al comparar los tiempos T1 y T2. En T3, se observó deterioro en el flujo TIMI en un animal del grupo CON (de TIMI 3 a TIMI 0), mientras que se mantuvo estable en los individuos restantes. Los valores medios de los parámetros sanguíneos (tabla) se mantuvieron clínicamente normales en ambos grupos durante todo el estudio. Tras el tratamiento (T2 y T3) no se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguna de las variables estudiadas.

Parámetros sanguíneos

| Grupo | S-CDCs | | | CON | | |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | T1 | T2 | T3 | T1 | T2 | T3 |
| Creatinina (mg/dl) | 2,23 ± 0,30 | 2,35 ± 0,31 | 2,17 ± 0,63 | 2,65 ± 0,29 | 2,65 ± 0,31 | 2,38 ± 0,41 |
| Glucosa (mg/dl) | 57,00 ± 11,66 | 37,67 ± 24,60 | 61,67 ± 12,86 | 67,67 ± 16,13 | 80,33 ± 29,86 | 59,40 ± 15,22 |
| GOT (U/l) | 59,40 ± 15,22 | 60,00 ± 22,02 | 23,33 ± 6,38 | 20,67 ± 9,50 | 52,00 ± 19,82 | 23,80 ± 7,22 |
| GPT (U/l) | 32,67 ± 8,41 | 50,67 ± 10,29 | 25,83 ± 1,47 | 30,50 ± 12,65 | 40,83 ± 5,95 | 25,00 ± 9,59 |
| PCR (mg/l) | 0,41 ± 0,34 | 0,84 ± 0,46 | 0,00 ± 0,00 | 0,39 ± 0,41 | 0,83 ± 0,39 | 0,00 ± 0,00 |
| Proteínas totales (g/dl) | 4,72 ± 0,55 | 6,88 ± 0,86 | 6,23 ± 0,88 | 4,97 ± 1,04 | 6,13 ± 0,47 | 6,37 ± 0,60 |
| Urea (mg/dl) | 28,02 ± 5,27 | 27,22 ± 6,62 | 23,12 ± 4,98 | 32,42 ± 4,23 | 33,57 ± 5,17 | 23,00 ± 3,07 |
| Troponina I (?g/l) | 0,01 ± 0,01 | 0,06 ± 0,08 | 0,01 ± 0,01 | 0,02 ± 0,01 | 0,09 ± 0,10 | 0,00 ± 0,00 |
| CK-MB (?g/l) | 4,02 ± 1,51 | 4,30 ± 2,09 | 3,88 ± 3,06 | 5,98 ± 4,15 | 6,87 ± 4,61 | 2,34 ± 0,51 |

S-CDCs: Grupo de tratamiento que recibe secretoma de células derivadas de cardiosferas; CON: Grupo Control que recibe suero salino; T1: Tiempo 1 (antes de la terapia); T2: Tiempo 2 (tras la terapia); T3: Tiempo 3 (16 semanas tras la terapia).

Conclusiones: La administración IC de S-CDCs en un modelo experimental de IM crónico parece factible y segura, como lo demuestra la ausencia de eventos adversos relacionados con la terapia, cambios en el flujo coronario y en el ECG, así como la falta de diferencias significativas en los parámetros sanguíneos postterapia. No obstante, se requieren estudios de biodistribución y toxicidad para justificar la traslación clínica.