

CARTA AO EDITOR

Cardiologia molecular – da bancada ao leito

**André Silva Franco, Ana Elisa Teófilo Saturi de Carvalho,
Juliana Sanajotti Nakamuta e José Eduardo Krieger**

A doença cardiovascular tem grande impacto em todo o mundo, sendo a principal causa de morte e tendo grande impacto econômico¹. No Brasil, as doenças cardiovasculares ocupam a primeira posição no ranking de mortalidade², situação que se agravará nas próximas décadas devido ao envelhecimento e piora do perfil metabólico da população. O infarto do miocárdio é a principal causa de morte entre as doenças cardiovasculares. É uma doença isquêmica caracterizada por desbalanço entre oferta e demanda de nutrientes, culminando na lesão celular e morte de cardiomiócitos³. Esse processo de morte promove uma resposta inflamatória com migração de macrófagos, que são as principais células responsáveis pela reparação local⁴, secretando diversas citocinas, em especial o fator de crescimento transformante β (TGF- β , do inglês, *Transforming Growth Factor β*), responsável pela diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos⁵, cuja ação principal é a secreção de matriz extracelular no coração e formação da cicatriz⁶.

O tratamento pós-infarto na atualidade se baseia em uso de fármacos antagonistas de receptor β -adrenérgico e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e prevenção secundária de novos episódios isquêmicos com o uso de anticoagulantes e anti-agregantes plaquetários³, que não possuem ação na gênese das disfunções cardíacas pós-infarto. Dessa forma, novas terapias que atuem nos mecanismos fisiopatológicos das complicações pós-

infarto se fazem necessárias. A modulação da secreção de colágeno, principal componente da escara pós-infarto e secretado por miofibroblastos, é de grande importância, visto que a principal complicação é a miocardiopatia dilatada que origina da deposição excessiva de colágeno⁷.

Sabe-se que as doenças cardiovasculares resultam da interação entre fatores genéticos e ambientais de forma espectral. A terapia gênica e a terapia celular são áreas da Medicina em grande avanço nas últimas décadas e são consideradas uma das dez terapias mais relevantes em doenças cardiovasculares para os próximos anos⁸ and the consequences are most devastating when social inequalities are combined with economic factors and population growth. The expansion of poor nutritional habits, obesity, and associated conditions (such as diabetes mellitus, hypertension, physical inactivity, and advancing age. A exemplo do infarto do miocárdio, uma estratégia aventada nos últimos anos é a utilização de vetores virais com genes que aumentariam a angiogênese local reduzindo a baixa oferta de oxigênio e nutrientes⁹ either as recombinant protein or by gene transfer, can augment tissue perfusion through neovascularization in animal models of myocardial and hindlimb ischemia. Many cytokines have angiogenic activity; one of those that have been best studied in animal models and clinical trials is vascular endothelial growth factor (VEGF). Infelizmente, há diversas dificuldades inerentes à terapia gênica que devem ser consideradas

Este trabalho contou com apoio financeiro da FAPESP #2012/20360-9

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. Bloco 2 – 10º andar. Cerqueira Cesar – São Paulo, SP. CEP: 05403-000. E-mail: andre.franco@usp.br.

como: efeito *in vivo* da hiperexpressão de genes associados a angiogênese e seus efeitos colaterais, tempo de ação e vias de acesso para entrega dos vetores virais¹⁰.

O uso de células-tronco na terapia pós-infarto ganhou importância na tentativa de criar novos cardiomiócitos para repor aqueles que morreram em decorrência da isquemia. Apesar dos avanços nos estudos sobre os mecanismos endógenos de regeneração cardíaca, estes ainda estão restritos ao período neonatal^{11,12}, e ainda parecem pouco eficientes para reparação cardíaca do coração adulto¹³. Há diversas pesquisas avaliando os melhores tipos celulares e as melhores formas de entrega dessas células à região infartada¹⁴. Ainda experimentais, estas incluem terapias de reposição celular com células-tronco adultas derivadas da medula óssea^{14,15} e de tecido adiposo¹⁶⁻¹⁸ the effects of co-injecting adipose tissue-derived stem cells (ASCs, e mais recentemente, células-tronco pluripotentes induzidas, com alta capacidade de gerar todos os tipos de tecidos¹⁹. O transplante intramiocárdico de células-tronco já mostrou efeitos na melhora da função cardíaca em quadros de infarto do miocárdio em ratos por promover formação de novos vasos, porém foi ineficiente em promover a regeneração do tecido cardíaco contrátil¹⁴.

Já foi descrito que um dos mecanismos de ação das células-tronco transplantadas é através da secreção de fatores no microambiente, sendo estes fatores fundamentais na efetividade da terapia²⁰⁻²² and several were induced >1.5-fold by hypoxic stress. The gene array data were

confirmed using ELISA assays and immunoblotting of the MSC conditioned media (MSC(CM. Dessa forma, o estudo dos fatores secretados pelas células-tronco fortalece o entendimento dos mecanismos efetores destas células e tem possibilitado estratégias translacionais.

Outros estudos *in vitro* e em modelos animais já foram realizados comprovando o efeito benéfico do transplante de células-tronco após o infarto agudo do miocárdio, tanto do ponto de vista histológico, como do ponto de vista funcional^{23,24}. Até o momento, os poucos estudos utilizando o transplante de células-tronco pós-infarto do miocárdio em humanos revelou resultados promissores, como exemplificado por Afzal et al.²⁵ em sua metanálise: melhora da fração de ejeção, redução da área de infarto e do remodelamento cardíaco.

Nosso laboratório tem concentrado esforços nos estudos dentro da Cardiologia molecular com o intuito de melhor compreender os sistemas bioquímicos envolvidos na fisiopatologia da doença e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Independentemente dos resultados promissores *in vitro*, é necessário ter em mente a possibilidade de não haver reprodução dessa eficácia em modelos animais e em estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em humanos. Entretanto, a modulação molecular de processos fisiopatológicos visando ganho terapêutico é um estímulo a se aprofundar nessas pesquisas em laboratórios de forma a traduzir esse conhecimento em prática clínica, configurando a Medicina Translacional – da bancada ao leito.

REFERÊNCIAS

1. Cannon B. Cardiovascular disease: biochemistry to behaviour. *Nature*. 2013;493(7434):S2-3. <http://dx.doi.org/10.1038/493S2a>.
2. Teich V, Araujo D. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94. Disponível em: [available from: http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/r2_11-02-vanessa.pdf](http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/r2_11-02-vanessa.pdf).
3. Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. *Dis Mon*. 2013;59(3):83-96. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.12.004.
4. Lambert JM, Lopez EF, Lindsey ML. Macrophage roles following myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2008;130(2):147-58. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.059.
5. Kis K, Liu X, Hagood JS. Myofibroblast differentiation and survival in fibrotic disease. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e27. doi: 10.1017/S1462399411001967.
6. Shinde A V, Frangogiannis NG. Fibroblasts in myocardial infarction: A role in inflammation and repair. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;70:74-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.11.015.
7. van den Borne SWM, Diez J, Blankesteijn WM, Verjans J, Hofstra L, Narula J. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(1):30-7. doi: 10.1038/nrcardio.2009.199.
8. Fuster V. Top 10 cardiovascular therapies and interventions for the next decade. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):671-83. doi: 10.1038/nrcardio.2014.137.
9. Yoon Y, Johnson IA, Park J-S, Diaz L, Losordo DW. Therapeutic myocardial angiogenesis with vascular endothelial growth factors. *Mol Cell Biochem*. 2004;264(1-2):63-74. doi: 10.1023/B:MCBI.0000044375.33928.62.
10. Strauss BE. Estratégias para Terapia gênica no sistema cardiovascular. In: Krieger JE, editor. *Bases moleculares das doenças cardiovasculares*. São Paulo: Atheneu; 2008.
11. Zogbi C, Satrio de Carvalho AET, Nakamuta JS, Caceres V de M, Prando S, Giorgi MCP, et al. Early postnatal rat ventricle resection leads to long-term preserved cardiac function despite tissue hypoperfusion. *Physiol Rep*. 2014;2(8):pii: e12115. doi: 10.14814/phy2.12115.
12. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Hill JA, Richardson JA, Olson EN, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science*. 2011;331(6020):1078-80. doi: 10.1126/science.1200708.
13. Ali SR, Hippenmeyer S, Saadat L V, Luo L, Weissman IL, Ardehali R. Existing cardiomyocytes generate cardiomyocytes at a low rate after birth in mice. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A. 2014;111(24):8850-5. doi: 10.1073/pnas.1408233111.
14. Nakamuta JS, Danoviz ME, Marques FLN, dos Santos L, Becker C, Gonçalves G a., et al. Cell therapy attenuates cardiac dysfunction post myocardial infarction: Effect of timing, routes of injection and a fibrin scaffold. *PLoS One*. 2009;4(6):e6005. doi: 10.1371/journal.pone.0006005.
 15. Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sakai T, et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II247-56. http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.100.suppl_2.II-247.
 16. Danoviz ME, Nakamuta JS, Marques FLN, 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(8):e12077. doi: 10.1371/journal.pone.0012077.
 17. Hamdi H, Planat-Benard V, Bel A, Puymirat E, Geha R, Pidial L, et al. Epicardial adipose stem cell sheets results in greater post-infarction survival than intramyocardial injections. *Cardiovasc Res*. 2011;91(3):483-91. doi: 10.1093/cvr/cvr099.
 18. van der Bogt KEA, 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 Mar 15;87(5):642-52. doi: 10.1097/TP.0b013e31819609d9.
 19. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
 20. Kinnaired T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res*. 2004;94(5):678-85. doi: 10.1161/01.RES.0000118601.37875.AC.
 21. Kilroy GE, Foster SJ, Wu X, Ruiz J, Sherwood S, Heifetz A, et al. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol*. 2007;212(3):702-9. doi: 10.1002/jcp.21068.
 22. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*. 2004;109(10):1292-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1>.
 23. Mykhaylichenko V, Kubyshkin A, Samarin S, Fomochkina I, Anisimova L. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016;95:104. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.04.002.
 24. Cai M, Shen R, Song L, Lu M, Wang J, Zhao S, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs) Improve Heart Function in Swine Myocardial Infarction Model through Paracrine Effects. *Sci Rep*. 2016;6:28250. doi: 10.1038/srep28250.
 25. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, et al. Adult Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Evidence and Insights From Randomized Controlled Trials. *Circ Res*. 2015;117(6):558-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.304792.