

EFECTOS PARACRINOS DE LOS MIOBLASTOS ESQUELÉTICOS TRANSPLANTADOS EN EL MIOCARDIO: HACIA UNA IDENTIFICACIÓN DE LAS POSIBLES DIANAS

M. Pérez Ilzarbe¹, O. Agbulut², A. Pérez-Ruiz¹, E. San José-Eneriz¹, M. Desnos³, B. Pelacho¹, A.A. Hagège³, P. Aranda¹, E.J. Andreu¹, G. Abizanda¹, P. Menasche⁴, F. Prósper¹

¹Hematología y Área de Terapia Celular, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²Universidad de París 7, Departamento de Bioquímica, EA 300, París, Francia. ³AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Departamento de Cardiología; Universidad de París-5, Facultad de Medicina; INSERM U 633; París, Francia. ⁴AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Departamento de Cirugía Cardiovascular; Universidad de París-5, Facultad de Medicina; INSERM U 633; París, Francia.

Introducción: Se ha demostrado la mejora de la función cardiaca tras el trasplante de mioblastos esqueléticos (ME) pese a su limitada capacidad de injerto a largo plazo, por lo que se ha postulado la hipótesis de que dicha mejora es debida a efectos paracrinos mediados por las células. El objetivo de este estudio es caracterizar estos efectos.

Métodos y resultados: El estudio consta de tres pasos. *Paso 1:* Se utilizó el microarray U133A para comparar el perfil génico de ME humanos indiferenciados (células CD-56 positivas), miotubos (ME cultivados hasta confluencia) y fibroblastos (células CD-56 negativas). El análisis mostró que en los ME en comparación con las otras dos poblaciones, se da una sobreexpresión de genes implicados en la angiogénesis (PGF), inhibición de la apoptosis (BAG-1, BCL-2), desarrollo cardiaco (TNNT2, TNNC1) y remodelado de la matriz extracelular (MMP-2, MMP-7). El análisis proteómico de los sobrenadantes de cultivo de ME demostró la liberación de factores de crecimiento relacionados con la angiogénesis (VEGF, PIGF, angiogenina, angiopoietina, HGF y PDGF-BB) y proteasas involucradas en el remodelado de la matriz (MMP2, MMP9 y MMP10) y sus inhibidores (TIMPs). *Paso 2:* el cultivo de células de músculo liso (CML), cardiomiocitos (HL-1) y células endoteliales de cordón umbilical humano (CECUHs) con medio condicionado liberado por ME en condiciones de hipoxia, mostró un aumento en la proliferación de las HUVEC (5.7 ± 2.8 veces de incremento comparado con el medio estándar), las CML (2.2 ± 0.5 veces de incremento) y las HL-1 (1.5 ± 0.2 veces de incremento) y una reducción de la apoptosis en las HL-1 ($40 \pm 3\%$ de reducción). *Paso 3:* Ratas desnudas fueron transplantadas con ME (n=7) o medio control (n=4) 10 días después de la inducción del infarto de miocardio. Al mes, el análisis del tejido cardiaco por PCR en tiempo real detectó la expresión de genes humanos como MMP-2, TNNI3, CNN3, PGF, TNNT2, PAX7, TGF-beta, e IGF en comparación con el RNA total humano (en un rango entre 0.02% y 116%). La expresión de dichos genes presentes en los animales con ME no se observó en los controles.

Conclusión: Estos datos apoyan la hipótesis paracrina por la cual los factores secretados por los mioblastos podrían contribuir a los efectos beneficiosos del trasplante de células miogénicas en el miocardio infartado, aumentando la proliferación de las células endoteliales y de músculo liso y reduciendo la apoptosis de los cardiomiocitos.