Michael A. Laflamme: “Tarde o temprano vamos a lograr regenerar el corazón”

03/05/2024

Instituto McEwen Stem Cell de la Universidad de Toronto (Canadá)

La investigación de Michael A. Laflamme, del Instituto McEwen Stem Cell de la Universidad de Toronto (Canadá) se centra en el desarrollo de nuevas terapias para la insuficiencia cardíaca posterior a un infarto de miocardio basadas en **células madre pluripotentes humanas** (hPSC), ya que las hPSC son el único tipo de célula madre capaz de diferenciarse en grandes cantidades de cardiomiocitos fenotípicamente inequívocos. Su objetivo es restaurar la función eléctrica y contráctil de los corazones lesionados mediante la "remuscularización" de la cicatriz del infarto con cardiomiocitos derivados de hPSC.

Su laboratorio ya ha logrado varios avances importantes en esta área, incluido el desarrollo de protocolos eficientes para convertir las hPSC en cardiomiocitos y subtipos cardíacos especializados, estudios de trasplante de prueba de concepto con cardiomiocitos derivados de hPSC en modelos de infarto de miocardio en roedores y la primera demostración directa de que los cardiomiocitos derivados de hPSC pueden integrarse eléctricamente y activarse de manera sincrónica con el miocardio del huésped en corazones lesionados. Su trabajo en curso se basa en estos éxitos y se acerca a una terapia celular viable.

- **¿Cómo de cerca o lejos se está de poder regenerar el corazón?**

Creo que lo vamos a lograr tarde o temprano. Es un reto, pero hay mucha investigación en marcha que es muy prometedora. Nuestro laboratorio se centra en la administración de células endógenas, células del músculo cardiaco, para tratar el infarto de miocardio. Hay otros grupos que siguen otras líneas de trabajo, más endógenas, que tratan de hacer que los cardiomiocitos recuperen su capacidad dividirse. Todas estas aproximaciones tienen su retos, pero estoy convencido de que estamos cerca. En mi opinión, no hay una razón fundamental para que no podamos lograrlo.

- **¿Cuál es exactamente su enfoque?**

Trabajamos con células musculares cardíacas que estamos generando a partir de células madre pluripotentes, que son especiales porque pueden diferenciarse en cualquier tipo de célula encontrada en un adulto. Hay dos tipos de células madre pluripotentes: células madre embrionarias, derivadas de embriones sobrantes de la fertilización in vitro, y células madre pluripotentes inducidas (células iPS), que pueden reprogramarse a partir de células somáticas ordinarias como células de la piel o de la sangre para convertirse en equivalentes a las células madre embrionarias.

Hemos tenido mucho éxito en guiar estas células para que se conviertan en tipos útiles, como los cardiomiocitos. Fui uno de los primeros en trabajar con estas células, en 2002. En esos años, lograr incluso un pequeño porcentaje de células musculares cardíacas era un gran logro. Ahora, podemos alcanzar una pureza superior al 95% y producir miles de millones de estas células al mes. Nuestro desafío ahora es trasladar estas células a modelos animales de infarto de miocardio, asegurando una entrega e integración adecuada en el corazón.

> Nuestro laboratorio se centra en la administración de células endógenas, células del músculo cardiaco, para tratar el infarto de miocardio

- **¿Son estas células las mismas que las del corazón?**

No son exactamente las mismas que en los corazones adultos, pero son similares a las células encontradas en el desarrollo fetal temprano. Un desafío es su fenotipo inmaduro.

Hemos estado trabajando en formas de madurar estas células. Además, el corazón está compuesto por varios tipos de células, no solo cardiomiocitos. Hay otros tipos de células que realizan funciones importantes, como células inmunitarias, fibroblastos y células vasculares. Podemos generar todas

estas células a partir de células IPS o ES. Esto nos permite empezar a pensar en la coadministración de estas células. Durante los primeros 10-15 años en el laboratorio nos centramos en obtener una población de cardiomiocitos lo más pura posible. Ahora vamos en la dirección opuesta, queremos controlar qué tipos de células no cardiomiocíticas están presentes.

- **¿Incluirán los futuros trasplantes celulares todos estos tipos de células?**

Sí, ese es el objetivo. Aunque los cardiomiocitos pueden atraer naturalmente otros tipos de células, la coentrega podría acelerar el proceso.

- **¿Cuáles son los resultados en modelos experimentales?**

Los resultados son prometedores. Las células pueden formar nuevo miocardio en áreas infartadas e integrarse eléctricamente con el corazón, mejorando la función contráctil. Sin embargo, nuestro principal reto son las arritmias, especialmente en modelos animales grandes.

- **¿Cómo están abordando el problema de las arritmias?**

Hemos probado muchas soluciones. Un enfoque efectivo es madurar las células antes del trasplante. Esto reduce las arritmias y mejora los resultados generales. También usamos medicamentos antiarrítmicos convencionales, que ayudan significativamente.

- **¿Qué hay de los riesgos a largo plazo, como el cáncer?**

La tumorogénesis siempre es una preocupación con productos basados en células madre pluripotentes, pero no es nuestra mayor preocupación. No hemos visto tumores en nuestros extensos estudios con animales. Nuestros esfuerzos se centran en guiar eficientemente estas células hacia los tipos deseados, minimizando el riesgo.

- **¿Es el trasplante celular la única solución para la enfermedad cardíaca?**

Hay otros enfoques, como el trasplante de corazón, el xenotrasplante, dispositivos de asistencia ventricular y la estimulación de la reparación endógena. Diferentes escenarios clínicos pueden requerir diferentes soluciones.

- **¿Cuándo se empezó a interesar por la ciencia médica y las enfermedades cardíacas?**

Siempre me ha encantado la ciencia. En la universidad realicé un programa combinado de medicina y estudios de posgrado en Emory. En ese tiempo, visitas diferentes laboratorios y haces rotaciones en ellos. Siendo completamente honesto, probablemente la razón por la que terminé en la investigación cardíaca es porque, al pasar por estos laboratorios, uno puede estar trabajando con neuronas, que obviamente tienen funciones importantes, y otro con células epiteliales o lo que sea, en un laboratorio que trabajaba con cardiomiocitos, descubrí lo que hacen los cardiomiocitos que no hacen otros tipos de células: se contraen. Recuerdo haberme sentido cautivado por esta gratificación inmediata, por ver visualmente algo en acción. Eso captó mi imaginación.

Y me sucedió lo mismo cuando terminé la escuela de medicina y el posgrado. Hice una residencia en patología anatómica y me convertí en patólogo especializado en patología cardíaca. Estaba trabajando en un laboratorio, y recuerdo la primera vez que tuvimos una placa de cardiomiocitos latiendo obtenidos de células madre. Todavía no me canso de verlos latir. Si tengo un mal día, me gusta ir al laboratorio y mirar bajo el microscopio para ver cultivos que laten.

La motivación real es que la enfermedad cardíaca es obviamente muy grave. Hay una necesidad urgente de terapias. No veo pacientes en mi rol clínico, pero veo los peores resultados por ser patólogo cardíaco. Veo los corazones de personas que han tenido que someterse a un trasplante de corazón o, peor aún, realizo autopsias. Muchas de esas personas mueren de insuficiencia cardíaca. Al observar estos corazones enfermos, espero poder contribuir de alguna manera

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/michael-laflamme-tarde-temprano-vamos-lograr-regenerar-corazon