

Revisión

## Nuevas estrategias terapéuticas para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio

### New therapeutic strategies for cardiac repair after myocardial infarction

Gil-Cabrerizo P<sup>1</sup>, Garbayo E<sup>1,2</sup>, Blanco-Prieto MJ<sup>\*1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra (España)

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (España)

Correspondencia: mjblanco@unav.es

Recibido: 20.07.21; aceptado: 23.07.21

**Resumen:** Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Entre ellas, el infarto de miocardio provoca una pérdida masiva de cardiomiocitos y la aparición de una zona isquémica que acaba siendo sustituida por una cicatriz fibrótica no funcional. Las terapias actuales ayudan a mitigar los síntomas, pero son incapaces de regenerar el tejido cardíaco. El trasplante de corazón es el tratamiento más eficaz, pero es un procedimiento quirúrgico complejo y de alto riesgo. Debido a la baja capacidad de regeneración endógena del corazón humano adulto, la medicina regenerativa y las estrategias de ingeniería biomédica son nuevos enfoques en estudio para reparar el corazón dañado y restaurar la función cardíaca. Estas estrategias incluyen el uso de células, vesículas extracelulares y/o proteínas terapéuticas en combinación con sistemas de administración de fármacos. Esta combinación implica, por un lado, el uso de diferentes biomateriales que mejoran la supervivencia, la diferenciación y el injerto en el caso de la terapia celular y, por otro, la protección de las proteínas y las vesículas extracelulares de la degradación permitiendo una liberación controlada. En esta revisión, analizamos brevemente los tratamientos actuales para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio y proporcionamos una visión general de las nuevas estrategias terapéuticas que se están investigando y su posible traslación a la clínica. En este sentido, factores tales como el tipo de material, la fuente celular, la selección de factores de crecimiento, la dosis y pauta de administración deben de ser estudiados en profundidad para establecer la estrategia más adecuada.

**Abstract:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Myocardial infarction causes a massive loss of cardiomyocytes and the appearance of an ischemic area which is eventually replaced by a fibrotic scar. Current therapies help to mitigate symptoms but are unable to regenerate the cardiac tissue. The most effective treatment for end-stage heart failure is heart transplantation which is a highly invasive and complex surgical procedure. Therefore, due to the low cardiac endogenous renewal capacity, regenerative medicine and biomedical engineering strategies are being investigated to repair the heart damage and restore normal cardiac function. These strategies include the use of cells, extracellular vesicles and/or proteins in combination with drug delivery systems. This combination involves the use of different biomaterials that improve survival, differentiation and engraftment in the case of cell therapy and protect proteins and extracellular vesicles from degradation allowing a controlled release. In this review, we briefly discuss the current treatments and provide insight into new therapeutic strategies for cardiac repair that have potential opportunities for future research and clinical translation. In this regard, the type of material, cell source, growth factors, dose and administration schedule are still uncertain and further research is needed to establish the perfect

combination between biomaterials, cells, extracellular vesicles and proteins.

**Palabras clave:** regeneración cardíaca, terapia celular, terapia proteica, vesículas extracelulares, sistemas de liberación de fármacos. **Keywords:** cardiac regeneration, cell therapy, protein therapy, extracellular vesicles, drug delivery systems.

**Abreviaturas:** ECV, enfermedades cardiovasculares. IAM, infarto agudo de miocardio. CM, cardiomiocitos. VEs, Vesículas extracelulares. MPs micropartículas. NPs, nanopartículas.

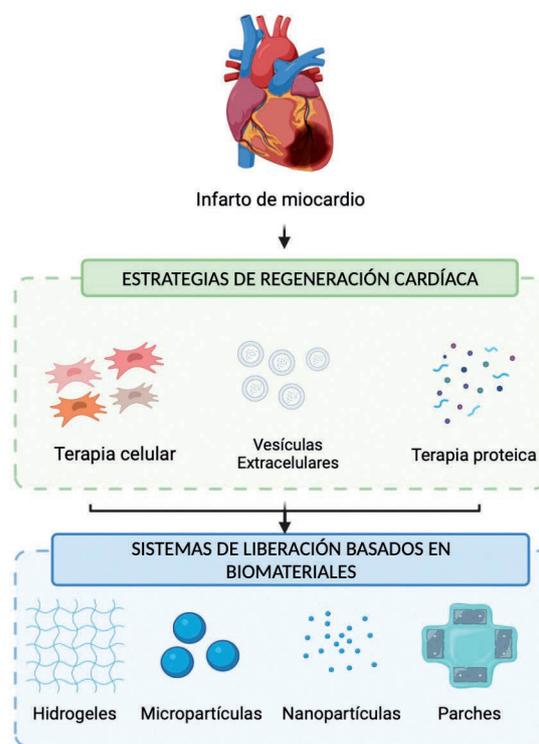
## 1. Introducción

### 1.1. El infarto de miocardio y las terapias convencionales

La sociedad actual está experimentando numerosos cambios en el estilo de vida impulsados por una continua transformación social, económica y cultural. Como consecuencia, la incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) está aumentando considerablemente llegando a desencadenar un total de 17,9 millones de muertes en el año 2017 según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Concretamente, el infarto agudo de miocardio (IAM) representa la primera causa de muerte en el mundo. El IAM se produce cuando se bloquea el flujo de sangre que llega al corazón. Por lo general, el bloqueo es una acumulación de grasa, colesterol y otras sustancias que forman una placa en las arterias coronarias. Esto provoca la interrupción del flujo de sangre que llega al corazón y la muerte de los cardiomiocitos (CM). Como consecuencia, se genera un área infartada y la sustitución del músculo cardíaco por una cicatriz fibrótica, incapaz de contraerse rítmicamente y conducir las señales eléctricas, lo que se traduce en un aumento del volumen del corazón y en el estrechamiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI). Finalmente, tiene lugar el deterioro del rendimiento del VI, de la función global cardíaca generando un alto riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte.

Una adecuada estrategia para reducir la elevada tasa de mortalidad por infarto es a través de acciones de prevención, mediante la promoción de hábitos saludables: reducir el consumo de tabaco y alcohol, mantener un peso saludable, incrementar la actividad física, etc. Sin embargo, estas acciones preventivas no son suficientes, y las terapias convencionales para hacer frente a las ECV incluyen la intervención farmacológica, procedimientos quirúrgicos como la resección ventricular, la angioplastia y/o colocación de un stent, el baipás co-

ronario o ayudas mecánicas como los dispositivos de asistencia ventricular izquierda. El tratamiento más eficaz para la insuficiencia cardíaca terminal es el trasplante de corazón, un procedimiento quirúrgico complejo y de alto riesgo cuyo impacto es escaso, debido al limitado número de donantes y numerosos requisitos inmunológicos. Las terapias disponibles ayudan a mitigar los síntomas, pero son incapaces de regenerar el tejido y de restaurar la función cardíaca. Por ello, se están investigando nuevas estrategias terapéuticas basadas en la medicina regenerativa, capaces de inducir la reparación cardíaca, que combinan la utilización de células, vesículas extracelulares (VEs), genes o/y proteínas terapéuticas junto con vehículos de administración de fármacos basados en biomateriales (Figura 1).



**Figura 1.** Estrategias de regeneración cardíaca y sistemas de liberación basados en los biomateriales más utilizados para la reparación del corazón tras un infarto de miocardio.

En esta revisión, analizamos brevemente los tratamientos actuales para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio y proporcionamos una visión general de las nuevas estrategias terapéuticas que se están investigando y su posible traslación a la clínica.

## 2. Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pub-Med, Medline y Scopus utilizando las palabras clave "Cardiovascular disease", "myocardial infarction", "cell therapy", "protein therapy", "extracellular vesicles", "biomaterials", "hidrogel", "microparticles", "patches" y "drug delivery vehicles" con el objetivo de presentar evidencia generada sobre las nuevas estrategias de reparación cardíaca tras un infarto de miocardio hasta la fecha.

## 3. Resultados y discusión

### 3.1. Nuevos tratamientos para el infarto de miocardio

En los últimos años se han estudiado diferentes estrategias terapéuticas con la finalidad de conseguir una adecuada reparación post-isquémica. Entre ellas, la terapia celular, las VEs y la terapia proteica son las que más éxito han alcanzado a la hora de potenciar la proliferación y recuperación de los CM en la zona infartada [1].

#### 3.1.1. Terapia celular

La terapia celular se basa en la administración de células vivas a órganos o tejidos dañados para revertir o prevenir una enfermedad. En el corazón, las células madre contribuyen fundamentalmente a la reparación del tejido mediante la regeneración de los vasos sanguíneos y las células musculares cardíacas o miocardiocitos [2]. Hasta la fecha, se han probado varias fuentes de células en estudios preclínicos y/o clínicos, como las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMMSC), las células madre derivadas del tejido adiposo (ADSC), las células madre pluripotentes inducidas (iPS), las células progenitoras cardíacas (CPC), las células progenitoras endoteliales (EPC) y los CM inducidos (revisado en [1]). Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que los beneficios derivados de las células madre se deben principalmente a un efecto paracrino de las células implantadas y no a la diferenciación hacia linajes cardíacos [3]. Así, la investigación en este campo contempla la

sustitución de dichas células por las VEs y proteínas que liberan.

#### 3.1.2. Terapia acelular: vesículas extracelulares

Las vesículas extracelulares son pequeñas estructuras del tamaño de virus, liberadas por todo tipo de células y esenciales en la comunicación intercelular [4]. Están formadas por una membrana lipídica y transportan una amplia gama de biomoléculas procedentes de la célula madre, como lípidos, proteínas, diversos tipos de ácidos nucleicos y pequeñas moléculas solubles [5, 6]. En función de su biogénesis se distinguen tres poblaciones principales: exosomas (30-120 nm), microvesículas (50-1000 nm) y cuerpos apoptóticos (50-5000 nm) [7, 8].

La capacidad de las VEs para mediar en la comunicación intercelular mediante la transferencia de un amplio espectro de moléculas, les confiere un papel importante en procesos biológicos complejos como la inflamación [9], la modulación de la respuesta inmunitaria, la angiogénesis [10], la reparación de tejidos [11], la apoptosis [12, 13] o el mantenimiento de la homeostasis [14], entre otros muchos [15]. Esta capacidad de transportar las biomoléculas a través de diferentes biofluidos con especificidad celular representa una gran promesa para la administración de fármacos. Además, las VEs son capaces de modular los fenotipos celulares, la diferenciación y el reclutamiento de forma paracrina [16]. Por lo tanto, poseen características terapéuticas similares a las de las células madre de las cuales se aíslan [17, 18]. Sin embargo, como las VEs no pueden autorreplicarse, poseen un perfil más seguro que el trasplante de células madre para la regeneración de tejidos [19-21].

En estudios preclínicos realizados para investigar el uso terapéutico de las VEs, en el año 2009 Ruenn Chai Lai *et al.* [20] utilizaron VEs procedentes de células madre mesenquimales en un modelo de ratón de isquemia y reperfusión miocárdica observando una reducción considerable del tamaño del infarto. Fatih Arslan *et al.* [21] utilizando el mismo modelo animal, encontraron que este tipo de VEs aumentaba los niveles de ATP, disminuían el estrés oxidativo y activaban la vía PI3K/Akt lo cual resultó en la disminución del proceso de remodelación adversa del miocardio y la preservación de la función cardíaca. Por otro lado, se han realizado diferentes estudios preclí-

nicos [22–24] para evaluar el uso de las VEs como vehículos de liberación controlada de ácidos nucleicos y proteínas, de los cuales se han obtenido resultados muy prometedores para la regeneración cardíaca tras el infarto de miocardio.

Desde un punto de vista clínico, su producción a gran escala es similar a la de los principios activos biotecnológicos, pueden ser criop congeladas sin pérdida de eficacia y, por lo tanto, están disponibles bajo demanda [25]. Además, dependiendo de las células de origen pueden no ser inmunogénicas. Sin embargo, el uso clínico de estos secretomas enriquecidos con VEs, aunque ya se ha implementado en el contexto de ensayos clínicos controlados, plantea problemas de traslación, principalmente en lo que respecta a la selección de la fuente celular y el método la caracterización de los componentes de la carga final [26]. Así, aunque las terapias basadas en VEs pueden tener ventajas sobre las basadas en células madre en lo que respecta a su producción y almacenamiento, estas podrían verse reducidas por la complejidad de llevar a cabo estas optimizaciones. Por lo tanto, es importante considerar la aplicabilidad clínica del producto final durante su desarrollo.

### 3.1.3. *Terapia proteica*

Además de la terapia celular, la administración de factores de crecimiento (FC) capaces de promover la reparación cardíaca es otra estrategia muy prometedora. Los FC se administran en el tejido dañado con el objetivo de favorecer la angiogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación de las células madre, la supervivencia y proliferación de CMC, la reducción de la apoptosis y el remodelado ventricular.

En los últimos años se ha probado el potencial terapéutico de varios FC en la regeneración del corazón infartado en diversos ensayos clínicos. Entre los FC estudiados se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos (FCF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la eritropoyetina (EPO), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), la neuregulina (NRG), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor-1 derivado de células estromales (SDF-1) [27].

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos son controvertidos ya que varían depen-

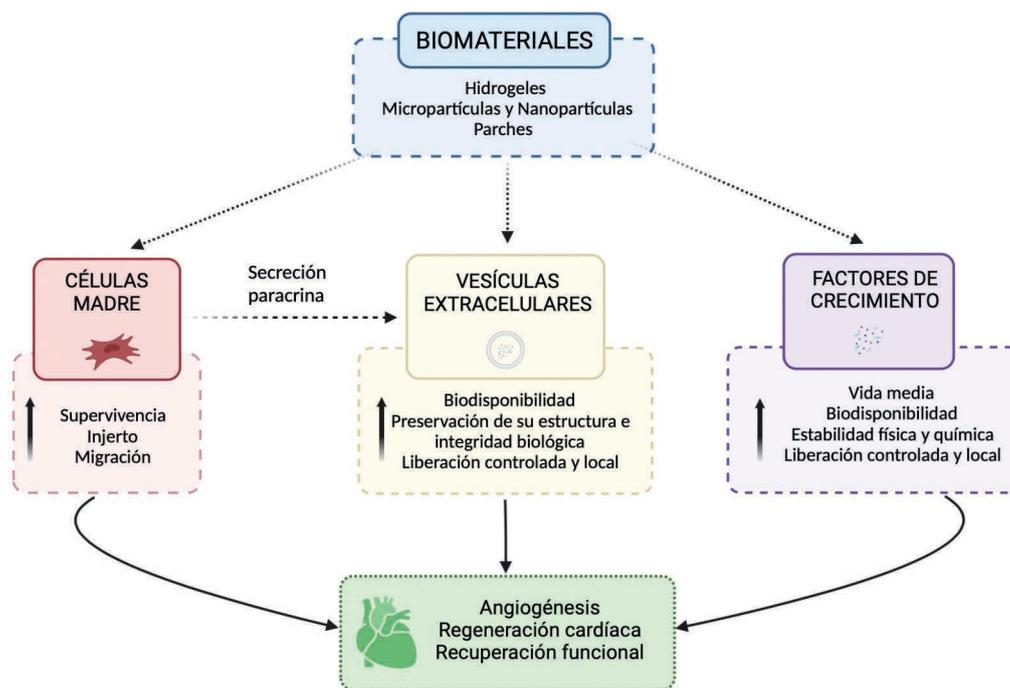
diendo de la población incluida en el estudio, el FC seleccionado, la dosis y la vía de administración. Además, el principal inconveniente observado en todos ellos es la baja vida media de las proteínas terapéuticas en el organismo ya que se degradan y eliminan muy rápidamente. Por tanto, para que la terapia proteica alcance relevancia clínica se deberían superar dichos problemas utilizando sistemas de administración de fármacos como se detalla en las siguientes secciones.

### 3.2. *Desafíos actuales de las nuevas terapias*

A pesar del enorme potencial de estas nuevas terapias, es preciso superar los obstáculos que impiden su traslación a la clínica. En el caso de la terapia con células madre es necesaria la optimización del injerto celular, así como la supervivencia y funcionalidad tras el trasplante. En cuanto a la terapia basada en la administración de VEs, se necesitaría conseguir un efecto localizado con la finalidad de reducir los posibles efectos adversos, así como obtener niveles sostenidos en el tiempo. En lo que respecta a la terapia proteica, los dos aspectos críticos son la estabilidad limitada de las proteínas y su elevada tasa de degradación tras la administración. Por ello, el desarrollo de nuevos sistemas de administración que permitan mejorar la entrega, el comportamiento, la función y la supervivencia celular, así como la biodisponibilidad proteica de manera sostenida y local es imprescindible.

### 3.3. *Sistemas de administración y liberación controlada de fármacos*

El uso de biomateriales como sistemas de administración y liberación controlada de fármacos está siendo ampliamente estudiado en estrategias de reparación cardíaca como las anteriormente mencionadas. De acuerdo con la Sociedad Europea de Biomateriales, un biomaterial se define como “un material destinado a interactuar con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, corregir o reemplazar cualquier tejido, órgano o función en el cuerpo humano”. Se han desarrollado biomateriales de origen natural, sintético e híbrido y todos ellos tienen numerosas ventajas terapéuticas tanto cuando se utilizan solos como cuando actúan como vehículo de factores de crecimiento, citoquinas, VEs o células madre (Figura 2).



**Figura 2.** Ventajas de la utilización de biomateriales para la administración de células madre (terapia celular), vesículas extracelulares (terapia acelular) y factores de crecimiento (terapia proteica).

Concretamente en el campo de la reparación cardíaca, los biomateriales pueden utilizarse de cuatro maneras [1]:

- *Biomaterial solo:* reproduce algunos aspectos del entorno natural del tejido cardíaco y favorece la regeneración del tejido [28].
- *El biomaterial se utiliza para la encapsulación de células actuando como barrera de inmunidad:* aumenta la retención de células viables y facilita los efectos paracrinos [29].
- *El biomaterial se utiliza como matriz para apoyar el crecimiento y la integración de las células en el tejido:* mejora su comportamiento y señalización gracias a la creación de una red tridimensional.
- *El biomaterial se utiliza como sistema de liberación controlada para la administración local de moléculas bioactivas.* Esto permite disminuir la cantidad de fármaco administrada al paciente, reduciendo los efectos secundarios, además de promover la reparación cardíaca. En lo que respecta a sus propiedades fisicoquímicas, cada biomaterial proporciona un perfil de liberación particular, por lo que debe utilizarse aquel que sea específico para lograr la liberación controlada deseada.

Actualmente, los sistemas de liberación controlada y vehiculización más utilizados para la reparación cardíaca son los hidrogeles, las micropartículas (MPs) y nanopartículas (NPs) y los parches cardíacos.

### 3.3.1. Hidrogeles:

Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales capaces de absorber una gran cantidad de fluidos, generalmente agua, que se convierte en su componente principal [30, 31]. En general, el alto contenido en fluidos los hace apropiados para la adhesión y encapsulación de células. Además, también son aptos en ingeniería tisular y otras aplicaciones biomédicas debido a su biocompatibilidad y a sus excelentes propiedades de difusión [32].

Es importante destacar que las características de los hidrogeles dependen de los biomateriales utilizados para su fabricación, ya que estos determinarán factores importantes como la conductividad, la reticulación, la densidad, la degradación y la interacción con los agentes terapéuticos (incluida la liberación y la protección de los fármacos). Además, el proceso de fabricación también puede ser determinante en las características finales del hidrogel, ya que puede

permitir un control preciso de la topografía de la superficie, el tamaño, la porosidad, la resistencia mecánica y el entorno químico [33].

Se han llevado a cabo ensayos clínicos que implican el uso de hidrogeles para la regeneración cardíaca. Este es el caso de Algisyl-LVR (LoneStar Heart, Inc.), un hidrogel constituido por dos componentes: una solución acuosa de alginato de sodio con 4,6 % de manitol y partículas de alginato de calcio suspendidas en una solución de manitol al 4,6 %. Su seguridad y eficacia fue demostrada en dos ensayos clínicos distintos: el objetivo del primero fue cuantificar su efecto cuando se combinaba con un baipás coronario (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT0084796) y en el segundo se empleó el hidrogel para restaurar el ventrículo izquierdo en pacientes con IC crónica avanzada (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT01311791). En ambos ensayos, el tratamiento incluyó una intervención a corazón abierto, seguida de 10-15 inyecciones en el músculo cardíaco del ventrículo izquierdo. El primer ensayo clínico demostró una notable mejora de la función cardíaca, con aumento de la fracción de eyección, disminución de los volúmenes telesistólico y diastólico y aumento del grosor medio de la pared en el grupo tratado, en comparación con el grupo control [34]. En el segundo estudio, aleatorizado y controlado, conocido como ensayo AUGMENT-HF, se evaluó la eficacia del tratamiento. Se seleccionaron 78 pacientes con miocardiopatía dilatada los cuales mostraron una mejora significativa de la capacidad de ejercicio y de los síntomas en comparación con el control tras 12 meses de la administración del hidrogel [35]. Estos resultados deben tomarse con cautela, debido al bajo número de pacientes incluidos en el estudio.

Otro ejemplo del potencial de la utilización de hidrogeles para la regeneración cardíaca es el diseñado por Ventrix, una empresa derivada de la Universidad de California, en San Diego. En 2019 se realizó el primer ensayo clínico en fase I de un hidrogel inyectable compuesto por una matriz extracelular derivada de miocardio porcino denominado VentriGel [36]. Los resultados del ensayo clínico respaldaron la seguridad y viabilidad de la inyección transendocárdica en pacientes con disfunción del VI después de un infarto de miocardio, constituyendo así un vehículo de administración de células madre, EVs

y proteínas terapéuticas muy esperanzador para los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Además, se han realizado estudios preclínicos con la finalidad de investigar el potencial de los hidrogeles para la vehiculización de células madre, proteínas terapéuticas y VEs. Por ejemplo, en lo que respecta a la terapia celular, la inyección de NRG encapsulada en hidrogel de ácido hialurónico (AH) en ratones infartados produjo un aumento significativo en la actividad mitótica de los cardiomiocitos. Además, las ecocardiografías realizadas a las dos semanas después del tratamiento revelaron una reducción de la dilatación del VI y una mejora de la FEVI en el grupo con hidrogel/NRG en comparación con el grupo control [37].

En lo que respecta a la terapia celular, Chen *et al.* inyectaron células madre mononucleares de médula ósea autólogas (BM-MNC) encapsuladas en un hidrogel de AH en cerdos infartados. Un mes después del infarto observaron que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los grosos sistólico y diastólico del tabique interventricular mejoraron significativamente. En efecto, estas mejoras se mantuvieron también a los 2 meses. Además, la encapsulación de BM-MNC en el hidrogel aumentó el número de células injertadas, mejoró la función sistólica y diastólica, incrementó la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) y el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (LVEDV), redujo el tamaño de la cicatriz y el área fibrótica e indujo la formación de capilares y arteriolas [38].

Por último, también se ha investigado el potencial de los hidrogeles como sistemas de administración de VEs. Waters *et al.* desarrollaron un hidrogel inyectable compuesto por gelatina y arcillas sintéticas (Laponite®) capaz de modular la liberación de las VEs mediante interacciones electrostáticas y que confiere al gel un comportamiento tixotrópico. La inyección de Laponite® en un modelo de rata con IAM por oclusión de la arteria coronaria ascendente izquierda, produjo un incremento de la angiogénesis y de la función cardíaca al mismo tiempo que una reducción del tamaño del infarto [39].

Por ello, los hidrogeles se presentan como prometedores sistemas de vehiculización y liberación controlada para la regeneración cardíaca

tras un infarto de miocardio. No obstante, antes de trasladarse a la práctica clínica se requiere la optimización de su fabricación a niveles industriales, una mayor investigación acerca de la integración del hidrogel en el miocardio del huésped, así como su administración a través de catéteres cardíacos ya que algunos gelifican a temperatura ambiente haciendo necesaria una cirugía más invasiva para su administración.

### 3.3.2. Micropartículas y nanopartículas:

Las MPs y NPs son partículas sólidas de tamaño micrométrico y nanométrico respectivamente que permiten la encapsulación o adsorción de diferentes principios activos [40]. Su síntesis puede realizarse a partir de gran cantidad de materiales tanto de origen natural como sintético. Dependiendo del material utilizado se puede modular la cinética de liberación del principio activo, la degradación de las partículas y su distribución. En comparación con los hidrogeles, este tipo de sistemas permiten una mayor protección de los principios activos frente a la degradación, así como una liberación más controlada. Además, son los que presentan mayor facilidad a la hora de su administración mediante cirugía mínimamente invasiva utilizando catéteres percutáneos. También, en el caso de las nanopartículas se han desarrollado estudios preclínicos en los que mediante la administración por vía intravenosa se ha conseguido dirigirlas al corazón.

Las MPs de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), un copolímero biocompatible, biodegradable y aprobado por la FDA para su uso clínico, son las más utilizadas para la reparación de tejidos. A pesar de que hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos utilizando MPs o NPs para reparación cardíaca tras un IM, los resultados obtenidos en investigación preclínica son muy prometedores.

En 2016, nuestro grupo de investigación evaluó la eficacia de MPs de PLGA cargadas con NRG y FGF1 en un modelo porcino de isquemia-reperfusion [41]. Estas MPs fueron administradas una semana después del infarto mediante inyección transendocárdica percutánea utilizando el catéter de inyección NOGA MYOSTAR. Los resultados de la ecocardiografía, tres meses tras el infarto, revelaron una mejora significativa de la función cardíaca sistólica y diastólica. Además, el mapeo electromecánico NOGA mostró una

mejora en el voltaje bipolar y la disminución del infarto transmural. Este beneficio funcional se asoció con un aumento de la vascularización miocárdica y la remodelación del miocardio. Por tanto, estos hallazgos en un modelo animal de gran tamaño de isquemia-reperfusion demuestran la viabilidad y la eficacia del uso de MPs como sistema de administración de factores de crecimiento y aportan evidencias sólidas para avanzar en su desarrollo clínico.

Además, también evaluamos el potencial reparador de la terapia celular combinada con MPs. Para ello se investigó la eficacia de un sistema que combina células madre derivadas de tejido adiposo (ADSC) con MPs cargadas con NRG en un modelo de IM de isquemia-reperfusion en rata [42]. Una semana después de la administración, el sistema favoreció el cambio de expresión del fenotipo proinflamatorio de los macrófagos a uno regenerativo. A largo plazo, la adhesión de las ADSCs a las MPs dio lugar a un mayor injerto celular, pudiéndose detectar en el tejido cardíaco las células implantadas hasta al menos tres meses. En consonancia, se observó una mejor reparación tisular en el grupo tratado con células adheridas a las MPs, estos animales presentaron un mayor grosor en el ventrículo izquierdo en comparación con los animales tratados con sólo ADSCs. Además, la presencia de NRG en el sistema promovió una regeneración más completa, reduciendo el tamaño del infarto y estimulando la proliferación de cardiomiocitos. En cuanto a la vasculogénesis, la incorporación de ADSCs y NRG por separado en las MPs estimuló la formación de vasos en comparación con el grupo de control, mientras que la combinación NRG y ADSCs en la misma MP indujo una mayor vasculogénesis promoviendo la formación tanto de arteriolas como de capilares. En conjunto, estos resultados demuestran que la combinación de ADSCs, MPs y NRG favorece una sinergia que propicia una regeneración del corazón, lo que sugiere la importancia de avanzar en estudios preclínicos en modelos animales con anatomía y fisiología similar al humano (cerdo).

Para poder utilizar esta estrategia en ensayos clínicos, deben optimizarse algunos puntos como la producción a gran escala de las partículas, la elección de la fuente celular o proteica, la dosis y la técnica y pauta de administración.

### 3.3.3 Parches cardíacos:

La ingeniería tisular cardíaca constituye una nueva estrategia para la administración de células ya que permite la producción de parches cardíacos a partir de células o materiales sintéticos que se adhieren a la superficie epicárdica favoreciendo un microambiente propicio para la regeneración del tejido.

Estos parches cardíacos pueden crearse a partir de láminas de células interconectadas o suspendiendo las células en un andamio diseñado para imitar la matriz extracelular cardíaca. El enfoque basado en láminas produce parches con cardiomiocitos bien alineados y acoplados electrónicamente, mientras que los andamios que contienen células son fácilmente vascularizados por el sistema circulatorio del huésped y, en consecuencia, son más adecuados para aplicaciones que requieren un parche de mayor grosor. Los parches celulares también pueden modificarse para la co-administración de péptidos que pueden promover la supervivencia de las células y activar los mecanismos de reparación endógenos [43]. Por otro lado, la utilización de parches como sistemas de administración de VEs derivadas de iPS en corazones de rata infartados fue capaz de preservar la función miocárdica de los mismos. Sin embargo, los presuntos beneficios de la utilización del parche no pudieron establecerse de manera concluyente debido a la falta de un grupo control que incluyera la administración de únicamente VEs [44].

Sin embargo, a pesar de que los parches cardíacos han mostrado un rendimiento muy prometedor en los estudios preclínicos de reparación cardíaca, deben resolverse algunos aspectos antes de su aplicación clínica [45]. Uno de ellos es la necesidad de llevar a cabo una intervención quirúrgica a tórax abierto para su implantación ya que muchos de los pacientes con IM pueden tener un estado general muy debilitado, lo que les impediría recuperarse de la cirugía. Sin embargo, no sólo debe mejorarse el método de implantación, sino también la tecnología y los materiales utilizados para su fabricación. Para la fabricación de parches se recomiendan tecnologías como la impresión 3D y el fotograbado [46].

La capacidad de integración de los parches con el miocardio del huésped es importante para mejorar la eficacia terapéutica, como la mejora de la cardiomiogénesis y la angiogénesis en el corazón lesionado. Por otro lado, hay que tener muy en cuenta que la adhesión tisular tras el trasplante de parches cardíacos aparece con frecuencia, lo que provoca efectos secundarios graves [47]. Se trata de una respuesta inmunitaria, ya que los parches son componentes extraños. También debe tenerse en cuenta la biodegradación, ya que el rechazo inmunológico perdurará a menos que los parches puedan degradarse tras el tratamiento [48]. La forma de conservar la viabilidad y la funcionalidad de las células sigue siendo un obstáculo para la producción a gran escala de estos parches terapéuticos [49]. Aunque varios estudios han mostrado que la retención y el injerto celular mejora en cierta medida con los parches cardíacos [50], la eficacia terapéutica sigue estando por debajo de los requisitos clínicos.

## 4. Conclusión y retos de futuro

Los tratamientos para el IM han permitido reducir el número de muertes causadas por esta patología en las últimas décadas. Con este fin se han investigado nuevas estrategias terapéuticas siendo la terapia celular, la terapia basada en VEs y la proteica aquellas que han obtenido resultados más prometedores. Como se ha mencionado a lo largo de esta revisión, estas terapias se han topado con diversos retos para poder alcanzar los ensayos clínicos. Estos retos son principalmente el bajo injerto celular, la rápida degradación de las proteínas terapéuticas y la baja biodisponibilidad de las VEs. Afortunadamente, la investigación en este campo sugiere que su combinación con biomateriales permitirá solucionar los problemas planteados. En efecto, los trabajos en marcha muestran que las combinaciones con hidrogeles, MPs, NPs y parches con células, VEs y/o proteínas terapéuticas permiten aumentar la supervivencia y el injerto de las células, y proteger y controlar la liberación de FC y VEs. Por último, será necesario realizar extensos ensayos preclínicos con el fin de elucidar la mejor combinación en cuanto a biomaterial, fuente celular, FC, dosis y pauta de administración, antes de iniciar ensayos clínicos.

## Referencias bibliográficas

1. Pascual-Gil S, Garbayo E, Díaz-Herráez P, Prosper F, Blanco-Prieto MJ. Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials. *J Control Release*. 2015;203:23-38. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.02.009.
2. Grimaldi V, Mancini FP, Casamassimi A, Al-Omran M, Zullo A, Infante T, et al. Potential benefits of cell therapy in coronary heart disease. *J Cardiol*. 2013;62(5):267-76. doi: 10.1016/j.jcc.2013.05.017
3. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008;103(11):1204-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.176826.
4. Cooper JM, Wiklander PBO, Nordin JZ, Al-Shawi R, Wood MJ, Vithlani M, et al. Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice. *Mov Disord*. 2014;29(12):1476-85.
5. Chong SY, Lee CK, Huang C, Ou YH, Charles CJ, Richards AM, Neupane YR, Pavon MV, Zharkova O, Pastorin G, Wang JW. Extracellular Vesicles in Cardiovascular Diseases: Alternative Biomarker Sources, Therapeutic Agents, and Drug Delivery Carriers. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3272. doi: 10.3390/ijms20133272
6. De Jong OG, Kooijmans SAA, Murphy DE, Jiang L, Evers MJW, Sluijter JPG, et al. Drug Delivery with Extracellular Vesicles: From Imagination to Innovation. *Acc Chem Res*. 2019;52(7):1761-70.
7. György B, Szabó TG, Pásztói M, Pál Z, Misják P, Aradi B, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: Emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(16):2667-88.
8. EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):347-57. doi: 10.1038/nrd3978.
9. Halim AT, Ariffin NA, Azlan M. The multiple roles of monocytic microparticles. *Inflammation*. 2016;39(4):1277-84.
10. Lombardo G, Dentelli P, Togliatto G, Rosso A, Gili M, Gallo S, Deregibus MC, Camussi G, Brizzi MF. Activated Stat5 trafficking Via Endothelial Cell-derived Extracellular Vesicles Controls IL-3 Pro-angiogenic Paracrine Action. *Sci Rep*. 2016;6:25689. doi: 10.1038/srep25689.
11. Roefs MT, Sluijter JP, Vader P. Extracellular Vesicle-Associated Proteins in Tissue Repair. *Trends Cell Biol*. 2020;30(12):990-1013. doi: 10.1016/j.tcb.2020.09.009.
12. Hromada C, Mühleder S, Grillari J, Redl H, Holnthoner W. Endothelial Extracellular Vesicles-Promises and Challenges. *Front Physiol*. 2017;8:275. doi: 10.3389/fphys.2017.00275.
13. Chang T, Liu C, Lu K, Wu Y, Xu M, Yu Q, et al. Biomaterials based cardiac patches for the treatment of myocardial infarction. *J Mater Sci Technol*. 2021;94:77-89. doi: 10.1016/j.jmst.2021.03.062.
14. Hutcheson JD, Aikawa E. Extracellular vesicles in cardiovascular homeostasis and disease. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):290-7. doi: 10.1097/HCO.0000000000000510.
15. Hafiane A, Daskalopoulou SS. Extracellular vesicles characteristics and emerging roles in atherosclerotic cardiovascular disease. *Metabolism*. 2018;85:213-22. doi: 10.1016/j.metabol.2018.04.008.
16. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
17. Roy NS, Cleren C, Singh SK, Yang L, Beal MF, Goldman SA. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nat Med*. 2006;12(11):1259-68.
18. Ning H, Yang F, Jiang M, Hu L, Feng K, Zhang J, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: Outcome of a pilot clinical study. *Leukemia*. 2008;22(3):593-9.
19. Dlouhy BJ, Awe O, Rao RC, Kirby PA, Hitchon PW. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation in a spinal cord injury patient. *J Neurosurg Spine*. 2014;21(4):618-22.

20. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NSK, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* [Internet]. 2010;4(3):214–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2009.12.003>
21. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Aguor ENE, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* [Internet]. 2013;10(3):301–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002>
22. Luo Q, Guo D, Liu G, Chen G, Hang M, Jin M. Exosomes from MiR-126-Overexpressing Adscs Are Therapeutic in Relieving Acute Myocardial Ischaemic Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;44(6):2105–16.
23. Song Y, Zhang C, Zhang J, Jiao Z, Dong N, Wang G, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction. *Theranostics*. 2019;9(8):2346–60.
24. Kang JY, Park H, Kim H, Mun D, Park H, Yun N, et al. Human peripheral blood-derived exosomes for microRNA delivery. *Int J Mol Med*. 2019;43(6):2319–28.
25. Jeyaram A, Jay SM. Preservation and Storage Stability of Extracellular Vesicles for Therapeutic Applications. *AAPS J*. 2017;20(1):1. doi: 10.1208/s12248-017-0160-y.
26. Pezzana C, Agnely F, Bochot A, Siepmann J, Menasché P. Extracellular Vesicles and Biomaterial Design: New Therapies for Cardiac Repair. *Trends Mol Med*. 2021;27(3):231-247. doi: 10.1016/j.molmed.2020.10.006.
27. Jay SM, Lee RT. Protein engineering for cardiovascular therapeutics: untapped potential for cardiac repair. *Circ Res*. 2013;113(7):933-43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300215.
28. Lam MT, Wu JC. Biomaterial applications in cardiovascular tissue repair and regeneration. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):1039-49. doi: 10.1586/erc.12.99.
29. Cheng AY, García AJ. Engineering the matrix microenvironment for cell delivery and engraftment for tissue repair. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(5):864-71. doi: 10.1016/j.copbio.2013.04.005.
30. Gauvin R, Parenteau-Bareil R, Dokmeci MR, Merryman WD, Khademhosseini A. Hydrogels and microtechnologies for engineering the cellular microenvironment. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2012;4(3):235-46. doi: 10.1002/wnan.171.
31. Saludas L, Pascual-Gil S, Prósper F, Garbayo E, Blanco-Prieto M. Hydrogel based approaches for cardiac tissue engineering. *Int J Pharm*. 2017;523(2):454–75.
32. Fujimoto KL, Ma Z, Nelson DM, Hashizume R, Guan J, Tobita K, et al. Synthesis, characterization and therapeutic efficacy of a biodegradable, thermoresponsive hydrogel designed for application in chronic infarcted myocardium. *Biomaterials*. 2009;30(26):4357–68.
33. Lakshmanan R, Krishnan UM, Sethuraman S. Polymeric scaffold aided stem cell therapeutics for cardiac muscle repair and regeneration. *Macromol Biosci*. 2013;13(9):1119–34.
34. Lee LC, Wall ST, Klepach D, Ge L, Zhang Z, Lee RJ, et al. Algisyl-LVRTM with coronary artery bypass grafting reduces left ventricular wall stress and improves function in the failing human heart. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;168(3):2022–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.003>
35. Mann DL, Lee RJ, Coats AJS, Neagoe G, Dragomir D, Pusineri E, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: A multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):314–25.
36. Traverse JH, Henry TD, Dib N, Patel AN, Pepine C, Schaer GL, et al. First-in-Man Study of a Cardiac Extracellular Matrix Hydrogel in Early and Late Myocardial Infarction Patients. *JACC Basic to Transl Sci*. 2019;4(6):659–69.
37. Cohen JE, Purcell BP, MacArthur JW, Mu A, Shudo Y, Patel JB, et al. A bioengineered hydrogel system enables targeted and sustained intramyocardial delivery of neuregulin, activating the cardiomyocyte cell cycle and enhancing ventricular function in a murine model of ischemic cardiomyopathy. *Circ Hear Fail*. 2014;7(4):619–26.

38. Chen CH, Chang MY, Wang SS, Hsieh PC. Injection of autologous bone marrow cells in hyaluronan hydrogel improves cardiac performance after infarction in pigs. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2014;306(7):1078–86.
39. Waters R, Alam P, Pacelli S, Chakravarti AR, Ahmed RPH, Paul A. Stem cell-inspired secretome-rich injectable hydrogel to repair injured cardiac tissue. *Acta Biomater* [Internet]. 2018;69:95–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.12.025>
40. Kumar MN. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(2):234–58.
41. Garbayo E, Gavira JJ, De Yebenes MG, Pelacho B, Abizanda G, Lana H, et al. Catheter-based Intramyocardial Injection of FGF1 or NRG1-loaded MPs Improves Cardiac Function in a Preclinical Model of Ischemia-Reperfusion. *Sci Rep*. 2016;6:25932. DOI: 10.1038/srep25932.
42. Díaz-Herráez P, Saludas L, Pascual-Gil S, Simón-Yarza T, Abizanda G, Prósper F, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Transplantation of adipose-derived stem cells combined with neuregulin-microparticles promotes efficient cardiac repair in a rat myocardial infarction model. *J Control Release*. 2017;249:23–31. doi:10.1016/j.jconrel.2017.01.026.
43. Zhang J. Engineered Tissue Patch for Cardiac Cell Therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(8):399. doi: 10.1007/s11936-015-0399-5.
44. Liu B, Lee BW, Nakanishi K, Villasante A, Williamson R, Metz J, et al. Cardiac recovery via extended cell-free delivery of extracellular vesicles secreted by cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng* [Internet]. 2018;2(5):293–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41551-018-0229-7>
45. Kitsara M, Agbulut O, Kontziampasis D, Chen Y, Menasché P. Fibers for hearts: A critical review on electrospraying for cardiac tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2017;48:20–40.
46. Patra S, Young V. A Review of 3D Printing Techniques and the Future in Biofabrication of Bioprinted Tissue. *Cell Biochem Biophys*. 2016;74(2):93–8. doi:10.1007/s12013-016-0730-0
47. Leor J, Cohen S. Myocardial tissue engineering: creating a muscle patch for a wounded heart. *nn N Y Acad Sci*. 2004;1015:312–9.
48. Li Z, Hu S, Cheng K. Chemical Engineering of Cell Therapy for Heart Diseases. *Acc Chem Res*. 2019;52(6):1687–96.
49. Huang K, Hu S, Cheng K. A New Era of Cardiac Cell Therapy: Opportunities and Challenges. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(2):e1801011. doi: 10.1002/adhm.201801011.
50. Tang J, Su T, Huang K, Dinh PU, Wang Z, Vandergriff A, et al. Targeted repair of heart injury by stem cells fused with platelet nanovesicles. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(1):17–26.

Este trabajo debe ser citado como:

Gil-Cabrerizo P, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Nuevas estrategias terapéuticas para la reparación cardíaca tras un infarto de miocardio. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(1):68-78.