

## Terapia com Células-Tronco Mesenquimais Derivadas do Tecido Adiposo para Doença Cardíaca Isquêmica: Segura, mas Não Eficaz?

*Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Safe but Not Effective?*

Anurag Jamaiyar<sup>1</sup> e Aspasia Tzani<sup>1</sup>

Brigham and Women's Hospital – Department of Medicine,<sup>1</sup> Boston, Massachusetts – EUA

Minieditorial referente ao artigo: *Segurança e Eficácia da Terapia com Células-tronco Mesenquimais Derivadas do Tecido Adiposo para Cardiopatia Isquêmica: Revisão Sistemática*

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte em adultos em todo o mundo.<sup>1</sup> A doença arterial coronariana obstrutiva envolve um estreitamento gradual dos ramos da artéria coronária devido ao acúmulo de placa aterosclerótica, levando à redução do fluxo sanguíneo para o miocárdio.<sup>2</sup> Este infarto do miocárdio inicia uma cascata de processos patológicos, como estresse oxidativo, inflamação e fibrose, que eventualmente levam à insuficiência cardíaca. Às vezes, um transplante cardíaco é a única opção viável para muitos pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica progressiva refratária à medicação antianginosa ou à revascularização.<sup>3</sup> Novas terapêuticas, como células-tronco, RNAs, CRISPR, fatores de crescimento, etc., são uma grande promessa para atender a essa necessidade clínica. As células-tronco têm sido testadas extensivamente em estudos pré-clínicos há muitos anos. Os fatores parácrinos, em vez do potencial de diferenciação, são agora amplamente aceitos como a causa mais provável dos seus efeitos terapêuticos. Estudos contemporâneos continuam a empregar células-tronco nativas ou geneticamente reprogramadas para o tratamento de diversas doenças. As células-tronco podem ser derivadas de diversos nichos no corpo humano adulto, como sangue, medula óssea, gordura, músculo esquelético e entre outros.<sup>4</sup> No entanto, muitos destes tecidos só podem ser colhidos em quantidades muito pequenas. Além disso, o acesso a alguns deles, por exemplo, à medula óssea, requer procedimentos invasivos. O tecido adiposo continua sendo um dos tecidos mais abundantes e facilmente recuperáveis para esse fim.<sup>5</sup>

Na presente edição, os autores<sup>6</sup> apresentam uma revisão sistemática de estudos clínicos nos quais células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs) têm sido utilizadas como terapêutica para doença cardíaca isquêmica (DIC). Esta revisão resume a segurança e eficácia das ADSCs em dez desses estudos (compreendendo 29 publicações), com 8 ensaios

clínicos randomizados controlados e 2 ensaios não controlados. Os estudos revisados pelos autores administraram números variados de ADSCs (de 400.000 células no ensaio Athena I<sup>7</sup> a 100 milhões de células nos estudos DANISH<sup>8</sup> e CIÊNCIA.<sup>9</sup> Além do estudo AdiFLAP,<sup>10</sup> que utilizou um adesivo adiposo, esses estudos administraram ADSCs por meio de injeções intramiocárdicas ou intracoronárias. O acompanhamento desses ensaios variou de 6 meses (APOLLO,<sup>11</sup> Kastrup et al.<sup>12</sup>) a 36 meses (MyStromalCell<sup>13</sup> e PRECISE<sup>14</sup>). Nos primeiros dias da terapia com células-tronco, uma das principais preocupações de segurança era a formação de teratoma.<sup>15</sup> Devido em grande parte à natureza pluripotente das células-tronco testadas. Como o corpo humano é um ambiente complexo de fatores de crescimento, citocinas, hormônios, etc., as células estaminais também podem diferenciar-se em tipos de células não intencionais, tornando a terapia com células estaminais um empreendimento arriscado que pode causar mais danos do que benefícios. Na última década, essas terapias amadureceram, com células-tronco multipotentes em vez de pluripotentes como candidatas.

No que diz respeito à segurança, apenas algumas sequelas adversas, como ataques isquêmicos transitórios e hospitalização devido ao agravamento da angina, foram relatadas nos estudos revisados. Considerando o contexto, é provável que estes acontecimentos tenham ocorrido devido a doença cardiovascular subjacente. Neste aspecto, as ADSCs são comparáveis às outras células-tronco candidatas ao tratamento da DIC.<sup>16</sup>

No entanto, a eficácia da terapia ADSC não é clara. Nenhum dos estudos relatou uma melhora significativa na função cardíaca entre os grupos controle e experimental. Entretanto, três estudos mostraram redução da isquemia induzida por estresse nos grupos de tratamento por cintilografia de perfusão miocárdica.<sup>11</sup> Esta observação é promissora, uma vez que o aumento do fluxo sanguíneo está fisiologicamente associado à melhoria da contratilidade do músculo cardíaco. Isto se reflete em um estudo onde segmentos miocárdicos tratados com ADSCs exibiram motilidade parietal melhorada versus controle.<sup>11</sup> As medidas de acompanhamento em vários estudos mostraram melhorias em outros desfechos, como no teste de caminhada de seis minutos ou aumento no volume sistólico. Os dois estudos mais recentes, DANISH<sup>8</sup> e SCIENCE<sup>9</sup> não relataram quaisquer melhorias no grupo experimental para seus desfechos primários e secundários. Embora melhorias rápidas fossem ideais, os efeitos do tratamento ADSC melhoraram a qualidade de vida destes pacientes a longo prazo. Estes resultados devem ser interpretados à luz do pesado fardo da doença suportado pelos receptores da terapia

### Palavras-chave

Terapia Baseada em Transplante de Células e Tecidos; Infarto do Miocárdio; Células-Tronco Mesenquimais; Revisão Sistemática

**Correspondência:** Anurag Jamaiyar •

Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine – Avenida Louis Pasteur, 77, NRB 742, Boston, Massachusetts – 02115, EUA

E-mail: ajamaiyar@bwh.harvard.edu

Artigo recebido em 29/07/2024, revisado em 14/08/2024, aceito em 14/08/2024

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20240515>

ADSC. O momento do tratamento ADSC provavelmente desempenhou um papel crucial nas melhorias modestas nos indivíduos. Nos estudos revisados pelos autores, as ADSCs foram administradas a pacientes nos estágios finais da DIC.<sup>6</sup> O tratamento precoce da ADSC poderia potencialmente resgatar a função cardíaca e minimizar o tamanho do infarto no futuro. À medida que o desenvolvimento nas técnicas de entrega de células-tronco continua, os estudos clínicos de fase III com mais indivíduos e períodos de acompanhamento mais longos

revelarão todo o potencial das ADSCs. Esta revisão sistemática sintetiza dados clínicos pertinentes e serve como um recurso útil para o desenvolvimento da terapia ADSC.

## Agradecimento

Os autores gostariam de agradecer à Dra. Jessica Leite Garcia (Departamento de Medicina, Brigham and Women's Hospital) por sua ajuda na edição de provas em português.

## Referências

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):347-913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209.
2. Jamaiyar A, Juguilon C, Dong F, Cumpston D, Enrick M, Chilian WM, et al. Cardioprotection During Ischemia by Coronary Collateral Growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(1):1-9. doi: 10.1152/ajpheart.00145.2018.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
4. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem Cell-based Therapy for Human Diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):272. doi: 10.1038/s41392-022-01134-4.
5. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, Mizuno H, et al. Human Adipose Tissue is a Source of Multipotent Stem Cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4279-95. doi: 10.1091/mbc.e02-02-0105.
6. Giugni FR, Giugni MOV, Pinesi HT, Habrum FC, Laranjeira LN, Ribeiro ER, et al. Safety and Efficacy of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 2024; 121(9):e20230830. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230830i>.
7. Henry TD, Pepine CJ, Lambert CR, Traverse JH, Schatz R, Costa M, et al. The Athena Trials: Autologous Adipose-derived Regenerative Cells for Refractory Chronic Myocardial Ischemia with Left Ventricular Dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(2):169-77. doi: 10.1002/ccd.26601.
8. Qayyum AA, Mouridsen M, Nilsson B, Gustafsson I, Schou M, Nielsen OW, et al. Danish Phase II Trial Using Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cells for Patients with Ischaemic Heart Failure. *ESC Heart Fail*. 2023;10(2):1170-83. doi: 10.1002/ehf2.14281.
9. Qayyum AA, van Klarenbosch B, Frljak S, Cerar A, Poglajen G, Traxler-Weidenauer D, et al. Effect of Allogeneic Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Chronic Ischaemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - the SCIENCE Trial. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(4):576-87. doi: 10.1002/ehf.2772.
10. Bayes-Genis A, Gastelurrutia P, Cámara ML, Teis A, Lupón J, Llibre C, et al. First-in-man Safety and Efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in Patients with a Myocardial Scar. *EBioMedicine*. 2016;7:248-54. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.03.027.
11. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, et al. First Experience in Humans Using Adipose Tissue-derived Regenerative Cells in the Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):539-40. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.065.
12. Kastrup J, Haack-Sørensen M, Juhl M, Søndergaard RH, Follin B, Lund LD, et al. Cryopreserved Off-the-shelf Allogeneic Adipose-derived Stromal Cells for Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease and Heart Failure-A Safety Study. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(11):1963-71. doi: 10.1002/sctm.17-0040.
13. Qayyum AA, Mathiasen AB, Mygind ND, Kühl JT, Jørgensen E, Helqvist S, et al. Adipose-Derived Stromal Cells for Treatment of Patients with Chronic Ischemic Heart Disease (MyStromalCell Trial): A Randomized Placebo-controlled Study. *Stem Cells Int*. 2017;2017:5237063. doi: 10.1155/2017/5237063.
14. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, Lasso J, Pérez-Cano R, Alonso-Farto JC, et al. Adipose-derived Regenerative Cells in Patients with Ischemic Cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J*. 2014;168(1):88-95.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.022.
15. Gutierrez-Aranda I, Ramos-Mejia V, Bueno C, Munoz-Lopez M, Real PJ, Mácia A, et al. Human Induced Pluripotent Stem Cells Develop Teratoma More Efficiently and Faster than Human Embryonic Stem Cells Regardless the Site of Injection. *Stem Cells*. 2010;28(9):1568-70. doi: 10.1002/stem.471.
16. Lalu MM, Mazzarello S, Zlepni J, Dong YJR, Montroy J, McIntyre L, et al. Safety and Efficacy of Adult Stem Cell Therapy for Acute Myocardial Infarction and Ischemic Heart Failure (SafeCell Heart): A Systematic Review and Meta-analysis. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(12):857-66. doi: 10.1002/sctm.18-0120.

