



sec EL CONGRESO DE
LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES
20/22 OCTUBRE
MASPALOMAS
GRAN CANARIA **2011**

SaludMadrid
Comunidad de Madrid
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS:

Terapia de
regeneración miocárdica

Relativas a esta presentación, existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de interés:

**NO HAY POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS
QUE DECLARAR**

Francisco Fdez-Avilés



sec EL CONGRESO DE
LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES
20/22 OCTUBRE
MASPALOMAS
GRAN CANARIA **2011**

SaludMadrid
Comunidad de Madrid
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Terapia celular de regeneración – reparación miocárdica (perspectiva clínica)

Francisco Fdez-Avilés
Servicio de Cardiología
Plataforma de Medicina Regenerativa y Órganos Bioartificiales
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Universidad Complutense de Madrid – Facultad de Medicina
faviles@secardiologia.es



Terapia celular de Regeneración Cardíaca

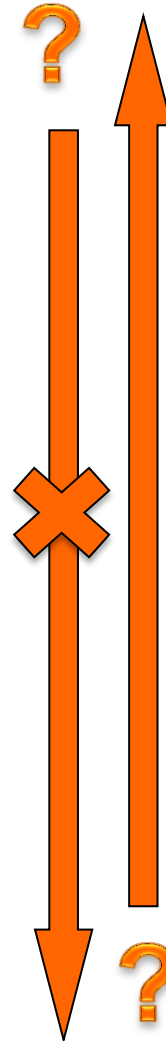
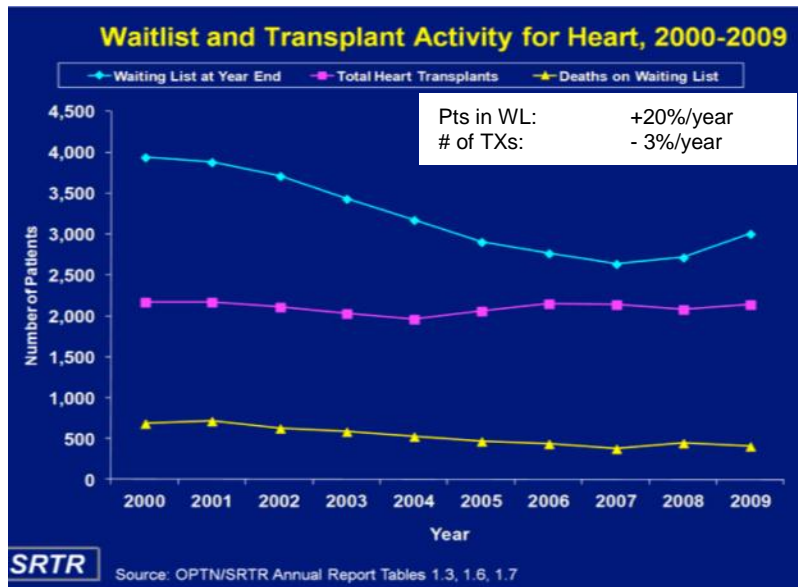
CUESTIONES CLÍNICAS

1. ¿Existe la necesidad?
2. ¿Son convincentes los fundamentos biológicos y los datos preclínicos?
3. ¿Son prometedores los ensayos clínicos fase 1 y 2? ¿en qué subgrupos?
4. ¿Seguimos? ¿Con qué nuevos estudios?

Terapia de regeneración-reparación cardíaca ¿es necesaria?

Insuficiencia cardíaca:

- Causada mayoritariamente por infarto
- Alta prevalencia
- Mortalidad anual >20% (>50% al 4º año)
- Reingreso al 3º mes ≈25%
- 2% del gasto sanitario en occidente
- No avances esperables en > 10 años**
- Disponibilidad limitada TX**



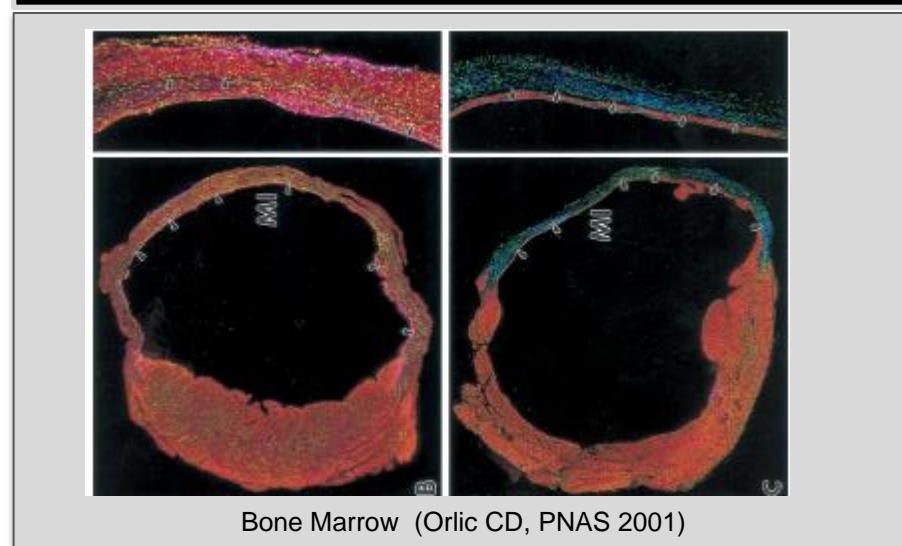
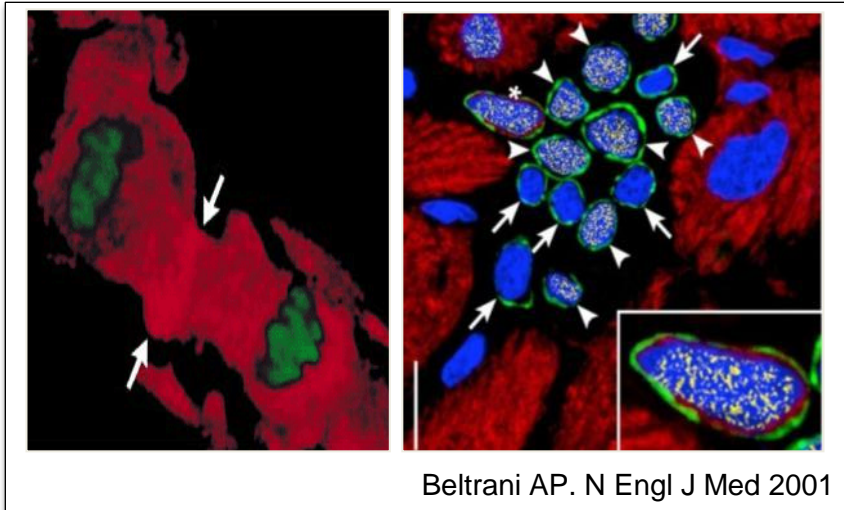
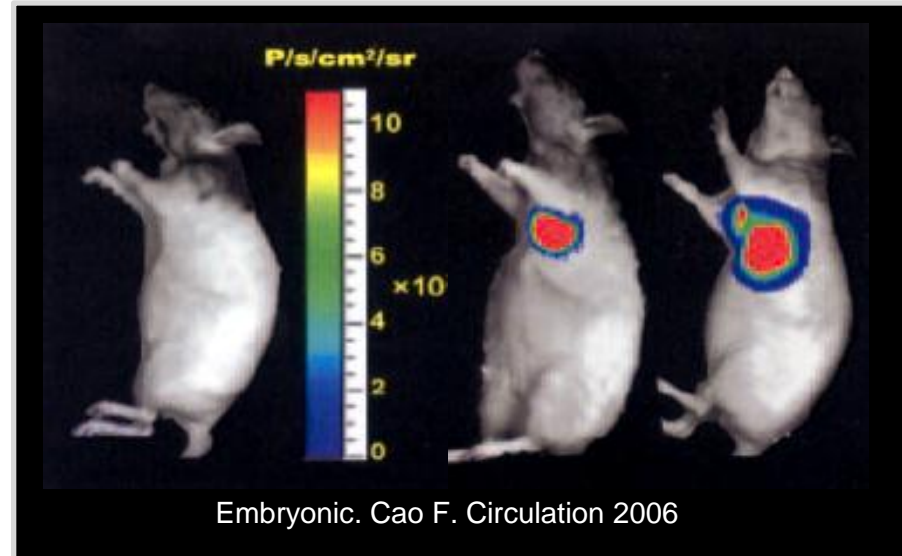
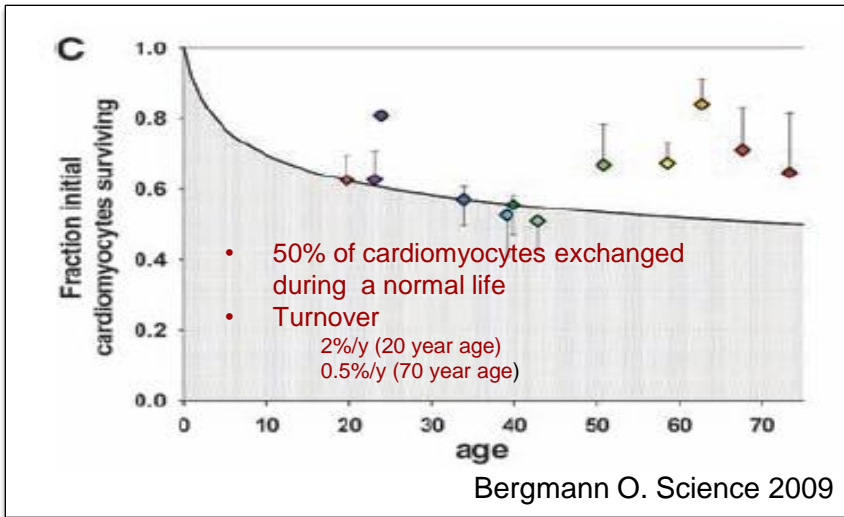


Terapia celular de Regeneración Cardíaca

CUESTIONES CLÍNICAS

1. ¿Existe la necesidad?
2. ¿Son convincentes los fundamentos biológicos y los datos preclínicos?
3. ¿Son prometedores los ensayos clínicos fase 1 y 2? ¿en qué subgrupos?
4. ¿Seguimos? ¿Con qué nuevos estudios?

Terapia de regeneración-reparación cardíaca ¿tiene fundamento? ¿funciona?





Stem cells for heart repair “In vivo” research (meta-analysis)

52 studies

- 34 RCTs
- 18 Cohorts

888 animals

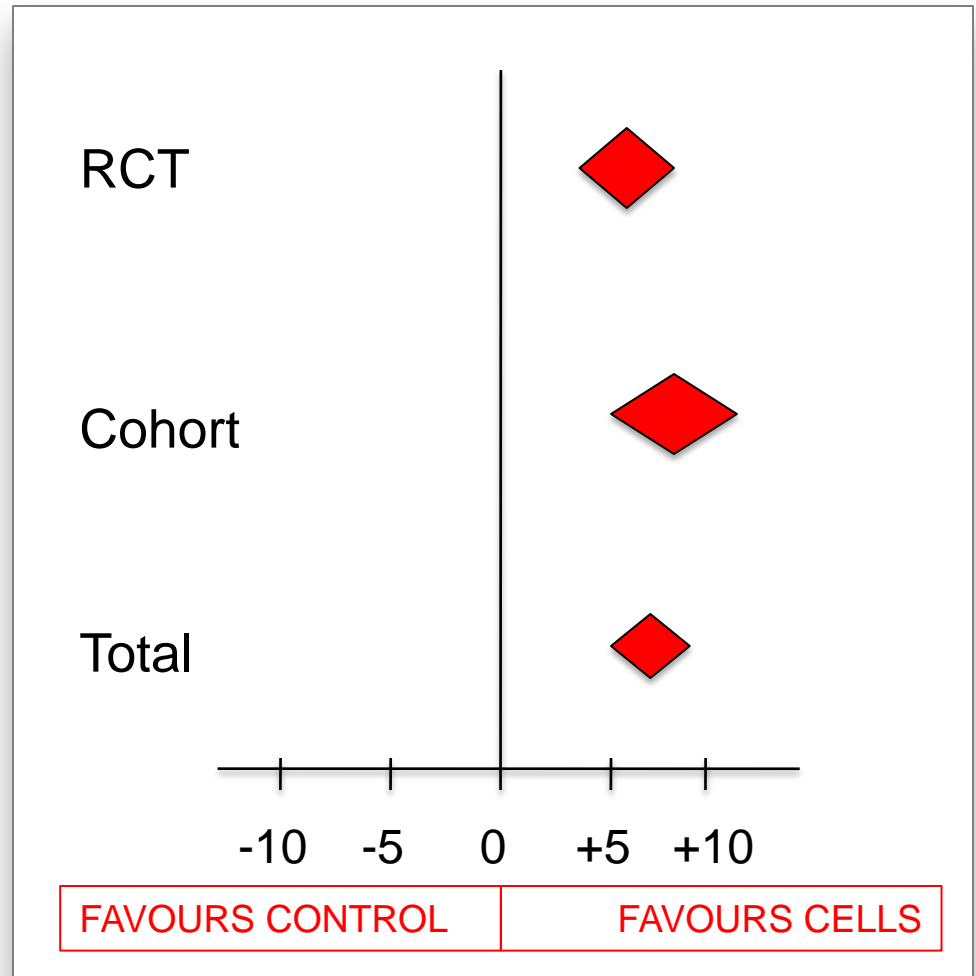
- pig, dog, sheep

Ischemic LV dysfunction

- Ischemia – reperfusion (23 trials)
- Chronic occlusion (28 trial)

Summary

- Safe
- Cells Improved LVEF (+7.5 %)
- Predictors:
number of cells ($>10^7$), type
(mesenchymal), location (LAD),
timing (>5 days)





Terapia celular de Regeneración Cardíaca

CUESTIONES CLÍNICAS

1. ¿Existe la necesidad?
2. ¿Son convincentes los fundamentos biológicos y los datos preclínicos?
3. ¿Son prometedores los ensayos clínicos fase 1 y 2? ¿en qué subgrupos?
4. ¿Seguimos? ¿Con qué nuevos estudios?



Stem cell therapy for ischemic heart disease

CLINICAL TRIALS

CELLS:

- Myoblasts
- Bone marrow-derived cells
- Adipose derived cells

SETTING:

- STEMI
- Chronic infarction with ischemia, LV dysfunction or both

DELIVERY:

- Surgical (CABG or ventricular assistance)
- Catheter-based (intracoronary, intramyocardial)



Stem cell therapy for ischemic heart disease

CLINICAL TRIALS

CELLS:

- Myoblasts
- Bone marrow-derived cells
- Adipose derived cells

SETTING:

- STEMI
- Chronic infarction with ischemia, LV dysfunction or both

DELIVERY:

- Surgical (CABG or ventricular assistance)
- Catheter-based (intracoronary, intramyocardial)

CLINICAL TRIALS

CELLS:

- Myoblasts
- Bone marrow-derived cells
- Adipose derived cells

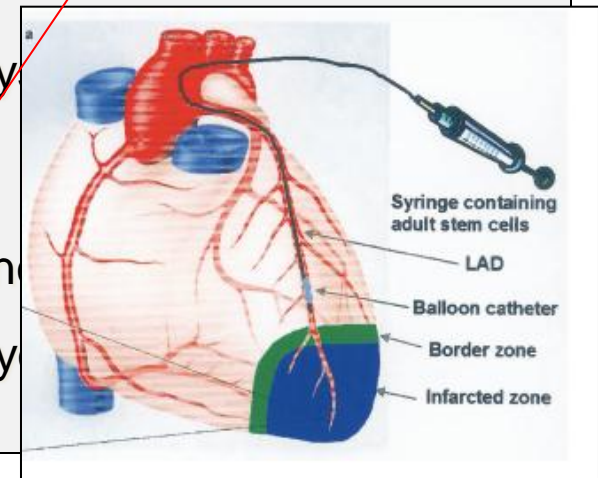
SETTING:

- STEMI
- Chronic infarction with ischemia, LV dysfunction

DELIVERY:

- Surgical (CABG or ventricular assistant)
- Catheter-based (intracoronary, intramyocardial)

Results from phase 1 & 2 clinical trials available



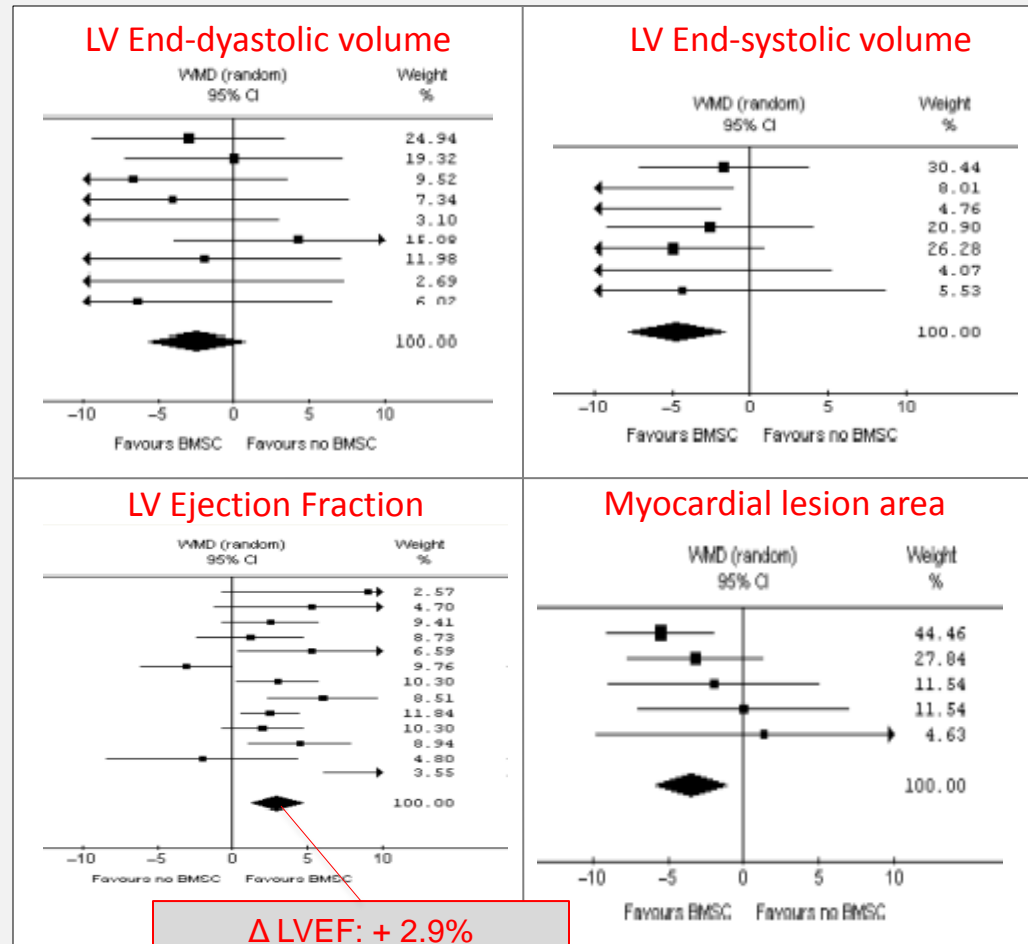


Autologous BMSCs to treat STEMI

PROMISING?

- BMSCs vs standard Tx or placebo in RCTs
- High heterogeneity (product, dose, timing)
- No increase in mortality and morbidity (re-MI, arrhythmias, restenosis, readmission, TVR, cancer)
- Trend toward better clinical outcomes with BMSCs
- Significant improvement in LV outcomes
- Predictors: LV function, cell dose, cell health, timing

13 RCTs – 14 comparisons – N = 811



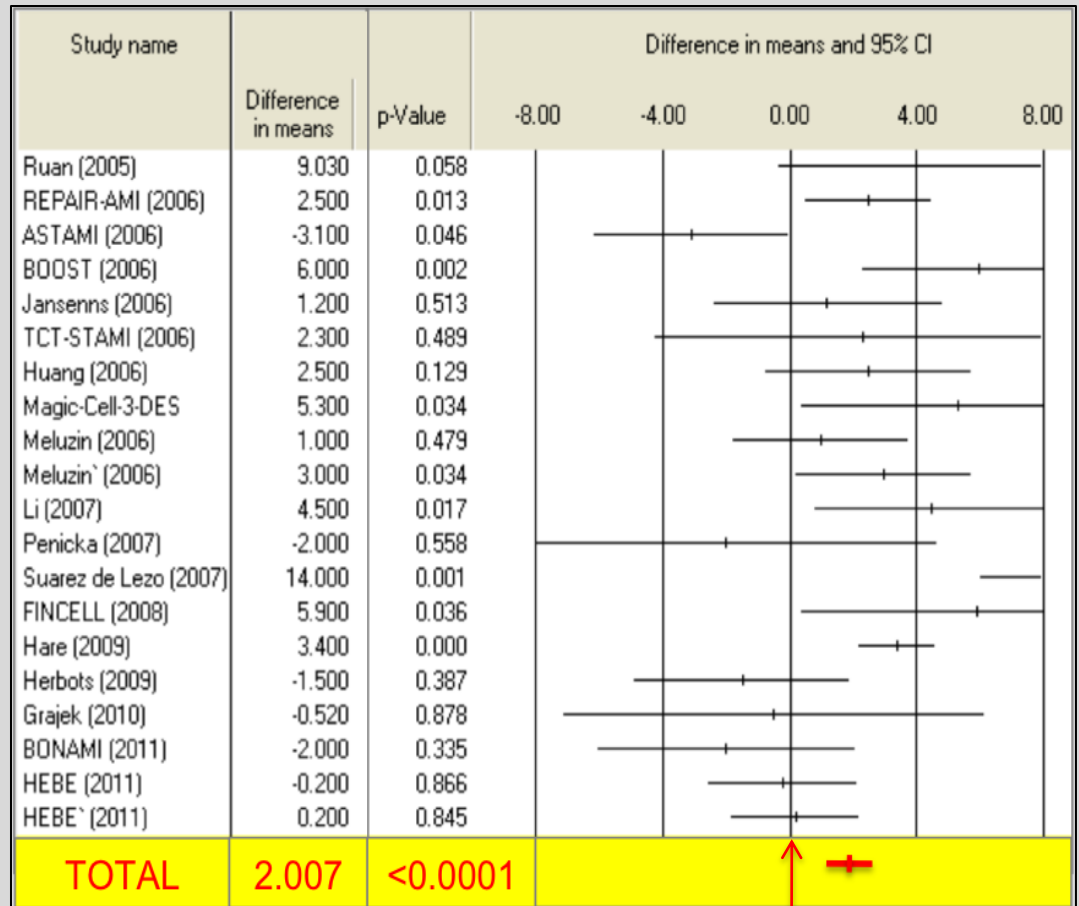
Δ LVEF: + 2.9%
(95% CI 1.2-4.7; p=0.0007)



Autologous BMSCs to treat STEMI PROMISING?

- BMSCs vs standard Tx or placebo in RCTs
- High heterogeneity (product, dose, timing)
- No increase in mortality and morbidity (re-MI, arrhythmias, restenosis, readmission, TVR, cancer)
- Trend toward better clinical outcomes with BMSCs
- Significant improvement in LV outcome
- Predictors: LV function, cell dose, cell health, timing

18 RCTs – 20 Comparisons – N = 1161



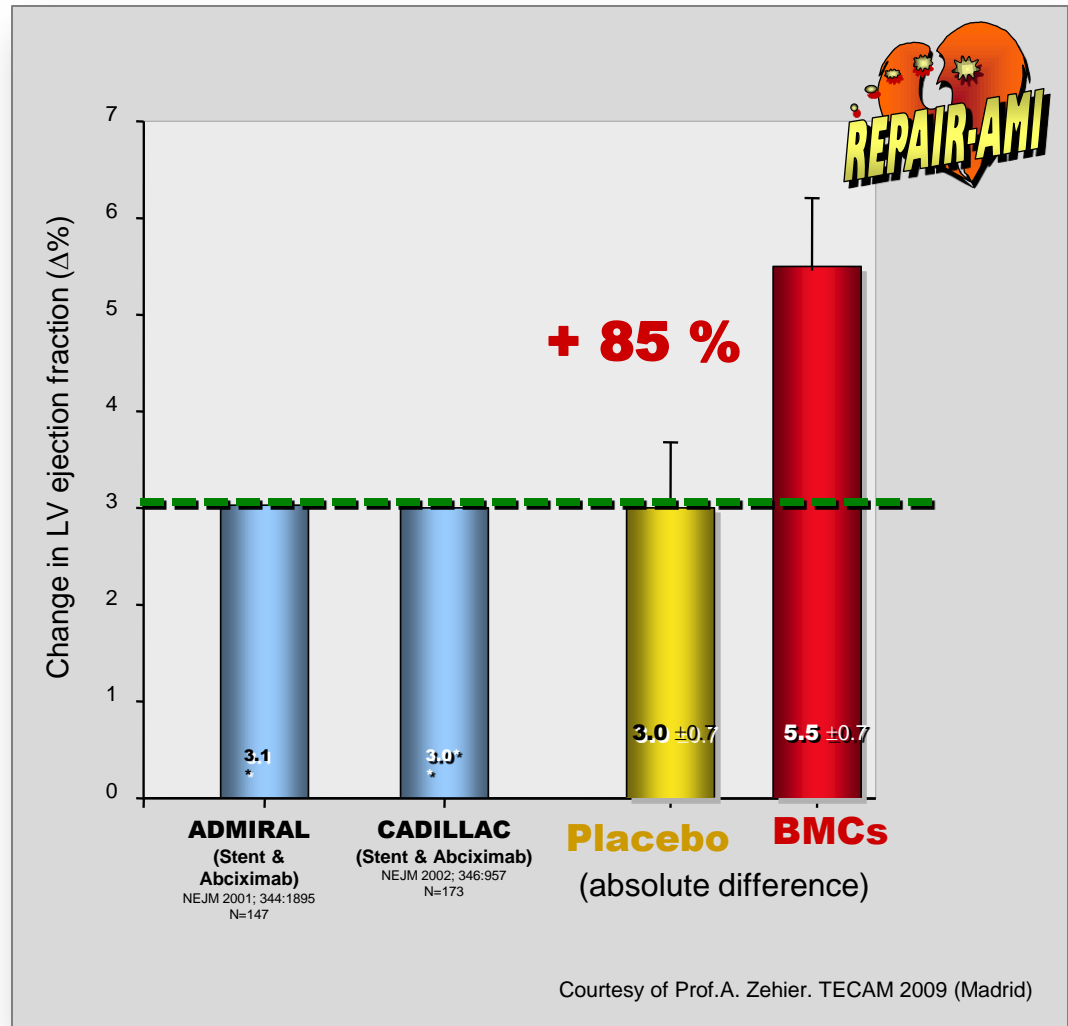
FAVOURS CONTROL | **FAVOURS CELLS**



Autologous BMSCs to treat STEMI

PROMISING?

- BMSCs vs standard Tx or placebo in RCTs
- High heterogeneity (product, dose, timing)
- No increase in mortality and morbidity (re-MI, arrhythmias, restenosis, readmission, TVR, cancer)
- Trend toward better clinical outcomes with BMSCs
- Significant improvement in LV outcome
- Predictors: LV function, cell dose, cell health, timing





The BAMl trial

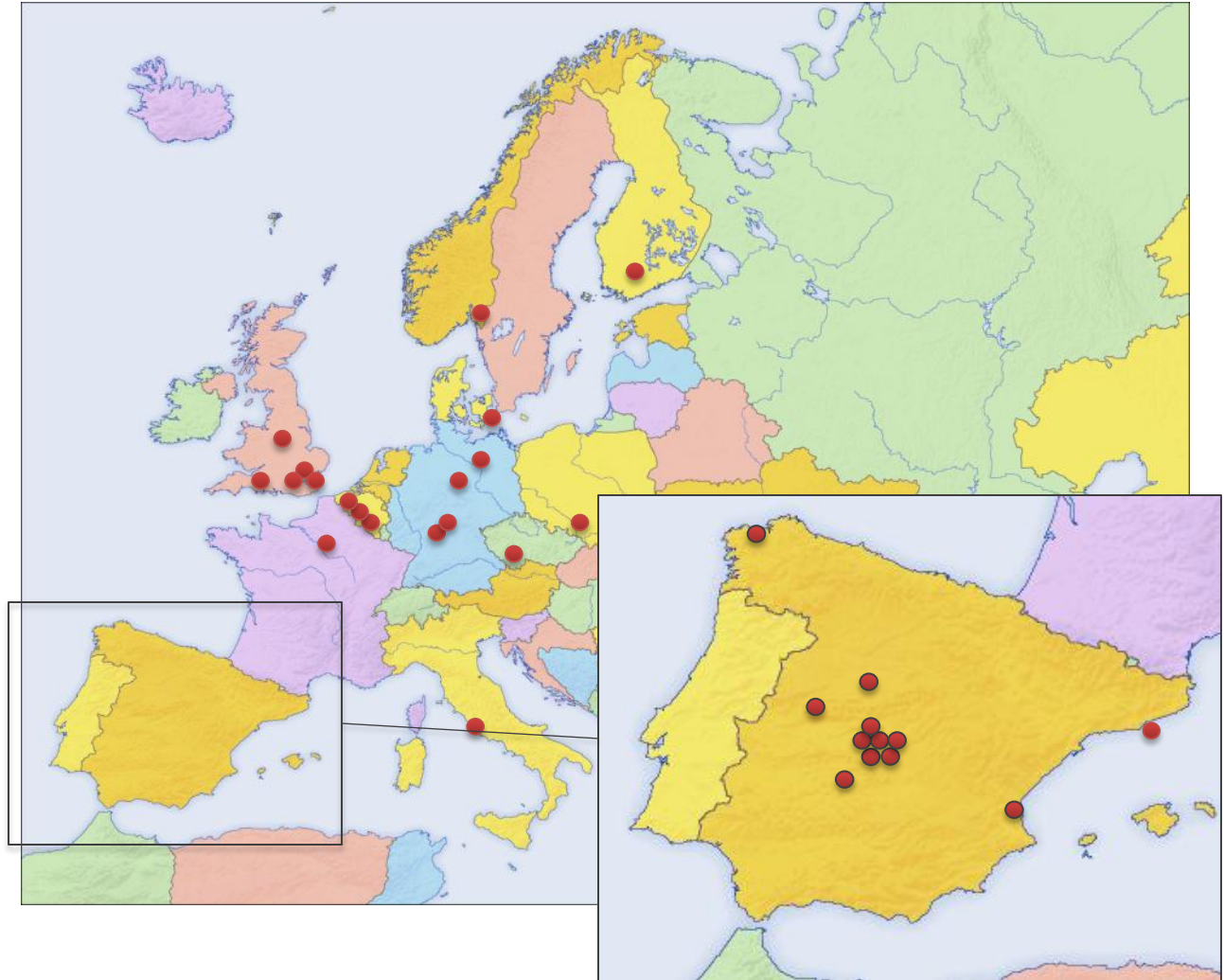
Intracoronary BMNCc on all causes mortality
in acute Myocardial Infarction (N = 3000 pts)

Funded
by the EU*:

11 Countries

$6 \times 10^6 \text{ €}$

*Regenerative medicine
clinical trials.
FP7-HEALTH-2011



CLINICAL TRIALS

CELLS:

- Myoblasts

Phase 1-2
Clinical trials

- Bone marrow-derived cells
- Adipose derived cells

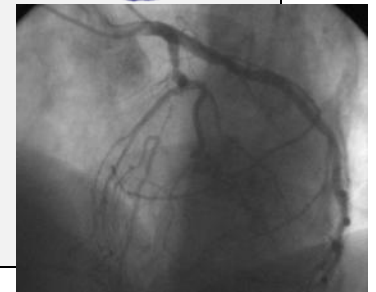
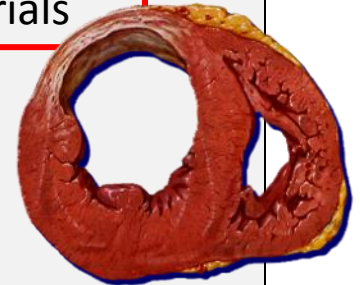
SETTING:

- STEMI
- Chronic ischemia or LV dysfunction

Phase 1-2
clinical trials

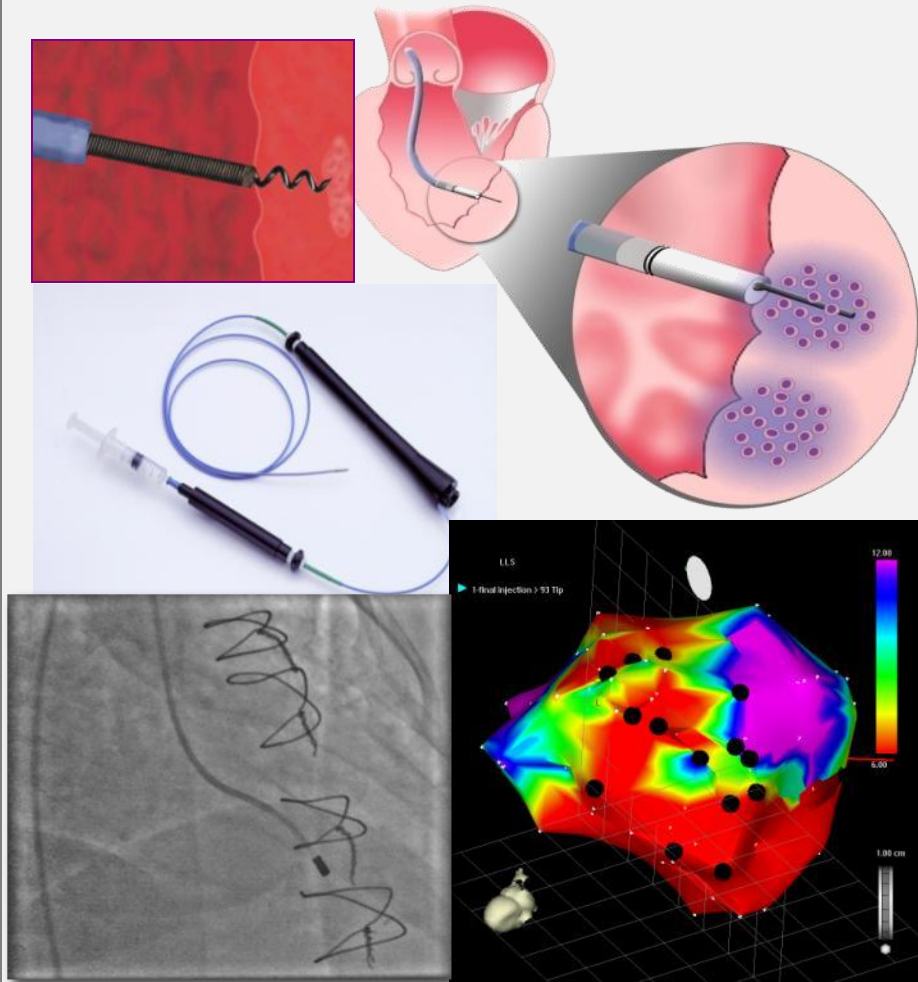
DELIVERY:

- Surgical (CABG or ventricular assistance)
- Catheter-based (intracoronary, intramyocardial)

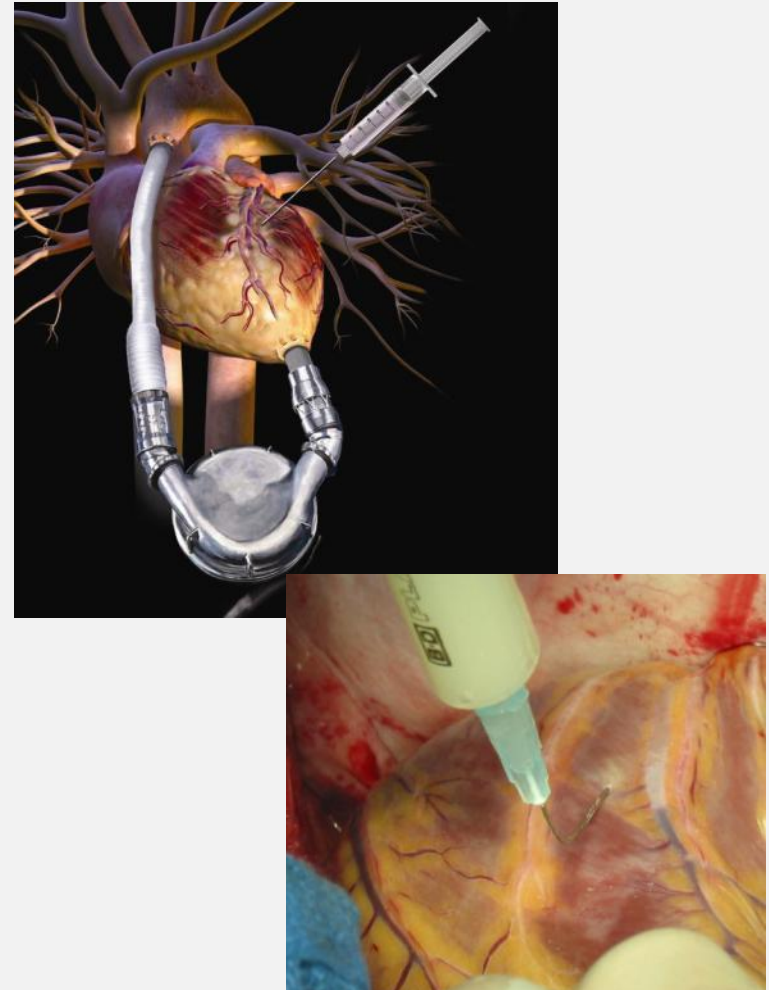


Stem Cell Delivery Intramyocardial

Transendocardial (catheter)



Transepicaldical (surgical)





Stem cell therapy for Chronic Ischemia - Infarction

Trial	N	Cell type	Delivery	Primary endpoint	Result
MAGIC	97	SM	Transepi	LVEF	V. Arrhythmias +/+++
Dib	23	SM	Transendo	LVEF and viability	V. Arrhythmias -/+++
Losordo	24	CD34 ⁺	Transendo	Angina	Safe +/+++
PROTECT-CAD	28	BMMC	Transendo	Angina	Safe +/+++
Van Ramshorst	50	BMMC	Transendo	Angina & Perfusion	Safe +/+++
C-CURE 2	45	Cardiopoietic BMCs	Transendo	Angina & LV function	Safe ++/+++
STAR	395	BMMC	Intracoron	HF & LV Function	Safe ++/+++
PRECISE	27	ADRCs	Transendo	Angina & LV function and perfusion	Safe ++/+++



THE PRECISE TRIAL

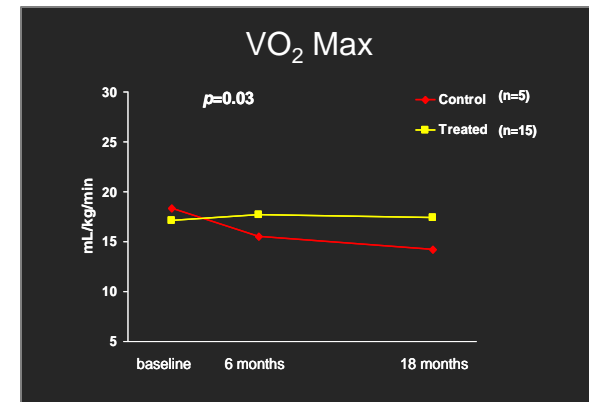
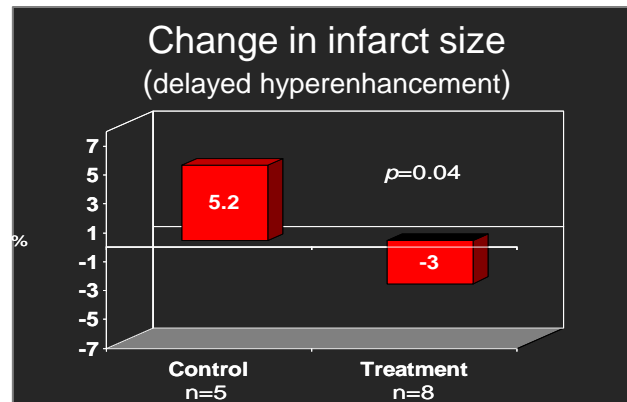
18-month Results (n=27)

Safety and feasibility of adipose derived fresh cells vs placebo in 27 class 3-4 no option pts

Double blinded. FU at 18 months and 3 years

Results:

- Feasible & safe
- No differences in LV outcomes or reversibility
- Less angina
- Higher exercise capacity
- Better evolution of infarct size and Peak VO₂



Terapia de regeneración cardíaca ¿utilidad clínica?

Muchos territorios sin explorar

Tx de BMCs superior a terapia estándar en la prevención del remodelado adverso postinfarto

Efecto favorable en isquemia crónica (angina, función VI)

Resultados pobres o nulos en presencia de desestructuración extensa grave sin viabilidad (IC terminal o preterminal)

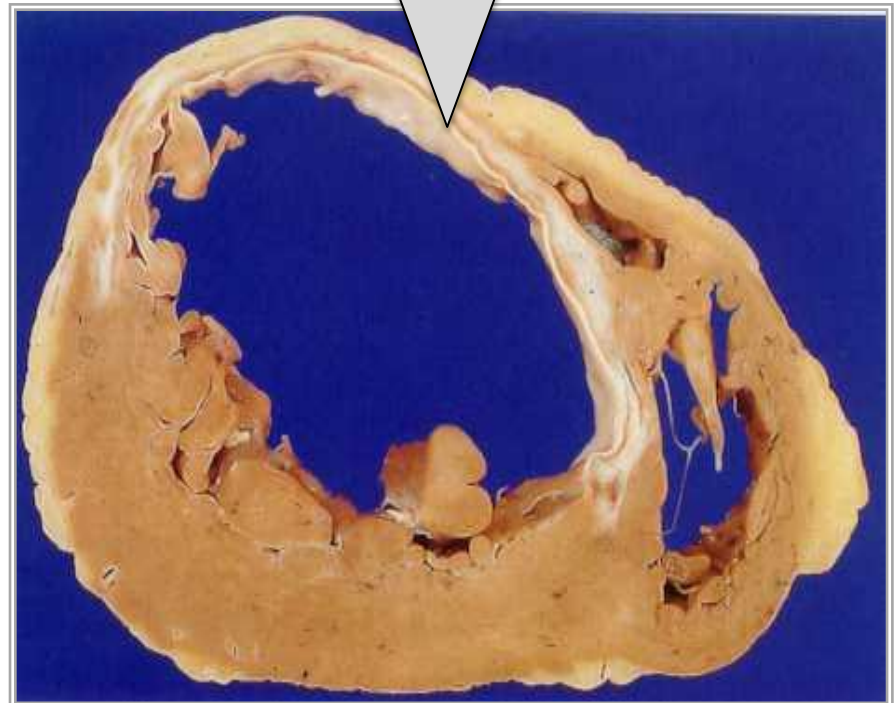
Material a sustituir:

>1000 millones de cardiomiocitos

Más:

Otras células

Bioestructura 3D de alimentación y soporte





Terapia celular de Regeneración Cardíaca

CUESTIONES CLÍNICAS

1. ¿Existe la necesidad?
2. ¿Son convincentes los fundamentos biológicos y los datos preclínicos?
3. ¿Son prometedores los ensayos clínicos fase 1 y 2? ¿en qué subgrupos?
4. ¿Seguimos? ¿Con qué nuevos estudios?

Terapia de regeneración cardíaca ¿utilidad clínica?

Muchos territorios sin explorar

Tx de BMCs superior a terapia estándar en la prevención del remodelado adverso postinfarto

Efecto favorable en isquemia crónica (angina, función VI)

Resultados pobres o nulos en presencia de desestructuración extensa grave sin viabilidad (IC terminal o preterminal)

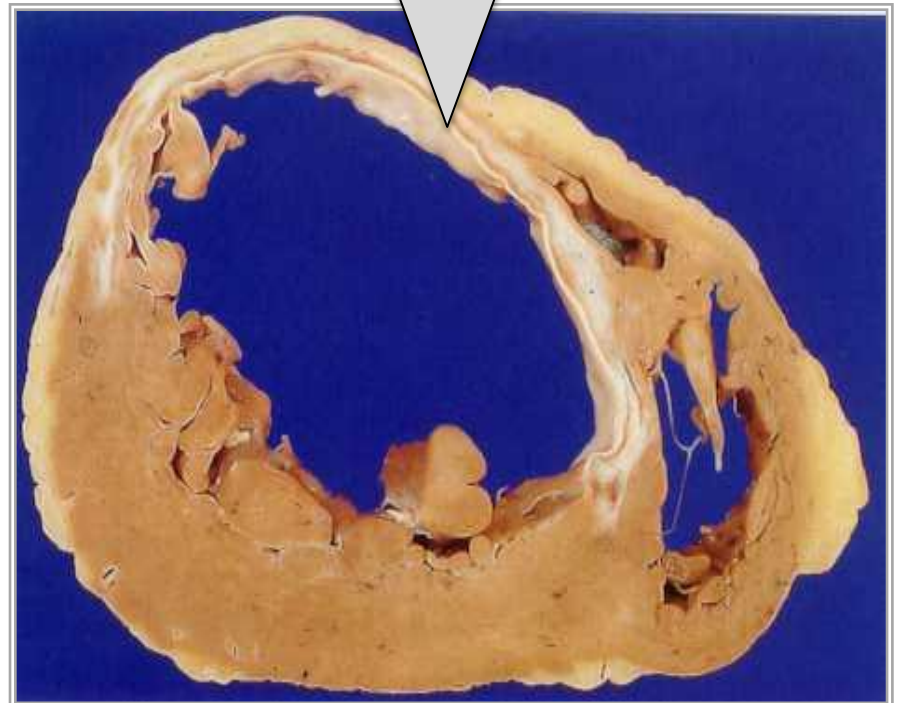
Material a sustituir:

>1000 millones de cardiomiocitos

Más:

Otras células

Bioestructura 3D de alimentación y soporte



Terapia de regeneración cardíaca ¿utilidad clínica?

Muchos territorios sin explorar

Tx de BMCs superior a terapia estándar en la prevención del remodelado adverso postinfarto

Efecto favorable en isquemia crónica (angina, función VI)

Resultados pobres o nulos en presencia de desestructuración extensa grave sin viabilidad (IC terminal o preterminal)

Material a sustituir:

>1000 millones de cardiomiocitos

Más:

Otras células

Bioestructura 3D de alimentación y soporte





Terapia de regeneración cardíaca ¿utilidad clínica?

Muchos territorios sin explorar

Tx de BMCs superior a terapia estándar en la prevención del remodelado adverso postinfarto

Efecto favorable en isquemia crónica (angina, función VI)

Resultados pobres o nulos en presencia de desestructuración extensa grave sin viabilidad (IC terminal o preterminal)

Material a sustituir:

>1000 millones de cardiomiocitos

Más:

Otras células

Bioestructura 3D de alimentación y soporte

¿Papel terapia celular?

¿alternativa al trasplante?

Células con mayor plasticidad (potencia regenerativa)

Estructuras 3D biocompatibles de soporte (trasplantables)



The revolution of iPSCs (Induced pluripotent stem cells)

Science. 2007

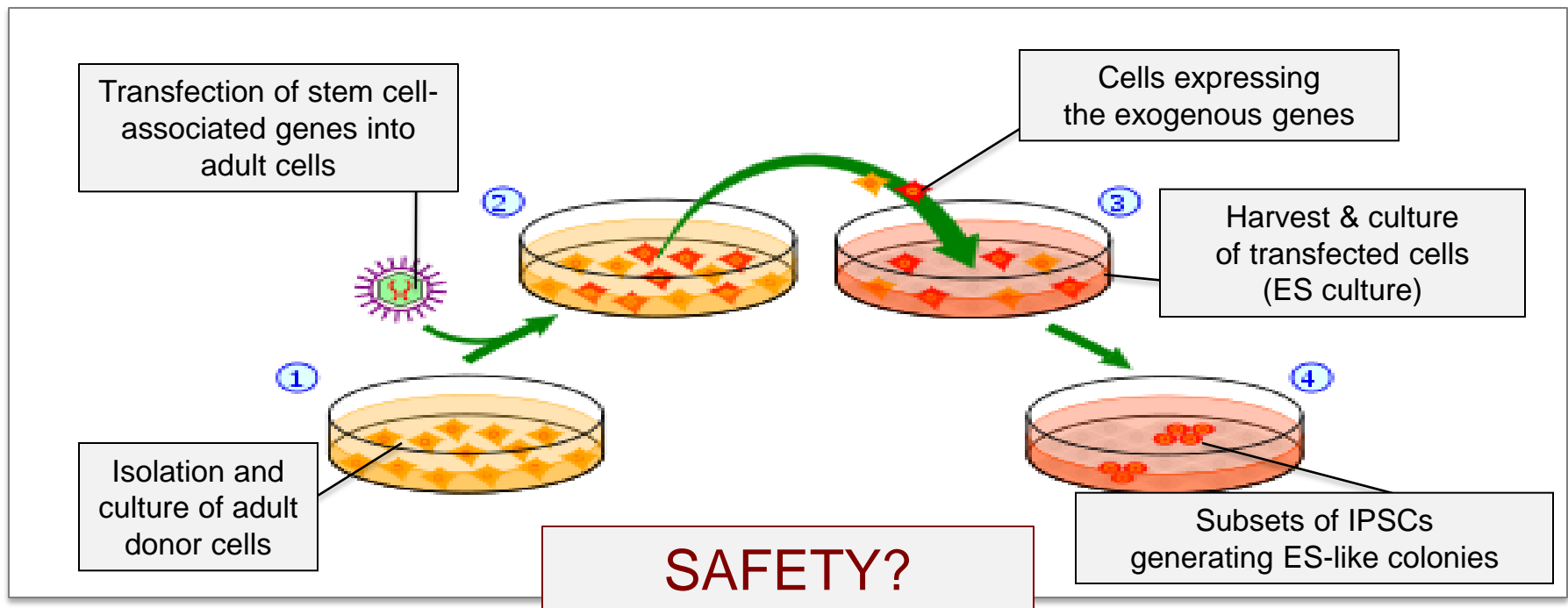
Cell. 2007

Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells

Junying Yu,^{1,2*} Maxim A. Vodyanik,² Kim Smuga-Otto,^{1,2} Jessica Antosiewicz-Bourget,^{1,2}
Jennifer L. Frane,¹ Shulan Tian,³ Jeff Nie,³ Gudrun A. Jonsdottir,³ Victor Ruotti,³
Ron Stewart,³ Igor I. Slukvin,^{2,4} James A. Thomson^{1,2,5*}

Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi,¹ Koji Tanabe,¹ Mari Ohnuki,¹ Megumi Narita,^{1,2} Tomoko Ichisaka,^{1,2} Kiichiro Tomoda,³
and Shinya Yamanaka^{1,2,3,4,*}



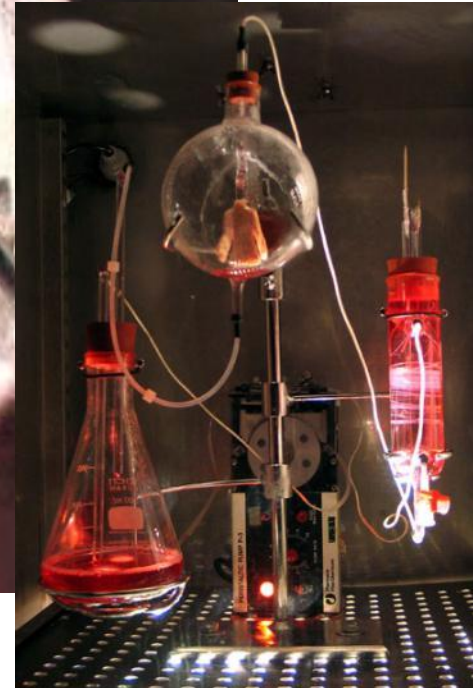
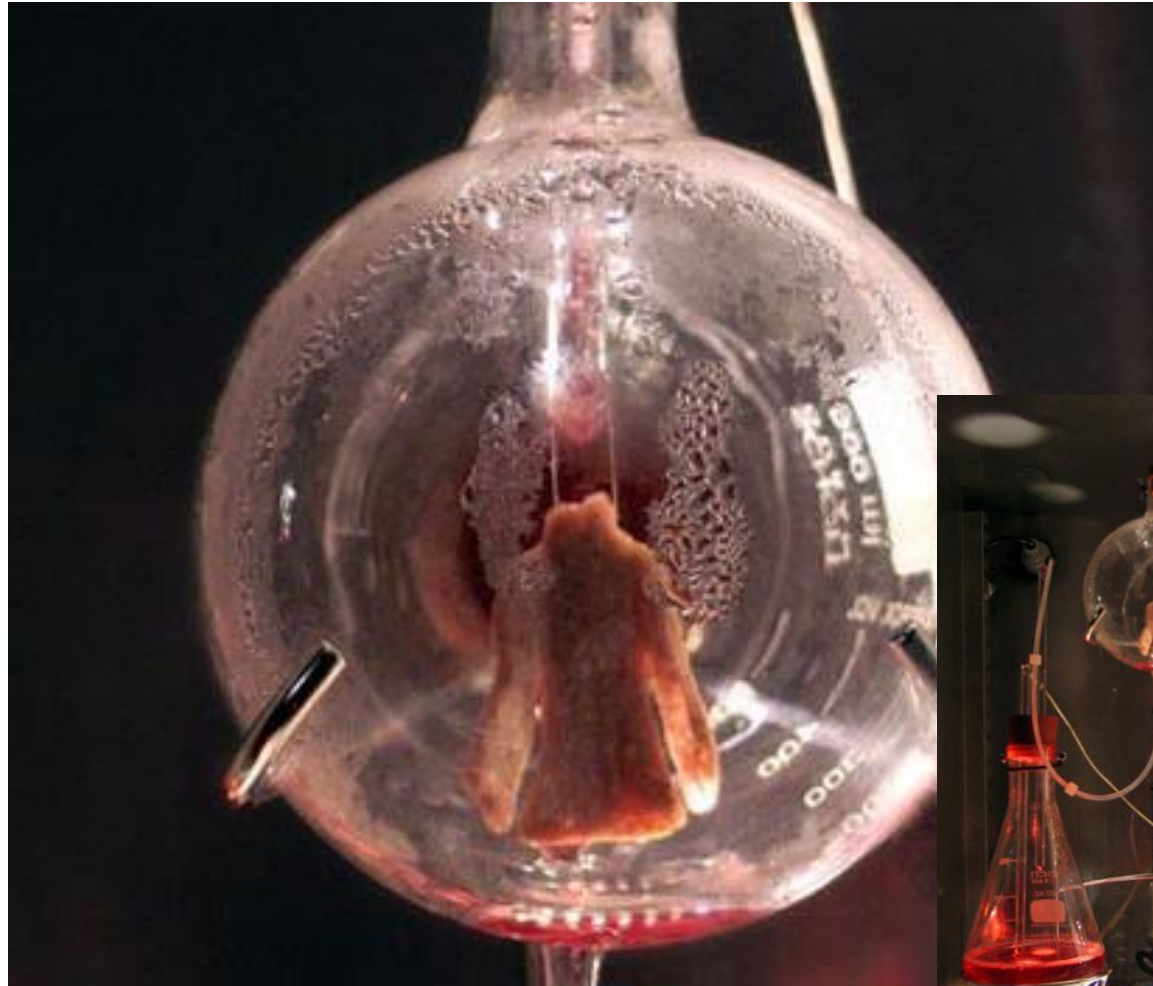


The revolution of tissue engineering

The case of
“victimless
leather”

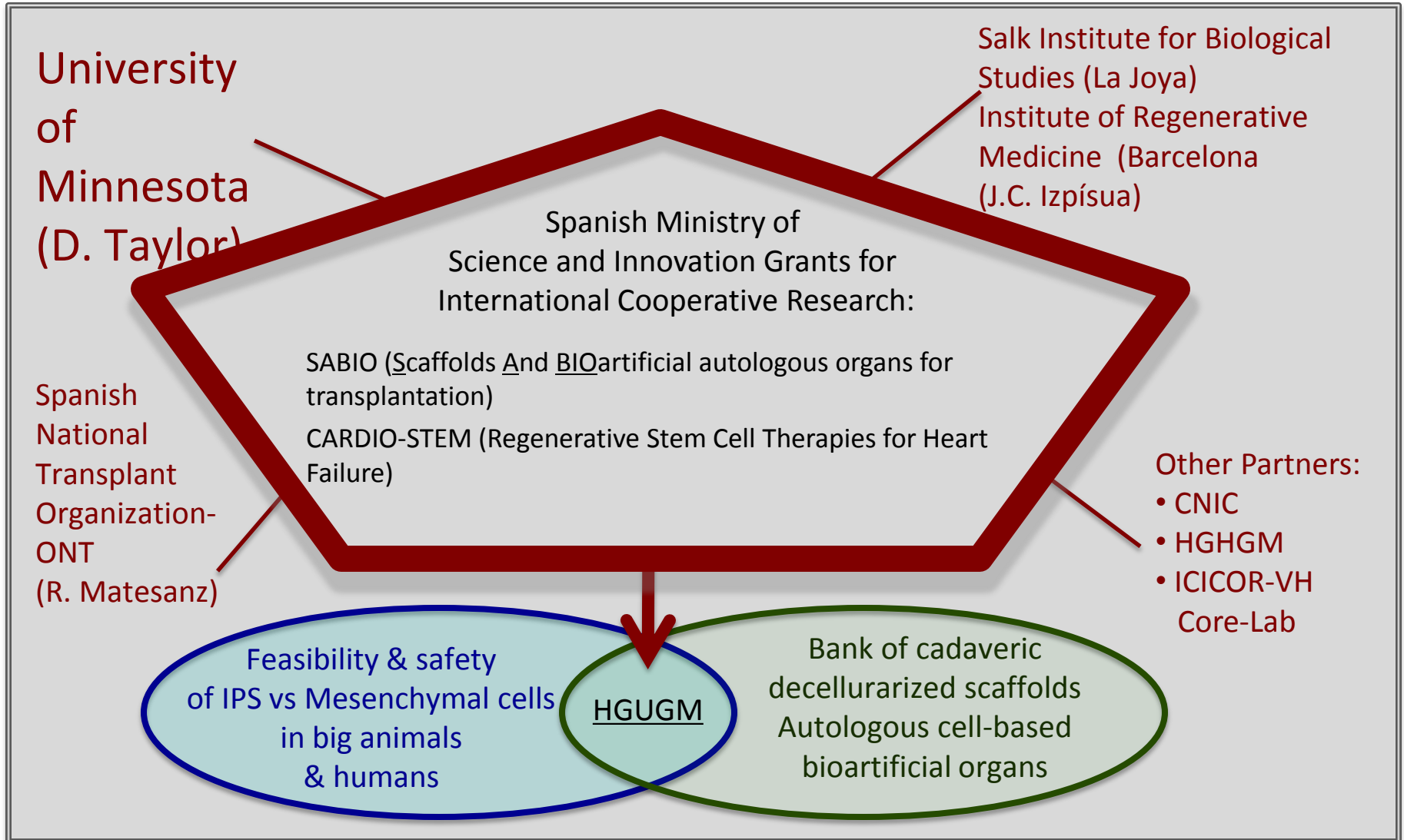
Why not
a heart?

Or a part?



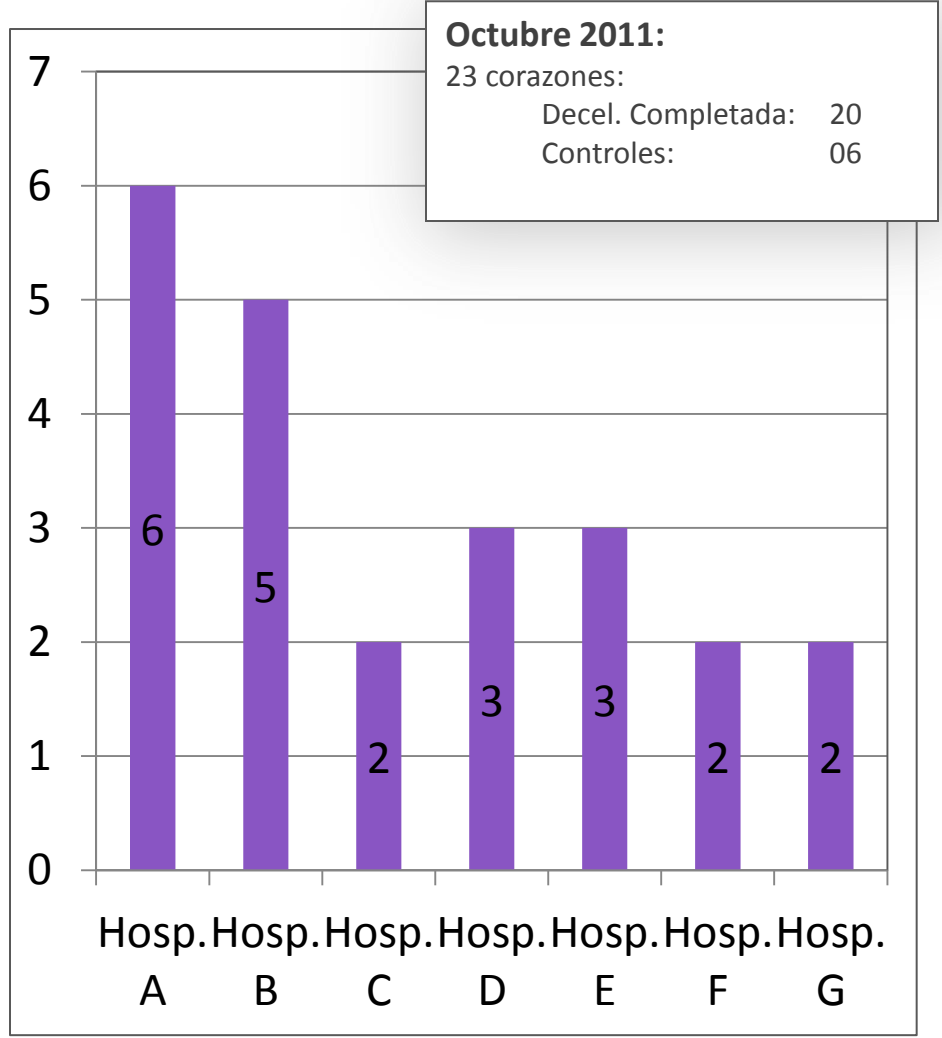
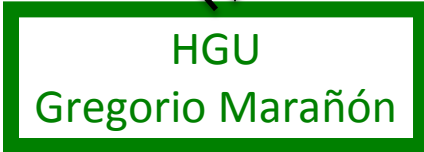
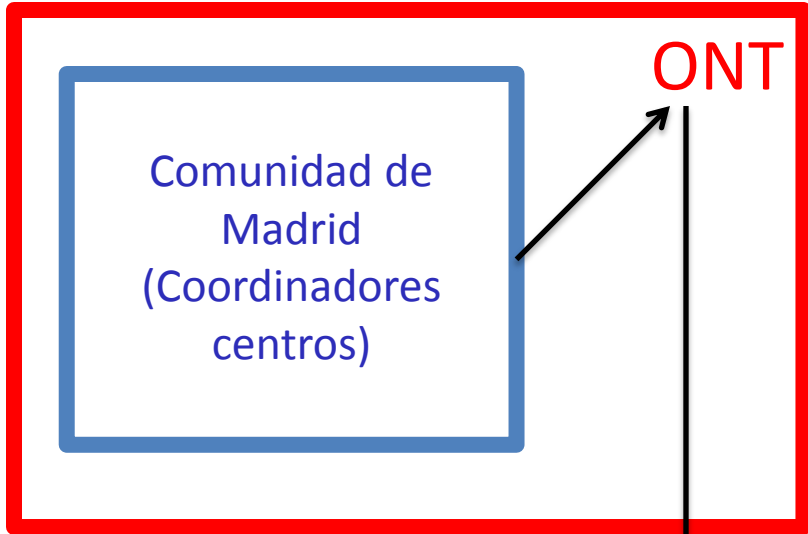


Answers for end-stage heart failure Plasticity & Bio-artificial heart



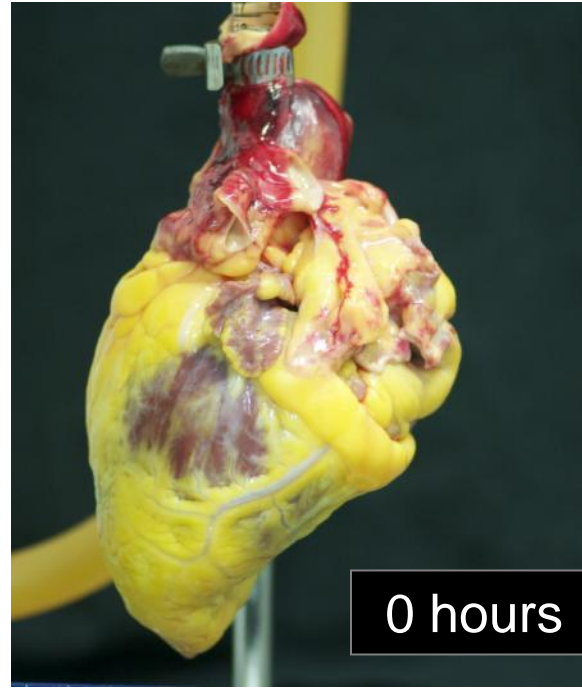
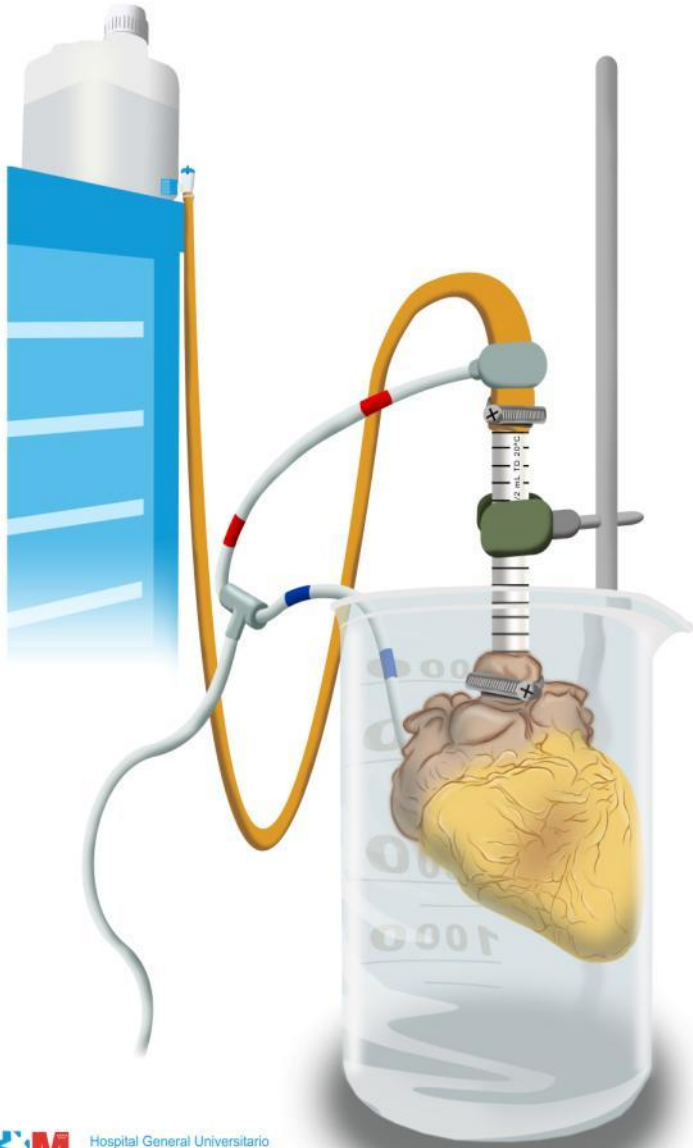


Scaffolds And Bioartificial Organs for Transplantation (SABIO) MARCO – ACTIVIDAD

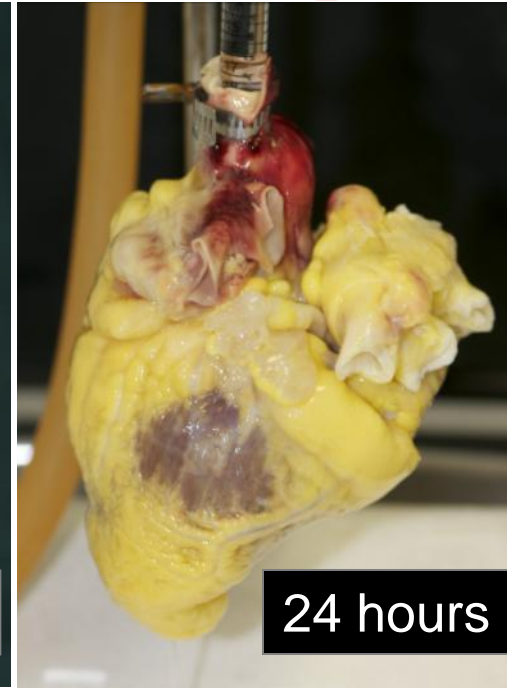




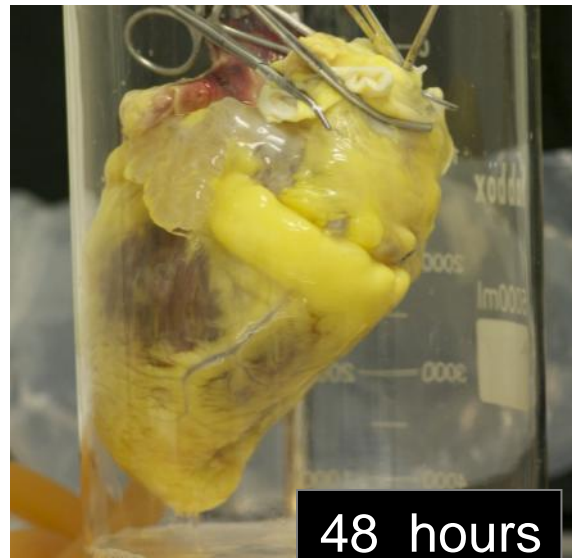
Human Heart Decell



0 hours



24 hours



48 hours

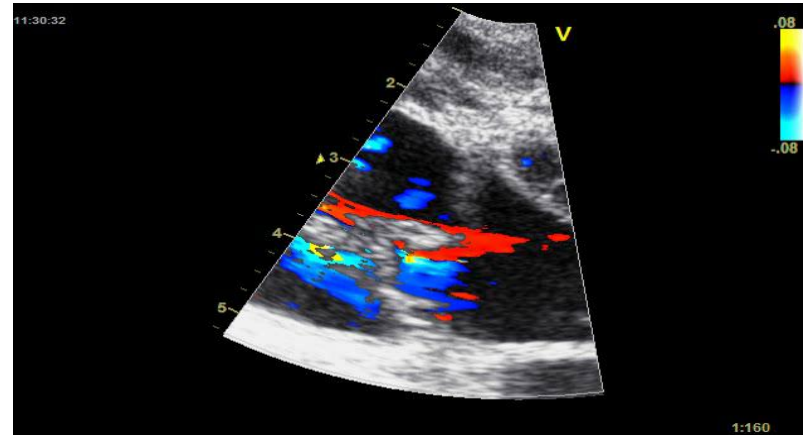


72 hours

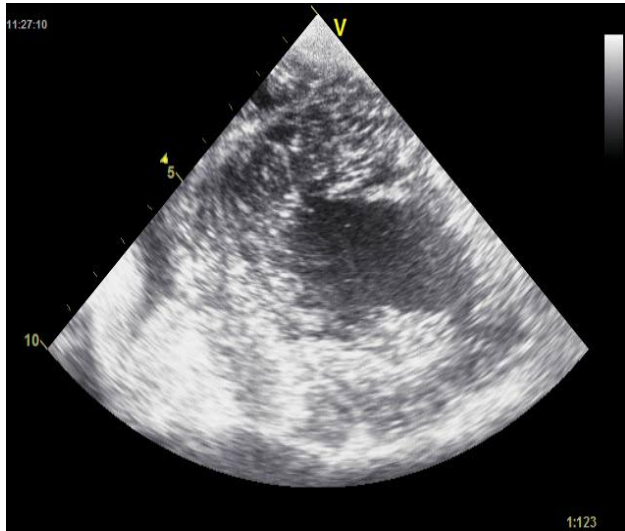
ILUSTRACION Y DISEÑO: UNIDAD DE FOTOGRAFIA H.G.U.M.



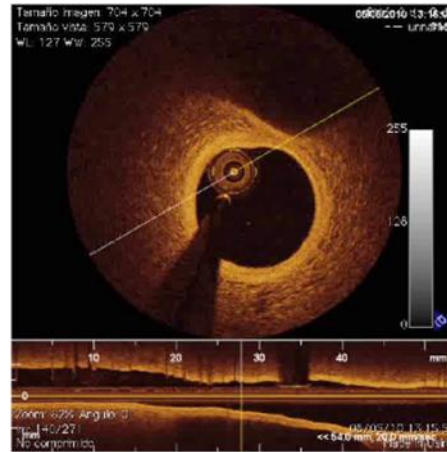
Human Heart Decell



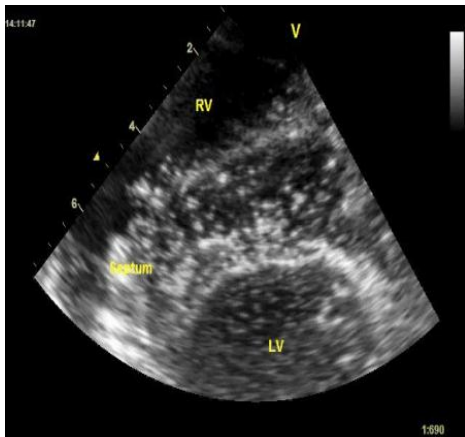
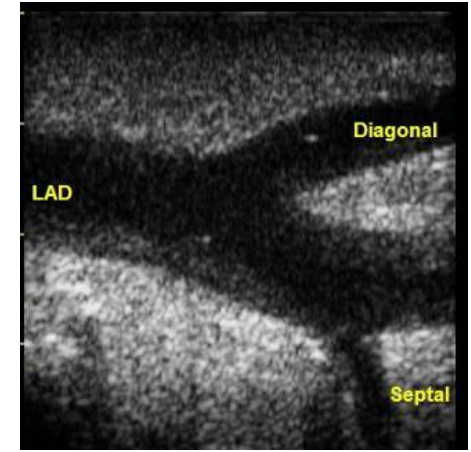
Human Heart Decell



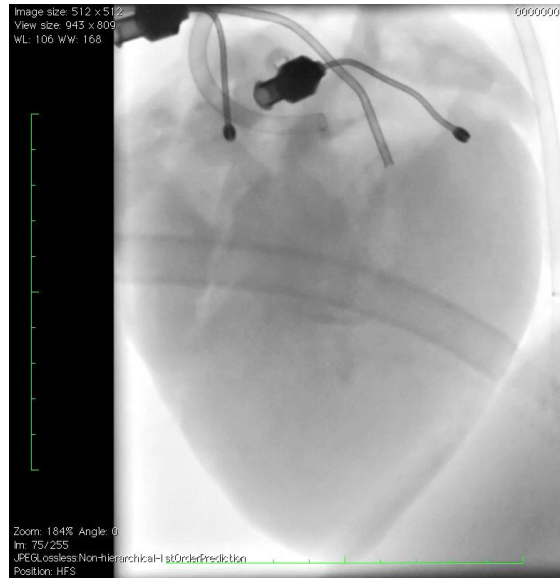
Orientación fibras



Macrocirculación



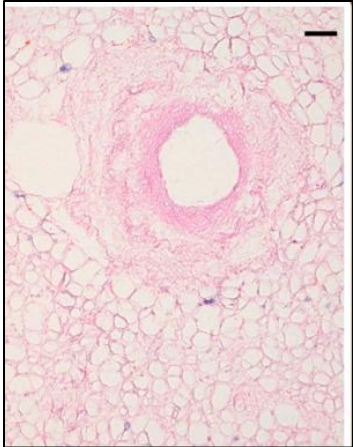
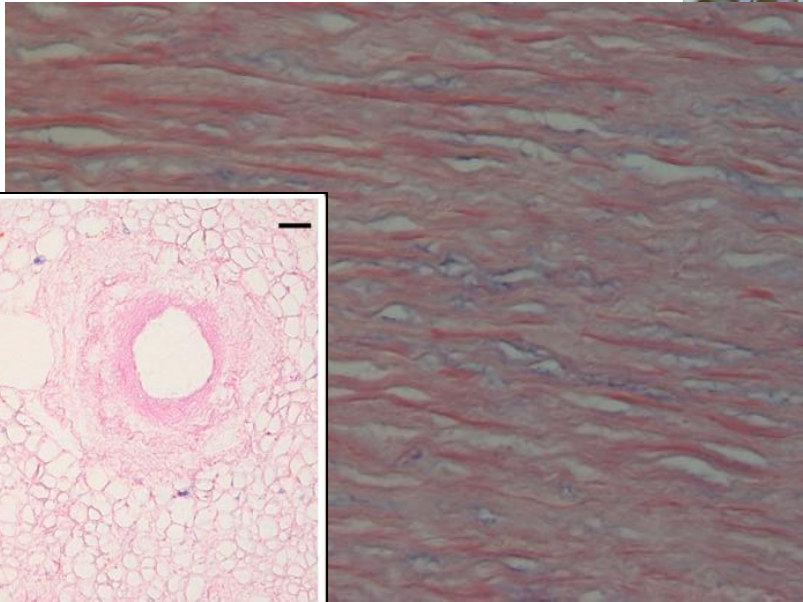
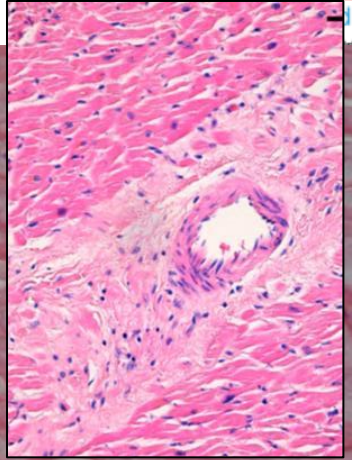
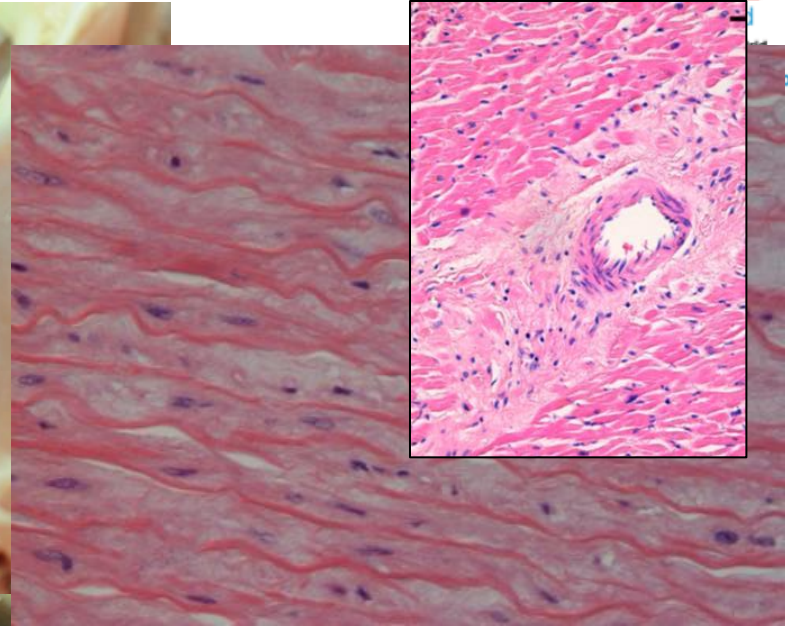
Microcirculación



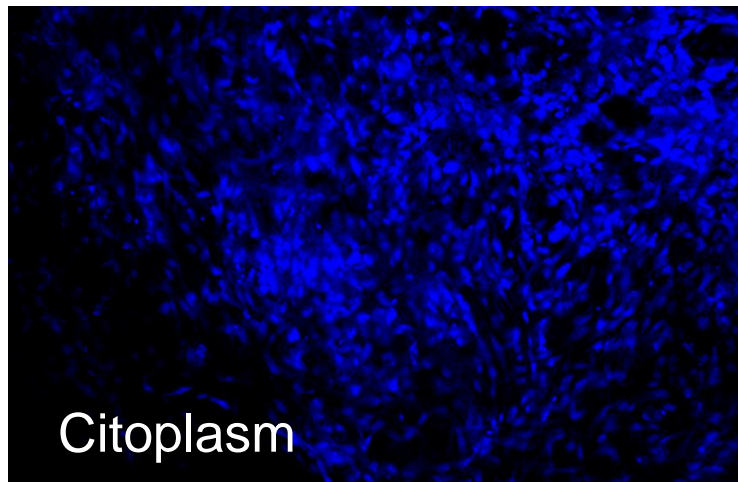
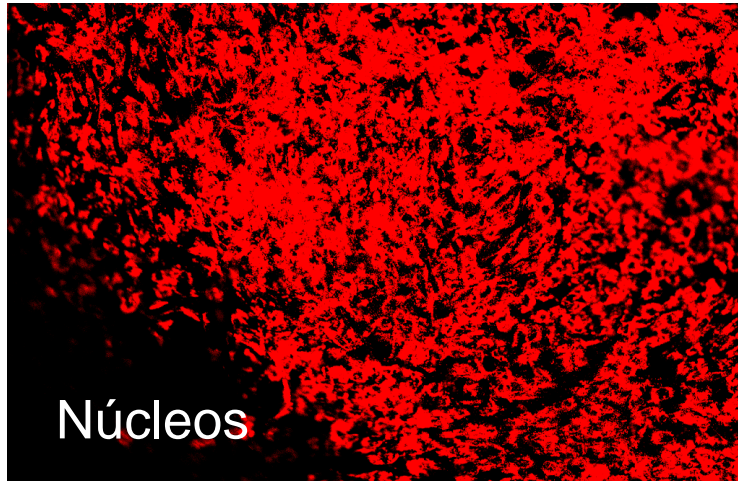
Corazón porcino intacto



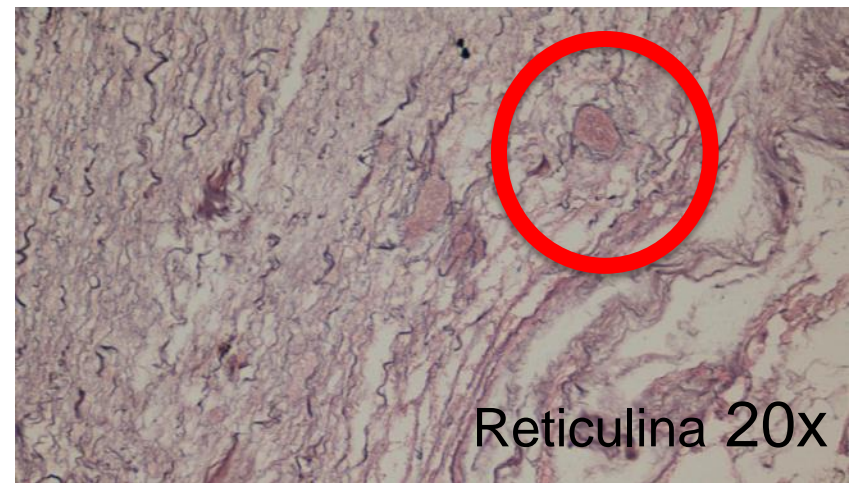
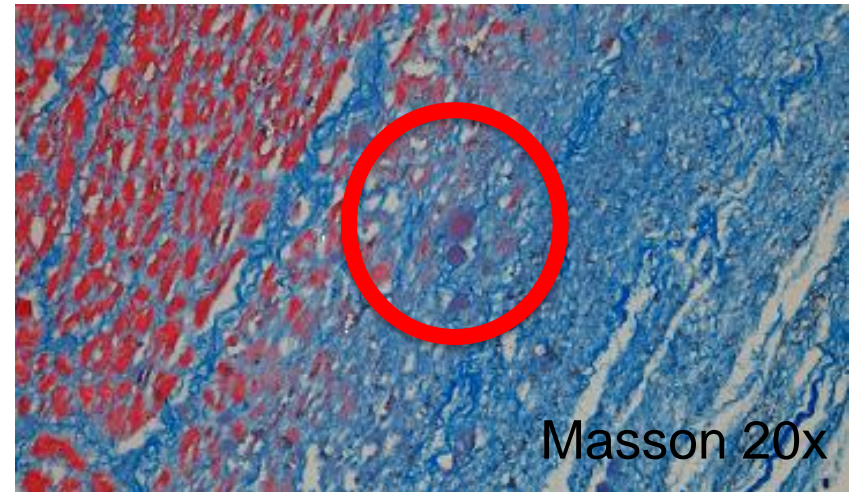
Matriz humana decelularizada



Scaffolds And Bioartificial Organs for Transplantation (SABIO) – Biocompatibilidad



Cultivo de células mesenquimales
sobre matriz cardiaca humana (7 días)

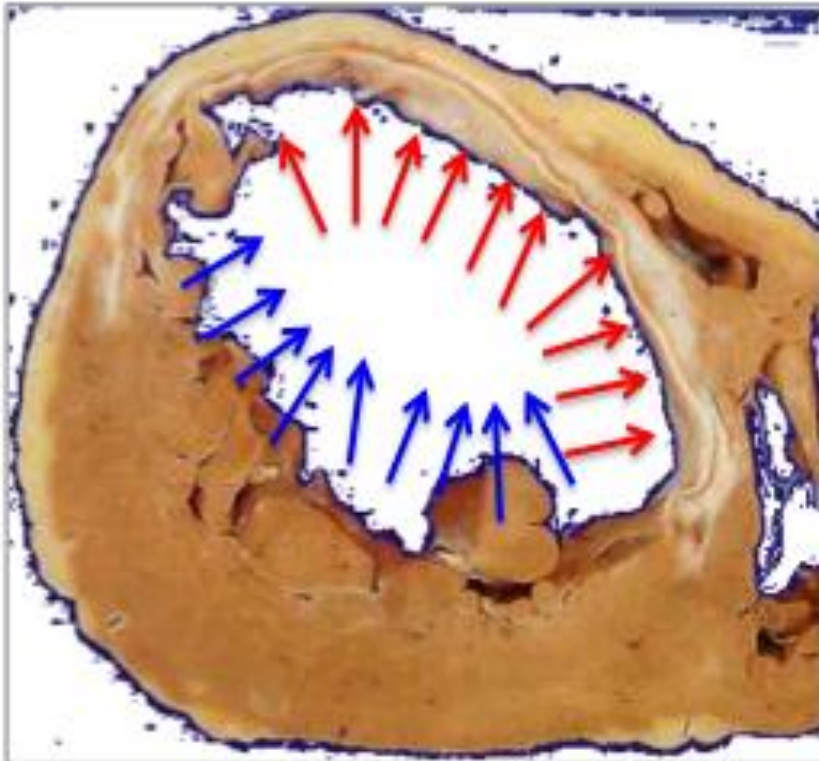


Cultivo de cardiomiocitos (H9c2)
sobre matriz cardiaca humana (7 días)

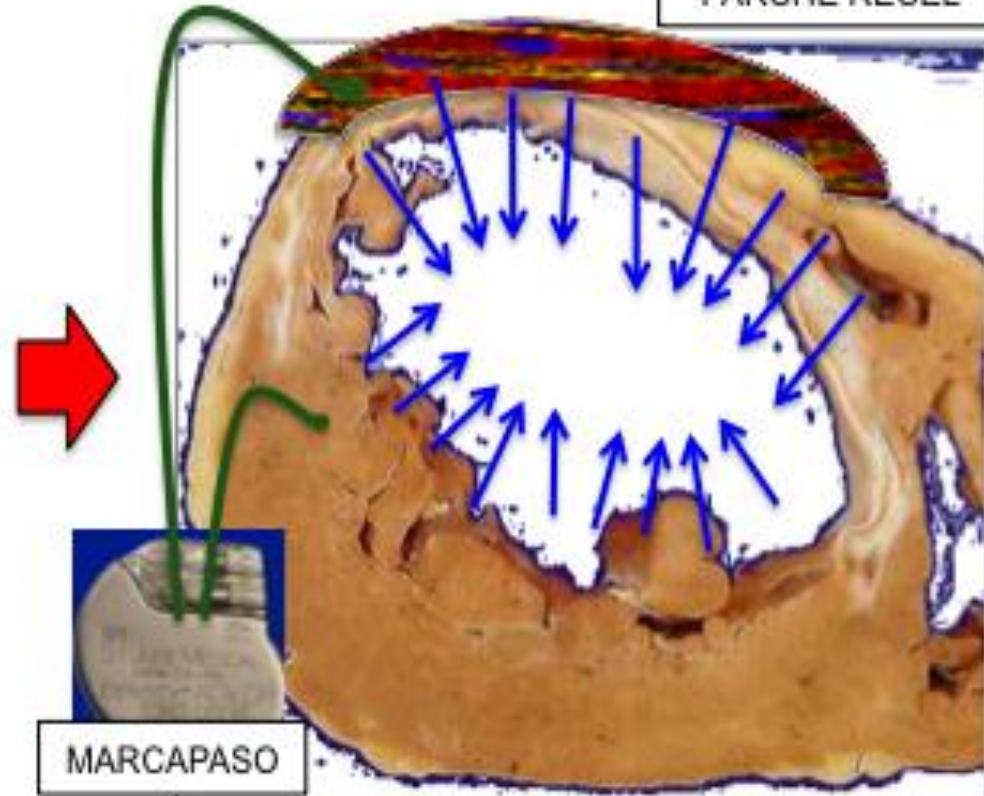
Scaffolds And Bioartificial Organs for Transplantation (SABIO)

¿parche recelularizado contráctil?

DISFUNCIÓN POR ACINESIA Y EXPANSIÓN POSTINFARTO



PARCHE RECEL



MARCAPASO



CONCLUSIONES

- La biología y datos preclínicos apoyan el concepto de regeneración-reparación cardíaca basada en la utilización de células madres.
- Su uso clínico es factible y seguro. En la fase aguda previenen la disfunción VI postinfarto. Su efecto en la disfunción crónica es modesto (viabilidad). Las células disponibles no juegan ningún papel en presencia de transformación cicatricial y desestructuración extensa.
- La aplicación conjunta de células con alta plasticidad y técnicas de ingeniería tisular será la solución de este problema
- La decelularización del corazón humano es factible, permitiendo una preservación completa de su estructura macro y microscópica, con conductos vasculares perfundibles y válvulas morfológica y funcionalmente intactas. Estos hallazgos abren el camino de la ingeniería de órganos humanos complejos (estructuras bioartificiales 3D trasplantables)





¡GRACIAS!

University of Minnesota

Stefan Kren

Doris Taylor

ONT

Gregorio Garrido

Rafael Matesanz

Otros hospitales de Madrid

DONATES Y FAMILIARES

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Emilio Álvarez (Pathology)

Alicia Barrio (Cardiology)

Javier Bermejo (Cardiology)

Edgar Cortina (Plastic Surgery)

Salvatore Costanza (Cardiac Surgery)

Julio García (Pathology)

Jaime Elizaga (Cardiology)

José Luis Escalante (Transplant Coordinator)

Francisco Fdez-Aviles (Cardiology)

Francisco Cañizo (Experimental Department)

M^a Eugenia Fernández-Santos (GMP Facilities)

José Lasso (Plastic Surgery)

M^a José Lorenzo (Cardiology)

Ángel Pinto (Cardiac Surgery)

Luis Puente (Respiratory)

Hugo Rodríguez (Cardiac Surgery)

Ricardo Sanz (Cardiology)

Pedro L Sánchez (Cardiology)

Susana Suarez (GMP Facilities)

Raquel Yotti (Cardiology)



SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Hospital General Universitario
Gregorio Marañón



Bioartificial heart (recellularization)

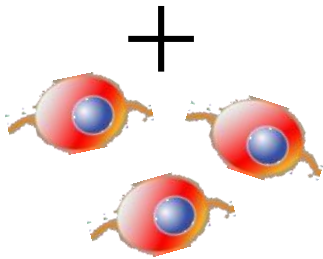


Cell Delivery

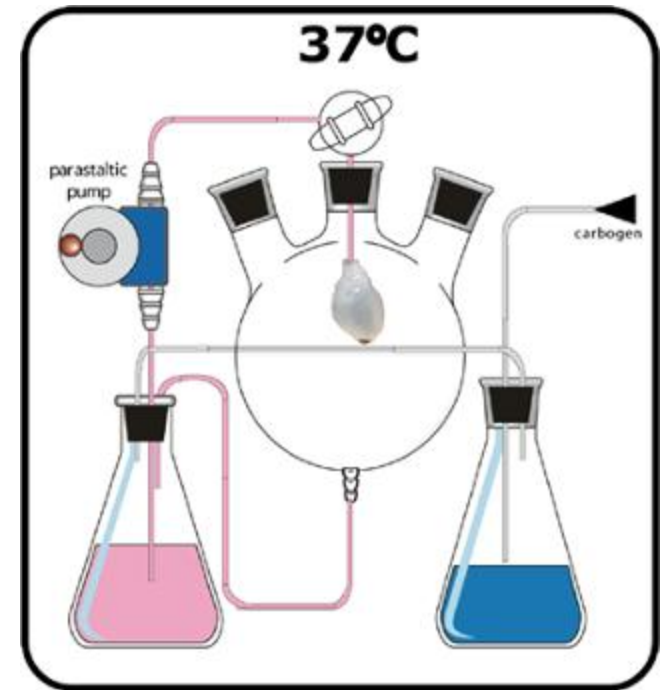
- Perfusion
- Injection



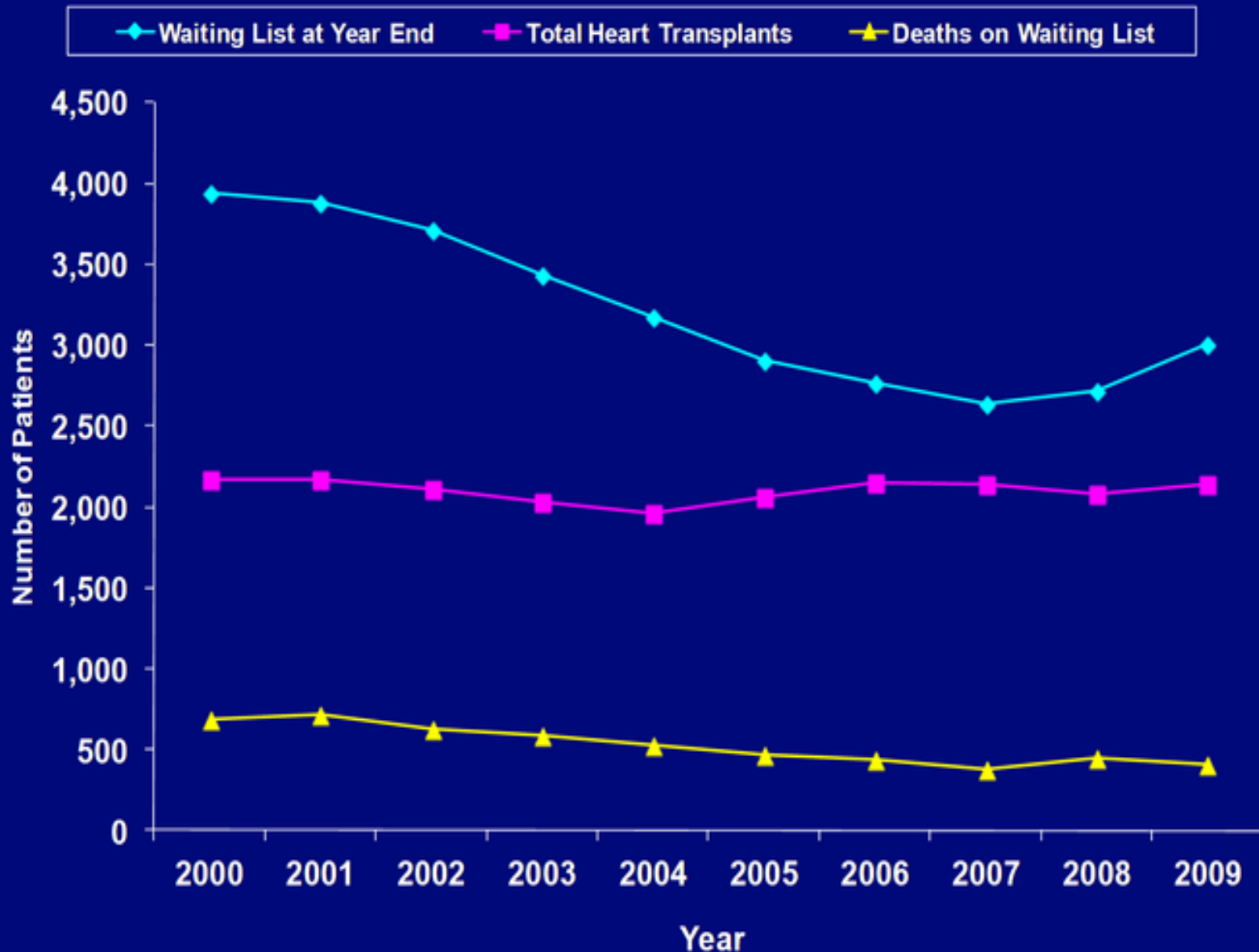
Ability to add physiology
Shear stress
Pacing
Mechanical training



Any Cells



Waitlist and Transplant Activity for Heart, 2000-2009

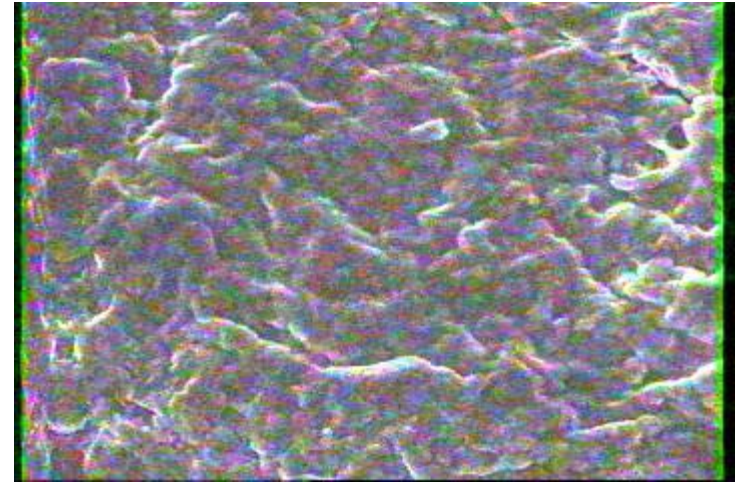
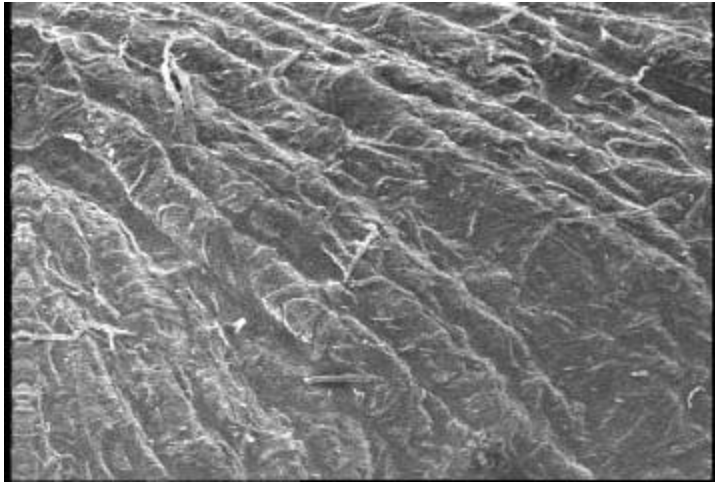




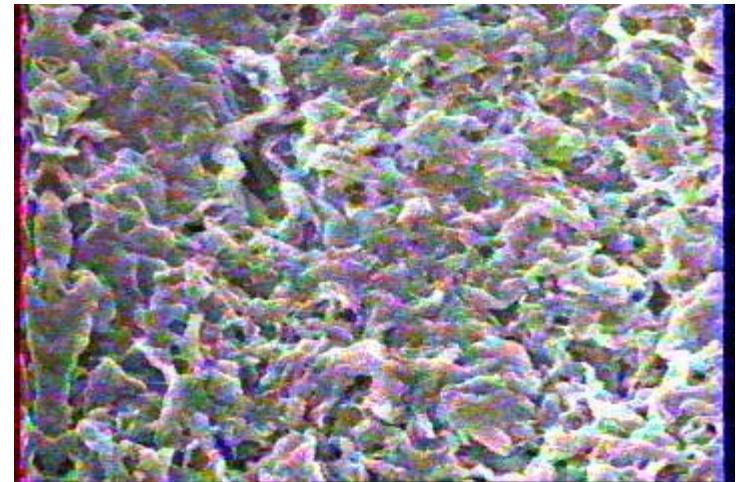
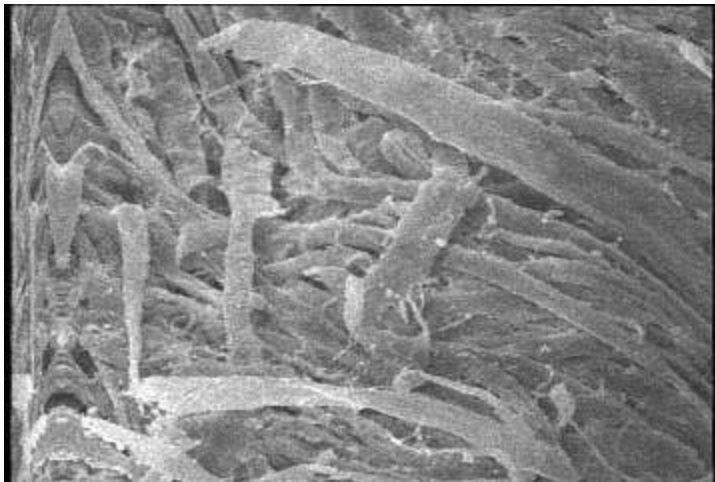
Primer órgano humano decelularizado

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Control



DeCell



Pulmonary vein

Aorta



Comunidad de Madrid

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

EL PAÍS.com | Sociedad

Jueves, 16/6/2011, 15:16 h

Inicio Internacional Política España Deportes Economía Tecnología Cultura Gente y TV **Sociedad** Opinión Blogs In English

buscar

Educación | Salud | Ciencia | El Viajero | El País semanal | Domingo

ELPAIS.com > Sociedad

"Si existe una alternativa a las células embrionarias, debemos buscarla"

Shinya Yamanaka, experto en reprogramación celular, recibe hoy el premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento

AURORA MUÑOZ | Madrid 15/06/2011

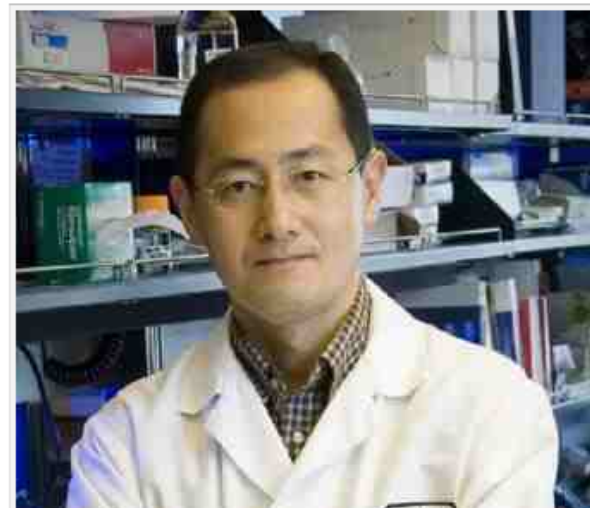
Vota ☆☆☆☆☆ Resultado ★★★★★ 13 votos



Twitter 13

Recomendar 45

Shinya Yamanaka es un pionero. El director del [centro IPS de Kioto](#) fue el primer investigador que consiguió dar marcha atrás a los relojes y convertir células adultas en células madre de pluripotencia inducida (IPS) que, como las embrionarias, poseen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula especializada. Su descubrimiento abrió un nuevo camino hacia la medicina regenerativa sin necesidad de manipular embriones y esa es una de las razones por las que recibe hoy el [Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento](#). "La primera vez que observé un embrión por el microscopio no podía dejar de pensar en que podía desarrollarse y convertirse en un ser humano, como mis hijas. Esto no quiere decir que esté en contra de la utilización de células embrionarias. Si fuera la única manera de ayudar a personas enfermas, no dudaría en utilizarlas; pero si existe una alternativa, tenemos que buscarla", afirma con convencimiento.





ADSC processing The Cellution Device





Stem cells for heart repair “In vivo” research (meta-analysis)

Predictors of cell benefit

Cell type

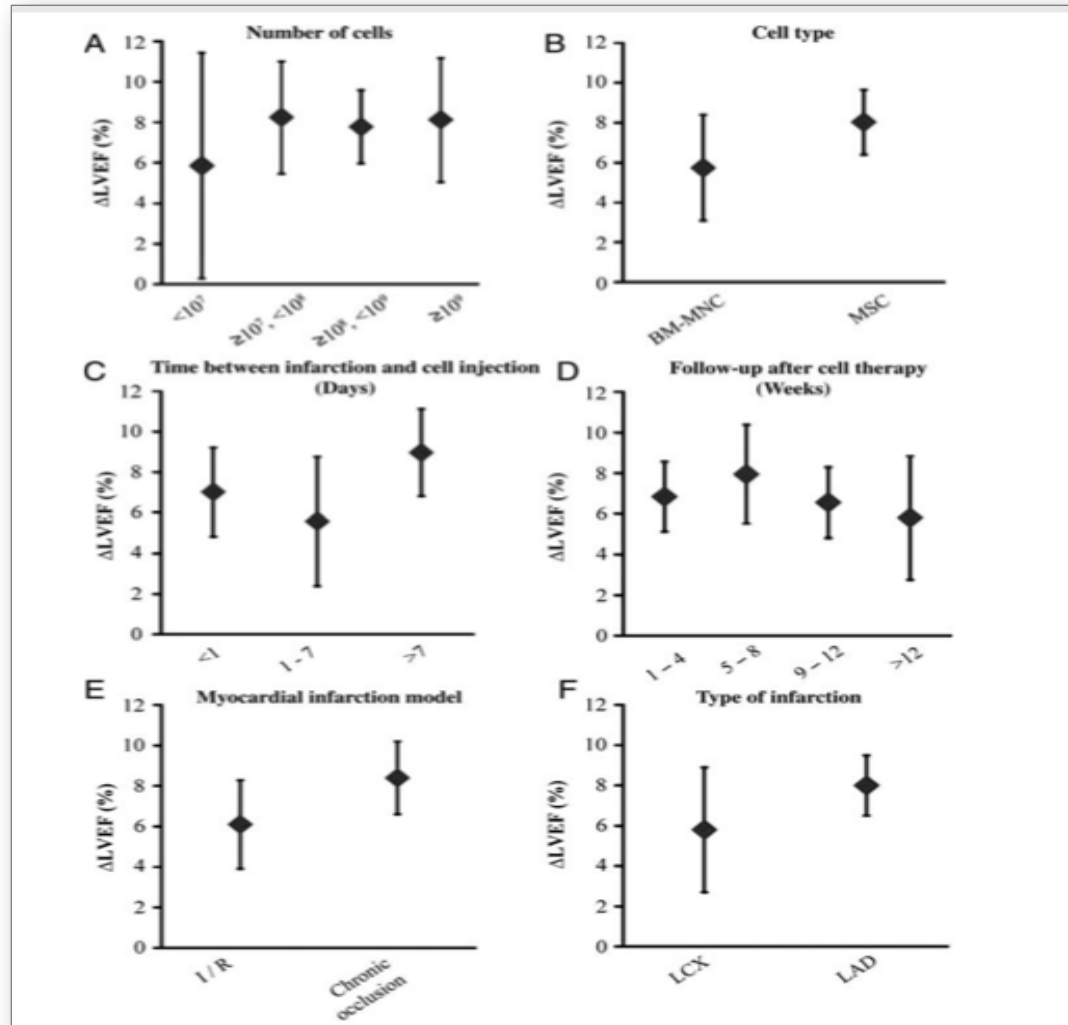
- BMNCs less effective

Model of disease:

- Higher effect in LAD, chronic infarctions and late transfer

Number of cells:

- $>10^7$ more effective



Study name	Statistics for each study							Difference in means and 95% CI				
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-8.00	-4.00	0.00	4.00	8.00
Ruan (2005)	9.030	4.764	22.696	-0.307	18.367	1.895	0.058					
REPAIR-AMI (2006)	2.500	1.012	1.024	0.517	4.483	2.471	0.013					
ASTAMI (2006)	-3.100	1.557	2.424	-6.152	-0.048	-1.991	0.046					
BOOST (2006)	6.000	1.896	3.595	2.284	9.716	3.164	0.002					
Janssens (2006)	1.200	1.834	3.363	-2.394	4.794	0.654	0.513					
TCT-STAMI (2006)	2.300	3.321	11.026	-4.208	8.808	0.693	0.489					
Huang (2006)	2.500	1.649	2.718	-0.731	5.731	1.516	0.129					
Magic-Cell-3-DES	5.300	2.504	6.271	0.392	10.208	2.116	0.034					
Meluzin (2006)	1.000	1.414	2.000	-1.772	3.772	0.707	0.479					
Meluzin` (2006)	3.000	1.414	2.000	0.228	5.772	2.122	0.034					
Li (2007)	4.500	1.892	3.581	0.791	8.209	2.378	0.017					
Penicka (2007)	-2.000	3.412	11.642	-8.687	4.687	-0.586	0.558					
Suarez de Lezo (2007)	14.000	4.050	16.400	6.063	21.937	3.457	0.001					
FINCELL (2008)	5.900	2.806	7.876	0.399	11.401	2.102	0.036					
Hare (2009)	3.400	0.609	0.371	2.206	4.594	5.580	0.000					
Herbots (2009)	-1.500	1.734	3.005	-4.898	1.898	-0.865	0.387					
Grajek (2010)	-0.520	3.382	11.439	-7.149	6.109	-0.154	0.878					
BONAMI (2011)	-2.000	2.075	4.306	-6.067	2.067	-0.964	0.335					
HEBE (2011)	-0.200	1.190	1.415	-2.531	2.131	-0.168	0.866					
HEBE` (2011)	0.200	1.022	1.044	-1.803	2.203	0.196	0.845					
	2.007	0.330	0.109	1.361	2.654	6.085	0.000					

Metaanálisis Martin-Rendon
EHJ 2008. FEVI ↑ 2.99%

Estudios nuevos
incluidos



Incremento FEVI (2%) con
terapia celular después de
incluir todos los estudios
aleatorizados



Valor de la p para todo el
metaanálisis $p < 0.0001$



Representación desviada a
favor de la terapia celular
intracoronaria en IAM



THE PRECISE TRIAL

18-month Results

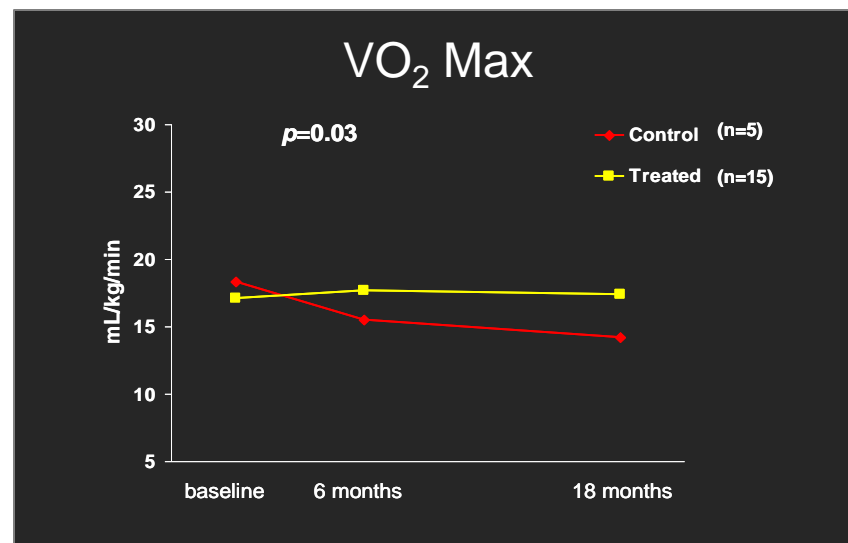
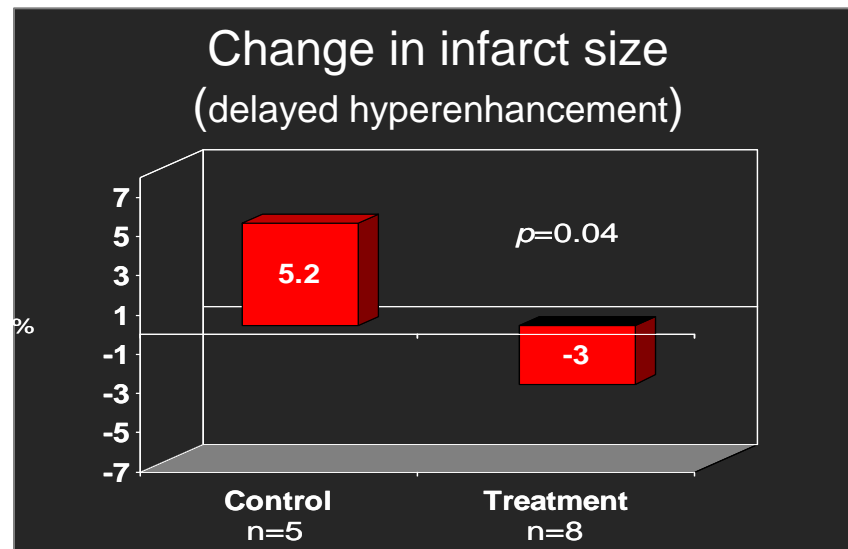
Feasible & safe

No differences:

- LV volumen and performance (Echo, MRI)
- Reversibility (SPECT)

ADRCs:

- Less angina and better exercise capacity
- Better evolution of Infarct Size and Peak Oxygen Consumption





Stem cells for heart regeneration and repair

“In vivo” research

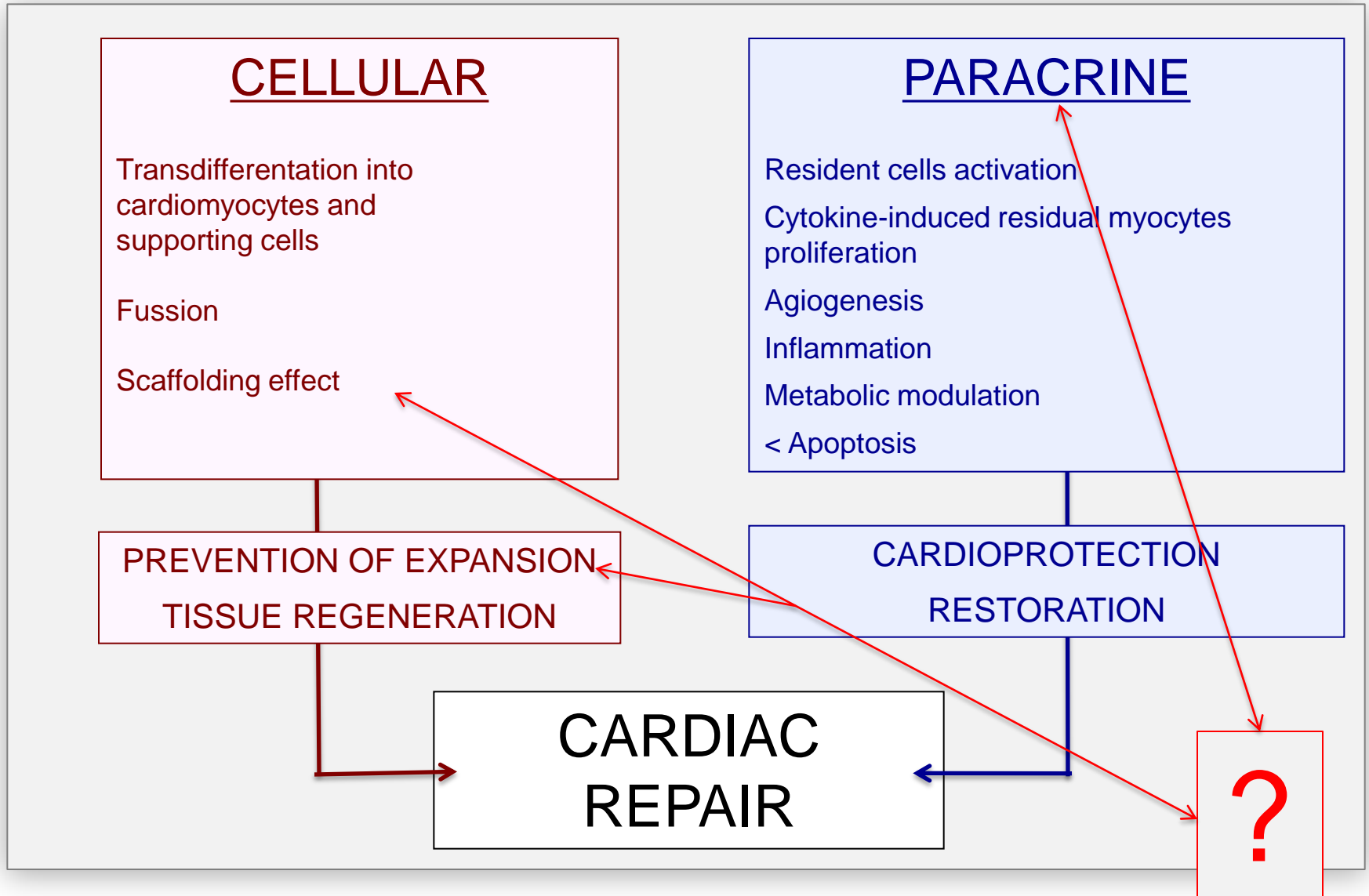
Messages for the clinician:

1. Healthy stem cells regenerate myocardium in animal models (cell [plasticity], dose, receptor size)
2. In some experiments regeneration is not observed (no integration, nothing)
3. Heart outcome improves independently of regeneration



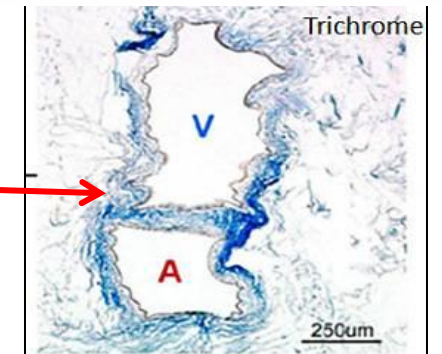
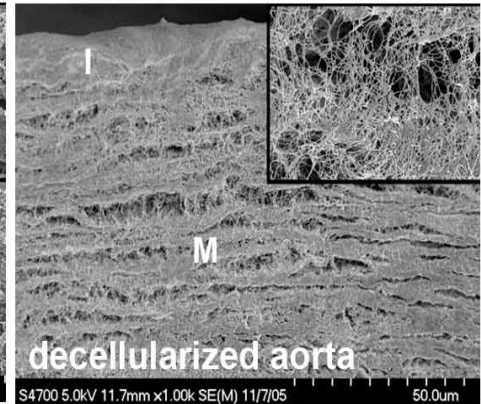
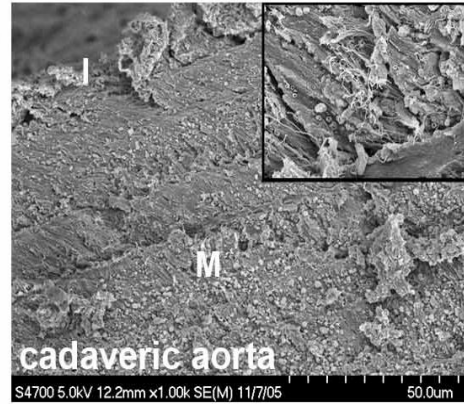
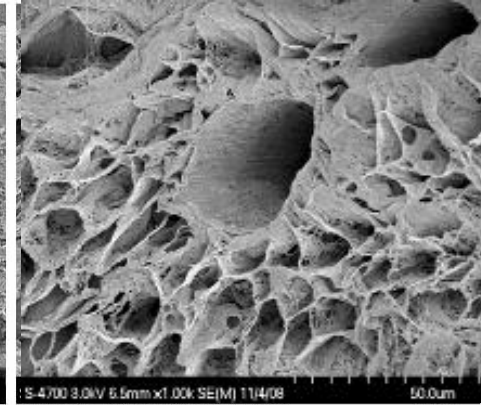
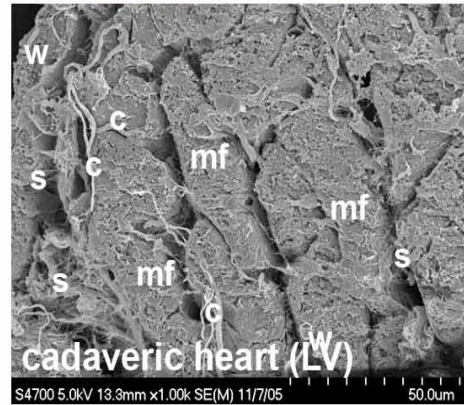
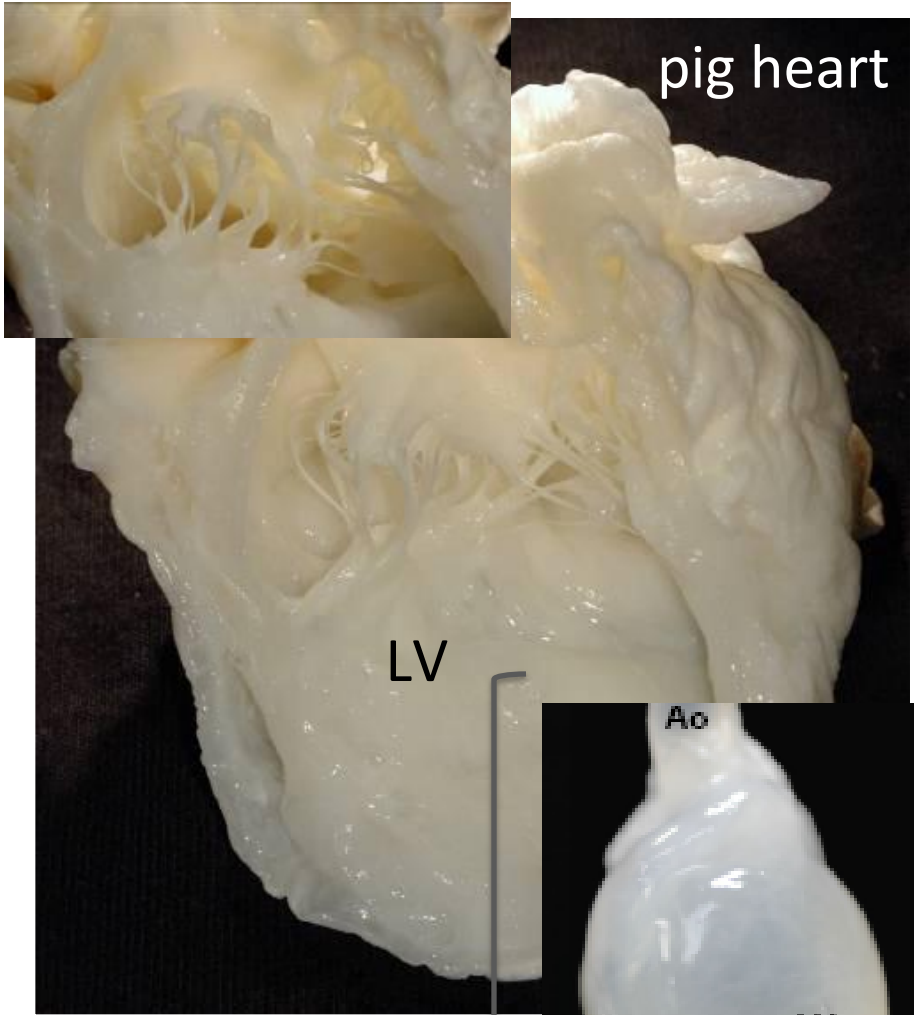
Stem cells for heart repair

Mechanisms





Bioartificial heart (decell)



Rat Heart