

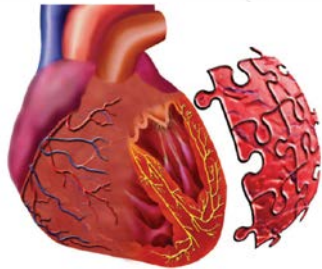


REGENERACIÓ CARDÍACA: SOBRE DOGMES, PROVES DE CONCEPTE I NOUS HORIZONS

Aproximació 1: Teràpia amb cèl·lules i derivats

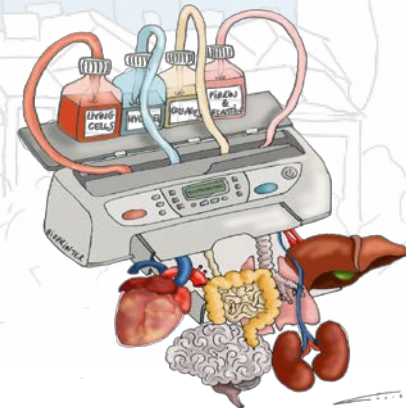
Cardionet-SCC

Acadèmia Ciències Mèdiques, Barcelona, 4 Març 2019



Santi Roura, PhD
Institut del Cor
IGTP-HuGTiP
Badalona
sroure@igtp.cat

No existeixen conflictes de interès
en relació a aquesta presentació



*“You never fail until you stop trying.” — **Albert Einstein***

*“All men dream: but not equally. Those who dream by night in the dusty recesses of their minds wake in the day to find that it was vanity: but the dreamers of the day are dangerous men, for they may act their dreams with open eyes, to make it possible. This I did.” — **Thomas Edward Lawrence***

Cardionet és una xarxa que està integrada per aproximadament 25 grups d'investigació i que es compon d'experts de referència a nivell nacional i internacional que desenvolupen la seva activitat entorn de l'estudi de les malalties cardiovasculars a Catalunya

Oficialment, Cardionet és el nom que rep el **Grup de Treball en Recerca Bàsica i Traslació Clínica de la Societat Catalana de Cardiologia (SCC)**

Històricament, es va aprovar la creació de Cardionet en la Junta Directiva de la SCC del **12 de juny de l'any 2017**

De mutu acord amb les activitats desenvolupades per la SCC i segons s'extreu de les bases fundacionals del nostre Grup de Treball, la nostra xarxa va néixer amb la missió de promoure l'avenç en l'estudi, diagnòstic i tractament de les malalties cardiovasculars mitjançant una col·laboració més estreta entre els diferents grups d'investigació que ens dediquem a aquesta mateixa tasca en diferents centres d'investigació i hospitals catalans repartits per tota la nostra geografia. Per això, des del nostre inici, donem suport i fomentem reunions periòdiques entre tots els grups que conformem la xarxa, ens ajudem als uns als altres i compartim sessions de treball i intensos fòrums de discussió o debat sobre temes que ens afecten, siguin de naturalesa científica o més bé administrativa, amb l'objectiu de poder avançar més eficientment a un pla de coneixement sobre l'origen i progressió de les cardiovasculars i la possibilitat de desenvolupar nous tractaments o teràpies. En aquesta era d'autèntica comunicació global, per suposat també compartim els resultats dels estudis que porten el nostre segell a través de diferents canals o xarxes socials

Bases fundacionals, Junta Coordinadora Cardionet

Breument, cal destacar que tots els grups pertanyents a la xarxa Cardionet treballen en molts aspectes que són rellevants o de gran valor afegit per a la Salut cardiovascular dels nostres ciutadans, incloent: **cardioprotecció, isquemia-reperfusió, arrítmies, metabolisme cardiovascular, teràpies avançades, genètica de la malaltia cardiovascular, biomarcadors, prevenció, obesitat i nutrició, lípids i aterosclerosi, plataformes i models experimentals, salut cardiovascular i esport**, entre d'altres.

Màxima representativitat en tots els principals Centres d'Investigació Acreditades, Universitats i Hospitals de referència catalans:

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer - Hospital Clínic (Barcelona), Institut de Investigació Germans Trias i Pujol (Badalona), Institut de Recerca – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Institut de Recerca de la Vall d'Hebron (Barcelona), Institut de Bioenginyeria de Catalunya (Barcelona), Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (Tarragona), Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, el Dr. Josep Trueta, Universitat de Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat de Girona, Universitat Pompeu Fabra (Barcelona), Universitat Rovira i Virgili (Tarragona), Hospital Santa Caterina - Dr. Josep Trueta (Girona), Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Sant Joan de Deu (Barcelona), Hospital del Mar (Barcelona), Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona)

I xarxes temàtiques nacionals i internacionals:

CiberCV (<https://www.cibercv.es/es>), CiberDEM (<https://www.ciberdem.org/en>), CiberOBN (<https://www.ciberobn.es/es>), CiberER (<https://www.ciberer.es/es>), AdvanceCAT (<https://www.advancecat.net>), Adipoplast (<http://adipoplast.org>), TerCel (<http://www.red-tercel.com>), Societat Europea de Cardiologia (<https://www.escardio.org>) i la Societat Europea d'Investigació Clínica (<https://esci.eu.com>), entre d'altres.



III Reunió "Cardionet"

Reunió conjunta del grup de treball "Recerca Bàsica i Traducció Clínica de la Societat Catalana de Cardiologia" i "Salud Cardiovascular en Enfermedades Raras"

Data: Dilluns 5 de novembre de 2018

Hora: 10:00h - 14:00h

Lloc: Institut d'Investigació Biomèdica Girona (IdIBGI), Parc Hospitalari Martí i Julià de Salt) - Seure Cells (Parc Científic i Tecnològic de la Universitat de Girona)

Moderadors: Francesc Villarroya (CIBEROBN, CB06/03/0025), Fàtima Crispí (CIBERER, CB06/07/0027)

ORDRE DEL DIA:

- 08:00-08:30H: Sortida Plaça Catalunya (Hard Rock Café)
- 10:00-10:30H: Arribada i benvinguda al IdIBGI
- 10:30-11:00H: Presentació de Grup i línies d'investigació IdIBGI. Dr. Ramon Brugada (IdIBGI).
- 11:00-11:45H: Coffee break
- 11:45-12:05H: Ponència 1. Induced pluripotent stem cells as a model to study cardiac arrhythmic diseases. Elisabeth Selga (IdIBGI)
- 12:05-12:25H: Ponència 2. Generació de IPS porcínes com a model cardiovascular traslacional. Oriol Ibarra (CIBERCV, CB16/11/00403)
- 12:25-12:45H: Ponència 3. Nous factors implicats en el control de la hipertrofia cardíaca. Celia Rupérez (CIBEROBN, CB06/03/0025)



Table 2. Summary of major BMMNC-based clinical trials in acute and chronic MI

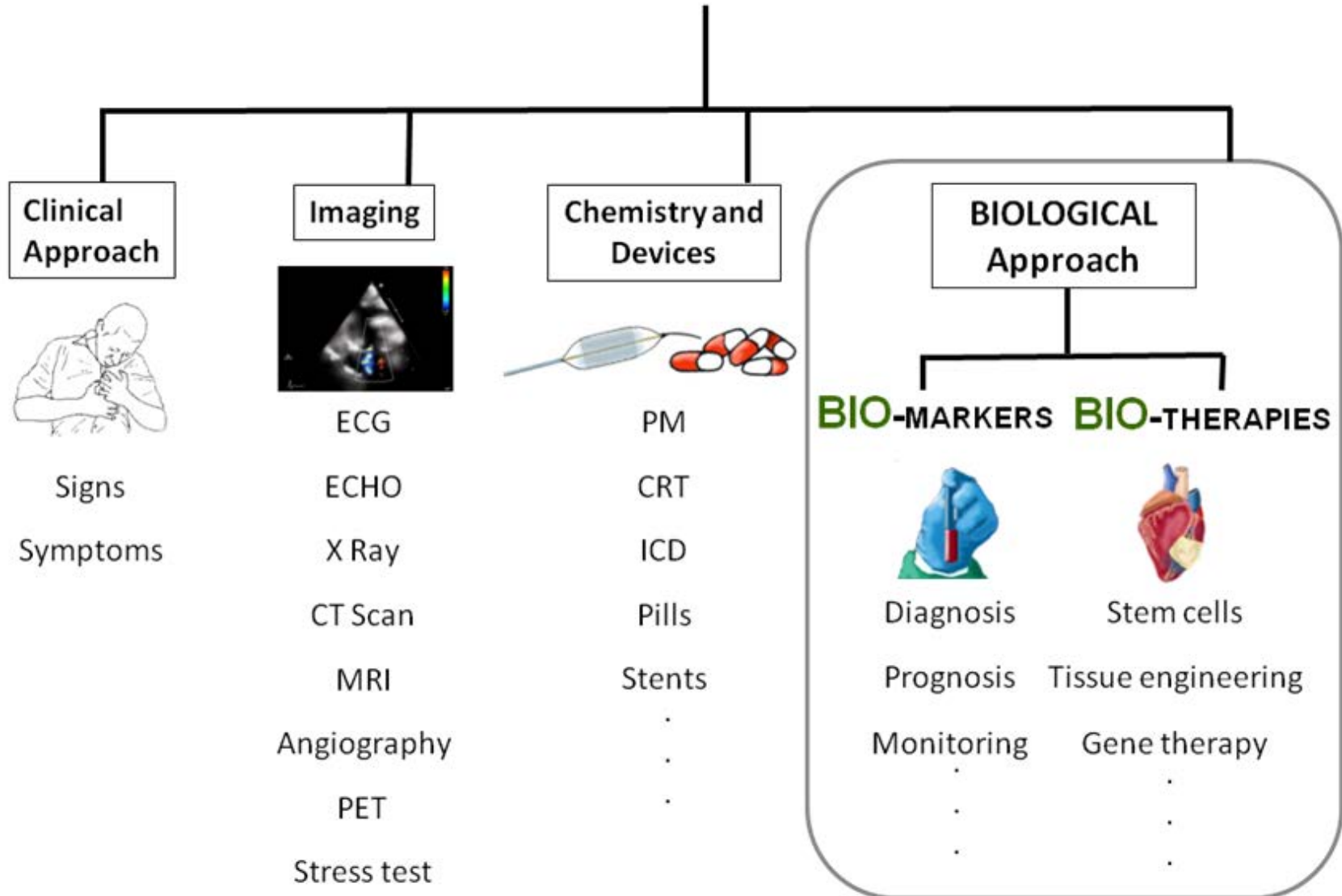
Study/references	Condition	n	Cell type	Delivery method	Safety ¹	Outcomes
Hamano et al. [134]	CMI	5	BMMNC	IC	+	Increased coronary perfusion (3/5)
Strauer et al. [135]	AMI	10	BMMNC (2.1% CD34+)	IC	+	Improved LVEF and contractility, reduced infarct size at 6 months
TOPCARE-AMI [136–138]	AMI	35/51	CPC/BMMNC	IC	+	Similar results for both cell types: improved LVEF and local contractility, reduced infarct size at 4–12 months
Fernández-Avilés et al. [139]	AMI	20	BMMNC (1% CD34+)	IC	+	Improved LVEF and regional contractility, reduced end systolic volume
Stamm et al. [140]	AMI	12	CPC (CD133+)	IM	+	Increased perfusion, motility and wall thickness
Tse et al. [141]	CMI	8	BMMNC	IM	+	Increased motility and wall thickness
BOOST [142]	CMI	30	BMMNC	IC	+	Improved LVEF at 6 months, no difference at 18 months, improved LV function and increased regional contractility
ASTAMI [143]	AMI	49	BMMNC	IC	+	No effect on global LVEF at 6 months
REPAIR-AMI1 [144, 145]	AMI	200	BMMNC	IC	+	Improved EF and reduced infarct size at 4 months
Janssens et al. [146]	AMI	67	BMMNC	IC	+	Reduced infarct size, improved regional systolic function but no augment recovery of global LV function
FINCELL trial [147–149]	AMI	80	BMMNC	IC	+	Increased global LVEF at 6 months
MYSTAR [150]	AMI	60	BMMNC	IM	+	Reduced infarct size, increased myocardial viability and global EF
Hu et al. [151]	CMI	60	BMMNC	CABG	+	Increased LVEF, LV end-systolic volume index and wall motion index score at 6 months
BONAMI [152]	AMI	101	BMMNC	IC	+	Increased myocardial viability at 3 months
TIME [153–155]	AMI	120	BMMNC	IC	+	Similar results for both timing of cell delivery groups: no significant effects on regional and global LV function

CMI = Chronic MI; AMI = acute MI; IC = intracoronary; IM = intramyocardial; CABG = coronary artery bypass graft; EF = ejection fraction; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction.

¹ No adverse events, including arrhythmias, calcifications and teratoma formation, were detected.

Millora: 2.9% LVEF

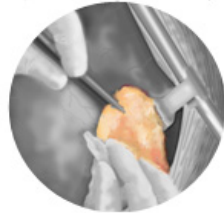
HEART DISEASE



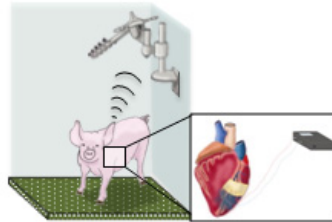
**UCBMSCs
characterization**



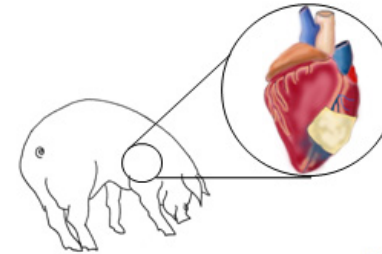
**AGTP
development**



**Engineered
Bioimpedance
Graft**



**Bio-engineered
Ventricular Grafts**

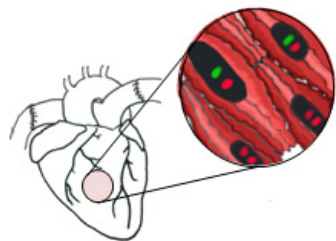


**AGTP II
(NCT01473433)**

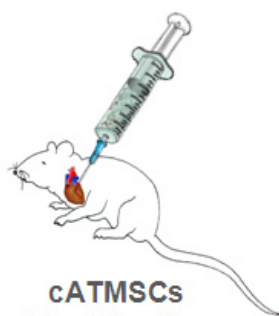


**First-in-human
Cardiac Tissue
Engineering**

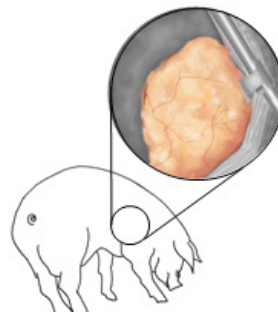
2002 2007 2010 2011 2013 2014 2015 2016 2017



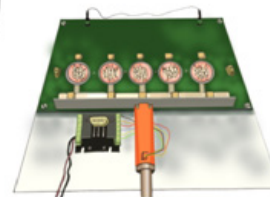
**Cardiac
chimerism &
microchimerism**



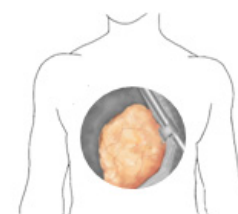
**cATMSCs
identification**



**Pre-clinical
AGTP**



**Electromechanical
stem cell
conditioning**



**AGTP I
Clinical
Trial**

Abans de la teràpia



Després de la teràpia



- L'infart de miocardi (IM) es produeix per una oclusió de l'artèria coronària que provoca una isquèmia miocardiàca irreversible, pèrdua de cardiomiòcits i formació d'una escara de teixit fibrós no contràctil. Això produeix, en últim terme, un procés de remodelat ventricular i una insuficiència cardíaca altament discapacitant
- **El cor humà té una capacitat regenerativa molt limitada, per la qual cosa l'únic tractament possible per restaurar la funció cardíaca és el transplatament de cor, extremadament limitat pel nombre de donants i reaccions de rebuig**
- Les primeres evidències de regeneració miocardiàca es van reportar en rosegadors (1960s), amfibis (1974) i zebrafish (2002)
- Diferents descobriments cabdals van canviar l'antic dogma o visió de què el cor humà adult era un òrgan terminalment diferenciat:

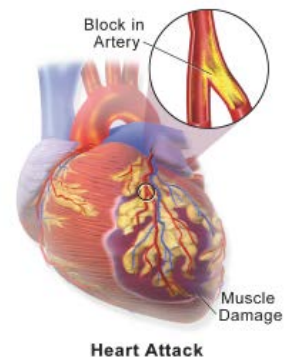
- cèl·lules mare cardíques residents al cor adult*

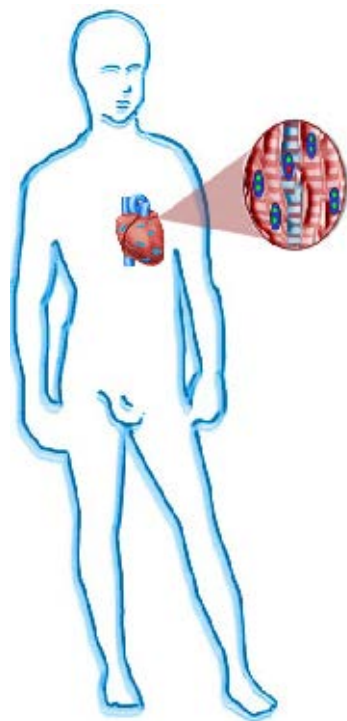
(*estudis invalidats recentment per noves troballes)

- processos actius de divisió cel·lular dins el miocardi adult

(<1% events de nova síntesis de DNA en cardiomiòcits per any)

- fenòmens de quimerisme i microquimerisme cardíac

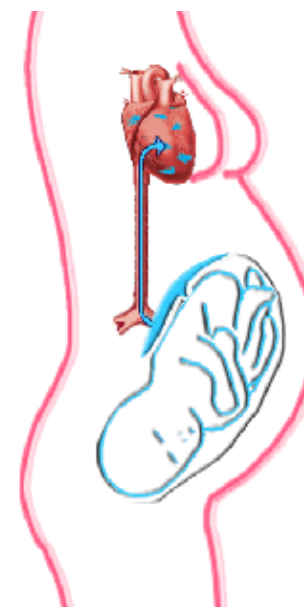




Quimerisme post-transplantament de cor

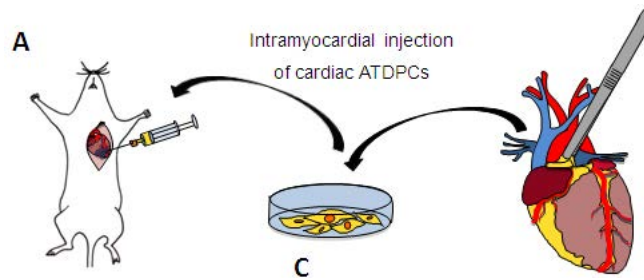


Quimerisme post-transplantament de moll d'os

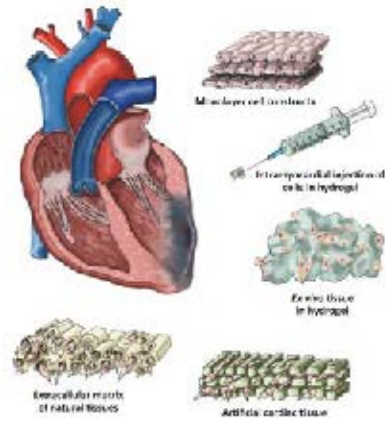


Microquimerisme fetal

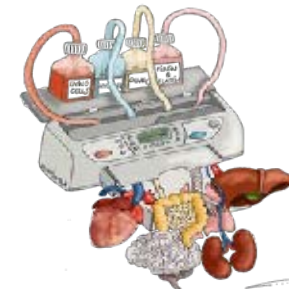
- Cardiomioplastia cel·lular

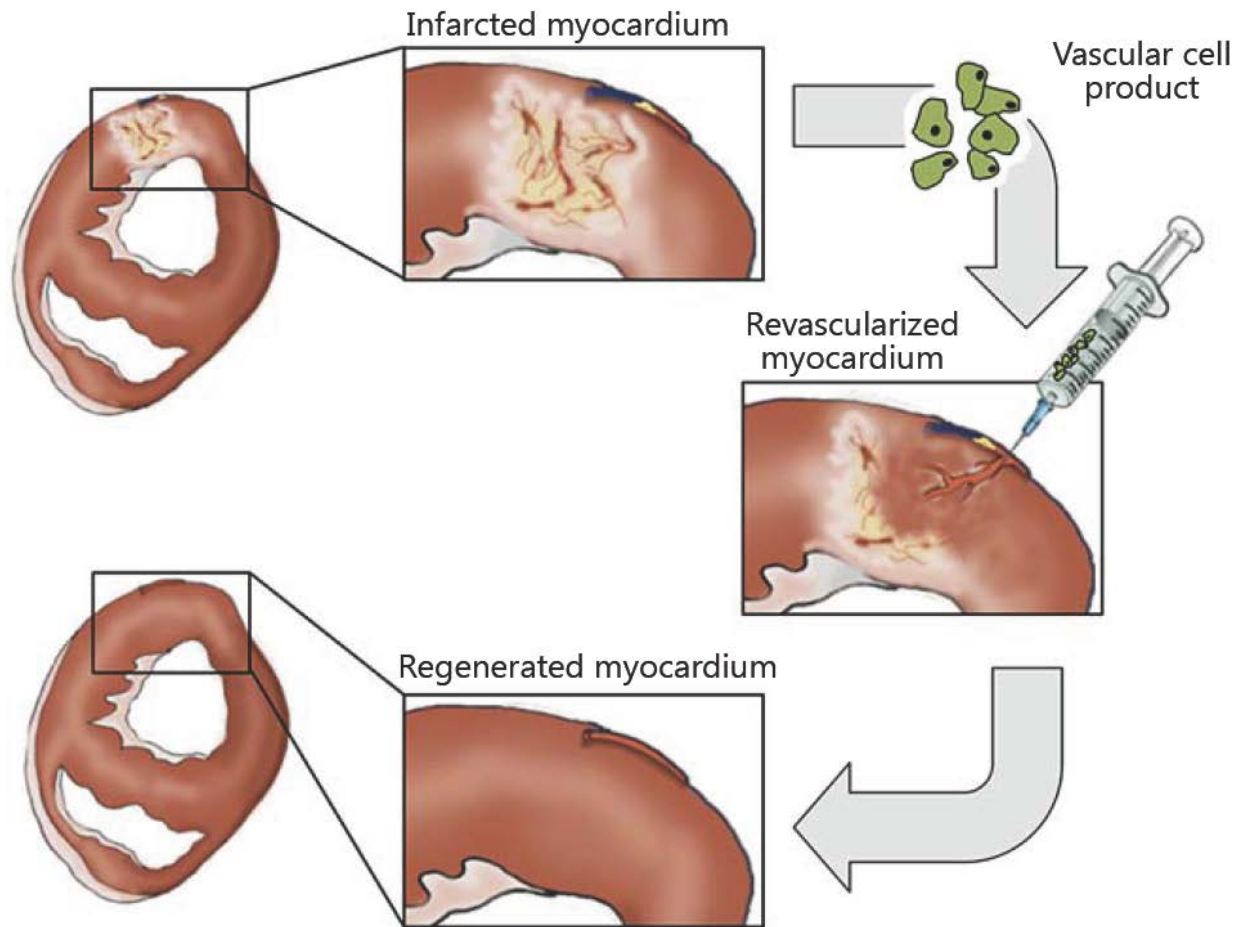


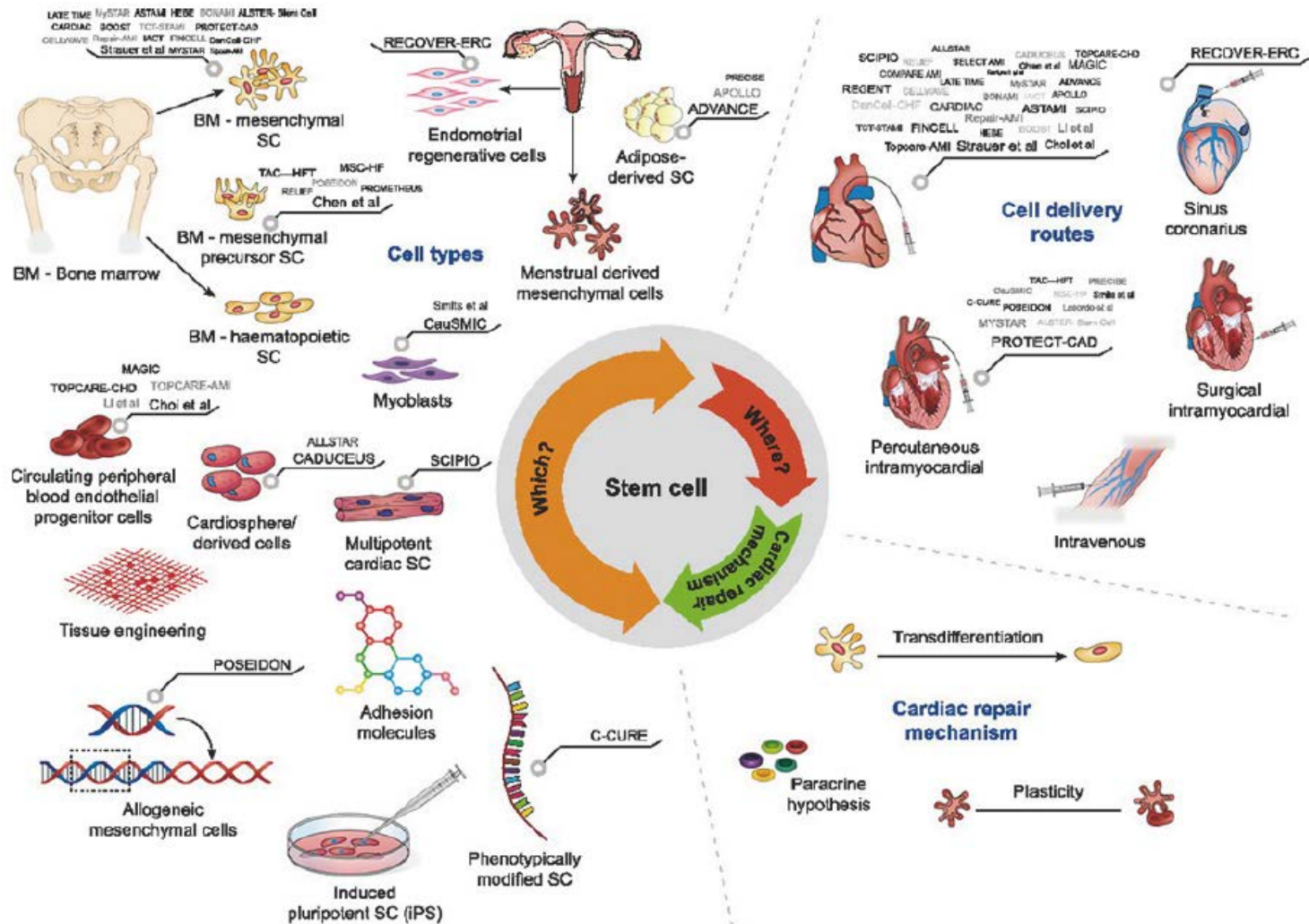
- Enginyeria de teixits cardíaca

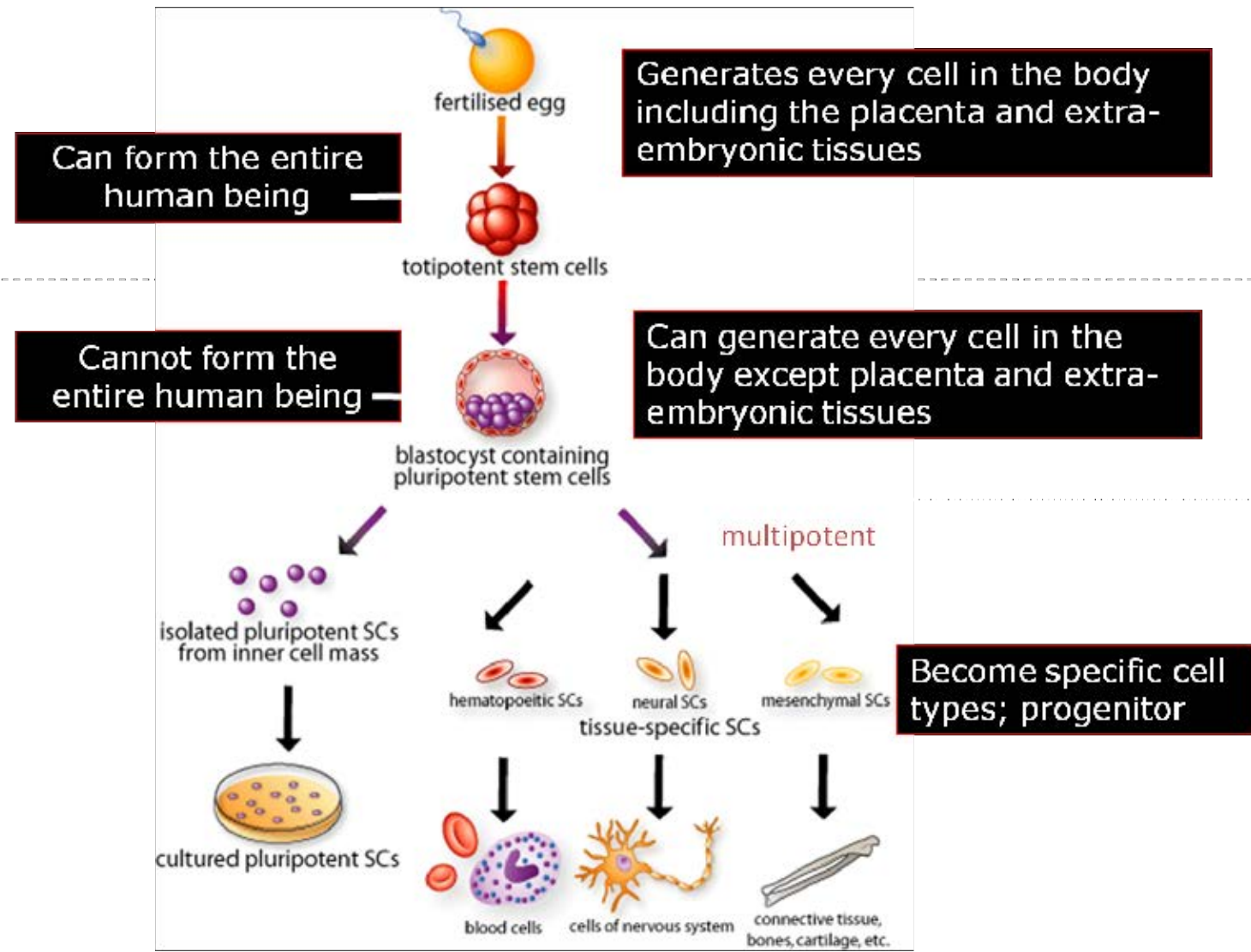


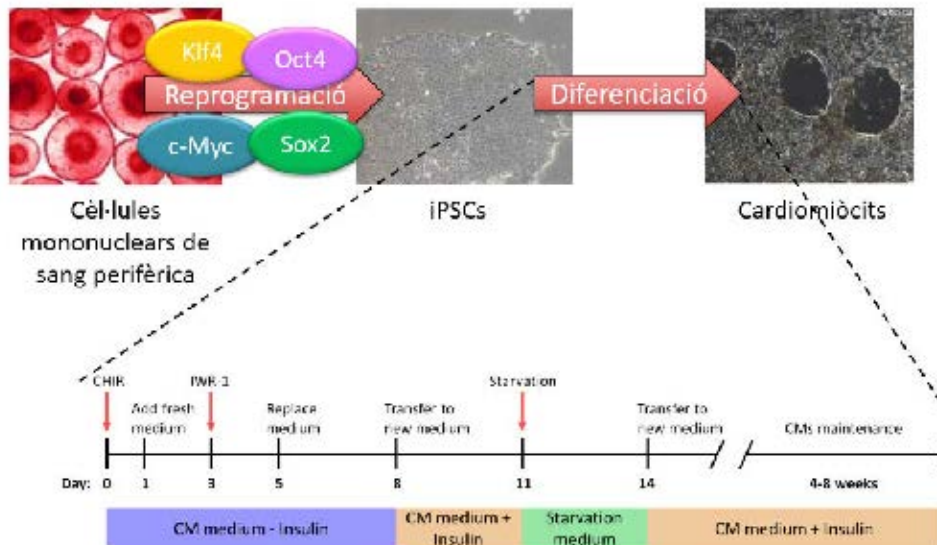
- Bioimpressió 3-D









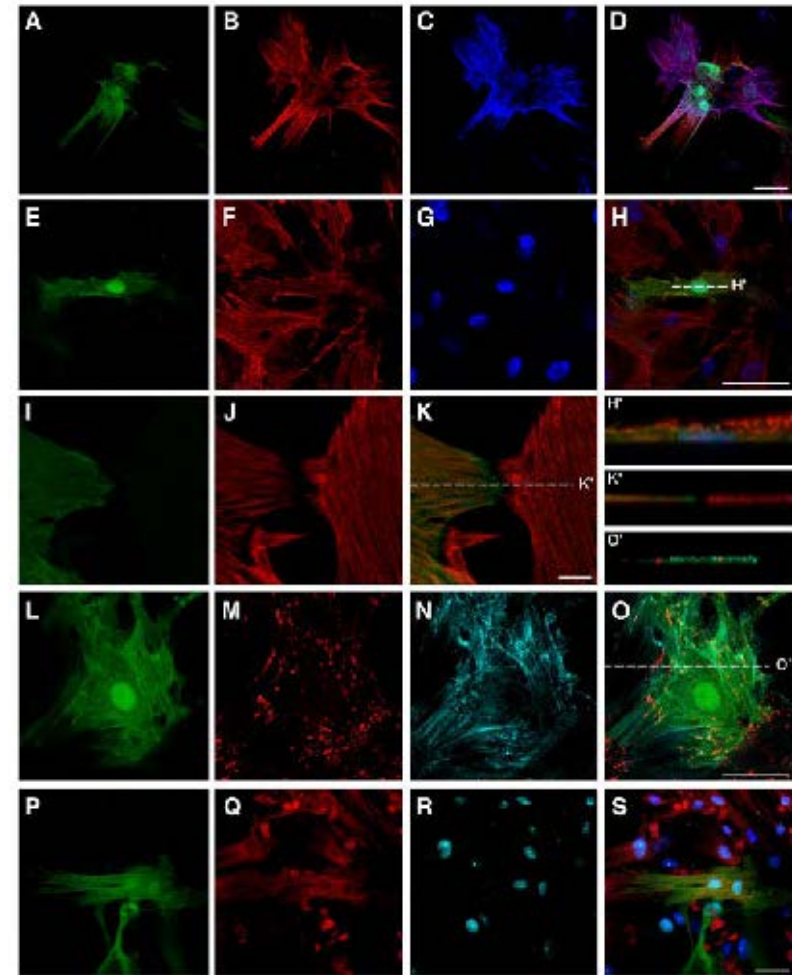
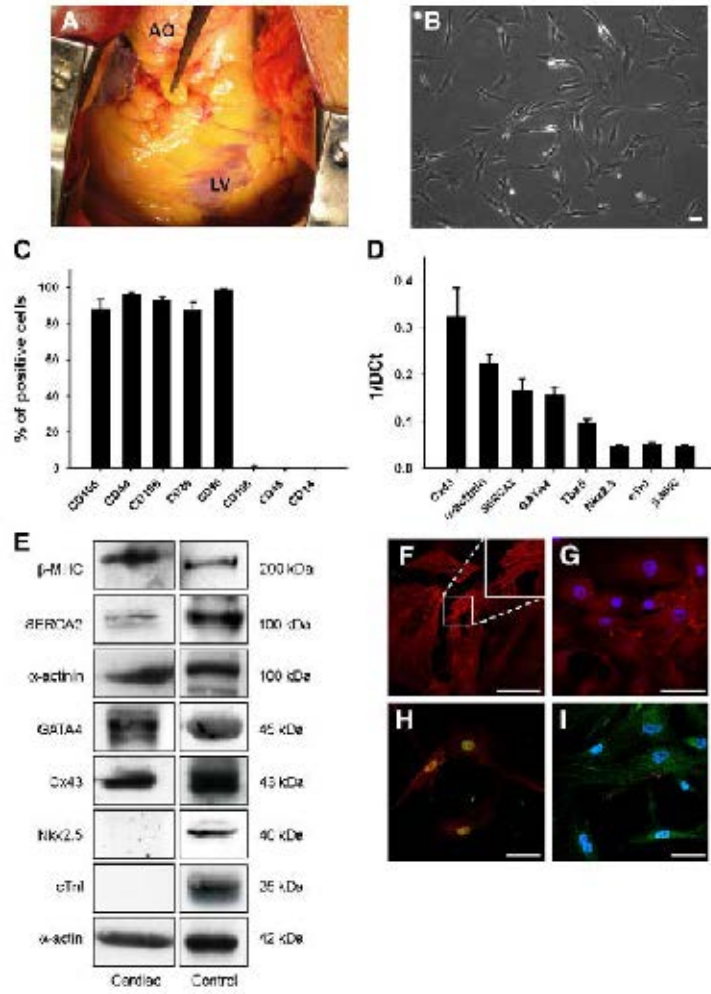


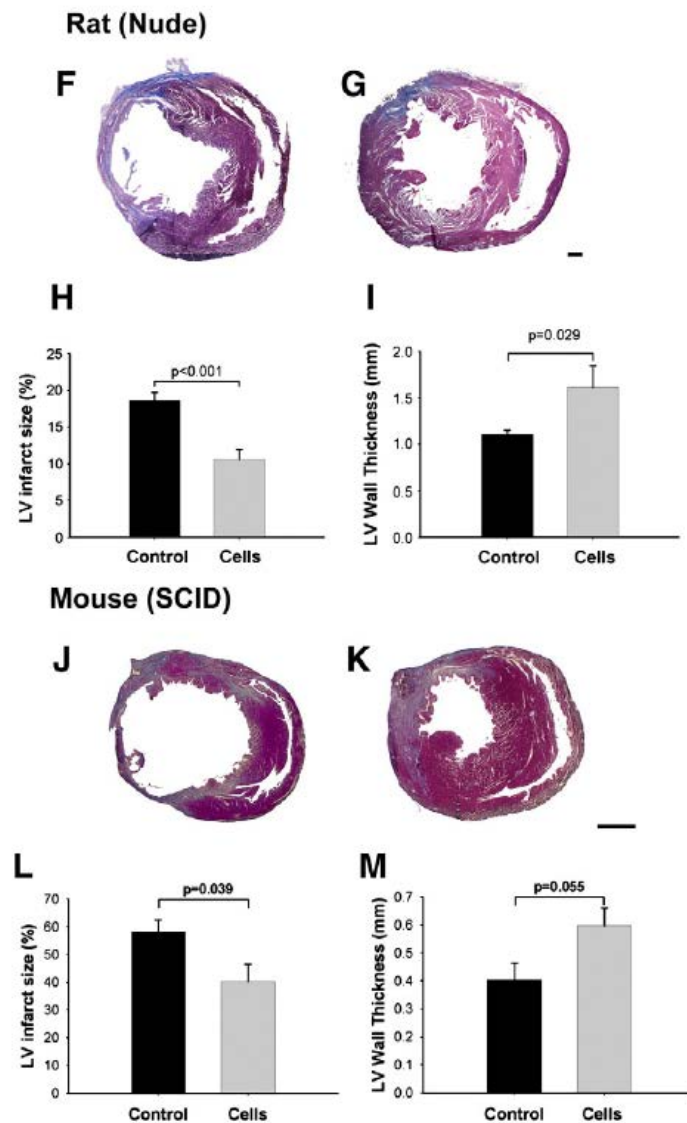
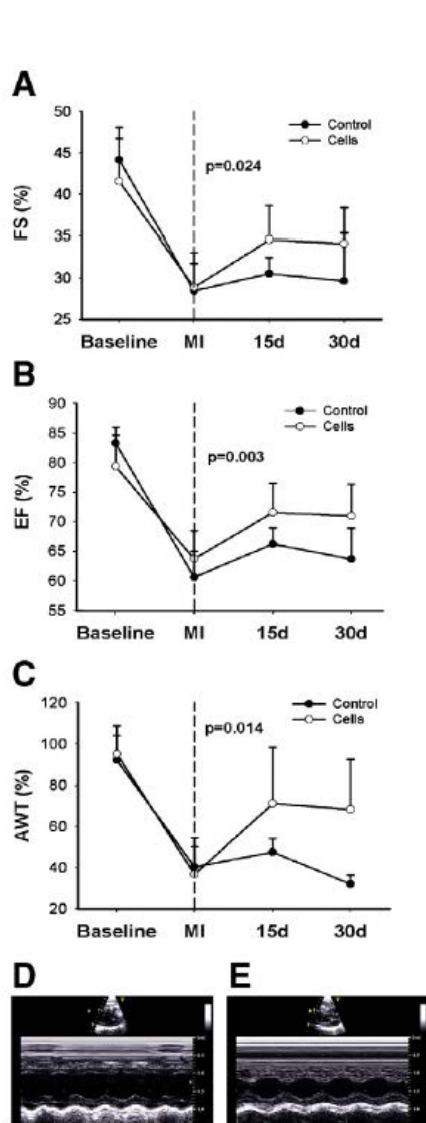
Gurdon and Yamanaka, Nobel Prize in Medicine 2012, cell reprogramming

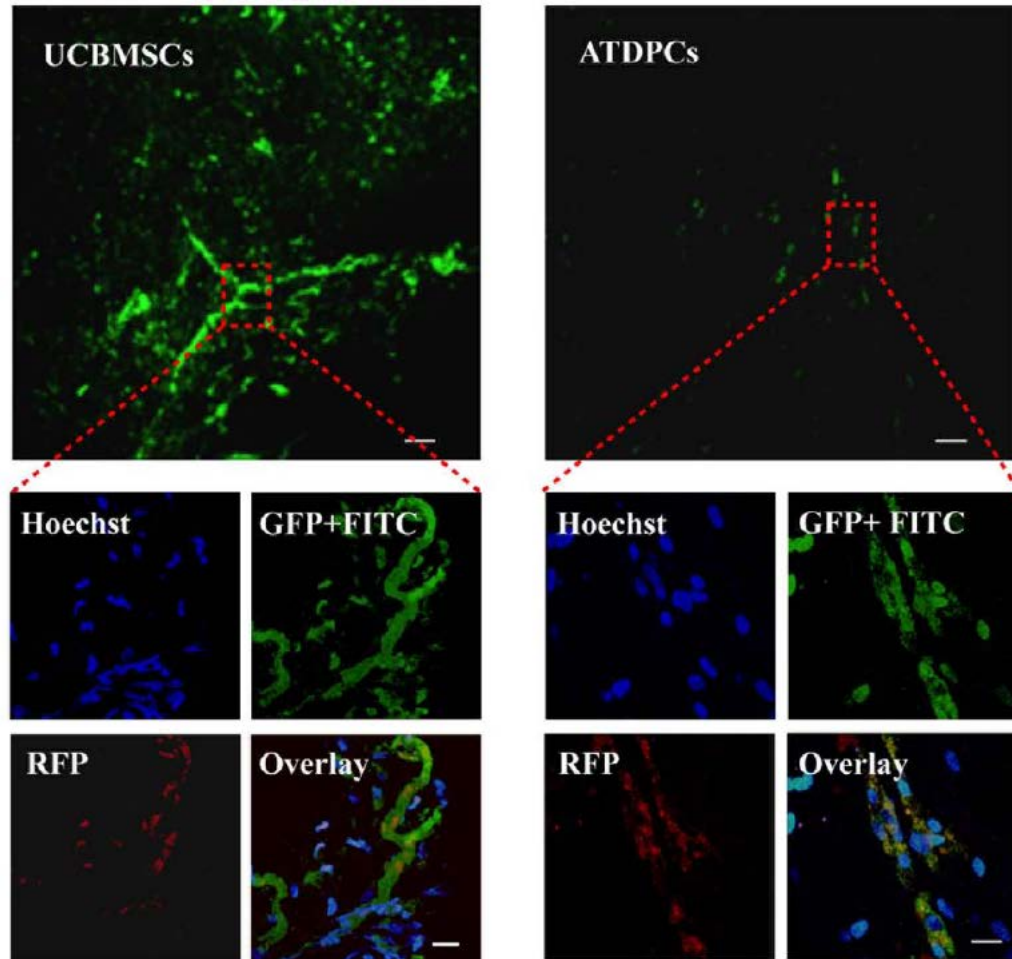
J Mol Cell Cardiol. 2018 Jan;114:10-19. doi: 10.1016/j.jmcc.2017.10.002. Epub 2017 Oct 9.

Sodium channel current loss of function in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a Brugada syndrome patient.

Selga E¹, Sendfeld F², Martinez-Moreno R¹, Medine CN², Tura-Ceide O³, Wilmut SI⁴, Pérez GJ¹, Scornik FS¹, Brugada R⁵, Mills NL⁶.

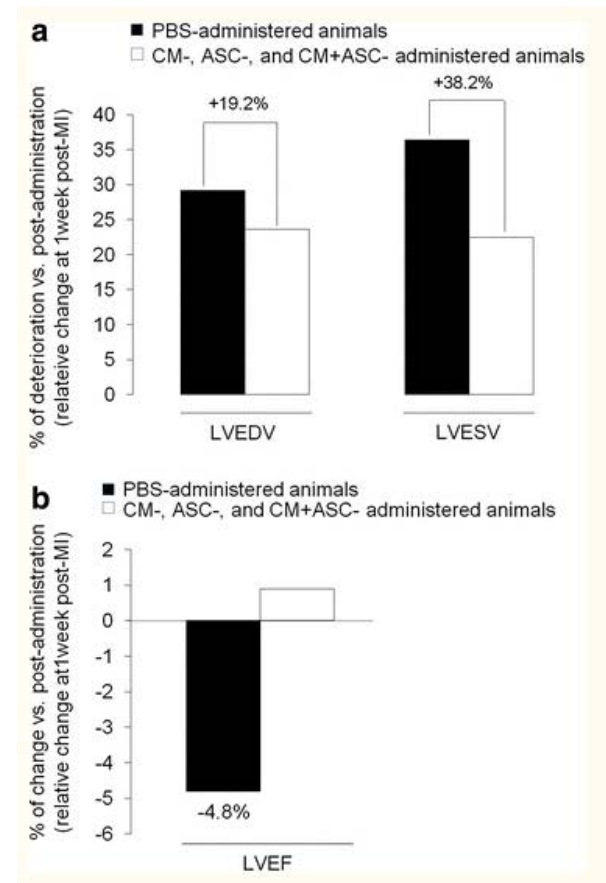
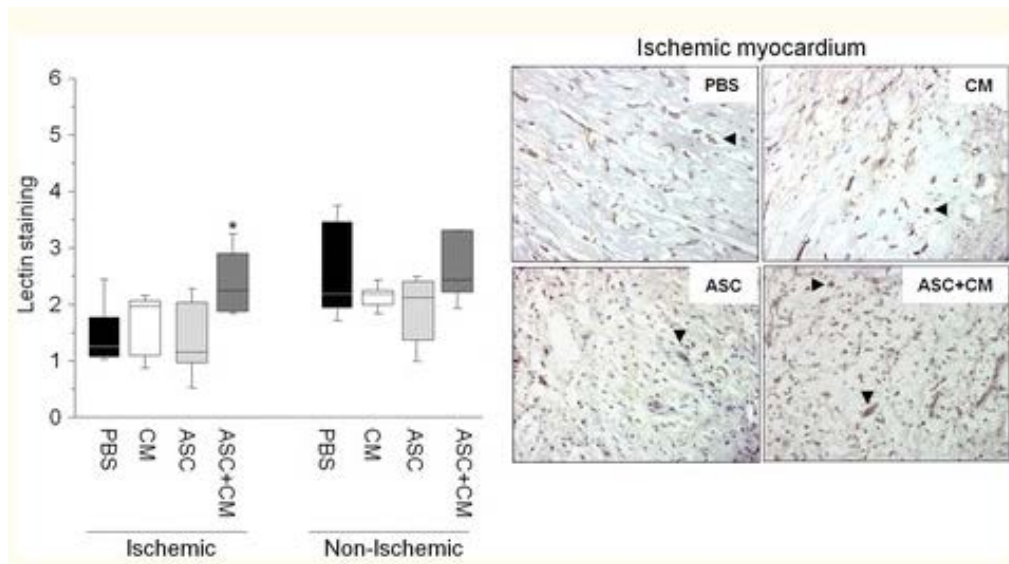






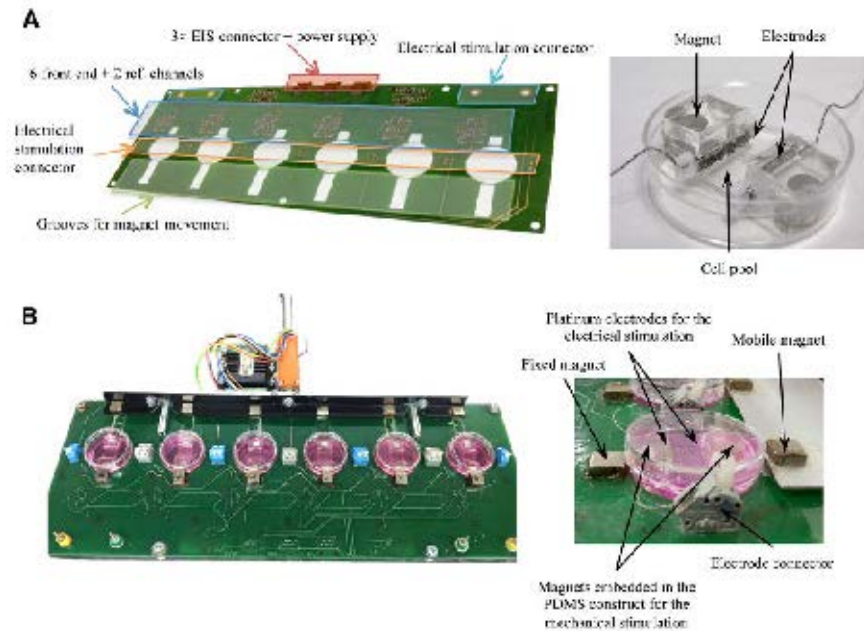
Allogenic adipose-derived stem cell therapy overcomes ischemia-induced microvessel rarefaction in the myocardium: systems biology study

Gemma Vilahur,^{1,2} Blanca Oñate,¹ Judit Cubedo,¹ Maria Teresa Béjar,¹ Gemma Arderiu,¹ Esther Peña,^{1,2} Laura Casaní,^{1,2} Manuel Gutiérrez,³ Antoni Capdevila,³ Guillem Pons-Lladó,⁴ Francesc Carreras,⁴ Alberto Hidalgo,³ and Lina Badimon^{1,2,5}

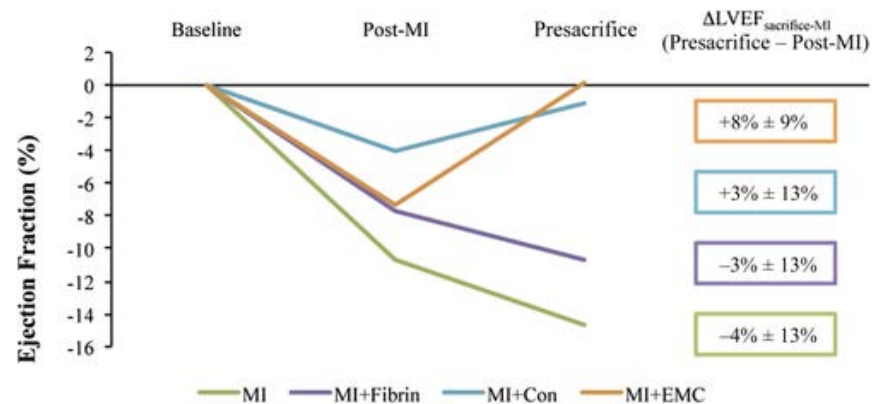
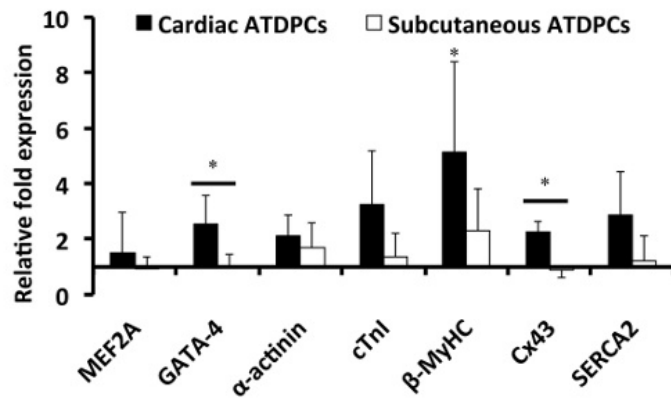


Electromechanical Conditioning of Adult Progenitor Cells Improves Recovery of Cardiac Function After Myocardial Infarction

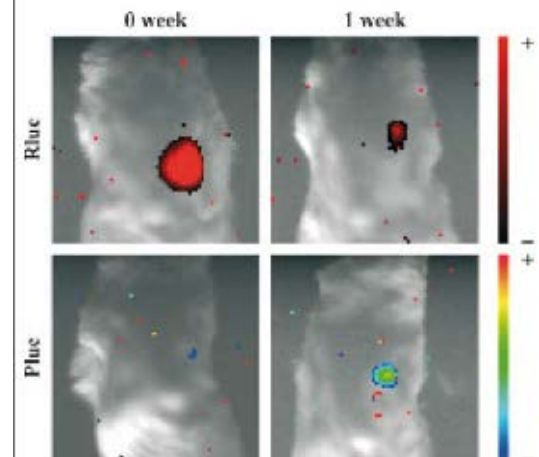
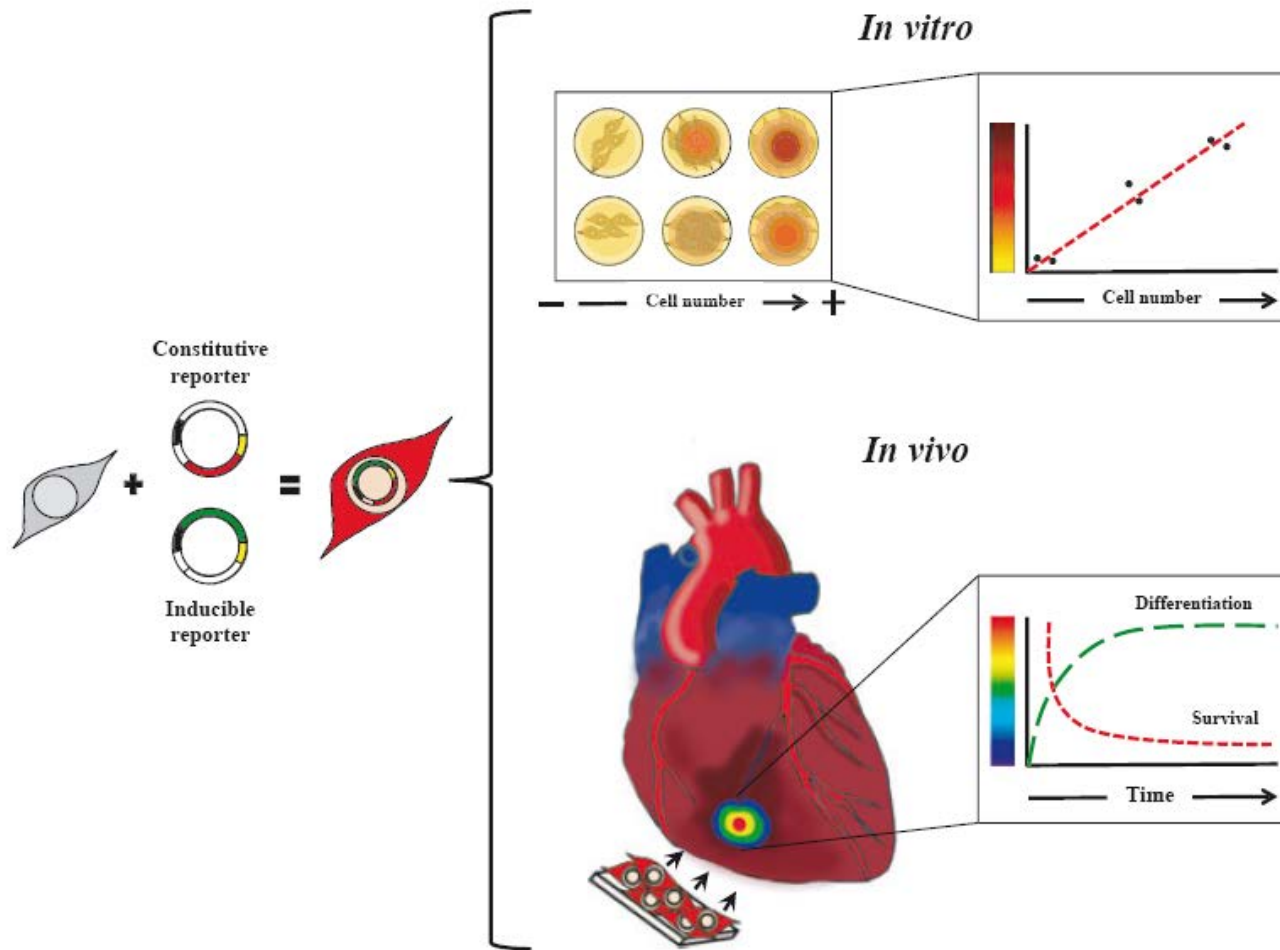
AIDA LLUCIÀ-VALLDEPERAS,^{a,*} CAROLINA SOLER-BOTIJA,^{a,*} CAROLINA GÁLVEZ-MONTÓN,^a
 SANTIAGO ROURA,^{a,b} CRISTINA PRAT-VIDAL,^a ISAAC PEREA-GIL,^a BENJAMIN SANCHEZ,^{c,d}
 RAMON BRAGOS,^c GORDANA VUNJAK-NOVAKOVIC,^{a,f} ANTONI BAYES-GENIS^{a,g,h}

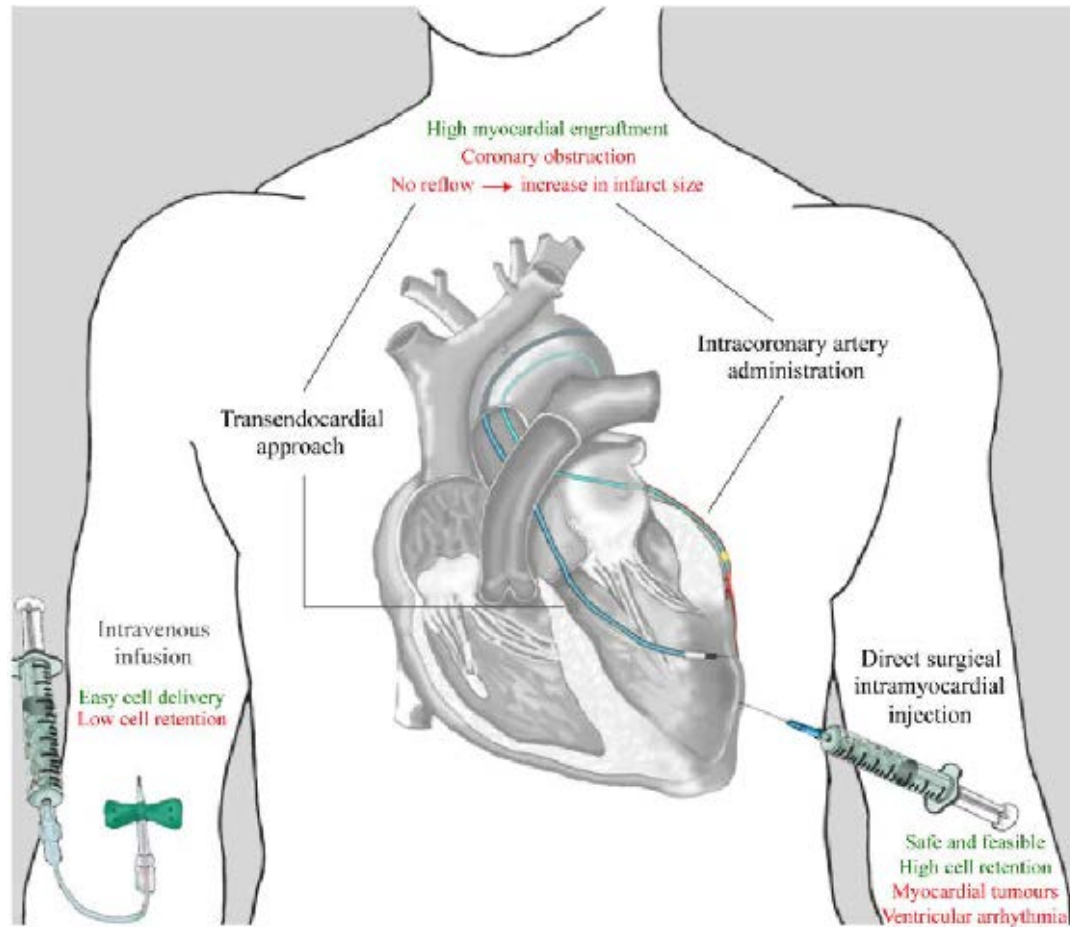


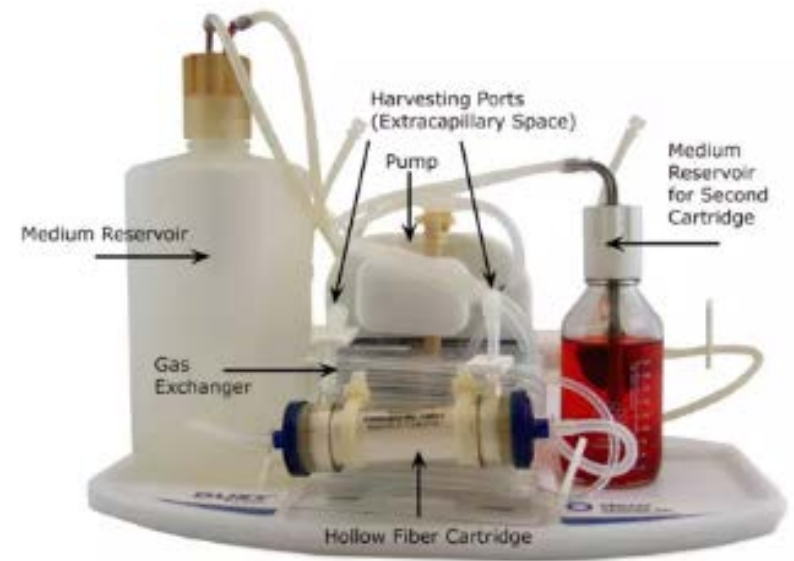
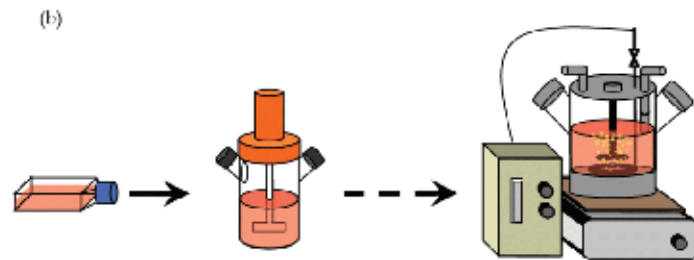
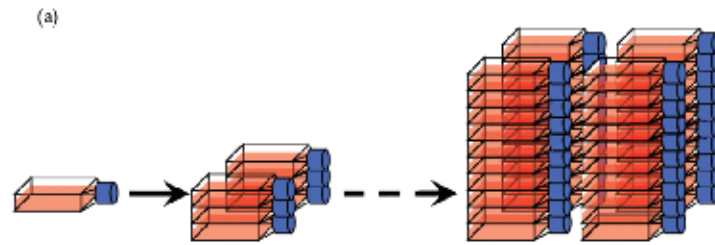
A Electromechanical stimulation effects at the gene level



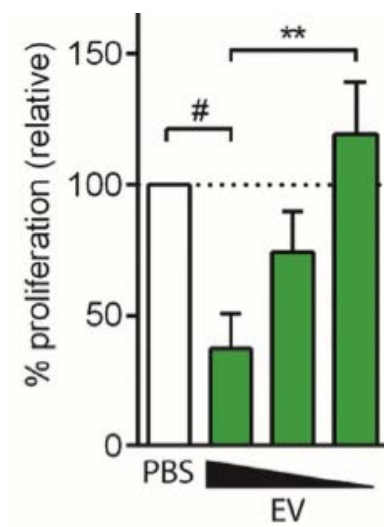
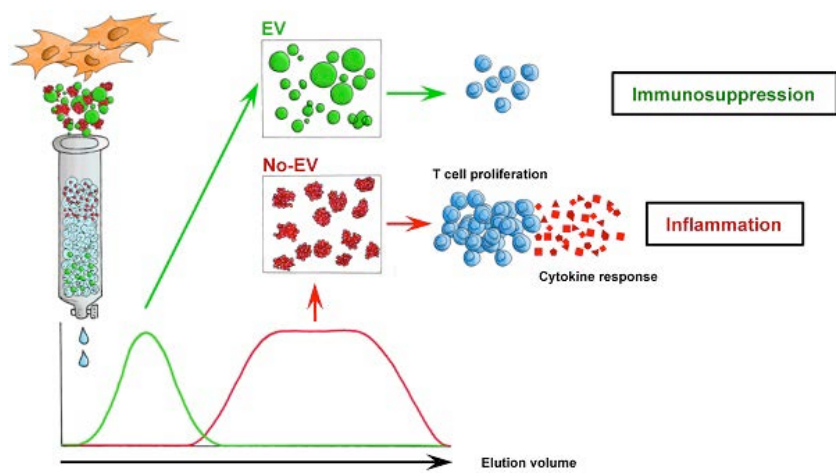
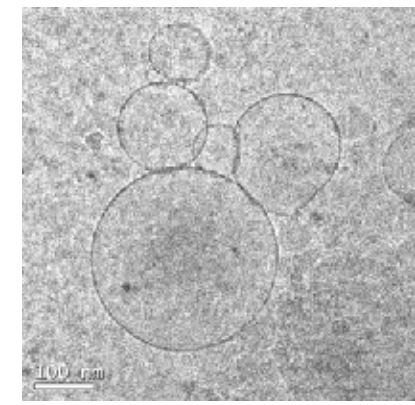
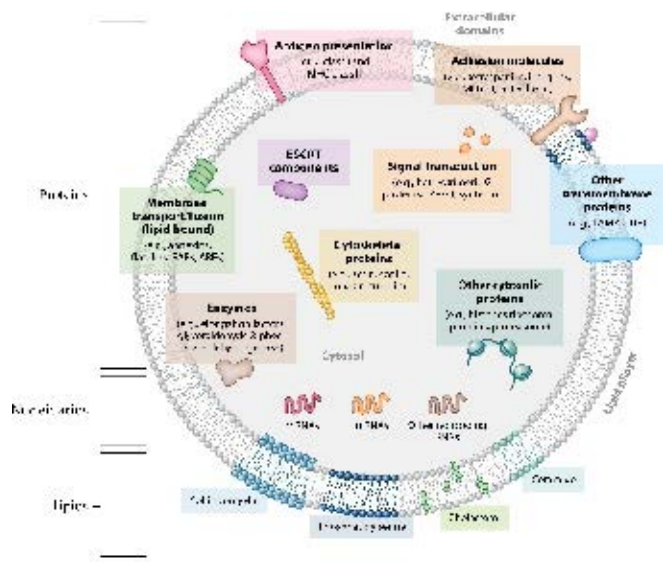
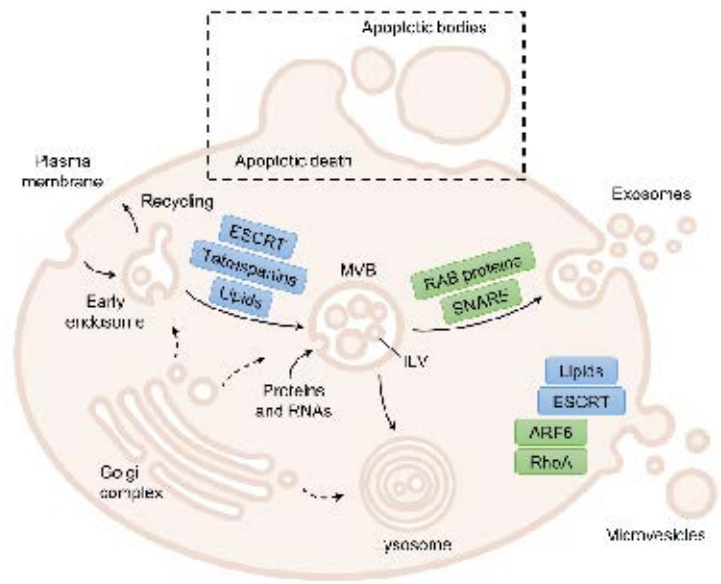


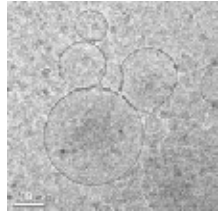




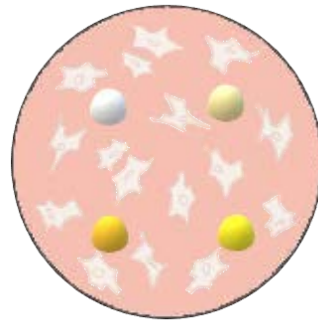
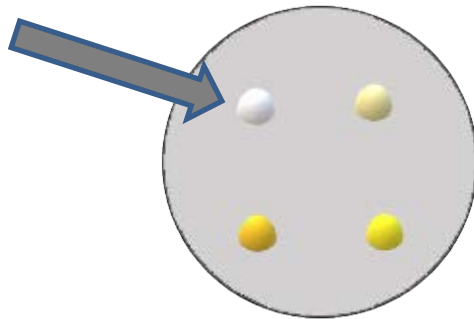


FiberCell® Hollow Fiber Bioreactor





1. Agarose spots + buffer/EV
2. Add cells over
3. Capture cell migration



MSC

Control

+EV 1/2

+EV

“There are no impossible dreams...” — Antoni Gaudi

“... such as that envisioning the repairment of broken heart?” — Cardionet

