

Cardiomioplastia celular y miocardio bioartificial

Juan Carlos Chachques, MD, PhD*

La enfermedad isquémica miocárdica es la principal causa de insuficiencia cardíaca, siendo un grave problema tanto de salud pública como económico. Dado el envejecimiento de la población, la insuficiencia cardíaca está volviéndose un problema clínico cada vez mayor y con una carga financiera más grande^{1,2}. Así, la investigación en la insuficiencia cardíaca es de interés pertinente y suma importancia, involucrando a varias especialidades como la biología celular y molecular, la ingeniería tisular, la genética, la biofísica y la electrofisiología.

Cardiomioplastia celular

El reciente progreso en la biología celular y molecular permite el desarrollo de nuevos tratamientos para abordar a la insuficiencia cardíaca. Uno de los métodos más innovadores consiste en el implante de células madre (*stem cells*) en el miocardio para su regeneración. Este procedimiento se denomina "cardiomioplastia celular" (*cellular cardiomyoplasty*)^{3,4}. El miocardio adulto no se puede reparar eficientemente después de un infarto, debido al número limitado de células madre. Así, la mayoría de la lesión es irreversible⁵. Por esta razón, se han diseñado estrategias de implante de células en casos de insuficiencia cardíaca para reemplazar las células dañadas con células que puedan realizar un trabajo cardíaco eficaz, tanto en la miocardiopatía isquémica como en la no isquémica.

Estos injertos de células sanas en el miocardio enfermo mantienen un enorme potencial como terapéutica de la patología cardiovascular. La meta del implante celular es el crecimiento de nuevas fibras musculares (miogénesis) y/o el desarrollo de angiogénesis en el miocardio dañado, que potencialmente podría contribuir a mejorar las funciones ventriculares sistólica y diastólica, y revertir el proceso de remodelado postisquémico de las cámaras ventriculares⁵.

Los resultados alentadores de estudios experimentales⁶⁻¹⁰ han abierto una vía a la aplicación clínica de la cardiomioplastia celular en pacientes que presentan una cicatriz post-infarto aquinética y no viable con una baja fracción de eyección y en pa-

cientes con miocardiopatía idiopática o chagásica¹¹⁻¹⁴. El implante de células autólogas no genera compromiso inmunológico, ético, desarrollo de tumores o problemas de disponibilidad de donantes. Así, el desarrollo de la terapia celular para la insuficiencia cardíaca está progresando de acuerdo a una metodología científica rigurosa, a partir de la observación experimental, evaluando cuidadosamente los resultados clínicos preliminares.

Las posibilidades actuales en la terapia celular para la regeneración del miocardio son el implante de diferentes tipos de células madre dentro del miocardio dañado, como: los mioblastos autólogos (originados de una biopsia de músculo esquelético)¹⁵, las células madre de médula ósea¹⁶, las células madre de sangre periférica¹⁷, las células del endotelio vascular¹⁸, las células mesoteliales (obtenidas mediante biopsia del epiplón)¹⁹, las células madre de tejido adiposo²⁰, y las células embrionarias pluripotenciales²¹.

La ingeniería tisular usando una matriz biológica o sintética se asocia ahora con la terapia celular, la meta es desarrollar un miocardio bioartificial²²⁻²⁷. El estudio clínico MAGNUM (*Myocardial Assistance by Grafting a New Upgraded bioartificial Myocardium*) fue iniciado por nuestro grupo²⁸.

Indicaciones

1. Miocardiopatía isquémica

La aplicación clínica del implante celular debe realizarse en pacientes que presentan una disfunción cardíaca debido a un extenso infarto de miocardio. Las células son generalmente implantadas mediante un cateterismo cardíaco o durante un procedimiento de revascularización quirúrgica. El objetivo de la cardiomioplastia (CMP) celular es limitar la expansión del infarto y el remodelado cardíaco, a través de la regeneración miocárdica. Los pacientes con infarto ventricular derecho y con insuficiencia valvular mitral isquémica también pueden ser tratados con el implante de células madre^{4,29}.

2. Miocardiopatías no isquémicas

Las miocardiopatías dilatadas no isquémicas y la enfermedad de Chagas también son causas mayores de insuficiencia cardíaca, con un elevado porcentaje de mortalidad^{2,13}. El implante celular podría dar nuevas esperanzas en estas enfermedades, restaurando la función cardíaca, por ende las células injertadas parecen sobrevivir adecuadamente en dicho miocardio porque la irrigación miocárdica en estas patologías no se encuentra dañada significativamente. Las células madre son injertadas a través del cateterismo de las arterias coronarias.

*Service Chirurgie Cardiovasculaire.
Hôpital Européen Georges Pompidou. Paris. Francia.

Correspondencia: Dr. J.C. Chachques
Service Chirurgie Cardiovasculaire.
Hôpital Européen Georges Pompidou.
20 rue Leblanc
75015 Paris - France
E-mail: j.chachques@brs.aphp.fr
Trabajo recibido: 10/01/06
Trabajo aprobado: 20/02/06

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción propuestos de la cardiomioplastia celular son: la reducción del tamaño y de la fibrosis de las cicatrices del infarto, la recuperación de la viabilidad miocárdica (Figura 1), la limitación del remodelado ventricular postisquémico, una mejor *compliance* ventricular y engrosamiento de la pared, y un incremento de la contractilidad regional miocárdica. Cuando se usan los mioblastos de músculo esquelético para la CMP celular, la sucesión de acciones parece ser la siguiente: primero, las células implantadas en el miocardio mejoran la disfunción diastólica, y subsecuentemente cuando se hallan organizadas suficientemente en miotubos y miofibras, la función sistólica mejora. Principalmente, las células madre de la médula ósea inducen angiogénesis y vasculogénesis. Las células madre mesénquimales del estroma de la médula ósea son de gran interés, desde que se ha demostrado que estas células pueden diferenciarse en células cardíacas^{6,30}.

Implante celular

Los métodos técnicos empleados en el implante de las células podrían influenciar en la eficacia de la CMP celular. La mortalidad celular después del implante parece ser importante cuando ellas son injertadas en el centro de las cicatrices isquémicas con mucha fibrosis, debido a una escasez de oxígeno y suministro de nutrientes por el miocardio isquémico crónico. Implantando las células, principalmente, en las áreas peri-infarto se puede mejorar la proporción de células sobrevivientes; y así, el tamaño de la cicatriz del infarto sufre una reducción centrípeta⁴.

Es posible que las inyecciones periódicas repetidas de células fuera necesario para reducir progresivamente las cicatrices del infarto en la miocardiopatía isquémica, o mejorar gradualmente el miocardio enfermo en las miocardiopatías no isquémicas. Este fenómeno podría ser facilitado por el desarrollo de una nueva generación de catéteres específicos para el implante celular percutáneo¹⁴.

En el implante de células a través de la realización de un cateterismo cardíaco (intracoronario o intraventricular) la cantidad

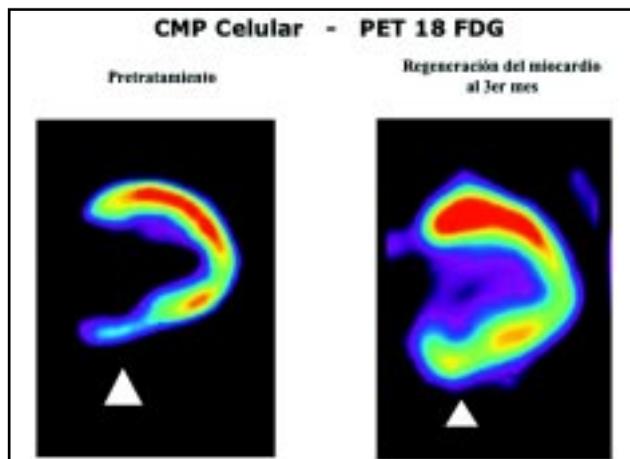


FIGURA 1: Estudio de metabolismo del miocardio (test de emisión de positrones), mostrando la regeneración de la pared posterior del ventrículo izquierdo (flecha), 3 meses después del implante de células madre de médula ósea.

de células injertadas en el área del infarto es desconocida, a pesar del uso de un mapeo miocárdico para identificar las áreas dañadas. El éxito depende de consideraciones técnicas como la permeabilidad de una arteria para enviar las células al sitio infartado cuando se utiliza la vía vascular. Cuando se utilizan catéteres endoventriculares para implantar las células a través del endocardio, existe el riesgo de la “regurgitación” celular en el sitio de inyección y la dificultad para localizar de manera precisa la cicatriz post-isquémica¹⁴.

Un nuevo sistema de diagnóstico y tratamiento local del miocardio ha sido creado por nuestro grupo: el catéter “CELL-FIX” (catéter fijador de células)³¹. Este sistema incluye un método y un aparato para identificar por electrofisiología el área infartada y simultáneamente implantar las células, estabilizando la cicatriz por la aspiración (vacío) en el momento de la inyección celular. El catéter *Cell-Fix* incluye un sistema de fijación a “ventosa” (*fixing “sucker”*) para el endocardio, con forma de copa de succión. Este “paraguas” puede retractarse dentro del tubo exterior de la parte del distal del catéter.

Desarrollo del miocardio bioartificial

El objetivo de la CMP celular es regenerar el miocardio mediante el implante de células vivientes. Sin embargo, en la enfermedad isquémica la matriz extracelular del miocardio frecuentemente se altera o se destruye. Por consiguiente, podría ser importante asociar un procedimiento que apunta a regenerar las células del miocardio y la matriz extracelular. Actualmente, estamos trabajando para evaluar el potencial de una matriz tridimensional biodegradable de colágeno (Figura 2) sembrada con células para ser implantada mediante cirugía en la pared del ventrículo infartado²².

Poco después del infarto del miocardio, las células inflamatorias como los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos infiltran la zona infartada, y luego los cardiomiocitos necróticos en el miocardio injuriado son reemplazados por fibras de colágeno. Este proceso ocurre uniformemente en todo el área infartada, y determina el grado de expansión temprana del infarto. La prevención de la dilatación, secundaria al remodelamiento del ventrículo izquierdo, puede aumentar la *performance* cardíaca⁵.

En el corazón adulto normal hay dos tipos de fibras de colágeno



FIGURA 2: Matriz tridimensional de colágeno tipo 1 (5x7cm, espesor 6mm), utilizada para crear un miocardio bioartificial en el estudio clínico “Magnum”. Las células madre autólogas de médula ósea son sembradas en la matriz antes del implante en la superficie del ventrículo infartado.

no, tipos I y III, producidos por los fibroblastos y los miofibroblastos. El tipo de fibra I representa el 80% de proteína colágena en el corazón, y el tipo III está cerca de 10%. Estas fibras proporcionan el apoyo estructural y dan las propiedades cardíacas que incluyen rigidez y resistencia a la deformación, ellas también han mostrado un papel importante como un eslabón entre los elementos contráctiles de miocitos adyacentes, llevando información útil para la función de la célula. En la zona infartada, la matriz miocárdica extracelular está modificada, las fibras de colágeno tipo I disminuyen de 80% a 40%. Estudios clínicos y experimentales realizados por nuestro grupo en pacientes isquémicos, mostraron que la terapia celular con células madre de médula ósea asociada con el implante quirúrgico en el miocardio de una matriz de colágeno tipo I (sembrada previamente con células madre) previno el adelgazamiento de la pared miocárdica y limitó el remodelado postisquémico^{22, 28}.

Perspectivas

Durante los últimos años, el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva ha movilizó un número creciente de equipos de investigación. El tratamiento médico (particularmente con inhibidores de la enzima de conversión combinados a bloqueantes beta y a inhibidores de la aldosterona) así como los procedimientos electrofisiológicos (el marcapaseo en múltiples sitios para la resincronización aurículo-biventricular) han demostrado ser eficaces, mejorando el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, estos tratamientos todavía permanecen paliativos y muchas enfermedades cardiovasculares evolucionan hacia la falla del músculo cardíaco¹.

El trasplante cardíaco sigue siendo el único tratamiento curativo de la insuficiencia cardíaca congestiva, pero se halla limitado en su aplicación debido a la escasez de órganos donados, la edad de los destinatarios, y otros estrictos criterios de selección. Las alternativas quirúrgicas para la insuficiencia cardíaca refractaria, como las intervenciones de geometría/remodelado ventricular izquierdo y cardiomioplastia dinámica, permanecen también limitadas en su aplicabilidad^{3,32}. La cardiomioplastia en la cual el músculo dorsal ancho se usa para crear una envoltura al ventrículo izquierdo, ha sido propuesto por nuestro grupo a principio de la década del 80, pero hoy en día esta dedicada especialmente a los pacientes con disfunción del ventrículo derecho y relativamente conservada función del ventrículo izquierdo³³. Los dispositivos de asistencia cardíaca implantables todavía están en evolución, y el xenotrasplante está hasta el momento en una fase temprana de investigación sin aplicaciones clínicas^{34,35}.

Históricamente, las técnicas de regeneración de tejidos basada en el implante celular han sido usadas para el tratamiento de hemopatías (leucemia linfocítica crónica, anemia aplásica, inmunodeficiencias, mieloma), en oftalmología (implante de células madre del limbo para la regeneración de la córnea) y en ortopedia (implante de condrocitos para los defectos articulares). Las investigaciones clínicas actuales involucran las siguientes especialidades: endocrinología (implante de células madre en la diabetes mellitus), urología (implante de mioblastos para formar un neoesfinter, tanto en mujeres como en hombres que han sido sometidos a prostatectomía radical por cáncer), neuro-

logía (enfermedad de Alzheimer y Parkinson, regeneración de la médula espinal), hepatología (implante de hepatocitos como puente al trasplante hepático), miología (implante de mioblastos en la miodistrofia de Duchenne), dermatología (implante de keratinocitos y fibroblastos cultivados en pacientes quemados) y para la enfermedad vascular periférica (implante de células madre angiogénicas para la isquemia crítica de un miembro).

El predominio de la insuficiencia cardíaca severa y las claras limitaciones clínicas de intervenciones convencionales han fomentado el desarrollo de nuevos métodos basados en la regeneración de las células miocárdicas contráctiles. Están surgiendo nuevas tecnologías de implante celular, derivadas de los procedimientos de la cardiología intervencionista. Se han utilizado catéteres intracoronarios y endoventriculares de implante celular para angiogénesis y miogénesis terapéutica^{14,16,17}.

El implante celular tiene un merecido reconocimiento como estrategia para mejorar la viabilidad miocárdica y limitar el crecimiento del infarto. Los mayores desafíos para futuros programas de investigación son el acondicionamiento para la preferenciación de células madre antes del implante, la optimización del porcentaje de células sobrevivientes después del implante miocárdico, tal vez asociando la terapia angiogénica (factores de crecimiento y/o células provenientes de la médula ósea)^{36,37} a las células miogénicas (células provenientes de músculo esquelético y células mesénquimales del estroma de médula ósea)³⁸. El desarrollo de un miocardio bioartificial es un nuevo desafío, en este procedimiento la ingeniería tisular es asociada a la terapia celular^{25,27,39}. El estudio clínico MAGNUM (*Myocardial Assistance by Grafting a New Upgraded bioartificial Myocardium*) está avanzando con resultados alentadores²⁸.

Conclusiones

La terapia de regeneración basada en el implante celular está siendo sometida a estudios experimentales y clínicos con el fin de limitar las consecuencias de una función contráctil disminuida y una adaptación de ventrículos dañados posteriores a un infarto de miocardio. Esta propuesta biológica es particularmente atractiva debido al potencial de regeneración miocárdica con una variedad de tipos celulares miogénicos y angiogénicos: mioblastos de músculo esquelético, células madre mesénquimales del estroma de médula ósea, progenitores endoteliales provenientes de sangre circulante, células endoteliales y mesoteliales, células madre del tejido adiposo, y células embrionarias pluripotenciales. En todo el mundo, han sido tratados más de 500 pacientes con procedimientos para la regeneración miocárdica basados en la terapia celular. El número de implantes quirúrgicos es equivalente al número de procedimientos percutáneos utilizando catéteres. Hay una tendencia a usar células madre provenientes de médula ósea para la regeneración miocárdica desde que este proyecto evita el procedimiento de cultivar células por 3 semanas y el riesgo de arritmias ventriculares y de muerte súbita observados después del implante de mioblastos de músculo esquelético. La cardiomioplastia celular parece reducir el tamaño y la fibrosis de las cicatrices del infarto, limitando el remodelado postisquémico y restaurando la viabilidad del miocardio⁴⁰.

Referencias bibliográficas

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25:1614-9.
- Chachques JC, Abdel Shafy AB, Duarte F, Cattadori B, Goussef N, Shen L, Carpentier A. From dynamic to cellular cardiomyoplasty. *J Card Surg* 2002; 17: 194-200.
- Chachques JC, Acar C, Herreros J, Trainini J, Prosper F, D'Attellis N, Fabiani JN, Carpentier A. Cellular cardiomyoplasty: clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1121-30.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
- Zimmet JM, Hare JM. Emerging role for bone marrow derived mesenchymal stem cells in myocardial regenerative therapy. *Basic Res Cardiol* 2005; 100:471-81
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001; 98: 10344-9.
- Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcherson KA, Glower DD, Kraus WE. Regenerating functional myocardium: Improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998; 4: 929-933.
- Rajnooch C, Chachques JC, Berrebi A, Bruneval P, Benoit MO, Carpentier A. Cellular therapy reverses myocardial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 871-8.
- Verfaillie CM, Schwartz R, Reyes M, Jiang Y. Unexpected potential of adult stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 996: 231-4.
- Chachques JC, Cattadori B, Herreros J, Prosper F, Trainini JC, Blanchard D, Fabiani JN, Carpentier A. Treatment of heart failure with autologous skeletal myoblasts. *Herz* 2002; 27: 570-8.
- Haidar HK, Tan AC, Aziz S, Chachques JC, Sim EK. Myoblast transplantation for cardiac repair: a clinical perspective. *Mol Ther* 2004; 9: 14-23.
- Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Pinho-Filho JA, Mota A, Almeida AJ, Carvalho C, de Carvalho HG, de Oliveira AD, dos Santos RR. Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82: 185-7.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem L, Vivacqua R, Rangel FO, Esporcate R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294-302.
- Chachques JC, Herreros J, Trainini J, Juffe A, Rendal E, Prosper F, Genovese J. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. *Int J Cardiol* 2004; 95 (Suppl 1): S29-S33.
- Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, Hecker H, Schaefer A, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113:1287-1294
- Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690-9.
- Narmoneva DA, Vukmirovic R, Davis ME, Kamm RD, Lee RT. Endothelial cells promote cardiac myocyte survival and spatial reorganization. Implications for cardiac regeneration. *Circulation* 2004; 110: 962-968.
- Elmadbouh I, Chen Y, Louedec L, Silberman S, Pouzet B, Meilhac O, Michel JB. Mesothelial cell transplantation in the infarct scar induces neovascularization and improves heart function. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 307-17.
- Planat-Benard V, Menard C, Andre M, Puceat M, Pérez A, García-Verdugo JM, Penicaud L, Casteilla L. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res* 2004; 94:223-9.
- Kehat I, Khimovich L, Caspi O, Gepstein A, Shofti R, Arbel G, Huber I, Satin J, Itskovitz-Eldor J, Gepstein L. Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1282-9.
- Cortes-Morichetti M, Frati G, Schussler O, Duong JP, Lauret E, Carpentier A, Chachques JC. Association of bioartificial myocardium and cellular cardiomyoplasty for myocardial support and regeneration. *Circulation* 2005; 112 (Suppl II): II-741.
- Kutchka I, Kofidis T, Chen IY, Arai T, Sheikh AY, Hendry SL, Pearl J, Hoyt G, Connolly A, Yang PC, Gambhir SS, Robbins RC. Collagen matrices enhance survival of embryonic cardiomyoblasts following transplantation into ischemic rat hearts. *Circulation* 2005; 112 (Suppl II): II-741.
- Rogge C, Didie M, Naito H, Hermans-Borgmeyer I, Wobus AM, Field LJ, Eschenhagen T, Zimmermann WH. Generation of engineered heart tissue from embryonic stem cell derived cardiomyocytes. *Circulation* 2005; 112 (Suppl II): II-14.
- Eschenhagen T, Zimmermann WH. Engineering myocardial tissue. *Circ Res* 2005; 97: 1220-31.
- Kofidis T, Akhyari P, Boublik J, Theodorou P, Martin U, Ruhparwar A, Fischer S, Eschenhagen T, Kubis HP, Kraft T. In vitro engineering of heart muscle: artificial myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 63-69.
- Leor J, Cohen S. Myocardial tissue engineering: creating a muscle patch for a wounded heart. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1015: 312-319.
- Chachques JC, Trainini JC, Lago N, Mouras J, Christen AI, Cortes Morichetti M, Frati G, Schussler O. Myocardial Assistance by Grafting a New bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM Trial): Preliminary Results. Presented at the 86th Annual Meeting, American Association for Thoracic Surgery, Philadelphia (USA), May 1-3, 2006.
- Trainini JC, Lago N, De Paz J, Cichero D, Giordano R, Mouras J, Barisani JL, Christen A, Chachques JC: Myoblast transplantation for myocardial repair. *J Heart Lung Transpl* 2004; 23: 503-5.
- Chachques JC, Salanson-Lajos C, Lajos P, Shafy A, Alshamry A, Carpentier A. Cellular cardiomyoplasty for myocardial regeneration. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13: 287-96.
- Chachques JC, El Serafi M, Azarine A, Mousseaux E, Cortes-Morichetti M, Ba M, Fabiani JN, Carpentier A. Ex-vivo MRI evaluation of local myocardial treatments: comparison between epicardial and endocardial (Cell-Fix catheter) injection. *Circulation* 2005; 112 (Suppl II): II-750.
- Carpentier A, Chachques JC, Grandjean P, Eds, (1997): *Cardiac Bioassist*. Futura Publishing, New York: 1-632.
- Chachques JC, Argyriadis PG, Fontaine G, Hebert JL, Frank RA, D'Attellis N, Fabiani JN, Carpentier AF. Right ventricular cardiomyoplasty: 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1464-8.
- Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, Oren RM, Krueger SK, Costanzo MR, Wann LS, Levitan RG, Mancini D; REMATCH Investigators. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomised Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation* 2004; 110:975-81.
- Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, PE Nolan, Sethi GK, Tsau PH. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:859-867.
- Chachques JC, Duarte F, Cattadori B, Shafy A, Lila N, Chatellier G, Fabiani JN, Carpentier A. Angiogenic growth factors and/or cellular therapy for myocardial regeneration: a comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 245-53.
- Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part I: angiogenic cytokines. *Circulation* 2004; 109: 2487-2491.
- Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Rebelatto CL, Senegaglia AC, Hansen P, Mendonca JG, Cury CC, Francisco JC, Brofman PR. Could the coculture of skeletal myoblasts and mesenchymal stem cells be a solution for postinfarction myocardial scar? *Transplant Proc* 2004; 36: 991-2.
- Kadner A, Zund G, Maurus C, Breymann C, Yakarisik S, Kadner G, Turina M, Hoerstrup SP. Human umbilical cord cells for cardiovascular tissue engineering: a comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:635-641.
- Chachques JC, Herreros J, Trainini JC (eds): Libro "Regeneración Cardíaca". Editorial Magister Eos, Buenos Aires (Argentina), 2005: 205 páginas.