



INVESTIGACIÓN BÁSICA

Células madre: buscando marcadores de superficie celular que predispongan compromiso de diferenciación cardiaca



Luis A. Lara-Martínez, Ingrid Gutiérrez-Villegas,
Victor M. Arenas-Luna y Salomón Hernández-Gutierrez*

Laboratorio de Biología Molecular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

Recibido el 28 de junio de 2017; aceptado el 1 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Marcador de superficie;
Diferenciación;
Célula mesenquimal;
Célula madre cardiaca;
Regeneración celular;
México

Resumen Actualmente las enfermedades cardiovasculares se han convertido en un serio problema para los sistemas de salud de todo el mundo, ya que son la principal causa de muerte y representan una enorme carga económica. Este problema ha sido abordado con diferentes estrategias, entre ellas con la ayuda de terapia celular, aunque sin resultados contundentes.

Durante más de 20 años, se ha utilizado una gran variedad de células madre en diferentes modelos de infarto del miocardio. El uso de células madre cardíacas (CSC) parece ser la mejor opción, pero la inaccesibilidad y la escasez de estas células hacen que su uso sea muy limitado. Además, existe un riesgo elevado pues tienen que obtenerse directamente del corazón del paciente. A diferencia de las CSC, las células madre adultas derivadas de médula ósea o tejido adiposo, entre otras, representan una opción atractiva debido a su fácil accesibilidad y abundancia, pero sobre todo a la probable existencia de progenitores cardíacos entre sus diferentes subpoblaciones.

En esta revisión hacemos un análisis de los marcadores de superficie presentes en CSC en comparación con otras células madre adultas, y sugerimos la preexistencia de células que comparten marcadores de superficie específicos con CSC, la presencia de un inmunofenotipo predecible, aunque en proporciones bajas, pero con un potencial de diferenciación cardíaca similar a las CSC, lo cual podría aumentar su valor terapéutico. Este estudio revela las nuevas perspectivas con respecto a la presencia de dichos marcadores, los cuales comprometerían algunas de estas subpoblaciones a diferenciarse a tejido cardíaco.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Universidad Panamericana. Escuela de Medicina. Augusto Rodin 498, México, Ciudad de México, 03920, México. Teléfono: +(55) 5482 7600 ext. 5680 fax: +52 (55) 5482 1721.

Correo electrónico: shernand@up.edu.mx (S. Hernández-Gutierrez).

KEYWORDS

Surface marker;
Differentiation;
Mesenchymal cell;
Cardiac stem cell;
Cell regeneration;
México

Stem cells: searching predisposition to cardiac commitment by surface markers expression

Abstract It is well-known that cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and represent an important economic burden to health systems. In an attempt to solve this problem, stem cell therapy has emerged as a therapeutic option.

Within the last 20 years, a great variety of stem cells have been used in different myocardial infarction models. Up until now, the use of cardiac stem cells (CSCs) has seemed to be the best option, but the inaccessibility and scarcity of these cells make their use unreliable. Additionally, there is a high risk as they have to be obtained directly from the heart of the patient. Unlike CSCs, adult stem cells originating from bone marrow or adipose tissue, among others, appear to be an attractive option due to their easier accessibility and abundance, but particularly due to the probable existence of cardiac progenitors among their different sub-populations.

In this review an analysis is made of the surface markers present in CSCs compared with other adult stem cells. This suggested the pre-existence of cells sharing specific surface markers with CSCs, a predictable immunophenotype present in some cells, although in low proportions, and with a potential of cardiac differentiation that could be similar to CSCs, thus increasing their therapeutic value. This study highlights new perspectives regarding MSCs that would enable some of these sub-populations to be differentiated at cardiac tissue level.

© 2017 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la causa principal de mortalidad a nivel mundial corresponde a las enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales son clasificadas como enfermedades no transmisibles que incluyen: enfermedades coronarias (infartos del miocardio), enfermedades cerebrovasculares (ataques fulminantes), presión sanguínea elevada (hipertensión arterial), enfermedades arteriales periféricas, enfermedades reumáticas del corazón, enfermedades congénitas del corazón y falla cardíaca. Se cree que las principales causas de las ECV se deben al tabaquismo, inactividad física, ingesta de dietas no saludables y al abuso en el consumo de alcohol¹.

Dentro de las ECV sobresalen las enfermedades isquémicas del corazón, las cuales representan más de la mitad de decesos entre las ECV¹⁻³, causando un serio problema de salud pública que a futuro podría colapsar las finanzas de las instituciones que administran el sector salud.

La isquemia cardíaca

Las enfermedades isquémicas son causadas por una descompensación patológica entre el suplemento y la demanda de oxígeno en el ventrículo izquierdo⁴; en la mayoría de los casos es provocada por la disminución de la luz arterial a consecuencia de una obstrucción por coágulos o ateromas que bloquean el flujo normal de sangre que irriga el corazón.

Un par de eventos relevantes que alteran el suplemento de oxígeno al miocardio son la isquemia y la hipoxia⁵. En algunos casos la falta de oxígeno resulta ser una consecuencia secundaria, la cual se debe al decremento en el flujo sanguíneo y en otras al incremento en la demanda de oxígeno que es el principal causante de la isquemia

del miocardio⁶. Así, se afirma que las enfermedades más comúnmente desarrolladas a partir de un evento isquémico derivan en aterosclerosis obstructiva o estenótica de la arteria coronaria⁴.

Durante el proceso de infarto del miocardio se presentan una serie de eventos, en la zona infartada, que conllevan cambios estructurales y constitutivos: los llamados procesos de remodelación⁷. La remodelación cardíaca genera el adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo debido a la proteólisis de la matriz extracelular (MEC)⁸. La pérdida del balance en la MEC afecta el funcionamiento del corazón creando dilatación en la cámara ventricular y disfunción contráctil. Posteriormente, se da un incremento en la producción de MEC con la formación subsecuente de una cicatriz de colágeno en la zona infartada y fibrosis intersticial en la zona no infartada. La fibrosis intersticial incrementa la rigidez tisular y, a la par, conduce a un decremento en la capacidad de contracción y de supervivencia de los cardiomiocitos, ocasionando un incremento en el riesgo de las arritmias⁸. La respuesta neoangiogénica posterior al infarto es insuficiente y prácticamente inexistente para proveer la perfusión cardíaca adecuada y atender la demanda de la pared hipertrófica que, a su vez, lleva a la pérdida de cardiomiocitos y la formación de tejido fibroso⁹.

Opciones para el tratamiento del infarto agudo del miocardio

Tras un infarto agudo del miocardio, la primera opción a la que se recurre, y mayormente aceptada, es el tratamiento para la revascularización mediante angioplastia primaria y la colocación de un stent coronario que debe realizarse dentro de las primeras 12 h a partir del inicio de los síntomas^{10,11}. Otra opción es dar al paciente un tratamiento

a base de fibrinolíticos, aunque con menor eficiencia, ya que en poco menos del 50% del total de los casos se da una mejoría¹², por lo cual también se requiere al mismo tiempo administrar antiagregantes plaquetarios, inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa y anticoagulantes, causando efectos secundarios pues la administración de esta mezcla de fármacos incrementa el riesgo de presentar hemorragias, que en algunas ocasiones tiene consecuencias fatales o graves¹³. Para disminuir la tasa de mortalidad en pacientes infartados, se ha sugerido emplear inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina después del segundo o tercer día postinfarto, sin importar si hubiese existido o no disfunción ventricular.

Para evitar el curso hacia la necrosis que sigue el tejido infartado, existen diversas estrategias. La más común es que durante la atención intrahospitalaria se administren betabloqueadores que reducen la demanda de oxígeno, previenen arritmias e inhiben la toxicidad directa de las catecolaminas. De igual forma, se recomienda la administración de estatinas previamente al egreso hospitalario para impedir futuros episodios de síndrome isquémico coronario agudo¹³. Aun cuando diferentes reportes enfatizan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes tratados por nuevos fármacos y/o dispositivos innovadores, no necesariamente estos han ayudado a abatir de manera significativa la reducción de la tasa de morbimortalidad¹⁴.

Si el daño al miocardio es muy grave, la única opción posible consiste en el trasplante de corazón, a pesar de ser esta la opción más excluyente de todas ya que para ser candidato y acceder al trasplante se requiere cubrir una serie de requisitos que son sumamente estrictos, además de ser un procedimiento costoso e invasivo aunado a la limitada disponibilidad de órganos trasplantables¹⁵. Incluso cuando se considera el trasplante como la opción preferencial, el paciente tiene que lidiar con el caso adverso al rechazo^{15,16}. Aunque para prevenir el rechazo del órgano se administren inmunosupresores, el esquema de fármacos que inmunodeprimen al individuo puede traer como consecuencia el riesgo de desarrollar enfermedades recurrentes, ECV y/o cáncer, lo que aumenta la tasa de morbimortalidad¹⁷.

Desafortunadamente, los tratamientos actuales no han sido diseñados para mejorar la función cardiaca cuando el paciente se atiende tardíamente y tampoco han sido creados para prevenir la remodelación cardiaca que ocurre durante los procesos de cicatrización después del infarto del miocardio; mucho menos, parece haber opciones que pudieran revertir la remodelación una vez instalada. Aunque el trasplante exitoso de corazón es la solución, la búsqueda por encontrar una alternativa terapéutica para el tratamiento de las ECV continúa, especialmente para el infarto del miocardio.

Medicina regenerativa y terapia celular

Si bien muchos tejidos tienen una capacidad de regeneración muy restringida, esta suele ser prácticamente nula en aquellos tejidos que han sufrido heridas o daños físicamente extensos, prácticamente irreversibles para ser reparados por autorregeneración tisular¹⁸. En adición a la pobre capacidad regenerativa, las heridas en ciertos órganos específicos provocan dolor intenso y/o discapacidad.

Incluso la intervención quirúrgica del órgano afectado para restaurar su función es limitada, y la respuesta al proceso de sanación tiene que ver más con el favorecimiento de procesos de cicatrización en lugar de regeneración¹⁹. Sin embargo, en algunos pacientes, debido al porcentaje tan alto de daño que involucra el tejido, puede comprometer la función sistémica²⁰ sin dejar más opciones: la única solución es el trasplante.

Ante este escenario, y como respuesta a la problemática sanitaria que representa el trasplante de órganos, surge la medicina regenerativa, la cual se considera un campo interdisciplinario donde tienen cabida la medicina, la biología celular, la ingeniería genética y la ingeniería biomédica para desarrollar estrategias seguras y accesibles para el tratamiento de diversas enfermedades mediante el uso de células y/o sus productos. La medicina regenerativa trata de integrar los conocimientos de procesos de señalización y control celular involucrados en la capacidad que tienen algunas células para proliferar e inducir la regeneración de tejidos dañados y para mejorar o restablecer su funcionamiento. Esto puede ser de manera directa o a través de sus efectos paracrinos mediante los cuales se estimulan las células residentes del tejido u órgano donde son trasplantadas o insertándolas previamente en materiales biocompatibles para realizar injertos²¹. De tal manera que estas opciones que la medicina regenerativa nos ofrece denotan un interés exacerbado por el desarrollo de nuevos materiales, la ingeniería de tejidos y la terapia celular.

La terapia celular está incluida dentro de las estrategias de la medicina regenerativa y, como tal, ha sido la más explorada. La terapia celular toma ventaja del potencial de diferenciación que presentan ciertas estirpes celulares para convertirse en células de diferentes tejidos²². En gran medida, la terapia celular converge con la ingeniería de tejidos en el enfoque de implantación dentro del órgano afectado, esto que en principio fue la visión inicial y clásica de la medicina regenerativa. Sin embargo, recientemente se ha puesto mucha atención en los llamados efectos paracrinos, donde el tejido dañado *in situ* responde a la acción de diferentes moléculas con actividad biológica que son producidas y liberadas por las células y/o tejido trasplantado, o simplemente responden a la administración de elementos y productos celulares, tales como citocinas, quimiocinas y/o factores de crecimiento²³⁻²⁵.

Independientemente del potencial de integración que pudieran tener las células trasplantadas al tejido dañado, resulta muy factible que los efectos paracrinos, probablemente inducidos por las células injertadas, ayuden a estimular procesos de regeneración de órganos afectados, de tal forma que órganos y/o tejidos terminalmente diferenciados pudieran hacer uso de esta estrategia en caso de requerir una reparación profunda para recuperar su función¹⁹.

En el caso particular del corazón, hasta hace poco tiempo se tenía el concepto de que este órgano era incapaz de regenerarse cuando sufría fuertes estragos a nivel de tejido cardiaco y vascular a raíz de un infarto, debido a la pobre capacidad de los cardiomiocitos para proliferar²⁶; recientemente, se ha desafiado este concepto de considerar al corazón como un órgano posmitótico; es decir, un órgano terminalmente diferenciado incapaz de sustentar la reparación de sí mismo. No fue sino hasta finales de la última década

del siglo XX cuando se abordó un escenario interesante en contraposición a dicha diferenciación terminal²⁷. En el 2001 se publicó un artículo innovador²⁸ pero, al mismo tiempo, controversial e inquietante^{29,30}, que puso en tela de juicio el paradigma que consideraba al corazón como un órgano posmitótico pues con ello se demostró la existencia de células cardíacas (progenitoras) con potencial regenerativo y de diferenciación. A partir de entonces, la regeneración cardíaca por medio de la terapia celular no ha sido una mera especulación; al contrario, durante la última década se ha conseguido un gran avance en el interés de la aplicación de este tipo de estrategias, tanto en investigación básica como en modelos animales y su traslación a ensayos clínicos³¹. No obstante, la promesa inicial de la terapia celular aún no se ha cumplido.

En esta trabajo nos enfocamos a revisar algunos de los tipos celulares empleados en diferentes protocolos que han tenido como objetivo restablecer la función cardíaca, principalmente nos enfocamos en aquellas células que derivan de la médula ósea, de entre ellas: aquellas subpoblaciones que por compartir marcadores de superficie en común se cree que pueden derivar de un progenitor de tipo mesenquimal común y a pesar de ello han sido llamadas de diferentes maneras³².

Terapia celular como alternativa de tratamiento para el infarto del miocardio

Hoy en día sabemos que existe una amplia gama de posibilidades en el uso de diferentes estirpes celulares que puede cubrir los requisitos que la terapia celular demanda. Estas estirpes las podemos clasificar en dos grandes grupos: células madre embrionarias y células madre adultas; como caso particular tenemos las células madre inducidas pluripotentes (iPSCs).

Podemos decir que el término de células madre comprende todas aquellas células que poseen dos propiedades fundamentales:

1. Autorrenovación, que hace referencia a la capacidad que tienen para proliferar en numerosas ocasiones y al mismo tiempo las hace permanecer en un estado indiferenciado.
2. Potencialidad, característica intrínseca que les permite diferenciarse en células especializadas de diferentes tejidos. Curiosamente, estos conceptos fueron concebidos desde 1960 cuando se estudiaban los componentes responsables de la regeneración de eritrocitos³³.

En el caso particular de la terapia celular cardíaca, se han empleado células que provienen de diferentes fuentes, tanto de células madre embrionarias, iPSCs y células madre adultas, o células diferenciadas como cardiocitos y mioblastos. Lo cierto es que hasta hoy en día el grupo que más ha sido explorado es el grupo de células adultas aisladas de diferentes fuentes, incluyendo aquellas de origen somático con capacidad para ser reprogramadas¹⁵. De las células madre adultas, las más empleadas y estudiadas en diferentes protocolos son las células madre derivadas de médula ósea prácticamente en toda su gama de subpoblaciones, pero particularmente se ha puesto mucho énfasis en las células madre mesenquimales (MSC)³⁴, incluso en aquellas

MSC de diferente origen como las que derivan del tejido adiposo que es una fuente rica para su obtención. A pesar de que todas ellas han sido probadas en diferentes modelos animales y en algunos ensayos clínicos, hasta ahora ha resultado difícil localizar la población terapéutica ideal^{31,35}. Por lo tanto, el mayor reto para la medicina regenerativa cardíaca sigue siendo identificar el tipo de célula más adecuada que permita repoblar el tejido dañado con nuevos cardiomiocitos y vasos sanguíneos que ayuden a reestablecer el suministro de oxígeno y nutrientes a las áreas afectadas. En esta ardua búsqueda, algunas poblaciones celulares más que otras comienzan a ganar terreno, ya sea por su potencial o por su compromiso derivado del nicho en el cual son alojadas³⁶. Es así que en términos de potencial de diferenciación hacia el tejido cardíaco, el uso de células madre cardíacas (CSC) parece ser la mejor opción³⁷, ya que su residencia en el corazón del adulto les confiere un compromiso específico para generar tejido vascular y miocárdico^{27,38}.

Tipos celulares usados en la terapia celular cardíaca

Células madre pluripotentes

Las células madre pluripotentes son una estirpe celular que, en teoría, puede diferenciarse en cualquier tipo celular. Las células pluripotentes se dividen en dos grupos: inducidas (iPSCs) y embrionarias (ESC). Las primeras (iPSCs) consisten en reprogramar células adultas *in vitro* a través de transducción con vectores virales que transportan los factores de transcripción Sox2, Oct3/4, Klf4 y c-Myc que confieren pluripotencialidad al cultivo³⁹ o por medio de la transfección con micro RNAs (miRNAs) específicos⁴⁰. Las iPSCs se pueden generar a partir de una gran variedad de células, siendo el método más común a partir del cultivo de fibroblastos, sin embargo, existen varias cuestiones pendientes en torno a la seguridad para emplear las iPSCs en cualquier terapia celular por el riesgo de generar tumores⁴¹. Otro inconveniente es que no hay un control exacto para conducir su proliferación hacia la población deseada una vez implantadas *in situ*, y los protocolos existentes han demostrado una baja eficiencia en su capacidad de diferenciación hacia cardiomiocitos²⁷.

Con respecto a las ESC, son la clase de células ideales debido a su amplio margen de diferenciación: no menos de 200 líneas celulares diferenciadas se han logrado diferenciar con ellas⁴²⁻⁴⁴. Algunos ensayos que han utilizado estas células demuestran una buena integración e interacción en el tejido cardíaco⁴⁵, sin embargo, presentan los mismos riesgos que las iPSCs²⁷, además de que la baja disponibilidad y los problemas éticos inherentes a su manipulación son impedimentos para usarlas.

Cardiomiocitos inducidos (iCM) por reprogramación celular

La influencia del uso de factores de transcripción para generar iPSCs dio pauta de igual manera a utilizar fibroblastos y reprogramarlos para inducir su transdiferenciación a cardiomiocitos (iCMs)⁴⁶ mediante la transducción con factores de

transcripción específicos cardiacos (GATA4, Tbx5 y MEF2c)⁴⁷ mejorando su eficiencia cuando se utilizan con diferentes niveles de expresión⁴⁸. Otras estrategias de reprogramación celular han sido reportadas con el uso de pequeñas moléculas de RNA no codificable llamados miRNAs, principalmente los miRNA-1, -133, -208, y -499, que al ser inyectados en fibroblastos estos son transdiferenciados a cardiocitos⁴⁹. No solo la acción de estas moléculas de origen biológico que regulan la expresión de genes involucrados en la diferenciación cardiaca ha sido usada para lograr la reprogramación cardiaca, pues existen protocolos que prescinden del uso de estos factores de transcripción o miRNAs y en su lugar utilizan pequeñas moléculas⁵⁰ o algunas sustancias químicas como la 5-azacitidina o tricostatina que a través de procesos de metilación o desmetilación de histonas en ADN logran reprogramar MSC a cardiocitos⁵¹. La ventaja de la reprogramación celular directa a iCMs es que, a diferencia de las iPCs, el riesgo de tumorigenicidad es menor después de ser trasplantados, pero su desventaja es que su eficiencia para generar cardiocitos es muy baja, lo que impide su producción a gran escala.

Células madre adultas

Miocitos

Los primeros ensayos de regeneración celular cardiaca comenzaron empleando progenitores celulares de origen muscular⁵². Aun cuando existen reportes con resultados alentadores, el riesgo de desarrollar arritmias fue muy elevado^{53,54}. En estudios posteriores se lograron identificar algunas subpoblaciones celulares procedentes de músculo esquelético con mayor tendencia a diferenciarse a cardiocitos, estas células fueron llamadas mioendoteliales. A pesar de presentar un compromiso hacia la diferenciación cardiaca, esta subpoblación tampoco evitó el riesgo de generar arritmias. Las repuestas a estas arritmias parecían estar en la falta de expresión de conexina 43, y la carencia de uniones tipo gap con los miocardiocitos circundantes del injerto⁵⁴; sin embargo, corregirla usando progenitores de mioblastos que sobreexpresan conexina 43 tampoco fue garantía de reversión de los efectos pro-arritmogénicos⁵⁵, pues parece ser que el mecanismo es mucho más complicado.

Células madre derivadas de médula ósea

Células madre hematopoyéticas

Las células madre/progenitoras hematopoyéticas (CMH) están constituidas por diversas poblaciones celulares que de manera sencilla se pueden obtener a partir de sangre periférica que, por mucho, es considerado uno de los métodos menos invasivos para la obtención de células madre, aunque también muchas de estas poblaciones se encuentran de manera abundante dentro de la médula ósea y en sangre proveniente del cordón umbilical^{56,57}. La principal ventaja que ofrece este tipo celular es su forma de obtención para realizar trasplantes de manera autóloga y, por lo tanto, la ausencia de rechazo inmunológico; en contraparte, las células sanguíneas de cordón umbilical poseen un mayor potencial de proliferación pero son altamente inmunogénicas⁵⁸. Otra desventaja es que cuando son aisladas de médula ósea a partir de pacientes de edad avanzada

se reduce la eficiencia del trasplante, lo que no sucede con las células sanguíneas del cordón umbilical y les confiere ventaja para su uso^{59,60}.

Las CMH aisladas a partir de médula ósea son las mejor caracterizadas y ampliamente usadas. Históricamente hablando, fueron de las primeras utilizadas para reemplazo terapéutico de médula ósea en enfermedades hematológicas^{61,62}. Dichas células dan origen a los linajes mieloides y linfoides⁶³ con la expresión típica de marcadores de superficie celular como son CD34+ y CD45+, entre otros. Aunque actualmente hay un interés creciente en el uso de este tipo celular, su forma de expansión y cultivo en suspensión se convierten en una desventaja al momento de ser trasplantadas, por lo tanto queda por definir si en realidad la terapia celular basada en su administración presenta mayores ventajas⁶⁴.

Células endoteliales

Las células progenitoras endoteliales (CPE) pueden ser encontradas en sangre periférica y su origen está dentro de la médula; se diferencian a partir de un progenitor mieloides; se caracterizan por la presencia de ciertos marcadores como CD34, CD133 y receptor del factor de crecimiento endotelial vascular^{65,66}. Las células CD133+CD34+ podrían jugar un papel fundamental, al expresar diferencialmente miRNAs que previenen la apoptosis, la remodelación del citoesqueleto y promueven la diferenciación⁶⁷. Hoy en día existe consenso para definir los marcadores de superficie que expresan las CPE: CD31, CD34, CD45, AC133, CD14, CD14a y CD235a^{68,69}, pero también una de las principales características a considerar, para su aislamiento, es su habilidad de crecer en cultivo e indiscutiblemente diferenciarse en célula endotelial. Se cree que la expresión diferencial de CD34+ y/o CD133+ puede ser originada por una mezcla de poblaciones celulares que podrían proveer factores paracrinos más efectivos y, al mismo tiempo, dar un mejor estímulo para la neovascularización que células mononucleares provenientes de médula ósea⁶⁴.

Células estromales mesenquimales

Aunque existe un amplio conocimiento de los marcadores que expresan diversas estirpes celulares de origen mesenquimal, los resultados sobre la expresión de algunos de ellos para su clasificación siguen siendo controversiales⁷⁰. Pese a ello existe un consenso sobre los marcadores mínimos que deberían presentar para considerarse como tal.

Sabemos que la médula ósea es la principal fuente de células madre adultas puesto que almacena diversos tipos de subpoblaciones y que muchas de ellas han sido las mejor caracterizadas⁶⁴, como es el caso de las MSC. Estas células son excelentes candidatos para terapia celular a causa de su baja inmunogenicidad, facilidad de acceso, amplia diferenciación y efectos inmunomoduladores. Debido a la gran cantidad de células presentes en la médula ósea, muchos investigadores han descrito una amplia colección de subpoblaciones con propiedades parecidas o con rasgos comunes a las MSC, ejemplos son: por sus siglas en inglés, células progenitoras adultas multipotentes (MAPC)⁷¹, células madre multipotentes adultas (MASC)^{72,73}, células madre

somáticas sin restricciones (USSCs)⁷⁴, células adultas multilineaje aisladas de médula ósea (MIAMI)⁷⁵, células madre de diferenciación a multilineaje que soportan el estrés (Muse)⁷⁶, células de población lateral (SP)⁷⁷, células embrionarias muy pequeñas (VSEL)⁷⁸, células CD34+, Lin-C-kit+, células Sca1+⁷⁹, entre otras.

Es interesante señalar que muchos de los marcadores de superficie celular encontrados en estas células se comparten o se superponen entre ellas mismas y las células de tipo mesenquimal, también procedentes de la médula ósea, lo que sugiere que muchas de estas subpoblaciones pueden surgir de un progenitor común⁸⁰ todavía no identificado.

A partir del total de las células estromales es posible aislar células MSC ya sea de médula ósea o de la fracción vascular estromal (FVE) en caso de provenir de tejido adiposo; pero en ambos casos estas células poseen múltiples capacidades de diferenciación hacia condrocitos, adipocitos, osteocitos, células estromales que soportan la hematopoyesis, células endoteliales, fibroblastos, mioblastos, entre otras^{27,64,81}.

Los ensayos clínicos, y los protocolos de investigación básica que tienen que ver con terapia celular, han sido dramáticamente influenciados por los primeros ensayos efectuados en los que se emplearon MSC²⁷, de tal modo que, hasta hoy, la administración de MSC junto con la administración de médula ósea total son las terapias que han tenido los mejores resultados en los ensayos clínicos evaluados en diferentes enfermedades, incluidas las ECV⁶² pues metaanálisis de los ensayos demuestra la seguridad y mejora temporal en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo^{53,82}.

Aunado a la abundancia relativa que representa esta población celular dentro de la médula ósea⁶⁴, y a pesar de que los cálculos sugieren que estas células representan entre

el 0.001-0.01% del total de las células nucleadas presentes en médula ósea⁷, para ser identificadas y consideradas como MSC los marcadores mínimos que deben expresar son CD44+, CD73+, CD90+ y CD105+, y negativos para marcadores hematopoyéticos CD34- y CD45-, marcadores de células endoteliales CD31-, y para macrófagos CD11b⁸³, pero además deben cumplir con otros dos requisitos, mostrar capacidad de adherencia a las placas de cultivo celular y mostrar potencial de diferenciación al menos a tres tipos celulares: osteocitos, adipocitos y condrocitos⁶⁴.

Como se ha mencionado, las MSC también pueden ser encontradas en tejido adiposo, el cual se considera una fuente de gran abundancia de MSC^{84,85}. En principio se esperaría que el comportamiento de las células aisladas sea similar, ya que expresan los mismos marcadores de superficie con pequeñas diferencias en el porcentaje de algunos de ellos⁷. Quizá la ventaja superior de aislar MSC a partir de tejido adiposo es su rendimiento en términos de concentración puesto que representan el 2% del total de las células nucleadas⁷⁰, que puede significar un incremento de 200-300 veces en comparación con las MSC aisladas a partir de médula ósea⁸⁶.

En busca de la mejor opción en terapia celular

Células madre cardíacas y progenitores cardíacos

Un gran número de estrategias de terapia celular con diferentes linajes celulares ha sido empleado para regeneración de tejido cardíaco^{19,45}. Sin embargo, en términos del potencial de diferenciación, el uso de CSC parece ser la mejor opción, ya que son células no diferenciadas pero comprometidas que residen en el tejido cardíaco adulto³⁶.

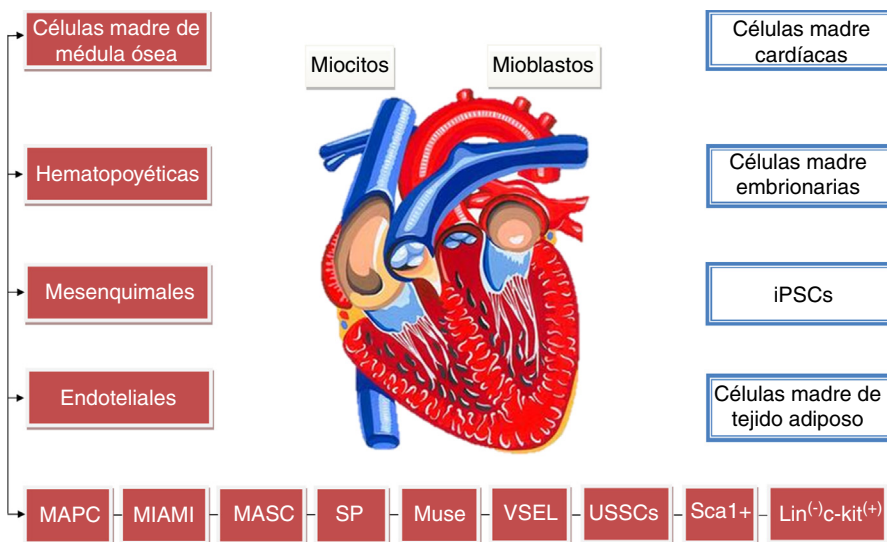


Figura 1 Principales tipos celulares que a la fecha han sido utilizados y que han mostrado una mejoría al evaluar la función cardíaca en corazones infartados. Muchas de estas células derivan principalmente de subpoblaciones de médula ósea todas ellas (fondo rojo) originadas posiblemente de un mismo progenitor.

iPSCs: células madre inducidas pluripotentes; Lin⁻c-kit⁺: células linaje negativo c-kit positivas; MAPC: células progenitoras adultas multipotentes; MASC: células madre multipotentes adultas; MIAMI: células adultas multilineaje aisladas de médula ósea; Muse: células madre de diferenciación a multilineaje que soportan el estrés; Sca1⁺: células Sca1 positivas; SP: células de población lateral; USSCs: células madre somáticas sin restricciones; VSEL: células embrionarias muy pequeñas.

Tabla 1 Marcadores compartidos entre diferentes estirpes progenitoras celulares. Se muestran aquellos marcadores que comparten cada una de las células progenitoras

Marcadores	CSC	HSC	MSC	AdSC
CD31 ⁺	✓	✓		
CD 34 ⁺	✓	✓		
CD 90 ⁺	✓		✓	✓
CD 105 ⁺	✓		✓	✓
CD133 ⁺	✓	✓		
c-Kit ⁺	✓			
Mdr	✓			
Islet	✓			
CD44 ⁺	✓			
Sca1 ⁺	✓			
CD45 ⁺		✓		
CD166 ⁺			✓	
CD44 ⁺			✓	
CD106 ⁺			✓	✓
Stro1 ⁺			✓	✓
CD45 ⁻			✓	✓
CD 34 ⁻			✓	✓
CD119 ⁻			✓	
CD 79 ⁻			✓	
CD 14 ⁻			✓	
CD 11B			✓	
CD19 ⁻			✓	
CD49 ⁺				✓
CD44 ⁺				✓
CD116 ⁺				✓

AdSC: células madre derivadas de tejido adiposo; CSC: células madre cardiacas; HSC: células madre hematopoyéticas; MSC: células madre mesenquimales.

Fuente: modificado de Sun et al.¹⁰⁴ y Navarro-Betancourt y Hernández¹⁰⁵.

En la última década se ha realizado una búsqueda exhaustiva para ubicar, caracterizar y aislar células CSC⁴⁵, pero también se ha logrado diseñar estrategias para potenciar los mecanismos endógenos de reparación del miocardio a partir de su estimulación *in situ*⁸⁷. Dentro de esta ardua búsqueda por identificar los mejores progenitores cardiacos (PC) derivados propiamente del corazón (CSC), se han encontrado células de dos tipos: las cardiomiogénicas y las vasculogénicas⁸⁸. También se ha logrado identificar algunos de los marcadores de estos progenitores que condicionan la diferenciación, como son los marcadores c-kit, Sca-1, Isl-1 y Abcg2, que fueron obtenidos al purificar cardiomiocitos aislados de corazones de roedores^{22,24,89-92}.

En uno de los primeros ensayos clínicos en el que se administraron PC c-kit⁺, al mismo tiempo, durante una cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria se tomó una biopsia del apéndice de la aurícula derecha con el fin de aislar, enriquecer y proliferar PC c-kit⁺⁹³ para su trasplante en la zona infartada. Después de este procedimiento se observó que se requiere de un protocolo riesgoso, costoso e invasivo para poder aislarlas, además de que las células c-kit⁺ se presentan en una proporción celular baja de 1:30,000⁹⁴. Otra desventaja es que se requiere de tiempo relativamente largo para aislar, proliferar, seleccionar, enriquecer y trasplantar el mayor número de células al tejido infartado (en este caso

fueron administradas 4 meses después de la cirugía)⁹³, lo cual es una ironía pues en casos de daño extremo al miocardio el tiempo es un factor determinante; al no poder acceder a las PC esto pudiera terminar en detrimento del paciente, pero finalmente los resultados iniciales de estos ensayos clínicos delinear una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una reducción en el tamaño del infarto⁹³. Debido a los inconvenientes que representa el uso de este tipo celular, nuevos esfuerzos se han enfocado en la búsqueda de una mejor estrategia para conseguir PC de una fuente alterna que pueda cubrir estas necesidades. Una estrategia derivada a consecuencia de su escasez en el corazón adulto y el alto riesgo que implica obtenerlas ha derivado en fusionarlas con MSC que tienen una alta capacidad proliferativa, para formar híbridos y aumentar la reparación cardiaca⁹⁵.

Los recientes avances en CSC describen una nueva población de células cardiacas madre residentes (CRSC) que son positivas para el antígeno W8B2⁺ y se obtuvieron del anexo auricular de humanos adultos. El trasplante intramiocárdico de W8B2⁺ humana CRSC, en ratas inmunodeprimidas, una semana después del infarto del miocardio, mejoró marcadamente la función cardiaca y redujo el tejido fibroso 4 semanas después del infarto. Además, el medio condicionado de estas células mostró efectos de pro-supervivencia, pro-angiogénesis, y pro-migración sobre células endoteliales y sobre la proliferación de cardiomiocitos de rata neonatal⁹⁶.

La figura 1 muestra un resumen de los principales tipos celulares que han sido utilizados para restablecer la función cardiaca en corazones infartados.

Marcadores de células madre y su uso para terapia celular cardiaca

Siendo una forma de identificar y caracterizar el potencial de diferenciación de una célula mediante la presencia o ausencia de marcadores de superficie, resulta interesante descubrir que muchos de los marcadores expresados en los progenitores cardiacos son marcadores compartidos o que también están presentes en las MSC, pues ya se ha demostrado la presencia de marcadores de MSC en PC⁹⁷⁻⁹⁹, así como también la expresión de marcadores cardiacos específicos en MSC¹⁰⁰; lo cual resulta de mucho interés debido a que las MSC pueden generar la aparición espontánea de cardiomiocitos, apoyando así la idea de preexistencia de progenitores cardiacos en nichos diferentes al cardiaco¹⁰¹⁻¹⁰³. Por lo tanto, sería prioritario poder identificar la existencia de un inmunofenotipo similar al de los PC en otros tejidos con base en la presencia de marcadores compartidos.

Con base en lo expuesto anteriormente, y analizando la expresión de diversos marcadores de superficie celular, previamente reportados en diversas estirpes celulares cuyo potencial de diferenciación cardiaco ha sido evaluado, sugerimos la preexistencia, aunque en proporciones bajas, de subpoblaciones celulares dentro de la médula ósea comprometidas a diferenciarse hacia tejido cardiaco, que comparten marcadores de superficie específicos con CSC. Proponemos la existencia de un posible inmunofenotipo predecible presente principalmente en algunas MSC que podría proporcionar un potencial de diferenciación cardiaca simi-

Tabla 2 Marcadores propuestos para identificar células madre cardíacas y su función

Marcador	Función
CD31 ⁺	También conocido como molécula de adhesión plaqueta-endotelial (PECAM-1), es un receptor hemofílico transmembranal que se expresa en células endoteliales (EC), plaquetas, granulocitos, macrófagos, células dendríticas (DC), células B, T y células natural killer (NK) ¹⁰⁶ . Aunque CD31 fue clasificado inicialmente como una molécula de adhesión celular, estudios posteriores sugirieron que CD31 activa la señalización inhibidora río abajo tras el acoplamiento transhemofílico CD31 durante la interacción célula-célula. CD31 participa de señalización en la regulación de la separación de leucocitos, la activación de células T, la activación de plaquetas, y la angiogénesis, todos los cuales son críticos para la patogénesis de la aterosclerosis y los aneurismas aórticos abdominales ¹⁰⁷
CD 34 ⁺	Es una glicoproteína transmembranal, identificada inicialmente en las células madre y progenitoras hematopoyéticas. Su función como un antígeno de superficie es desconocida, se ha relacionado con la inhibición o la facilitación de la adhesión, la proliferación celular, y la regulación de la diferenciación ¹⁰⁸
CD 90 ⁺	CD90 también se conoce como antígeno de diferenciación de timocitos I (Thy-1), es una glicoproteína anclada a la superficie celular a través de un motivo de glicosilfosfatidilinositol (GPI). En los seres humanos, CD90 se expresa en las células madre, incluyendo MSC, HSC y las células madre queratinocíticas (KSCS) y en diferentes niveles en los tejidos no linfoides tales como fibroblastos, neuronas y células endoteliales activadas. CD90 juega un papel importante en la adhesión célula-célula y entre mediadores de la inflamación de la respuesta inmune célula-matriz. CD90 interviene en la inflamación y la cicatrización de heridas por la síntesis y la liberación de factores de crecimiento, citocinas y componentes de la matriz extracelular para ayudar en la reparación de tejidos dañados ¹⁰⁹
CD 105 ⁺	También conocido como endogлина es una glicoproteína transmembranal homodimérica unida por un puente disulfuro inducible por hipoxia. Es un correceptor accesorio para factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), una citocina pleiotrópica que regula la proliferación celular, la diferenciación, la migración, la adhesión y se ha demostrado que se expresa en las células endoteliales ¹¹⁰
CD133 ⁺	Prominina-1 o CD133 se identificó en las células madre hematopoyéticas humanas y las células neuroepiteliales de ratón; muchos estudios han puesto de manifiesto que la expresión de CD133 se asocia con células madre/progenitoras, tumores, regeneración, diferenciación y el metabolismo. Se emplea como un marcador de células madre en tejidos normales y cancerosos. Aunque la función fisiológica de esta glicoproteína de membrana conservada evolutivamente sigue siendo difícil de dilucidar, varios estudios han revelado nuevas características biológicas con respecto a las células madre ¹¹¹
CD117	El receptor de c-kit (CD117) es una proteína transmembranal con actividad de tirosina-cinasa codificada por el pro-oncogén c-kit. Los tipos de células c-kit dependientes incluyen células hematopoyéticas, células germinales, mastocitos, células de melanoma y las células de Cajal del tracto gastrointestinal. El ligando para c-kit es el factor de células madre (SCF). La unión específica de SCF puede inducir la dimerización homóloga, y las unidades de la vía de transducción de señales río abajo, que posteriormente regula la expresión génica, el crecimiento celular, la proliferación y la diferenciación ¹¹²
Sca1 ⁺	El antígeno-1 de células madre (Sca-1) es una proteína de superficie celular con un glicosilfosfatidilinositol anclado (GPI-AP) de la familia de genes Ly6 ¹¹³ con propiedades de señalización y adhesión celular; está localizado en la superficie de las células madre específicas de tejido hematopoyético. Sca-1 es miembro de una familia de proteínas que contienen un dominio reportero activador de plasminógeno uroquinasa (uPAR), que participan en la adhesión y migración celular a través de la vía de las integrinas y la degradación de la matriz extracelular, respectivamente, además de participar en la señalización para la diferenciación celular ¹¹⁴
ISLET1 ⁺	Llamada proteína potenciadora del gen de insulina o ISL-1, como su nombre lo indica esta proteína se une al promotor del gen de insulina, y otros, teniendo un papel importante en la regulación de la expresión de este gen ¹¹⁵ . Es importante para el desarrollo de linajes de células pancreáticas y también es necesaria para la generación de neuronas motoras. Mutaciones en este gen se han asociado con la madurez de inicio de la diabetes de los jóvenes. Entre sus vías relacionadas se encuentran transporte a Golgi y posterior modificación y diferenciación como progenitor cardíaco ¹¹⁶
MDR1	El gen de multirresistencia a fármacos o ABCB1 se expresa de manera polarizada en la membrana plasmática celular con función excretora y protectora. Tiene un papel importante en la eliminación de fármacos en el primer paso a través de administración oral. En la corteza adrenal juega un rol en transporte hormonal, homeostasis y resistencia a glucocorticoides. En el ámbito inmunológico confiere resistencia viral y está involucrado en el transporte de citocinas. En el retículo endoplásmico está asociado con el transporte celular. Además se sobreexpresa en numerosos tejidos, incluyendo las células progenitoras ¹¹⁷

lar a CSC, lo que podría aumentar el valor terapéutico de las MSC.

La [tabla 1](#) muestra un análisis de los principales marcadores entre diversas células que han mostrado tener capacidad de diferenciación cardiaca y propone la posible existencia de un inmunofenotipo previsible basado en marcadores compartidos que estaría presente en algunas de las tantas poblaciones celulares que constituyen la médula ósea.

Si se lograra enriquecer una población de MSC con marcadores de superficie compartidos con las células progenitoras cardiacas o PC, ¿podrían estas células tener mejores resultados en los procesos de regeneración del miocardio en un corazón infartado que cualquier otra subpoblación no purificada? De ser así, entonces, se podrían superar los principales obstáculos que son de alto riesgo y limitan la obtención de muestras de corazón para la extracción de PC autólogos: invasividad y accesibilidad, lo cual limita su uso como una fuente de células estandarizada para la regeneración cardiaca, a diferencia de las MSC cuyas fuentes celulares son de fácil acceso. Por ello, la identificación de subpoblaciones celulares o de progenitores cardiacos en MSC podría ser más benéfica como alternativa que si se trasplantaran MSC no comprometidas, los cuales podrían sufrir una diferenciación anticipada hacia otro tipo celular no deseado.

Hasta hoy no existe consenso sobre los marcadores que deben estar presentes en las CSC; sin embargo, los que han sido propuestos hasta el momento aparecen en la [tabla 2](#) donde también se muestra la función descrita para cada uno de ellos.

Limitaciones actuales de la terapia celular

En la búsqueda por identificar el tipo de célula más adecuada para repoblar un corazón infartado y restablecer su función, un sinnúmero de tipos celulares se han empleado; en algunos casos los resultados han sido inconsistentes y con un cierto grado de desencanto, mientras que en otros los resultados han sido alentadores. Sin embargo, a pesar de acumular por décadas un conocimiento cada vez más profundo del comportamiento biológico de diversas estirpes, después de descubrir, probar y analizar varios tipos celulares con capacidad cardiogénica, la pregunta que nos seguimos haciendo es la misma: ¿el uso de células para restaurar la función de un corazón humano dañado es una alternativa real en nuestros tiempos?

Aún no; será cuando se logre superar un conjunto complejo de situaciones y problemas, no tanto aquellos que son debidos a la inducción y la diferenciación ya que en ambos casos a nivel molecular se puede controlar y manipular, pues es el área donde más se ha trabajado, sino que más bien habría que superar aquellos obstáculos que han resultado difíciles de controlar, los que son derivados principalmente del tejido receptor: habrá que hacerlo permisible, que ofrezca un ambiente adecuado para la incorporación de nuevas células y así aumentar la capacidad de injerto, que permita la migración de factores solubles y células tanto endógenas como exógenas; al mismo tiempo también habrá que trabajar mucho en la forma en que se debe establecer el acoplamiento electro-mecánico, que permita la contractilidad, entre otros¹¹⁸.

Perspectivas y conclusiones

El empleo de células madre para reparación tisular se ha incrementado de manera exponencial en los últimos años. Por las ventajas que representan en identificación, caracterización, aislamiento y expansión, las MSC han sido las más utilizadas para tratamiento de infarto del miocardio, en comparación con otras subpoblaciones que también derivan de la médula ósea. Por lo que uno de los retos más importantes en la terapia celular basada en MSC para el tratamiento de ECV consiste en identificar el posible progenitor que al parecer es tan versátil que pudiera dar origen a algunas de las células descritas en esta revisión, pues muchas de ellas las podemos identificar a través de marcadores que comparten entre ellas y con las CSC; para ello habrá que considerar:

1. Mejorar la identificación, reclutamiento y expansión de MSC autólogas con un compromiso de diferenciación cardiaca predecible, mediante sus marcadores de superficie.
2. Identificar los factores de atracción y movilización que incrementan el reclutamiento de los posibles progenitores en la zona infartada.
3. Desarrollar estrategias que mejoren la supervivencia de células trasplantadas.

Financiación

Este proyecto contó con subvención parcial del CONACyT, Proyecto 101596.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. El enfoque de alto riesgo [consultado Oct 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4375&Itemid=3465&lang=en
2. Vlodaver Z, Wilson R, Garry D, editores. *Coronary heart disease: Clinical, pathological, imaging, and molecular profiles*. Springer; 2012.
3. Sabán Ruiz J. *Epidemiología de la enfermedad cardiovascular: control global del riesgo*. Ediciones Díaz de Santos; 2012.
4. Bevacqua R. Sobrepeso, obesidad y riesgo cardiovascular. *Insuficiencia cardíaca*. 2007;2:73-75. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-38622007000200007&script=sci_arttext
5. Eibel B, Rodrigues CG, Giusti II, et al. Terapia génica para cardiopatía isquémica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26:635-46, <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20110056>.
6. Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70:321-5, <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998000500003>.
7. Suncion VY, Schulman IH, Hare JM. Concise review: The role of clinical trials in deciphering mechanisms of action of cardiac cell-based therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1:29-35.

8. Lindsey ML, Mann DL, Entman ML, et al. Extracellular matrix remodeling following myocardial injury. *Ann Med.* 2003;35:316–26.
9. Kocher A, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med.* 2001;7:430–6, <http://dx.doi.org/10.1038/86498>.
10. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569–619, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>.
11. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (Updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 focused update). *Circulation.* 2009;120:2271–306, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192663>.
12. Albarrán A, Sanchís J, Mauri J, et al. Angioplastia de rescate, cateterismo sistemático tras fibrinólisis y angioplastia primaria después de 12 horas. Impacto en la estancia hospitalaria y en el pronóstico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;9:54–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(09\)72813-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(09)72813-4).
13. Aguilar J, Garabito R. Infarto agudo de miocardio. *Rev Pacea Med Fam.* 2008;5:102–14.
14. Nugent HM, Edelman ER. Tissue engineering therapy for cardiovascular disease. *Circ Res.* 2003;92:1068–78, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000073844.41372.38>.
15. Monaghan MG, Holeiter M, Layland SL, et al. Cardiomyocyte generation from somatic sources - current status and future directions. *Curr Opin Biotechnol.* 2016;40:49–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.014>.
16. Nemenó-Guanzon JG, Lee S, Berg JR, et al. Trends in tissue engineering for blood vessels. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/956345>.
17. Platt JL. Preface: Future approaches to replacement of organs. *Am J Transplant.* 2004;4:5–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6135.2004.0339.x>.
18. Sabetkish S, Kajbafzadeh AM, Sabetkish N, et al. Whole-organ tissue engineering: Decellularization and recellularization of three-dimensional matrix liver scaffolds. *J Biomed Mater Res - Part A.* 2015;103:1498–508, <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.35291>.
19. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993;260:920–6, <http://dx.doi.org/10.1126/science.8493529>.
20. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *J R Soc Interface.* 2006;3:589–601, <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2006.0124>.
21. Badylak SF, Nerem RM. Progress in tissue engineering and regenerative medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:3285–6, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000256107>.
22. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: Homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12313–8, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2132126100>.
23. Laflamme MA, Gold J, Xu C, et al. Formation of human myocardium in the rat heart from human embryonic stem cells. *Am J Pathol.* 2005;167:663–71, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62041-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62041-X).
24. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell.* 2003;114:763–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00687-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00687-1).
25. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, et al. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest.* 1996;98:216–24, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118769>.
26. Van den Borne SWM, Diez J, Blankesteijn WM, et al. Myocardial remodeling after infarction: The role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:30–7, <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2009.199>.
27. Mazhari R, Hare JM. Translational findings from cardiovascular stem cell research. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2012.05.017>.
28. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701–5, <http://dx.doi.org/10.1038/35070587>.
29. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med.* 2004;10:494–501, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1040>.
30. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature.* 2004;428:664–8, <http://dx.doi.org/10.1038/nature02446>.
31. Lerman DA, Alotti N, Ume KL, et al. Cardiac repair and regeneration: The value of cell therapies. *Eur Cardiol.* 2016;11:43–8, <http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2016.8.1>.
32. Maleki M, Ghanbarvand F, Behvarz MR, et al. Comparison of mesenchymal stem cell markers in multiple human adult stem cells. *Int J Stem Cells.* 2014;7:118–26, <http://dx.doi.org/10.15283/ijsc.2014.7.2.118>.
33. Till JE, McCulloch EA, Siminovitch L. A stochastic model of stem cell proliferation based on the growth of spleen colony-forming cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1964;51:29–36.
34. Golpanian S, Wolf A, Hatzistergos KE, et al. Rebuilding the damaged heart: Mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue. *Physiol Rev.* 2016;96:1127–68, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00019.2015>.
35. Dixit P, Katare R. Challenges in identifying the best source of stem cells for cardiac regeneration therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:26, <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-015-0010-8>.
36. Leong YY, Ng WH, Ellison-Hughes GM, et al. Cardiac stem cells for myocardial regeneration: They are not alone. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:1–13, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2017.00047>.
37. Choi SH, Jung SY, Suh W, et al. Establishment of isolation and expansion protocols for human cardiac C-kit-positive progenitor cells for stem cell therapy. *Transplant Proc.* 2013;45:420–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.08.017>.
38. Bollini S, Smart N, Riley PR. Resident cardiac progenitor cells: At the heart of regeneration. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;50:296–303, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.07.006>.
39. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.
40. Heinrich EM, Dimmeler S. MicroRNAs and stem cells: Control of pluripotency, reprogramming, and lineage commitment. *Circ Res.* 2012;110:1014–22, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.243394>.
41. Gutierrez-Aranda I, Ramos-Mejia V, Bueno C, 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;28:1568–70, <http://dx.doi.org/10.1002/stem.471>.
42. Thomson JA. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282:1145–7, <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>.

43. Trounson A, Thakar RG, Lomax G, et al. Clinical trials for stem cell therapies. *BMC Med.* 2011;9:52, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-52>.
44. Braam SR, Denning C, Mummery CL. Genetic manipulation of human embryonic stem cells in serum and feeder-free media. *Methods Mol Biol.* 2010;584:413–23, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60761-369-5_22.
45. Carvalho AB, de Carvalho ACC. Heart regeneration: Past, present and future. *World J Cardiol.* 2010;2:107–11, <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v2.i5.107>.
46. Lalit PA, Salick MR, Nelson DO, et al. Lineage reprogramming of fibroblasts into proliferative induced cardiac progenitor cells by defined factors. *Cell Stem Cell.* 2016;18:354–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2015.12.001>.
47. Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell.* 2010;142:375–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.002>.
48. Chen JX, Krane M, Deutsch MA, et al. Inefficient reprogramming of fibroblasts into cardiomyocytes using Gata4, Mef2c, and Tbx5. *Circ Res.* 2012;111:50–5, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.270264>.
49. Jayawardena TM, Egemnazarov B, Finch EA, et al. MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes. *Circ Res.* 2012;110:1465–73, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.269035>.
50. Cao N, Huang Y, Zheng J, et al. Conversion of human fibroblasts into functional cardiomyocytes by small molecules. *Science.* 2016;352:1216–20, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf1502>.
51. Rosca A-M, Burlacu A. Effect of 5-Azacytidine: Evidence for alteration of the multipotent ability of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2011;20:1213–21, <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2010.0433>.
52. Koh GY, Klug MG, Soonpaa MH, et al. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart. *J Clin Invest.* 1993;92:1548–54, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116734>.
53. Menasche P. Cardiac cell therapy: Lessons from clinical trials. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;50:258–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.06.010>.
54. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: First randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation.* 2008;117:1189–200, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734103>.
55. Fernandes S, van Rijen HV, Forest V, et al. Cardiac cell therapy: Overexpression of connexin43 in skeletal myoblasts and prevention of ventricular arrhythmias. *J Cell Mol Med.* 2009;13(9 B):3703–12, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00740.x>.
56. Sanz-Ruiz R, Gutiérrez Ibañes E, Arranz AV, et al. Phases I-III clinical trials using adult stem cells. *Stem Cells Int.* 2010;2010:579142, <http://dx.doi.org/10.4061/2010/579142>.
57. George JC. Stem cell therapy in acute myocardial infarction: A review of clinical trials. *Transl Res.* 2010;155:10–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2009.06.009>.
58. Gersh BJ, Simari RD, Behfar A, et al. Cardiac cell repair therapy: A clinical perspective. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:876–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60505-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60505-3).
59. Agarwal U, Ghalayini W, Dong F, et al. Role of cardiac myocyte CXCR4 expression in development and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circ Res.* 2010;107:667–76, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223289>.
60. Finney MR, Greco NJ, Haynesworth SE, et al. Direct comparison of umbilical cord blood versus bone marrow-derived endothelial precursor cells in mediating neovascularization in response to vascular ischemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:585–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.12.037>.
61. Feldman EJ, Gergis U. Management of refractory acute myeloid leukemia: Re-induction therapy or straight to transplantation? *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7:74–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-011-0101-2>.
62. Lodi D, Iannitti T, Palmieri B. Stem cells in clinical practice: Applications and warnings. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30:1–20, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-30-9>.
63. Sieburg HB, Cho RH, Dykstra B, et al. The hematopoietic stem compartment consists of a limited number of discrete stem cell subsets. *Blood.* 2006;107:2311–6, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-07-2970>.
64. Hoover-Plow J, Gong Y. Challenges for heart disease stem cell therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:99–113, <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S25665>.
65. Liu H-B, Gong Y-F, Yu C-J, et al. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: From biomarker to therapeutic agent. *Regen Med Res.* 2013;1:9, <http://dx.doi.org/10.1186/2050-490X-1-9>.
66. Fadini G, Losordo D, Dimmeler S. Critical re-evaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res.* 2012;110:624–37, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.243386>.
67. Bissels U, Wild S, Tomiuk S, et al. Combined characterization of microRNA and mRNA profiles delineates early differentiation pathways of CD133+ and CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cells.* 2011;29:847–57, <http://dx.doi.org/10.1002/stem.627>.
68. Estes ML, Mund JA, Ingram DA, et al. Chapter 9: Unit. Identification of endothelial cells and progenitor cell subsets in human peripheral blood. *Curr Protoc Cytom.* 2010;9:1–11, <http://dx.doi.org/10.1002/0471142956.cy0933s52>.
69. Mund JA, Case J. The role of circulating endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2011;6:115–21, <http://dx.doi.org/10.2174/157488811795495468>.
70. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med.* 2005;54:132–41, <http://dx.doi.org/10.2302/kjm.54.132>.
71. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 2007;447:880–1, <http://dx.doi.org/10.1038/nature05812>.
72. Beltrami AP, Cesselli D, Bergamin N, et al. Multipotent cells can be generated in vitro from several adult human organs (heart, liver, and bone marrow). *Blood.* 2007;110:3438–46, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-11-055566>.
73. Pochampally RR, Smith JR, Ylostalo J, et al. Serum deprivation of human marrow stromal cells (hMSCs) selects for a subpopulation of early progenitor cells with enhanced expression of OCT-4 and other embryonic genes. *Blood.* 2004;103:1647–52, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-06-1967>.
74. Kögler G, Sensken S, Airey JA, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med.* 2004;200:123–35, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20040440>.
75. D'Ippolito G, Diabira S, Howard G, et al. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential. *J Cell Sci.* 2004;117 Pt 14:2971–81, <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.01103>.
76. Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, et al. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:8639–43, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0911647107>.
77. Goodell MA, Brose K, Paradis G, et al. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med.* 1996;183:1797–806.

78. Kucia M, Reza R, Campbell FR, et al. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow. *Leukemia*. 2006;20:857–69, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404171>.
79. Jindal N, Minhas G, Prabhakar S, et al. Characterization of Lin-ve CD34 and CD117 cell population reveals an increased expression in bone marrow derived stem cells. *Curr Neurovasc Res*. 2014;11:68–74, <http://dx.doi.org/10.2174/1567202610666131209110035>.
80. Suszynska M, Zuba-Surma EK, Maj M, et al. The proper criteria for identification and sorting of very small embryonic-like stem cells, and some nomenclature issues. *Stem Cells Dev*. 2014;23:702–13, <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2013.0472>.
81. Liu BW, Lü AL, Hou J, et al. Cardiac differentiation and electrophysiology characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:3318–24, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.18.022>.
82. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:989–97, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.10.989>.
83. Copland IB. Mesenchymal stromal cells for cardiovascular disease. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2:3–13, <http://dx.doi.org/10.4103/0975-3583.78581>.
84. Wagner W, Wein F, Seckinger A, et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol*. 2005;33:1402–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2005.07.003>.
85. Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24:1294–301, <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2005-0342>.
86. Helder MN, Knippenberg M, Klein-Nulend J, et al. Stem cells from adipose tissue allow challenging new concepts for regenerative medicine. *Tissue Eng*. 2007;13:1799–808, <http://dx.doi.org/10.1089/ten.2006.0165>.
87. Linke A, Müller P, Nurzynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:8966–71, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0502678102>.
88. Hosoda T. C-kit-positive cardiac stem cells and myocardial regeneration. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2:58–67.
89. Martin CM, Meeson AP, Robertson SM, et al. Persistent expression of the ATP-binding cassette transporter, Abcg2, identifies cardiac SP cells in the developing and adult heart. *Dev Biol*. 2004;265:262–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2003.09.028>.
90. Matsuura K, Nagai T, Nishigaki N, et al. Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes. *J Biol Chem*. 2004;279:11384–91, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M310822200>.
91. Messina E, de Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res*. 2004;95:911–21, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000147315.71699.51>.
92. Laugwitz K-L, Moretti A, Lam J, et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature*. 2005;433:647–53, <http://dx.doi.org/10.1038/nature03215>.
93. Bolli R, Chugh AR, d'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): Initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*. 2011;378:1847–57, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61590-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61590-0).
94. Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:14068–73, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0706760104>.
95. Quijada P, Salunga HT, Hariharan N, et al. Cardiac Stem Cell Hybrids Enhance Myocardial Repair. *Circ Res*. 2015; 8:695–706. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.
96. Zhang Y, Sivakumaran P, Newcomb AE, et al. Cardiac repair with a novel population of mesenchymal stem cells resident in the human heart. *Stem Cells*. 2015;33:3100–13, <http://dx.doi.org/10.1002/stem.2101>.
97. Smith RR, Barile L, Cho HC, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115:896–908, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209>.
98. Davis DR, Zhang Y, Smith RR, et al. Validation of the cardiosphere method to culture cardiac progenitor cells from myocardial tissue. *PLoS One*. 2009;4:e7195, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007195>.
99. Davis DR, Kizana E, Terrovitis J, et al. Isolation and expansion of functionally-competent cardiac progenitor cells directly from heart biopsies. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:312–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.02.019>.
100. Rose RA, Jiang H, Wang X, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells express cardiac-specific markers, retain the stromal phenotype, and do not become functional cardiomyocytes in vitro. *Stem Cells*. 2008;26:2884–92, <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2008-0329>.
101. Corti S. A subpopulation of murine bone marrow cells fully differentiates along the myogenic pathway and participates in muscle repair in the mdx dystrophic mouse. *Exp Cell Res*. 2002;277:74–85, <http://dx.doi.org/10.1006/excr.2002.5543>.
102. Planat-Bénard V, Menard C, André M, et al. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res*. 2004;94:223–9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000109792.43271.47>.
103. Xaymardan M, Tang L, Zagreda L, et al. Platelet-derived growth factor-AB promotes the generation of adult bone marrow-derived cardiac myocytes. *Circ Res*. 2004;94:E39–45, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000122042.51161.B6>.
104. Sun R, Li X, Liu M, et al. Advances in stem cell therapy for cardiovascular disease (Review). *Int J Mol Med*. 2016;38:23–9, <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2016.2607>.
105. Navarro-Betancourt JR, Hernández S. On the existence of cardiomesenchymal stem cells. *Med Hypotheses*. 2015;84:511–5.
106. Marelli-Berg FM, Clement M, Mauro C, et al. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *J Cell Sci*. 2013;126:2343–52, <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.124099>.
107. Liu L, Shi GP. CD31: Beyond a marker for endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2012;94:3–5, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvs108>.
108. Sidney LE, Branch MJ, Dunphy SE, et al. Concise review: Evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells*. 2014;32:1380–9, <http://dx.doi.org/10.1002/stem.1661>.
109. Halfon S, Abramov N, Grinblat B, et al. Markers distinguishing mesenchymal stem cells from fibroblasts are downregulated with passaging. *Stem Cells Dev*. 2011;20:53–66, <http://dx.doi.org/10.1089/scd.2010.0040>.
110. Nassiri F, Cusimano MD, Scheithauer BW, et al. Endoglin (CD105): A review of its role in angiogenesis and tumor diagnosis, progression and therapy. *Anticancer Res*. 2011;31:2283–90.
111. Li Z. CD133: A stem cell biomarker and beyond. *Exp Hematol Oncol*. 2013;2:17, <http://dx.doi.org/10.1186/2162-3619-2-17>.

112. Liang J, Wu YL, Chen BJ, et al. The C-Kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9:435–43, <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.6087>.
113. Holmes C, Stanford WL. Concise review: Stem cell antigen-1: Expression, function, and enigma. *Stem Cells.* 2007;25:1339–47, <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2006-0644>.
114. Bailey B, Fransioli J, Gude NA, et al. Sca-1 knockout impairs myocardial and cardiac progenitor cell function. *Circ Res.* 2012;111:750–60, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.274662>.
115. Tanizawa Y, Riggs AC, Dagogo-Jack S, et al. Isolation of the human LIM/homeodomain gene islet-1 and identification of a simple sequence repeat 1. *Diabetes.* 1994;43:935–41.
116. Genead R, Danielsson C, Wärdell E, et al. Early first trimester human embryonic cardiac Islet-1 progenitor cells and cardiomyocytes: Immunohistochemical and electrophysiological characterization. *Stem Cell Res.* 2010;4:69–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scr.2009.10.001>.
117. Thorn CF, Grosser T, Klein TE, et al. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for PTGS2. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21:607–13, <http://dx.doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283415515>.
118. Madonna R, van Laake LW, Davidson SM, et al., Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: Cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:1789–98, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw113>.