

## Editorial

### Utilização das Células Autólogas Mononucleares da Medula Óssea através da Marcação com <sup>99m</sup>Tc –HMPAO

#### Use of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells through <sup>99m</sup>Tc –HMPAO Labeling

Paola Smanio

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Laboratório Fleury (SP)

Apesar dos avanços no tratamento medicamentoso e nas estratégias de revascularização, a doença coronariana continua a causa líder de mortalidade cardiovascular. No infarto agudo do miocárdio, a injúria irreversível ocorre precocemente e o número de miócitos acometidos está diretamente relacionado à função cardíaca após infarto e ao prognóstico<sup>1</sup>.

A limitada capacidade de regeneração dos miócitos cardíacos resulta de sua incapacidade em manter o ciclo celular e proliferativo<sup>2</sup>.

As células-tronco derivadas da medula-óssea não apenas têm a capacidade de reconstruir todas as células sanguíneas, mas também têm demonstrado capacidade de se diferenciar em diferentes órgãos como coração, cérebro, músculo esquelético, fígado e endotélio vascular<sup>3</sup>. As células-tronco são definidas como células não-diferenciadas com capacidade de proliferação, auto-renovação e regeneração em diversos tipos celulares de diferentes tecidos. A capacidade das células-tronco em se diferenciar em células musculares cardíacas e em células endoteliais tem levado ao crescente interesse no uso de células-tronco no processo de regeneração cardiovascular<sup>4</sup>.

Estudos em animais mostraram que as células derivadas da medula óssea podem participar na regeneração miocárdica, principalmente de duas formas: pela habilidade dos precursores do endotélio em promover angiogênese, e no potencial para precursores dos cardiomiócitos em regenerar miocárdio lesado.

#### Imagens em transplante de células-tronco

A imagem cardiovascular terá papel fundamental na verificação da eficácia da terapia celular. No contexto da terapia cardiovascular por células-tronco, os métodos não-invasivos de imagem serão necessários para verificar a distribuição da célula-tronco após o transplante, para verificar a captação miocárdica e para

constatar seus efeitos funcionais (na perfusão e na função ventricular). O maior desafio dos métodos de imagem será desenvolver a capacidade de seguir a célula-tronco transplantada em tempo real e verificar a sua biodisponibilidade.

A medicina nuclear em cardiologia terá papel importante devido à possibilidade de avaliar a perfusão, a função ventricular e a presença de viabilidade miocárdica.

#### Papel da medicina nuclear

Nas últimas três décadas, a medicina nuclear em cardiologia foi estabelecida como importante ferramenta diagnóstica de incontestável valor prognóstico, sendo norteadas pelos clássicos princípios fisiológicos e fisiopatológicos do desequilíbrio oferta-consumo, pelos determinantes do fluxo sanguíneo miocárdico e da performance ventricular esquerda, e, ainda, pela investigação de miocárdio atordado ou hibernante<sup>2</sup>.

Este método diagnóstico não-invasivo trazia informações sobre a perfusão miocárdica (presença de necrose, isquemia e viabilidade do miocárdio) associadas a informações da função ventricular esquerda. Estudos com número superior a 1000 pacientes demonstraram seu valor inequívoco na estratificação de risco e no manuseio clínico cardiovascular<sup>3</sup>.

A cardiologia nuclear atual deverá adicionar a essas informações, valiosas contribuições originárias de direções diferentes, como outros agentes de perfusão, equipamentos cada vez menores e mais sofisticados e, ainda como avanço tecnológico, importante ganho será através de novos alvos clínicos e biológicos cujas imagens proverão respostas a questionamentos importantes, guiando uma nova era de diagnóstico e tratamento cardiovascular<sup>4</sup>.

Esta prática da medicina molecular em associação aos procedimentos-padrão da medicina nuclear vem sendo

estudada e realizada não de forma rotineira, em alguns serviços americanos, europeus e asiáticos. Acredita-se que, em futuro breve, passe a fazer parte da realidade do país.

### Imagens de terapia através de células-tronco

Descobertas recentes mudaram o paradigma existente de que não há potencial para regeneração miocárdica, trazendo muito entusiasmo para uma nova perspectiva no tratamento da doença cardiovascular: as células-tronco.

Em relação à doença cardiovascular, a terapia pela célula-tronco traz como promessa a reposição do músculo cardíaco lesado, permitindo revascularização cardiovascular<sup>5</sup>. As evidências trazidas por alguns estudos experimentais<sup>6,7</sup> demonstraram que as células-tronco adultas podem se transformar em células do músculo cardíaco (miogênese) e participar da formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese ou vasculogênese) após o infarto do miocárdio<sup>1</sup>.

O entusiasmo teve início a partir das evidências de que células-tronco da medula óssea adulta pudessem se diferenciar em uma variedade de tipos celulares, incluindo os miócitos e as células endoteliais<sup>8</sup>. Esse fenômeno chamado de plasticidade das células-tronco é a base para o grande interesse nesse tipo de terapia por células-tronco.

Jiang W et al.<sup>9</sup> verificaram, estudando implante de células da medula óssea em ratos através de marcação por técnica de hibridização fluorescente que, após 1 e 8 semanas da injeção intravascular de células da medula óssea, houve crescimento vascular.

Estudo de Makkar et al.<sup>10</sup> verificou melhora da função ventricular esquerda em 16 porcos após transplante através de injeção direta de células-tronco intramiocárdica, após 30 dias do infarto do miocárdio.

Yang et al.<sup>11</sup> demonstraram após 1 a 8 semanas de transplante de células da medula óssea um maior número de capilares e presença de miócitos jovens na região isquêmica. Observaram, ainda, redução do tamanho do infarto no grupo que recebeu transplante celular em relação ao grupo-controle.

Estes achados rapidamente tiveram repercussão, transformando-se em estudos incluindo humanos, porém muitas questões ainda persistem.

Recentemente, grupos de investigadores<sup>12,13</sup> começaram a usar HMPAO-<sup>99m</sup>Tc modificado para marcar células mononucleares da medula óssea usadas para pesquisas em humanos. Após atravessar a membrana celular e transformar-se em complexo hidrofílico, o HMPAO-<sup>99m</sup>Tc

é aprisionado dentro da célula. Este complexo se liga às células mononucleares, permitindo imagens adequadas após 18-24 horas da sua administração.

Como descrito anteriormente<sup>14,15</sup>, os radiotraçadores mais estudados para marcar as células da medula óssea são o <sup>111</sup>Índio, o <sup>18</sup>F-FDG e o <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. O <sup>111</sup>Índio apresenta limitações para emprego de rotina devido a uma maior meia-vida e à falta de disponibilidade para a comercialização no Brasil. O <sup>18</sup>F-FDG apresenta uma menor eficácia na marcação das células e uma meia-vida curta (2 horas), o que impede a sua utilização no acompanhamento em longo prazo das células marcadas.

### Utilização das células autólogas mononucleares da medula óssea através da marcação com <sup>99m</sup>Tc-HMPAO

A marcação dos leucócitos com o <sup>99m</sup>Tc-HMPAO é uma técnica amplamente empregada na detecção de focos de infecção e inflamação. Apenas mais recentemente é que vem desempenhando papel importante na marcação das células-tronco, possibilitando avaliar in vivo o comportamento destas nos tecidos, por cerca de 18 a 24 horas após o seu implante. As CAMMO podem ser marcadas com sucesso com o <sup>99m</sup>Tc-HMPAO sem afetar a sua viabilidade e preservando a sua habilidade de adesão e proliferação em meios de cultura; assim, esta técnica é útil para monitorar sua distribuição por todo o corpo<sup>14</sup>.

Mesquita et al.<sup>14</sup> publicaram um relato de caso em que, após implante de células-tronco intracoronariano, verificaram captação de HMPAO-<sup>99m</sup>Tc sugerindo migração de células miocárdicas.

O recente artigo publicado na última edição por Azevedo et al.<sup>15</sup> foi pioneiro nesta área de grande interesse no Brasil e que, provavelmente, fará parte do arsenal diagnóstico cardiovascular do futuro.

### Referências

1. Abbott JD, Giordano FJ. Stem cells and cardiovascular disease. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(4):403-12.
2. Beller GA. First annual Mario S. Verani, MD, Memorial lecture: clinical value of myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(5):529-42.
3. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):661-69.

4. Zaret BL. Second Annual Mario S. Verani, MD, Memorial Lecture: Nuclear cardiology, the next 10 years. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(4):393-407.
5. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(5):634-37.
6. Connold AL, Frischknecht R, Dimitrakos M, et al. The survival of embryonic cardiomyocytes transplanted into damaged host rat myocardium. *J Muscle Res Cell Motil*. 1997;18(1):63-70.
7. Etzion S, Battler A, Barbash IM, et al. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in a rat model of extensive myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(7):1321-330.
8. Kocher AA, 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(4):430-36.
9. Jiang W, Ma A, Wang T, et al. Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac performance after acute myocardial ischemia in female rats. *Transpl Int*. 2006;19(7):570-80.
10. Makkar RR, Price MJ, Lill M, et al. Intramyocardial injection of allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells without immunosuppression preserves cardiac function in a porcine model of myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10(4):225-33.
11. Yang J, Zhou W, Zheng W, et al. Effects of myocardial transplantation of marrow mesenchymal stem cells transfected with vascular endothelial growth factor for the improvement of heart function and angiogenesis after myocardial infarction. *Cardiology*. 2006;107(1):17-29.
12. Lishmanov Y. Tracking of autologous mononuclear bone marrow cells after intracoronary infusion by direct labeling with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO in patients with cardiac disease. [Abstract]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(Suppl 2):S321.
13. Bacharach SL. The new-generation positron emission tomography/computed tomography scanners: implications for cardiac imaging. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(4):388-92.
14. Mesquita CT, Correa PL, Felix RC, et al. Autologous bone marrow mononuclear cells labeled with Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime scintigraphy after intracoronary stem cell therapy in acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(5):610-12.
15. Azevedo JC, Mesquita CT, Corrêa PL, et al. Avaliação in vivo da distribuição das células autólogas mononucleares da medula óssea no tecido miocárdico infartado através da marcação com <sup>99m</sup>TC-HMPAO. *Rev SOCERJ*. 2006;19(3):201-207.