



7009-19. INFLUENCIA DEL SIROLIMUS Y DEL EVEROLIMUS SOBRE LA BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE MÉDULA ÓSEA. UN MODELO IN-VITRO

Ricardo Sanz-Ruiz, María Eugenia Fernández Santos, Susana Suárez Sancho, Lucía Fuentes Arroyo, Virginia Plasencia, Andreu M. Climent, Felipe Atienza Fernández y Francisco Fernández-Avilés del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: No existen datos acerca del efecto que los fármacos antiproliferativos liberados por los *stents* liberadores de fármaco (SLF) tienen sobre las células madre derivadas de la médula ósea, habitualmente infundidas por vía intracoronaria en pacientes con IAM. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto del sirolimus (S) y del everolimus (E) sobre la biología de las células madre mesenquimales (MSC).

Métodos: Modelo *in vitro* de cultivo de MSC humanas derivadas de médula ósea, sobre las cuales se añadieron S y E simulando la cinética de liberación de SLF de 40 mm (dosis totales: 300 µg para S y 240 µg para E). Se administró también una dosis 5 veces mayor. Los estudios de caracterización celular incluyeron: viabilidad (7-AAD), expresión de genes relacionados con el ciclo celular (p21, p27) y citometría de flujo (CD106, CD71, CD184, VEGF). Los estudios funcionales incluyeron: migración (test de la herida, quimiotaxis inducida por FBS y SDF), expresión de genes relacionados con la diferenciación (ETV1, FOXP1, GATA 6, PRDM16, Hmga2, SOX11) y niveles de proteínas secretadas (batería de 48 proteínas por inmunoensayo).

Resultados: La viabilidad no se modificó. Los niveles de los inhibidores del ciclo celular aumentaron solo con dosis $\times 5$ de S (fig. A). No hubo diferencias en los marcadores de superficie. El test de la herida fue normal en las MSC expuestas a E (100% de confluencia a las 48h), pero se redujo al 72% con S y al 50% con E $\times 5$ /S $\times 5$. Los estudios de invasión no mostraron cambios en la quimiotaxis, excepto con E $\times 5$ (73% céls/campo con FBS y 38% con SDF, ambos $p < 0,01$ frente a controles). Cinco factores de transcripción se upregularon con E. PRDM16, Hmga2 y SOX11 se downregularon con S. Las MSC aumentaron la secreción de IL8, GRO α y IP10, y redujeron la de HGF, SDF-1 y VEGF (fig. B).



Genes de ciclo celular y secretoma de las MSC en cultivo con sirolimus (S) y everolimus (E).

Conclusiones: Las dosis de S y E que se liberan por los SLF en la práctica habitual no afectan la viabilidad, proliferación, marcadores o migración de las MSC. Serían necesarias dosis 5 veces mayores para alterarlas. Sin embargo, su capacidad de diferenciación y de secreción de factores puede verse alterada. Se necesitan estudios clínicos para valorar el impacto real de estos hallazgos.