



6035-304. EL PERICITO DE LA ADVENTICIA: UN TIPO CELULAR PROMETEDOR PARA LA INGENIERÍA DE TEJIDOS *IN VITRO* DE VÁLVULAS CARDIACAS

Eva Jover, Gianni Angelini y Paolo Madeddu, del Bristol Medical School Translational Health Sciences, Bristol Heart Institute, University of Bristol, Reino Unido.

Resumen

Introducción y objetivos: No existen estrategias farmacológicas específicas para la estenosis aórtica. La cirugía de reemplazamiento valvular es la única solución terapéutica y muchas veces es subóptima. La ingeniería de tejidos *in vitro* de válvulas cardiacas (TEHV *in vitro*) emerge como una alternativa terapéutica capaz de sobrevenir la 'enfermedad valvular prostética'. La elección del tipo celular es un elemento fundamental en el desarrollo de TEHV *in vitro*, siendo la célula progenitora mesenquimal (MSC) el patrón oro. Nuestro objetivo fue evaluar la idoneidad de los pericitos de la adventicia (APs), frente a MSC, como tipo celular de elección en TEHV *in vitro*.

Métodos: Se aislaron APs CD105/CD90/CD44/CSPG4/PDGFRB+, de venas safenas excedentes de *bypass* coronario, mediante inmunoselección CD34+. Se usó MSC como célula patrón oro. Se estudió: i) calcificación y osteodiferenciación por hiperfosfatemia (HP), ii) cambio metabólico asociado con pro-angiogénesis, iii) producción de elementos de la matriz extracelular, iv) producción de TEHV *in vitro* sobre pericardio bovino (PB) comercialmente aprobado como bioprótesis valvular, y v) mecanismos de resistencia a la calcificación en la AP frente a MSC.

Resultados: La AP mostró ser resistente a la calcificación y osteodiferenciación, incluso tras 14 días de estimulación con HP y frente a los únicamente 4/6 días requeridos por MSC. A diferencia de la AP, la MSC adquirió un perfil glucolítico aerobio, como se desprende del consumo de glucosa y valores de lactato incrementados y asociados con la secreción del factor proangiogénico VEGF. APs fueron capaces de producir colágeno, hialuronato y glucosaminoglicanos, necesarios para la modificación del soporte tridimensional en la TEHV *in vitro*. Además, AP fueron viables y proliferativas, durante 5 y 10 días (estático y dinámico), sobre PB. Estudiamos si la HP, era capaz de inducir miR-132 en AP. Si bien el número de copias basales fue similar para AP y MSC, la HP indujo la expresión de miR-132 en AP y la inhibió en MSC. Predicciones bioinformáticas sugirieron múltiples dianas de miR-132 (ej., ACVR1, GDF5, GLUT1 y MECP2), cuya asociación y función se confirmó mediante ensayos luciferasa y ago/antagomiR.

Conclusiones: La AP es un tipo celular prometedor para la TEHV *in vitro*. La sobreexpresión de miR-132 en la AP debe conferirle de resistencia frente a ambientes patológicamente procalcificantes.