



## 5005-2. REJUVENECIMIENTO CARDIACO Y SISTÉMICO EN RATAS ANCIANAS TRATADAS CON CÉLULAS DERIVADAS DE CARDIOESFERAS

Lilian Grigorian<sup>1</sup>, Weixin Liu<sup>1</sup>, Soraya Fereydooni<sup>2</sup>, Ryan C. Middleton<sup>1</sup>, Jackelyn Valle<sup>1</sup>, Jae Hyung Cho<sup>1</sup> y Eduardo Marban<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Cedars-Sinai Heart Institute, Los Ángeles, California (Estados Unidos) y <sup>2</sup>Stanford University, Stanford, California (Estados Unidos).

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El envejecimiento celular causa disfunción orgánica. La presbicardia se caracteriza por disfunción diastólica. Las células derivadas de cardioesferas (CDCs) han demostrado numerosos efectos beneficiosos en estudios básicos y clínicos. Sin embargo, su papel en la presbicardia no se ha evaluado previamente. Objetivo: evaluar el impacto del tratamiento con CDCs en la estructura y la función cardíacas en ratas ancianas.

**Métodos:** Comparamos el efecto de la administración intracardiaca de CDCs neonatales con inyecciones de suero salino (SS) en 23 ratas de 22 meses de edad. Como grupo de control joven, usamos 10 ratas de 4 meses de edad. Las ratas fueron evaluadas con ecocardiografía, estudio hemodinámico, análisis de sangre y ergometría al inicio y al mes de seguimiento. El transcriptoma y el estudio histológico fueron analizados tras el fenotipado terminal. Para los estudios *in vitro*, las células progenitoras de corazones de donantes humanos ancianos fueron tratadas con CDCs y exosomas secretadas por las CDCs derivadas de donantes pediátricos.

**Resultados:** El transcriptoma del corazón de las ratas jóvenes fue recapitulado en las ratas ancianas tratadas con CDCs en el 85,5% de los genes analizados ( $p < 0,05$ ), efecto no observado en el grupo que recibió SS. Los telómeros de las células cardíacas en las ratas-CDC fueron más largos que en grupo control al final del seguimiento (15,8 frente a 5,8 d.o.i.,  $p < 0,0001$ ). El tratamiento con CDCs regresó la hipertrofia medida con ecocardiografía ( $p < 0,01$ ) e histología ( $p < 0,0001$ ) y la fibrosis miocárdicas (4,4 frente a 7,3%,  $p < 0,05$ ) frente a SS. Además, el uso de CDCs se asoció con una mejoría de la función diastólica (descenso de E/A ( $p < 0,01$ ); E/E'; ( $p = 0,05$ ); RPVTD ( $p < 0,05$ ) frente a valores basales) y menores niveles séricos de BNP ( $p < 0,05$  frente a SS). En las ratas-CDCs la capacidad de ejercicio se incrementó en un 20% ( $p < 0,05$  frente a valores basales). Los marcadores séricos de inflamación (IL-10, IL-1b, IL-6) fueron positivamente modulados por el tratamiento con las CDCs ( $p < 0,05$  frente a SS). Los estudios *in vitro* revelaron que las CDCs actúan de forma paracrina mediante secreción de exosomas que estimulan la telomerasa, elongan los telómeros y reducen el número de las células envejecidas.

**Conclusiones:** Las CDCs jóvenes rejuvenecen a animales ancianos, evidencia soportada por hallazgos genéticos, de función cardíaca, capacidad de ejercicio y varios marcadores sistémicos.