



6004-82. CARACTERIZACIÓN DE UNA LÍNEA CELULAR DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS DE UN PACIENTE CON LA TRANSPOSICIÓN DE LOS GRANDES VASOS

Imelda Ontoria-Oviedo¹, Ana María Cervera¹, Gábor Földes², Sandra Tejedor¹, Sian E. Harding², José Anastasio Montero-Argudo¹ y Pilar Sepúlveda Sanchís¹ de la ¹Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, y ²National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Londres (Reino Unido).

Resumen

Introducción y objetivos: La transposición de los grandes vasos (TGA) es una de las cardiopatías congénitas más prevalentes en el mundo (aproximadamente un 8%). Dicha enfermedad se produce por una transposición de la aorta y las arterias pulmonares debido a un defecto en la remodelación de la vía de salida. Hasta la fecha su etiología permanece desconocida.

Métodos: En este trabajo hemos generado una línea celular de células madre pluripotentes (iPSC) de un paciente con TGA (iPSC-TGA) y de un paciente sano (iPSC-Ctrl). A partir de fibroblastos, se realizó una reprogramación lentiviral con el vector pSin-EF2-gene-Pur que llevaba los genes Oct4, Nanog, Lin28 y Sox2. Se obtuvieron diferentes clones de iPSC-TGA y control que fueron analizados mediante ensayos de fosfatasa alcalina, expresión de marcadores de superficie y genes de pluripotencia, integración proviral, silenciamiento de genes utilizados para reprogramar y diferenciación *in vivo* e *in vitro*. Uno de los clones positivos para todas las pruebas de cada línea celular se escogió y se procedió a su diferenciación a cardiomiocitos y células endoteliales.

Resultados: Obtuvimos 6 clones de iPSC-TGA y 6 de iPSC-Ctrl, tras los ensayos de validación se seleccionaron 2 clones de iPSC-TGA y 3 de iPSC-Ctrl. Un clon de cada línea celular fue seleccionado para realizar el estudio. Se observaron diferencias en la expresión de varios factores de transcripción relacionados con la diferenciación a progenitores cardíacos y endoteliales mediante PCR cuantitativa a diferentes días de diferenciación. En el caso de los cardiomiocitos, no se observaron diferencias funcionales (latidos por minuto) entre la línea de iPSC-TGA y la control, y las diferencias genéticas fueron observadas durante el proceso de diferenciación. En las células endoteliales, se observaron diferencias genéticas durante el proceso de diferenciación así como defectos en la formación de tubos en las células que provenían del paciente con TGA.

Conclusiones: Hemos generado un modelo celular de la enfermedad cardíaca TGA, y hemos identificado genes candidatos que podrían estar relacionados con el desarrollo de esta enfermedad cardíaca. Las diferencias observadas entre las células iPSC-TGA y las del paciente sano pueden estar directamente relacionadas con el fenotipo de la enfermedad.

Agradecimientos: Financiado por ISCIII (programa RETICS RD12/0025 y FIS PI16/107). P. Sepúlveda agradece al ISCIII el programa de intensificación I3SNS.