Rev Esp Cardiol. 2022;75(Supl 1): 1055

Revista Española de Cardiología

# 5027-5. EXPLORANDO MARCADORES DE POTENCIA DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DE CÉLULAS DERIVADAS DE CARDIOESFERAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO CARDIACO

Lidia Gómez Cid[1], Mar Cervera Negueruela[1], Campo-Fonseca Alexia[1], Susana Suárez Sancho[1], Gonzalo Ricardo Ríos Muñoz[1], Ángel Pinto[2], Juan Miguel Gil Jaurena[2], María Eugenia Fernández Santos[1], Francisco Fernández-Avilés Díaz[1] y Lilian Grigorian Shamagian[1]

[1]Hospital Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid y[2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

## Resumen

**Introducción y objetivos:** El envejecimiento cardiaco se asocia al síndrome de insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada (IC-FSc) sin tratamiento efectivo a día de hoy. Las células derivadas de cardioesferas (CDCs) y sus vesículas extracelulares (VEs) podrían potencialmente revertir los efectos del envejecimiento cardiaco pero precisarían de una selección adecuada del producto terapéutico dada la variabilidad biológica. El desarrollo de pruebas de potencia es esencial para garantizar la efectividad de las CDC-EVs. El objetivo de este trabajo fue explorar predictores de potencia rejuvenecedora de las CDC-VEs.

**Métodos:** Se derivaron CDC de muestras cardiacas de 34 pacientes (de 0 a 81 años, 50% mujeres) y se purificaron sus VEs, cuantificando su potencial antisenescente *in vitro* sobre células estromales cardiacas humanas en base a expresión de genes y secreción de proteínas implicadas en la vía de senescencia celular, generando un score. Según el efecto mostrado, las CDC-VEs se clasificaron como potentes (VEs-P) y no potentes (VEs-NP). Se evaluó el efecto in vivo de las VEs-P y de las VEs-NP en 36 ratas con envejecimiento cardiaco inducido mediante inyecciones de D-galactosa (D-GAL) durante 3 meses. Las ratas fueron aleatoriamente asignadas al grupo sano, al grupo envejecido y tratado con suero-control (CRL), con VEs-P o con VEs-NP.

**Resultados:** En las ratas D-GAL, el tratamiento con VEs-P redujo significativamente la expresión cardiaca del gen de beta-galactosidasa asociada a la senescencia frente a CRL (0,93 vs 1,56, p = 0,03 a diferencia de las VEs-NP con expresión relativa de 1,1, p = ns) y previno el desarrollo de hipertrofia cardiaca frente a VEs-NP (2,5 vs 2,9 mg/g, p 0,05). Hubo también una tendencia a menos fibrosis y mejor perfusión miocárdica en el grupo de VEs-P frente a VEs-NP. La edad cronológica del donante no se correlacionaba ni con las propiedades biológicas de las CDC (inclusive el grado de su senescencia), ni con la potencia terapéutica de las CDC-EVs.

**Conclusiones:** El efecto anti-senescencia de la CDC-EVs *in vitro* predice la potencia terapéutica de las mismas in vivo. En el caso de validarse la prueba de potencia propuesto en este estudio en otros modelos, podría usarse para predecir la adecuación de las CDC-EVs como producto alogénico en el tratamiento del envejecimiento cardiaco e IC-FSP asociada.