Rev Esp Cardiol. 2023;76(Supl 1): 530

Revista Española de Cardiología

2. ESTUDIO DE LA DOSIS ÓPTIMA DE VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DE CARDIOESFERAS PARA EFECTO ANTISENESCENCIA

Alba Aguirre Acosta, Vanesa Cañadilla, Laura Casado Mayo, Lidia Gómez-Cid, Ángel Pinto, Juan Miguel Gil Jaurena, María E. Fernández-Santos, Francisco Fernández-Avilés y Lilian Grigorian

Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Antecedentes: Investigaciones previas han demostrado que las vesículas extracelulares secretadas por células derivadas de cardioesferas (CDC-EVs) tienen propiedades antisenescentes que podrían ser beneficiosas para enfermedades cardiacas relacionadas con el envejecimiento, como la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. Un factor crítico para lograr resultados exitosos en estudios preclínicos y clínicos es la dosificación correcta del producto terapéutico. Los estudios de dosis-respuesta son muy limitados y controvertidos en el caso de productos derivados de células. Objetivo: definir la dosis optima de CDC-EVs para un tratamiento cardiaco contra el envejecimiento.

Métodos: Las CDCs se obtuvieron a partir de biopsias cardiacas de cuarenta pacientes (rango de edad de 0 a 81 años, 8 mujeres) que se sometieron a cirugía cardiaca por otras razones, luego las CDC-EVs se purificaron. La potencia *in vitro* de CDC-EVs de diferentes donantes se determinó en función de su bioactividad antisenescente. Se probaron dos CDC-EVs de diferente potencia para la dosis-respuesta en dos tipos celulares cardiacos: células cardiacas estromales y cardiomiocitos HL-1. La senescencia de las células condicionada por concentraciones crecientes de CDC-EVs resuspendidos en medios libres de suero se compararon con el grupo de control con solo suero libre. La dosis de CDC-EVs se definió por la concentración de proteína de CDC-EV lisado. El número mínimo de experimentos por grupo fue de 3.

Resultados: Están mostrados en la figura de abajo. Brevemente, la dosis optima de CDC-EVs tanto para los cardiomiocitos como para las células estromales fue de 75 ug de proteína por millón de células tratadas. En cambio, las dosis superiores a 300 ug parecen tener un efecto perjudicial sobre estas.

Tendencia de los porcentajes de senescencia en función de la dosis de CDC-EVs testadas en las células cardiacas estromales (izquierda) y en los cardiomiocitos (derecha).

Conclusiones: Este es el primer estudio que demuestra específicamente un comportamiento en forma de U de la dosis-respuesta de un producto derivado de células. Una vez validados *in vivo*, nuestros resultados pueden tener implicaciones importantes para diseñar futuros estudios preclínicos y ensayos clínicos en el campo.