

# VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS MELHORAM A FUNÇÃO CARDÍACA E PROTEGEM CAMUNDONGOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR INDUZIDA POR MONOCROTALINA

Giana Blume Corssac (1,3,4), Rayane Teixeira (1,3), Catherine Karbasiafshar (1), Olin D. Liang (2,3), Adriane Belló-Klein (4), M. Ruhul Abid (1,3)

1 Centro de Pesquisa Cardiovascular, Divisão de Cirurgia Cardiorrástica, Departamento de Cirurgia, Hospital de Rhode Island, Providence, RI, EUA  
 2 Divisão de Hematologia/Oncologia, Departamento de Medicina, Hospital de Rhode Island, Providence, RI, EUA  
 3 Escola de Medicina Warren Alpert da Brown University, Providence, RI, EUA  
 4 Laboratório de Fisiologia Cardiovascular, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença progressiva e incapacitante caracterizada pelo remodelamento vascular pulmonar, constrição e aumento da resistência dos vasos pulmonares, que aumenta a pós-carga imposta ao ventrículo direito (VD), levando a sua hipertrofia e, posteriormente, à insuficiência cardíaca. Esta doença tem uma alta taxa de mortalidade e a busca por um tratamento seguro e eficaz ainda é um desafio. Nos últimos anos, entretanto, a utilização de vesículas extracelulares derivadas de células-tronco mesenquimais (MSC-EVs) tem se mostrado efetiva em animais que desenvolvem a doença experimentalmente.

## OBJETIVO

Avaliar se as MSC-EVs são capazes de promover melhora do fluxo pela artéria pulmonar e da função cardíaca direita em camundongos com HAP induzida por monocrotalina (MCT) e se estas alterações são capazes de prevenir o desenvolvimento das alterações patológicas características da doença.

## METODOLOGIA

Células-tronco mesenquimais foram cultivadas em meio de cultura suplementado com soro fetal bovino (DMEM+FBS) até atingir a confluência. Após isto, as células foram incubadas com meio livre de soro (RPMI 160) por 24h. O meio foi coletado e ultracentrifugado à 100.000 x g, 4°C, 70 min, para a coleta das MSC-EVs.



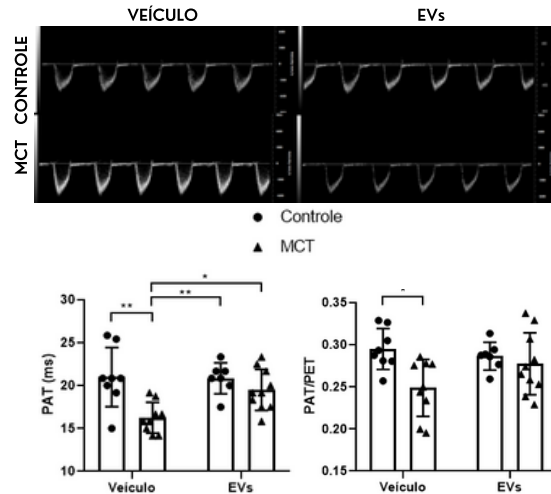
Camundongos FVB - M/F, 6 semanas de idade. Grupos:

- **Controle:** veiculo + veiculo, n=9
- ▲ **MCT:** MCT + veiculo, n=10
- **Controle+EVs:** veiculo + EVs, n=8
- ▲ **MCT+EVs:** MCT + EVs, n=10

MCT: 60mg/kg, sc.  
1x/semana por 4 semanas

MSC-EVs:  $3 \times 10^6$ , iv.  
24h após cada MCT

## RESULTADOS

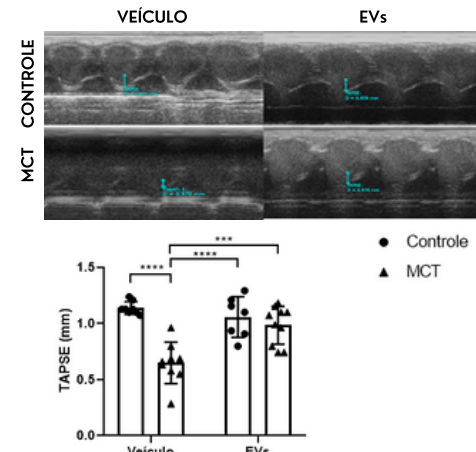


**Figura 1.** Os dados são expressos como média  $\pm$  DP. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ . Imagens ecocardiográficas representativas do fluxo da artéria pulmonar nos grupos experimentais. A hipertensão arterial pulmonar induz mudanças no padrão de fluxo da artéria pulmonar e diminui o PAT e a relação PAT/PET, indicando a diminuição do fluxo sanguíneo por este vaso em decorrência do aumento da resistência vascular pulmonar (RVP). O tratamento com EVs preserva o fluxo e evita o aumento da RVP. PAT, tempo de aceleração da artéria pulmonar; PET, tempo de ejeção da artéria pulmonar.

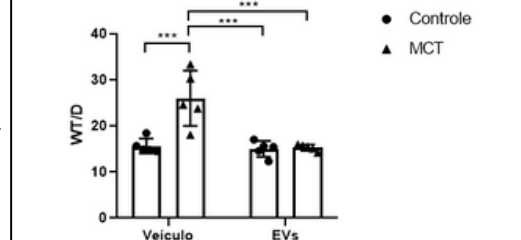
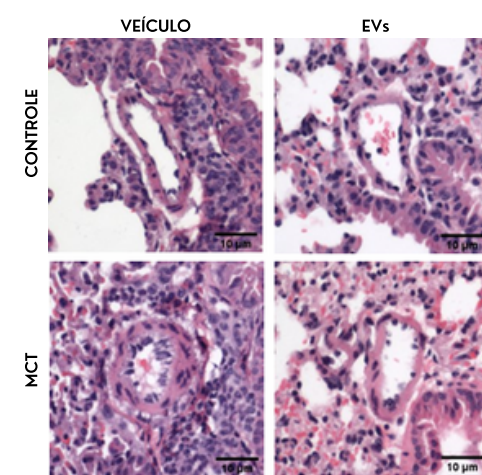
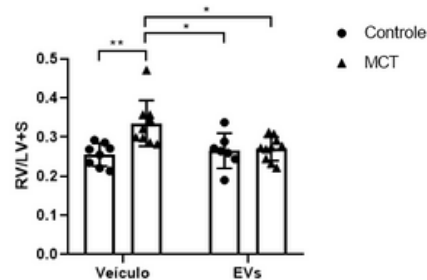
**Figura 3.** Os dados são expressos como média  $\pm$  DP. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; Hipertrofia do ventrículo direito medida pelo índice de Fulton (razão de peso entre VD e VE+S) nos animais MCT, não desenvolvida com o tratamento com os EVs. VD, ventrículo direito; VE+S, ventrículo esquerdo + septo interventricular.

## CONCLUSÃO

Com base nesses achados, podemos concluir que o tratamento com MSCs-EVs tem efeito protetor contra o desenvolvimento de HAP em camundongos, prevenindo a remodelação vascular pulmonar e hipertrofia do ventrículo direito e, assim, preservando o fluxo pela artéria pulmonar, impedindo que haja aumento da resistência vascular pulmonar e mantendo a função do ventrículo direito.



**Figura 2.** Os dados são expressos como média  $\pm$  DP. \*\*\* $P < 0,001$ ; \*\*\*\* $P < 0,0001$ . Imagens ecocardiográficas representativas de TAPSE nos grupos experimentais. Camundongos com hipertensão arterial pulmonar desenvolveram disfunção sistólica ventricular direita, conforme indicado pela diminuição da TAPSE no grupo MCT. Esta função foi preservada com o tratamento com EVs. TAPSE, Excursão sistólica do plano anular tricúspide.



**Figura 4.** Os dados são expressos como média  $\pm$  DP (n = 5 animais; 4 vasos de cada animal). \*\*\* $P < 0,001$ . O remodelamento da vasculatura pulmonar foi medido pela razão entre a espessura da parede (WT) e o diâmetro do vaso (D), e está aumentado em camundongos hipertensos pulmonares, mas com valores não diferentes dos grupos controle em animais MCT+EVs. A espessura média da parede do vaso para grupos experimentais é mostrada nas imagens e gráficos representativos.