

Resumen

Las células de los mamíferos secretan una gran variedad de vesículas extracelulares (EV) que participan activamente en la comunicación intercelular. Entre ellas, los exosomas son un tipo de EV cuyo tamaño está comprendido entre los 20 y 150 nanómetros que juegan un papel importante en la comunicación intercelular. De este modo, se ha descrito el papel de los exosomas en distintos procesos como la regeneración de tejidos, la respuesta inmunitaria o en la progresión de diferentes tipos de cánceres.

Por otro lado, se ha observado que la actividad de la vía de señalización de Notch juega un papel muy importante en procesos de diferenciación celular, la angiogénesis o la proliferación, entre otros. Además, se ha relacionado con la aparición y progresión de un gran número de patologías, como el cáncer. Trabajos recientes han advertido que la actividad de la vía de Notch puede regularse mediante un nuevo mecanismo de señalización mediado por exosomas. En este trabajo se profundizó en este nuevo mecanismo de señalización de la vía de Notch en dos contextos diferentes como son las terapias regenerativas y el cáncer.

Un trabajo previamente publicado por nuestro equipo de trabajo demostró que las células madre mesenquimales (MSC) que mantenían una expresión aumentada del factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α ; HIF-MSC) aumentaban el potencial terapéutico de las MSC nativas en un modelo de infarto agudo de miocardio (IAM) en rata a través de un aumento de la angiogénesis y una reducción de la fibrosis. Varios trabajos han estudiado la relación entre la vía de señalización de Notch y HIF- 1α ; así como la influencia de ambos en el proceso angiogénico. Por estos motivos, en este trabajo nos interesamos por evaluar la relación de ambas vías y su efecto sobre la angiogénesis a través de los exosomas liberados por las HIF-MSC y las MSC. Los resultados permitieron observar que la expresión de HIF- 1α indujo un aumento en la secreción y la transferencia de exosomas de MSC a cultivos primarios de células endoteliales. Además, se observó que los exosomas derivados de HIF-MSC tenían un mayor potencial angiogénico tanto

in vitro como *in vivo* en parte debido a una mayor incorporación del ligando de la vía de Notch Jagged1.

En la última década, se ha observado que los exosomas procedentes de células tumorales contribuyen a la progresión tumoral a través de mecanismos como la activación de la transición epitelio mesénquima (EMT), el establecimiento de nichos pre-metastáticos o la inmunomodulación. En este sentido, se sabe que la vía de señalización de Notch es capaz de activar la EMT durante la progresión de distintos tipos de cánceres. Así mismo, los cánceres de mama de peor prognosis han sido reiteradamente relacionados con una desregulación de la vía de señalización de Notch. Por estas razones, nos inquietó la posibilidad de que la señalización de la vía de Notch a través de exosomas estuviera influyendo en la progresión del cáncer de mama. De este modo, estudiamos la presencia de componentes de la vía de señalización de Notch en los exosomas procedentes de dos líneas tumorales de cáncer de mama, una más agresiva (MDA-MB-231) y otra menos agresiva (MCF-7). Así, se observó que varios componentes de Notch se sobreexpresaron en los exosomas procedentes de MDA-MB-231 en comparación con los procedentes de MCF-7. Fue de particular interés la detección del dominio intracelular con actividad transcripcional de Notch1 (N1ICD) sobreexpresado en los exosomas procedentes de MDA-MB-231. Debido a que previamente había sido demostrado que una sobreexpresión de N1ICD en MCF-7 aumentaba su tumorigenicidad a través de una inducción de la EMT, se evaluó el efecto de los componentes de Notch incorporados en los exosomas procedentes de ambas líneas tumorales sobre cultivos de MCF-7. Nuestros resultados sugieren que los componentes de Notch incorporados en los exosomas procedentes de MDA-MB-231 son funcionales y contribuyen a la inducción de la EMT al ser agregados a cultivos de MCF-7 en parte debido a la actividad de N1ICD.