

## Resumen

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. A lo largo de los últimos años se ha visto que la respuesta inflamatoria que ocurre tras desencadenarse el IAM es muy importante en el desarrollo clínico de esta patología. Si se produce una respuesta inflamatoria exacerbada aumenta el riesgo de remodelado cardiaco adverso y fallo cardiaco, pero el hecho de que no se desencadene la respuesta inflamatoria también tiene consecuencias negativas. Debido a la importancia de la respuesta inflamatoria en el IAM, recientemente se han intentado desarrollar terapias dirigidas frente componentes celulares o moleculares que participan en esta respuesta. Dentro de estas terapias, la terapia celular con células mesenquimales estromales (MSC) se ha postulado como un buen candidato. Las MSC se caracterizan fundamentalmente por su capacidad inmunomoduladora, lo que ha conducido a su empleo como agentes terapéuticos en diferentes enfermedades que cursan con procesos inflamatorios. Sin embargo, a lo largo de los últimos años, numerosos estudios han mostrado que el efecto terapéutico de las MSC está mediado fundamentalmente por las vesículas extracelulares (EVs) que liberan. Estas EVs recapitulan los efectos terapéuticos de las células de origen, por lo que también presentan efectos inmunomoduladores. El empleo de las EVs de MSC como agentes terapéuticos presenta ventajas respecto al uso de las MSC como, por ejemplo, una mayor bioseguridad. No obstante, el uso clínico de las EVs todavía tiene que hacer frente a retos como la obtención de grandes cantidades de EVs que constituyan un producto clínico estable y homogéneo.

En este trabajo se ha querido evaluar, por un lado, si las EVs obtenidas de diferentes biopsias de la misma fuente tisular de MSC pueden constituir un producto biológico homogéneo que presente las mismas características y funcionalidad. Por otro lado, se ha evaluado si estas EVs se pueden emplear como agente terapéutico frente a la respuesta inflamatoria que se desencadena tras el IAM. Para ello se ha estudiado el efecto inmunomodulador de las EVs sobre células del sistema inmune, fundamentalmente macrófagos, *in vitro* y en un modelo *in vivo* de IAM en ratas. Los resultados mostraron que las EVs favorecen la diferenciación de los macrófagos M1 proinflamatorios hacia un fenotipo similar al M2, aumentando la expresión de marcadores M2 y reduciendo la secreción de citocinas proinflamatorias. Además, las EVs promovieron la activación de neutrófilos *in vitro* y la reducción de su estrés oxidativo. La administración de EVs en ratas sometidas a IAM amortiguó la caída de la función cardiaca y limitó la extensión de la zona infartada a los 7 y 21 días postinfarto. Las EVs también redujeron el número de macrófagos y neutrófilos proinflamatorios dentro de la zona infartada, favoreciendo la resolución de la inflamación.

En conclusión, las EVs empleadas en este trabajo han demostrado ser un producto biológico estable con independencia de la biopsia de la que proceden, y han demostrado ser capaces de ejercer respuestas pro-resolutivas eficaces en un modelo de isquemia miocárdica, lo que las convierte en potenciales agentes terapéuticos para tratar la inflamación en el IAM.