

Resumen

La cardiopatía isquémica, caracterizada por la falta de suministro adecuado de oxígeno al tejido cardíaco, es una afección grave que puede desencadenar un infarto agudo de miocardio y contribuir al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (IC). A pesar de las terapias actuales, la IC sigue siendo una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad, lo que destaca la necesidad de estrategias terapéuticas más efectivas. En este contexto, las células estromales mesenquimales (MSCs) y, en especial sus vesículas extracelulares (EVs), han surgido como opciones prometedoras por sus propiedades regenerativas, pro-angiogénicas e inmunomoduladoras. Sin embargo, el reto actual se centra en mejorar la eficacia terapéutica de las EVs, ya sea mejorando su biodisponibilidad en el tejido cardíaco o potenciando sus capacidades intrínsecas, con el fin de hacer viable una terapia basada en las mismas.

En este trabajo, nos hemos centrado en la mejora de las EVs mediante la modificación genética de las MSCs. Hemos seguido dos enfoques: la carga de oncostatina M (OSM) en la superficie de las EVs y la sobreexpresión inducible del dominio intracelular de Notch1 (N1ICD) junto con el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF1A) en MSCs para enriquecer las EVs con factores terapéuticos, con la expectativa de mejorar su eficacia en el contexto de la isquemia cardíaca.

Los resultados obtenidos muestran que las EVs cargadas con OSM poseen propiedades antifibroticas superiores a las EVs nativas, además de reducir el daño cardíaco provocado por la infusión de isoproterenol *in vivo*. Por otro lado, la sobreexpresión de N1ICD y HIF1A actúa a modo de preconditionamiento genético favoreciendo la carga de diferentes moléculas terapéuticas en las EVs. Estas EVs han demostrado ejercer efectos beneficiosos *in vitro* como la reducción de la fibrosis, la protección de los cardiomiocitos y reducción de la hipertrofia, la disminución de especies reactivas de oxígeno, y el aumento de la angiogénesis. En el estudio *in vivo* estas EVs redujeron el daño provocado por la infusión de isoproterenol.

En conclusión, hemos generado dos tipos de EVs con un potencial terapéutico superior a las EVs nativas en el contexto de la patología cardíaca. Este trabajo abre la puerta al diseño de nuevas estrategias terapéuticas basadas en EVs, abordando de manera integral los diversos aspectos de la enfermedad cardíaca.