

Resumen

Las intervenciones actuales utilizadas en el ámbito clínico durante el infarto agudo de miocardio (IAM) se centran en la revascularización de la zona isquémica. Entre dichas estrategias, la angioplastia coronaria, procedimiento por el cual se utiliza un catéter para desobstruir la arteria ocluida, es el método más utilizado. Sin embargo, se ha descrito este proceso (conocido como reperfusión) desencadena un daño adicional en el miocardio, por lo que la combinación de dicha intervención con moléculas cardioprotectoras resulta de gran interés para tratar de reducir el tamaño del infarto. El presente trabajo propone dos nuevas moléculas con el fin de precondicionar el área isquémica antes de la reperfusión en el contexto del IAM.

La primera estrategia propuesta se ha basado en el aporte de un ácido graso (diDHA) en la zona isquémica antes de la reperfusión para tratar de reducir el estrés de los cardiomiocitos y el número de células muertas antes de la reperfusión. Además, se han sintetizado nanoconjugados basados en la unión covalente de diDHA a un unido covalentemente a un esqueleto polimérico (ácido poli-L-glutámico, PGA) con el fin de incrementar la estabilidad del diDHA y conseguir una liberación controlada de la molécula. Los resultados obtenidos mostraron que la formulación PGA-diDHA_{6.4} fue la más optimizada, mostrando un mejor efecto en el precondicionamiento de los cardiomiocitos antes de la reperfusión en términos de reducción de apoptosis, generación de especies reactivas de oxígeno y mantenimiento de la función mitocondrial *in vitro*. Además, dicho nanoconjugado también mostró un modesto efecto terapéutico cuando se administró en modelos *in vivo* de isquemia-reperfusión en ratas y cerdos, reduciendo el tamaño final de infarto respecto a los grupos control.

La segunda estrategia terapéutica propuesta se ha centrado en aumentar el potencial terapéutico de las vesículas celulares de pequeño tamaño (SEV o exosomas) procedentes de medio condicionado de células madre estromales (MSC). Numerosos estudios han descrito el papel terapéutico de factores paracrinicos secretados por las MSC, donde se incluyen tanto factores solubles como vesículas extracelulares (EV) y, en especial, SEV. Diversas estrategias, como la modificación genética o precondicionamiento de estas células, han sido utilizadas para aumentar el potencial terapéutico de las mismas. En este trabajo se ha propuesto la modificación genética de las MSC con el objetivo de enriquecer las SEV en proteínas de interés que pudiesen potenciar el efecto terapéutico de las SEV nativas. En base a estudios previos, donde se ha visto que la oncostatina-M (OSM) podría jugar un papel anti-fibrótico en el contexto del IAM, se decidió incorporar dicha proteína en la superficie de las SEV derivadas de MSC mediante su fusión con proteínas presentes de forma natural en la superficie de las SEV, con el objetivo de desencadenar una respuesta en las células diana. La modificación de la secuencia de la OSM y su fusión con la tetraspanina CD81 permitieron cargar de manera efectiva la OSM en la superficie de las SEV, y los resultados preliminares en fibroblastos ventriculares cardíacos mostraron un efecto funcional beneficioso con respecto a los SEV control y los enriquecidos en CD81, reduciendo la tasa de proliferación de las células en condiciones de ayuno, y modificando la expresión y la liberación de la proteína telo-Col1 α 1 en las células después de ser estimuladas con TGF β -1, α -dextrano y ácido ascórbico-L-sulfato, simulando una activación de los fibroblastos *in vitro*.

En resumen, dos nuevas estrategias terapéuticas avanzadas libres de células han sido propuestas en el presente trabajo, donde se han mostrado resultados preliminares prometedores para reducir el daño en el miocardio tras el IAM en términos de reducción de apoptosis de cardiomiocitos y de activación de fibroblastos cardíacos.