

## RESUMEN

Las células mesenquimales estromales (MSC) poseen una serie de cualidades inmunológicas, pro-angiogénicas y regenerativas que las convierten en un excelente candidato para el tratamiento de diversas patologías. A pesar de las pruebas contundentes obtenidas en modelos preclínicos que demuestran la actividad terapéutica de las MSC, los ensayos clínicos no han podido mostrar hasta ahora un beneficio consistente, probablemente debido a deficiencias metodológicas y a la falta de estandarización, así como a la variabilidad genética intrínseca a los estudios en humanos. Debido a ello, ha sido necesario profundizar en los mecanismos responsables del beneficio terapéutico y rediseñar las estrategias clínicas. En los últimos años, se ha observado que la reparación tisular mediada por las MSC se produce de forma paracrina, y se ha constatado que las vesículas extracelulares (EVs) secretadas por las MSC ( $EV_{MSC}$ ) son capaces de recapitular las propiedades inmunosupresoras de las células parentales. Además, las estrategias terapéuticas basadas en vesículas tienen grandes ventajas en términos de bioseguridad y producción en condiciones de grado clínico, reduciendo significativamente el coste de dichas terapias. Sin embargo, la dosis efectiva en grandes mamíferos, incluidos los humanos, es bastante elevada y la producción industrial de EVs se ve dificultada en parte, por la senescencia proliferativa que afecta a las MSC durante la expansión celular masiva.

En este trabajo hemos intentado solventar los principales escollos de la terapia con EVs incrementando su potencial inmunosupresor y reduciendo por tanto la dosis efectiva. Este incremento se ha conseguido gracias a la sobreexpresión del factor inducible por hipoxia 1- $\alpha$  y al desarrollo de un medio de acondicionamiento en cultivo basado en citoquinas. Además, la inmortalización de las células secretoras mediante la transducción del gen de la telomerasa humana ha permitido tanto la estandarización del producto como su producción a gran escala. La eficacia de estas EVs ha sido testada en diferentes poblaciones celulares *in vitro*: linfocitos T, monocitos, células *Natural Killer*, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos; y en dos modelos de ratón: hipersensibilidad retardada y colitis aguda inducida por TNBS.

En conclusión, hemos desarrollado una fuente de EVs de larga duración que secreta grandes cantidades de vesículas con mayor capacidad inmunosupresora y antiinflamatoria, facilitando un producto terapéutico más estándar y fácil de producir para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.