

Las vesículas extracelulares derivadas de células estromales mesenquimales modulan la respuesta inmunitaria y potencian la angiogénesis miocárdica tras su administración intracoronaria en un modelo porcino postinfarto

Leonie Schoch(1), Courageux Yvan(1), Alba López-Fernández(2), Esther Jorge(1), María Kalil Filló(1), Georgina Iraola-Picornell(1), Daina Martínez-Falguera(1), Marta Monguió Tortajada(3), Edgar Fadeuilhe Grau(4), Oriol Rodríguez-Leor(4), Albert Teis(4), Joaquim Vives(2), Antoni Bayés Genís(4), Carolina Gálvez Montón(1) y Santiago Roura Ferrer(1) de (1)Institut Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona) - España, (2)Blood and Tissue Bank (BST), Barcelona - España, (3)Department of Immunobiology. University of Lausanne, Lausanne (Vaud) - Suiza y (4)Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona) - España

Introducción: Las vesículas extracelulares derivadas de células estromales mesenquimales (MSC-EVs) se están estudiando como una estrategia terapéutica prometedora tras el infarto de miocardio (IM) debido a su capacidad para modular la respuesta inflamatoria y favorecer los procesos de reparación tisular. En este contexto, se evaluó el efecto de MSC-EVs producidas bajo normas de correcta fabricación (GMP) a partir de cordón umbilical humano en un modelo porcino de IM revascularizado de alta relevancia translacional.

Métodos: MSC?EVs con atributos de calidad clínica (seguridad, identidad, potencia y consistencia entre lotes) fueron purificadas tras expansión celular en biorreactor mediante filtración por flujo tangencial y cromatografía por exclusión de tamaño (Fig1A). Veinte cerdos (50% hembras) fueron sometidos a oclusión coronaria de 90 min y aleatorizados a recibir una dosis intracoronaria de MSC-EVs (10^{11} partículas; n=11) o Vehículo (n=9) (Fig1B). Se evaluó: 1) la respuesta inmune sistémica mediante citometría de flujo a día 0, 2, 5, 15 y 30 post-IM; 2) la función cardíaca y el tamaño de la cicatriz por resonancia magnética basal y a día 2 y 30; y 3) la densidad vascular y fibrosis miocárdica mediante estudio histológico a día 30.

Resultados: No se registró mortalidad. Los animales tratados con MSC-EVs mostraron un aumento de monocitos circulantes a 2 (p=0.007) y 5 (p=0.053) días post-IM y una mayor frecuencia (p=0.056) y expresión (p=0.042) del marcador antiinflamatorio CD163 sin cambios en marcadores de reclutamiento CCR2 y CX3CR1 (Fig1C). La respuesta linfocitaria fue heterogénea, con una reducción de CD4?/CD25? activadas a día 30 (p=0.036) y aumentos de CD8?/CD25? activadas a día 15 (p=0.007) y de CD8?/CD25?/CD39? inmunomoduladoras a día 2 (p=0.006, Fig1C). La densidad vascular en la zona infartada fue mayor en los animales tratados (p=0.023, Fig1D), pero no se detectaron diferencias en tamaño de cicatriz, fibrosis cicatricial ni función cardíaca.

Conclusiones: La administración intracoronaria de MSC-EVs de grado GMP tras IM revascularizado indujo una modulación de la inflamación sistémica y un aumento de la vascularización miocárdica. Estos resultados respaldan

el potencial terapéutico de las MSC-EVs y sugieren que la optimización de la dosis o de la vía de administración podrían constituir pasos clave para potenciar su eficacia funcional.

