



7. EL EFECTO TERAPÉUTICO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES EMBEBIDAS EN HIDROGEL DE MATRIZ CARDIACA EN MODELO PORCINO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Laura Casado Mayo¹, Vanessa Cañadilla Martín¹, Alba Aguirre Acosta¹, Lidia Gómez Cid¹, Ricardo Sanz-Ruiz¹, Alejandra Ocampo¹, Verónica Crisóstomo Ayala², María Eugenia Fernández Santos¹, Ana González Mansilla¹, Javier Bermejo¹, Francisco Fernández-Avilés¹ y Lilian Grigorian¹

¹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España y ²Centro de Cirugía de Mínima Invasión CCMI de Cáceres "Jesús Usón", Cáceres, España.

Resumen

Introducción y objetivos: Múltiples estudios preclínicos han confirmado que las vesículas extracelulares (VEs) derivadas de células madre pueden prevenir la remodelación cardíaca negativa del corazón después de una lesión isquémica. Se cree que al aumentar el injerto del producto terapéutico en el lugar de actuación su eficacia mejoraría. Por lo tanto, el uso de nuevo producto regenerativo formado por la combinación de VEs provenientes de células derivadas de cardioesferas (CDC-VEs) encapsuladas en un hidrogel compuesto de matriz cardíaca descelularizada (HMD) puede constituir una estrategia terapéutica que mejoraría la acción de las VEs.

Métodos: Doce cerdos (50% hembras) con miocardiopatía isquémica inducida fueron administrados aleatoriamente con: PBS como grupo de control (n = 4), CDC-VEs solas (n = 4) y la combinación de VE-HMD (n = 4). El tratamiento se administró mediante inyección intramiocárdica en la zona limítrofe de la cicatriz 1 mes después del infarto con el sistema NOGA. Los animales fueron sacrificados al cabo de un mes. Análisis histológico se realizó según el área cardíaca: cicatriz, zona limítrofe de la cicatriz y zona remota. La evaluación funcional se realizó con imágenes de resonancia magnética cardíaca inmediatamente antes y 1 mes después del tratamiento.

Resultados: El tamaño de los cardiomiocitos fue menor en el grupo VE-HMD en comparación con el grupo de control PBS, tanto en la zona del borde de la cicatriz (4.660 ± 2.088 frente a 5.254 ± 2.294 píxeles; $p = 0,02$) como en áreas remotas (3.381 ± 1.259 frente a 4.237 ± 1.256 píxeles; $p = 0,001$). La fibrosis intersticial fue significativamente menor en el grupo VE-HMD en comparación con los controles PBS tanto en el lado epicárdico de la cicatriz (34 frente a 44%; $p = 0,01$) como en áreas remotas (16 frente a 20%; $p = 0,01$), de manera similar CDC-VE vs PBS (34% en la cicatriz; $p = 0,01$ y 17% en la zona remota; $p = 0,01$). Mientras que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) tendió a disminuir en el grupo PBS del 36 al 32%, mostró una tendencia opuesta en CDC-VE (del 35 al 38%) y VE-HMD (del 31 al 37%).

Conclusiones: El producto combinado de VE-HMD reduce la fibrosis y la hipertrofia cardíacas, afectando favorablemente el proceso de remodelación y, por lo tanto, puede aumentar la FEVI en la cardiopatía isquémica. Los resultados no logran demostrar claramente la superioridad de VE-HMD sobre solo la utilización de CDC-VEs, aunque puede existir.