

Título: UNA NUEVA GENERACIÓN DE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES MODIFICADAS GENÉTICAMENTE PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS.

Nombre: Hervás Salcedo, María Rosario

Universidad: Universidad Autónoma de Madrid

Departamento: Bioquímica

Fecha de lectura: 21/02/2022

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Biociencias Moleculares por la Universidad Autónoma de Madrid

Dirección:

> **Director:** JUAN ANTONIO BUEREN RONCERO

> **Codirector:** ROSA M. YÁÑEZ GONZÁLEZ

Tribunal:

> **presidente:** DAMIAN GARCÍA OLMO

> **secretario:** PILAR LLAMAS SILLERO

> **vocal:** PILAR SEPÚLVEDA SANCHIS

> **vocal:** FRANCISCO MARTÍN MOLINA

> **vocal:** FELIPE LUIS PROSPER CARDOSO

Descriptores:

> CIENCIAS MEDICAS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> <http://hdl.handle.net/10486/702482>

Localización: REPOSITORIO DE TESIS ¿ BIBLIOTECA UAM

Resumen: Las células estromales mesenquimales (MSCs) constituyen una de las poblaciones celulares más ampliamente utilizadas en terapias avanzadas debido a sus propiedades inmunomoduladoras y regenerativas. Los resultados experimentales y de ensayos clínicos en Fase I/II han demostrado la eficacia y seguridad de estas células. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos en Fase III no se ha alcanzado los efectos terapéuticos esperados. El objetivo de este trabajo ha sido mejorar la eficacia terapéutica de MSCs humanas derivadas de tejido adiposo (Ad-MSCs), optimizando su migración y potenciando sus propiedades antiinflamatorias mediante dos abordajes basados en la modificación genética de estas células. En un primer abordaje, se realizó la modificación transitoria de Ad-MSCs mediante ARN mensajeros monocistrónicos y bicistrónicos que codificaban el receptor CXCR4 y la citoquina antiinflamatoria IL10. Como segunda estrategia, se realizó una modificación genética estable de Ad-MSCs mediante un vector lentiviral que coexpresaba ambas moléculas. Las Ad-MSCs modificadas con ambos métodos expresaron altos niveles de CXCR4 e IL10 respecto a Ad-MSCs sin modificar (WT-MSCs). Ninguna de las modificaciones afectó a las características típicas de las

MSCs: morfología, capacidad de diferenciación in vitro o inmunofenotipo, ni se detectaron alteraciones genéticas ni de los perfiles de secreción de citoquinas, excepto en la secreción de IL10. Los ensayos funcionales in vitro demostraron que ambas estrategias mejoraban significativamente la capacidad de migración e inmunomodulación de las Ad-MSCs modificadas en comparación con las WT-MSCs. Los experimentos in vivo realizados en un modelo de inflamación local y aguda en ratón mostraron que respecto a las WT-MSCs, las Ad-MSCs que coexpresaban CXCR4 e IL10 eran capaces de controlar de manera más eficiente la inflamación y también de migrar más eficazmente al tejido inflamado. Para confirmar la eficacia de las Ad-MSCs modificadas genéticamente con el vector lentiviral en un contexto de mayor relevancia clínica, se estableció un modelo humanizado de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) en ratón. Los signos clínicos de la enfermedad se redujeron significativamente en los grupos tratados con una única dosis de Ad-MSCs transducidas con el vector lentiviral portador de CXCR4 e IL10, en comparación con los que recibieron WT-MSCs o no fueron tratados. Las Ad-MSCs modificadas genéticamente con el vector lentiviral indujeron un ambiente significativamente más antiinflamatorio, reduciendo los niveles de células Th1/Th17 y aumentando los porcentajes de células T y B reguladoras. Todo ello condujo a una menor afectación de los órganos diana de la enfermedad en este grupo, en comparación con el grupo que recibió WT-MSCs.

Los resultados obtenidos en esta tesis demuestran que la sobreexpresión conjunta de moléculas implicadas en migración y con propiedades antiinflamatorias como CXCR4 e IL10 mejora significativamente el potencial terapéutico de las Ad-MSCs humanas, sugiriendo que esta nueva generación de MSCs podría constituir un nuevo paso en el desarrollo de terapias avanzadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como la EICH.