

## Papel de los exosomas en la angiogénesis, revascularización y respuesta inmune

Role of exosomes in angiogenesis, revascularization and immune response

Lina María Martínez-Sánchez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

Miguel Eduardo Saavedra-Valencia<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5573-5168>

José Manuel Gil-Ramos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7158-8778>

<sup>1</sup>Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

\*Autor para la correspondencia: [linam.martinez@upb.edu.co](mailto:linam.martinez@upb.edu.co)

### RESUMEN

**Introducción:** Los exosomas son vesículas extracelulares de tamaño nanométrico, que se generan cuando los endosomas multivesiculares se fusionan con la membrana plasmática y el contenido de las vesículas intraluminales se libera en el espacio extracelular. Son producidos por casi todos los tipos de células, en condiciones fisiológicas y patológicas. Transportan proteínas, lípidos y ácido ribonucleico (ARN) no codificante, desde la célula madre hasta la célula receptora, estos son considerados un punto clave en la regeneración de tejidos, lo que se ha demostrado en una serie de estudios, con diferentes tejidos corporales, como piel, cartílago, pancreático y tejidos cardiovasculares.

**Objetivo:** Explicar los aspectos generales y posibles usos de los exosomas en el campo médico.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de información mediante consulta en las bases de datos SciELO PubMed, Science Direct y Lilacs, en los idiomas español e inglés, con diferentes combinaciones de palabras claves y términos MESH como: *exosomes, neovascularization, wound healing, immunity, micro RNA, immunology, therapy, classification*. Se efectuó un análisis y resumen de la información revisada.

**Conclusiones:** En la actualidad, los exosomas se han convertido en objeto de investigación para diversos tratamientos, medicamentos y uso como marcadores moleculares. Se destacan en terapias contra el cáncer, la inmunomodulación, la estimulación o supresión de la angiogénesis,

regeneración cutánea, cicatrización y curación de heridas; por lo que de forma general resultan prometedores en el ámbito de las ciencias médicas.

**Palabras clave:** exosomas, vesículas transportadoras, neovascularización, cicatrización, inmunidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Exosomes are nano-sized extracellular vesicles, which are generated when multivesicular endosomes fuse with the plasma membrane and the content of intraluminal vesicles released into the extracellular space. Are produced by almost all types of cells, under physiological and pathological conditions and they transport proteins, lipids and non-coding RNA (ribonucleic acid), from the stem cell to the recipient cell, these are considered a key point in tissue regeneration, which has been shown in a series of studies, with different body tissues, such as skin, cartilage, pancreatic and cardiovascular tissues.

**Objective:** To explain the general aspects and possible uses of exosomes in the medical field.

**Methods:** A search for information was carried out by consulting the Scielo, PubMed, ScienceDirect and Lilacs databases, in Spanish and English, with different combinations of keywords and MESH terms such as: exosomes, neovascularization, wound healing, immunity, microRNA, immunology, therapy, classification. Then, an analysis and summary of the reviewed information was carried out.

**Conclusions:** Currently, exosomes have become the object of research for various treatments, drugs, and their use as molecular markers. They stand out in cancer therapies, immunomodulation, stimulation or suppression of angiogenesis, skin regeneration, and wound healing, which is why they are generally promising in the field of medical sciences.

**Keywords:** exosomes, transport vesicles, neovascularization, wound healing, immunity

Recibido: 06/09/2021

Aceptado: 15/12/2021

## Introducción

La regeneración de tejidos involucra tres elementos clave: la matriz extracelular, los factores de crecimiento y las células. Las células madre mesenquimales (MSC, del inglés *mesenchymal stem cells*) han sido el foco de muchos esfuerzos en regeneración de tejidos ya que tienen la capacidad

de expandirse y diferenciarse en múltiples linajes como hueso, cartílago, grasa, músculo y tejido nervioso.<sup>(1)</sup>

La medicina regenerativa ha sufrido un cambio en el enfoque y ahora está dirigida hacia la inyección de componentes celulares activos que inician la regeneración de los tejidos, en lugar de insertar una célula completa.<sup>(2,3)</sup> Los exosomas derivados de células regenerativas tienen su carga inductora de acción y son considerados un punto clave en la regeneración de tejidos, lo que se ha demostrado en una serie de estudios, con diferentes tejidos corporales, como piel, cartílago, pancreático y tejidos cardiovasculares.<sup>(3,4,5,6)</sup>

El término exosoma se propuso por primera vez en 1981 para distinguir esta vesícula de otros subtipos extracelulares.<sup>(3,7)</sup> Los exosomas son vesículas extracelulares de tamaño nanométrico, que se generan cuando los endosomas multivesiculares se fusionan con la membrana plasmática y el contenido de las vesículas intraluminales se liberan en el espacio extracelular.<sup>(3,8,9)</sup>

Se producen por casi todos los tipos de células, en condiciones fisiológicas y patológicas, transportan proteínas, lípidos y ácido ribonucleico (ARN) no codificantes, desde la célula madre hasta la célula receptora.<sup>(3,10,11)</sup>

Los exosomas son acelulares, por lo que es menos probable que desencadenen una reacción inmune y rechazo en comparación con una célula, lo que permitiría la administración recurrente de exosomas terapéuticos, sin necesidad de utilizar fármacos inmunosupresores en paralelo.<sup>(3,12)</sup>

Los exosomas se pueden producir en masa y ser empacados como un producto de venta libre, como cualquier otro biomaterial, además, es posible elegir la concentración según las necesidades del paciente. A pesar de ser una alternativa comprobada en la regeneración de tejidos se continúan haciendo estudios sobre los mecanismos que regulan el ensamblaje de bioactivos dentro de estas vesículas, las señales que activan su liberación, los receptores de superficie que confieren su especificidad, el modo de internalización en las células receptoras y el control de calidad de los aspectos técnicos de aislamiento, almacenamiento y modo de administración.<sup>(3)</sup>

Los exosomas de las MSC se convirtieron en una alternativa para la regeneración e ingeniería de tejidos ya que pueden participar en el control de la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular.<sup>(1)</sup>

Los exosomas se han purificado a partir de células madre o células regenerativas y se han probado en modelos animales con isquemia cardíaca, evidenciando atenuación del daño tisular isquémico e induciendo la reparación celular endógena y promoviendo la angiogénesis.<sup>(3,13)</sup>

En enfermedades óseas, los exosomas se están estudiando como posibles biomarcadores para diferentes patologías y como agentes terapéuticos en la regeneración de huesos dañados, ya sea de forma individual o como parte de un esqueleto compuesto.<sup>(3)</sup> Los exosomas derivados de

células madre o inmunes también se están probando como inmunomoduladores en enfermedades inflamatorias óseas.<sup>(3)</sup>

Este trabajo tuvo como objetivo explicar los aspectos generales y posibles usos de los exosomas en el campo médico y ofrecer al lector una actualización del tema.

## Métodos

Se realizó una búsqueda de información mediante consulta en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect y Lilacs, con diferentes combinaciones de palabras claves y términos MESH en los idiomas inglés y español, dichos términos fueron: *Exosomes, Neovascularization, woundhealing, Immunity, microRNA, immunology, therapy, classification*. Exosomas, neovascularización, cicatrización de heridas, inmunidad, microARN, inmunología, terapia, clasificación.

Se seleccionaron 69 trabajos entre artículos originales y revisiones, de los cuales 62,3 % fueron publicados entre 2016 a 2020. El 37,7% restante correspondió a años anteriores. Se efectuó un análisis y resumen de la información revisada, teniendo en cuenta los apartados más relevantes relacionados con el tema.

## Análisis y síntesis de la información

### Los exosomas

Las vesículas extracelulares (VE) son consideradas herramientas de diagnóstico y agentes terapéuticos que facilitan procesos de comunicación entre células cercanas y distantes.

Pueden agruparse en dos categorías principales:<sup>(3,14,15,16,17,18,19)</sup>

1. Microvesículas (MV; 100-1000 nm), compuestas por ácidos nucleicos, proteínas y lípidos funcionales, rodeados por una bicapa lipídica.<sup>(3,18,20,21,22,23)</sup>
2. Exosomas (EXO; 30-150 nm) compuestos de proteínas, metabolitos, ARNm, micro ARN, así como ADN genómico y mitocondrial, con densidad de flotación, mecanismo de liberación y posible papel fisiológico.<sup>(3,18,20,21,22,23)</sup>

Los exosomas usan vías de señalización autocrinas y paracrinas para regular las características celulares, modular su microambiente y potenciar sus efectos.<sup>(1,18,23,24)</sup> Su composición está regulada por factores ambientales como la activación celular y las condiciones de estrés, y pueden

actuar como estímulos externos y modificar el fenotipo biológico de las células receptoras cambiando su expresión genética.<sup>(18,25)</sup>

Los exosomas tienen una bicapa lipídica y un pequeño citosol desprovisto de cualquier orgánulo celular, se liberan mediante la fusión de un orgánulo de la vía endocítica, con la membrana plasmática.<sup>(23)</sup>

Aunque las técnicas moleculares buscan estimular la biogénesis y lograr un alto rendimiento de exosomas, esto depende de ciertos factores biológicos como el tipo de célula.<sup>(23,26,27)</sup> Por ejemplo, las células dendríticas producen un número limitado, mientras que las MSC producen un gran número.<sup>(23,26,27)</sup>

El aislamiento de exosomas puros es fundamental para comprender sus mecanismos de acción y su aplicación en ciencias biomédicas. Para esto se han implementado varias técnicas, como ultracentrifugación, ultrafiltración, cromatografía, precipitación a base de polímeros y captura por afinidad en perlas magnéticas acopladas a anticuerpos (Tabla).<sup>(23,28)</sup>

**Tabla - Métodos de aislamiento de exosomas<sup>(29)</sup>**

Método	Ventajas
Ultra centrifugación	Bajo costo
	Permite la purificación de grandes volúmenes
	Mantiene los exosomas intactos
Ultrafiltración	Reducción de tiempo/esfuerzo
	Alto rendimiento
	Mantiene los exosomas intactos
Inmunofinidad	Alto rendimiento
	Alta pureza
Exclusión de tamaño	Alto rendimiento
	Reduce la agregación
	Mantiene los exosomas intactos
Precipitación	Alto rendimiento
	Fácil
	Concentrados diluidos

Fuente: Joo H, Suh J, Lee H, Bang E, Lee J. Current Knowledge and Future Perspectives on Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Agent. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):727. DOI: <https://10.3390/ijms21030727>

## Uso de los exosomas

Los microARN presentes en exosomas (miARN) han empezado a ser de importancia como biomarcadores del cáncer para el diagnóstico temprano y el pronóstico debido a su estabilidad en los fluidos corporales.<sup>(30)</sup> Esto ha llevado a evaluar diferentes miARN como el miARN-125a-3p en

cáncer de colon, miARN-21 en cáncer de mama, y miARN-21 miARN-146 en cáncer de cuello uterino entre otros.<sup>(30)</sup>

Las células liberan distintas subpoblaciones de exosomas con composiciones únicas que provocan efectos importantes como uso terapéutico en algunas patologías.<sup>(31)</sup> Normalmente los exosomas secretados por monocitos y macrófagos pueden proporcionar una oportunidad para evitar el atrapamiento en los fagocitos mononucleares y al mismo tiempo, mejorar la entrega de fármacos incorporados a las células diana para aumentar la efectividad de los medicamentos.<sup>(32)</sup>

El uso de exosomas como tratamiento de diferentes patologías ha evidenciado gran seguridad y eficacia notoria en los últimos años.<sup>(33,34)</sup> Se han probado exosomas derivados de células dendríticas como nuevo tratamiento frente al cáncer y se han empezado a implementar exosomas derivados de células madre mesenquimales para el tratamiento de patologías de origen cardiovascular como la isquemia miocárdica.<sup>(35,36)</sup>

La terapia con exosomas también posee una serie de desventajas descritas. Por ejemplo, en el tratamiento del accidente cerebro vascular (ACV), se hace uso de exosomas primarios de curcumina que atraviesan la barrera hematoencefálica, pero esto acarrea una menor absorción, un metabolismo rápido y una rápida eliminación sistémica.<sup>(37)</sup> Por otra parte, pocos estudios han investigado el uso *in vivo* de exosomas administrados exógenamente y es esencial obtener la información sobre el destino *in vivo* de los exosomas posterior a su administración.<sup>(38)</sup>

### Angiogénesis y revascularización

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes. Es un proceso complejamente regulado que involucra la activación, proliferación, migración y germinación de células endoteliales, así como el desarrollo de los nuevos vasos sanguíneos.<sup>(39,40)</sup>

Hay diversos tipos de células que crean microambientes que propician la angiogénesis y la función del sistema vascular, entre ellas las MSC, células adiposas, entre otras.<sup>(39)</sup>

Los diversos tipos de células con el fin regular su microambiente logran secretar exosomas, que pueden modular la angiogénesis ya sea estimulándola o inhibiéndola.<sup>(41,42)</sup> Estos efectos varían dependiendo del contenido de los exosomas y la expresión de moléculas que tengan en su superficie.<sup>(41)</sup>

La evidencia acumulada ha demostrado que los exosomas juegan un papel importante en la neovascularización, esto debido a que en su interior poseen moléculas como los miARN, los cuales son importantes reguladores de dicho proceso.<sup>(43)</sup> *Liang* y otros, encontró que los exosomas secretados por las células adiposas (adMSC-Exo) mejoraron la formación de tubos

compuestos por células endoteliales tanto *in vitro* como *in vivo*. Adicionalmente demostraron que el miR-125a (en adMSCs) podría pasar a las células endoteliales por medio de exosomas y promover la angiogénesis suprimiendo su receptor diana el delta-like 4 (DLL4). De estos resultados, De estos resultados se puede concluir que el adMSC-Exo es un factor proangiogenico que tiene potencial para ser usado en la reparación de tejidos y enfermedades que involucren la angiogénesis.<sup>(40,44,45)</sup>

Otros miARN con efecto pro-angiogenico son el miR-21 que al estimular la via AKT y ERK, llevan una sobreproducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, del inglés Vascular Endothelial Growth Factor), el miR-30b que juega un papel fundamental en la angiogénesis mediada por células madre mesenquimales, y el miR-126, que se sobre expresa en las células endoteliales y ejecuta su función en el inhibidor de la angiogénesis Spred-1.<sup>(46,47)</sup>

En otro estudio *Zhang* y otros, comparó la angiogénesis de huesos fracturados y encontró que los huesos tratados con exosomas en contraste con el grupo control tenían más ramas vasculares en el sitio de fractura, que se evidenció en una curación más rápida de la lesión.<sup>(48)</sup> De igual manera *Huang* y otros, encontró que en animales con lesión de la medula espinal los exosomas derivados de miR-126 aumentaron exponientemente el número de vasos sanguíneos, además se observó un aumento en la expresión de VEGF en este grupo.<sup>(49)</sup>

Es importante destacar que los exosomas también pueden participar en la regulación patológica de la angiogénesis, entre ellas la angiogénesis tumoral, debido a que por la hipoxia intratumoral las células cancerosas producen más exosomas, y por ende hay una mayor captación de estos por las células endoteliales, esto, no solo afecta el crecimiento de los tumores, si no que ayuda a la dispersión de la neoplasia y metástasis, al estimular la formación de nuevos vasos y facilita la internalización de los exosomas a través de pseudópodos.<sup>(50,51,52)</sup>

## Respuesta inmune e inflamatoria

La producción de exosomas por las células está regulada por la respuesta de la proteína 53 (p53), Las vesículas exosómicas se comunican con las células circundantes a través de la fagocitosis, que ocurre después de la apoptosis, o pueden comunicarse con las células del sistema inmunológico que se sabe que son activadas por cuerpos apoptóticos.<sup>(53)</sup> Los exosomas desempeñan un importante papel relacionado al sistema inmune debido a que se insinúa la presencia complejos de receptores de linfocitos T con clúster de diferenciación 3 en su superficie, lo que los convierte en poderosos vehículos para expedir señales para las células que llevan la

combinación correcta de péptidos con el complejo principal de histocompatibilidad; esto genera una gran capacidad inmunomoduladora.<sup>(54)</sup>

Los exosomas poseen diversas funciones inmunes que pueden generar una acción inflamatoria o antiinflamatoria dependiendo del mecanismo o el agente causal de la misma, posteriormente se describirán diferentes mecanismos utilizados por los exosomas según la patología.<sup>(55)</sup>

## Cáncer

Con respecto al cáncer, los miARN secretados por tumores como el miARN-21 y el miARN-29a que se encuentran encerrados en exosomas, desencadenan una respuesta inflamatoria pro-metastásica mediada por receptores *Toll-like*.<sup>(55)</sup> También se ha descrito que los exosomas promueven el desarrollo de metástasis mediante sus mecanismos inmunomoduladores y de transporte de elementos en el cuerpo.<sup>(56)</sup>

## Lesiones renales

En caso de lesión renal, los exosomas urinarios contienen ARN mensajero que codifica quimiocinas que promueven la inflamación.<sup>(56)</sup> La asociación entre la inflamación y las enfermedades renales están cedidas por hallazgos en estudios con ratones que presentan lesiones renal agudas y crónicas que poseen una mayor cantidad de exosomas que llevan el ARN mensajero del ligando de quimiocina-2; también se evidencia un aumento de este ligando en exosomas después del tratamiento de células epiteliales tubulares con albúmina que induce a una inflamación tubulointersticial.<sup>(56)</sup>

## Obesidad

En la obesidad los exosomas juegan un papel importante en el desarrollo de la inflamación crónica. Se ha demostrado que los exosomas aislados del tejido adiposo de sujetos obesos poseen un nivel alterado del miARN 55 que regulan especialmente la señalización del factor de crecimiento transformante beta y la beta catenina importante en el desarrollo y progresión de la inflamación crónica.<sup>(57)</sup>

## Sistema nervioso

A nivel cerebral en estudios realizados en ratones tratados con lipopolisacáridos se ha demostrado que los exosomas séricos promueven la inflamación sistémica e inflamación del sistema nervioso central.<sup>(58)</sup> Por otro lado, se ha identificado que las células de la microglía posterior a una lesión cerebral aumentan el nivel de miARN -124-3p provocando la reducción de la inflamación en las neuronas.<sup>(59)</sup>



## Curación y regeneración cutánea

La regeneración cutánea y la curación de heridas es un proceso complejo y dinámico que necesita de una interacción bien orquestada de estructuras como la matriz extracelular, nervios y vasos sanguíneos, sumado a factores de crecimiento que promuevan la diferenciación, migración y proliferación de las células que conforman las capas de la piel, creando de esta manera un tejido cicatrizal que suple la lesión discontinua en el tejido.<sup>(60,61,62)</sup>

Para muchos pacientes las lesiones cutáneas y las cicatrices pueden tener consecuencias devastadoras, como la limitación del movimiento, el dolor, la desaprobación social, la desfiguración e incluso la prolongación y alteración del proceso de cicatrización que puede generar heridas crónicas como es el caso de los pacientes diabéticos o finalmente terminar en cicatrices queloides.<sup>(62,63)</sup> Es por esto que se han propuesto diversos tratamientos buscando mitigar la formación de cicatrices y acelerar el proceso de curación, uno de ellos es el uso de exosomas provenientes de células madre mesenquimales y otros tipos celulares identificados, estos actúan en las fases de regeneración cutánea (inflamación, proliferación y remodelación).<sup>(60)</sup>

En cuanto a la inflamación los exosomas pueden desactivar los linfocitos T activados, convirtiéndolos en un fenotipo de linfocitos T reguladores, disminuyendo en gran parte los procesos inmunes y la liberación de citocinas y enzimas proinflamatorias.<sup>(64)</sup>

Por otro lado, en la etapa proliferativa se ha mencionado que los exosomas actúan mediante los miARN, un tipo de micro ARN que regula la actividad de células receptoras y proteínas que inducen múltiples vías de señalización en las células, promoviendo la expresión de factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, del inglés *Fibroblast Growth Factor*), E-Selectina, interleucina-8 (IL-8), óxido nítrico entre otros.<sup>(65)</sup> Estudios como el de *Hu* y otros, concluyeron que las heridas tratadas con exosomas presentaban un mayor número y aumento en la densidad de los vasos sanguíneos 8 días después de la realización de la herida en comparación del grupo control.<sup>(62)</sup>

Otro efecto angiogénico de los exosomas se puede atribuir a la inhibición de la metaloproteínasa 9 (MMP9), pues al tener mayor cantidad de MMP9 libre hay una cicatrización ineficaz de las lesiones.<sup>(66)</sup>

Los fibroblastos cutáneos son cruciales en la proliferación y reepitelización de la piel, pues colaboran con el cierre de la herida, los depósitos de matriz extracelular entre otros. Estudios han

demostrado que los exosomas modulan la proliferación y migración de fibroblastos, participando en la regeneración de tejido y colágeno.<sup>(67,68,69)</sup>

Finalmente, en el proceso de remodelación, los exosomas promueven la síntesis de elastina y colágeno nuevo y mejoran la expresión del ARNm en estas moléculas, también aceleran la formación del tejido cicatrizal y debido a la formación de colágeno se reduce el tamaño de la cicatriz.<sup>(67,68,69)</sup>

En síntesis, diversos estudios han concluido que los exosomas modulan diversos factores que contribuyen a la disminución del tamaño de las cicatrices aumentando el colágeno tipo III, además de prevenir la diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos, los cuales se sitúan en el sitio de la herida, y promueven la formación de cicatrices queloides y tejido de granulación.<sup>(63)</sup>

### Consideraciones finales

En la actualidad, los exosomas se han convertido en objeto de investigación para diversos tratamientos, medicamentos y su utilización como marcadores moleculares. Se destacan en terapias contra el cáncer, la inmunomodulación, la estimulación o supresión de la angiogénesis, regeneración cutánea, cicatrización y la curación de heridas; por lo que de forma general resultan prometedores en el ámbito de las ciencias médicas.

### Referencias bibliográficas

1. Cooper LF, Ravindran S, Huang CC, Kang M. A Role for Exosomes in Craniofacial Tissue Engineering and Regeneration. *Front Physiol.* 2020;10:1569. DOI: <https://10.3389/fphys.2019.01569>
2. Jiang H, Liu Y, Chen X. Application of Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration. *J China Med Univ.* 2018;47:73–7.
3. Sowayan B, Alammari F, Alshareeda A. Preparing the Bone Tissue Regeneration Ground by Exosomes: From Diagnosis to Therapy. *Molecules.* 2020;25(18):4205. DOI: <https://10.3390/molecules25184205>
4. Shin KO, Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, Wakefield JS, *et al.* Exosomes from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing de Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis. *Cells.* 2020;9(3):680. DOI: <https://10.3390/cells9030680>

5. Zhang W, Bai X, Zhao B, Li Y, Zhang Y, Li Z, *et al.* Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2018;370(2):333-42. DOI: <https://10.1016/j.yexcr.2018.06.035>
6. Tao SC, Yuan T, Zhang YL, Yin WJ, Guo SC, Zhang CQ. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. *Theranostics.* 2017;7(1):180-95. DOI: <https://10.7150/thno.17133>
7. Trams E, Lauter C, Salem J, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim. Biochim Biophys Acta.* 1981;645:63-70. DOI: [https://10.1016/0005-2736\(81\)90512-5](https://10.1016/0005-2736(81)90512-5)
8. Stahl A, Johansson K, Mossberg M, Kahn R, Karpman D. Exosomes and microvesicles in normal physiology, pathophysiology, and renal diseases. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(1):11-30. DOI: <https://10.1007/s00467-017-3816-z>
9. Szabo G, Momen-Heravi F. Extracellular Vesicles and Exosomes. In: Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Shafritz DA, Thorgeirsson SS, eds. *The Liver Biology and Pathobiology. Liver Biol Pathobiol.* 6th ed. Oxford: Wiley & Sons;2020.p.1022-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119436812.ch78>
10. Kao C, Papoutsakis E. Extracellular vesicles: Exosomes, microparticles, their parts, and their targets to enable their biomanufacturing and clinical applications. *Curr Opin Biotechnol.* 2019;60:89-98. DOI: <https://10.1016/j.copbio.2019.01.005>
11. Pegtel D, Gould S. Exosomes. *Annu Rev Biochem.* 2019;88:487-514. DOI: <https://10.1146/annurev-biochem-013118-111902>
12. Kazemi M, Sobhania Z. Exosomes, microvesicles as diagnosis, therapeutic and drug delivery tools. *Int Pharm Acta.* 2018;1(1):100-1. DOI: <https://doi.org/10.22037/ipa.v1i1.19968>
13. Hu G, Li Q, Niu X, Hu B, Liu J, Zhou S, *et al.* Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia by promoting angiogenesis in mice. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):10. DOI: <https://10.1186/scrt546>
14. Ferreira B, Caetano J, Barahona F, Lopes R, Carneiro E, Costa-Silva B, *et al.* Liquid biopsies for multiple myeloma in a time of precision medicine. *J Mol Med.* 2020;98(4):513-25. DOI: <https://10.1007/s00109-020-01897-9>
15. Heitzer E, Haque I, Roberts C, Speicher M. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet.* 2019;20(2):71-88. DOI: <https://10.1038/s41576-018-0071-5>

16. Wong S, Dawson S. Combining liquid biopsies and PET-CT for early cancer detection. *Nat Med.* 2020;26(7):1010–1. DOI: <https://10.1038/s41591-020-0970-9>
17. Aheget H, Tristán M, Mazini L, Cortijo M, Galindo P, Herrera C, *et al.* Exosome: A new player in translational nanomedicine. *J Clin Med.* 2020;9(8):2380. DOI: <https://10.3390/jcm9082380>
18. Aheget H, Mazini L, Martin F, Belqat B, Marchal J, Benabdellah K. Exosomes: Their Role in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Diseases. *Cancers (Basel).* 2020;13(1):84. DOI: <https://10.3390/cancers13010084>
19. Santucci L, Bruschi M, Zotto G, Antonini F, Ghiggeri G, Panfoli I, *et al.* Biological surface properties in extracellular vesicles and their effect on cargo proteins. *Sci Rep.* 2019;9(1):13048. DOI: <https://10.1038/s41598-019-47598-3>
20. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee J, Lötvall J. Exosome-Mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654–9. DOI: <https://10.1038/ncb1596>
21. Guescini M, Genedani S, Stocchi V, Agnati L. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA. *J Neural Transm.* 2010;117:1-4. DOI: <https://10.1007/s00702-009-0288-8>
22. Thakur B, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, *et al.* Doublestranded DNA in exosomes: A novel biomarker in cancer detection. *Cell Res.* 2014;24(6):766–9. DOI: <https://10.1038/cr.2014.44>
23. Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, Qasim M, Kim J. Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes. *Cells.* 2019;8(4):307. DOI: <https://10.3390/cells8040307>
24. Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019;1871(2):455–68. DOI: <https://10.1016/j.bbcan.2019.04.004>
25. Jong O, Verhaar M, Chen Y, Vader P, Gremmels H, Posthuma G, *et al.* Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J Extracell Vesicles.* 2012;1. DOI: <https://10.3402/jev.v1i0.18396>
26. Alvarez L, Seow Y, Yin H, Betts C, Lakhali S, Wood M. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol.* 2011;29(4):341–5. DOI: <https://10.1038/nbt.1807>
27. Chen T, Arslan F, Yin Y, Tan S, Lai R, Choo A, *et al.* Enabling a robust scalable manufacturing process for therapeutic exosomes through oncogenic immortalization of human ESC-derived MSCs. *J Transl Med.* 2011;9:47. DOI: <https://10.1186/1479-5876-9-47>

28. Peterson M, Otoc N, Sethi J, Gupta A, Antes T. Integrated systems for exosome investigation. *Methods*. 2015;87:31–45. DOI: <https://10.1016/j.ymeth.2015.04.015>
29. Joo H, Suh J, Lee H, Bang E, Lee J. Current Knowledge and Future Perspectives on Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Agent. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):727. DOI: <https://10.3390/ijms21030727>
30. Lee J, Kim W, Lee H, Park K, Sim S. Quantitative and Specific Detection of Exosomal miRNAs for Accurate Diagnosis of Breast Cancer Using a Surface-Enhanced Raman Scattering Sensor Based on Plasmonic Head-Flocked Gold Nanopillars. *Small*. 2019;15(17):e1804968. DOI: <https://10.1002/sml.201804968>
31. Willms E, Johansson H, Mäger I, Lee Y, Blomberg K, Sadik M, *et al*. Cells release subpopulations of exosomes with distinct molecular and biological properties. *Sci Rep*. 2016;6:22519. DOI: <https://10.1038/srep22519>
32. Haney M, Klyachko N, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova E, He Z, *et al*. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release*. 2015;207:18-30. DOI: <https://10.1016/j.jconrel.2015.03.033>
33. Pêche H, Renaudin K, Beriou G, Merieau E, Amigorena S, Cuturi M. Induction of tolerance by exosomes and short-term immunosuppression in a fully MHC-mismatched rat cardiac allograft model. *Am J Transplant* 2006;6(7):1541–50. DOI: <https://10.1111/j.1600-6143.2006.01344.x>
34. Álvarez V, Blázquez R, Sánchez M, DelaRosa O, Inmaculada J, Tapia A, *et al*. Estudio comparativo del aislamiento de exosomas derivados de células madre mesenquimales humanas para uso clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2015;49(3):311-20.
35. Lai R, Arslan F, Lee M, Sze N, Choo A, Chen T, *et al*. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*. 2010;4(3):214-22. DOI: <https://10.1016/j.scr.2009.12.003>
36. Zeelenberg I, Ostrowski M, Krumeich S, Bobrie A, Jancic C, Boissonnas A, *et al*. Targeting tumor antigens to secreted membrane vesicles in vivo induces efficient antitumor immune responses. *Cancer Res*. 2008;68(4):1228-35. DOI: <https://10.1158/0008>
37. Carvallo P, Astudillo P. Efecto Terapéutico de los Exosomas en el ACV Isquémico en Animales de Experimentación. *Int. J. Morphol*. 2016;34:1300-07. DOI: <https://10.4067/S0717-95022016000400020>
38. Morishita M, Takahashi Y, Nishikawa M, Sano K, Kato K, Yamashita T, *et al*. Quantitative analysis of tissue distribution of the B16BL6-derived exosomes using a streptavidin-lactadherin

- fusion protein and iodine-125-labeled biotin derivative after intravenous injection in mice. *J Pharm Sci.* 2015;104(2):705-13. DOI: <https://10.1002/jps.24251>
39. Kholia S, Ranghino A, Garnieri P, Lopatina T, Deregibus M, Rispoli P, et al. Extracellular vesicles as new players in angiogenesis. *Vascul Pharmacol.* 2016;86:64-70. DOI: <https://10.1016/j.vph.2016.03.005>
40. Liang X, Zhang L, Wang S, Han Q, Zhao RC. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a. *J Cell Sci.* 2016;129(11):2182-9. DOI: <https://10.1242/jcs.170373>
41. Todorova D, Simoncini S, Lacroix R, Sabatier F, Dignat F. Extracellular Vesicles in Angiogenesis. *Circ Res.* 2017;120(10):1658-73. DOI: <https://10.1161/CIRCRESAHA.117.30961>
42. Zhang B, Wu X, Zhang X, Sun Y, Yan Y, Shi H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/ $\beta$ -catenin pathway. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(5):513-22. DOI: <https://10.5966/sctm.2014-0267>
43. Kane N, Thrasher A, Angelini G, Emanuelli C. Concise review: MicroRNAs as modulators of stem cells and angiogenesis. *Stem Cells.* 2014;32(5):1059-66. DOI: <https://10.1002/stem.1629>
44. Tung J, Tattersall I, Kitajewski J. Tips, stalks, tubes: notch-mediated cell fate determination and mechanisms of tubulogenesis during angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(2):a006601. DOI: <https://10.1101/cshperspect.a006601>
45. Xunian Z, Kalluri R. Biology and therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cancer Sci.* 2020;111(9):3100-110. DOI: <https://10.1111/cas.14563>
46. Wang S, Aurora A, Johnson B, Qi X, McAnally J, Hill J, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell.* 2008;15(2):261-71. DOI: <https://10.1016/j.devcel.2008.07.002>
47. Gong M, Yu B, Wang J, Wang Y, Liu M, Paul C, et al. Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and promote angiogenesis. *Oncotarget.* 2017;8(28):45200-212. DOI: <https://10.18632/oncotarget.16778>
48. Zhang L, Jiao G, Ren S, Zhang X, Li C, Wu W, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):38. DOI: <https://10.1186/s13287-020-1562-9>
49. Huang J, Xu Y, Yin X, Lin F. Exosomes Derived from miR-126-modified MSCs Promote Angiogenesis and Neurogenesis and Attenuate Apoptosis after Spinal Cord Injury in Rats. *Neuroscience.* 2020;424:133-45. DOI: <https://10.1016/j.neuroscience.2019.10.043>

50. Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1208-15. DOI: <https://10.1172/JCI81135>
51. Gonda A, Kabagwira J, Senthil G, Wall N. Internalization of Exosomes through Receptor-Mediated Endocytosis. *Mol Cancer Res.* 2019;17(2):337-47. DOI: <https://10.1158/1541-7786.MCR-18-0891>
52. Olejarsz W, Kubiak G, Chrzanowska A, Lorenc T. Exosomes in Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy in Cancers. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5840. DOI: <https://10.3390/ijms21165840>
53. Yu X, Harris S, Levine A. The regulation of exosome secretion: a novel function of the p53 protein. *Cancer Res.* 2006;66(9):4795-801. DOI: <https://10.1158/0008-5472.CAN-05-4579>
54. Blanchard N, Lankar D, Faure F, Regnault A, Dumont C, Raposo G, *et al.* TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex. *J Immunol.* 2002;168(7):3235-41. DOI: <https://10.4049/jimmunol.168.7.3235>
55. Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, *et al.* MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(31):E2110-6. DOI: <https://10.1073/pnas.1209414109>
56. Lv L, Feng Y, Wen Y, Wu W, Ni H, Li Z, *et al.* Exosomal CCL2 from Tubular Epithelial Cells Is Critical for Albumin-Induced Tubulointerstitial Inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):919-35. DOI: <https://10.1681/ASN.2017050523>
57. Ferrante S, Nadler E, Pillai D, Hubal M, Wang Z, Wang J, *et al.* Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease. *Pediatr Res.* 2015;77(3):447-54. DOI: <https://10.1038/pr.2014.202>
58. Li J, Wang B, Kodali M, Chen C, Kim E, Patters B, *et al.* In vivo evidence for the contribution of peripheral circulating inflammatory exosomes to neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):8. DOI: <https://10.1186/s12974-017-1038-8>
59. Huang S, Ge X, Yu J, Han Z, Yin Z, Li Y, *et al.* Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons. *FASEB J.* 2018;32(1):512-28. DOI: <https://10.1096/fj.201700673R>
60. Hu P, Yang Q, Wang Q, Shi C, Wang D, Armato U, *et al.* Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration. *Burns Trauma.* 2019;7:38. DOI: <https://10.1186/s41038-019-0178-8>

61. Zhang B, Wang M, Gong A, Zhang X, Wu X, Zhu Y, *et al.* HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells*. 2015;(7):2158-68. DOI: <https://10.1002/stem.1771>
62. Hu Y, Rao S, Wang Z, Cao J, Tan Y, Luo J, *et al.* Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. *Theranostics*. 2018;8(1):169-84. DOI: <https://10.7150/thno.21234>
63. Wang L, Hu L, Zhou X, Xiong Z, Zhang C, Shehada H. *et al.* Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodelling. *Sci Rep*. 2017;7(1):13321. DOI: <https://10.1038/s41598-017-12919-x>
64. Monguió M, Roura S, Gálvez C, Pujal J, Aran G, Sanjurjo L, *et al.* Nanosized UCMSC-derived extracellular vesicles but not conditioned medium exclusively inhibit the inflammatory response of stimulated T cells: implications for nanomedicine. *Theranostics*. 2017;7:270–84. DOI: <https://10.7150/thno.16154>
65. Li X, Jiang C, Zhao J. Human endothelial progenitor cells-derived exosomes accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats by promoting endothelial function. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):986-92. DOI: <https://10.1016/j.jdiacomp.2016.05.009>
66. Liu Y, Min D, Bolton T, Nubé V, Twigg SM, Yue DK, *et al.* Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2009;32:117–19. DOI: <https://10.2337/dc08-076>
67. Hu L, Wang J, Zhou X, Xiong Z, Zhao J, Yu R, *et al.* Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. *Sci Rep*. 2016;6:32993. DOI: <https://10.1038/srep32993>
68. Shabbir A, Cox A, Rodriguez L, Salgado M, Badiavas V. Mesenchymal Stem Cell Exosomes Induce Proliferation and Migration of Normal and Chronic Wound Fibroblasts, and Enhance Angiogenesis In Vitro. *Stem Cells Dev*. 2015;24(14):1635–47. DOI: <https://10.1089/scd.2014.0316>
69. Yoon K, Sae Y, Hwan P, Hye L, Yun k. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(2):1102–08. DOI: <https://10.1016/j.bbrc.2017.09.056>

### Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto.



### Contribuciones de los autores

Lina María Martínez Sánchez: *Participó en la investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción – revisión y edición de la versión final.*

Miguel Eduardo Saavedra Valencia: *Participó en la conceptualización, investigación, administración, visualización, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición de la versión final.*

José Manuel Gil Ramos: *Participó en la conceptualización, análisis formal, investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición de la versión final.*