

Pequeños pero poderosos: exosomas y su papel en la inflamación cerebral

Marco Antonio Barajas-González

José Francisco Muñoz-Valle

Rolando Castañeda-Arellano

Durante mucho tiempo se creyó que las neuronas se comunicaban únicamente a través de conexiones especializadas llamadas sinapsis, mediante sustancias químicas como los neurotransmisores o las citocinas (proteínas que regulan la respuesta del sistema inmune). Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto un tipo de mensajero celular mucho más pequeño, pero sorprendentemente influyente: los exosomas.

Los exosomas son diminutas vesículas que todas las células del cuerpo liberan al medio que las rodea. Aunque miden apenas una fracción de lo que veríamos al microscopio, transportan una valiosa carga de proteínas, lípidos, RNA y microRNA (miRNA, pequeños fragmentos de RNA que regulan la actividad genética), lo que les permite actuar como verdaderos “mensajeros celulares”.

Este sistema de entrega es especialmente importante dentro del sistema nervioso central (SNC), donde los exosomas no solo participan en el envío de señales, sino que también ayudan a controlar la inflamación, equilibrar la respuesta inmune e incluso cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), una especie de filtro que protege al cerebro de sustancias dañinas. Estos descubrimientos han dado un nuevo impulso a la neuroinmunología, un campo de investigación que estudia cómo se relacionan el sistema inmune y el cerebro [1,2].

En esta breve revisión, conoceremos el fascinante papel que juegan los exosomas en la comunicación entre las cé-

lulas del cerebro y del sistema inmune, y cómo podrían ayudarnos a diagnosticar y tratar enfermedades neurológicas de forma más precisa y personalizada en el futuro.

Exosomas: mensajeros invisibles entre el cerebro y el sistema inmune

Aunque invisibles al ojo humano, los exosomas, con un tamaño de apenas 30 a 150 nanómetros (aproximadamente la milésima parte de un cabello humano), juegan un papel fundamental en la comunicación entre las células del cerebro y del sistema inmune. Estas diminutas vesículas se forman dentro de compartimentos celulares llamados cuerpos multivesiculares y luego son liberadas al exterior por distintos tipos de células del SNC, como neuronas, astrocitos, microglía, oligodendrocitos y células endoteliales (que forman los vasos sanguíneos cerebrales).

El “contenido” de los exosomas varía según el tipo de célula que los produce y su estado, ya sea sano, estresado o asociado a enfermedad. Pueden transportar moléculas como miRNA, proteínas de membrana, lípidos bioactivos y otras proteínas importantes.

En situaciones de inflamación cerebral o daño neurológico, los exosomas actúan como verdaderos reguladores a distancia.

En el cerebro, la inflamación activa a las células de soporte (astrocitos). Estas envían señales a las células inmunes (microglía) para que se vuelvan más combativas. Al hacerlo, las células inmunes liberan moléculas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) que intensifican y propagan la respuesta inflamatoria, como una cadena de reacciones.

Así como la inflamación desencadena un proceso de retroalimentación, también existen mecanismos de freno. Por ejemplo, ciertos exosomas liberados por neuronas sanas pueden contener una molécula llamada miR-124, un tipo de miRNA que tiene la capacidad de frenar la activación de la microglía calmando esta respuesta excesiva, buscando restaurar el equilibrio y proteger el tejido neuronal.

Además, los exosomas también pueden influir en la BHE, ayudando a mantener o restaurar su integridad. Lo hacen regulando proteínas clave como la claudina-5, la ocludina y la ZO-1, que funcionan como un “pegamento” o sistema de cierre entre las células, manteniéndolas unidas y controlando lo que atraviesa esta barrera protectora [1,2].

Gracias a esta habilidad de enviar señales precisas a distancia, los exosomas se han ganado un lugar como piezas clave en la comunicación neuroinmune, actuando como una red de mensajería celular con potencial terapéutico y diagnóstico.

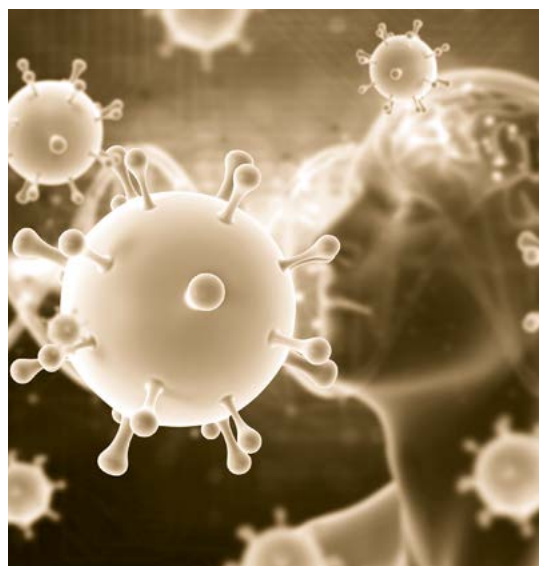
Exosomas en enfermedades del cerebro: ¿aliados o culpables?

A medida que la ciencia ha avanzado, ha quedado claro que los exosomas no solo participan en procesos normales del cerebro, sino que también están implicados en distintas enfermedades neuroinmunológicas, es decir, aquellas en las que el sistema inmune y el sistema nervioso se ven afectados al mismo tiempo. Además, los exosomas pueden cumplir tanto un rol protector como uno perjudicial, dependiendo del contexto.

Veamos algunos ejemplos concretos en los que estos pequeños mensajeros protagonizan la acción [3,4]:

- ▶ **Esclerosis múltiple (EM):** en esta enfermedad autoinmune, el sistema inmune ataca la mielina, que es el “aislante” de las neuronas. Diversos estudios han mostrado que los exosomas liberados por células del sistema inmune del cerebro, como las células dendríticas o la microglía, pueden presentar fragmentos de proteínas del sistema nervioso a los linfocitos T. Esto contribuye a mantener activa la respuesta autoinmune empeorando el daño.

Por otro lado, en estudios con animales, los exosomas derivados de células madre mesenquimales han mostrado efectos prometedores, como reducir la inflamación y promover la remielinización, es decir, la reparación de la mielina dañada.



- ▶ **Enfermedad de Alzheimer:** los exosomas neuronales pueden actuar como “vehículos” que transportan proteínas dañinas como la tau y la β -amiloide, que están asociadas al empeoramiento de esta enfermedad. Sin embargo, otros exosomas podrían tener el efecto contrario: ayudar a controlar la inflamación del cerebro al llevar moléculas antiinflamatorias que modulan la acción de la microglía.
- ▶ **Lupus neuropsiquiátrico:** en personas con lupus eritematoso sistémico, algunos exosomas que circulan en la sangre contienen fragmentos que podrían estar vinculados con el daño cerebral. Por eso se están estudiando como biomarcadores, es decir, señales que podrían servir para detectar el compromiso del sistema nervioso en estos pacientes.
- ▶ **COVID-19:** hoy se sabe que el SARS-CoV-2 también puede afectar el cerebro. En algunos pacientes se han encontrado exosomas proinflamatorios que podrían estar relacionados con los síntomas neurológicos persistentes.

Estos hallazgos están ayudando a entender cómo enfermedades tan distintas pueden compartir un mismo lenguaje molecular, y cómo los exosomas podrían convertirse en herramientas clave para detectar, entender y tratar estos trastornos (figura 1).

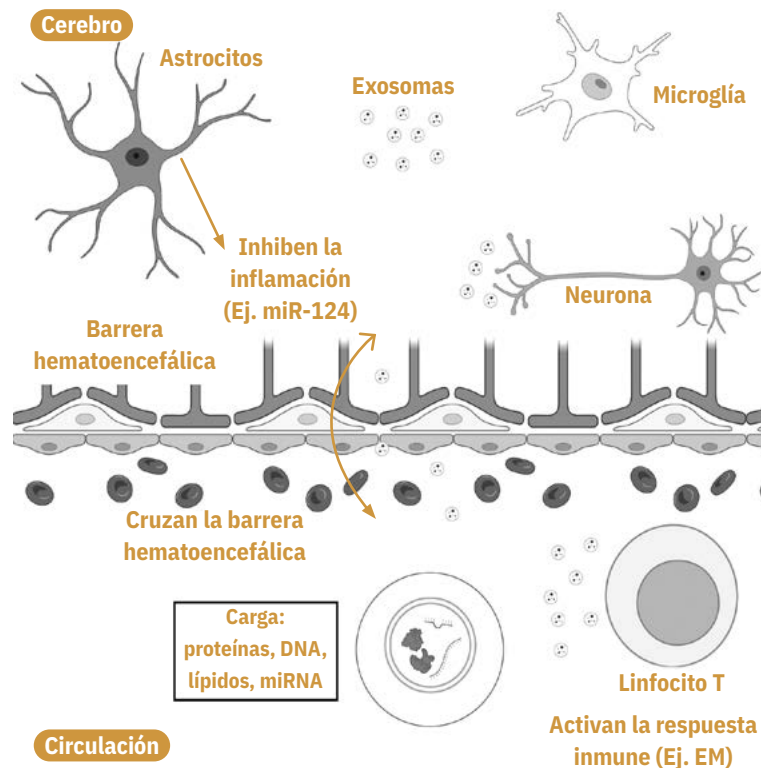


Figura 1. Exosomas: puentes de comunicación entre el cerebro y el sistema inmune. Los exosomas liberados por neuronas y astrocitos modulan la inflamación cerebral, pueden inhibir la activación microglial (por ejemplo, mediante miR-124) y atravesar la barrera hematoencefálica. Además, transportan proteínas, lípidos y miRNA, y pueden interactuar con células del sistema inmune periférico, como los linfocitos T, participando en procesos neuroinmunológicos como la esclerosis múltiple (EM).

Diagnóstico precoz y terapias del futuro: el potencial oculto de los exosomas

Uno de los aspectos más relevantes del estudio de los exosomas es su potencial diagnóstico y terapéutico. He aquí la razón: estas diminutas vesículas no solo circulan por el cuerpo, sino que también se pueden aislar fácilmente de fluidos como la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o incluso la saliva. Esto sugiere que en el futuro podría ser posible detectar señales de enfermedades neurológicas de forma menos invasiva y mucho más temprana, antes de que los síntomas sean evidentes.

De manera similar a una carta que contiene información sobre quién la envía y qué quiere comunicar, los exosomas transportan mensajes moleculares que reflejan el estado de salud de las células que los produjeron. Por eso, se los está estudiando como biomarcadores, es decir,

como pequeñas pistas que podrían ayudarnos a identificar enfermedades como el Alzheimer, la esclerosis múltiple o incluso secuelas neurológicas del COVID-19 con mayor precisión.

Más allá del diagnóstico

Debido a que son vesículas naturales, creadas por el propio cuerpo, los exosomas tienen varias ventajas frente a otros tratamientos: no generan fuertes respuestas inmunes, son estables en circulación y, lo más importante, pueden atravesar la BHE, esa frontera tan difícil de cruzar para la mayoría de los medicamentos.

Esto ha abierto la puerta a nuevas estrategias en medicina personalizada. Por ejemplo, en estudios preclínicos (realizados en laboratorio o en animales), los científicos han logrado “cargar” exosomas con fármacos, proteínas antiinflamatorias y miRNA terapéuticos, y encaminarlos directamente al cerebro. Esta tecnología,

aunque todavía en fase experimental, tiene el potencial de transformar el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso [5].

En resumen, los exosomas podrían convertirse en una doble herramienta: detectores precoces de enfermedades y vehículos inteligentes para entregar tratamientos donde más se necesitan.

Conclusiones: pequeñas vesículas, grandes posibilidades

En la investigación científica, incluso las estructuras más pequeñas pueden tener un papel importante. Los exosomas son diminutas vesículas liberadas por las células. Aunque inicialmente se consideraban simples desechos celulares, en la actualidad se reconocen como piezas clave para entender la comunicación entre el cerebro y el sistema inmune.

Gracias a su capacidad para transportar información, modular la inflamación cerebral y atravesar barreras biológicas como la hematoencefálica, los exosomas abren nuevas puertas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas que afectan a millones de personas. Su estudio no solo nos ayuda a comprender mejor la biología del cerebro, también nos acerca a terapias más precisas, accesibles y personalizadas.

Tal vez, en el futuro cercano, un simple análisis de saliva o sangre basado en exosomas permita detectar a tiempo enfermedades hoy difíciles de diagnosticar. O, quizás, estas diminutas mensajeras nos ayuden a enviar tratamientos al cerebro de forma segura y eficaz.

En conjunto, la evidencia sugiere que, en estos pequeños paquetes celulares, la ciencia ha encontrado un nuevo lenguaje para hablar con el cuerpo y, con él, una nueva esperanza.

Referencias

1. Ge Y, Wu J, Zhang L, Huang N, Luo Y. A new strategy for the regulation of neuroinflammation: Exosomes derived from mesenchymal stem cells. *Cell Mol Neurobiol.* 2024;44(1):24. doi:10.1007/s10571-024-01460-x
2. Ruan J, Miao X, Schlüter D, Lin L, Wang X. Extracellular vesicles in neuroinflammation: Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Mol Ther.* 2021;29(6):1946-1957. doi:10.1016/j.yjmt.2021.04.020
3. Rastogi S, Sharma V, Bharti PS, Rani K, Modi GP, Nikolajeff F, *et al.* The evolving landscape of exosomes in neurodegenerative diseases: Exosome characteristics and a promising role in early diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):440. doi:10.3390/ijms22010440
4. Ashique S, Kumar N, Mishra N, Muthu S, Rajendran RL, Chandrasekaran B, *et al.* Unveiling the role of exosomes as cellular messengers in neurodegenerative diseases and their potential therapeutic implications. *Pathol Res Pract.* 2024;260:155451. doi:10.1016/j.prp.2024.155451
5. Perocheau D, Touramanidou L, Gurung S, Gissen P, Baruteau J. Clinical applications for exosomes: Are we there yet? *Br J Pharmacol.* 2021;178(12):2375-2392. doi:10.1111/bph.15432

Marco Antonio Barajas-González Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG).

José Francisco Muñoz-Valle Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, CUCS, UdeG.

Rolando Castañeda-Arellano Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Multidisciplinaria en Salud, Centro Universitario de Tonalá, UdeG.

Contacto: rolando.castaneda@academicos.udg.mx

