



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Enfermedad de Alzheimer: Avances en el estudio de vesículas extracelulares

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2025

Autor: Mamoune Bendannoun
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutora: Inmaculada Cuchillo Ibañez

INDICE:

INDICE:	- 2 -
1.RESUMEN	- 3 -
2. INTRODUCCIÓN	- 4 -
2.1 Vesículas Extracelulares (VEs).....	- 4 -
2.2 Historia y Desarrollo del Conocimiento sobre las Vesículas Extracelulares.-	8 -
2.3 Vesículas extracelulares y la enfermedad de Alzheimer	- 10 -
2.4 Enfermedad de Alzheimer (EA).....	- 10 -
3. OBJETIVOS	- 11 -
4. MÉTODOS	- 12 -
5. RESULTADOS	- 13 -
5.1 FUNCIONES DE LAS VEs EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	- 13 -
5.2 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER COMO CAUSA DE DEMENCIA	- 15 -
5.3 CAMBIOS CEREBRALES COMO BIOMARCADORES:.....	- 16 -
5.4 PAPEL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	- 17 -
5.5 LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES Y LA PROTEÍNA BETA-AMILOIDE	- 19 -
5.6 LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES Y LA PROTEÍNA TAU	- 20 -
5.7 PAPEL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA NEUROPROTECCIÓN.....	- 22 -
5.8 VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	- 24 -
6. DISCUSIÓN	- 25 -
BIBLIOGRAFÍA:	- 27 -

1.RESUMEN

Este trabajo aborda el papel clave que desempeñan las vesículas extracelulares (VEs) en la enfermedad de Alzheimer (EA), una patología neurodegenerativa que representa uno de los mayores retos de la medicina moderna. Las VEs actúan como agentes de doble filo en la EA. Por un lado, contribuyen a la propagación de proteínas patológicas, como la β -amiloide y la tau, facilitando la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, características distintivas de la enfermedad. Por otro lado, estas mismas vesículas tienen un papel protector, participando en la eliminación de sustancias tóxicas y transportando factores neurotróficos que promueven la supervivencia y la funcionalidad de las neuronas.

Además, este trabajo resalta la importancia de las VEs como herramientas prometedoras para el diagnóstico temprano de la EA. Debido a su capacidad para reflejar el estado fisiopatológico del cerebro, las VEs pueden ser aisladas de fluidos corporales, como plasma y líquido cefalorraquídeo, lo que permite detectar cambios moleculares en las etapas iniciales de la enfermedad. Su estudio como biomarcadores representa una alternativa innovadora para mejorar la precisión y la oportunidad del diagnóstico.

Por último, se destaca el potencial terapéutico de las VEs como vehículos de administración de medicamentos. Su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, junto con su biocompatibilidad y baja inmunogenicidad, las posiciona como una herramienta clave en el desarrollo de terapias dirigidas. En modelos preclínicos, han demostrado eficacia al transportar compuestos como ARNip, curcumina y antioxidantes, logrando reducir la acumulación de β -amiloide y mejorando la función neuronal. Aunque aún enfrentan desafíos relacionados con su producción, estandarización y seguridad clínica, las VEs representan una estrategia prometedora para abordar de manera integral la EA.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Vesículas Extracelulares (VEs)

Las vesículas extracelulares (VEs) son pequeñas vesículas rodeadas de membrana, liberadas por células tanto procariontas como eucariotas.(1) Según su modo de formación, las VEs se clasifican en dos tipos principales: las microvesículas, con un tamaño aproximado de 0,1 a 1,0 μm de diámetro, que surgen a partir de brotes de la membrana plasmática mediante un proceso de evaginación (Figura 1); y los exosomas, de menor tamaño (50–150 nm de diámetro), que se desarrollan en el sistema endosómico mediante la invaginación de la membrana de los endosomas, resultando en cuerpos multivesiculares que pueden fusionarse con la membrana plasmática, liberando así los exosomas al espacio extracelular. (2) (Figura 2)

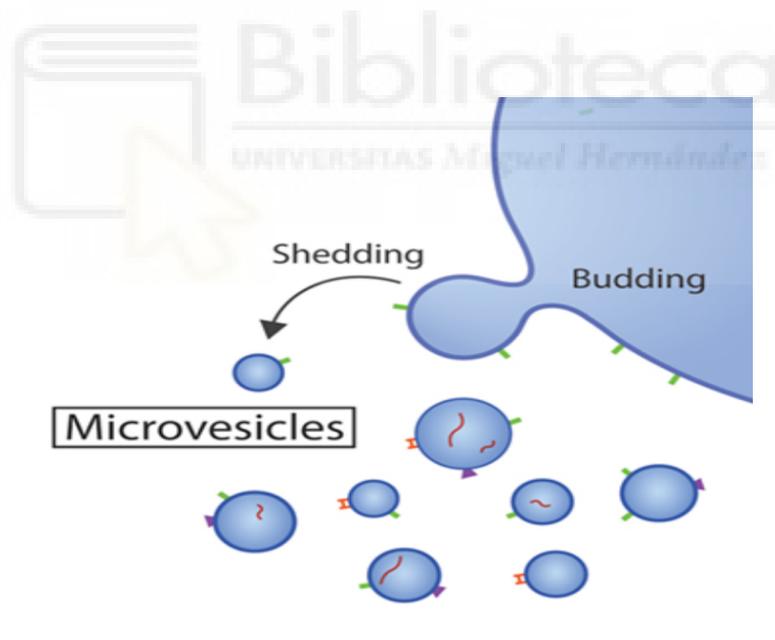


Figura 1. Formación de microvesículas a partir de la membrana plasmática de una célula. (Budding: gemación. Shedding: desprendimiento. Microvesicles: microvesículas).(3)

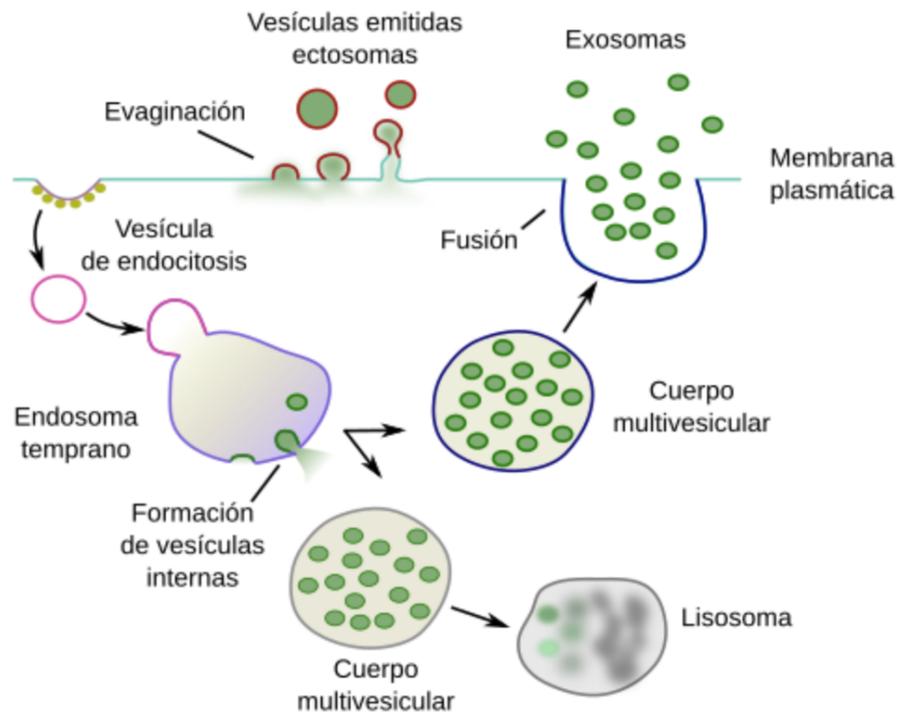


Figura 2. Representación esquemática de la formación de vesículas extracelulares. Los exosomas se forman en el sistema endosómico y se liberan tras la fusión de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática. En la membrana plasmática se pueden formar pequeñas evaginaciones que se desprenderán y convertirán en vesículas que quedan libres en el medio extracelular. A éstas vesículas se les denomina vesículas emitidas (*shedding vesicles*) o ectosomas. Imagen adaptada de Atlas de Histología Vegetal y Animal, Universidad de Vigo (4).

Las VEs transportan moléculas bioactivas, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, desempeñando un papel fundamental en la comunicación intercelular y, posiblemente, en la patogénesis de ciertas enfermedades. En el sistema nervioso, contienen moléculas asociadas con la función neuronal y la neurotransmisión, facilitando así la comunicación entre neuronas, la plasticidad sináptica y la actividad neuronal.(2)

Entre los principales componentes destacan:

Membrana de las VEs: Las VEs presentan una composición lipídica distintiva en comparación con otras membranas celulares (5), enriquecida en esfingomiélin, gangliósidos, lípidos disaturados y colesterol. Esta particularidad en su bicapa lipídica le otorga una mayor rigidez en comparación con las membranas celulares, lo cual es relevante para la estabilidad estructural de las VEs y su resistencia a la degradación. Esta rigidez, que además puede variar con el pH, facilita la fusión con células receptoras en ambientes específicos, como el medio ácido de algunos tejidos patológicos. La alta proporción de esfingomiélin y colesterol en las VEs puede influir en la viabilidad celular. De hecho, algunos estudios han mostrado que nanopartículas que imitan esta composición lipídica pueden reducir la supervivencia de células tumorales, lo que sugiere que las VEs pueden participar en la regulación del estado celular de las células diana (6). Finalmente, a diferencia de la membrana plasmática, los exosomas contienen fosfatidilserina en su capa externa, lo que facilita su reconocimiento y posterior internalización por células receptoras, potenciando su papel como mediadores de señalización celular.(5)

Lípidos Bioactivos: Entre las moléculas bioactivas transportadas, las VEs contienen ácido araquidónico y prostaglandina E2, conocidos por modular rutas de señalización como las relacionadas con la inflamación (7) y la respuesta inmune (8) en las células receptoras. También transportan ceramida y ácido fosfatídico, compuestos que pueden alterar el estado funcional de las células y, en ciertos contextos, inducir apoptosis, como se ha observado en estudios con células tumorales. (9)

Enzimas Metabólicas: Las VEs contienen enzimas como las fosfolipasas D y A2, las cuales participan activamente en el metabolismo lipídico y se activan en presencia de GTP. En condiciones específicas, como la hipoxia en adipocitos, las VEs liberadas contienen altos niveles de enzimas relacionadas con la lipogénesis *de novo*, que pueden inducir la acumulación de lípidos en las células receptoras(10). Además de su conocido papel en el transporte de lípidos, las VEs contienen una amplia variedad de enzimas que desempeñan funciones clave en procesos celulares diversos. Entre estas, destacan enzimas

antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa-1 (SOD1), que protegen las células contra el daño oxidativo, un mecanismo crucial en la neuroprotección (11) - Estas funciones demuestran que las VEs no solo actúan como vehículos de transporte de biomoléculas, sino que también participan activamente en la modulación de procesos metabólicos y celulares esenciales. Este amplio repertorio funcional resalta su importancia en condiciones tanto fisiológicas como patológicas, posicionándolas como actores clave en la patogénesis y el potencial diagnóstico y terapéutico de diversas enfermedades.(12)

Proteínas: Es importante destacar que las vesículas extracelulares también contienen una amplia gama de proteínas que desempeñan roles clave en sus funciones biológicas y en la comunicación intercelular. Se encuentran proteínas como la cistatina C, involucrada en la regulación de la agregación de proteínas tóxicas, como el beta amiloide, en enfermedades neurodegenerativas (13). Las proteínas cumplen funciones estructurales, funcionales y como marcadores moleculares. Destacan las tetraspaninas CD63, CD81 y CD9, que son reconocidas como marcadores característicos de las vesículas y participan en su biogénesis e interacción con células diana (14). También están presentes las proteínas Alix y Tsg101, asociadas al sistema ESCRT, esencial en la formación y carga de contenido vesicular (15). Además, las proteínas de choque térmico Hsp70 y Hsp90 juegan un papel crucial en la estabilización de las proteínas dentro de las vesículas, especialmente en condiciones de estrés celular (16).

Ácidos nucleicos: Las VEs transportan ácidos nucleicos encapsulados que median procesos de comunicación intercelular y regulación génica. Entre ellos destacan los microARNs que son transferidos a células receptoras para modular la expresión génica, influyendo en procesos fisiológicos y patológicos (17). Los microARNs son pequeñas moléculas de ARN no codificantes, de unos 22 nucleótidos, que regulan la expresión de genes al unirse a ARNm específicos, lo que reprime su traducción o induce su degradación. Son

esenciales en procesos como el desarrollo celular y la respuesta al estrés, y su desregulación está vinculada a enfermedades como el cáncer y el Alzheimer. Además, tienen un gran potencial como biomarcadores diagnósticos y dianas terapéuticas.(12) También se encuentran presentes otros tipos de RNA como mRNA y RNA no codificante, protegidos de la degradación por la bicapa lipídica de las vesículas (18). Esta estructura garantiza la estabilidad de los ácidos nucleicos en fluidos biológicos como sangre, orina y saliva (19).

Otras moléculas: Las VEs también contienen moléculas bioactivas y metabolitos que potencian su función biológica y que contribuyen a su interacción con las células receptoras. Entre estos componentes se incluyen metabolitos secundarios que influyen en procesos clave en las células receptoras.(20)

2.2 Historia y Desarrollo del Conocimiento sobre las Vesículas Extracelulares

Durante las décadas de 1980 y 1990, se comenzó a identificar de manera específica a las VEs como entidades biológicas con potencial enzimático y funcional. Antes de este período, existían numerosos estudios que sugerían la presencia de estructuras que, posteriormente, serían descritas como VEs (21).

Actualmente se reconoce ampliamente que las VEs desempeñan un papel crucial en diversos procesos de comunicación celular. Sin embargo, cuando fueron descubiertas inicialmente, no se les atribuyó ninguna función específica(22) .

Según se muestra en la línea de tiempo (Figura 3), las primeras observaciones de cuerpos multivesiculares (MVB), que incluyen exosomas, la clase más pequeña de las VE, se remontan a la década de 1950. Los MVB fueron identificados por primera vez en algas (23) y células de mamíferos (24) y, paralelamente, se detectaron vesículas de membrana externa en bacterias (22).

Una década después, en 1965, los MVB también se observaron en plantas superiores (25). Más adelante, en 1973, se publicó la presencia de VE en hongos (26). En aquel momento, probablemente ninguno de los investigadores reconoció la importancia de estas estructuras descubiertas. Dos décadas más tarde, al investigar los reticulocitos, se propuso que los exosomas actuaban como un mecanismo para que las células eliminaran "desechos" o componentes innecesarios, más que simplemente degradarlos (27). Esta interpretación reflejaba la limitación de la investigación sobre las VEs en ese momento.

Sin embargo, el año 1996 marcó un cambio en la comprensión de las VEs, cuando Raposo et al. sugirieron que estas vesículas podían influir en la presentación de antígenos in vivo (28). Esto transformó la percepción de las VEs, dejando atrás la idea de que eran únicamente "botes de basura celulares" para reconocerlas como participantes activas en la comunicación celular (22).

En el año 2000, se confirmó la presencia de VEs en arqueas, lo que evidenció su existencia en los tres dominios de la vida y subrayó su importancia evolutiva. Este descubrimiento consolidó la noción de que las VEs no son exclusivas de los organismos eucariotas, sino que están presentes en todos los reinos de la vida, destacando su papel como un sistema de comunicación universal (29).

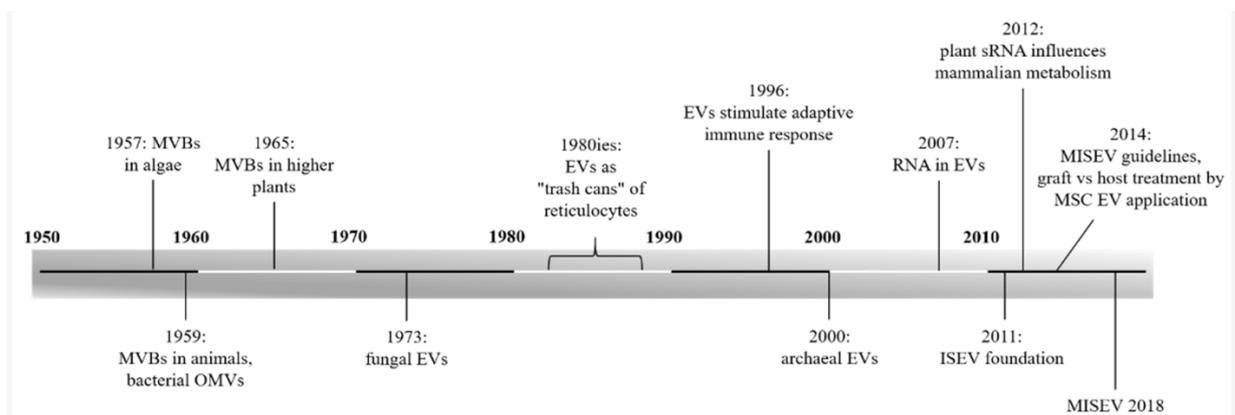


Figura 3: Línea de tiempo del descubrimiento y evolución de las vesículas extracelulares (VEs) en distintos organismos y su aplicación en biomedicina (22)

1957 cuerpos multivesiculares en algas
1959 cuerpos multivesiculares en animales vesículas de membrana externa (OMVs) en bacterias
1965 cuerpos multivesiculares en plantas superiores
1973 VEs en hongos
década de 1980 las VEs son consideradas cubos de basura en reticulocitos
1996 las VEs estimulan la respuesta inmune adaptativa
2000 VEs en arqueas
2007 ARN en VEs
2011 fundación de la Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares (ISEV)
2012 el ARN pequeño de plantas influye en el metabolismo mamífero
2014 directrices MISEV tratamiento de injerto contra huésped mediante aplicación de VEs de células madre mesenquimales (MSC)
ISEV Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares
MISEV Información mínima para estudios de vesículas extracelulares
MSC Célula madre mesenquimal
MVB Cuerpo multivesicular
OMV Vesícula de membrana externa
sRNA ARN pequeño no codificante

2.3 Vesículas extracelulares y la enfermedad de Alzheimer

Las VEs han ganado importancia en los últimos años en el estudio de la patología del Alzheimer, dado que los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos que contienen, reflejan las características de las células, como neuronas o astrocitos, de las que provienen. En el contexto del Alzheimer, las VEs transportan biomoléculas asociadas con la enfermedad y juegan un papel en la propagación de la patología dentro del cerebro, además de influir en la neuroinflamación, un factor clave en la progresión de esta enfermedad neurodegenerativa. La estabilidad de las VEs y su presencia en fluidos biológicos, como la sangre, las posicionan como herramientas potenciales para el diagnóstico no invasivo. Además, sus ácidos nucleicos son más estables que los libres en plasma y se liberan en las etapas iniciales de la enfermedad, lo cual podría facilitar una detección temprana.(30)

2.4 Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta las capacidades cognitivas, incluyendo la memoria, el razonamiento y la

función ejecutiva, y que, en sus etapas avanzadas, compromete la capacidad para realizar actividades cotidianas básicas.(31)

La EA se caracteriza por la acumulación de los péptidos β -amiloide ($A\beta$ -40 y $A\beta$ -42) en el espacio extracelular formando las denominadas placas seniles (también conocidas como placas neuríticas o placas amiloides), y la hiperfosforilación de las proteínas Tau, lo que conduce a la formación de ovillos neurofibrilares. Estas alteraciones generan una neurodegeneración progresiva que afecta principalmente la función cognitiva, con un impacto notable en la memoria. En los últimos años, la prevalencia de la demencia, incluyendo la EA, ha aumentado de forma significativa, representando entre el 60 % y el 80 % de los casos en personas mayores (mayores de 65 años). Con más de 55 millones de personas afectadas en el mundo, la EA es una de las principales causas de discapacidad y dependencia en la población adulta mayor. Ante la falta de tratamientos farmacológicos eficaces, es relevante intentar implementar medidas preventivas para enfrentar esta enfermedad.(32)

3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es recabar información sobre el papel de las VEs en la enfermedad de Alzheimer, destacando su composición molecular, su participación en la progresión de la enfermedad y su potencial como herramientas diagnósticas y terapéuticas. Para ello, se pretende analizar los principales componentes de las vesículas extracelulares, como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, y su relación con la comunicación intercelular; describir cómo contribuyen a la propagación de proteínas patológicas, como el β -amiloide y la Tau hiperfosforilada; y evaluar su utilidad como biomarcadores en la detección temprana de la enfermedad. Además, se explorará su potencial terapéutico, incluyendo su capacidad para transportar fármacos y atravesar la barrera hematoencefálica, y se revisarán estudios recientes sobre su interacción con el sistema nervioso central.

4. MÉTODOS

Para realizar este trabajo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica con el objetivo de recopilar información relevante y actual sobre VEs y su relación con la enfermedad de Alzheimer. Para ello, se buscaron artículos científicos en bases de datos como PubMed, Scopus, Google Scholar y Web of Science. Se utilizaron palabras clave en inglés y español para encontrar los artículos más útiles, como:

- *“Extracellular vesicles and Alzheimer’s disease”*,
- *“biogenesis of extracellular vesicles”*,
- *“Alzheimer’s biomarkers”*
- *“microRNA in neurodegenerative diseases”*.

Estas búsquedas dieron como resultado 83 artículos de investigación y revisiones.

Para organizar todas las referencias, utilicé el programa Zotero, que me ayudó a guardar y clasificar los artículos según los temas principales de mi investigación. Después de elegir los artículos más importantes, leí cada uno cuidadosamente y organicé la información en categorías como:

- Biogénesis de las VEs.
- Composición molecular.
- Papel de las VEs en la enfermedad de Alzheimer.

5. RESULTADOS

5.1 FUNCIONES DE LAS VEs EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En el sistema nervioso central (SNC), muchas células como las neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células dendríticas liberan VEs al medio extracelular. Estas VEs son importantes para la comunicación entre células y participan en procesos como la plasticidad sináptica y el mantenimiento de la mielina. Después de una lesión en el SNC, las VEs pueden ayudar a propagar la inflamación, pero también pueden proteger las neuronas y ayudar en la regeneración. (33)

Los exosomas pueden moverse entre oligodendrocitos y neuronas. Estos exosomas llevan enzimas como la catalasa y superóxido dismutasa-1, que ayudan a las neuronas a resistir el estrés oxidativo. Cuando las neuronas están en condiciones dañinas, sobreviven mejor si son tratadas con exosomas de oligodendrocitos, lo que sugiere que estos exosomas son protectores.(34) Los exosomas también pueden transferir microARN (como el miR-132) de las neuronas a las células endoteliales, ayudando a mantener la integridad de los vasos sanguíneos del cerebro (35).

Sin embargo, no todo es positivo. Las VEs también pueden tener efectos negativos, ayudando a propagar proteínas dañinas asociadas con enfermedades neurodegenerativas en el SNC. Por ejemplo, las VEs de la microglía pueden llevar lípidos que influyen en la actividad de las neuronas de forma negativa. Estos lípidos bioactivos, como los endocannabinoides, pueden alterar la tasa de disparo neuronal y desregular la señalización sináptica, lo que contribuye a la disfunción neuronal. Además, en enfermedades como el Alzheimer, las VEs de la microglía no solo transportan proteínas tóxicas como

la tau hiperfosforilada y el beta amiloide, sino que también amplifican la neuroinflamación y la excitotoxicidad, creando un entorno que favorece la neurodegeneración.(36)

Por lo tanto, las VEs tienen un papel importante en el SNC, tanto en proteger como en contribuir a la progresión de enfermedades. Como ejemplo de esto, se ha situado al receptor P2X7, un canal iónico activado por ATP que juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria y en la comunicación entre la microglía y las neuronas, donde se expresa. Durante las etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, la microglía, a través de la activación de este receptor, libera VEs que contienen factores neuroprotectores, contribuyendo al mantenimiento de la función neuronal. Sin embargo, en las etapas tardías de la enfermedad, la activación sostenida del receptor P2X7 puede desencadenar la producción de caspasas y la liberación de péptidos beta-amiloides ($A\beta$), elementos relacionados con la neuroinflamación y la neurodegeneración.(37) (Figura 4)

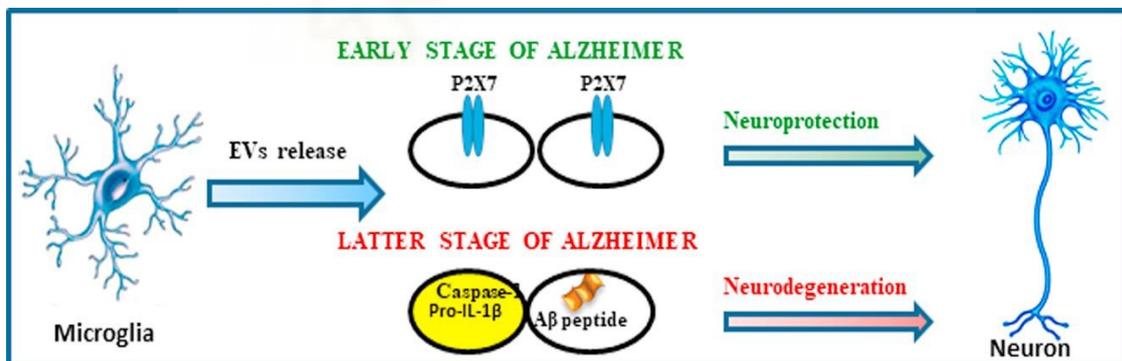


Figura 4. La microglía y las VEs están involucradas en la neuroprotección en las etapas tempranas del Alzheimer y en la neurodegeneración en las etapas tardías. (EVs reléase: liberación de VEs, Early Stage of Alzheimer: Etapa Temprana del Alzheimer) (36).

5.2 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER COMO CAUSA DE DEMENCIA

La enfermedad de Alzheimer es una de las principales causas de demencia, responsable de entre el 60 % y el 80 % de los casos (38) . Esta patología neurodegenerativa se caracteriza por cambios cerebrales significativos, como la acumulación anormal de placas de proteína beta-amiloide en el espacio extracelular y ovillos neurofibrilares de proteína tau en el interior de las neuronas. Estos procesos desencadenan la neurodegeneración, un fenómeno que implica la muerte neuronal y el daño progresivo del tejido cerebral. Además, se ha identificado que estas proteínas en su forma tóxica activan a la microglía, una célula inmunitaria del cerebro. Aunque la microglía busca eliminar componentes dañinos, su activación sostenida puede provocar inflamación crónica, contribuyendo al deterioro progresivo de las funciones cerebrales y a la atrofia cerebral. (39)

En algunos casos, el Alzheimer coexiste con otras patologías cerebrales que agravan la demencia, fenómeno conocido como demencia mixta cuando es detectado en vida. Los síntomas iniciales de la enfermedad incluyen dificultades para recordar eventos recientes, nombres o conversaciones, junto con apatía y episodios de depresión. A medida que la enfermedad avanza, los pacientes desarrollan problemas graves de comunicación, desorientación, alteraciones en la toma de decisiones y cambios conductuales. En etapas avanzadas, estas alteraciones progresan hasta causar complicaciones motoras severas, como dificultades para caminar, hablar e incluso tragar (40).

5.3 CAMBIOS CEREBRALES COMO BIOMARCADORES:

En la EA, ciertos cambios en el cerebro se consideran biomarcadores, ya que actúan como indicadores biológicos que permiten identificar la enfermedad, anticipar su progresión o evaluar posibles tratamientos. Entre estos biomarcadores destacan las proteínas beta-amiloide y tau, las cuales se acumulan de manera anómala en el cerebro de los pacientes con Alzheimer. Estas alteraciones pueden detectarse mediante técnicas avanzadas, como análisis del líquido cefalorraquídeo utilizando métodos como la espectrometría de masas o inmunoensayos, lo que facilita una detección más precisa de la enfermedad (41).

Además, las técnicas de neuroimagen, especialmente la tomografía por emisión de positrones (PET), han permitido grandes avances en el diagnóstico del Alzheimer. Estas imágenes no solo muestran la acumulación de beta-amiloide o tau en el cerebro, sino que también permiten observar patrones de actividad metabólica cerebral. Por ejemplo, las áreas con alta actividad metabólica, que suelen aparecer en rojo en un cerebro sano, disminuyen notablemente en los pacientes con EA. En su lugar, predominan colores como el amarillo, verde y azul, que reflejan una menor actividad metabólica (42) (Figura 5). Estas herramientas tienen un papel fundamental no solo en la detección temprana de la enfermedad, sino también en la evaluación de la eficacia de terapias experimentales(43).

La relación de estos biomarcadores con las vesículas extracelulares está siendo investigada, ya que estas últimas pueden transportar beta-amiloide y tau, contribuyendo a su propagación en el cerebro. Este enfoque abre nuevas posibilidades tanto para la comprensión de la patogénesis como para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en las vesículas extracelulares(41)

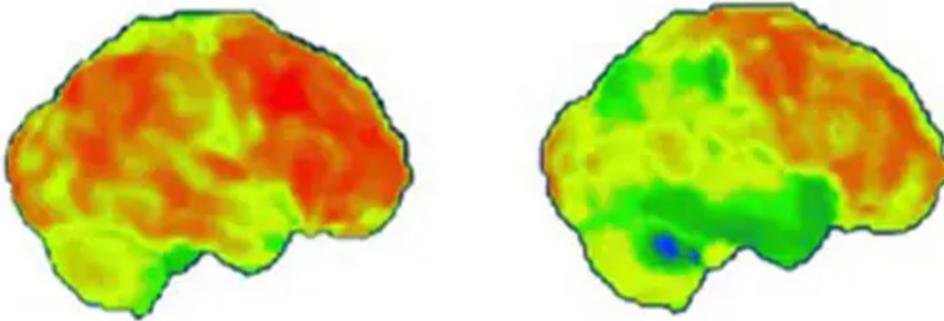


Figura 5: La tomografía por emisión de positrones (PET) permite visualizar y comparar la actividad cerebral entre un cerebro sano (izquierda) y uno afectado por la enfermedad de Alzheimer (derecha) (44).

5.4 PAPEL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer tiene su origen molecular en la inestabilidad estructural de las proteínas tau y beta-amiloide, que tienden a adoptar configuraciones anómalas, generando agregados proteicos insolubles. Estos depósitos no se distribuyen de manera uniforme en el tejido cerebral, sino que se localizan inicialmente en áreas específicas, desde donde se extienden progresivamente a otras regiones del cerebro (45).

En este contexto, las VEs desempeñan un papel clave en la propagación de estas proteínas patológicas. Las VEs pueden transportar proteínas mal plegadas, como la beta-amiloide y la tau, facilitando su diseminación de una célula a otra y contribuyendo al avance de la enfermedad (46). La beta-amiloide, por ejemplo, es generada por el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP) mediante enzimas como la BACE1 y la γ -secretasa. Parte de esta beta-amiloide, especialmente en su forma más tóxica (beta-amiloide 1-42), se asocia a las VEs, que la liberan al espacio extracelular y permiten su acumulación en nuevas regiones del cerebro(47).

De manera similar, las VEs también transportan tau hiperfosforilada, facilitando su propagación y fomentando la formación de ovillos neurofibrilares en distintas áreas cerebrales(48) . Las VEs cargadas con tau fosforilada pueden transferir esta proteína dañina a otras células del cerebro, lo que intensifica la propagación de la patología de tau(49). Aunque las VEs pueden actuar como un mecanismo de eliminación de proteínas tóxicas, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, en etapas avanzadas pueden tener un impacto perjudicial. Las VEs liberadas por células dañadas contienen altos niveles de proteínas patológicas, como Abeta (50), que contribuyen a la neurotoxicidad y a la inflamación crónica, exacerbando la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, las VEs aisladas del líquido cefalorraquídeo de pacientes con Alzheimer han demostrado contener beta-amiloide y tau altamente tóxicos, capaces de inducir daño neuronal en modelos experimentales(51).

Además de su papel en la propagación de proteínas dañinas, las VE también tienen potencial como herramientas diagnósticas, dado que las VEs están presentes en fluidos corporales como el plasma y el LCR. Esto abre la posibilidad de utilizarlas como biomarcadores para el diagnóstico temprano y el seguimiento de la enfermedad, lo que podría tener un impacto significativo en su manejo clínico. Su contenido en tau fosforilada podría usarse para identificar etapas tempranas de la enfermedad(52), así como los microARN y otras moléculas, que reflejan los cambios moleculares en el cerebro y aumenta su potencial como herramientas diagnósticas(53).

5.5 LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES Y LA PROTEÍNA BETA-AMILOIDE

Las VEs liberan fragmentos de la proteína precursora amiloide (APP), que al procesarse generan oligómeros insolubles de beta-amiloide, contribuyendo así a los daños cerebrales característicos de la enfermedad(54).

Normalmente, la APP debería ser degradada en los lisosomas, pero cuando este proceso falla, la proteína se acumula en compartimentos celulares llamados cuerpos multivesiculares (MVB). Esto crea un ambiente ideal para que la beta-amiloide se forme y se libere al exterior mediante las VE, agravando los efectos de la enfermedad(55).

Los MVB son los lugares dentro de la célula donde se generan, acumulan y procesan los fragmentos de la proteína beta-amiloide. La enzima γ -secretasa, formada por varias subunidades, es clave en este proceso, ya que determina el destino de los fragmentos de beta-amiloide generados. Cuando la γ -secretasa incluye la subunidad presenilina 2 (PSEN2), se localiza principalmente en los endosomas tardíos, MVB y lisosomas, lo que facilita la liberación de beta-amiloide a través de las VE. En cambio, con la presenilina 1 (PSEN1), la γ -secretasa se distribuye de manera más amplia por la célula, incluidas las membranas plasmáticas (56).

Las VEs que contienen oligómeros de beta-amiloide liberan su contenido, causando citotoxicidad en las neuronas. Además, estas VEs pueden ser captadas por otras células receptoras, lo que facilita su propagación a mayores distancias en el cerebro. Las VEs que entran en las células receptoras mantienen intacto su contenido de beta-amiloide, lo que facilita que este siga dañando el cerebro.(57). El bloqueo de esta vía de propagación mediante la inhibición de la captación de VEs reduce significativamente la transferencia de oligómeros de beta-amiloide entre neuronas y disminuye la neurotoxicidad

asociada. Esto respalda la hipótesis de que las VEs actúan como vehículos de transporte de beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer (55).

Además de su papel en el transporte y propagación de proteínas patológicas como la beta-amiloide, las VEs también están involucradas en la formación de placas seniles características de la enfermedad de Alzheimer. Estas placas contienen marcadores de VEs, como las proteínas alix y flotillina, lo que refuerza su implicación directa en la patología (figura 6). Por otro lado, estudios experimentales han mostrado que la inhibición de la esfingomielinasa-2, una enzima esencial para la liberación de VEs, puede ralentizar la progresión de la enfermedad, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas (45).

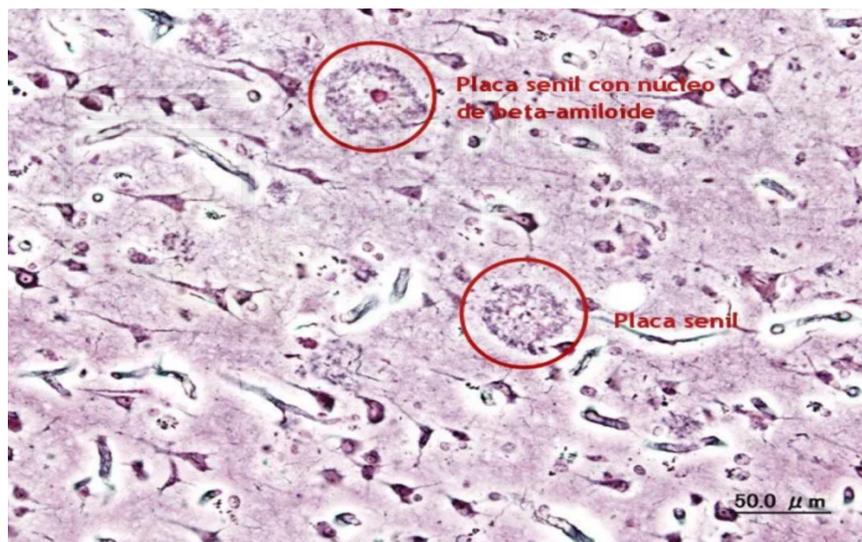


Figura 6: Imagen histopatológica del córtex cerebral de un paciente con Alzheimer, mostrando placas seniles con núcleos de beta-amiloide. Estas estructuras reflejan la acumulación de proteínas asociadas a vesículas extracelulares, como alix y flotillina. (58)

5.6 LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES Y LA PROTEÍNA TAU

Las VEs desempeñan un papel clave en el transporte y diseminación de tau, otra proteína crucial en el desarrollo de la EA.

La tau fosforilada surge inicialmente en la corteza entorrinal durante las primeras etapas del Alzheimer, extendiéndose progresivamente al hipocampo y

otras áreas del cerebro (59). El avance del deterioro cognitivo está relacionado con la expansión de la tau mal plegada en el tejido cerebral (60).

La proteína tau, cuando está hiperfosforilada, puede liberarse de dos formas, de manera libre o mediante VEs. Aunque la liberación libre es predominante y se da en condiciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer. Las VEs desempeñan un papel clave en la propagación de tau, actuando como vehículos que transportan esta proteína de una célula a otra. De hecho, la liberación de tau mediada por vesículas extracelulares se relaciona directamente con su propagación y el avance de la EA (46). Las condiciones inflamatorias de la EA además, aumentan tanto la captación como la liberación de vesículas, favoreciendo la propagación de tau (61).

En modelos animales, se ha observado que las vesículas extracelulares de procedentes de pacientes con Alzheimer en cerebros de ratones contienen más oligómeros de tau que las del grupo control (62) . La tau hiperfosforilada en estas vesículas presenta una forma globular insoluble, mientras que los oligómeros pueden asociarse a su membrana externa (63)

Tanto las neuronas como las células gliales son capaces de liberar VEs . Sin embargo, en condiciones patológicas como la EA , se ha observado que las moléculas liberadas por las células gliales predominan sobre las de origen neuronal. Esto ocurre porque, ante la presencia de inflamación y acumulación de proteínas patológicas, las células gliales, como la microglía y los astrocitos, incrementan su actividad y liberan más VEs cargadas con moléculas inflamatorias y proteínas asociadas a la enfermedad. Este fenómeno contribuye al daño neuronal y al avance de la enfermedad (64).

Cabe destacar el rol fundamental de la microglía en la agregación y propagación de tau mediante las vesículas extracelulares (65) . Una disminución en su actividad conlleva una reducción significativa de la propagación patológica de tau, evidenciando su importancia en este proceso (66).

5.7 PAPEL DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA NEUROPROTECCIÓN.

Las VEs desempeñan un papel fundamental en la protección neuronal al participar en múltiples procesos neuroprotectores. Por un lado, contribuyen a la eliminación de proteínas anómalas, como la beta-amiloide y la tau, las cuales son características de la enfermedad de Alzheimer (EA) (65). En este contexto, las VEs facilitan la conversión de la beta-amiloide tóxica hacia formas no tóxicas mediante la acción de glicoesfingolípidos presentes en sus membranas (67). Estos glicoesfingolípidos actúan como plantillas en microdominios de la membrana, promoviendo el ensamblaje de beta-amiloide en conformaciones menos patológicas (67). Asimismo, estudios han evidenciado que las VEs derivadas de células madre mesenquimales (MSCs) contienen enzimas como neprilisina y metaloproteinasas, capaces de degradar la beta-amiloide y prevenir su acumulación en el tejido cerebral (76).

Además, las VEs también participan en la eliminación de proteínas priónicas y tau mediante rutas alternativas a la degradación lisosomal (45). Por ejemplo, las VEs liberadas por células gliales, particularmente la microglía, no solo transportan glicoesfingolípidos, sino que también facilitan la captura y eliminación de la beta-amiloide a través de interacciones con proteínas de membrana como la proteína priónica celular (70). Este proceso ha sido respaldado por modelos murinos en los que la inhibición de la liberación de VEs empeoró la patología, lo que refuerza su papel en la homeostasis cerebral (75).

Otro aspecto destacado de las VEs es su capacidad para transportar factores tróficos, como BDNF, NGF y GDNF, los cuales son esenciales para la supervivencia neuronal, la plasticidad sináptica y la regeneración de conexiones neuronales dañadas (77). Asimismo, estas VEs incluyen proteínas como la catepsina B, liberada durante el ejercicio físico, que contribuye a la formación de nuevas neuronas y a la mejora de la función cognitiva mediante la

eliminación de beta-amiloide (69). A nivel energético, las VEs derivadas de oligodendrocitos han demostrado suministrar enzimas que apoyan la actividad mitocondrial, favoreciendo la homeostasis neuronal en la EA (78).

Por otro lado, las VEs modulan la respuesta inflamatoria en el cerebro. Son capaces de reducir la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, regulando así la actividad de la microglía y promoviendo su reprogramación hacia un estado neuroprotector (73, 79). Esta capacidad antiinflamatoria también se ve respaldada por la transferencia de microARNs específicos que inhiben procesos dañinos como la activación excesiva de astrocitos reactivos, protegiendo el tejido neuronal frente a la inflamación crónica (80). Adicionalmente, las VEs pueden transportar proteínas de choque térmico, cuya función es prevenir el plegamiento erróneo de proteínas como la beta-amiloide y la tau, especialmente en condiciones de estrés celular (69, 70).

Finalmente, estudios recientes han sugerido que las VEs derivadas del plasma tienen una mayor capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), lo que podría abrir nuevas posibilidades en la administración dirigida de fármacos al sistema nervioso central en enfermedades como la EA (74). Su papel antioxidante y su capacidad para transportar moléculas neuroprotectoras resaltan su potencial terapéutico en la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (74).

5.8 VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las VEs han emergido como una estrategia prometedora para tratar enfermedades neurodegenerativas. Su capacidad para transportar biomoléculas, modular la respuesta inflamatoria, atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) (72) y su baja inmunogenicidad, las convierte en candidatas ideales para la entrega dirigida de terapias (81).

En modelos experimentales, las VEs cargadas con siRNA dirigido contra la enzima BACE-1 han logrado reducir la producción de A β , abriendo una vía para tratamientos más específicos y efectivos (82). También se han utilizado VEs para transportar compuestos neuroprotectores como curcumina, resveratrol y antioxidantes, mejorando la función neuronal en modelos preclínicos de EA (72).

A pesar de su gran potencial terapéutico, el uso clínico de las VEs enfrenta diversos desafíos, entre ellos la producción y purificación a gran escala, la definición de la dosis óptima, la vía de administración más eficiente y la posibilidad de una respuesta inmunitaria en algunos pacientes (83)

Sin embargo, el creciente interés en la ingeniería de VEs y en la comprensión de sus mecanismos biológicos está impulsando su desarrollo como una opción viable en la nueva era de la medicina de precisión aplicada a la EA (72)

6. DISCUSIÓN

Las VEs han llamado la atención en los últimos años por su posible papel en la EA. Se sabe que pueden transportar proteínas dañinas como la β -amiloide y la tau, ayudando a que estas se propaguen entre neuronas y células gliales. De hecho, se ha observado que las VEs en pacientes con EA contienen una mayor cantidad de estas proteínas en comparación con personas sanas, lo que sugiere que podrían estar relacionadas con la acumulación de placas seniles y ovillos neurofibrilares (39).

Pero el problema no es solo ese. No se trata únicamente de que transporten esas proteínas, sino de que esto podría ser dañino. Por ejemplo, se ha visto que la tau dentro de las VEs se agrupa más rápido y se propaga con más facilidad que cuando está libre (46). Esto refuerza la idea de que las VEs no son simplemente un medio de transporte, sino que tienen un papel más activo en la progresión de la enfermedad.

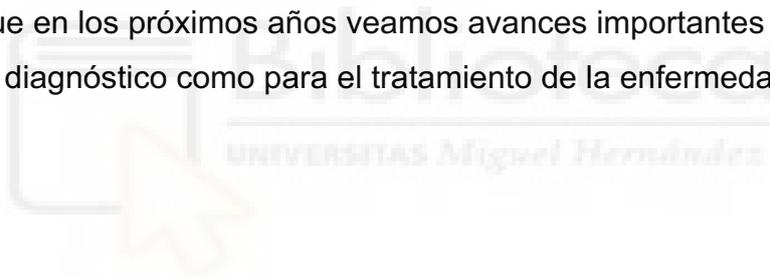
Por otro lado, las VEs no solo están relacionadas con el avance de la EA, sino que en algunos casos también pueden tener un efecto protector. Se ha descubierto que algunas VEs ayudan a eliminar sustancias tóxicas al facilitar su absorción y degradación por la microglía. Otras, en especial las que provienen de astrocitos, pueden contener factores que favorecen la supervivencia de las neuronas y mejoran la comunicación entre ellas. Es decir, dependiendo de las circunstancias, las VEs pueden ser tanto dañinas como beneficiosas.

Además, su estudio ha resultado ser útil para entender mejor la EA. Analizar el contenido de las VEs permite detectar cambios en las proteínas y otros componentes antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Como pueden extraerse de muestras de sangre o líquido cefalorraquídeo, se están investigando como posibles biomarcadores para detectar la EA en etapas tempranas.

Pero lo más interesante es que las VEs podrían usarse en el futuro como una herramienta terapéutica. En los últimos años, se ha propuesto que podrían servir como vehículos para llevar medicamentos al cerebro. Gracias a su pequeño tamaño y a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, se podrían modificar para transportar fármacos directamente a las zonas afectadas.

A pesar de estos avances, todavía hay muchas dificultades por resolver. Al tener un doble papel en la enfermedad, es crucial entender mejor cómo regular su función para evitar efectos negativos.

En cualquier caso, el interés en las VEs sigue creciendo y cada vez hay más estudios sobre su potencial en la EA. Aunque todavía falta camino por recorrer, es posible que en los próximos años veamos avances importantes en su uso tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Alvarado-Ocampo J, Abrahams Sandí E, Retana Moreira L. Futuro de la terapia y el diagnóstico con vesículas extracelulares. *Acta Médica Costarric.* 2024;65(4):1-8. DOI: 10.51481/amc.v65i4.1328
2. Sattarov R, Havers M, Orbjörn C, Stomrud E, Janelidze S, Laurell T, et al. Phosphorylated tau in cerebrospinal fluid-derived extracellular vesicles in Alzheimer's disease: a pilot study. *Sci Rep.* Nature Publishing Group; 2024;14(1):25419. DOI: 10.1038/s41598-024-75406-0
3. Gustafson D, Veitch S, Fish JE. Extracellular Vesicles as Protagonists of Diabetic Cardiovascular Pathology. *Front Cardiovasc Med.* Frontiers; 2017;4. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00071
4. Théry C. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F1000 Biol Rep.* 2011;3. DOI: 10.3410/B3-15
5. Laulagnier K, Motta C, Hamdi S, Roy S, Fauvelle F, Pageaux J-F, et al. Mast cell- and dendritic cell-derived exosomes display a specific lipid composition and an unusual membrane organization. *Biochem J.* 2004;380(1):161-71. DOI: 10.1042/bj20031594
6. Ghadami S, Dellinger K. The lipid composition of extracellular vesicles: applications in diagnostics and therapeutic delivery. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1198044. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1198044
7. Bhatnagar S, Shinagawa K, Castellino FJ, Schorey JS. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response in vitro and in vivo. *Blood.* 2007;110(9):3234-44. DOI: 10.1182/blood-2007-03-079152
8. Subra C, Grand D, Laulagnier K, Stella A, Lambeau G, Paillasse M, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins. *J Lipid Res.* 2010;51(8):2105-20. DOI: 10.1194/jlr.M003657
9. Subra C, Grand D, Laulagnier K, Stella A, Lambeau G, Paillasse M, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins. *J Lipid Res.* 2010;51(8):2105-20. DOI: 10.1194/jlr.M003657
10. Sano S, Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Tanaka M, Shiota M, et al. Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;445(2):327-33. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.183

11. Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, Amphornrat J, Thilemann S, Saab AS, et al. Neurotransmitter-Triggered Transfer of Exosomes Mediates Oligodendrocyte–Neuron Communication. *PLOS Biol. Public Library of Science*; 2013;11(7):e1001604. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001604
12. Hammond SM. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;87:3-14. DOI: 10.1016/j.addr.2015.05.001
13. Ghidoni R, Paterlini A, Albertini V, Glionna M, Monti E, Schiaffonati L, et al. Cystatin C is released in association with exosomes: A new tool of neuronal communication which is unbalanced in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(8):1435-42. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.013
14. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol. Annual Reviews*; 2014;30(Volume 30, 2014):255-89. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326
15. Campos JH, Soares RP, Ribeiro K, Cronemberger Andrade A, Batista WL, Torrecilhas AC. Extracellular Vesicles: Role in Inflammatory Responses and Potential Uses in Vaccination in Cancer and Infectious Diseases. *J Immunol Res.* 2015;2015(1):832057. DOI: 10.1155/2015/832057
16. Greening DW, Xu R, Ale A, Hagemeyer CE, Chen W. Extracellular vesicles as next generation immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol.* 2023;90:73-100. DOI: 10.1016/j.semcancer.2023.02.002
17. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol. Nature Publishing Group*; 2011;13(4):423-33. DOI: 10.1038/ncb2210
18. Clayton A, Boilard E, Buzas EI, Cheng L, Falcón-Perez JM, Gardiner C, et al. Considerations towards a roadmap for collection, handling and storage of blood extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2019;8(1):1647027. DOI: 10.1080/20013078.2019.1647027
19. Campos JH, Soares RP, Ribeiro K, Cronemberger Andrade A, Batista WL, Torrecilhas AC. Extracellular Vesicles: Role in Inflammatory Responses and Potential Uses in Vaccination in Cancer and Infectious Diseases. *J Immunol Res.* 2015;2015(1):832057. DOI: 10.1155/2015/832057
20. Seo W, Eun HS, Kim SY, Yi H-S, Lee Y-S, Park S-H, et al. Exosome-mediated activation of toll-like receptor 3 in stellate cells stimulates interleukin-17 production by $\gamma\delta$ T cells in liver fibrosis. *Hepatology.* 2016;64(2):616. DOI: 10.1002/hep.28644

21. Couch Y, Buzàs EI, Di Vizio D, Gho YS, Harrison P, Hill AF, et al. A brief history of nearly EV-erything – The rise and rise of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2021;10(14):e12144. DOI: 10.1002/jev2.12144
22. Woith E, Fuhrmann G, Melzig MF. Extracellular Vesicles—Connecting Kingdoms. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2019;20(22):5695. DOI: 10.3390/ijms20225695
23. Sager R, Palade GE. STRUCTURE AND DEVELOPMENT OF THE CHLOROPLAST IN CHLAMYDOMONAS. *J Cell Biol*. 1957;3(3):463-88. DOI: 10.1083/jcb.3.3.463
24. Sotelo JR, Porter KR. An electron microscope study of the rat ovum. *J Biophys Biochem Cytol*. 1959;5(2):327-42. DOI: 10.1083/jcb.5.2.327
25. Jensen WA. The composition and ultrastructure of the nucellus in cotton. *J Ultrastruct Res*. 1965;13(1):112-28. DOI: 10.1016/S0022-5320(65)80092-2
26. Takeo K, Uesaka I, Uehira K, Nishiura M. Fine Structure of *Cryptococcus neoformans* Grown In Vitro as Observed by Freeze-Etching. *J Bacteriol. American Society for Microbiology*; 1973;113(3):1442-8. DOI: 10.1128/jb.113.3.1442-1448.1973
27. Théry C. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F1000 Biol Rep*. 2011;3:15. DOI: 10.3410/B3-15
28. Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*. 1996;183(3):1161-72. DOI: 10.1084/jem.183.3.1161
29. Prangishvili D, Holz I, Stieger E, Nickell S, Kristjansson JK, Zillig W. Sulfolobins, Specific Proteinaceous Toxins Produced by Strains of the Extremely Thermophilic Archaeal Genus *Sulfolobus*. *J Bacteriol* [Internet]. 2000 [citado 28 de enero de 2025];182(10):2985-8. Recuperado: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC102014/>
30. Pham LHP, Chang C, Tucez K, Liu F, Chen Y. Assessing Alzheimer’s disease via plasma extracellular vesicle–derived mRNA. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2024;16(3):e70006. DOI: 10.1002/dad2.70006
31. [Internet]. ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer? | Alzheimers.gov [citado 28 de octubre de 2024]. Recuperado: <http://www.nia.nih.gov/es/alzheimer-demencias/enfermedad-alzheimer>
32. Lorenzo-Mora AM, Lozano-Estevan MDC, Ghazi Y, González-Rodríguez LG. Alzheimer’s disease. Current evidence on the preventive role of nutrition. *Nutr Hosp*. 2023; DOI: 10.20960/nh.04954

33. Holm MM, Kaiser J, Schwab ME. Extracellular Vesicles: Multimodal Envoys in Neural Maintenance and Repair. *Trends Neurosci.* 2018;41(6):360-72. DOI: 10.1016/j.tins.2018.03.006
34. Yuan Q, Li X, Zhang S, Wang H, Wang Y. Extracellular vesicles in neurodegenerative diseases: Insights and new perspectives. *Genes Dis.* 2021;8(2):124-32. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.12.001
35. [Internet]. Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity | Cell Research [citado 21 de enero de 2025]. Recuperado: <https://www.nature.com/articles/cr201762>
36. Trotta T, Antonietta Panaro M, Cianciulli A, Mori G, Di Benedetto A, Porro C. Microglia-derived extracellular vesicles in Alzheimer's Disease: A double-edged sword. *Biochem Pharmacol.* 2018;148:184-92. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.12.020
37. Miras-Portugal MT, Sebastián-Serrano Á, García L de D, Díaz-Hernández M. Neuronal P2X7 Receptor: Involvement in Neuronal Physiology and Pathology. *J Neurosci. Society for Neuroscience;* 2017;37(30):7063-72. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3104-16.2017
38. Brenowitz WD, Hubbard RA, Keene CD, Hawes SE, Longstreth WT, Woltjer RL, et al. Mixed neuropathologies and estimated rates of clinical progression in a large autopsy sample. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2017;13(6):654-62. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.015
39. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3708-821. DOI: 10.1002/alz.13809
40. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3708-821. DOI: 10.1002/alz.13809
41. Blennow K, Zetterberg H, Fagan AM. Fluid Biomarkers in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012;2(9):a006221. DOI: 10.1101/cshperspect.a006221
42. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):114-24. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70252-2
43. Jack Jr. CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
44. Unterrainer M, Eze C, Ilhan H, Marschner S, Roengvoraphoj O, Schmidt-Hegemann NS, et al. Recent advances of PET imaging in clinical radiation oncology. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):88. DOI: 10.1186/s13014-020-01519-1

45. Takeuchi T. Pathogenic and protective roles of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *J Biochem (Tokyo)*. 2021;169(2):181-6. DOI: 10.1093/jb/mvaa131
46. Hill AF. Extracellular Vesicles and Neurodegenerative Diseases. *J Neurosci*. 2019;39(47):9269-73. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0147-18.2019
47. Zheng H, Koo EH. Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein. *Mol Neurodegener*. 2011;6(1):27. DOI: 10.1186/1750-1326-6-27
48. Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, Krüger L, Irsen S, Tepper K, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):5. DOI: 10.1186/s13024-016-0143-y
49. Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, Medalla M, Luebke J, Haydar T, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci*. 2015;18(11):1584-93. DOI: 10.1038/nn.4132
50. Eitan E, Hutchison ER, Marosi K, Comotto J, Mustapic M, Nigam SM, et al. Extracellular vesicle-associated A β mediates trans-neuronal bioenergetic and Ca²⁺-handling deficits in Alzheimer's disease models. *Npj Aging Mech Dis*. Nature Publishing Group; 2016;2(1):1-11. DOI: 10.1038/npjamd.2016.19
51. Joshi P, Turola E, Ruiz A, Bergami A, Libera DD, Benussi L, et al. Microglia convert aggregated amyloid- β into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles. *Cell Death Differ*. Nature Publishing Group; 2014;21(4):582-93. DOI: 10.1038/cdd.2013.180
52. Saman S, Kim W, Raya M, Visnick Y, Miro S, Saman S, et al. Exosome-associated Tau Is Secreted in Tauopathy Models and Is Selectively Phosphorylated in Cerebrospinal Fluid in Early Alzheimer Disease *. *J Biol Chem*. Elsevier; 2012;287(6):3842-9. DOI: 10.1074/jbc.M111.277061
53. Jia L, Qiu Q, Zhang H, Chu L, Du Y, Zhang J, et al. Concordance between the assessment of A β 42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid. *Alzheimers Dement*. 2019;15(8):1071-80. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.05.002
54. Yuan Q, Li X, Zhang S, Wang H, Wang Y. Extracellular vesicles in neurodegenerative diseases: Insights and new perspectives. *Genes Dis*. 2021;8(2):124-32. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.12.001
55. Vandendriessche C, Bruggeman A, Van Cauwenberghe C, Vandenbroucke RE. Extracellular Vesicles in Alzheimer's and Parkinson's Disease: Small Entities with Large Consequences. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;9(11):2485. DOI: 10.3390/cells9112485
56. Sannerud R, Esselens C, Ejsmont P, Mattera R, Rochin L, Tharkeshwar AK, et al. Restricted Location of PSEN2/ γ -Secretase Determines Substrate Specificity and

- Generates an Intracellular A β Pool. *Cell*. Elsevier; 2016;166(1):193-208. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.020
57. Sardar Sinha M, Ansell-Schultz A, Civitelli L, Hildesjö C, Larsson M, Lannfelt L, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid-beta oligomers. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2018;136(1):41-56. DOI: 10.1007/s00401-018-1868-1
 58. [Internet]. placas seniles | Afán por saber [citado 24 de enero de 2025]. Recuperado: <https://afanporsaber.com/tag/placas-seniles>
 59. Ruan Z, Pathak D, Venkatesan Kalavai S, Yoshii-Kitahara A, Muraoka S, Bhatt N, et al. Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons. *Brain*. 2021;144(1):288-309. DOI: 10.1093/brain/awaa376
 60. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. Wolters Kluwer; 1992;42(3):631-631. DOI: 10.1212/WNL.42.3.631
 61. Ruan Z, Pathak D, Venkatesan Kalavai S, Yoshii-Kitahara A, Muraoka S, Bhatt N, et al. Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons. *Brain*. 2021;144(1):288-309. DOI: 10.1093/brain/awaa376
 62. Ruan Z, Pathak D, Venkatesan Kalavai S, Yoshii-Kitahara A, Muraoka S, Bhatt N, et al. Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons. *Brain*. 2021;144(1):288-309. DOI: 10.1093/brain/awaa376
 63. Muraoka S, DeLeo AM, Sethi MK, Yukawa-Takamatsu K, Yang Z, Ko J, et al. Proteomic and biological profiling of extracellular vesicles from Alzheimer's disease human brain tissues. *Alzheimers Dement*. 2020;16(6):896-907. DOI: 10.1002/alz.12089
 64. D'Egidio F, Castelli V, d'Angelo M, Ammannito F, Quintiliani M, Cimini A. Brain incoming call from glia during neuroinflammation: Roles of extracellular vesicles. *Neurobiol Dis*. 2024;201:106663. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106663
 65. You Y, Ikezu T. Emerging roles of extracellular vesicles in neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis*. 2019;130:104512. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104512
 66. Takeuchi T. Pathogenic and protective roles of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *J Biochem (Tokyo)*. 2021;169(2):181-6. DOI: 10.1093/jb/mvaa131
 67. Yuyama K, Sun H, Mitsutake S, Igarashi Y. Sphingolipid-modulated Exosome Secretion Promotes Clearance of Amyloid- β by Microglia. *J Biol Chem*. Elsevier; 2012;287(14):10977-89. DOI: 10.1074/jbc.M111.324616
 68. Upadhya R, Zingg W, Shetty S, Shetty AK. Astrocyte-derived extracellular vesicles: Neuroreparative properties and role in the pathogenesis of

- neurodegenerative disorders. *J Controlled Release*. 2020;323:225-39. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.04.017
69. Fuller OK, Whitham M, Mathivanan S, Febbraio MA. The Protective Effect of Exercise in Neurodegenerative Diseases: The Potential Role of Extracellular Vesicles. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;9(10):2182. DOI: 10.3390/cells9102182
 70. Xiao Y, Wang S-K, Zhang Y, Rostami A, Kenkare A, Casella G, et al. Role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*. 2021;201:102022. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2021.102022
 71. Li T, Tan X, Li S, Al-Nusaif M, Le W. Role of Glia-Derived Extracellular Vesicles in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. Frontiers; 2021;13. DOI: 10.3389/fnagi.2021.765395
 72. Gomes P, Tzouanou F, Skolariki K, Vamvaka-Iakovou A, Noguera-Ortiz C, Tsirtsaki K, et al. Extracellular vesicles and Alzheimer's disease in the novel era of Precision Medicine: implications for disease progression, diagnosis and treatment. *Exp Neurol*. 2022;358:114183. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114183
 73. Markoutsas E, Mayilsamy K, Gulick D, Mohapatra SS, Mohapatra S. Extracellular vesicles derived from inflammatory-educated stem cells reverse brain inflammation—implication of miRNAs. *Mol Ther*. 2022;30(2):816-30. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.08.008
 74. Rufino-Ramos D, Albuquerque PR, Carmona V, Perfeito R, Nobre RJ, Pereira de Almeida L. Extracellular vesicles: Novel promising delivery systems for therapy of brain diseases. *J Controlled Release*. 2017;262:247-58. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.001
 75. Yuyama K, Sun H, Sakai S, Mitsutake S, Okada M, Tahara H, et al. Decreased Amyloid- β Pathologies by Intracerebral Loading of Glycosphingolipid-enriched Exosomes in Alzheimer Model Mice. *J Biol Chem*. 2014;289(35):24488-98. DOI: 10.1074/jbc.M114.577213
 76. Chen Y, Huang Y, Huang H, Luo Z, Zhang Z, Sun R, et al. Farnesylthiosalicylic acid-derivatized PEI-based nanocomplex for improved tumor vaccination. *Mol Ther - Nucleic Acids*. 2021;26:594-602. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.09.006
 77. Upadhy R, Madhu LN, Attaluri S, Gitaí DLG, Pinson MR, Kodali M, et al. Extracellular vesicles from human iPSC-derived neural stem cells: miRNA and protein signatures, and anti-inflammatory and neurogenic properties. *J Extracell Vesicles*. Taylor & Francis; 2020;9(1):1809064. DOI: 10.1080/20013078.2020.1809064
 78. Mukherjee C, Kling T, Russo B, Miebach K, Kess E, Schifferer M, et al. Oligodendrocytes Provide Antioxidant Defense Function for Neurons by Secreting

Ferritin Heavy Chain. *Cell Metab.* 2020;32(2):259-272.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.05.019

79. Losurdo M, Pedrazzoli M, D'Agostino C, Elia CA, Massenzio F, Lonati E, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exerts immunomodulatory and neuroprotective effects in a 3xTg model of Alzheimer's disease. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(9):1068-84. DOI: 10.1002/sctm.19-0327
80. Long X, Yao X, Jiang Q, Yang Y, He X, Tian W, et al. Astrocyte-derived exosomes enriched with miR-873a-5p inhibit neuroinflammation via microglia phenotype modulation after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):89. DOI: 10.1186/s12974-020-01761-0
81. Whitford W, Guterstam P. Exosome Manufacturing Status. *Future Med Chem.* Taylor & Francis; 2019;11(10):1225-36. DOI: 10.4155/fmc-2018-0417
82. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, Betts C, Lakhali S, Wood MJA. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol.* Nature Publishing Group; 2011;29(4):341-5. DOI: 10.1038/nbt.1807
83. Lv L-L, Wu W-J, Feng Y, Li Z-L, Tang T-T, Liu B-C. Therapeutic application of extracellular vesicles in kidney disease: promises and challenges. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):728-37. DOI: 10.1111/jcmm.13407

