



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA DMAE HÚMEDA BASADOS EN EXOSOMAS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Paula Escolano Picó

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/a: Gema Concepción Martínez Navarrete

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Anatomía y fisiología del sistema visual	6
1.2 DMAE concepto y epidemiología	7
1.3 Fisiopatología.....	8
1.4 Tipos de degeneración macular asociada a la edad	9
1.4.1 DMAE seca o atrófica	10
1.4.2 DMAE húmeda o neovascular	11
1.5 Limitaciones de las terapias actuales.....	12
1.5.1 Agentes anti-VEGF	13
1.6 Innovación terapéutica mediante exosomas.....	14
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo general	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3 MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
4 RESULTADOS	18
4.1 Fisiología de los exosomas: naturaleza y biogénesis	18
4.2 Funciones de los exosomas en condiciones normales y patológicas ..	19
4.2.1 Papel patológico de los exosomas	19
4.2.2 Papel fisiológico de los exosomas.....	21
4.3 Potencial de los exosomas como herramienta terapéutica y diana farmacológica.....	23
4.3.1 Exosomas como biomarcadores.....	24
4.3.2 Ingeniería de exosomas: Sistemas de liberación dirigida	25
4.3.3 Potencial terapéutico intrínseco: Terapias regenerativas, antifibróticas e inmunomoduladoras	27
5. DISCUSIÓN.....	36
5.1 Ventajas mecánicas y biofísicas de los exosomas frente a los tratamientos convencionales	36
5.2 Abordaje multimodal exosómico	37
5.3 Modulación del microambiente: inflamación y fibrosis subretiniana....	37

5.4	Proyección a futuro y aplicaciones en otras patologías	38
6.	CONCLUSIÓN.....	39
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	40
8.	ANEXO: GLOSARIO DE ABREVIATURAS	44



RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular o húmeda, aunque representa solo el 10-15% de los casos, es la principal causa de ceguera irreversible en personas mayores de 50 años en países desarrollados. Se caracteriza por el crecimiento anormal de nuevos vasos sanguíneos en la coroides que rompen la membrana de Bruch, provocando edema, hemorragias y fibrosis subretiniana. Las terapias actuales basadas en inyecciones intravítreas periódicas de agentes anti-VEGF logran frenar la progresión inicial, pero presentan limitaciones graves a largo plazo debido a la baja penetración tisular, la necesidad de reinyecciones frecuentes y el desarrollo de fibrosis irreversible. El objetivo de este trabajo es evaluar el potencial de los exosomas como una herramienta terapéutica innovadora y multimodal para el abordaje de esta patología. Los resultados indican que, en condiciones de hipoxia, el epitelio pigmentario de la retina altera la carga de sus exosomas nativos, promoviendo la inflamación y la degradación de la matriz extracelular. No obstante, mediante bioingeniería molecular es posible reprogramar su contenido o modificar su superficie mediante péptidos RGD o el aptámero AS1411 para conseguir un direccionamiento selectivo hacia los neovasos. Asimismo, se ha demostrado que los exosomas con microARNs específicos, modificados o no, logran inhibir vías proangiogénicas (VEGFA, ANGPT2), restaurar proteínas de unión estrecha (ZO-1, ocludina) y mitigar la fibrosis mediante el silenciamiento del gen HOXC6. En conclusión, los exosomas representan un cambio de paradigma frente a la monoterapia tradicional gracias a su nula inmunogenicidad, prolongada retención vítreo y capacidad de transporte multimodal, consolidándose como una de las estrategias más prometedoras y disruptivas en el tratamiento regenerativo de la DMAE neovascular.

Palabras clave: Degeneración macular asociada a la edad húmeda, Neovascularización coroidea, Exosomas, MicroARN, Sistemas de liberación de fármacos, Células madre mesenquimales.

ABSTRACT

Neovascular or wet age-related macular degeneration (nAMD or wAMD), although accounting for only 10-15% of cases, is the leading cause of irreversible blindness in people over 50 years of age in developed countries. It is characterized by the abnormal growth of new blood vessels in the choroid that disrupt Bruch's membrane, causing edema, hemorrhages, and subretinal fibrosis. Current therapies based on periodic intravitreal injections of anti-VEGF agents succeed in halting initial progression, but present severe long-term limitations due to low tissue penetration, the need for frequent reinjections, and the development of irreversible fibrosis. The objective of this study is to evaluate the potential of exosomes as an innovative and multimodal therapeutic tool for the management of this pathology. Results indicate that, under hypoxic conditions, the retinal pigment epithelium alters the cargo of its native exosomes,

promoting inflammation and extracellular matrix degradation. Nevertheless, through molecular bioengineering, it is possible to reprogram their content or modify their surface using RGD peptides or the AS1411 aptamer to achieve selective targeting toward neovessels. Furthermore, it has been demonstrated that exosomes carrying specific microRNAs, whether modified or not, succeed in inhibiting pro-angiogenic pathways (VEGFA, ANGTP2), restoring tight junction proteins (ZO-1, occluding), and mitigating fibrosis by silencing the HOXC6 gene. In conclusion, exosomes represent a paradigm shift over traditional monotherapy due to their lack of immunogenicity, prolonged vitreous retention, and multimodal transport capability, consolidating themselves as one of the most promising and disruptive strategies in the regenerative treatment of neovascular AMD.

Keywords: Wet age-related macular degeneration, Choroidal neovascularization, Exosomes, MicroRNA, Drug delivery systems, Mesenchymal stem cells.



1. INTRODUCCIÓN

1.1 Anatomía y fisiología del sistema visual

El globo ocular está compuesto por tres capas. Ordenadas desde afuera hacia adentro, son: la capa externa (fibrosa), constituida por la esclerótica y la córnea. La capa media (vascular), formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. Y por último, la capa interna (retiniana o nerviosa), que comprende la retina.

La retina se extiende en la superficie interna posterior del globo ocular, situada entre la coroides y el cuerpo vítreo. En su parte más interna se disponen las células ganglionares, cuyas prolongaciones atraviesan las capas más externas del globo ocular (retina, coroides y esclerótica) hasta formar un cordón, el nervio óptico, que actúa como sistema de conducción del sistema visual (Figura 1A). La retina, que constituye el órgano receptor de las impresiones luminosas del sistema visual, se divide en dos partes: la porción óptica y la porción ciega (1).

La porción óptica es la parte fotosensible, responsable de la percepción de la luz. Esta se extiende desde el nervio óptico hasta el borde posterior del cuerpo ciliar, comprendida entre la coroides y el cuerpo vítreo (Figura 1B). En ella se distinguen dos regiones importantes: el disco óptico y la mácula lútea. El disco óptico, se conoce como el punto ciego de la retina, es el área donde llegan los vasos centrales de la retina y convergen las fibras nerviosas que el nervio óptico. La mácula lútea, localizada en el polo posterior del globo ocular, se reconoce como una pequeña depresión central denominada fovea, que representa la zona de mayor agudeza visual(2).

La porción ciega es la parte no fotosensible de la retina. Se sitúa por delante de la porción óptica, a partir de la ora serrata continúa hacia el cuerpo ciliar y el iris donde forma las porciones ciliar e iridiana de la retina (Figura 1B). Sus funciones son recubrir el cuerpo ciliar y tapizar la cara posterior del iris, respectivamente. Ambas porciones están formadas por un epitelio bicelular pigmentado que no posee fotorreceptores, por lo que es insensible a la luz(2).

Desde el punto de vista histológico, la retina consta de dos capas íntimamente unidas. Una capa pigmentaria externa (epitelio pigmentario de la retina), que absorbe la luz y nutre a los fotorreceptores. Y una capa nerviosa interna, formada por fotorreceptores (bastones y conos), interneuronas y células ganglionares, responsables de la transducción y transmisión del estímulo visual (Figura 1C)(2).

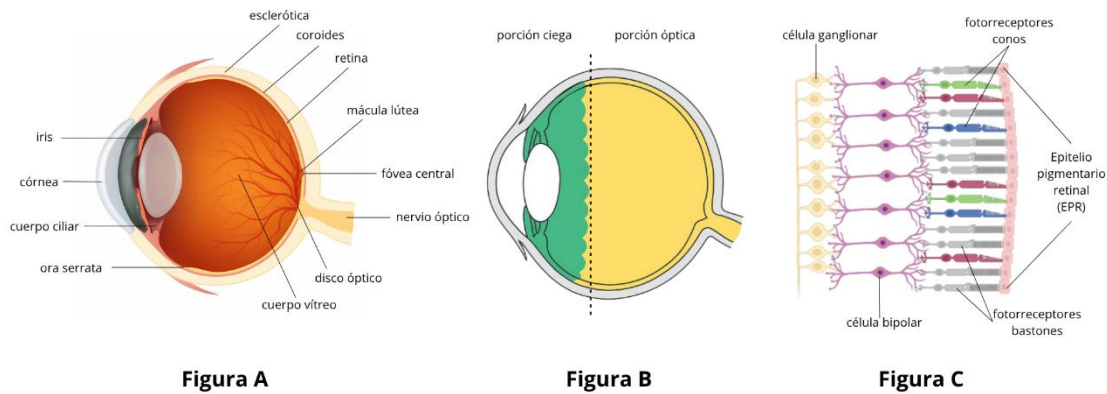


Figura 1. Anatomía del ojo y estructuras celulares de la retina. (A) Anatomía general del ojo humano. (B) Distribución de las porciones ciega y óptica del sistema visual. (C) Estructura celular de la retina desde la parte que alcanza antes la luz, las células ganglionares, hasta el epitelio pigmentario retinal. **Fuente:** Creación propia adaptada de Schünke et al. (2), mediante uso de IA (Figuras A y B) y BioRender (Figura C).

1.2 DMAE concepto y epidemiología

En los países desarrollados existe un aumento de la esperanza de vida debido a la transición epidemiológica, que se conoce como el cambio en los patrones de enfermedad y en las causas de muerte, se pasa de una mortalidad elevada por epidemias infecciosas a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas (3). Este aumento en la esperanza de vida conlleva un crecimiento de la población de más de 60 años, que se ve reflejado en la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas como es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (4). La DMAE comparte mecanismos patológicos con otras enfermedades crónicas asociadas a la edad como son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, patologías cardiovasculares, entre otras (5).

La DMAE es una enfermedad multifactorial y neurodegenerativa de inicio tardío, que afecta principalmente a la región macular de la retina, provocando un deterioro gradual de la visión central, la población afectada son las personas mayores de 50-60 años. Es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial (5,6). En España la prevalencia de la forma temprana de la DMAE es del 15% en población de entre 65 y 74 años, del 25% en personas de 75 a 84 años y del 30% en personas mayores de 85 años. Se observa un crecimiento exponencial de la prevalencia de enfermedad en poblaciones de mayor edad. Se calcula que hay unas 700.000 personas con DMAE en España, siendo estas un 1,5 % de la población general de España (7).

1.3 Fisiopatología

La fisiopatología de la DMAE es compleja y está influida por la interacción entre factores genéticos, ambientales y metabólicos, que derivan en alteraciones del complejo fotorreceptores-EPR-membrana de Bruch-coroides. Estas estructuras constituyen un sistema interdependiente, esencial para el mantenimiento de la homeostasis retiniana y el correcto funcionamiento de los fotorreceptores (5,8).

El epitelio pigmentario de la retina (EPR) desempeña un papel central en la fisiopatología de la DMAE. Esta monocapa de células situada entre los fotorreceptores retinianos y la membrana de Bruch cumple funciones cruciales en el mantenimiento de la estructura y las funciones normales de la retina, como la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores; la función barrera; el transporte de nutrientes, iones y agua entre la coroides y los fotorreceptores; la resistencia al estrés oxidativo; el mantenimiento del ciclo visual; y la producción de diversos factores importantes como factores de crecimiento, citocinas y proteínas estructurales, esenciales para el sistema citoesquelético, el aporte de nutrientes, la protección neuronal y la angiogénesis (9). Con el envejecimiento, las facultades del EPR van disminuyendo y estas funciones se ven comprometidas, lo que supone uno de los signos iniciales del desarrollo de la DMAE, pues el evento crítico de la enfermedad es la disfunción y degeneración del EPR (5,8)

Uno de los procesos clave en la fisiopatología temprana de la enfermedad es la acumulación de productos de desecho metabólico derivados principalmente de la digestión incompleta de los segmentos externos de los fotorreceptores. Se han realizado estudios que muestran un aumento de alrededor del 18% en la acumulación de lipofuscina en el citoplasma del EPR desde la primera década de vida hasta los 80 años. Con el paso del tiempo, la capacidad degradativa de los lisosomas del EPR disminuye, lo que conduce a esta acumulación de lipofuscina y/u otros compuestos como la N-reiniliden-N-retiniletanolamina (A2E). Estos productos pueden causar efectos citotóxicos sobre las células del EPR al inducir daño oxidativo, disfunción lisosomal y alteraciones en la homeostasis celular(5).

Simultáneamente, se produce una acumulación progresiva de depósitos extracelulares entre el EPR y la membrana de Bruch. Estos depósitos se componen de lípidos, proteínas, restos celulares derivados del EPR y diversos factores que se relacionan con la inflamación, como factores de complemento e inmunoglobulinas(10). La presencia de estos depósitos altera la membrana de Bruch, reduciendo su capacidad para facilitar el intercambio de nutrientes, oxígeno y productos de desecho entre la retina y la coroides. Como consecuencia, se genera un entorno metabólicamente desfavorable que favorece el deterioro de las células del EPR y de los fotorreceptores(5).

Otro mecanismo fundamental implicado en la patología de la DMAE es el estrés oxidativo. La retina es particularmente susceptible al daño oxidativo debido a su

elevada tasa metabólica, el alto consumo de oxígeno, la abundancia de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas de los fotorreceptores y la exposición constante a la luz (8). Estas condiciones favorecen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden provocar daño en lípidos, proteínas y ADN celular. Cuando los sistemas antioxidantes celulares no son capaces de neutralizar adecuadamente estas especies reactivas, se produce un desequilibrio redox que contribuye a la degeneración del EPR y de las estructuras retinianas más próximas (5,8).

La inflamación crónica de bajo grado inducida a partir del estrés oxidativo también desempeña un papel importante en el desarrollo de la DMAE. Diversos estudios han demostrado la implicación del sistema inmunitario innato, particularmente a través de la activación del sistema de complemento (10). Se ha observado la presencia de componentes del complemento y proteínas inflamatorias en los depósitos extracelulares asociados a la enfermedad. La activación persistente de estas vías inflamatorias contribuye a la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios que favorecen la disfunción celular, la alteración de la barrera hematorretiniana y el daño progresivo del tejido retiniano (5,10).

Además, la membrana de Bruch experimenta cambios estructurales asociados al envejecimiento que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Con el paso del tiempo, esta membrana sufre un engrosamiento progresivo debido a la acumulación de lípidos, proteínas y desechos del EPR, así como modificaciones en su matriz extracelular. Estos cambios reducen su permeabilidad y afectan negativamente al flujo coriocapilar. Como resultado, los fotorreceptores reciben un aporte reducido de oxígeno y nutrientes, mientras que los productos de desecho metabólico se eliminan con mayor dificultad (5).

Finalmente, todos estos procesos: disfunción del EPR, acumulación de depósitos extracelulares, estrés oxidativo, inflamación crónica y alteraciones en la membrana de Bruch, conducen a un deterioro progresivo del ecosistema retiniano. Este entorno patológico favorece la degeneración de los fotorreceptores, especialmente de los conos responsables de la visión central y de alta resolución, debido a que se encuentra mayor concentración en la región macular (5). La pérdida progresiva de estas células sensoriales se traduce clínicamente en una disminución de la agudeza visual y en la aparición de las manifestaciones características de la degeneración macular asociada a la edad (7).

1.4 Tipos de degeneración macular asociada a la edad

Desde el punto de vista clínico y patológico, la enfermedad puede clasificarse en dos formas principales: DMAE seca o atrófica y DMAE húmeda o neovascular. Ambas comparten mecanismos fisiopatológicos iniciales relacionados con la disfunción del complejo fotorreceptor/EPR/membrana de Bruch/coriocapilar,

pero difieren en su evolución clínica, gravedad y mecanismos patogénicos predominantes(5,8,10).

1.4.1 DMAE seca o atrófica

La DMAE seca, también denominada atrófica o no neovascular representa aproximadamente entre el 85% y el 90% de los casos de degeneración macular asociada a la edad (7,10). Se caracteriza por un curso clínico generalmente lento y progresivo, en el que las alteraciones estructurales afectan principalmente al EPR, los fotorreceptores y la membrana de Bruch (5,8).

Una de las manifestaciones características de esta forma de la enfermedad es la presencia de drusas (Figura 2B). Estas estructuras están formadas por una mezcla compleja de lípidos, proteínas, productos derivados del metabolismo celular y componentes del sistema del complemento, su presencia se ve reflejada en la presencia de procesos de inflamación crónica y disfunción del EPR (5,8). Las drusas constituyen un marcador temprano de la enfermedad y se han asociado con el riesgo de progresión hacia estadios más avanzados (10).

La degeneración macular se puede clasificar siguiendo el sistema de la Iniciativa Beckman para la Investigación Macular. Este se basa en imágenes de fondo de ojo a color, drusas y parámetros de pigmentación, dividiendo la patología en tres estadios. El envejecimiento normal conlleva la presencia de drusas pequeñas ($\leq 63 \mu\text{m}$ de diámetro) sin anomalías pigmentarias. La “DMAE temprana” está caracterizada por la presencia de drusas medianas (>63 y $\leq 125 \mu\text{m}$), pero sin anomalías pigmentarias. A diferencia de la “DMAE intermedia” que se caracteriza de drusas grandes ($>125 \mu\text{m}$) en combinación con anomalías hiper o hipopigmentarias. Por último, las “DMAE tardías” se diferencian entre neovascular y/o atrofia geográfica (5). La acumulación de drusas en un individuo se asocia a un mayor riesgo de desarrollar formas avanzadas de DMAE (10).

En estadios avanzados de la DMAE seca puede desarrollarse atrofia geográfica, considerada la manifestación más severa de esta forma de la enfermedad. La atrofia geográfica se caracteriza por áreas bien delimitadas de pérdida del epitelio pigmentario de la retina, degeneración de los fotorreceptores y adelgazamiento de la retina neurosensorial, lo que produce una pérdida progresiva de la visión central (5,8). Este proceso suele evolucionar lentamente a lo largo de años, aunque puede provocar una reducción significativa de la agudeza visual cuando afecta a la región macular central.

Los pacientes con DMAE seca pueden experimentar síntomas iniciales como dificultad para la visión en condiciones de baja iluminación, reducción progresiva de la sensibilidad al contraste o aparición de áreas borrosas en la visión central (7). Sin embargo, la progresión de la pérdida visual suele ser más lenta que en la forma neovascular de la enfermedad (11).

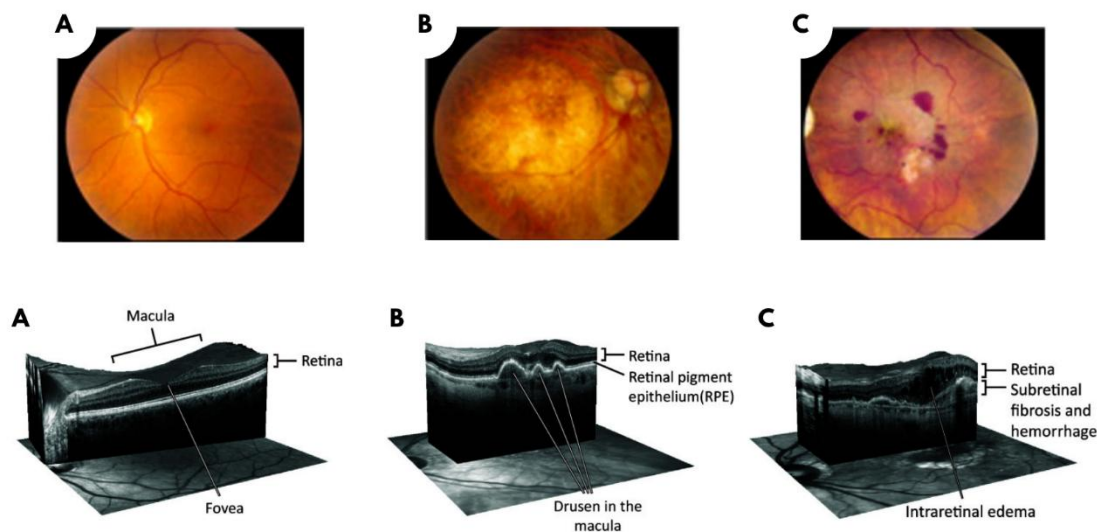


Figura 2. Caracterización mediante imagen de fondo de ojo y OCT de la retina sana y subtipos de DMAE. La fila superior muestra imágenes de fondo de ojo (retinografía) y la hilera inferior sus correspondientes reconstrucciones tridimensionales por tomografía de coherencia óptica (OCT). **(A) Retina sana:** se observa una arquitectura macular normal con la depresión foveal preservada. **(B) DMAE atrófica:** presencia de drusas (depósitos amarillentos extracelulares) que provocan elevaciones e irregularidades en el EPR. **(C) DMAE neovascular:** presencia de edema intrarretiniano, hemorragias subretinianas visibles en la retinografía, fibrosis, lo que conlleva una desestructuración severa de las capas retinianas. **Fuente:** Imagen adaptada de Ambati et al. (8) y Kauppinen et al. (10).

1.4.2 DMAE húmeda o neovascular

La DMAE húmeda, también denominada forma neovascular o exudativa, representa aproximadamente el 10-15% de los casos de DMAE, pero es responsable de la mayoría de los casos de pérdida visual grave asociados a esta patología (8,10). Esta forma se caracteriza por el desarrollo de la neovascularización coroidea (NVC), un proceso patológico en el que se forman nuevos vasos sanguíneos inmaduros que crecen desde la coroides a través de la membrana de Bruch hacia la retina externa (Figura 2C) (8). Estos nuevos vasos sanguíneos de estructura inmadura y de elevada permeabilidad, favorecen la exudación de líquido, desprendimiento del EPR y tejido fibroso retinal. Como consecuencia, se produce una acumulación de líquido subretiniano o intrarretiniano, así como la aparición de hemorragias y exudados lipídicos que alteran la arquitectura normal de la retina (5,8).

El desarrollo de la NVC está estrechamente relacionado con la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Diversos estímulos patológicos como el estrés oxidativo, la hipoxia tisular y la inflamación crónica, estimulan la producción de VEGF por parte de células del EPR y otras células del entorno retiniano. Este factor promueve la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales, favoreciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos inmaduros (9).

Desde el punto de vista clínico, la DMAE húmeda se caracteriza por un daño severo que rápidamente progresa a pérdida de visión a nivel central. Entre los síntomas más comunes destaca la visión ondulada de líneas rectas, además de la presencia de un punto ciego pequeño (7). En fases avanzadas, la persistencia de la neovascularización y la exudación de líquido puede conducir a la formación de membranas fibrovasculares y tejido cicatricial subretiniano, lo que provoca daño irreversible de los fotorreceptores (5).

En la actualidad, el tratamiento estándar de la DMAE húmeda se basa principalmente en terapias dirigidas contra el VEGF administradas mediante inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos o anti-VEGF, como ranibizumab, aflibercept o bevacizumab. Estas terapias han supuesto un avance significativo en el manejo de la enfermedad al permitir estabilizar o mejorar la agudeza visual en un elevado porcentaje de pacientes. No obstante, presentan ciertas limitaciones, como la necesidad de administraciones repetidas, la variabilidad en la respuesta terapéutica entre pacientes y la persistencia de la actividad neovascular en algunos casos(12).

Considerando que la DMAE húmeda es la forma responsable de la mayoría de los casos de pérdida visual severa asociados a esta enfermedad y presenta una fisiopatología estrechamente vinculada a procesos angiogénicos e inflamatorios (5), el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a modular estos mecanismos resulta de gran interés clínico. En los últimos años diversas investigaciones han explorado el potencial de nuevas terapias basadas en vesículas extracelulares, especialmente exosomas, capaces de modular la angiogénesis, la inflamación y la comunicación intercelular en el microambiente retiniano (13). Por este motivo, esta revisión se centrará específicamente en el estudio de nuevos tratamientos para la DMAE húmeda basados en exosomas, analizando su potencial como alternativa a las terapias anti-VEGF actualmente disponibles.

1.5 Limitaciones de las terapias actuales

En la actualidad las inyecciones intravítreas de agentes anti-VEGF son el tratamiento de elección para la DMAE neovascular (12). Estos agentes son un tipo de terapia biológica dirigida contra el factor de crecimiento endotelial vascular. Sin embargo, la supresión del VEGF no impide el daño progresivo de los fotorreceptores, el desarrollo de fibrosis, la atrofia, que culmina en una pérdida irreversible de agudeza visual (14).

En las condiciones normales de un ojo envejecido sin DMAE, la retina está protegida por un conjunto de proteínas que se encargan de inhibir la angiogénesis y mantener la homeostasis. Entre estos inhibidores endógenos destacan el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), uno de los agentes antiangiogénicos más potentes; la endostatina y angiostatina, las cuales tienen funciones muy similares, inhiben la proliferación de células endoteliales y el

crecimiento tumoral. Sin embargo, ojos envejecidos y con la patología presentan niveles significativamente bajos de estos inhibidores angiogénicos.

Esta situación se agrava en condiciones de hipoxia, el estímulo principal que activa al regulador transcripcional, el factor inducible por hipoxia (HIF-1). Una vez activado, HIF-1 induce la sobreexpresión de VEGF-A, el regulador principal de la actividad angiogénica, el cual puede unirse a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, pero ejerce su actividad patogénica a través del VEGFR-2, desencadenando la angiogénesis y la permeabilidad endotelial. Como medida de protección el organismo contiene el gen *FLT-1* que codifica el receptor VEGFR-1, el cual tiene mayor afinidad por el factor VEGF-A. El organismo produce una variante soluble, el sFLTt-1 que secuestra al VEGF-A circulante, impidiendo así que active el receptor VEGFR-2 (12).

1.5.1 Agentes anti-VEGF

El bevacizumab es un anticuerpo (AC) monoclonal IgG1 humanizado recombinante que bloquea todas las isoformas de VEGF-A (12). Su estructura se compone por fragmentos Fab y Fc, lo que permite mejor unión al VEGF que el ranibizumab(15).

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo (AC) recombinante humanizado dirigido a todas las isoformas de VEGF-A para bloquear todas las interacciones posibles con VEGFR. Estudios preclínicos sugieren que anticuerpos enteros pueden no penetrar la retina eficientemente, por ese motivo se desarrolló este fragmento de anticuerpo más pequeño. El ranibizumab tiene una estructura similar al bevacizumab, pero es 100 veces más afín al VEGF que el bevacizumab (15). Diferentes estudios comparativos de ambos fármacos demuestran la no inferioridad entre ellos, por lo tanto, ambos fármacos se establecen como opciones terapéuticas intercambiables (12,15).

El aflibercept es una proteína de fusión soluble compuesta por dominios de los receptores 1 y 2 del VEGF humano. Su función es capturar los factores angiogénicos circulantes (VEGF-A, VEGF-B y PlGF). Los estudios comparativos con bevacizumab demostraron su no inferioridad frente a la capacidad de mantener la visión en pacientes con DMAE neovascular (12,15).

El brolucizumab es un fragmento variable monoclonal de cadena simple anti-VEGF (12,15). Su característica más destacable es su configuración compacta, la cual permite una penetración tisular profunda, además de una eliminación rápida. También se realizaron ensayos clínicos comparativos que afirmaron la no inferioridad del brolucizumab frente al aflibercept en el mantenimiento de la agudeza visual (15).

Por último, el faricimab es el primer AC monoclonal biespecífico heterodimérico diseñado para uso intraocular. Actúa uniéndose sobre el VEGF-A y la angiopoyetina-2 (Ang-2) impidiendo su unión a sus receptores (12,15). La

captación de la Ang-2 es importante debido a su papel en situaciones patológicas, en las cuales contribuye a la inflamación y a la formación de nuevos vasos sanguíneos. El faricimab está estructurado para reducir su tiempo de vida media sistémica con el fin de evitar el potencial inflamatorio (15).

La eficacia clínica de los inhibidores del VEGF sufre una marcada diferencia entre la recuperación visual obtenida en los primeros años, en los que destaca principalmente el primer año, y el deterioro progresivo observado tras una década de seguimiento. Los estudios muestran que a pesar de que la agudeza visual mejore notablemente en el primer año de tratamiento, no es un resultado que se mantenga a la larga. Los tratamientos con inyecciones intravítreas siguiendo el protocolo TAE (Tratar y Extender) fueron los que mejores resultados demostraron. En ellos se reducía la variabilidad en el grosor macular central, que es el indicador directo de la acumulación de líquido subretinal. Sin embargo, este control del grosor macular no impide que, con el paso de los años, aparezcan procesos irreversibles como la fibrosis subretiniana y la atrofia geográfica, los cuales tienen relación directa con la neovascularización persistente y la frecuencia y las altas concentraciones de fármacos de las inyecciones, respectivamente. Por otro lado, la exigencia de visitas y pinchazos frecuentes deriva en altas tasas de abandono que, aunque en algunos casos se puede deber a la alta mortalidad de la población de estudio, también afecta a la eficacia del tratamiento. Estas limitaciones manifiestan la necesidad de investigar alternativas terapéuticas cuyo mecanismo no se base simplemente en la inhibición de los factores angiogénicos (16).

1.6 Innovación terapéutica mediante exosomas

Debido a las deficiencias en la monoterapia mediante anti-VEGF ha surgido la necesidad de buscar alternativas terapéuticas para el tratamiento de la DMAE neovascular (17). En los últimos años los exosomas han emergido como una herramienta innovadora y prometedora en la medicina regenerativa, ofreciendo un enfoque terapéutico multimodal. Esta idea surge del enfoque en las habilidades pluripotentes de las células madre mesenquimales (CMM), que van desde la autorrenovación hasta sus altas capacidades proliferativas. Se ha descubierto que su eficacia terapéutica está directamente ligada a la liberación de exosomas que modulan el microambiente y activan células madre endógenas específicas de tejido. Son fundamentales en la comunicación intercelular, en la supervivencia celular, la proliferación y la reparación de tejidos (18).

Los exosomas son vesículas extracelulares de 30 a 150 nm, que contienen diversas sustancias biológicamente activas, así como proteínas, lípidos, material genético, ARN mensajero y microARN (miARN), y metabolitos que reflejan la firma única de las células procedentes (13,18). En condiciones fisiológicas, los exosomas influyen en funciones fisiológicas de las células, comunicación célula a célula y expresión génica mediante la liberación de moléculas de señalización

intercelular; y mecanismos de fusión, endocitosis y fusión de membrana (18). Por otro lado, en situaciones patológicas, su contenido y función pueden alterarse, contribuyendo a la progresión de la enfermedad (13).

Los exosomas procedentes de CMM tienen un papel importante en las enfermedades relacionadas con la edad. Algunas de sus funciones están dirigidas a mitigar procesos patológicos. Entre sus mecanismos de acción se incluyen efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, promoción de migración y proliferación celular, supresión del estrés oxidativo y remodelación del microambiente envejecido. Mediante estos mecanismos regulan la polarización de células T y macrófagos, e inhiben respuestas proinflamatorias; promueven la síntesis de proteínas, el crecimiento y la proliferación celulares; reducen ROS y previenen el daño oxidativo; y modulan la expresión de factores inflamatorios y antiinflamatorios, respectivamente (18).

De este modo, los exosomas no solo actúan como vehículos pasivos de eliminación celular, sino como verdaderos reguladores del microambiente retiniano, capaces de influir en la progresión de la enfermedad. Esta doble naturaleza, participación en la fisiopatología y potencial capacidad moduladora, ha despertado un gran interés en su estudio como herramientas diagnósticas y terapéuticas. En consecuencia, la comprensión del papel de los exosomas en la DMAE permite no solo profundizar en los mecanismos moleculares implicados en su desarrollo, sino también plantear nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a modificar la comunicación intercelular patológica, especialmente en aquellas formas de la enfermedad caracterizadas por inflamación y neovascularización (13).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

El objetivo principal consiste en evaluar el potencial terapéutico de los exosomas como herramienta innovadora en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn), mediante una revisión bibliográfica de literatura científica actual para determinar su viabilidad frente a los tratamientos convencionales.

2.2 Objetivos específicos

Con el fin de estudiar el potencial de los exosomas en tratamientos para la DMAE neovascular, se deben alcanzar una serie de objetivos específicos, siendo estos los siguientes:

- Describir la fisiología y capacidades de los exosomas como agentes moduladores de las funciones celulares.
- Examinar los mecanismos de acción moleculares que puedan suponer una opción terapéutica contra la angiogénesis y la inflamación retinal.
- Recopilar y analizar datos de estudios realizados con exosomas como tratamiento o medio terapéutico.
- Comparar los resultados de los estudios recientes sobre el uso de exosomas frente a la monoterapia anti-VEGF.
- Discutir las ventajas y posible empleo futuro de esta innovadora terapia.

3 MATERIALES Y MÉTODOS

Este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado a partir de una revisión bibliográfica, utilizando las bases de datos MEDLINE de PubMed y Scopus para realizar la búsqueda. En el buscador de PubMed con el fin de encontrar información específica se ha dado uso de descriptores específicos, es decir, terminología MESH referente a palabras clave relacionadas directamente con el tema y que se puedan encontrar entre los títulos o las palabras clave de los artículos científicos de interés. Los MESH utilizados han sido: “wet macular degeneration”, “Choroidal Neovascularization” y “exosomes”, con los operadores booleanos “AND” y “OR”. La ecuación de búsqueda utilizada es la siguiente:

((“Wet Macular Degeneration”[MeSH Terms] OR “Choroidal Neovascularization”[MeSH Terms]) AND “Exosomes”[MeSH Terms])

La selección de artículos se ha realizado en función del título, resumen y relación con el tema.

Los criterios de inclusión que se adoptaron fueron:

- Disponibilidad al texto completo.
- Escritos en inglés y/o en español.

Los criterios de exclusión que se eligieron fueron:

- Artículos sin relación con el tema a tratar.
- Artículos no disponibles en acceso directo o a través del acceso personalizado de la universidad.
- Repetición de artículos en las diferentes bases de datos.

En la búsqueda en MEDLINE de PubMed se obtuvieron 13 resultados. La lista se redujo a 11 artículos al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Por otro lado, en la búsqueda en Scopus, la base de datos de Elsevier se obtuvieron 19 resultados, de los cuales quedaron 13 al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. La lista definitiva de artículos seleccionados es la siguiente:

AUTORES	AÑO	TÍTULO
Pollalis D, Kim D, Nair GKG, Kang C, Nanda AV, Lee SY.	2022	Intraocular RGD-Engineered Exosomes and Active Targeting of Choroidal Neovascularization (CNV)
Zhang M, Lu X, Luo L, Dou J, Zhang J, Li G, Zhao L, Sun F.	2024	Targeting glutamine synthetase with AS1411-modified exosome-liposome hybrid nanoparticles for inhibition of choroidal neovascularization
Klingeborn M, Dismuke WM, Bowes Rickman C, Stamer WD.	2017	Roles of exosomes in the normal and diseased eye
Yang JY, Kim Y, An S, Han JW, Choi JS, Park TK.	2025	Retinal Organoid-Derived Exosomes Reduce CNV Lesion and Restore RPE Integrity in Mouse Laser-Induced Choroidal Neovascularization (CNV) Model
Zhang HY, Zhang QY, Liu Q, Feng SG, Ma Y, Wang FS, Zhu Y, Yao J, Yan B.	2025	Exosome-Loading miR-205: a two-pronged approach to ocular neovascularization therapy
Tong Y, Zhou YL, Wang YX, Zhao PQ, Wang ZY.	2016	Retinal pigment epithelium cell-derived exosomes: Possible relevance to CNV in wet-age related macular degeneration
Kong L, Han X, Qi S, Li D, Zhang J, Zhang L, Zhang S, Jiang Q, Yan B, Zhao C.	2026	MSC-Derived Exosomal Inc-AGT-3: A Novel Anti-Angiogenic Target in Age-Related Macular Degeneration Through p53 Signaling Pathway
Hajrasouliha AR, Jiang G, Lu Q, Lu H, Kaplan HJ, Zhang HG, Shao H.	2013	Exosomes from retinal astrocytes contain antiangiogenic components that inhibit laser-induced choroidal neovascularization
Pan T, Wu Y, Zhang X, Wang J, Wang X, Gu Q, Xu C, Fan Y, Li X, Xie P, Liu Q, Hu Z.	2023	Lens epithelial cell-derived exosome inhibits angiogenesis in ocular pathological neovascularization through its delivery of miR-146a-5p
Wu Y, Wang J, Pan T, Lei J, Fan Y, Wang J, Xu C, Gu Q, Wang X, Xiao T, Liu Q, Xie P, Hu Z.	2024	Human lens epithelial-secreted exosomes attenuate ocular angiogenesis via inhibiting microglial activation
Kang GY, Bang JY, Choi AJ, Yoon J, Lee WC, Choi S, Yoon S, Kim HC, Baek JH, Park HS, Lim HJ, Chung H.	2014	Exosomal proteins in the aqueous humor as novel biomarkers in patients with neovascular age-related macular degeneration
Li, D., Zhang, J., Liu, Z., Gong, Y., Zheng, Z.	2021	Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-27b attenuates subretinal fibrosis via suppressing epithelial-mesenchymal transition by targeting HOXC6
Guang-Hui He, Wei Zhang, Ying-Xue Ma, Jing Yang, Li Chen, Jian Song, Song Chen	2018	Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate blue light stimulation in retinal pigment epithelium cells and retinal laser injury by VEGF-dependent mechanism

4 RESULTADOS

La DMAE neovascular a pesar de presentarse en menor proporción es la forma más agresiva de la degeneración macular. Se caracteriza por la invasión y penetración de la NVC en la membrana de Bruch, lo cual deriva en extravasación vascular, hemorragia, fibrosis y finalmente deterioro de la visión (19). Actualmente no existe una cura definitiva, sin embargo, sí que existe un tratamiento el cual se basa en inyecciones cargadas de anticuerpos monoclonales modificados para impedir la unión del VEGF a sus receptores, que es el principal mecanismo responsable de la angiogénesis. Como se ha visto previamente este tratamiento no es clínicamente eficaz a largo plazo lo que incita la necesidad de estudiar una nueva perspectiva terapéutica. El presente trabajo tiene como objetivo analizar el uso de exosomas para dirigirse a las causas subyacentes de la NVC.

4.1 Fisiología de los exosomas: naturaleza y biogénesis

Los exosomas se definen como una subpoblación específica de vesículas extracelulares (VE) de origen endosómico, cuyo diámetro oscila entre 30 y 150 nanómetros (20). A nivel estructural, estas vesículas están delimitadas por una bicapa lipídica que no solo protege su contenido de la degradación enzimática en el medio extracelular, sino que también les confiere una densidad de flotación única (20,21). La biogénesis de los exosomas es un proceso intracelular complejo y altamente regulado que comienza en el compartimento endosómico. El proceso se inicia con la endocitosis de material extracelular que da lugar a endosomas tempranos, que a medida que maduran hacia endosomas tardíos, experimentan gemaciones de su propia membrana hacia el lumen. Estas invaginaciones generan vesículas intraluminales (ILVs), transformando al endosoma tardío en un cuerpo multivesicular (MVB) o endosoma multivesicular (MVE) (20). La selección del contenido que se incorpora a estas vesículas, que incluye proteínas, lípidos y material genético, está mediada principalmente por el complejo de clasificación endosómica requerido para el transporte (ESCRT) (20,21).

El destino final de los cuerpos multivesiculares (MVB) se divide en dos vías, en la mayoría de los casos se fusionan con lisosomas para la degradación de su contenido o, por el contrario, en el menor de los casos se desplazan hacia la membrana celular. Estos últimos son los MVB que transportan proteínas de membrana asociadas a lisosomas LAMP1 y LAMP2, la tetraspanina CD63, además de otras moléculas, que al alcanzar la membrana plasmática se fusionan con ella y liberan su contenido al espacio extracelular (20). Una vez liberados estas vesículas intraluminales pasan a llamarse exosomas, que actúan como vehículos de transporte de una carga biológica heterogénea, que abarca desde proteínas transmembrana y citosólicas, fragmentos de ADN, hasta diversos tipos

de ARN: ARNm, ARN ribosómico pequeño (ARNr), ARNt fragmentado, ARN estructural y microARN (Figura 3) (21).

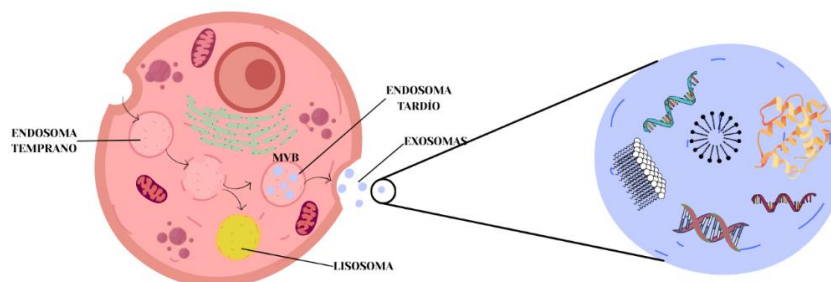


Figura 3. Biogénesis y carga exosomal. Representación del proceso de formación de los exosomas mediante invaginación de la membrana del endosoma tardío para formar los cuerpos multivesiculares (MVB). El detalle ampliado muestra un ejemplo de un exosoma y la diversidad de su carga biológica, que incluye proteínas, lípidos y diferentes tipos de ácidos nucleicos (ADN, ARNm, microARNs). **Fuente:** Elaboración propia basada en Tong et al. (21).

4.2 Funciones de los exosomas en condiciones normales y patológicas

En el sistema visual sano, los exosomas desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, estableciendo una red de comunicación paracrina que conecta las distintas capas de la retina con su microambiente circundante. En este equilibrio, la membrana de Bruch actúa como mediador principal del transporte de oxígeno, electrolitos, nutrientes y citocinas destinados al EPR y los fotorreceptores, desde la capa coriocapilar, así como el flujo de desechos hacia la coriocapilar. Los exosomas liberados por el EPR tienen una función dual: por un lado, actúan como vehículos de señalización intercelular y, por otro lado, sirven como una vía de eliminación de desechos celulares(20).

4.2.1 Papel patológico de los exosomas

Sin embargo, en las primeras etapas de la DMAE, la patogénesis se caracteriza por un engrosamiento de la membrana de Bruch debido a la acumulación de lípidos y proteínas. Este cambio estructural interfiere con el flujo de fluidos, además de con la salida de los exosomas del EPR a través de dicha membrana. La obstrucción del paso de estas vesículas genera un estado de estrés metabólico en el EPR, lo que desencadena una respuesta compensatoria consistente en un aumento de la liberación de exosomas. Se cree que este exceso de vesículas, al no poder atravesar la membrana de Bruch, contribuye directamente a la formación de depósitos sub-EPR conocidos como drusas (Figura 4). El hecho de que proteínas características de los exosomas se hayan identificado como componentes mayoritarios de las drusas refuerza la hipótesis de que el origen del contenido de las drusas es parcialmente exosomal (20).

La progresión de la DMAE neovascular está mediada por la respuesta de las células del EPR a la hipoxia y al estrés oxidativo (21). Bajo condiciones de estrés

oxidativo, el EPR secreta exosomas enriquecidos con metaloproteinasas, específicamente la ADAM10, una enzima implicada en la remodelación de la matriz extracelular (MEC). La presencia de estas proteasas en el espacio subretiniano puede degradar la integridad de la membrana de Bruch y de la matriz extracelular (MEC), facilitando la ruptura de barreras físicas y favoreciendo la NVC. También, se ha observado que los exosomas derivados de un EPR estresado presentan cambios en sus fosfoproteínas de señalización y se encuentran recubiertos por componentes del sistema del complemento, como el complejo de ataque a la membrana C5b-9, lo que sugiere que estas vesículas actúan como focos de activación inflamatoria en el medio extracelular.

Los exosomas liberados por las células estresadas del EPR no solo causan remodelación de la MEC, degradación y deposición en la membrana de Bruch, migración de moléculas y células proinflamatorias, sino que también alteran la integridad de la barrera hematorretiniana. Se ha observado que los exosomas liberados por células afectadas, están cargados de microARNs que inducen una regulación negativa sobre la expresión de proteínas asociadas a la unión estrecha (*tight junctions*), concretamente la proteína zónula oclusiva 1 (ZO-1) (20). La degradación, y por tanto, la menor distribución de proteínas ZO-1 incrementa la permeabilidad vascular y facilita la ruptura de la monocapa del EPR, que separa la retina de la circulación coroidea. Esta pérdida de cohesión intercelular es clave para que los nuevos vasos anómalos puedan infiltrarse hacia el espacio subretiniano exacerbando el edema y la pérdida de visión característica de la enfermedad (Figura 4) (20,21).

Así mismo, los exosomas liberados por el EPR en condiciones de hipoxia actúan como potentes mediadores proangiogénicos. Estos exosomas transportan una carga enriquecida con factores de crecimiento y microARN específicos que, al ser captados por las células endoteliales de la coriocapilar, promueven su proliferación, migración y la formación de nuevos vasos sanguíneos frágiles (21).

La combinación del estímulo proangiogénico en condiciones de hipoxia y la desestabilización de las uniones ZO-1 mediada por exosomas crea un entorno ideal para el desarrollo de la NVC (Figura 4). En conjunto, esta variedad de mecanismos sugiere que los exosomas no solo son indicadores del estrés celular, sino también componentes activos en el inicio y progresión hacia la DMAE neovascular, lo cual anima a considerar a estas vesículas como una diana terapéutica para restaurar la estabilidad estructural de la retina (20,21).

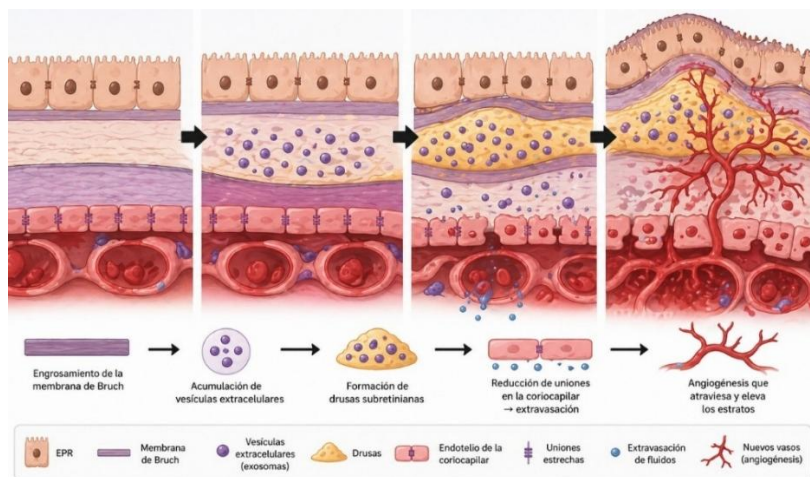


Figura 4. Mecanismo fisiopatológico de los exosomas en el avance de la DMAE. Diagrama esquemático que ilustra la progresión temporal de la DMAE. La figura destaca el papel crítico de la acumulación de vesículas extracelulares como un evento temprano y clave para el progreso. 1. Comienza con el engrosamiento de la membrana de Bruch, mediadora del complejo. 2. La acumulación local de exosomas derivados del EPR forma agregaciones, que acaban siendo drusas subretinianas. 3. El entorno proinflamatorio y de hipoxia induce la reducción de uniones estrechas en la coriocapilar, facilitando la extravasación de fluidos. 4. Finalmente, las vesículas extracelulares actúan precursores de la angiogénesis descontrolada. Los nuevos vasos atraviesan y elevan los estratos de la retina (NVC), resultando en deterioro irreversible de la agudeza visual. **Fuente:** elaboración propia mediante IA (ChatGPT).

4.2.2 Papel fisiológico de los exosomas

A diferencia del escenario patológico descrito, donde la hipoxia y el estrés oxidativo reprograman la carga exosomal hacia un fenotipo proangiogénico y proinflamatorio, en condiciones normales, estas vesículas actúan como reguladores fisiológicos esenciales para el mantenimiento de la homeostasis, garantizando así la supervivencia e integridad del complejo fotorreceptores-EPR-membrana de Bruch-coroides (20).

Se ha observado que los exosomas están presentes en casi todos los fluidos del cuerpo humano(21). Su relevancia en el mantenimiento de la salud ocular no se limita al espacio subretiniano, sino que su presencia en fluidos como el humor acuoso y el humor vítreo refleja el estado metabólico del ojo. Diferentes estudios han demostrado que los exosomas procedentes de células oculares sanas, principalmente del EPR y de la glía de Müller, contienen un perfil de carga molecular y proteica completamente opuesto al de los pacientes con NVC (22).

4.2.2.1 Mecanismos de inmunotolerancia y privilegio inmunitario

Una de las principales funciones fisiológicas de los exosomas es el mantenimiento de la inmunotolerancia regional. El ojo, destaca por ser un órgano con privilegio inmunitario, un estado que estas vesículas protegen activamente mediante el transporte de factores reguladores del complemento y moléculas

inmunomoduladoras, las cuales suprimen la activación perjudicial de células T y macrófagos. Este mecanismo de protección paracrina mantiene estable la homeostasis inmunitaria en la retina externa frente a pequeñas agresiones diarias, una capacidad que se pierde progresivamente con el desarrollo de la patología neovascular.

La capacidad de los exosomas para modular el sistema inmunitario es determinante para preservar la inmunotolerancia regional. Estas vesículas adaptan su comportamiento según el estado fisiológico o patológico del tejido con el objetivo de mantener un microambiente inmunosupresor. En condiciones homeostáticas, los exosomas secretados por el EPR inducen un cambio de fenotipo en los monocitos, orientándolos hacia un perfil no inflamatorio.

Por el contrario, ante un estímulo inflamatorio, los exosomas activan mecanismos multifactoriales para restaurar la homeostasis. La liberación de citocinas proinflamatorias actúa como una señal que incrementa la secreción de VE por parte del EPR. Los exosomas poseen la capacidad de inducir la muerte de los monocitos activos, reduciendo la respuesta inflamatoria local. Complementariamente, el EPR libera α B-cristalina asociada a exosomas, una proteína chaperona que ejerce una regulación negativa sobre la inmunidad innata y celular. No obstante, el mecanismo clave de la inmunomodulación se basa en la presencia del ligando de Fas (FasL) en la superficie de los exosomas secretados por el EPR y el endotelio vascular. El FasL exosomal interactúa con el receptor Fas de los linfocitos T, desencadenando su apoptosis (20).

4.2.2.2 Regulación del balance angiogénico

Profundizando en la estimulación o inhibición de la angiogénesis, la evidencia científica acumulada concluye que, en el ojo, los exosomas procedentes de diferentes células tienen papeles importantes en el equilibrio entre la antiangiogénesis y la proangiogénesis en el área (23). Los estudios se han centrado principalmente en las CMM, las células del EPR, las células del epitelio del cristalino y los astrocitos retinianos.

El empleo de células madre como terapia regenerativa ha experimentado un avance significativo tras años de intensa investigación. Aunque los mecanismos precisos de su potencial regenerativo no se han esclarecido por completo, la evidencia actual sugiere que su efecto terapéutico está mediado en gran medida por la secreción de factores tróficos paracrinós. Estos factores son transportados por VE, especialmente exosomas, que actúan mediante el secuestro de moléculas de señalización en su superficie o mediante la transferencia directa de factores de transcripción y microARN a las células diana (20). En este sentido, se ha demostrado que los exosomas derivados de CMM tienen el potencial de regular negativamente la expresión de VEGF en las células del EPR. Dichos exosomas son mayor interés frente a las CMM debido a su tamaño nanométrico que aporta gran capacidad de penetración tisular, su alta biocompatibilidad, por

la cual se evitan problemas de rechazo inmunológico que se suelen dar con los trasplantes de CMM. Sus capacidades distintivas subrayan el papel fundamental de los exosomas derivados de CMM en el éxito de las terapias basadas en células madre (24).

Asimismo, en el ámbito de la regulación angiogénica, el PEDF es el inhibidor endógeno más potente del sistema visual, desempeñando además un papel neuroprotector sobre los fotorreceptores. En cuanto a este factor existe cierta controversia respecto a la fuente principal de PEDF exosomal. Mientras que algunos estudios proteómicos sugieren que los exosomas derivados de astrocitos presentan una mayor concentración del factor, otras investigaciones postulan que el EPR es el productor fisiológico de PEDF (20,23).

Ambas perspectivas resultan ciertas y complementarias al considerar el contexto celular y el estado del tejido. Por un lado, en un entorno de estrés oxidativo, el EPR activa la vía exosomal como un mecanismo de defensa; de este modo, secreta el PEDF, tanto de forma libre como vehiculizado en exosomas, orientando esta liberación preferentemente hacia el lado apical, es decir, hacia los fotorreceptores para protegerlos de la degeneración (20). Por otro lado, en condiciones fisiológicas normales, el control de la angiogénesis depende de las células astrocíticas retinianas (RACs). Estas células utilizan la vía exosomal para liberar vesículas altamente enriquecidas en factores antiangiogénicos y tróficos clave, tales como el propio PEDF, la endostatina y el inhibidor tisular de matoloproteinasas-1 (TIMP-1). La importancia de este mecanismo radica en su capacidad conjunta para suprimir la fuga vascular y frenar la proliferación endotelial patológica, lo que posiciona a estas proteínas moleculares, especialmente a la endostatina, como dianas terapéuticas de gran interés para el diseño de nuevos tratamientos (23).

4.3 Potencial de los exosomas como herramienta terapéutica y diana farmacológica

En el tratamiento de la DMAE neovascular el VEGF es el eje central de las terapias actuales. Sin embargo, la práctica clínica revela que más del 65% de los pacientes no logran una mejoría visual significativa tras el tratamiento con fármacos como ranibizumab, bevacizumab o aflibercept. Esta limitada tasa de respuesta sugiere que la patogénesis de la DMAE neovascular involucra una diversa gama de factores adicionales, incluyendo el sistema de complemento, citocinas, quimiocinas, receptores tipo Toll y productos de la peroxidación lipídica, que actúan de forma sinérgica para promover la angiogénesis anormal. De este escenario, surge la necesidad de explorar enfoques terapéuticos alternativos capaces de antagonizar simultáneamente múltiples rutas patogénicas, aumentando así la eficacia del tratamiento (23).

Es debido precisamente a la naturaleza multifactorial de la patología que el estudio de las vesículas extracelulares cobra una relevancia especial en el

escenario clínico actual. A diferencia de las terapias convencionales, que se limitan al bloqueo de una única vía molecular, los exosomas funcionan como una herramienta biológica versátil capaz de integrar múltiples funciones. Su capacidad para transportar de forma selectiva proteínas, lípidos y diversos tipos de ARN les permite actuar no solo como dianas terapéuticas para modular la progresión de la enfermedad, sino también como herramientas diagnósticas y pronósticas.

4.3.1 Exosomas como biomarcadores

En los últimos años, ha habido un interés creciente en la investigación del uso de exosomas y otras VE para identificar biomarcadores patológicos. El uso de exosomas como biomarcadores ya ha dado resultados muy positivos en áreas como la oncología, la cardiología y la diabetes. En estos ámbitos, han demostrado ser muy útiles para diagnosticar enfermedades, evaluar los riesgos y elegir el tratamiento más adecuado. La motivación detrás de los ensayos clínicos realizados se basa en una serie de características que los hacen ideales como objetivos diagnósticos. Sus características más destacables en esta área son su bicapa lipídica que protege el contenido del exosoma, por lo tanto, mantiene intacto el ARN, ADN y proteínas del interior; también que las proteínas y ácidos nucleicos del interior son específicos de tejidos, células o enfermedades; y su alta capacidad de resistencia que permite el uso de una amplia gama de métodos de aislamiento y enriquecimiento a partir de los diversos fluidos corporales en los que se encuentran(20).

Trasladando este potencial al campo de la oftalmología, investigaciones recientes han centrado su atención en el análisis de los exosomas presentes en el humor acuoso. En este ámbito se ha demostrado que el contenido proteico de los exosomas presentes en el humor acuoso refleja con precisión los cambios patológicos de la retina. Mediante análisis proteómicos comparativos entre sujetos sanos y pacientes con DMAE neovascular, se han identificado hasta 564 proteínas en estas vesículas, de las cuales 33 se presentan sobreexpresadas en presencia de la enfermedad.

La validación de estos hallazgos se estructuró en varias etapas experimentales. Inicialmente, se utilizaron modelos *ex vivo* con cultivos de células del EPR y células endoteliales para comparar el secretoma y el contenido exosomal en condiciones de control frente a situaciones de estrés oxidativo. Mediante estos modelos también se caracterizaron las variaciones a nivel celular. Posteriormente, se procedió a la fase clínica, analizando el humor acuoso de pacientes. Los datos recogidos revelaron que los exosomas estudiados *ex vivo* e *in vivo*, reflejan fielmente los cambios moleculares que ocurren en el segmento posterior del ojo.

Entre los biomarcadores más relevantes identificados destacan la clusterina, la vitronectina y la afamina. Estas proteínas están estrechamente vinculadas a

procesos de inflamación, en particular, la clusterina desempeña un papel esencial en la regulación del estrés oxidativo y la citotoxicidad mediada por el complemento en las células del EPR. Dado que la composición de la cámara posterior se refleja en el humor acuoso, la detección de estas proteínas en el permite visualizar el daño en la membrana de Bruch y la coroides mediante una técnica mínimamente invasiva. Este nuevo enfoque supone un avance significativo respecto a métodos de diagnóstico por imagen convencionales, debido a que permite estratificar a los pacientes según su perfil molecular y predecir la respuesta individual frente al tratamiento(25).

4.3.2 Ingeniería de exosomas: Sistemas de liberación dirigida

Uno de los principales obstáculos en el tratamiento de la DMAE neovascular es la dificultad de lograr que las moléculas terapéuticas atraviesen las barreras biológicas del ojo y se acumulen de forma específica en las lesiones de la coroides. Para superar esta limitación, la investigación actual ha evolucionado desde el uso de exosomas modificados para funcionar como sistemas de liberación dirigida mediante ingeniería de vesículas.

El objetivo principal es conseguir focalización activa, es decir, direccionamiento específico, y acumulación. Mediante la modificación de la superficie exosomal, incorporando ligandos específicos, como péptidos o aptámeros, es posible transformar el exosoma en un vehículo capaz de reconocer y anclarse de manera exclusiva a las células endoteliales de los neovasos patológicos. Este enfoque supone no solo un incremento en la biodisponibilidad del fármaco en el espacio subretiniano, sino que también permite reducir la dosis administrada y, por lo tanto, minimizar la toxicidad en los tejidos oculares sanos. También se ha observado que las inyecciones intravítreas de exosomas no inducen gliosis reactiva, debido a su alta biocompatibilidad, por lo que son un medio de transporte seguro.

A continuación, se analizan las principales innovaciones en este campo, que abarcan desde el uso de péptidos de anclaje hasta la creación de sistemas híbridos diseñados para interferir rutas metabólicas clave de la angiogénesis (26,27).

En uno de los enfoques más innovadores propone abordar la inespecificidad de las terapias anti-VEGF basándose en evidencias de ensayos oncológicos, donde se ha observado una sobreexpresión de integrinas α_v en el endotelio de los vasos de crecimiento anómalo. Utilizando esas integrinas como diana de la NVC, se diseñaron exosomas modificados, denominados exosomas ASL, cuya estructura incorpora un espaciador de polietilenglicol (PEG) unido a un péptido cíclico Arg-Gly-Asp (RGD). Esta modificación es clave, ya que el péptido RGD aumenta la afinidad del exosoma por las integrinas α_v , dirigiendo las vesículas específicamente hacia lesiones de NVC (Figura 5D).

En ensayos con modelos murinos, es decir, con ratones, estos exosomas demostraron una capacidad superior para penetrar las capas retinianas hasta alcanzar el espacio subretiniano. A diferencia de los fármacos anti-VEGF convencionales, que se distribuyen de forma difusa, los exosomas ASL mostraron una acumulación selectiva en las áreas angiogénicas (Figura 5A) y un tiempo de residencia significativamente mayor. Este aumento en la permanencia permitió reducir de manera eficaz el tamaño de los vasos patológicos, un resultado que se explica no solo por la focalización activa de la carga terapéutica, sino también por la capacidad del péptido RGD para unirse a las integrinas (Figura 5C) inhibiendo su efecto de adhesión y migración de las células endoteliales, procesos clave para la expansión de la NVC. Este enfoque sugiere, por tanto, una vía prometedora para mejorar la eficacia del tratamiento y disminuir la frecuencia de las inyecciones intravítreas en la práctica clínica (26).

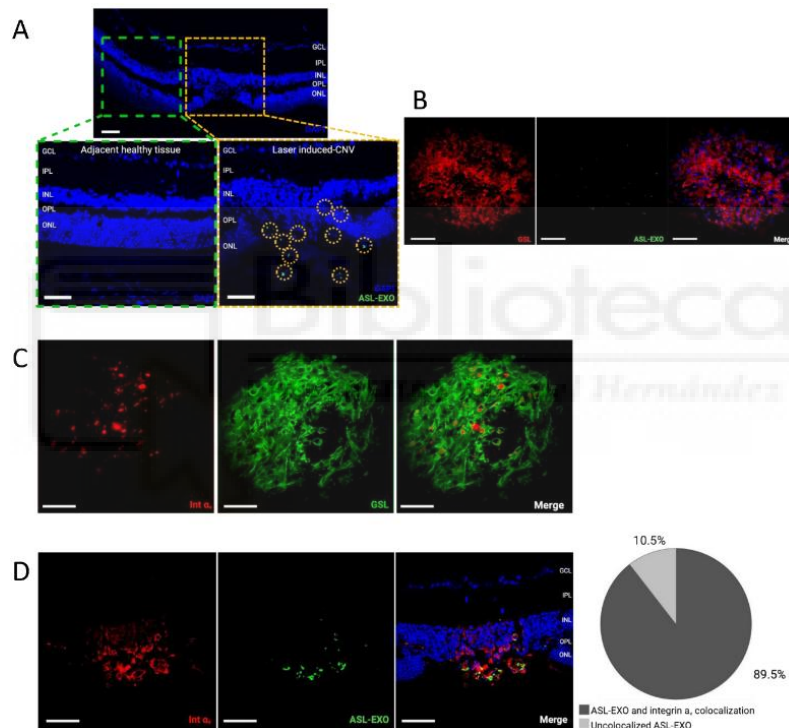


Figura 5 Exosomas ASL inyectados intravítreamente penetran hasta el espacio subretiniano y alcanzan las lesiones neovasculares coroideas. (A) Exosomas ASL (puntos verdes dentro de círculos amarillos) se acumulan específicamente en áreas de NVC. (B) EPR y coroides (azul) de un área dañada por la NVC que muestra sobreexpresión de integrina α_v (rojo) en los vasos recién formados. (C) Zonas con sobreexpresión de integrina α_v (rojo) conjugadas con exosomas ASL (verde). (D) Imagen de la superposición de los exosomas ASL y las integrinas α_v en un 89,5% en lesiones NVC (26).

Siguiendo esta línea de innovación en el direccionamiento activo, estudios más recientes han explorado el uso de nanopartículas híbridas. Se propone la combinación de la edición génica de precisión (CRISPR/Cas9) con un sistema de transporte que utiliza nanopartículas híbridas de exosomas y liposomas (CAELN). Estas estructuras fusionan la biocompatibilidad de los exosomas con

la versatilidad de los liposomas sintéticos, resolviendo las limitaciones de carga y estabilidad de ambas vesículas por separado. Al igual que para dirigir a los exosomas ASL se utiliza un péptido GRD de superficie, las CAELN son modificadas con un aptámero para aumentar su afinidad por zonas angiogénicas.

El diseño biomédico de CAELN se genera con la intención de intervenir en las vías metabólicas que están directamente relacionadas con la NVC. Las nanopartículas híbridas se modifican con el aptámero AS1411, un ligando que posee una afinidad específica por la nucleolina, una proteína que se expresa de manera exacerbada en la superficie de células endoteliales neovasculares. Mediante este mecanismo se consigue el direccionamiento de las nanopartículas (CAEL) hacia lesiones de la retina. Por otro lado, la combinación que conforman las nanopartículas permite la encapsulación de grandes plásmidos de CRISPR/Cas9, lo cual va a permitir la edición genética *in situ*.

Estudios recientes han identificado a la glutamina sintetasa (GS) como una enzima clave en la angiogénesis, debido a que las células endoteliales neovasculares dependen de su metabolismo para migrar y proliferar. Si se inhibe la expresión de la GS o se inhibe la enzima, se reducen proteínas reguladoras del citoesqueleto como RHO J, lo que detiene eficazmente la formación de nuevos vasos patológicos e interrumpe el crecimiento y mantenimiento de los ya existentes. El mecanismo de las CAELN actúa interfiriendo sobre el metabolismo de la glutamina, el aptámero de superficie guía a las nanopartículas hasta las zonas con NVC y el ligando se une a la nucleolina para aumentar su tiempo de permanencia en la zona. Una vez las CAELN se encuentran en tejido patológico liberan el complejo CRISPR/Cas9 de su interior, que inhibe el gen GLUL, responsable de la GS, reduciendo la glutamina y proteína RHO J y consecuentemente interrumpiendo la proliferación y migración de las células endoteliales neovasculares.

Los resultados experimentales refuerzan la viabilidad de esta ingeniería. En modelos *in vitro*, el sistema ha demostrado una eficiencia de edición génica superior al 40%, logrando una supresión significativa de la angiogénesis. En modelos animales, la aplicación de estas partículas no solo ha logrado reducir la extensión de la NVC, sino que ha mostrado durabilidad del efecto terapéutico sin causar lesiones por gliosis reactiva (19).

4.3.3 Potencial terapéutico intrínseco: Terapias regenerativas, antifibróticas e inmunomoduladoras

Una línea de investigación alterna a la modificación de los exosomas para optimizar el transporte y la focalización, pero igual de prometedora se centra en explotar el potencial regulador intrínseco de los exosomas. Este enfoque se centra en la modulación postranscripcional, utilizando los ARNs no codificantes, como los microARNs y los ARN largos no codificantes, que los exosomas

transportan. Esta nueva perspectiva, se distingue por actuar regulando la expresión génica, permitiendo un control más fisiológico y reversible de la angiogénesis.

Uno de los enfoques más prometedores de la modulación post-transcripcional es el uso de exosomas cargados con miR-205, una estrategia que aborda la NVC mediante un mecanismo de acción dual. Es un tipo de terapia génica de unión a genes diana lo cual aumenta la especificidad y permite realizar intervenciones dirigidas. El miR-205 es un micro ARN no codificante, cuya concentración se reduce en condiciones angiogénicas y/o hipóxicas, pero es capaz de ejercer regulación negativa sobre dianas pro angiogénicas clave, destacando especialmente la inhibición de VEGFA y ANGPT2. Los microARNs son altamente inestables, por lo que en este estudio se plantea el uso de exosomas como vehículos de transporte para optimizar su biodisponibilidad, los exosomas utilizados son derivados de CMM por sus diversas características. El resultado son exosomas enriquecidos en miR-205 (Exo-miR-205).

A diferencia de las intervenciones genómicas permanentes, el miR-205 actúa como regulador capaz de silenciar múltiples rutas pro-angiogénicas de manera simultánea y reversible. La viabilidad y eficacia de esta terapia se ha validado mediante diferentes modelos. Para la realización de estos modelos se ha empleado la técnica de electroporación, un método de fabricación que permite la introducción eficiente del miR-205 en el interior de los exosomas. El estudio se realizó primero en un modelo de células endoteliales vasculares retinianas humanas (HRVEC) *ex vivo*, con el cual se ha demostrado que la administración de este microARN a través de exosomas no solo inhibe la proliferación y migración celular, sino que también reduce significativamente la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), una molécula clave en la permeabilidad vascular.

Posteriormente, se validó la terapia con modelos *in vivo* de retinopatía inducida por oxígeno (OIR) y NVC inducida por láser. Con ellos se confirmó que la actuación simultánea sobre la vía del VEGF y la señalización de angiopoyetinas logra una regresión efectiva de la formación vascular anormal. Específicamente, los resultados histológicos y las angiografías con fluoresceína muestran una reducción marcada en el área neovascular, además de una disminución de la filtración capilar (Figura 6). Este efecto no solo se atribuye al silenciamiento génico post-transcripcional, sino también a la capacidad de los exosomas de restaurar la integridad de la barrera hematorretiniana mediante la regulación de proteínas de unión estrecha, mitigando así el edema intrarretiniano(28).

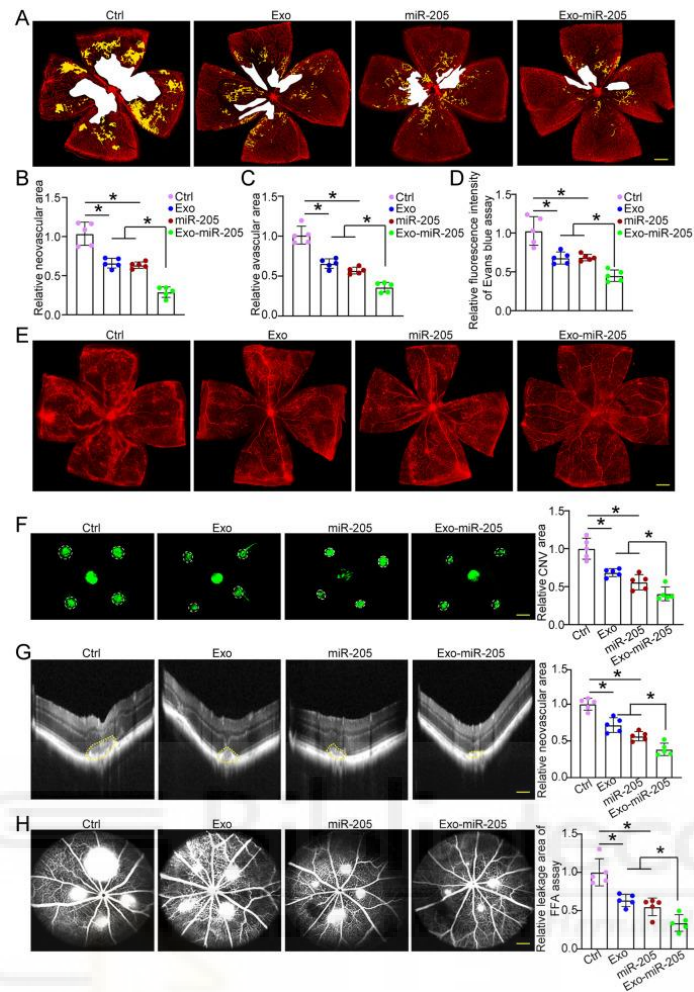


Figura 6. Comparación de tejidos coroides con estos tras inyección intravítrea de exosomas, miR-205, Exo-miR-205. (A-C) Análisis mediante tinción GS-IB4 y cuantificación de las áreas avasculares y neovasculares en retina; se observa una reducción significativa de la angiogénesis patológica en el grupo tratado con Exo-miR-205 frente a miR-205 libre. (D-E) Evaluación de la integridad de la barrera hematorretiniana mediante perfusión con azul de Evans; el tratamiento con exosomas cargados con miR-205 disminuyó significativamente la fuga vascular. (F-H) Evaluación del modelo de NVC: la tinción de coroides montada en plano (F), las imágenes de SD-OCT (G) y la angiografía con fluoresceína (FFA) (H) confirman una minimización del tamaño de la lesión y de la extravasación tras la inyección intravítrea de Exo-miR-205 (28).

Dada la eficacia de los microARNs transportados por vehículos de origen mesenquimal, la investigación ha evolucionado hacia la identificación de fuentes celulares que de forma natural sean resistentes a la neovascularización. En este sentido, el cristalino destaca por su entorno avascular y su capacidad para mantener un estado de equilibrio homeostático frente a factores pro angiogénicos. Estudios recientes han demostrado que los exosomas derivados de las células del epitelio del cristalino (LEC-Exos) poseen una composición molecular única, rica en factores reguladores capaces de inhibir el crecimiento vascular patológico(29).

Paralelamente, se ha descubierto que esta acción protectora no se limita a un efecto endotelial directo, sino que involucra una potente vía inmunomoduladora sobre la microglía, las células inmunitarias residentes de la retina. La activación

microglial es un rasgo distintivo común en las patologías oculares isquémicas y exudativas; en su estado activo, estas células adquieren una morfología ameboide y tienen la capacidad de liberar factores proangiogénicos como el VEGFA, induciendo o exacerbando la neovascularización. En modelos animales de OIR, se observa una marcada acumulación de microglía activa, identificada por el marcador IBA1+, en las zonas neovasculares, correlacionada con una alta expresión de quimiocinas reclutadoras como CCL2 y CCL19. Sin embargo, tras la administración intravítrea de LEC-Exos, se evidencia una reducción significativa de la densidad de microglía IBA1+ tanto en modelos OIR como en NVC inducida por láser, promoviendo que las células de la microglía recuperen su forma ramificada inactiva. Este efecto supresor ha sido respaldado por ensayos *in vitro*, donde los LEC-Exos restringieron eficazmente la migración microglial y su potencial proangiogénico; concretamente, el tratamiento de células microgliales BV2 con estos exosomas revirtió la proliferación, migración y capacidad de formación de tubos en co-cultivos con células endoteliales vasculares humanas (hUVEC) (Figura 7), mediado por una notable disminución en la secreción de quimiocinas y VEGFA(30).

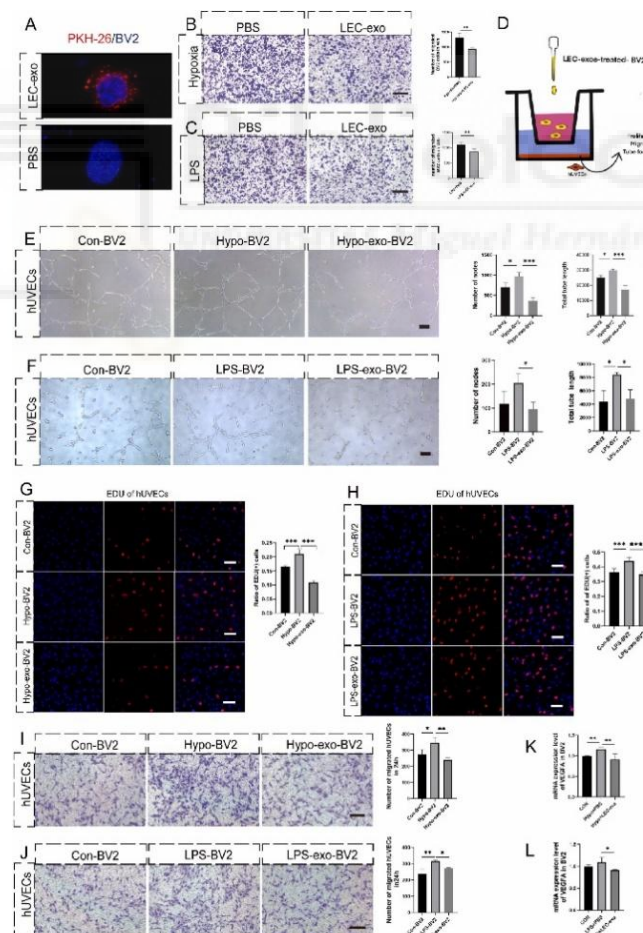


Figura 7. Los LEC-Exos restringen la angiogénesis mediante la inactivación microglial *in vitro*.

(A-C) Captación celular de LEC-Exos marcados con PKH26 por células microgliales BV2 mediante microscopía confocal y supresión de la migración microglial inducida por hipoxia o LPS en ensayo Transwell. (D-I) Modelo de co-cultivo e impacto sobre hUVEC: el esquema (D) ilustra el procedimiento donde los ensayos de Matrigel, EdU

y Transwell demuestran que la formación de túbulos (E-F), proliferación (G-H) y migración (I-J) de las hUVEC estimuladas se ven drásticamente revertidas al tratar la microglía con LEC-Exos. (K-L) Ensayo de RT-qPCR que confirma la disminución de la expresión de VEGFA en las células BV2 tras recibir LEC-Exos(30).

Por otra parte, el análisis del contenido exosomal de estos LEC-Exos ha revelado una alta concentración de miR-146a-5p, un microARN con una potente actividad antiangiogénica. El mecanismo de acción se fundamenta en la regulación negativa de la expresión del homólogo del oncogén viral RAS del neuroblastoma (NRAS) en las células endoteliales. Al silenciar esta diana, se produce una inactivación en cascada de la vía de señalización AKT/ERK, una de las rutas metabólicas más críticas para la proliferación, migración y supervivencia de los neovasos en la retina(29).

La relevancia terapéutica de este mecanismo se evidencia en los ensayos de angiogénesis *in vitro* e *in vivo*, en este último mediante modelos de ratón de fondo de ojo de OIR y NVC. Tal como se observa en la (Figura 8), el tratamiento con LEC-Exos induce una inhibición significativa de la capacidad de formación de túbulos en células endoteliales. Estas imágenes histológicas y de microscopía conforman que los exosomas reducen tanto la densidad de los brotes vasculares como el área de NVC, demostrando que su contenido exosomal natural es suficiente para detener la progresión angiogénica(29).

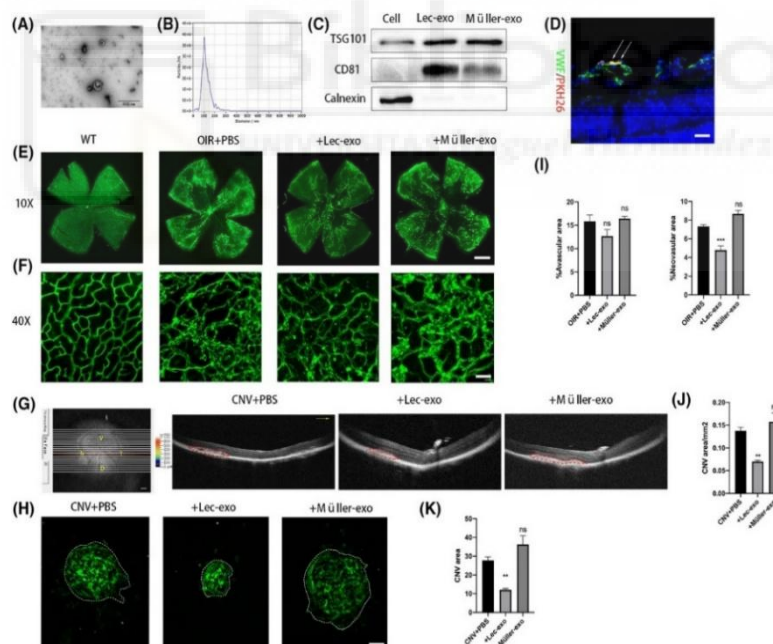


Figura 8. LEC-Exos inhiben la angiogénesis *in vivo*. (A) Micrografía y análisis de seguimiento de nanopartículas que muestran la ultraestructura y dimensiones (diámetro) de los exosomas. (B) Western blot que muestra marcadores de proteínas de superficie exosomal. (C) Representación de la captación de exosomas por LEC mediante la tinción conjunta de PKH24 (rojo) e IB4 (verde). (D) Retinas de ratones de modelo OIR inyectadas con LEC-Exos reflejan una reducción en las áreas de NVC en comparación con el control y la inyección de Müller-exos. (E) Imágenes representativas de OCT y tinción corioidea por inmunofluorescencia (IF) del tamaño medio de NVC que es significativamente menor en el grupo Lec-exos (0,07 mm²), frente al grupo PBS (0,13 mm², $p < ,001$) o el grupo de inyección de Müller-exos (0,15 mm², $p = ,00125$). (F) Cuantificación del porcentaje de área avascular y neovascular en ratones con OIR. (G) Cuantificación del área de NVC en ratones con NVC inducida por láser(29).

Extendiendo el enfoque multimodal de las diferentes células que ejercen mecanismos inmunomoduladores e antiangiogénicos, las células astrogiales retinianas (RACs) juegan un papel fisiológico fundamental en el soporte y la protección de la vasculatura retiniana. Se ha demostrado que los exosomas liberados por las RACs (RAC-Exos) actúan como moléculas especializadas en la supresión de la NVC y la atenuación de la fuga vascular, suponiendo una estrategia terapéutica de defensa propia de la retina.

El análisis del contenido proteico de los RAC-Exos revela una alta expresión de factores antiangiogénicos endógenos, como el PEDF y el TIMP-1, así como la presencia exclusiva de endostatina. La endostatina, es un inhibidor endógeno de la angiogénesis y el componente responsable de la supresión de la fuga vascular, pero no es capaz de reducir el área de NVC, para ello requiere la acción sinérgica del resto de componentes de los RAC-Exos (PEDF y TIMP-1) para lograr una reducción efectiva del área lesional de la NVC.

La eficacia terapéutica se ha evaluado *in vivo* mediante modelos murinos de NVC e hiperpermeabilidad retiniana inducidas por fotocoagulación láser. En ensayos terapéuticos comparativos, los ojos del grupo control, tratados con PBS, mostraron una incidencia de exudación vascular del 42%. Por el contrario, la administración intravítrea de RAC-Exos cada dos días logró reducir dicha incidencia al 25%, mientras que el tratamiento diario demostró una eficacia absoluta del 100%, suprimiendo por completo la fuga vascular (Figura 9A). Asimismo, el análisis morfológico en preparaciones planas de coroides confirmó una disminución estadísticamente significativa en el área de NVC en ambos regímenes, siendo el tratamiento diario el que alcanzó un aclaramiento vascular más pronunciado. También se evaluó la intervención inmediata, administrado entre los días 1 y 7 post-lesión, que ofrece una eficacia superior en la inhibición del crecimiento vascular frente al abordaje tardío (días 7 a 14) (Figura 9C); sin embargo, la reducción de la NVC continuó siendo significativa incluso en fases avanzadas, lo que sugiere un mayor margen terapéutico para el control clínico de lesiones maduras.

Por otro lado, los efectos de los RAC-Exos no se limitan a la reducción vascular, sino que también restringen de manera dosis dependiente la formación de redes de túbulos en células endoteliales microvasculares estimuladas con VEGF, bloqueando su capacidad de migración celular. En modelos *in vitro* se ha observado que estos exosomas reducen en un 55% ($p < 0,01$) la migración e infiltración de macrófagos hacia el espacio subretiniano.

En conjunto, los resultados respaldan el empleo de RAC-Exos para el abordaje simultáneo de la angiogénesis mediada por VEGF, la permeabilidad dependiente de endostatina y el reclutamiento inmunológico subretiniano(31).

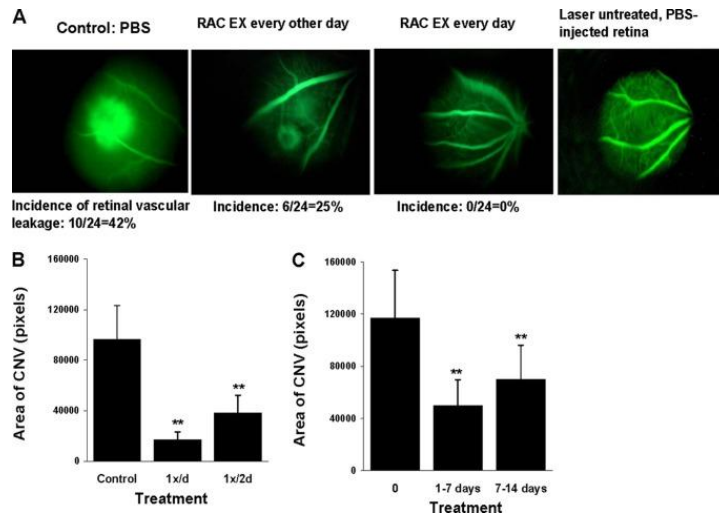


Figura 9. Efecto terapéutico de los RAC-Exos sobre la fuga vascular retiniana y la NVC inducidas por láser *in vivo*. (A) Incidencia de la fuga vascular retiniana analizada mediante microscopía de fluorescencia. El tratamiento diario con RAC-Exos suprimió por completo la fuga (0% de incidencia) frente al régimen cada dos días 25% y al control PBS (42%). (B) Cuantificación del área de NVC, control frente a régimen de tratamiento diario y régimen cada dos días. Reducción drástica y estadísticamente significativa de la NVC en ambos regímenes terapéuticos en comparación con el control. (C) Análisis comparativo de la efectividad de diferentes intervenciones temporales frente al control, abordaje temprano del día 1 al 7 y abordaje tardío del día 7 al 14(31).

Dentro del grupo de los ARN no codificantes, existe otra clase distinta a los microARNs, los ARN largos no codificantes (lncRNAs), con más de 200 nucleótidos, que destacan por su papel en la orquestación de funciones celulares como la proliferación, diferenciación y muerte celular programada, actuando como mensajeros moleculares en la comunicación intercelular.

Recientemente se ha identificado al lnc-AGT-3 como un lncRNA altamente enriquecido en los exosomas derivados de CMM. Estos poseen una alta capacidad de internalización por parte de las células endoteliales receptoras. Se ha observado su reducción en el humor acuoso de pacientes con DMAE neovascular, al igual que en modelos animales de NVC. Por el contrario, la restauración de sus niveles mediante administración de exosomas ha evidenciado una potente inhibición de la angiogénesis patológica (Figura 10C).

El potencial terapéutico del lnc-AGT-3 reside en su interacción molecular con la vía de señalización de p53, un supresor tumoral fundamental en el control del ciclo celular. Mecánicamente, el lnc-AGT-3 se une directamente a una ribonucleoproteína nuclear (hnRNP K), dicha unión estabiliza a p53 bloqueando su ubiquitinación y posterior degradación proteasomal. La activación de este eje p53/TSP1 en las hUVEC deriva en una cascada antiangiogénica que limita la viabilidad, migración y formación de túbulos vasculares. Estudios de sobreexpresión *in vitro* han confirmado que niveles elevados de lnc-AGT-3 no solo inhiben la proliferación endotelial, sino que promueven la apoptosis de las células implicadas en la NVC, actuando, así como un modulador negativo del crecimiento vascular (Figura 10J-L).

La eficacia de los CMM-exosomas cargados con Inc-AGT-3 se ha demostrado mediante inyecciones intravítreas a modelos animales de NVC inducida por láser. Los resultados demuestran que estos exosomas se acumulan selectivamente en regiones patológicas, logrando una reducción del área de NVC de manera similar a la obtenida con agentes anti-VEGF convencionales como el aflibercept. También se demostró en modelos genéticos con ratones con neovascularización retiniana espontánea (NRV2), que el tratamiento con CMM-exosomas redujo notablemente la fuga vascular y preservó la integridad de las diferentes capas de la retina, al contrario que con las inyecciones de agentes anti-VEGF(32).

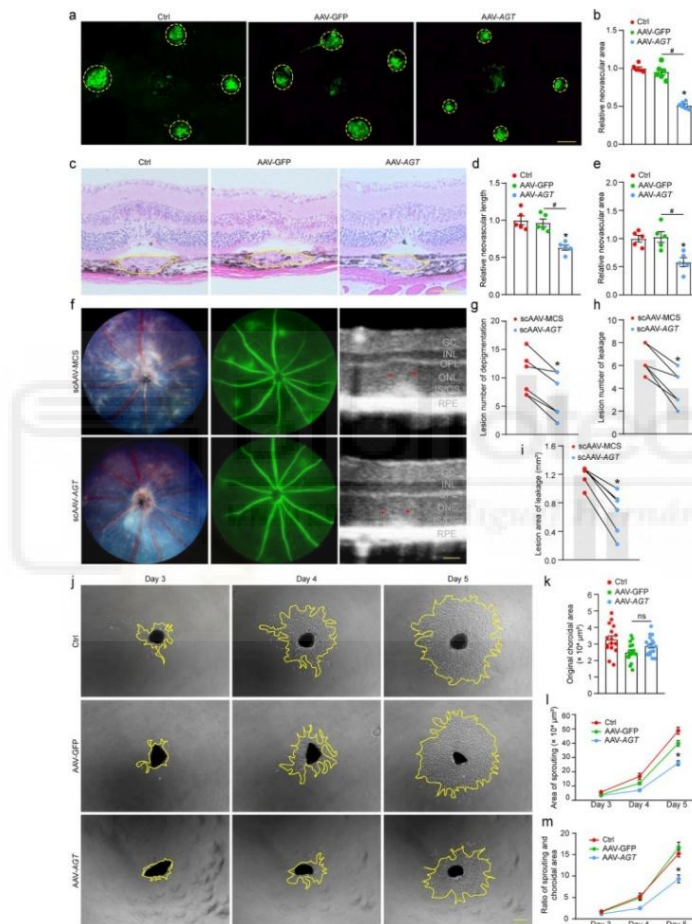


Figura 10. Evaluación de la eficacia terapéutica de Inc-AGT-3 sobre la NVC in vivo y ex vivo.

(A-E) Análisis del efecto de Inc-AGT-3 en el modelo de NVC inducida por láser. Se observa una reducción significativa del área de lesión neovascular mediante tinción con IB4 y análisis histopatológico en ratones tratados con AAV-*Inc-AGT-3* en comparación con el grupo control (los círculos amarillos indican lesiones de NVC). (F-I) Validación en modelo de ratón NRV2. Las imágenes de fondo de ojo y la angiografía con FFA muestran una disminución de las áreas de despigmentación y de la fuga vascular en el día postnatal 25 (p25). La OCT confirma la restauración de la integridad estructural en las capas nuclear y plexiforme externas tras el tratamiento. (J-L) Ensayos ex vivo de brotación coroidea, demostrando que la sobreexpresión de *Inc-AGT-3* inhibe la formación de nuevos microvasos a partir de explantes de coroides. (M) Recopilación de los datos que refuerzan el papel de *Inc-AGT-3* como un potente supresor de la angiogénesis patológica (32).

La respuesta tisular frente a la agresión de la NVC es la formación de fibrosis subretiniana, la principal responsable de la pérdida permanente de la visión. A

nivel células son las células del EPR las principales contribuyentes de este proceso patológico al experimentar el fenómeno de transición epitelio-mesenquimal (TEM). Las células del EPR pierden su morfología y funcionalidad y se transforman en miofibroblastos. Esta cicatrización es el peor desenlace del avance de la DMAE neovascular, además se ha visto que el tratamiento convencional prolongado con agentes anti-VEGF tiende a acelerar la fibrosis, por lo que es necesario encontrar una solución y un tratamiento alternativo al actual.

Frente a esta limitación terapéutica, los exosomas derivados de CMM del cordón umbilical humano (hucMSC-Exos) emergen como una prometedora alternativa de terapia regenerativa. Estudios farmacocinéticos revelan que, tras una única inyección intravítrea, los hucMSC-Exos presentan la capacidad de retenerse en el humor vítreo alrededor de 4 semanas, lo que garantiza un efecto terapéutico prolongado en el tiempo y minimiza la necesidad de intervenciones invasivas frecuentes. En modelos *in vivo* de NVC y fibrosis subretiniana inducidas por fotocoagulación láser en ratones, la administración de hucMSC-Exos demostró mitigar la progresión de la lesión. Se observó una reducción del área de colágeno y de NVC, además de una menor densidad de canales vasculares y área de fibrosis al cabo de 21 días post-lesión (Figura 11)(33).

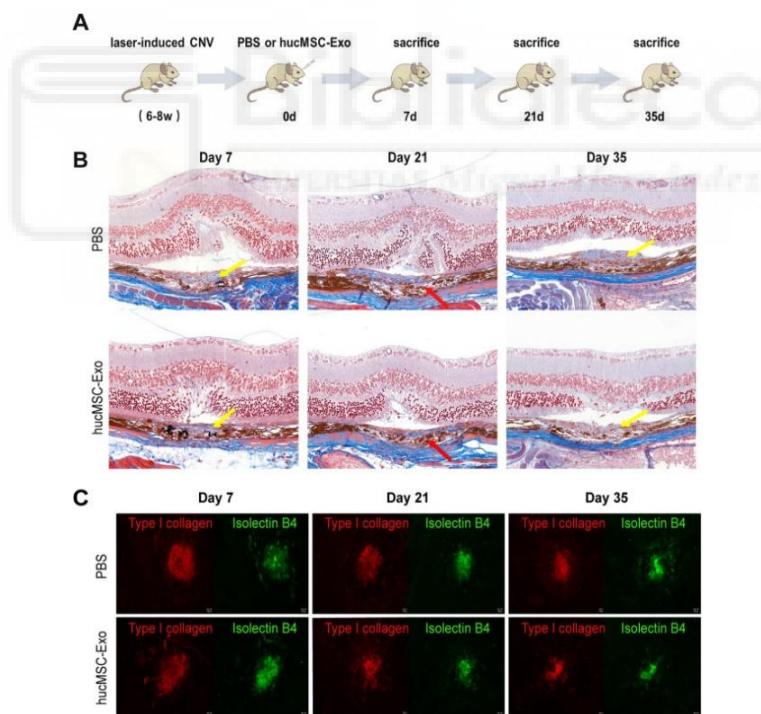


Figura 11. Los hucMSC-Exos atenúan la NVC y la fibrosis subretiniana inducidas por láser *in vivo*. (A) Esquema del diseño experimental del estudio en el modelo murino. (B) Preparaciones planas de coroides. Disrupción en la coroides y capas nucleares externas a los 7 días post-lesión. En el periodo de tiempo post-lesión 7 y 21 días, se observan neovasos y edema que se extienden al espacio subretiniano, respectivamente, mientras que a los 35 días el grupo tratado con hucMSC-Ecos muestra una reducción drástica en el depósito de fibras de colágeno (color azul) frente al grupo control (PBS). (C) Micrografías representativas de IF de la NVC (marcada con IB4) y del área de fibrosis (marcada con colágeno tipo I) evaluadas a los 7, 21 y 35 días post-lesión, evidenciando una menor densidad de canales vasculares y cicatrización en el grupo hucMSC-Exos a partir del día 21 (33).

Se ha determinado que el principal inductor de este proceso es la citocina pro-fibrótica factor de crecimiento transformante beta 2 (TGF- β 2). En ensayos *in vitro*, las células del EPR estimuladas con TGF- β 2 incrementaron notablemente su capacidad migratoria; un efecto que fue revertido de forma directa tras el tratamiento con hucMSC-Exos. Este rescate se basa en la restauración de las proteínas de unión estrecha, como la ZO-1 y la ocludina, las cuales se ven anuladas por la acción del TGF- β 2.

Esta acción protectora está regulada a nivel genético por el microARN miR-27b-3p, el cual se encuentra concentrado dentro de los exosomas. Los ensayos moleculares confirmaron que este microARN silencia de forma directa al gen HOXC6, el cual es crucial en el desarrollo de la cicatrización. Al unirse específicamente a su ARNm, el miR-27b-3p exosomal suprime la expresión de HOXC6, inactivando las vías de señalización implicadas en la remodelación fibrótica(33).

5. DISCUSIÓN

Los hallazgos recopilados en esta revisión bibliográfica demuestran que las terapias basadas en exosomas no solo son una alternativa viable a los tratamientos convencionales para la DMAE neovascular, sino que ofrecen un abordaje integral de la patología. La principal ventaja frente a los agentes anti-VEGF es su enfoque multimodal y celular, en contraste con el diseño monodiana de las terapias convencionales. Su capacidad intrínseca o dirigida para transportar carga biológica diversa (microARNs, lncRNAs y proteínas reguladoras) permite reprogramar el microambiente retiniano patológico, actuando simultáneamente sobre la angiogénesis, la hiperpermeabilidad vascular, la neuroinflamación y la fibrosis subretiniana.

5.1 Ventajas mecánicas y biofísicas de los exosomas frente a los tratamientos convencionales

Debido a sus dimensiones nanométricas (30-150 nm), los exosomas poseen una elevada capacidad de difusión tisular que les permite penetrar las barreras biológicas y alcanzar eficientemente el espacio subretiniano y la coroides (20). Esto supone un avance crítico frente a los AC anti-VEGF, cuya eficacia se ve limitada por su retención en la barrera hematorretiniana (BHR), formada por el EPR y la membrana de Bruch. Dicha retención ralentiza su difusión y favorece que parte de la dosis inicial se elimine por las vías de aclaramiento del humor acuoso antes de unirse al VEGF (16).

Además de alcanzar el tejido diana, la ingeniería molecular permite dirigir activamente los exosomas hacia la lesión. La modificación superficial de

exosomas o vesículas híbridas con el péptido RGD o el aptámero AS1411 interactúa selectivamente con receptores sobreexpresados en los neovasos de la NVC. Esta selectividad prolonga el tiempo de acción local, optimiza la biodisponibilidad del tratamiento y minimiza la exposición de tejidos sanos adyacentes (26,27). Asimismo, su elevada estabilidad, biocompatibilidad y nula inmunogenicidad intrínseca evitan que el organismo los reconozca como cuerpos extraños, reduciendo el riesgo de inflamación intraocular (20). A esto se suma la protección que ofrece su membrana lipídica frente a la degradación enzimática, garantizando que la carga exosomal alcance la diana manteniendo su funcionalidad (26).

5.2 Abordaje multimodal exosómico

Los exosomas cambian el paradigma terapéutico unidireccional vigente. Fármacos como el aflibercept o el ranibizumab actúan de forma paliativa secuestrando el VEGF circulante tras su secreción, ignorando que el microambiente hipóxico de la retina activa múltiples vías de escape metabólico de forma paralela. Por el contrario, los exosomas intervienen directamente en la raíz celular de la patología a través de dos frentes complementarios: la inhibición de la angiogénesis y la restauración de la homeostasis tisular (28).

Por un lado, permiten aplicar un enfoque de ataque simultáneo o *two-pronged approach* al penetrar en las células diana, los exosomas modificados, como aquellos cargados con miR-205, regulan la expresión génica a nivel transcripcional y post-transcripcional. Esto bloquea las cascadas de señalización intracelular que las células endoteliales anómalas emplean para evadir el efecto anti-VEGF, logrando una inhibición de la angiogénesis más estable y duradera (28). Por otro lado, la terapia exosomal destaca por una capacidad de reparación tisular completamente ausente en los AC. Mientras que los anti-VEGF solo detienen temporalmente el crecimiento vascular, vesículas como los exosomas derivados de CMM reducen el área de lesión neovascular y mitigan directamente el daño celular, devolviendo la integridad estructural y funcional al EPR afectado (17)

5.3 Modulación del microambiente: inflamación y fibrosis subretiniana

La eficacia clínica a largo plazo en la DMAE neovascular depende también de la capacidad para modular el microambiente retiniano alterado, frenando complicaciones destructivas como la cicatrización fibrótica y la neuroinflamación crónica. Actualmente, la mayor limitación de los anti-VEGF es el desarrollo de fibrosis subretiniana inducida por la necesidad de inyecciones intravítreas repetidas. Frente a esto, los hucMSC-Exos ofrecen una alternativa preventiva; se ha demostrado experimentalmente que estas vesículas transportan miR-27b,

un microARN capaz de atenuar la fibrosis subretiniana mediante la supresión de la TEM en células del EPR(33).

A esta reprogramación intercelular se le une la activación de vías supresoras endógenas del propio organismo. El empleo de ARN largos no codificantes, concretamente el lnc-AGT-3 transportado en exosomas de CMM, activa vías reguladoras del ciclo celular que estabilizan y promueven la señalización del p53. Este supresor tumoral detiene el ciclo celular e induce la apoptosis de células endoteliales en la NVC (32). Este mecanismo logra una inhibición sostenida de la brotación vascular, disminuyendo la necesidad clínica de saturar el humor vítreo con AC exógenos de vida media limitada.

Asimismo, la bioingeniería en exosomas destaca por desactivar la respuesta inmunológica patológica. La progresión de la DMAE está íntimamente relacionada a una cascada neuroinflamatoria crónica donde la microglía adopta un fenotipo proinflamatorio. Los estudios revelan que las vesículas secretadas por tejidos oculares sanos, con ambientes antiangiogénicos y antiinflamatorios, como los LEC-Exos, poseen propiedades inmunomoduladoras que mitigan la angiogénesis patológica. Este efecto protector se ejerce mediante el miR-146a-5p, un microARN que actúa como un regulador negativo de la inmunidad innata, logrando la inactivación microglial y la supresión de la migración(29).

5.4 Proyección a futuro y aplicaciones en otras patologías

El futuro terapéutico de las VE sobrepasa su empleo como simples vehículos de transporte de fármacos, orientándose hacia la explotación de sus propiedades intrínsecas tanto para desarrollar estimular las defensas naturales del ojo como para actuar de herramientas de biopsia en la medicina personalizada.

En primer lugar, se plantea el uso de exosomas propios como un sistema de defensa natural del microambiente ocular. A diferencia de la terapia génica o celular tradicional, que asume riesgos de respuesta inmune al introducir elementos exógenos, las RACs secretan de forma fisiológica exosomas dotados de antiangiogénicos endógenos como PEDF, TIMP-1 y endostatina. La proyección a futuro apunta al desarrollo de fármacos inductores de la secreción exosomal propia. Mediante pequeñas moléculas estimulantes o moduladores genéticos, se podría ordenar a los RACs que aumenten la producción y liberación de antiangiogénicos hacia el espacio subretiniano (31). Al tratarse de un mecanismo de señalización paracrino nativo, se reducirían drásticamente los riesgos de inflamación intraocular, fibrosis o rechazo inmunológico, este último asociado a las CMM exógenas (31,33).

En segundo lugar, la versatilidad de los exosomas permite su redirección como herramientas de diagnóstico, pronóstico y monitorización no invasivas a través de la biopsia líquida. Evaluar la progresión de la DMAE neovascular depende casi exclusivamente de pruebas de imagen morfológicas como la OCT que,

aunque eficaces estructuralmente, no ofrecen información molecular en tiempo real sobre el estado del tejido. En este contexto, el aislamiento y análisis del perfil proteico, lipídico y genético (miRNAs y lncRNAs) de los exosomas se proyecta como una verdadera revolución clínica aplicable a múltiples enfermedades. Al poseer una membrana bicapa que protege su cargamento de la degradación enzimática, estas vesículas reflejan fielmente los cambios patológicos de sus células de origen, convirtiéndose en biomarcadores de última generación ideales para monitorizar la evolución de los pacientes y diseñar tratamientos personalizados en el futuro (20).

Bajo esta misma perspectiva, el potencial clínico de las VE va mucho más allá de las enfermedades de la retina. Gran parte de los que se conoce sobre los mecanismos moleculares, de la DMAE neovascular procede de la investigación en oncología, ya que procesos como la angiogénesis, la inflamación crónica y la alteración de la matriz extracelular ocurren de forma idéntica tanto en los tumores sólidos como en el fondo del ojo. Por tanto, muchas estrategias exosomales pueden extrapolarse de forma recíproca a otras disciplinas biomédicas (23)

Un claro ejemplo es el miR-205. Este microARN exosomal bloquea la neovascularización, comparte dianas moleculares con patologías sistémicas de carácter proliferativo. Gracias a su capacidad para silenciar señales proangiogénicas en las células endoteliales, los exosomas cargados con miR-205 se proponen como una opción futura en dermatología para el tratamiento de la psoriasis, que cursa con un fuerte aumento de vasos dérmicos, y también en oncología digestiva para frenar el carcinoma gástrico(20). Finalmente, los exosomas abren una vía revolucionaria en inmunoterapia. Los estudios en modelos murinos demuestran que los exosomas secretados por células dendríticas viajan cargados con péptidos antitumorales, actuando como "vacunas" libres de células que instruyen a los linfocitos T a reconocer antígenos específicos y estimulan la actividad de los linfocitos T citotóxicos. Este mecanismo de regulación inmunitaria, útil en la retina para desactivar la microglía inflamatoria, se perfila como una estrategia transferible para combatir masas tumorales en oncología (23).

6. CONCLUSIÓN

A través de la presente revisión bibliográfica se ha podido consolidar un marco teórico y crítico robusto sobre el potencial de las VE en la terapia oftálmica. En primer lugar, se ha logrado profundizar en la biogénesis, naturaleza y composición molecular de los exosomas, identificando cómo estas estructuras de dimensiones nanométricas originadas en la vía endosómica poseen una bicapa lipídica que les confiere una estabilidad idónea para transportar de forma protegida cargas de proteínas, lípidos y ARN reguladores hacia células diana.

Asimismo, el análisis del microambiente ocular ha permitido descifrar el papel dual de estas vesículas, las cuales transicionan de mediadores homeostáticos paracrinos entre el EPR y la coriocapilar en condiciones fisiológicas, a vectores patológicos bajo estrés o hipoxia, promoviendo la degradación de la matriz, la alteración de uniones estrechas y la formación de drusas en la membrana de Bruch, entre otras.

Por otra parte, se ha evaluado con precisión el papel del humor acuoso como una herramienta revolucionaria de biopsia líquida mínimamente invasiva, cuyo análisis proteómico y genético permite diagnosticar, monitorizar y estratificar la progresión de la DMAE húmeda en tiempo real. En el ámbito de la bioingeniería, se ha estudiado con éxito los sistemas de liberación dirigida, confirmando que modificaciones superficiales avanzadas como los exosomas modificado con el péptido RGD o las nanopartículas híbridas exosoma-liposoma funcionalizadas con el aptámero AS1411 logran superar las barreras biológicas intraoculares y concentrarse selectivamente en los neovasos de la NVC.

Finalmente, la contrastación de la terapia exosomal frente a las limitaciones de los fármacos anti-VEGF actuales, ha demostrado la superioridad del enfoque multimodal de las VE. Esto queda validado mediante la capacidad de exosomas cargados con miRNAs o lnc-AGT-3 para reprogramar epigenéticamente el endotelio activando vías supresoras endógenas como el p53, atenuar de forma directa la fibrosis subretiniana mediante la inhibición de la TEM, e inactivar la neuroinflamación mediada por la microglía patológica. En conjunto, estos hallazgos fundamentan el uso futuro de exosomas modificados y/o autólogos como una alternativa terapéutica innovadora y biocompatible frente a las patologías neovasculares de la retina.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Latarjet M, Ruiz Liard, Alfredo. Anatomía Humana. Tomo 1. 5.^a ed. Vol. 1. Madrid : Editorial Médica Panamericana; 2019.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS : Texto y atlas de anatomía. Tomo 3: Cabeza, cuello y neuroanatomía. Editorial Médica Panamericana. 5.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2022.
3. Antó JM. ISGlobal (Instituto de Salud Global de Barcelona) [Internet]. 2018 [citado 16 de febrero de 2026]. La transición epidemiológica (o de qué moríamos, morimos y moriremos). Disponible en: <https://www.isglobal.org/ca/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/la-transicion-epidemiologica-o-de-que-moriamos-morimos-y-moriremos->

4. Juan Verdaguer T. Degeneración macular relacionada a la edad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 1 de noviembre de 2010;21(6):949-55. doi:10.1016/S0716-8640(10)70620-9
5. Cvekl A, Vijg J. Aging of the eye: Lessons from cataracts and age-related macular degeneration. *Ageing Res Rev*. agosto de 2024;99:102407. doi:10.1016/j.arr.2024.102407
6. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Medical Clinics of North America*. mayo de 2021;105(3):473-91. doi:10.1016/j.mcna.2021.01.003
7. Nacional V. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE).
8. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 12 de julio de 2012;75(1):26. doi:10.1016/j.neuron.2012.06.018 PubMed PMID: 22794258.
9. Wang S, Li W, Chen M, Cao Y, Lu W, Li X. The retinal pigment epithelium: Functions and roles in ocular diseases. *Fundamental Research*. 1 de noviembre de 2023;4(6):1710. doi:10.1016/j.fmre.2023.08.011 PubMed PMID: 39734536.
10. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci*. 1 de mayo de 2016;73(9):1765. doi:10.1007/s00018-016-2147-8 PubMed PMID: 26852158.
11. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 5 de mayo de 2012;379(9827):1728-38. doi:10.1016/S0140-6736(12)60282-7 PubMed PMID: 22559899.
12. Quesada E, Rojas S, Campos X, Wu L. Gene therapy in neovascular age related macular degeneration: an update. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2025 263:8. 28 de abril de 2025;263(8):2135-48. doi:10.1007/s00417-025-06837-2 PubMed PMID: 40293479.
13. Gu F, Jiang J, Sun P. Recent advances of exosomes in age-related macular degeneration. *Front Pharmacol*. 2023;14:1204351. doi:10.3389/fphar.2023.1204351 PubMed PMID: 37332352.
14. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. febrero de 2014;2(2). doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1 PubMed PMID: 25104651.
15. Stoica AM, Jurja S, Dervis N. Anti-VEGF therapy - a new hope in AMD treatment. *Rom J Ophthalmol*. 15 de septiembre de 2025;69(3):322. doi:10.22336/rjo.2025.52 PubMed PMID: 41189785.

16. Spooner K, Broadhead G, Fraser-Bell S, Hong T, Wong JG, Chang AA. Real-World 10-Year Outcomes of Anti-VEGF Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Clin Exp Ophthalmol*. 1 de septiembre de 2025;53(7):773. doi:10.1111/ceo.14559 PubMed PMID: 40411432.
17. Yang JY, Kim Y, An S, Han JW, Choi JS, Park TK. Retinal Organoid-Derived Exosomes Reduce CNV Lesion and Restore RPE Integrity in Mouse Laser-Induced Choroidal Neovascularization (CNV) Model. *Int J Mol Sci*. 1 de diciembre de 2025;26(23):11327. doi:10.3390/ijms262311327 PubMed PMID: 41373488.
18. Wei B, Wei M, Huang H, Fan T, Zhang Z, Song X. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Promising Therapeutic Strategy for Age-Related Diseases. *Cell Prolif*. 1 de mayo de 2024;58(5):e13795. doi:10.1111/cpr.13795 PubMed PMID: 39704104.
19. Zhang M, Lu X, Luo L, Dou J, Zhang J, Li G, et al. Targeting glutamine synthetase with AS1411-modified exosome-liposome hybrid nanoparticles for inhibition of choroidal neovascularization. *J Nanobiotechnology*. 1 de diciembre de 2024;22(1):703. doi:10.1186/S12951-024-02943-1 PubMed PMID: 39533430.
20. Klingeborn M, Dismuke WM, Bowes Rickman C, Stamer WD. Roles of Exosomes in the Normal and Diseased Eye. *Prog Retin Eye Res*. 1 de julio de 2017;59:158. doi:10.1016/J.PRETEYERES.2017.04.004 PubMed PMID: 28465248.
21. Tong Y, Zhou YL, Wang YX, Zhao PQ, Wang ZY. Retinal pigment epithelium cell-derived exosomes: Possible relevance to CNV in wet-age related macular degeneration. *Med Hypotheses*. 1 de diciembre de 2016;97:98-101. doi:10.1016/J.MEHY.2016.10.027 PubMed PMID: 27876140.
22. Kang GY, Bang JY, Choi AJ, Yoon J, Lee WC, Choi S, et al. Exosomal Proteins in the Aqueous Humor as Novel Biomarkers in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *J Proteome Res*. 7 de febrero de 2014;13(2):581-95. doi:10.1021/PR400751K PubMed PMID: 24400796.
23. Hajrasouliha AR, Jiang G, Lu Q, Lu H, Kaplan HJ, Zhang HG, et al. Exosomes from Retinal Astrocytes Contain Antiangiogenic Components That Inhibit Laser-induced Choroidal Neovascularization. *J Biol Chem*. 27 de septiembre de 2013;288(39):28058. doi:10.1074/JBC.M113.470765 PubMed PMID: 23926109.
24. He GH, Zhang W, Ma YX, Yang J, Chen L, Song J, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate blue light stimulation in retinal pigment epithelium cells and retinal laser injury by VEGF-dependent

- mechanism. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(4):559. doi:10.18240/IJO.2018.04.04 PubMed PMID: 29675371.
25. Kang GY, Bang JY, Choi AJ, Yoon J, Lee WC, Choi S, et al. Exosomal Proteins in the Aqueous Humor as Novel Biomarkers in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *J Proteome Res.* 7 de febrero de 2014;13(2):581-95. doi:10.1021/PR400751K PubMed PMID: 24400796.
 26. Pollalis D, Kim D, Nair GKG, Kang C, Nanda A V., Lee SY. Intraocular RGD-Engineered Exosomes and Active Targeting of Choroidal Neovascularization (CNV). *Cells.* 1 de agosto de 2022;11(16):2573. doi:10.3390/CELLS11162573 PubMed PMID: 36010651.
 27. Zhang M, Lu X, Luo L, Dou J, Zhang J, Li G, et al. Targeting glutamine synthetase with AS1411-modified exosome-liposome hybrid nanoparticles for inhibition of choroidal neovascularization. *J Nanobiotechnology.* 1 de diciembre de 2024;22(1):703. doi:10.1186/S12951-024-02943-1 PubMed PMID: 39533430.
 28. Zhang HY, Zhang QY, Liu Q, Feng SG, Ma Y, Wang FS, et al. Exosome-loading miR-205: a two-pronged approach to ocular neovascularization therapy. *J Nanobiotechnology.* 1 de diciembre de 2025;23(1):36. doi:10.1186/S12951-024-03079-Y PubMed PMID: 39844301.
 29. Pan T, Wu Y, Zhang X, Wang J, Wang X, Gu Q, et al. Lens epithelial cell-derived exosome inhibits angiogenesis in ocular pathological neovascularization through its delivery of miR-146a-5p. *FASEB Journal.* 1 de octubre de 2023;37(10):e23192. doi:10.1096/FJ.202301020RR;WGROU:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 37682530.
 30. Wu Y, Wang J, Pan T, Lei J, Fan Y, Wang J, et al. Human lens epithelial-secreted exosomes attenuate ocular angiogenesis via inhibiting microglial activation. *Exp Eye Res.* 1 de abril de 2024;241. doi:10.1016/j.exer.2024.109837 PubMed PMID: 38382576.
 31. Hajrasouliha AR, Jiang G, Lu Q, Lu H, Kaplan HJ, Zhang HG, et al. Exosomes from Retinal Astrocytes Contain Antiangiogenic Components That Inhibit Laser-induced Choroidal Neovascularization. *J Biol Chem.* 27 de septiembre de 2013;288(39):28058. doi:10.1074/JBC.M113.470765 PubMed PMID: 23926109.
 32. Kong L, Han X, Qi S, Li D, Zhang J, Zhang L, et al. MSC-Derived Exosomal Inc-AGT-3: A Novel Anti-Angiogenic Target in Age-Related Macular Degeneration Through p53 Signaling Pathway. *Aging Cell.* 1 de febrero de 2026;25(2):e70377. doi:10.1111/ACEL.70377 PubMed PMID: 41524223.

33. Li D, Zhang J, Liu Z, Gong Y, Zheng Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-27b attenuates subretinal fibrosis via suppressing epithelial–mesenchymal transition by targeting HOXC6. *Stem Cell Res Ther.* 1 de diciembre de 2021;12(1):24. doi:10.1186/S13287-020-02064-0 PubMed PMID: 33413548.

8. ANEXO: GLOSARIO DE ABREVIATURAS

DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad	AMD	Age-related Macular Degeneration
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina	VEGF	Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
A2E	<i>N</i> -retiniliden- <i>N</i> -retiniletanolamina	ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
C5B-9	Complejo de ataque a la membrana C5b-9	PEDF	Factor Derivado del Epitelio Pigmentario (<i>Pigment Epithelium-Derived Factor</i>)
HIF-1	Factor Inducible por Hipoxia-1 (<i>Hypoxia-Inducible Factor-1</i>)	NVC	Neovascularización Coroidea
CNV	<i>Choroidal Neovascularization</i>	OCT	Tomografía de Coherencia Óptica (<i>Optical Coherence Tomography</i>)
FFA	Angiografía con Fluoresceína Sódica (<i>Fundus Fluorescein Angiography</i>)	AC	Anticuerpo
IgG1	Inmunoglobulina G de subclase 1	PIGF	Factor de Crecimiento Placentario (<i>Placental Growth Factor</i>)
Ang-2	Angiopoyetina-2	TAE	Protocolo clínico de dosificación de "Tratar y Extender" (<i>Treat and Extend</i>)
CMM / MSC	Células Madre Mesenquimales (<i>Mesenchymal Stem Cells</i>)	MiARN / miR	MicroARN
DMAEn	Degeneración Macular Asociada a la Edad en su forma Neovascular	VE	Vesículas Extracelulares

MVB / MVE	Cuerpos Multivesiculares / Endosoma Multivesicular (<i>Multivesicular Bodies</i>)	ILVs	Vesículas Intraluminales (<i>Intraluminal Vesicles</i>)
ESCRT	Complejo de clasificación endosómica requerido para el transporte (<i>Endosomal Sorting Complex Required for Transport</i>)	LAMP1 / LAMP2	Proteínas de membrana asociadas a lisosomas tipo 1 y 2 (<i>Lysosome-Associated Membrane Protein 1/2</i>)
MEC	Matriz Extracelular	ADAM10	Una desintegrina y metaloproteinasa 10 (<i>A Disintegrin And Metalloproteinase 10</i>)
ZO-1	Proteína de la zónula oclusiva-1 (<i>Zonula Occludens-1</i>)	FasL	Ligando de Fas / Mediador proteico apoptótico
RACs	Células astrocíticas retinianas / Astrocitos retinianos (<i>Retinal Astrocyte Cells</i>)	TIMP-1	Inhibidor tisular de metaloproteinasas-1 (<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1</i>)
PEG	Polietilenglicol	RGD	Secuencia peptídica de aminoácidos Arginina-Glicina-Aspartato (<i>Arg-Gly-Asp</i>)
ASL	Exosomas modificados mediante la conjugación de cadenas RGD-PEG e hibridados con aptámeros	AS1411	Aptámero nucleolar específico AS1411
CRISPR/ Cas9	Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas asociadas a la nucleasa Cas9	CAELN	Nanopartículas híbridas exosoma-liposoma modificadas con aptámeros y cargadas con CRISPR/Cas9
GS	Enzima glutamina sintetasa	GLUL	Gen codificante de la glutamina sintetasa
RHO J	Proteína reguladora endotelial Rho-J de la familia de las GTPasas	HRVEC	Células endoteliales vasculares de la retina humana (<i>Human Retinal Vascular Endothelial Cells</i>)
AKT	Proteína quinasa B / Vía de señalización	ARK	Vía de señalización intracelular cinasa

	intracelular proangiogénica AKT.		regulada por señales extracelulares (<i>ERK/MAPK</i>)
IBA1+	Factor 1 de unión a calcio ionizado / Marcador proteico de microglía activa	NRAS	Oncogén GTPasa de señalización celular de la familia RAS
LEC- Exos	Exosomas derivados del epitelio del cristalino (<i>Lens Epithelium-derived Exosomes</i>)	TEM / EMT	Transición Epitelio- Mesenquimal (<i>Epithelial- Mesenchymal Transition</i>)
HucMSC- Exos	Exosomas derivados de células madre mesenquimales del cordón umbilical humano	HOXC6	Gen de transcripción homeobox C6
Inc-AGT- 3		P53	
OIR	Retinopatía inducida por oxígeno / Modelo experimental animal (<i>Oxygen-Induced Retinopathy</i>)	CCL2 / CCL19	Quimiocinas y ligandos de reclutamiento inflamatorio celular
ANGPT2	Gen codificante de la angiopoyetina-2	ANGPTL4	Proteína similar a la angiopoyetina 4 (<i>Angiopoietin-Like Protein 4</i>)
FTL-1	Gen codificante del receptor-1 del factor de crecimiento endotelial vascular	sFTL-1	Variante soluble del receptor-1 del VEGF
AAV	Vehículo de transferencia génica mediante virus adenoasociado (<i>Adeno-Associated Virus</i>)	VEGFR-1 /VEGFR-2	Receptores tirosina quinasa tipo 1 y tipo 2 del factor de crecimiento endotelial vascular