

Listas de contenidos disponibles en [Ciencia directa](#)

Revista Europea de Ciencias Farmacéuticas

página de inicio de la revista: www.elsevier.com/locate/ejps

Revisar



Comunicación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis: un enfoque centrado en los exosomas

Xiaona Zhao^{a,b,1}, Xinxin Kong^{a,b,1}, Zhoujun Cui^{d,1}, Zejin Zhang^{b,d}, Minghui Wang^{b,mi}, Guoqing Liub^{mi}, Honggang Gao^b, Jing Zhang^b, Wei Qin^{b,*}^aFacultad de Farmacia, Universidad Médica de Weifang, Weifang, China^bFacultad de Farmacia, Universidad Médica de Jining, Rizhao, China^dDepartamento de Cirugía General, Hospital Popular de Rizhao, Rizhao, China^dFacultad de Farmacia, Universidad Médica de Binzhou, Yantai, China^{mi}Facultad de Farmacia, Universidad de Medicina Tradicional China de Shandong, Jinan, China

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Exosomas

Enfermedad del hígado graso no

alcohólico Aterosclerosis

Enfermedades cardiovasculares

Comunicaciones de órgano a órgano

ABSTRACTO

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es el trastorno hepático crónico más prevalente a nivel mundial. La aterosclerosis (EA), una de las principales causas de enfermedades cardiovasculares, se erige como el principal contribuyente a la mortalidad entre los pacientes diagnosticados con EHGNA. Sin embargo, la etiología precisa por la cual la EHGNA causa EAG sigue siendo incierta. Los exosomas son vesículas extracelulares a escala nanométrica secretadas por las células y se considera que participan en procesos biológicos complejos al promover las comunicaciones entre células y entre órganos. Como vesículas que contienen proteínas, ARNm, ARN no codificante y otras moléculas bioactivas, los exosomas pueden participar en el desarrollo de la EHGNA y la EAG, respectivamente. Estudios recientes han demostrado que la EHGNA también puede promover el desarrollo de la EAG mediante la secreción de exosomas. En este artículo, resumimos las ventajas recientes de los exosomas en la patogénesis de la EHGNA y la EAG, y destacamos su papel en la mediación del intercambio de información entre ambas. Además, analizamos el papel fundamental de los exosomas en el intercambio de información entre diversos órganos, lo que nos abre una nueva vía para investigar la relación entre las enfermedades y sus complicaciones. También se describen las futuras direcciones y los desafíos emergentes en relación con las estrategias terapéuticas basadas en exosomas para la EA en pacientes con EHGNA.

1. Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es actualmente la enfermedad hepática crónica más común y un importante problema de salud mundial (Duell y otros, 2022). Debido a los cambios en el estilo de vida y a las dietas altas en calorías, la prevalencia de EHGNA ha aumentado en los últimos años (Chaney, 2021). Los pacientes con hígado graso pueden desarrollar esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o incluso cirrosis y carcinoma hepatocelular, lo que convertirá a la EHNA en la principal causa de trasplante de hígado para 2030. Tana y otros, 2019. Es bien sabido que la EHGNA está estrechamente relacionada con enfermedades extrahepáticas como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (ECV). Según estudios, la prevalencia de EHGNA en pacientes con diabetes tipo 2 es del 50 % al 75 %. Esta tasa aumenta al 70 % en las ECV y supera el 90 % en pacientes con obesidad severa sometidos a cirugía bariátrica. Muzurović y otros, 2022; Tana y otros, 2019). La EHGNA es

Generalmente se considera una manifestación hepática del síndrome metabólico, y el mecanismo patogénico ha evolucionado de la teoría de los "dos impactos" a la teoría de los "impactos múltiples" (Lian y otros, 2020; Loomba y otros, 2021). En la teoría de los "dos impactos" propuesta en 1998, un impacto se debe a la acumulación de grasa en el hígado, lo que hace que los hepatocitos sean más vulnerables al daño del segundo impacto que los hepatocitos normales. Este segundo impacto se debe principalmente al estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, que eventualmente conducen a una serie de daños hepáticos, incluyendo inflamación, apoptosis, fibrosis y carcinoma hepatocelular. Guo y otros, 2022; Xu y otros, 2015. Sin embargo, los estudios realizados durante las dos décadas siguientes demostraron que la patogénesis de la EHGNA es mucho más compleja que la teoría de la doble recaída. Los factores de riesgo incluyen, entre otros, la susceptibilidad genética, la epigenética, los cambios en las vías metabólicas y las interacciones celulares en el hígado. Guo y otros, 2022; Loomba y otros, 2021). Por lo tanto, se ha propuesto la teoría de los "golpes múltiples". Al ser una enfermedad multifactorial, la complejidad de...

* Autor correspondiente.

Dirección de correo electrónico: qinwei@mail.jnmc.edu.cn (W. Qin).

Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106690>

Recibido el 11 de octubre de 2023; Recibido en forma revisada el 13 de diciembre de 2023; Aceptado el 2 de enero de 2024 Disponible en línea el 3 de enero de 2024

0928-0987/© 2024 El/Los autor(es). Publicado por Elsevier BV. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El mecanismo patogénico de la EHGA está estrechamente relacionado con diversos factores y el intercambio de información entre órganos.

La aterosclerosis (EA) es una placa patológica que se forma en los vasos sanguíneos, y la formación de placa puede causar engrosamiento de la íntima (la lesión más temprana de la pared arterial), arteriosclerosis y estenosis luminal, que es la principal causa de las ECV. [Xu y otros, 2015](#)). Es bien sabido que los procesos patológicos de la EA incluyen daño endotelial, deposición de lípidos, infiltración de células inflamatorias, formación de células espumosas y, finalmente, formación de placa ([Wang y otros, 2021a](#)). Algunos factores de riesgo reconocidos, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad y los factores genéticos, pueden iniciar o acelerar el proceso patológico de la EA ([Fan y Watanabe, 2022](#); [Libby, 2021](#)). La EA es una enfermedad sistémica, y la presencia de placas en un lugar siempre implica la posibilidad de que las mismas lesiones ya existan en otros. De igual manera, la ocurrencia de un evento vascular en un órgano implica que podría ocurrir en otro. Diversas células participan en el desarrollo de la EA, incluyendo principalmente células endoteliales (CE), macrófagos y células musculares lisas vasculares (CMLV). [El y otros, 2021](#) Las células endoteliales (CE), como barrera entre la circulación sanguínea y los tejidos periféricos, desempeñan un papel positivo en la protección de la homeostasis vascular. En la etapa temprana de la disfunción endotelial, los macrófagos pueden ser reclutados hacia la íntima, devorar la lipoproteína de baja densidad oxidada (ox-LDL) y convertirse en células espumosas, el principal componente de la placa. [Pi y otros, 2018](#); [Xu y otros, 2022](#) Durante el proceso de EA, las células musculares lisas vasculares (VSMC) pueden activarse y transformarse de un fenotipo "contráctil" inactivo a un fenotipo "sintético" altamente migratorio y proliferativo, lo que agravará aún más el daño de las células endoteliales (EC). [Shi y otros, 2020](#)). En la etapa tardía de la EA, una gran cantidad de macrófagos se infiltran en la pared vascular y secretan metaloproteinasas de matriz (MMP) para degradar el colágeno en la matriz extracelular de la placa, lo que conduce a la inestabilidad de la placa y, finalmente, a la trombosis ([Zhu y otros, 2018](#)). Por lo tanto, la EA es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la formación de placa en el vaso sanguíneo que surge de la contribución de múltiples células.

La EHGA no solo es un evento intrahepático, sino que también influye en la aparición de diversas complicaciones extrahepáticas. Las ECV son la principal causa de mortalidad en pacientes con diagnóstico de EHGA. [Farzin y otros, 2020](#)). Entre las ECV, la EHGA está estrechamente relacionada con la EA, lo que se debe principalmente a que incluye trastornos lipídicos, inflamación, resistencia a la insulina (IR), estrés oxidativo y actividad de las MMP ([Cai y otros, 2020](#); [Chen y otros, 2020b](#); [Xu y otros, 2015](#)). Por ejemplo, la acumulación de grasa hepática promueve la secreción de proteína reactiva del factor C inflamatorio (PCR) por el hígado, lo que inducirá el desarrollo de EA al elevar la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y moléculas de adhesión en las células endoteliales (CE), inhibiendo la producción de óxido nítrico (NO) por las CE y aumentando la absorción de LDL por los macrófagos ([Chen y otros, 2020a](#); [Gaggini y otros, 2013](#)). Los pacientes con EHGA con IR sistémica y obesidad abdominal presentan un alto riesgo cardiovascular, ya que la IR puede dañar la estructura y la función de las células endoteliales (CE), lo que provoca disfunción endotelial y la aparición de EA. Además, la disfunción endotelial y la IR pueden favorecerse mutuamente, creando un círculo vicioso. [Fujii y otros, 2020](#); [Muzurovic y otros, 2021](#); [Rohm y otros, 2022](#)). Cuando la esteatosis hepática persiste, se estimula la oxidación de ácidos grasos para someter a las células a un estado de estrés oxidativo y liberar moléculas promotoras de AS, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6). [Xu y otros, 2015](#)). Las MMP pueden degradar el colágeno en la matriz extracelular, desempeñando así un papel en la remodelación tisular ([de Almeida y otros, 2022](#); [Geervliet y Bansal, 2020](#)). Se detecta un aumento en la expresión de MMP2 en el suero de pacientes con EHGA ([Toyoda y otros, 2013](#)), y este aumento puede desempeñar un papel en la EA al degradar la capa fibrosa de la placa y promover la trombosis ([Seifert y otros, 2018](#)). Se prevé que la focalización de estas vías para aliviar la EA tenga un alto potencial terapéutico en pacientes con EHGA.

La asociación entre la EHGA y la EA depende del intercambio de información entre órganos. Actualmente, se reconoce que las células se comunican entre sí no solo mediante contacto directo y factores solubles, sino también a través de vesículas nanométricas derivadas de la membrana, las vesículas extracelulares (VE). [Ohayon y otros, 2021](#)). Los vehículos eléctricos tienen una gran

Número de moléculas derivadas de la célula donante, incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Estas sustancias bioactivas desempeñan un papel en la transmisión de información al entrar en la célula receptora. [Chen y otros, 2019b](#); [Conigliaro y otros, 2017](#); [Pang y otros, 2020](#); [Wang y otros, 2021b](#); [Zhang y otros, 2019](#)). Según la biogénesis, las EV se pueden dividir en tres categorías: exosomas, micropartículas y cuerpos apoptóticos ([Pitt y otros, 2016](#)). Cabe destacar que los exosomas tienen efectos significativos en la síntesis, el transporte y la degradación de lípidos. Los trastornos del metabolismo lipídico mediados por exosomas promueven la aparición y el desarrollo de EA, EHGA, obesidad y otras enfermedades. [Wang y otros, 2020b](#)). Más importante aún, el metabolismo lipídico también puede afectar la producción y secreción de exosomas, y la interacción de los exosomas con las células receptoras ([Kalluri y LeBleu, 2020](#); [Wang y otros, 2020b](#)).

En esta revisión, resumimos los avances actuales en la biogénesis y la función de los exosomas. Revisamos los avances actuales en la contribución de los exosomas a la patogénesis de la EA y la EHGA, con especial atención al intercambio de información a través de los exosomas entre ambas enfermedades. Además, los exosomas liberados en la circulación de fluidos corporales participan en procesos biológicos complejos al promover la comunicación entre órganos, lo que ofrece una nueva perspectiva para el estudio de la correlación entre enfermedades y sus complicaciones asociadas. En resumen, creemos que determinar el mecanismo asociado con los exosomas entre la EHGA y la EA puede contribuir al desarrollo de dianas terapéuticas para la EA y a la prevención y el tratamiento de las ECV en pacientes con EHGA.

2. Descripción general de los exosomas

2.1. Orígenes, estructura, mecanismos de secreción y componentes de los exosomas

El exosoma, el tipo más pequeño de EV (30–150 nm de diámetro) con morfología de membrana bicapa, se encontró por primera vez en los reticulocitos de oveja en 1983 y fue denominado "exosoma" por [Johnstone y otros \(1987\)](#). La comprensión previa de los exosomas era el mecanismo por el cual las células eliminan los componentes no deseados ([Kalluri y LeBleu, 2020](#); [Wang y otros, 2020b](#)). Ahora sabemos que casi todas las células pueden secretar exosomas que ayudan a comunicar información entre células u órganos y actúan como portadores para el intercambio de señales en entornos fisiológicos y patológicos. [Li y otros, 2020b](#)). Las proteínas de membrana de los exosomas son principalmente de la familia de las tetraspaninas (CD9, CD63 y CD81), y las proteínas citoplasmáticas de los exosomas son principalmente proteínas del complejo de clasificación endosómica requeridas para el transporte (ESCRT) (Alix, TSG101), integrinas y proteínas de choque térmico (HSP), entre las cuales las tetraspaninas están altamente presentes en los exosomas y generalmente se utilizan como biomarcadores de exosomas ([Gurung y otros, 2021](#); [Liu y otros, 2020a](#)). El exosoma se origina en los cuerpos multivesiculares (MVB), y a medida que los MVB se fusionan con la membrana plasmática, los exosomas se liberan al espacio extracelular y a la circulación ([Conigliaro y otros, 2017](#)). Durante este proceso, la membrana plasmática se invagina para formar endosomas de clasificación temprana (ESE), que luego pueden madurar en endosomas de clasificación tardía y, en última instancia, producir MVB ([Kalluri y LeBleu, 2020](#)). Los exosomas se pueden extraer de diversos fluidos corporales, incluidos la sangre, la ascitis, el líquido cefalorraquídeo, la saliva, la leche y la orina ([Doyle y Wang, 2019](#)). Los exosomas contienen diversos componentes bioactivos, como ARNm, ARN no codificantes (ARNnc), lípidos y proteínas. Según la base de datos actual sobre el contenido de exosomas, se han identificado más de 9000 proteínas, 3000 ARNm y 2000 microARN (miR) en los exosomas. [Abels y Breakefield, 2016](#); [Rahmati y otros, 2020](#); [Xia y otros, 2022](#)).

2.2. Funciones y aplicaciones conocidas de los exosomas

Los ácidos nucleicos, proteínas y otras moléculas transportadas por los exosomas se transfieren de las células donantes a las células receptoras, lo que proporciona abundante información biológica a estas últimas. La comunicación intercelular mediada por exosomas se puede lograr mediante las tres vías siguientes: En primer lugar, las proteínas de membrana de los exosomas pueden unirse a las proteínas de membrana diana y, por lo tanto, activar las vías de señalización en las células receptoras.

Células. En segundo lugar, en la matriz extracelular, las proteínas de membrana de los exosomas pueden ser escindidas por proteasas, y los fragmentos escindidos pueden servir como ligandos para unirse a receptores en la membrana celular, activando así las vías de señalización intracelular. En tercer lugar, la membrana de los exosomas puede fusionarse directamente con las células receptoras para liberar de forma no selectiva las proteínas, ARNm y ARNnc que contienen. [Abels y Breakefield, 2016](#); [Pitt y otros, 2016](#); [Xin y otros, 2022](#)). Los componentes biológicos de los exosomas están protegidos por la bicapa lipídica de su membrana, de modo que a pesar de su exposición a diversos ambientes fisiológicos y patológicos como el consumo de etanol y los cambios de pH (cetoacidosis diabética o fiebre), los exosomas se mantienen muy estables y no liberan su contenido. [Lin y otros, 2020](#)).

Los exosomas pueden regular numerosos procesos fisiopatológicos. En condiciones fisiológicas, pueden eliminar componentes dañinos o innecesarios de las células para mantener la homeostasis del entorno intracelular. [Takahashi y otros, 2017](#)). En condiciones patológicas, los exosomas secretados por las células pueden afectar el microambiente a través del intercambio de información intercelular, promoviendo así la aparición y el desarrollo de enfermedades. [Jiang y otros, 2021](#) Además, los exosomas también pueden mediar la comunicación interorgánica entre diferentes órganos. Por ejemplo, el eje intestino-hígado ([Chen y otros, 2019b](#)), eje corazón-cerebro ([Sun y otros, 2018](#)), hígado y tejido adiposo ([Wu y otros, 2020b](#)), tejido adiposo y corazón ([Zhao y otros, 2022b](#)), tejido adiposo y músculo esquelético ([Ying y otros, 2017](#)), hígado y aorta ([Jiang y otros, 2020](#)), riñón e hígado ([Ashour y otros, 2021](#)), etc. La función exacta y los mecanismos de la comunicación interorgánica a través de los exosomas se detallarán en la sexta sección del artículo.

Hoy en día, los exosomas han surgido como biomarcadores de diversas enfermedades, ya que son fácilmente accesibles y transportan cargas específicas de la enfermedad ([Wang y otros, 2021a](#); [Yu y otros, 2022](#)). Los ARNnc presentes en los exosomas circulantes se han convertido en biomarcadores eficaces para el diagnóstico temprano del cáncer. Por ejemplo, el lncUEGC1 exosomal se identificó como un posible biomarcador temprano del cáncer gástrico. [Lin y otros, 2018](#)). El ARN circular exosomal (circARN) PTGR1 se puede utilizar como biomarcador para el diagnóstico temprano del carcinoma hepatocelular ([Wang y otros, 2019](#)). Los pacientes con cáncer de hígado exhibieron niveles más altos de cuatro ARN pequeños derivados de ARNt (ARNt-ValTAC-3, ARNt-GlyTCC-5, ARNt-ValAAC-5 y ARNt-GluCTC-5) en el exosoma plasmático ([Zhu y otros, 2019b](#)). Además del cáncer, los exosomas pueden ser biomarcadores de otras enfermedades. La detección de los niveles de expresión de las proteínas S396-tau fosforilada (P-S396-tau), P-T181-tau y amiloide β 1-42 en exosomas sanguíneos de origen neural puede predecir el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer 10 años antes de su inicio clínico. [Fiandaca y otros, 2015](#)). [Kumari y otros \(2020\)](#) Descubrieron que en la enfermedad renal crónica, el miR-451 exosomal estaba significativamente elevado en la orina, lo que indica que el miR-451 puede ser un marcador diagnóstico temprano de lesión renal. [Jiang y otros \(2019\)](#) Se descubrió que una característica específica del miARN exosomal circulante (miR-192-5p, miR-16-5p, miR-24-3p, etc.) puede utilizarse como biomarcador para predecir eventos isquémicos recurrentes en la enfermedad aterosclerótica intracraneal. La expresión sérica del miR-192-5p exosomal aumenta en la EHNA, lo cual se correlaciona positivamente con la gravedad de la inflamación hepática y la progresión de la enfermedad. [Liu y otros, 2020b](#)). Según un estudio reciente de [Broermann y otros \(2020\)](#) Los cambios en los miRNA de los exosomas plasmáticos (miR-99b, miR-100 y miR-142-3p) están estrechamente relacionados con el progreso de la EHNA y pueden usarse para monitorear el efecto terapéutico de los medicamentos.

En los últimos años, se han desarrollado exosomas como posibles fármacos bioterapéuticos para diversas enfermedades. Por ejemplo, los exosomas de células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical humano pueden mejorar la progresión de la EHNA al mejorar el metabolismo de la glucosa y los lípidos en las células hepáticas. [Cheng y otros, 2021](#)). Los exosomas de las células madre mesenquimales de la médula ósea tienen un efecto terapéutico beneficioso sobre la osteoartritis al reducir el envejecimiento y la apoptosis de los condrocitos ([Jin y otros, 2021](#)). Además, los exosomas secretados por células estromales derivadas del tejido adiposo podrían aliviar eficazmente el CCl₄-fibrosis hepática inducida al inhibir la activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) ([Wu y otros, 2022](#)).

Considerando las características de no inmunogenicidad innata, no

Debido a su toxicidad y a su capacidad para atravesar barreras biológicas, los exosomas tienen ventajas únicas como transportadores de fármacos, que es actualmente la aplicación más preocupante de los exosomas ([Kimiz-Gebologlu y Oncel, 2022](#)). Los fármacos terapéuticos, como moléculas pequeñas o ácidos nucleicos, pueden encapsularse mediante exosomas y luego transportarse a células u órganos específicos para lograr una administración dirigida del fármaco. [Liang y otros, 2021](#)). Los exosomas mixtos obtenidos mediante la mezcla de exosomas derivados de macrófagos con liposomas muestran diferente focalización y citotoxicidad en células normales y cancerosas, lo que los convierte en un candidato potencial para la administración de fármacos dirigidos a tumores. [Rayamajhi y otros, 2019](#) El fármaco quimioterapéutico 5-fluorouracilo (5-FU) es propenso a desarrollar resistencia farmacológica en el tratamiento del cáncer colorrectal, y la adición del inhibidor de miR-21 puede ralentizar el desarrollo de resistencia farmacológica, reducir la proliferación y aumentar la apoptosis de las células tumorales. Por lo tanto, los investigadores combinan el inhibidor de miR-21 y el 5-FU en exosomas para revertir eficazmente la resistencia farmacológica de las células de cáncer de colon. [Liang y otros, 2020](#)). Para resolver la quimiorresistencia del carcinoma hepatocelular a la doxorrubicina, [Lou y otros \(2020\)](#) Se utilizaron exosomas como transportadores naturales para cargar miR-199a y dirigir la señalización de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), lo que aumenta la sensibilidad del carcinoma hepatocelular a los fármacos quimioterapéuticos. Además del tratamiento del cáncer, los exosomas también pueden utilizarse para tratar la pérdida ósea sistémica causada por enfermedades inflamatorias intestinales. Los exosomas con la glucoproteína 1 de Golgi insertada podrían transportar el agonista 1 de Wnt y acumularse en el hueso, acelerando la consolidación de fracturas en ratones con colitis. [Guo y otros, 2023](#)).

3. El papel de los exosomas en el desarrollo y progresión de la EA

El proceso patológico de la EA es el resultado de una acción multifactorial que involucra disfunción endotelial, infiltración de células inflamatorias, acumulación de células espumosas ricas en lípidos y formación de placa ([Lin y otros, 2021a](#)). El intercambio de información intercelular es esencial para el proceso patológico de la EA. Las células relacionadas con el proceso patológico de la EA, como las células endoteliales (CE), los monocitos, los macrófagos, las células musculares lisas vasculares (CMLV) y las plaquetas, pueden comunicarse entre sí mediante la secreción de exosomas, lo que influye en el progreso de la enfermedad. [Figura 1](#)).

3.1. Los exosomas derivados de las CE regulan la homeostasis vascular y la inflamación en la EA.

Las CE forman una barrera física entre la sangre y los vasos sanguíneos para mantener la homeostasis vascular. En condiciones fisiológicas normales, las CE tienen efectos de anticoagulación, regulación de la permeabilidad íntima y secreción de sustancias vasoactivas. Sin embargo, cuando las CE se vuelven disfuncionales, se altera el equilibrio estacionario del vaso sanguíneo. Estudios han confirmado que las reacciones inflamatorias crónicas en la pared arterial conducen a la disfunción endotelial, que es la etapa más temprana de la EA. [Chen y otros, 2020a](#)).

La comunicación fisiológica entre las células endoteliales vasculares (CE) y las células musculares lisas vasculares (CMLV) desempeña un papel crucial en la homeostasis vascular. Tras una lesión vascular, las CMLV estáticas experimentan una transformación fenotípica, pasando de un fenotipo contráctil a uno sintético con capacidad de proliferación y migración. [Xu y otros, 2022](#) La proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares (CMLV) a la íntima es la base patológica clave de la EA, que puede ser regulada por los exosomas derivados de las células endoteliales (CE). La translocación diez-once 2 (TET2) regula el fenotipo contráctil de las CMLV. Un estudio reveló que la TET2, transportada por los exosomas derivados de las CE, puede inhibir la transformación de las CMLV a un fenotipo sintético, así como su capacidad de proliferar y migrar. [Li y otros, 2020a](#)). Por el contrario, otro estudio encontró que el LINC01005 exosomal de las CE tratadas con ox-LDL promueve la proliferación y migración de las VSMC al regular el eje miR-128-3p/factor similar a Krüppel 4 (KLF4) ([Zhang y otros, 2020](#)). Recientemente, la secuenciación de ARN de células individuales confirmó que las células musculares lisas vasculares (VSMC) son altamente heterogéneas, no solo con los fenotipos contráctiles y de síntesis tradicionales, sino también fenotipos de envejecimiento y similares a espuma ([Xu y otros, 2022](#)). CircRNA-0077930, transportado por el exosoma

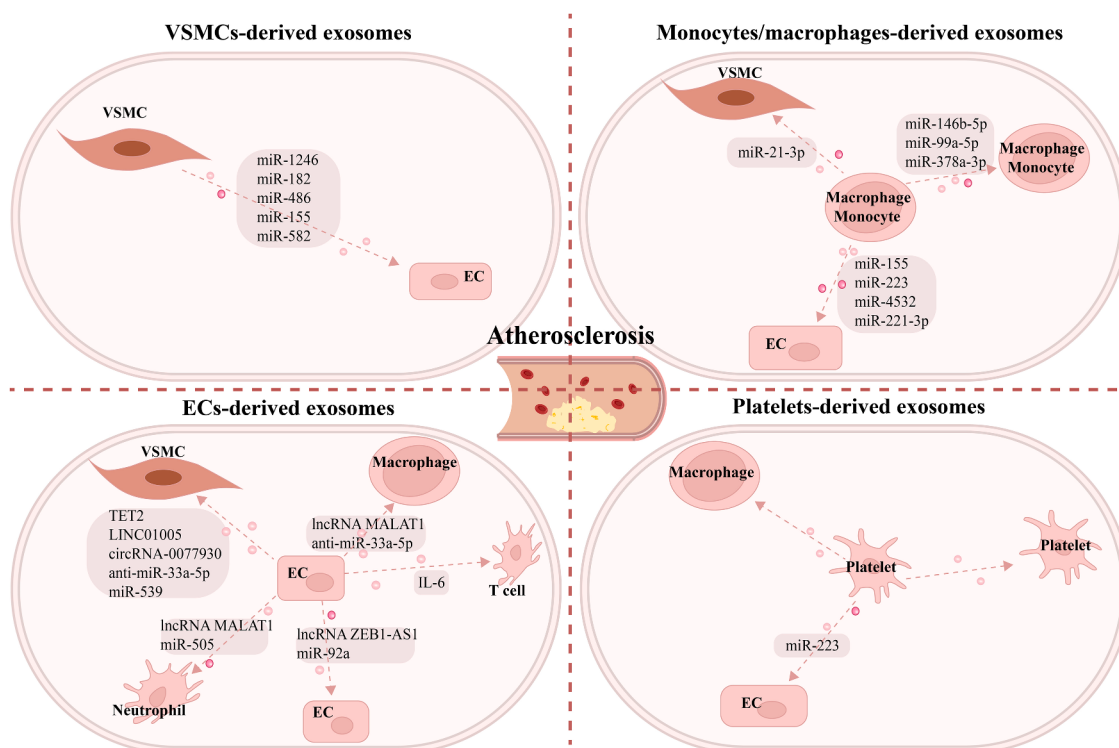


Figura 1. Papel de los exosomas en la aterosclerosis: Las células vasculares, como las células endoteliales (CE), los monocitos/macrófagos, las células musculares lisas vasculares (CMLV) y las plaquetas, influyen en el proceso de la aterosclerosis mediante la secreción de exosomas. Las CE son un componente importante de la íntima vascular. Los exosomas secretados por las CE pueden regular sus propias funciones, así como afectar la aparición y el desarrollo de la EA al promover la proliferación y la migración de las CMLV, la diferenciación de los macrófagos M2, la generación de trampas extracelulares de neutrófilos y la diferenciación de las células Th17. Los monocitos/macrófagos son las células clave de la inflamación de la aterosclerosis, que no solo pueden afectar su propia inflamación, sino también la inflamación de las CE y las CMLV mediante la liberación de exosomas. Como un componente importante de la media vascular, las CMLV fenotípicas sintetizadas pueden proliferar y migrar a la íntima, y afectar la función de las CE mediante la secreción de exosomas. Las plaquetas son células activas en la ruptura de placas ateroscleróticas y la trombosis, y pueden secretar exosomas para regular la trombosis y la inflamación. CE, célula endotelial; VSMC, célula de músculo liso vascular; TET2, translocación 11-12; IL-6, interleucina-6; ZEB1-AS1, ARN antisentido 1 de ZEB1; lncRNA, ncRNA largo; circRNA, ARN circular; miR, microARN.

liberado de las CE cultivadas en condiciones de alta glucosa, promueve el envejecimiento de las VSMC al regular la expresión de miR-622 (Wang y otros, 2020a). Dado que las VSMC pueden convertirse en células espumosas después de cargarse con colesterol, aumentar la salida de colesterol de las VSMC puede prevenir o revertir la EA. Stamatikos y otros (2020) introdujo anti-miR-33a-5p en los exosomas secretados por las CE y los hizo ingresar a las VSMC y macrófagos vecinos, aumentando la salida de colesterol.

El trastorno del metabolismo de los lípidos (colesterol LDL y lipoproteínas de triglicéridos) y la inflamación son dos mecanismos principales de la EA (Xu y otros, 2022). Desde la retención de lipoproteínas ateroscleróticas en la pared arterial hasta la formación y rotura de la placa, el sistema inmunitario innato y adaptativo desempeña un papel fundamental. La mayoría de las células inmunitarias pueden producir factores solubles proinflamatorios y antiinflamatorios según el entorno, y el progreso de la EA está determinado por el desequilibrio entre los estados proinflamatorios y antiinflamatorios de las células inmunitarias (monocitos, macrófagos, linfocitos T y neutrófilos). Henein y otros, (2022). En el modelo celular inducido por ox-LDL, la transcripción 1 del adenocarcinoma de pulmón asociado a la metástasis de lncRNA (MALAT1) en los exosomas derivados de las células endoteliales (CE) puede promover la transformación de los macrófagos en el tipo antiinflamatorio M2 (Huang y otros, 2018a) y también puede inducir la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) al activar las vías de señalización inflamatoria P38/AKT (Gao y otros, 2020a). De manera similar, el miR-505 exosomal de las CE tratadas con ox-LDL induce la formación de NET al inhibir SIRT3 en los neutrófilos (Chen y otros, 2019a). Además, la activación de la señal CD137 en las CE puede promover la liberación de exosomas que contienen niveles más altos de IL-6, promoviendo la diferenciación de las células Th17 y la posterior secreción de IL-17, que a su vez activa las CE y conduce a la disfunción endotelial (Xu y otros, 2020). ARN antisentido lncRNA ZEB1 1 (ZEB1-AS1) (Chen y otros, 2021) y

miRNA-92a (Lin y otros, 2021b) en los exosomas secretados por las CE pueden promover el desarrollo de AS al regular su propia respuesta inflamatoria.

3.2. Los exosomas derivados de monocitos/macrófagos regulan la inflamación en la EA.

Durante la formación de la placa aterosclerótica, la expresión de factores de adhesión y quimiocinas aumenta en las células endoteliales (CE). Posteriormente, los monocitos migran al espacio subendotelial y se transforman en macrófagos. Estos macrófagos fagocitan ox-LDL y otras lipoproteínas modificadas, y se convierten en células espumosas, que constituyen la principal población celular dentro de las placas ateroscleróticas. Lin y otros, 2021a; Zhu y otros, 2018).

Los monocitos y macrófagos pueden secretar una gran cantidad de exosomas para promover el desarrollo de EA. Los exosomas derivados de monocitos actúan como mediadores inflamatorios para regular la liberación de factores proinflamatorios o la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (CE). Por ejemplo, el aumento de miR-155 y la disminución de miR-223 en los exosomas secretados por monocitos incrementan la expresión de la molécula de adhesión celular intercelular-1 (ICAM-1), el ligando de quimiocina-2 (CCL-2) y la IL-6 en las CE mediante la regulación de las vías de señalización del receptor tipo Toll 4 (TLR4) y el factor nuclear kappa-B (NFkB), lo que finalmente conduce a la disfunción endotelial. Tang y otros, 2016). Además, se encontró que el paeonol desempeña un papel anti-AS al aumentar la expresión de miR-223 en el exosoma derivado de monocitos, reduciendo la reacción inflamatoria de las CE y la adhesión de monocitos a las CE (Liu y otros, 2018). Los macrófagos con sobrecarga lipídica pueden transformarse en células espumosas, que son los principales tipos de células dentro de la placa (Canfrán-Duque et al., 2023). Los macrófagos liberan exosomas que contienen altos niveles de miR-4532, que son absorbidos por las células endoteliales (CE). El miR-4532 inhibe la expresión de SP1 y

activa la señalización NF- κ B P65, lo que conduce a una disfunción endotelial (Liu y otros, 2022). Por lo tanto, bloquear la liberación de exosomas es un método eficaz para inhibir el desarrollo de EA. En un estudio, se utilizó el inhibidor de la liberación de exosomas, GW4869, que reduce eficazmente los exosomas secretados por los macrófagos, para reducir la inhibición de los exosomas en el crecimiento de las células endoteliales (CE) y su capacidad para formar tubos. (Huang y otros, 2018b). Además, se ha descubierto que la inyección de exosomas derivados de macrófagos que contienen miR-16-5p en el modelo murino de EA puede promover la reacción inflamatoria y el estrés oxidativo en la EA (Chen y otros, 2022). Es bien sabido que existen dos tipos de macrófagos: el M1, con función proinflamatoria, y el M2, con función antiinflamatoria. El equilibrio entre ambos afectará el desarrollo y la curación de la EA. Los miR-146b-5p, miR-99a-5p y miR-378-3p exosomales, secretados por los macrófagos M2, pueden inhibir la función hematopoyética y la respuesta inflamatoria de los monocitos y macrófagos circulantes en la ApoE-/- ratones (Bouchareychas y otros, 2020). Otro estudio encontró que el exosoma miR-221-3p secretado por los macrófagos M2 puede promover la proliferación e inhibir la apoptosis y la reacción inflamatoria de las CE (Cheng y otros, 2022). Wu y otros (2020a)) utilizaron el efecto antiinflamatorio natural de los macrófagos M2 para envolver el clorhidrato de hexil 5-aminolevulinato (HAL) con sus exosomas, y descubrieron que estos pueden reducir las lesiones aórticas al potenciar el efecto antiinflamatorio tras su introducción en el modelo murino de EA. Durante el desarrollo de EA, también se produce un intercambio de información entre los macrófagos y las células musculares lisas vasculares (CMLV). El miR-21-3p exosomal de macrófagos tratados con nicotina promueve la proliferación y migración de las CMLV al actuar directamente sobre el homólogo de la fosfatasa y la tensina (PTEN), acelerando así el desarrollo de EA. (Zhu y otros, 2019a).

3.3. Los exosomas derivados de las células musculares lisas vasculares (VSMC) regulan la función endotelial vascular en la EA.

Las VSMC son el componente principal de la pared vascular y un participante clave en la etapa temprana y tardía de la EA (Grootaert y Bennett, 2021). El daño de las células endoteliales (CE) en la EA temprana provocará la proliferación y migración anormal de células musculares lisas vasculares (CMLV), lo que a su vez promoverá el daño de la íntima y expandirá el área lesionada. Sin embargo, las CMLV tardías son las únicas células que pueden sintetizar colágeno en las placas ateroscleróticas avanzadas, y el colágeno desempeña un papel estructural importante en la estabilización de las placas. (Bennett y otros, 2016; Miano y otros, 2021).

Recientemente se descubrió que los exosomas derivados de las células musculares lisas vasculares (CMLV) participan en la comunicación celular vascular, y su existencia está relacionada con el avance de la EA. Un estudio reveló que los exosomas que contienen miR-539 y miR-582 secretados por las CMLV pueden intercambiarse mediante el intercambio de información intercelular. El miARN intercambiado disminuirá la proliferación de las CMLV y su capacidad de formación de tubos, así como el aumento de la proliferación de las CMLV. (Fontaine y otros, 2021). Otro estudio encontró que la sobreexpresión de KLF5 puede regular positivamente la expresión de miR-155 en los exosomas secretados por las células musculares lisas vasculares (VSMC), y los exosomas pueden inhibir la proliferación y migración de las células endoteliales (EC) al destruir las uniones estrechas y la integridad de las barreras endoteliales, lo que conduce a una mayor permeabilidad endotelial y a la progresión de la EA (Zheng y otros, 2017). Además, miR-1246, miR-182 y miR-486 fueron deficientes en exosomas derivados de VSMC estimulados por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), lo que provoca un efecto promigratorio en las CE (Heo y otros, 2020).

3.4. Los exosomas derivados de plaquetas regulan la trombosis y la inflamación en la EA.

Las plaquetas son un factor clave en el proceso de EA, que se relaciona principalmente con la formación de trombos tras la rotura de la placa. Además de promover la trombosis, las plaquetas también pueden combinarse con lipoproteínas para promover la liberación de quimiocinas y la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (CE), desempeñando así un papel en la EA. (Gardin y otros, 2022).

Los exosomas derivados de plaquetas activadas por trombina que llevan el miR-223 inhiben la expresión de factores inflamatorios en las CE mediante

regulación de la señal NF- κ B y MAPK (Li y otros, 2017). De manera similar, los exosomas derivados de plaquetas pueden reducir la carga lipídica dependiente de CD36 de los macrófagos y también pueden disminuir la agregación de plaquetas en el sitio de la lesión vascular para inhibir la formación de trombos ateroscleróticos (Srikanthan y otros, 2014). En resumen, los exosomas derivados de plaquetas pueden afectar el desarrollo de la EA desde múltiples perspectivas. Sin embargo, aún no se comprenden completamente los efectos de los exosomas secretados por las plaquetas. Se necesitan más estudios para explicar su contribución al proceso patológico de la EA.

4. El papel de los exosomas en la aparición y desarrollo de la EHGNA

En el desarrollo de la EHGNA, el intercambio de información entre células desempeña un papel importante, y los exosomas pueden actuar como portadores de dicho intercambio e influir en el desarrollo de enfermedades. Diversas células residentes, como los hepatocitos, los macrófagos y los adipocitos, pueden secretar exosomas o actuar como células diana de los mismos. (Figura 2). Los exosomas secretados por los hepatocitos y los adipocitos promueven la inflamación hepática al reclutar células inflamatorias circulantes y promueven la fibrosis hepática al activar las HSC, promoviendo así el progreso de la EHGNA. (Ipsen y Tveden-Nyborg, 2021). De manera similar, los exosomas secretados por los macrófagos también pueden promover el desarrollo de EHGNA al regular los niveles de inflamación y fibrosis hepática (Ghosh y otros, 2023). Hoy en día, comprender mejor las redes de comunicación celular implicadas en la génesis y el desarrollo de la EHGNA no solo es un objetivo de investigación, sino también una atractiva opción terapéutica. Sin embargo, aún queda por esclarecer cómo la comunicación intercelular impulsa la progresión de la enfermedad.

4.1. Los exosomas derivados de los hepatocitos regulan la acumulación de lípidos, la inflamación y la fibrosis en la EHGNA.

La disfunción del metabolismo de las grasas en el hígado conduce a la acumulación de una gran cantidad de sustancias grasas en los hepatocitos, lo que conduce a la esteatosis, la degeneración balonizante y la reacción inflamatoria de los hepatocitos (Carranza-Trejo et al., 2021). Estudios han confirmado que los exosomas secretados por los hepatocitos desempeñan un papel importante en el metabolismo lipídico, la inflamación y la fibrosis de la EHGNA. Los hepatocitos sanos producen exosomas necesarios para la supervivencia y proliferación celular, mientras que los hepatocitos estresados y lipotóxicos liberan exosomas que contienen factores proinflamatorios y profibróticos, lo que acelera el desarrollo de la EHGNA. (Hernández et al., 2020).

Un estudio encontró que los exosomas que llevan miR-192-5p secretados por hepatocitos lipotóxicos promueven la activación de los macrófagos M1 y la reacción inflamatoria de la EHGNA al inhibir la transducción de señales de la vía del factor de transcripción O1/AKT/caja forkhead del compañero insensible a la rapamicina objetivo mamífero de la rapamicina (Rictor) en los macrófagos (Liu y otros, 2020b). La disfunción lisosomal inducida por el colesterol aumenta la liberación de exosomas que contienen miR-122-5p de los hepatocitos, lo que promueve la polarización M1 de los macrófagos y la inflamación relacionada con los macrófagos (Zhao y otros, 2020). En el modelo de ratón alimentado con una dieta rica en grasas (HFD), la enzima 1A que requiere inositol (IRE1A) activada promueve la biosíntesis de ceramida y la liberación de EV derivadas de hepatocitos, que reclutan macrófagos derivados de monocitos en el hígado y causan NASH (Dasgupta y otros, 2020). Además, los exosomas que contienen la proteína de unión al retinol 4 (RBP4) secretada por los hepatocitos pueden inducir la polarización similar a M1 de las células de Kupffer (KC), que a su vez aumentan la acumulación de lípidos en los hepatocitos (Yao y otros, 2023).

La activación de las HSC es el principal factor impulsor de la fibrosis hepática en la EHGNA y los exosomas desempeñan un papel en la regulación de este proceso. (Wang y otros (2021b)) descubrieron que el miR-107 presente en los exosomas secretados por los hepatocitos, inducidos por el ácido palmítico, puede promover la proliferación y activación de las células madre hematopoyéticas (HSC). La homeostasis del hierro hepático es fundamental para la esteatosis y la fibrosis hepáticas. (Gao y otros (2022)) Se descubrió que las EV que contienen hierro derivadas de los hepatocitos conducen a una deficiencia de hierro en los hepatocitos y hierro.

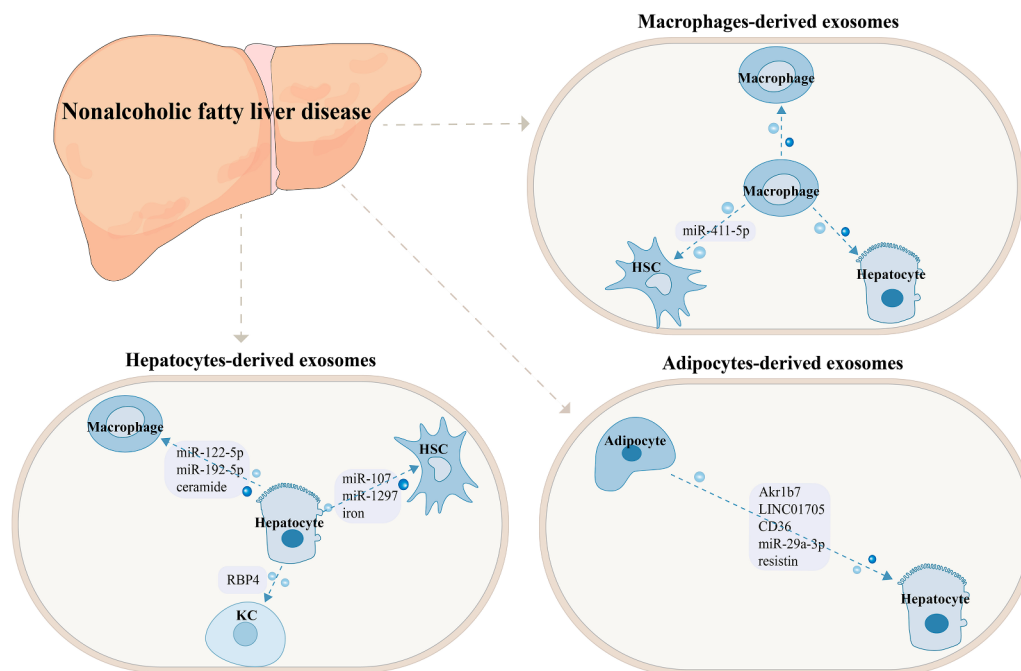


Figura 2. Papel de los exosomas en la EHNA: Las células hepáticas, como los hepatocitos, macrófagos y adipocitos, influyen en el proceso de la EHNA secretando exosomas. Los hepatocitos, como la población celular más grande del hígado, están principalmente involucrados en la regulación del metabolismo lipídico del hígado. Los exosomas secretados por los hepatocitos lipotóxicos pueden inducir reacciones inflamatorias en las células madre hepáticas, macrófagos y células madre hematopoyéticas (HSC). De manera similar, como célula clave de la inflamación y fibrosis hepática, los exosomas liberados por los macrófagos pueden activar las HSC y promover la respuesta inflamatoria de los hepatocitos. Los exosomas secretados por los adipocitos pueden afectar la aparición y el desarrollo de la EHNA a través del intercambio de información con los hepatocitos. HSC, célula estrellada hepática; KC, célula de Kupffer; RBP4, proteína de unión al retinol 4; miR, microARN; Akrlb7, aldo-cetorreductasa 1B7.

Sobrecarga en las células madre hematopoyéticas (HSC), lo que contribuye al desarrollo de esteatosis hepática y fibrosis en ratones alimentados con dieta occidental. Recientemente, un consenso internacional de expertos propuso cambiar el nombre de la EHNA a enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica (EHGMA). [Pipitone y otros, 2023](#). Otro estudio encontró que el miR-1297 en los exosomas secretados por los hepatocitos lipotóxicos promovía la activación y proliferación de las HSC al inhibir la vía de señalización PTEN/PI3K/AKT, acelerando el desarrollo de MAFLD ([Luo y otros, 2021](#)). Los exosomas derivados de los hepatocitos no solo promueven el desarrollo de la EHNA, sino que también pueden utilizarse como biomarcador para el diagnóstico no invasivo de la EHNA. Un estudio reveló que el porcentaje de transportadores de glucosa 1 exosomales hepatogénicos (GLUT1) en el suero de pacientes con EHNA es significativamente mayor que en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA). Esto indica que el GLUT1 exosomal hepatogénico podría utilizarse como biomarcador molecular para la detección temprana de la EHNA y distinguir entre el HGNA y la EHNA. [Zhang y otros, 2023b](#)).

4.2. Los exosomas derivados de macrófagos regulan la inflamación y la fibrosis en la EHNA.

Los macrófagos hepáticos desempeñan un papel clave en el progreso de la inflamación y la fibrosis, y son esenciales para mantener la homeostasis hepática. En la enfermedad inflamatoria, los macrófagos se activan, lo que regula el destino de las células vecinas, incluidos los hepatocitos. [Kazankov y otros, 2019](#). Por ejemplo, los macrófagos proinflamatorios pueden transmitir señales inflamatorias tanto a los macrófagos vírgenes como a los hepatocitos mediante la secreción de EV ([Ghosh y otros, 2023](#)). La fibrosis hepática en la EHNA está estrechamente relacionada con la activación de las células madre hematopoyéticas (CMH) y su interacción con los macrófagos. En la fibrosis asociada a la EHNA, los exosomas pueden mediar la comunicación cruzada entre macrófagos y CMH. Un experimento reciente demostró que el miR-411-5p exosomal, secretado por macrófagos M2, puede inhibir la activación de las CMH al disminuir directamente la expresión de la proteína 1 asociada a la espectrina regulada por calmodulina (CAMSAP1) en las CMH. [Wan y otros, 2022](#). En resumen, los exosomas derivados de los macrófagos desempeñan un papel

papel clave en la promoción de la inflamación y la fibrosis.

4.3. Los exosomas derivados de los adipocitos regulan la acumulación de lípidos en la EHNA.

Estudios previos han demostrado que los adipocitos no solo participan en el proceso de balance energético, sino que también regulan el proceso metabólico de poblaciones celulares distantes mediante la secreción de numerosas citocinas, como la adiponectina, la endotoxina y el TNF- α . Se sabe que muchas de estas citocinas están relacionadas con la EHNA. Por ejemplo, la adiponectina puede unirse al receptor de adiponectina (AdipoR) expresado en el hígado y activar la vía de señalización AdipoR-AMPK α /PPAR para reducir el depósito de ácidos grasos y la hiperlipidemia hepática. [Yang y otros, 2022](#). Aunque se sabe que la adiponectina tiene un efecto hepatoprotector, los mecanismos por los cuales los adipocitos liberan adiponectina y luego actúan sobre el hígado aún no están claros. Estudios han demostrado que la adiponectina puede acumularse en el MVB y estimular la biogénesis y secreción de los exosomas. [Kita y otros, 2019](#). Por lo tanto, se puede especular que los adipocitos pueden secretar adiponectina a través de exosomas para desempeñar un papel en la comunicación entre adipocitos y hepatocitos.

En condiciones de alta glucosa, el exosoma LINC01705 secretado por los adipocitos promueve la acumulación de lípidos en los hepatocitos ([Lin y He, 2023](#)). Los adipocitos tratados con ácido palmítico liberan exosomas que contienen CD36, que pueden ser endocitados por los hepatocitos para inducir la acumulación de lípidos y la inflamación ([Yan y otros, 2021](#)). Los exosomas ricos en resistina secretados por los adipocitos agravan la esteatosis hepática al desencadenar estrés del retículo endoplasmático (RE) en los hepatocitos ([Rong y otros, 2019](#)). Recientemente, se ha descubierto que, en el entorno inflamatorio causado por el estrés del RE, los exosomas que contienen aldo-ceto-reductasa 1B7 (Akr1b7) liberados por los adipocitos pueden promover la acumulación de lípidos en los hepatocitos y promover la progresión de la esteatosis hepática a la hepatitis ([Gu y otros, 2021](#)). Un estudio reciente mostró que el uso excesivo de bisfenol S puede conducir a una menor secreción exosomal de miR-29a-3p por los adipocitos y a una disminución del contenido de miR-29a-3p transportado a los hepatocitos, lo que promueve aún más la deposición de lípidos en los hepatocitos.

(Zhang y otros, 2023a). Estos estudios han demostrado que los exosomas derivados de los adipocitos desempeñan un papel crucial en el intercambio de información entre los adipocitos y los hepatocitos/macrófagos durante la aparición y el desarrollo de la EHGNA.

5. El papel de los exosomas en la comunicación entre la EHGNA y la EA

La EHGNA se debe principalmente a la obesidad y la diabetes, y es una enfermedad multifactorial que se ve afectada por el intercambio de información con órganos extrahepáticos. Además, la enfermedad no se limita al hígado, sino que también implica la reprogramación de poblaciones celulares distantes en otros órganos. Entre diversas complicaciones crónicas extrahepáticas, la ECV, especialmente la EA, es la que presenta una relación más estrecha con la EHGNA. Se ha demostrado que estudiar la relación entre la EHGNA y la EA podría ser una nueva vía para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EHGNA (Targher y otros, 2020). Sin embargo, el mecanismo exacto de la comunicación a distancia de órgano a órgano no se ha comprendido completamente.

En los últimos años, investigaciones exhaustivas han demostrado que los exosomas no solo participan en el desarrollo de la EHGNA y la EA, respectivamente, sino que también desempeñan un papel importante en la comunicación entre ambas enfermedades. Un estudio reciente demostró que, en condiciones de EHGNA, los exosomas liberados por los hepatocitos lipotóxicos indujeron la inhibición de...

KLF4 y la activación de la vía NF- κ B en las células endoteliales (CE), lo que provocó inflamación endotelial vascular y promovió la EA. En estos exosomas, se descubrió que una pequeña carga molecular, miR-1, era un inductor eficaz de la inflamación endotelial. Posteriormente, la inhibición de la función de miR-1 mediante la inyección de antagomiR-1 en ratones debilitó considerablemente la EA en ratones con EHGNA (Jiang y otros, 2020). El descubrimiento de que los exosomas pueden mediar la comunicación a larga distancia entre el hígado y el endotelio vascular proporciona nuevos conocimientos sobre el importante papel de los exosomas en la conexión entre la EHGNA y la EA.

En el contexto de la EHGNA, los exosomas liberados por las células hepáticas pueden ingresar al torrente sanguíneo, y ciertos componentes dentro de estos exosomas han demostrado influir en el inicio y la progresión de la EA. Por ejemplo, el exosoma miR-122 secretado por el hígado dañado presenta una alta expresión detectada en suero (Broermann y otros, 2020), y se ha demostrado que la mayor expresión de miR-122 está asociada con la EA a través de la regulación de la transición endotelial a mesenquimal mediada por NPAS3 (Wu y otros, 2021). En el modelo de ratón NAFLD inducido por HFD, los exosomas ricos en miR-192-5p liberados por los hepatocitos lipotóxicos se pueden detectar en el suero (Liu y otros, 2020b), y se ha demostrado que miR-192-5p promueve la proliferación y migración de VSMC en el desarrollo de EA (Zhao y otros, 2021). Los ejemplos anteriores indican que, en el contexto de la EHGNA, los exosomas secretados al torrente sanguíneo por el hígado contienen moléculas clave capaces de regular la AS.

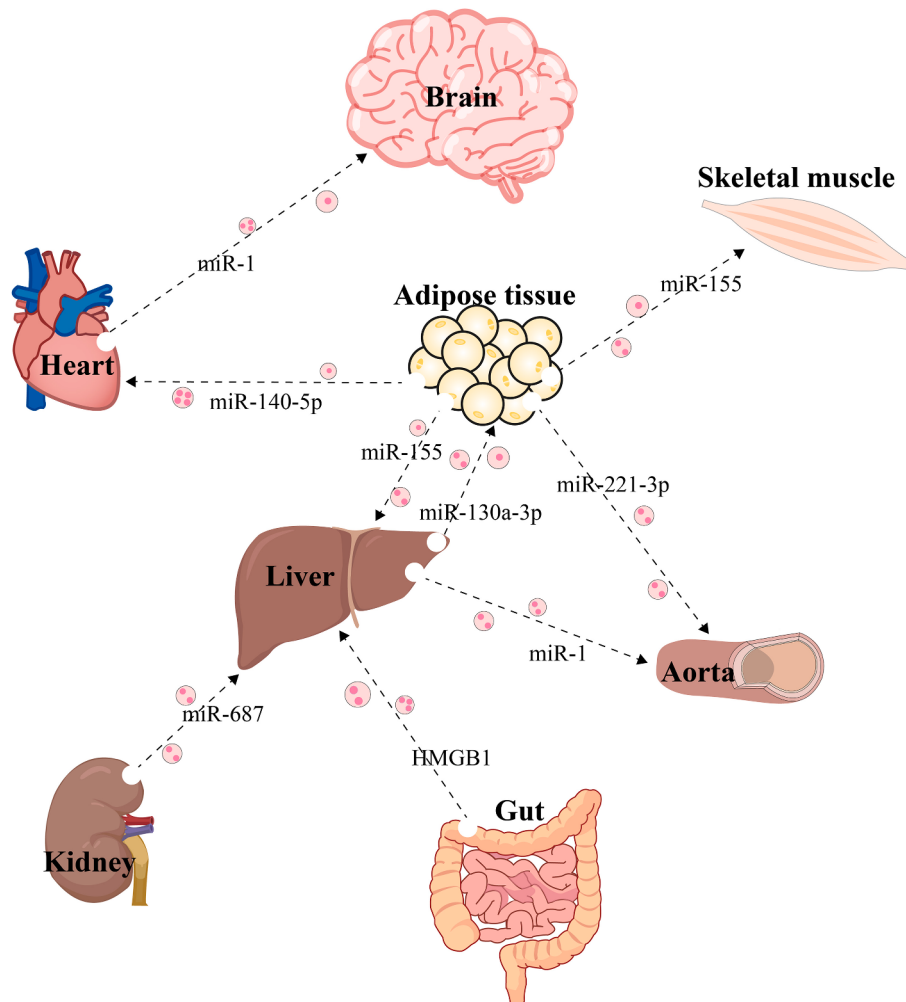


Figura 3. Los exosomas regulan la comunicación entre órganos: El intercambio de información entre órganos mediado por exosomas afecta la homeostasis del cuerpo. El cerebro, como el centro de transmisión de señales más importante del cuerpo, puede recibir exosomas liberados por el corazón y realizar la transmisión de información del eje corazón-cerebro. El hígado es un órgano metabólico importante, que puede ser influenciado por los exosomas secretados por el intestino, el riñón y el tejido adiposo. El hígado también puede secretar exosomas para regular la función de la aorta y el tejido adiposo. El tejido adiposo, otro órgano importante que regula la homeostasis metabólica, puede comunicarse con el corazón, el músculo esquelético, la aorta y el hígado a través de exosomas. HMGB1, proteína B1 del grupo de alta movilidad; miR, microARN.

Por lo tanto, se puede inferir que estos exosomas también pueden desempeñar un papel en la interacción entre NAFLD y SA.

Como es bien sabido, la principal causa de muerte en personas con EHGA suele ser la ECV. Si bien muchos estudios proponen que la EHGA precede a la EA, lo que sugiere una relación unilateral, sostenemos que la interacción entre estas dos enfermedades es bidireccional y que es posible que las afecciones de EA contribuyan al desarrollo de la EHGA. Por ejemplo, el miR-155 exosomal derivado de las células musculares lisas vasculares (CMLV) puede provocar un aumento de la permeabilidad endotelial y el desarrollo de EA (Zheng y otros, 2017), y también se ha demostrado que miR-155 promueve la activación de HSC y la fibrosis hepática a través de la señalización STAT3 (Bala y otros, 2023). Sin embargo, la investigación sobre si la EA promueve la EHGA mediante la secreción de exosomas aún es muy limitada. Esta área requiere mayor investigación.

6. El papel de los exosomas en las comunicaciones de órgano a órgano

Además de la comunicación entre el hígado y el sistema vascular, los exosomas también muestran un fuerte potencial para el intercambio de información entre otros órganos (Figura 3). La teoría del "eje intestino-hígado" se ha estudiado a fondo en los últimos diez años como un componente básico de la biología de la EHGA, y se considera que la comunicación entre el intestino y el hígado desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis endocrina. La HMGB1 es una citocina proinflamatoria que puede utilizarse como proteína marcadora del eje intestino-hígado. Un estudio ha demostrado que la HMGB1 transportada por exosomas puede liberarse del intestino dañado y actuar sobre el hígado cuando la población microbiana intestinal está alterada, agravando así la esteatosis hepática (Chen y otros, 2019b). En el modelo de lesión por isquemia/reperfusión (I/R) intestinal, los exosomas secretados por el tracto intestinal ingresan al hígado a través de la circulación de la vena porta, lo que promueve la polarización de los macrófagos M1 en el hígado, lo que conduce al agravamiento de la inflamación hepática (Zhao y otros, 2022a). El hígado y el riñón también pueden comunicarse entre sí a través de exosomas. El miR-687 exosomal liberado a la circulación por el riñón dañado puede llegar al hígado, induciendo inflamación del tejido hepático y apoptosis celular (Ashour y otros, 2021).

El tejido adiposo no solo es un órgano de almacenamiento de energía, sino también un órgano endocrino, estrechamente relacionado con las enfermedades metabólicas. Estudios previos han confirmado que las células adiposas u otras células del tejido adiposo pueden participar en los procesos fisiopatológicos mediante la secreción de exosomas (Kita y otros, 2019). Los exosomas que contienen miR-155 secretados por los macrófagos del tejido adiposo en ratones obesos pueden provocar resistencia a la insulina en el músculo esquelético y el hígado (Ying y otros, 2017). También hay intercambio de información entre el tejido adiposo y los vasos sanguíneos. La investigación de Li y otros (2019) demostró que el miR-221-3p exosomal del tejido adiposo perivascular, inducido por dieta alta en grasas, puede potenciar la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares (CMLV), y eventualmente conducir a la transformación fenotípica y remodelación de la aorta abdominal. El tejido adiposo también puede verse influenciado por los exosomas secretados por otros órganos. El hígado es un órgano metabólico importante del cuerpo, estrechamente relacionado con el tejido adiposo en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. El miR-130a-3p exosomal derivado del hígado inhibe la fosfatasa 2 de la proteína repetida rica en leucina del dominio PH (PHLPP2) en los adipocitos, activando así la vía de señalización del sustrato AKT/AKT de 160 kDa (AS160)/GLUT4 para promover el metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo (Wu y otros, 2020b).

El corazón es el órgano central del sistema circulatorio y mantiene una estrecha comunicación con todos los tejidos y células del cuerpo. Cada vez hay más evidencia que indica que el corazón y otros órganos pueden intercambiar información a través de los exosomas. En los últimos años, el rápido aumento de la obesidad y su relación con las anomalías cardíacas ha suscitado gran preocupación. Durante la inducción de la dieta rica en grasas, el miR-140-5p exosomal derivado de macrófagos del tejido adiposo promueve la ferroptosis al inhibir la síntesis de glutatión en el corazón, lo que eventualmente provoca daño cardíaco (Zhao y otros, 2022b). Un estudio encontró que el exosoma miR-1956 secretado por el miocardio y el riñón isquémicos puede activar la señalización paracrina proangiogénica del VEGF en células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo, promoviendo así la reparación y regeneración tisular después de la isquemia (Gao y otros, 2020b). El hallazgo proporciona un nuevo mecanismo, ya que los exosomas

No solo puede comunicarse entre diferentes células u órganos, sino que también activa funcionalmente las células madre endógenas para la reparación tisular en enfermedades. Además, estudios han descubierto que los exosomas cardiogénicos también pueden afectar la función cognitiva cerebral. El miR-1 es un miARN específico del corazón que se expresa abundantemente en el corazón, mientras que su expresión en el cerebro es baja (Sun y otros, 2018). Descubrieron que el infarto de miocardio hace que los cardiomiocitos secreten una gran cantidad de exosomas que contienen miR-1, que pueden enriquecerse en el hipocampo del cerebro a través del sistema circulatorio sanguíneo, lo que conduce al daño de los microtúbulos neuronales.

7. Conclusión y perspectivas

La patogénesis de muchas enfermedades puede involucrar la comunicación intercelular o interorgánica. Los exosomas, que actúan como mensajeros que facilitan el intercambio de información entre células u órganos, contribuyen significativamente al desarrollo de enfermedades. Estudios previos han demostrado que los exosomas contienen componentes bioactivos, como proteínas, ARNm y ARNnc, que pueden transferirse de las células donantes a las células receptoras, ejerciendo profundos efectos reguladores fisiológicos y patológicos. Estos estudios sientan las bases para utilizar estos exosomas y su contenido como posibles biomarcadores para el diagnóstico y como posibles dianas farmacológicas para el tratamiento de enfermedades.

En la patogénesis de la EA, las células vasculares, como las células endoteliales (CE), los macrófagos, las células musculares lisas vasculares (CMLV) y las plaquetas, pueden intercambiar información con otras células mediante la secreción de exosomas, lo que influye en el progreso de la enfermedad. De igual manera, diferentes células del tejido hepático también pueden afectar el proceso patológico de la EHGA mediante la secreción de exosomas (Tabla 1). Hay evidencia que sugiere que la EHGA puede contribuir al desarrollo o exacerbación de la EA. Estudios recientes han encontrado que los exosomas que llevan miR-1 liberado por los hepatocitos pueden causar inflamación endotelial vascular y promover la aparición de EA en condiciones de EHGA. Por lo tanto, bloquear la liberación de exosomas o inhibir la expresión de miR-1 podría ser un enfoque eficaz para mitigar las complicaciones derivadas de la coexistencia de EHGA y EA. Comprender la interacción entre las dos enfermedades puede proporcionar información valiosa para identificar dianas terapéuticas y buscar fármacos adecuados. Los exosomas que inducen EA en el contexto de la EHGA entran en la circulación sanguínea, y los exosomas circulantes pueden usarse como biomarcadores para predecir, diagnosticar y monitorear el estado patológico de la EA de una manera mínimamente invasiva. Además, el uso de fármacos que promueven o inhiben la liberación de exosomas puede convertirse en una nueva diana farmacológica específica para el tratamiento de la EA. Sin embargo, debido a la falta de marcadores específicos para los exosomas hepáticos y a la complejidad de los fluidos sanguíneos, resulta difícil distinguir los exosomas secretados por el hígado de los de otros órganos. En segundo lugar, la toxicidad o inmunogenicidad de los exosomas requiere más investigación, especialmente para controlar el delicado equilibrio entre sus efectos perjudiciales y beneficiosos en el contexto de la EHGA, lo cual representará un gran desafío. Por lo tanto, se necesita más investigación para explorar el papel de los exosomas en la comunicación entre la EHGA y la EA.

Además de la comunicación mediada por exosomas entre el hígado y las arterias, los exosomas también juegan un papel dominante al facilitar el intercambio de sustancias bioactivas entre varios órganos, como el eje intestino-hígado y el eje corazón-cerebro (Tabla 2). El intercambio de información entre órganos es esencial para mantener la homeostasis del entorno humano, y el desorden de este intercambio contribuye a la patogénesis de diversas enfermedades. Como portadores de la transmisión de información entre órganos, los exosomas podrían convertirse en una nueva dirección en el estudio de la relación entre las enfermedades y sus complicaciones. No obstante, el conocimiento actual se basa en un número limitado de estudios, y podría ser necesaria más investigación para profundizar en las funciones específicas y los mecanismos moleculares clave de los exosomas en la comunicación interorgánica.

A pesar de las prometedoras perspectivas de los exosomas en el tratamiento de enfermedades, cabe destacar que el mejor método de separación y purificación de exosomas aún está en estudio. La heterogeneidad y el pequeño volumen de los exosomas resultan en una baja eficiencia de purificación. Además, la existencia

Tabla 1

Carga de exosomas y su función principal en las comunicaciones de célula a célula de EA o EHGNA.

Célula del donante	Carga	Célula receptora	Función principal	Arbitros.
COMO				
CE	TET2	VSMC	¡cambio de fenotipo, proliferación y migración en células musculares lisas vasculares (VSMC) ¡cambio de fenotipo,	Li y otros (2020a)) Zhang
CE	LINC01005	VSMC	proliferación y migración en células musculares lisas vasculares (VSMC) ¡el envejecimiento de las células musculares	et al. (2020) Wang et al.
CE	CircRNA-0077930	VSMC	lisas vasculares	(2020a) Stamatikos et al.
CE	Anti-miR-33a-5p	VSMC, macrófagos	¡la salida de colesterol de las células musculares lisas vasculares y los	(2020) Huang et al. (2018a)
CE	ARNInc MALAT1	Macrófagos	macrófagos ¡Polarización de macrófagos M2 ¡formación de NET ¡	Gao y otros (2020a)) Chen
CE	ARNInc MALAT1	Neutrófilos	formación de NET ¡Diferenciación de células Th17	y otros (2019a)) Xu et al.
CE	MiR-505	Neutrófilos		(2020) Chen et al. (2021)
CE	IL-6	células T		Lin et al. (2021b) Fontaine
CE	ARNInc ZEB1-AS1	CE	¡Apoptosis, inflamación y estrés oxidativo en las células CE ¡inflamación	et al. (2021) Tang et al.
CE	MiR-92a	CE	en las células CE ¡proliferación en células musculares lisas vasculares ¡	(2016)
CE	MiR-539	VSMC	disfunción endotelial	
Monocitos	MiR-155	CE		
	MiR-223¡			
Monocitos	MiR-223	CE	¡inflamación en las células CE	Liu y otros (2018)
			¡Adhesión de monocitos a las	
Macrófagos	MiR-4532	CE	CE ¡disfunción endotelial	Liu y cols. (2022) Huang et al.
Macrófagos		CE	¡Capacidad de crecimiento y formación de tubos en las células CE	(2018b) Bouchareychas y otros
Macrófagos M2	MiR-146b-5p	Monocitos, macrófagos	¡Función hematopoyética e inflamación en monocitos y macrófagos	(2020)
	MiR-99a-5p			
	MiR-378a-3p			
Macrófagos M2	MiR-221-3p	CE	¡apoptosis e inflamación en las células CE ¡	Cheng y otros (2022)
			proliferación en las CE	
Macrófagos	MiR-21-3p	VSMC	¡proliferación y migración en células musculares lisas vasculares (VSMC)	Zhu y otros (2019a))
VSMC	MiR-582	CE	¡Capacidad de proliferación y formación de tubos en las	Fontaine et al. (2021)
VSMC	MiR-155	CE	CE ¡integridad endotelial ¡migración en las CE	Zheng et al. (2017) Heo
VSMC	MiR-1246¡	CE		et al. (2020)
	MiR-182¡			
	MiR-486¡			
Plaquetas	MiR-223	CE	¡inflamación en las células CE	Li y col. (2017)
Plaquetas		Plaquetas, macrófagos	¡Carga lipídica en macrófagos y agregación plaquetaria	Srikanthan et al. (2014)
EHGNA				
Hepatocitos	MiR-192-5p	Macrófagos	¡Polarización de macrófagos M1 ¡	Liu y otros (2020b)) Zhao
Hepatocitos	MiR-122-5p	Macrófagos	Polarización de macrófagos M1 ¡	y cols. (2020) Dasgupta
Hepatocitos	Ceramida	Macrófagos	inflamación en los macrófagos ¡	et al. (2020) Yao et al.
Hepatocitos	RBP4	KC	Polarización M1 de los KC	(2023)
Hepatocitos	MiR-107	HSC	¡proliferación y activación en las células madre	Wang y otros (2021b))
Hepatocitos	Hierro	HSC	hematopoyéticas ¡esteatosis hepática y fibrosis	Gao et al. (2022) Luo
Hepatocitos	MiR-1297	HSC	¡proliferación y activación en las células madre hematopoyéticas	et al. (2021) Ghosh et
Macrófagos		Hepatocitos	¡inflamación en hepatocitos y macrófagos	al. (2023)
		Macrófagos		
Macrófagos M2	MiR-411-5p	HSC	¡activación en las HSC	Wan y otros (2022), Lin
adipocitos	LINC01705	Hepatocitos	¡acumulación de lípidos en los hepatocitos	y He (2023), Yan y
adipocitos	CD36	Hepatocitos	¡acumulación de lípidos e inflamación en los hepatocitos ¡	otros (2021), Rong y
adipocitos	Resistina	Hepatocitos	¡acumulación de lípidos en los hepatocitos ¡acumulación de	otros (2019), Gu y
adipocitos	Akr1b7	Hepatocitos	lípidos en los hepatocitos ¡acumulación de lípidos en los	otros (2021), Zhang y
adipocitos	MiR-29a-3p¡	Hepatocitos	hepatocitos	otros (2023a).)

AS, aterosclerosis; EC, células endoteliales; TET2, translocación diez-once 2; VSMC, células musculares lisas vasculares; IncRNA, ncRNA largo; circRNA, ARN circular; MALAT1, transcripción 1 de adenocarcinoma de pulmón asociado a metástasis; NET, trampas extracelulares de neutrófilos; miR, microARN; IL-6, interleucina-6; ZEB1-AS1, ARN antisentido ZEB1 1; NAFLD, enfermedad del hígado graso no alcohólico; RBP4, proteína de unión al retinol 4; KC, células de Kupffer; HSC, células estrelladas hepáticas; Akr1b7, aldo-ceto-reductasa 1B7.

La presencia de un gran número de exosomas "normales" circulantes en la sangre supone un gran reto para la identificación precisa de vesículas secretadas por tejidos patológicos. Por lo tanto, el desarrollo de una tecnología fiable para la extracción de exosomas de alta calidad es esencial para profundizar nuestra comprensión de la biología de estas vesículas y obtener información funcional más precisa. A su vez, este conocimiento nos ayudará a transformar los exosomas del laboratorio a la práctica clínica y a utilizarlos como una nueva herramienta para el tratamiento de diversas enfermedades y el seguimiento de la salud general de los organismos.

La limitación de este artículo radica en la insuficiente enumeración de evidencia directa sobre la participación de los exosomas en el intercambio de información entre la EHGNA y la EA, dado que la investigación al respecto es bastante limitada. Sin embargo, cabe destacar que muchas células hepáticas, en condiciones de EHGNA, secretan exosomas que han demostrado regular la aparición y el desarrollo de la EA. De igual manera, las células vasculares, en condiciones de EA, secretan exosomas que han demostrado regular la progresión de la EHGNA. Por lo tanto, determinar si estos exosomas desempeñan un papel crucial en la comunicación entre ambas enfermedades representa una línea de investigación significativa y prometedora. Esperamos que en el futuro, más investigadores profundicen en este tema.

este campo.

Apoyo financiero

Este trabajo fue financiado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (n.º 82073846, n.º 81800399); el Fondo Conjunto de la Fundación de Ciencias Naturales de Shandong (n.º ZR2021LZY007); el Plan de las Universidades de la Provincia de Shandong para Equipos de Innovación Juvenil (n.º 2022KJ103); el Programa Clave de I+D de Jining (n.º 2022YXNS153); el Fondo Rizhao para la Ciencia Juvenil Sobresaliente (n.º RZ2021ZR22).

Declaración de contribución de autoría de CRediT

Xiaona Zhao:Escritura – borrador original.**Xinxin Kong:**Redacción – revisión y edición.**Zhoujun Cui:**Redacción – revisión y edición.**Zejin Zhang:** Administración de proyectos.**Minghui Wang:**Administración de proyectos.**Guoqing Liu:**Investigación.**Honggang Gao:**Investigación.**Jing Zhang:** Supervisión.**Wei Qin:**Conceptualización, Captación de fondos, Administración de proyectos.

Tabla 2

Carga de exosomas y su función principal en las comunicaciones de órgano a órgano.

Donante órgano	Carga	Beneficiario órgano	Función principal	Autores.
Hígado	MIR-1	Aorta	tendotelial inflamación y la formación de AS	Jiang y otros. (2020)
Intestino	HMGB1	Hígado	testateosis hepática	Chen y otros. (2019b)
Intestino		Hígado	tinflamación en el hígado	Zhao y otros. (2022a)
Adiposo tejido	MIR-155	Esquelético músculo	tresistencia a la insulina en el músculo esquelético y el hígado	Ying y otros. (2017)
Adiposo tejido	MIR-221-3p	Abdominal aorta	tfenotípico transformación y remodelación de la aorta abdominal	Li y otros. (2019)
Hígado	MIR-130 a, m, a 3 p, m.	Adiposo tejido	metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo	Wu y otros. (2020b)
Adiposo tejido	MIR-140-5p	Corazón	ferroptosis y lesión en el corazón	Zhao y otros. (2022b)
Riñón	MIR-687	Hígado	tinflamación y apoptosis celular en el hígado	Ashour y otros. (2021)
Corazón	MIR-1	Cerebro	tdaño a los microtúbulos neuronales	Sun y otros. (2018)

MiR, microRNA; AS, aterosclerosis; HMGB1, proteína del grupo de alta movilidad B1.

Declaración de intereses en conflicto

Los autores declararon que no tienen nada que revelar respecto a conflictos de intereses con respecto a este manuscrito.

Disponibilidad de datos

No se utilizaron datos para la investigación descrita en el artículo.

Referencias

Abels, ER, Breakefield, XO, 2016. Introducción a las vesículas extracelulares: biogénesis, Selección, contenido, liberación y captación de carga de ARN. *Cell. Mol. Neurobiol.* 36, 301–312.<https://doi.org/10.1007/s10571-016-0366-z>.

Ashour, H., Rashed, L., Elkordy, MA, Abdelwahed, OM, 2021. Lesión hepática remota Tras la isquemia-reperusión renal aguda: implicación del miR-687 exosomal circulante y regulación por timoquinona. *Exp. Physiol.* 106, 2262–2275.<https://doi.org/10.1113/EP089765>.

Bala, S., Zhuang, Y., Nagesh, PT, Catalano, D., Zivny, A., Wang, Y., Xie, J., Gao, G., Szabo, G., 2023. La inhibición terapéutica de miR-155 atenúa la fibrosis hepática mediante la señalización de STAT3. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 33, 413–427.<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.07.012>.

Bennett, MR, Sinha, S., Owens, GK, 2016. Células musculares lisas vasculares en aterosclerosis. *Circ. Res.* 118, 692–702.<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>.

Bouchareychas, L., Duong, P., Covarrubias, S., Alsop, E., Phu, TA, Chung, A., Gomes, M., Wong, D., Meechoovet, B., Capili, A., Yamamoto, R., Nakauchi, H., McManus, MT, Carpenter, S., Van Keuren-Jensen, K., Raffai, RL, 2020. Los exosomas de macrófagos resuelven la aterosclerosis regulando la hematopoyesis y la inflamación a través de la carga de microARN. *Representante celular* 32, 107881<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107881>.

Broermann, A., Schmid, R., Gabrielyan, O., Sakowski, M., Eisele, C., Keller, S., Wolff, M., Baum, P., Stierstorfer, B., Huber, J., Kramer, BK, Hoher, B., Streicher, R., Delic, D., 2020. Los miRNA exosomales como posibles biomarcadores para monitorear los efectos antifibróticos inducidos por el inhibidor de la fosfodiesterasa 5 en CCl4ratas tratadas. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 382. <https://doi.org/10.3390/ijms22010382>.

Cai, J., Zhang, XJ, Ji, YX, Zhang, P., She, ZG, Li, H., 2020. Hígado graso no alcohólico La pandemia de enfermedades impulsa el aumento de las enfermedades cardiovasculares. *Circ. Res.* 126, 679–704.<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316337>. Canfrán-Duque, A., Rotllan, N., Zhang, X., Andrés-Blasco, I., Thompson, BM, Sun, J., Price, NL, Fernández-Fuertes, M., Fowler, JW, Gómez-Coronado, D., Sessa, WC, Giannarelli, C., Schneider, RJ, Tellides, G., McDonald, JG, Fernández-Hernando, C., Suárez, Y., 2023. El 25-hidroxicolesterol derivado de macrófagos promueve la inflamación vascular, la aterogénesis y la remodelación de las lesiones. *Circulación* 147, 388–408.<https://doi.org/10.1161/circulacionaha.122.059062>.

Carranza-Trejo, AM, Vetvicka, V., Vistejnova, L., Kralickova, M., Montufar, EB, 2021. Intercamunicación entre hepatocitos y células inmunitarias en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Experto.*

Rev. Gastroenterol. Hepatol. 15, 783–796.<https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1887730>.

Chaney, A., 2021. Obesidad y enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Nurs. Clin. N. Am.* 56, 543–552.<https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.07.009>.

Chen, D., Wang, K., Zheng, Y., Wang, G., Jiang, M., 2021. LncRNA mediado por exosomas ZEB1-AS1 facilita las lesiones celulares causadas por el eje miR-590-5p/ETS1 a través de la vía TGF-beta/Smad en células endoteliales de vena umbilical humana inducidas por lipoproteínas de baja densidad oxidadas. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 77, 480–490.<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000974>.

Chen, F., Li, J., She, J., Chen, T., Yuan, Z., 2022. MicroARN-16-5p exosomal de El macrófago exacerba la aterosclerosis al modular la actividad de las madres contra el homólogo decapentapléjico 7. *Microvasc. Res.* 142, 104368<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104368>.

Chen, L., Hu, L., Li, Q., Ma, J., Li, H., 2019a. MiR-505 encapsulado en exosomas de ox-Las células endoteliales vasculares tratadas con LDL agravan la aterosclerosis al inducir la formación de NET. *Acta. Biochim. Biophys. Sin.* 51, 1233–1241.<https://doi.org/10.1093/abbs/gmz123> (Llevar a la fuerza).

Chen, Y., Sun, H., Bai, Y., Zhi, F., 2019b. Los exosomas derivados de la disbiosis intestinal desencadenan problemas hepáticos. Esteatosis por tránsito de HMGB1 del intestino al hígado en ratones. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 509, 767–772.<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.180>.

Chen, YT, Yuan, HX, Ou, ZJ, Ou, JS, 2020a. Micropartículas (exosomas) y aterosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 22, 23.<https://doi.org/10.1007/s11883-020-00841-z>.

Chen, Z., Tian, R., She, Z., Cai, J., Li, H., 2020b. Papel del estrés oxidativo en la Patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Free Radic. Biol. Med.* 152, 116–141.<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025>.

Cheng, L., Yu, P., Li, F., Jiang, X., Jiao, X., Shen, Y., Lai, X., 2021. Cordón umbilical humano. El miR-627-5p exosomal derivado de células madre mesenquimales mejora la enfermedad del hígado graso no alcohólico al reprimir la expresión de FTO. *Hum. Cell* 34, 1697–1708.<https://doi.org/10.1007/s13577-021-00593-1>.

Cheng, X., Zhou, H., Zhou, Y., Song, C., 2022. Los exosomas derivados de macrófagos M2 inhiben Apoptosis de células HUVEC mediante la regulación de la expresión de miR-221-3p. *Biomed. Res. Int.* 2022, 1609244<https://doi.org/10.1155/2022/1609244>.

Conigliaro, A., Fontana, S., Raimondo, S., Alessandro, R., 2017. Exosomas: nanotransportadores de mensajes biológicos. *Adv. Exp. Med. Biol.* 998, 23–43.https://doi.org/10.1007/978-981-10-4397-0_2.

Dasgupta, D., Nakao, Y., Mauer, AS, Thompson, JM, Sehrawat, TS, Liao, CY, Krishnan, A., Lucien, F., Guo, Q., Liu, M., Xue, F., Fukushima, M., Katsumi, T., Bansal, A., Pandey, MK, Maiers, JL, DeGrado, T., Ibrahim, SH, Revzin, A., Pavelko, KD, Barry, MA, Kaufman, RJ, Malhi, H., 2020. IRE1A estimula vesículas extracelulares derivadas de hepatocitos que promueven la inflamación en ratones con esteatohepatitis. *Gastroenterología* 159, 1487–1503.<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.031> e1417.

de Almeida, LGN, Thode, H., Eslambolchi, Y., Chopra, S., Young, D., Gill, S., Devel, L., Dufour, A., 2022. Metaloproteinasas de matriz: de los mecanismos moleculares a la fisiología, fisiopatología y farmacología. *Pharmacol. Rev.* 74, 712–768. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349>.

Doyle, L., Wang, M., 2019. Descripción general de las vesículas extracelulares, su origen, composición, Propósito y métodos para el aislamiento y análisis de exosomas. *Cells* 8, 727.<https://doi.org/10.3390/cells8070727>.

Duell, PB, Welty, FK, Miller, M., Chait, A., Hammond, G., Ahmad, Z., Cohen, DE, Horton, JD, Pressman, GS, Toth, PP, 2022. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular: una declaración científica de la Asociación Americana del Corazón. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 42, e168–e185.<https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000153>.

Fan, J., Watanabe, T., 2022. Aterosclerosis: conocida y desconocida. *Pathol. Int.* 72, 151–160.<https://doi.org/10.1111/pin.13202>.

Farzin, L., Asghari, S., Rafrat, M., Asghari-Jafarabadi, M., Shirmohammadi, M., 2020. No Efectos beneficiosos de la suplementación con resveratrol sobre los factores de riesgo aterogénico en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 90, 279–289. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000528>.

Fiandaca, MS, Kapogiannis, D., Mapstone, M., Boxer, A., Eitan, E., Schwartz, JB, Abner, EL, Petersen, RC, Federoff, HJ, Miller, BL, Goetzl, EJ, 2015. Identificación de la enfermedad de Alzheimer preclínica mediante un perfil de proteínas patogénicas en exosomas sanguíneos de origen neuronal: un estudio de casos y controles. *Alzheimers Dement.* 11, 600–607.<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.008> e601.

Fontaine, M., Herkenne, S., Ek, O., Paquot, A., Boeckx, A., Paques, C., Nivelles, O., Thiry, M., Struman, I., 2021. Las vesículas extracelulares median la comunicación entre las células musculares lisas endoteliales y vasculares. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 331.<https://doi.org/10.3390/ijms23010331>.

Fujii, H., Kawada, N., Grupo de Estudio Japonés de la EHNA, JN, 2020. El papel de la insulina Resistencia y diabetes en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 3863. <https://doi.org/10.3390/ijms21113863>.

Gaggini, M., Morelli, M., Buzzigoli, E., DeFronzo, RA, Bugianesi, E., Gastaldelli, A., 2013. Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y su relación con la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la aterosclerosis y la enfermedad coronaria. *Nutrients* 5, 1544–1560.<https://doi.org/10.3390/nu5051544>.

Gao, H., Wang, X., Lin, C., An, Z., Yu, J., Cao, H., Fan, Y., Liang, X., 2020a. Exosomal El MALAT1 derivado de células endoteliales tratadas con ox-LDL induce la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, agravando la aterosclerosis. *Biol. Chem.* 401, 367–376.<https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0219>.

Gao, H., Jin, Z., Bandyopadhyay, G., Wang, G., Zhang, D., Rocha, KCE, Liu, X., Zhao, H., Kisseleva, T., Brenner, DA, Karin, M., Ying, W., 2022. La distribución aberrante del hierro a través del eje hepatocito-célula estrellada impulsa la lipogénesis y la fibrosis hepática. *Cell Metab.* 34, 1201–1213.<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.006> e1205.

- Gao, L., Mei, S., Zhang, S., Qin, Q., Li, H., Liao, Y., Fan, H., Liu, Z., Zhu, H., 2020b. Los exosomas cardiorrenales en suero de pacientes con infarto de miocardio regulan la señalización paracrina proangiogénica en células madre mesenquimales adiposas. *Theranostics* 10, 1060–1073. <https://doi.org/10.7150/thno.37678>.
- Gardin, C., Ferroni, L., Leo, S., Tremoli, E., Zavan, B., 2022. Exosomas derivados de plaquetas en aterosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 12546. <https://doi.org/10.3390/ijms232012546>.
- Geervliet, E., Bansal, R., 2020. Metaloproteinasas de matriz como posibles biomarcadores y dianas terapéuticas en enfermedades hepáticas. *Células* 9, 1212. <https://doi.org/10.3390/células9051212>.
- Ghosh, P., Sasaki, K., Pulido Ruiz, IA, King, KE, Weinman, SA, Wozniak, AL, 2023. Las señales inflamatorias de macrófagos a hepatocitos pueden prevenirse mediante la reprogramación de vesículas extracelulares. *J. Cell Sci.* 136, jcs260691 <https://doi.org/10.1242/jcs.260691>.
- Grootaert, MOJ, Bennett, MR, 2021. Células musculares lisas vasculares en la aterosclerosis: Es hora de una reevaluación. *Cardiovasc. Res.* 117, 2326–2339. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab046>.
- Gu, H., Yang, K., Shen, Z., Jia, K., Liu, P., Pan, M., Sun, C., 2021. Estrés de ER inducido Los adipocitos secretan exosomas que contienen aldocolo reductasa 1B7, causantes de esteatohepatitis no alcohólica en ratones. *Free Radic. Biol. Med.* 163, 220–233. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.011>.
- Guo, J., Wang, F., Hu, Y., Luo, Y., Wei, Y., Xu, K., Zhang, H., Liu, H., Bo, L., Lv, S., Sheng, S., Zhuang, X., Zhang, T., Xu, C., Chen, X., Su, J., 2023. La administración de fármacos dirigida al hueso basada en exosomas alivia la formación ósea osteoblástica deficiente y la pérdida ósea en enfermedades inflamatorias intestinales. *Cell Rep. Med.* 4, 100881 <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100881>.
- Guo, X., Yin, X., Liu, Z., Wang, J., 2022. Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) Patogénesis y productos naturales para la prevención y el tratamiento. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 15489. <https://doi.org/10.3390/ijms232415489>.
- Gurung, S., Perocheau, D., Touramanidou, L., Baruteau, J., 2021. El viaje del exosoma: Desde la biogénesis hasta la captación y la señalización intracelular. *Cell Commun. Signal.* 19, 47. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00730-1>.
- He, X., Fan, X., Bai, B., Lu, N., Zhang, S., Zhang, L., 2021. La piroptosis es un factor inmunitario crítico. Respuesta inflamatoria implicada en la aterosclerosis. *Pharmacol. Res.* 165, 105447. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105447>.
- Henein, MY, Vancheri, S., Longo, G., Vancheri, F., 2022. El papel de la inflamación en Enfermedad cardiovascular. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 12906. <https://doi.org/10.3390/ijms232112906>.
- Heo, J., Yang, HC, Rhee, WJ, Kang, H., 2020. Derivado de células de músculo liso vascular Los microARN exosomales regulan la migración de células endoteliales bajo estimulación con PDGF. *Células* 9, 639. <https://doi.org/10.3390/células9030639>.
- Hernández, A., Reyes, D., Geng, Y., Árabe, JP, Cabrera, D., Sepúlveda, R., Solís, N., Buist-Homan, M., Arrese, M., Moshage, H., 2020. Las vesículas extracelulares derivadas de hepatocitos cargados de grasa sometidos a hipoxia química promueven un fenotipo profibrótico en células estrelladas hepáticas. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1866, 165857. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165857>.
- Huang, C., Han, J., Wu, Y., Li, S., Wang, Q., Lin, W., Zhu, J., 2018a. MALAT1 exosomal El derivado de células endoteliales oxidadas tratadas con lipoproteínas de baja densidad promueve la polarización de macrófagos M2. *Mol. Med. Rep.* 18, 509–515. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8982>.
- Huang, C., Huang, Y., Zhou, Y., Nie, W., Pu, X., Xu, X., Zhu, J., 2018b. Exosomas derivados Los macrófagos estimulados por LDL oxidada atenúan el crecimiento y la formación de tubos en las células endoteliales. *Mol. Med. Rep.* 17, 4605–4610. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8380>.
- Ipsen, DH, Tveden-Nyborg, P., 2021. Vesículas extracelulares como impulsoras de la ingestión no alcohólica. Enfermedad del hígado graso: pequeñas partículas con gran impacto. *Biomedicinas* 9, 93. <https://doi.org/10.3390/biomedicinas9010093>.
- Jiang, C., Zhang, N., Hu, X., Wang, H., 2021. Los exosomas asociados a tumores promueven la función pulmonar. Metástasis del cáncer a través de múltiples mecanismos. *Mol. Cancer* 20, 117. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01411-w>.
- Jiang, F., Chen, Q., Wang, W., Ling, Y., Yan, Y., Xia, P., 2020. Derivados de hepatocitos Las vesículas extracelulares promueven la inflamación endotelial y la aterogénesis a través del microARN-1. *J. Hepatol.* 72, 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.014>.
- Jiang, H., Toscano, JF, Song, SS, Schlick, KH, Dumitrascu, OM, Pan, J., Lyden, PD, Saver, JL, Gonzalez, NR, 2019. Expresión diferencial de microARN exosomales circulantes en la aterosclerosis intracranial refractaria asociada con antiangiogénesis. *Sci. Rep.* 9, 19429. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54542-y>.
- Jin, Y., Xu, M., Zhu, H., Dong, C., Ji, J., Liu, Y., Deng, A., Gu, Z., 2021. Terapéutico Efectos de los exosomas derivados de células madre mesenquimales de la médula ósea en la osteoartritis. *J. Cell. Mol. Med.* 25, 9281–9294. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16860>.
- Johnstone, RM, Adam, M., Hammond, JR, Orr, L., Turbide, C., 1987. Formación de vesículas Durante la maduración de los reticulocitos. Asociación de las actividades de la membrana plasmática con la liberación de vesículas (exosomas). *J. Biol. Chem.* 262, 9412–9420.
- Kalluri, R., LeBleu, VS, 2020. La biología, función y aplicaciones biomédicas de exosomas. *Science* 367, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>.
- Kazankov, K., Jørgensen, SMD, Thomsen, KL, Møller, HJ, Vilstrup, H., George, J., Schuppman, D., Grønbaek, H., 2019. El papel de los macrófagos en la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 145–159. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0082-x>.
- Kimiz-Gebologlu, I., Oncel, SS, 2022. Exosomas: producción a gran escala, aislamiento, fármacos Eficiencia de carga, biodistribución y captación. *J. Control. Release* 347, 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.05.027>.
- Kita, S., Maeda, N., Shimomura, I., 2019. Comunicación interorgánica mediante exosomas, Tejido adiposo y adiponectina en el síndrome metabólico. *J. Clin. Investig.* 129, 4041–4049. <https://doi.org/10.1172/JCI129193>.
- Kumari, M., Mohan, A., Ecelbarger, CM, Gupta, A., Prasad, N., Tiwari, S., 2020. miR- Las células renales liberan 451 exosomas cargados en respuesta a una lesión, lo que se asocia con una función renal reducida en humanos. *Front. Physiol.* 11, 234. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00234>.
- Li, B., Zang, G., Zhong, W., Chen, R., Zhang, Y., Yang, P., Yan, J., 2020a. Activación de La señalización de CD137 promueve la formación de neointima al atenuar TET2 y transferirse de exosomas derivados de células endoteliales a células musculares lisas vasculares. *Biomed. Pharmacother.* 121, 109593. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109593>.
- Li, J., Tan, M., Xiang, Q., Zhou, Z., Yan, H., 2017. Derivados de plaquetas activados por trombina Los exosomas regulan la expresión de ICAM-1 en células endoteliales a través del microARN-223 durante la respuesta tromboembólica. *Thromb. Res.* 154, 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.04.016>.
- Li, X., Ballantyne, LL, Yu, Y., Funk, CD, 2019. Tejido adiposo perivascular derivado La vesícula extracelular miR-221-3p media la remodelación vascular. *FASEB J.* 33, 12704–12722. <https://doi.org/10.1096/fj.201901548R>.
- Li, Y., Luan, Y., Li, J., Song, H., Li, Y., Qi, H., Sun, B., Zhang, P., Wu, X., Liu, X., Yang, Y., Tao, W., Cai, L., Yang, Z., Yang, Y., 2020b. El miR-199a-5p exosomal promueve la acumulación de lípidos hepáticos mediante la modulación de la expresión de MST1 y el metabolismo de los ácidos grasos. *Hepatol. Int.* 14, 1057–1074. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10096-0>.
- Lian, CY, Zhai, ZZ, Li, ZF, Wang, L., 2020. Ingesta de referencia de grasas no alcohólicas inducida por una dieta rica en grasas Enfermedad hepática: una revisión de los mecanismos propuestos. *Chem. Biol. Interact.* 330, 109199. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109199>.
- Liang, G., Zhu, Y., Ali, DJ, Tian, T., Xu, H., Si, K., Sun, B., Chen, B., Xiao, Z., 2020. Exosomas diseñados para la administración conjunta dirigida de inhibidores de miR-21 y quimioterapéuticos para revertir la resistencia a fármacos en el cáncer de colon. *J. Nanobiotechnol.* 18, 10. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0563-2>.
- Liang, Y., Duan, L., Liu, J., Xia, J., 2021. Ingeniería de exosomas para la administración dirigida de fármacos. *Teranósticos* 11, 3183–3195. <https://doi.org/10.7150/thno.52570>.
- Libby, P., 2021. El panorama cambiante de la aterosclerosis. *Nature* 592, 524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
- Lin, A., He, W., 2023. LINC01705 derivado de exosomas de adipocitos regula los hepatocitos Acumulación de lípidos a través de un eje miR-552-3p/LXR. *J. Diabetes Investig.* 14, 1160–1171. <https://doi.org/10.1111/jdi.14050>.
- Lin, B., Yang, J., Song, Y., Dang, G., Feng, J., 2021a. Exosomas y aterogénesis. *Portada. Cardiovasc. Med.* 8, 738031. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.738031>.
- Lin, CM, Wang, BW, Pan, CM, Fang, WJ, Chua, SK, Cheng, WP, Shyu, KG, 2021b. La crisis potencia la expresión de KLF2 mediante la supresión del microARN-92a exosomal derivado de células endoteliales en el modelo de ateroprotección. *Eur. J. Nutr.* 60, 4345–4355. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02593-1>.
- Lin, LY, Yang, L., Zeng, Q., Wang, L., Chen, ML, Zhao, ZH, Ye, GD, Luo, QC, Lv, P. Y., Guo, QW, Li, BA, Cai, JC, Cai, WY, 2018. LncUEG1 exosomal de origen tumoral como biomarcador circulante para el cáncer gástrico en etapa temprana. *Mol. Cancer* 17, 84. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0834-9>.
- Lin, Y., Anderson, JD, Rahnama, LMA, Gu, SV, Knowlton, AA, 2020. Exosomas en Enfermedad y regeneración: funciones biológicas, diagnóstico y efectos beneficiosos. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 319, H1162–H1180. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00075.2020>.
- Liu, J., Wu, J., Li, L., Li, T., Wang, J., 2020a. El papel de los ARN no codificantes exosomales en Enfermedad coronaria. *Portada. Pharmacol.* 11, 603104. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.603104>.
- Liu, P., Wang, S., Wang, G., Zhao, M., Du, F., Li, K., Wang, L., Wu, H., Chen, J., Yang, Y., Su, G., 2022. El miR-4532 exosomal derivado de macrófagos promueve la lesión de las células endoteliales al dirigirse a la activación de la señalización de SP1 y NF-κB P65. *J. Cell. Mol. Med.* 26, 5165–5180. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17541>.
- Liu, XL, Pan, Q., Cao, HX, Xin, FZ, Zhao, ZH, Yang, RX, Zeng, J., Zhou, H., Fan, J. G., 2020b. El microARN exosomal 192-5p derivado de hepatocitos activa los macrófagos mediante la señalización del factor de transcripción rictor/akt/forkhead box O1 en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Hepatology* 72, 454–469. <https://doi.org/10.1002/hep.31050>.
- Liu, Y., Li, C., Wu, H., Xie, X., Sun, Y., Dai, M., 2018. Paeonol atenuaba la inflamación Respuesta de las células endoteliales mediante la estimulación del microARN-223 exosomal derivado de monocitos. *Portada. Pharmacol.* 9, 1105. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01105>.
- Loomba, R., Friedman, SL, Shulman, GI, 2021. Mecanismos y consecuencias de la enfermedad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Célula* 184, 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.015>.
- Lou, G., Chen, L., Xia, C., Wang, W., Qi, J., Li, A., Zhao, L., Chen, Z., Zheng, M., Liu, Y., 2020. Los exosomas modificados con miR-199a de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo mejoran la quimiosensibilidad del carcinoma hepatocelular a través de la vía mTOR. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 39, 4. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1512-5>.
- Luo, X., Luo, SZ, Xu, ZX, Zhou, C., Li, ZH, Zhou, XY, Xu, MY, 2021. Lipotóxico El miR-1297 exosomal derivado de hepatocitos promueve la activación de las células estrelladas hepáticas a través de la vía de señalización PTEN en la enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo. *World J. Gastroenterol.* 27, 1419–1434. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i14.1419>.
- Miano, JM, Fisher, EA, Majesky, MW, 2021. Destino y estado del músculo liso vascular Células en la aterosclerosis. *Circulation* 143, 2110–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049922>.
- Muzurovic, E., Mikhailidis, DP, Mantzoros, C., 2021. Enfermedad del hígado graso no alcohólico, Resistencia a la insulina, síndrome metabólico y su asociación con el riesgo vascular. *Metabolismo* 119, 154770. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154770>.
- Muzurovic, E., Peng, CC, Belanger, MJ, Sanoudou, D., Mikhailidis, DP, Mantzoros, C. S., 2022. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular: una revisión de factores de riesgo cardiometabólicos compartidos. *Hypertension* 79, 1319–1326. <https://doi.org/10.1161/hipertensionaha.122.17982>.

- Ohayon, L., Zhang, X., Dutta, P., 2021. El papel de las vesículas extracelulares en la regulación inflamación local y sistémica en la enfermedad cardiovascular. *Pharmacol. Res.* 170, 105692. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105692>.
- Pang, Q., Sun, Z., Shao, C., Cai, H., Bao, Z., Wang, L., Li, L., Jing, L., Zhang, L., Wang, Z., 2020. La señal LMC/RAGE conecta una patogénesis común entre la aterosclerosis y el hígado graso no alcohólico. *Front. Med.* 7, 583943. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.583943> (Lausana).
- Pi, X., Xie, L., Patterson, C., 2018. Funciones emergentes del endotelio vascular en el metabolismo homeostático. *Circ. Res.* 123, 477–494. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313237>.
- Pipitone, RM, Ciccioli, C., Infantino, G., La Mantia, C., Parisi, S., Tulone, A., Pennisi, G., Grimaudo, S., Petta, S., 2023. MAFLD: una enfermedad multisistémica. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 14, 20420188221145549. <https://doi.org/10.1177/20420188221145549> Pitt, JM, Kroemer, G., Zitvogel, L., 2016. Vesículas extracelulares: maestras de la comunicación intercelular. Comunicación y posibles intervenciones clínicas. *J. Clin. Investig.* 126, 1139–1143. <https://doi.org/10.1172/JCI87316>.
- Rahmati, S., Shojaei, F., Shojaeian, A., Rezaekhani, L., Dehkordi, MB, 2020. Una descripción general Conocimiento actual sobre las funciones biológicas y posibles aplicaciones teragnósticas de los exosomas. *Chem. Phys. Lipids* 226, 104836. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.104836>.
- Rayamajhi, S., Nguyen, TDT, Marasini, R., Aryal, S., 2019. Derivado de macrófagos Vesículas híbridas miméticas de exosomas para la administración de fármacos dirigidos a tumores. *Acta Biomater.* 94, 482–494. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.054>.
- Rohm, TV, Meier, DT, Olefsky, JM, Donath, MY, 2022. Inflamación en la obesidad, diabetes y trastornos relacionados. *Immunology* 55, 31–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuno.2021.12.013>.
- Rong, B., Feng, R., Liu, C., Wu, Q., Sun, C., 2019. Reducción de la entrega de epididimo La resitina exosomal derivada de adipocitos es esencial para la melatonina, que mejora la esteatosis hepática en ratones. *J. Pineal Res.* 66, e12561. <https://doi.org/10.1111/jpi.12561>.
- Seifert, R., Kuhlmann, MT, Eligehausen, S., Kiefer, F., Hermann, S., Schafers, M., 2018. La imagen hibridal de la actividad de MMP permite distinguir entre fenotipos de placa inestables y estables en la aterosclerosis murina inducida por esfuerzo cortante. *PLoS One* 13, e0204305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204305>.
- Shi, J., Yang, Y., Cheng, A., Xu, G., He, F., 2020. Metabolismo del músculo liso vascular Células en enfermedades vasculares. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 319, H613–H631. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00220.2020>.
- Srikanthan, S., Li, W., Silverstein, RL, McIntyre, TM, 2014. Poliubiquitina del exosoma Inhibe la activación plaquetaria, disminuye la expresión de CD36 e inhibe las funciones celulares proaterotrombóticas. *J. Thromb. Haemost.* 12, 1906–1917. <https://doi.org/10.1111/jth.12712>.
- Stamatikos, A., Knight, E., Vojtech, L., Bi, L., Wacker, BK, Tang, C., Dichek, DA, 2020. La transferencia de anti-miR-33a-5p mediada por exosomas desde células endoteliales transducidas mejora el flujo de colesterol de macrófagos y células musculares lisas vasculares. *Hum. Gene Ther.* 31, 219–232. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.245>.
- Sun, LL, Duan, MJ, Ma, JC, Xu, L., Mao, M., Biddyt, D., Wang, Q., Yang, C., Zhang, S., Xu, Y., Yang, L., Tian, Y., Liu, Y., Xia, SN, Li, XJ, Jin, Z., Xiong, Q., Ai, J., 2018. Daño de los microtúbulos del hipocampo inducido por infarto de miocardio por microARN-1 de origen cardíaco en ratones. *J. Mol. Celula. Cardiol.* 120, 12–27. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2018.05.009>.
- Takahashi, A., Okada, R., Nagao, K., Kawamata, Y., Hanyu, A., Yoshimoto, S., Takasugi, M., Watanabe, S., Kanemaki, MT, Obuse, C., Hara, E., 2017. Los exosomas mantienen la homeostasis celular excretando ADN dañino de las células. *Nat. Commun.* 8, 15287. <https://doi.org/10.1038/ncomms15287>.
- Tana, C., Ballestri, S., Ricci, F., Di Vincenzo, A., Ticesini, A., Gallina, S., Giamberardino, MA, Cipollone, F., Sutton, R., Vettor, R., Fedorowski, A., Meschi, T., 2019. Riesgo cardiovascular en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: mecanismos e implicaciones terapéuticas. *Int. J. Environ. Res. Salud Pública* 16, 3104. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173104>.
- Tang, N., Sun, B., Gupta, A., Rempel, H., Pulliam, L., 2016. Los exosomas de monocitos inducen Moléculas de adhesión y citocinas mediante la activación de NF-kappaB en células endoteliales. *FASEB J.* 30, 3097–3106. <https://doi.org/10.1096/fj.201600368RR> Targher, G., Byrne, CD, Tilg, H., 2020. EHGA y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Enfermedad: asociaciones clínicas, mecanismos fisiopatológicos e implicaciones farmacológicas. *Gut* 69, 1691–1705. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320622>.
- Toyoda, H., Kumada, T., Kiriyama, S., Tanikawa, M., Hisanaga, Y., Kanamori, A., Tada, T., Murakami, Y., 2013. Una mayor expresión génica hepática y niveles séricos de metaloproteína de matriz-2 se asocian con esteatohepatitis en enfermedades del hígado graso no alcohólico. *Biomarcadores* 18, 82–87. <https://doi.org/10.3109/1354750x.2012.738249>.
- Wan, Z., Yang, X., Liu, X., Sun, Y., Yu, P., Xu, F., Deng, H., 2022. M2 derivado de macrófagos El microARN exosomal-411-5p impide la activación de las células estrelladas hepáticas al dirigirse a CAMSAP1 en el modelo NASH. *iScience* 25, 104597. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104597>.
- Wang, C., Li, Z., Liu, Y., Yuan, L., 2021a. Exosomas en la aterosclerosis: actores, Espectadores, biomarcadores y dianas terapéuticas. *Theranostics* 11, 3996–4010. <https://doi.org/10.7150/thno.56035>.
- Wang, G., Liu, W., Zou, Y., Wang, G., Deng, Y., Luo, J., Zhang, Y., Li, H., Zhang, Q., Yang, Y., Chen, G., 2019. Tres isoformas de circPTGR1 exosomal promueven la metástasis del carcinoma hepatocelular a través de la vía miR449a-MET. *eBioMedicine* 40, 432–445. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.062>.
- Wang, S., Zhan, J., Lin, X., Wang, Y., Wang, Y., Liu, Y., 2020a. CircRNA-0077930 de Los exosomas de células endoteliales vasculares estimulados por hiperglucemia regulan la senescencia en las células musculares lisas vasculares. *Cell Biochem. Funct.* 38, 1056–1068. <https://doi.org/10.1002/cbf.3543>.
- Wang, W., Li, F., Lai, X., Liu, H., Wu, S., Han, Y., Shen, Y., 2021b. Exosomas secretados por Los hepatocitos tratados con ácido palmítico promueven la activación de las células LX-2 mediante la transferencia
- miRNA-107. *Muerte celular Discov.* 7, 174. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00536-7>.
- Wang, W., Zhu, N., Yan, T., Shi, YN, Chen, J., Zhang, CJ, Xie, XJ, Liao, DF, Qin, L., 2020b. Diafonía: exosomas y metabolismo lipídico. *Cell Commun. Signal.* 18, 119. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00581-2>.
- Wu, B., Feng, J., Guo, J., Wang, J., Xiu, G., Xu, J., Ning, K., Ling, B., Fu, Q., Xu, J., 2022. Los exosomas derivados de ADSC mejoran la fibrosis hepática al suprimir la activación de las células estrelladas y remodelar la homeostasis de glutamina y amoniaco mediada por la glutamina sintetasa hepatocelular. *Stem Cell. Res. Ther.* 13, 494. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03049-x>.
- Wu, G., Zhang, J., Zhao, Q., Zhuang, W., Ding, J., Zhang, C., Gao, H., Pang, DW, Pu, K., Xie, HY, 2020a. Exosomas derivados de macrófagos modificados molecularmente con tropismo inflamatorio y biosíntesis intrínseca del hemo para el tratamiento de la aterosclerosis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 59, 4068–4074. <https://doi.org/10.1002/anie.201913700>.
- Wu, J., Dong, X., Chen, T., Sun, J., Luo, J., He, J., Wei, L., Zeng, B., Zhang, H., Li, W., Liu, J., Chen, X., Su, M., Ni, Y., Jiang, Q., Zhang, Y., Xi, Q., 2020b. El miR-130a-3p derivado del exosoma hepático atenúa la intolerancia a la glucosa mediante la supresión del gen PHLPP2 en los adipocitos. *Metabolism* 103, 154006. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154006>.
- Wu, X., Du, X., Yang, Y., Liu, X., Liu, X., Zhang, N., Li, Y., Jiang, X., Jiang, Y., Yang, Z., 2021. La inhibición de miR-122 redujo la formación de lesiones ateroscleróticas al regular la transición endotelial a mesenquimal mediada por NPAS3. *Life Sci.* 265, 118816. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118816>.
- Xia, X., Wang, Y., Qin, Y., Zhao, S., Zheng, JC, 2022. Exosoma: una novela ¿Modulador de la neurotransmisión o neurotransmisor no canónico? *Ageing Res. Rev.* 74, 101558. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101558>.
- Xin, W., Qin, Y., Lei, P., Zhang, J., Yang, X., Wang, Z., 2022. De la isquemia cerebral Hacia la isquemia miocárdica, renal y hepática: miRNAs exosomales como concepto general de comunicación intercelular en la lesión por isquemia-reperfusion. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 29, 900–922. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.08.032>. Xu, L., Geng, T., Zang, G., Bo, L., Liang, Y., Zhou, H., Yan, J., 2020. Exosoma derivado El gen CD137 modificado de células endoteliales regula las respuestas Th17 en la aterosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 24, 4659–4667. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15130>.
- Xu, S., Lyu, QR, Ilyas, I., Tian, XY, Weng, J., 2022. Homeostasis vascular en Aterosclerosis: una visión holística. *Portada. Immunol.* 13, 976722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.976722>.
- Xu, X., Lu, L., Dong, Q., Li, X., Zhang, N., Xin, Y., Xuan, S., 2015. Avances de investigación en Relación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis. *Lipids Health Dis.* 14, 158. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0141-z>.
- Yan, C., Tian, X., Li, J., Liu, D., Ye, D., Xie, Z., Han, Y., Zou, MH, 2021. Una dieta alta en grasas Atenúa la AMPK α1 en los adipocitos para inducir el deprendimiento de exosomas y el desarrollo de hígado graso no alcohólico. *in vivo. Diabetes* 70, 577–588. <https://doi.org/10.2337/db20-0146>.
- Yang, Q., Zhang, Y., Li, L., Li, J., Li, Y., Han, L., Wang, M., 2022. d-quiró-inositol Facilita la biosíntesis de adiponectina y activa la vía AMPKalfa/PPAR para inhibir la obesidad inducida por una dieta rica en grasas y el depósito de lípidos en el hígado. *Food Funct.* 13, 7192–7203. <https://doi.org/10.1039/d2fo00869f>.
- Yao, JM, Ying, HZ, Zhang, HH, Qiu, FS, Wu, JQ, Yu, CH, 2023. RBP4 exosomal Se potenció la acumulación hepática de lípidos y la inflamación en ratones alimentados con una dieta rica en grasas al promover la polarización M1 de las células de Kupffer. *Free Radic. Biol. Med.* 195, 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.085>.
- Ying, W., Riopel, M., Bandyopadhyay, G., Dong, Y., Birmingham, A., Seo, JB, Ofrecio, J. M., Wollam, J., Hernandez-Carretero, A., Fu, W., Li, P., Olefsky, JM, 2017. Los miRNA exosomales derivados de macrófagos del tejido adiposo pueden modular *in vivo/in vitro* Sensibilidad a la insulina. *Célula* 171, 372–384. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.035> e312.
- Yu, D., Li, Y., Wang, M., Gu, J., Xu, W., Cai, H., Fang, X., Zhang, X., 2022. Exosomas como Nueva frontera en la biopsia líquida del cáncer. *Mol. Cancer* 21, 56. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01509-9>.
- Zhang, R., Guo, J., Wang, Y., Sun, R., Dong, G., Wang, X., Du, G., 2023a. Prenatal La exposición al bisfenol S induce la deposición hepática de lípidos en crías de ratones macho mediante la regulación negativa del miR-29a-3p exosomal derivado del tejido adiposo. *J. Hazard. Mater.* 453, 131410. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131410>.
- Zhang, W., Zhang, J., Shi, H., Liu, F., Yu, H., Shi, H., 2023b. Exosoma GLUT1 derivado El análisis de hepatocitos identifica el riesgo de esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis. *Hepatol. Int.* 17, 1170–1181. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10520-1>.
- Zhang, YG, Song, Y., Guo, XL, Miao, RY, Fu, YQ, Miao, CF, Zhang, C., 2019. Los exosomas derivados de macrófagos estimulados con oxLDL inducen la formación de trampas extracelulares de neutrófilos que impulsan la aterosclerosis. *Cell Cycle* 18, 2674–2684. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1654797>.
- Zhang, Z., Yi, D., Zhou, J., Zheng, Y., Gao, Z., Hu, X., Ying, G., Peng, X., Wen, T., 2020. El exosoma LINC01005 derivado de células endoteliales oxidadas tratadas con lipoproteínas de baja densidad regula el cambio fenotípico de las células musculares lisas vasculares. *Biofactors* 46, 743–753. <https://doi.org/10.1002/biof.1665>.
- Zhao, J., Chen, XD, Yan, ZZ, Huang, WF, Liu, KX, Li, C., 2022a. Derivado del intestino Los exosomas inducen daño hepático tras la isquemia/reperfusion intestinal al promover la polarización de los macrófagos hepáticos. *Inflammation* 45, 2325–2338. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01695-0>.
- Zhao, L., Wang, B., Sun, L., Sun, B., Li, Y., 2021. Asociación de miR-192-5p con Aterosclerosis y su efecto sobre la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares. *Mol. Biotechnol.* 63, 1244–1251. <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00376-x>.
- Zhao, X., Si, L., Bian, J., Pan, C., Guo, W., Qin, P., Zhu, W., Xia, Y., Zhang, Q., Wei, K., 2022b. Los exosomas derivados de macrófagos del tejido adiposo inducen ferroptosis mediante

- Inhibición de la síntesis de glutatión mediante la acción dirigida sobre SLC7A11 en la lesión cardíaca inducida por la obesidad. *Free Radic. Biol. Med.* 182, 232–245.<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.033>.
- Zhao, Z., Zhong, L., Li, P., He, K., Qiu, C., Zhao, L., Gong, J., 2020. El colesterol afecta Función lisosomal de los hepatocitos que causa la polarización M1 de los macrófagos mediante el miR-122-5p exosomal. *Exp. Cell Res.* 387, 111738<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111738>.
- Zheng, B., Yin, WN, Suzuki, T., Zhang, XH, Zhang, Y., Song, LL, Jin, LS, Zhan, H., Zhang, H., Li, JS, Wen, JK, 2017. La transferencia de miR-155 mediada por exosomas desde células musculares lisas a células endoteliales induce daño endotelial y promueve la aterosclerosis. *Mol. Ther.* 25, 1279–1294.<https://doi.org/10.1016/j.yymthe.2017.03.031>.
- Zhu, J., Liu, B., Wang, Z., Wang, D., Ni, H., Zhang, L., Wang, Y., 2019a. Exosomas de Los macrófagos estimulados por nicotina aceleran la aterosclerosis mediante la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares (CMLV) mediadas por miR-21-3p/PTEN. *Theranostics* 9, 6901–6919.<https://doi.org/10.7150/thno.37357>.
- Zhu, L., Li, J., Gong, Y., Wu, Q., Tan, S., Sun, D., Xu, X., Zuo, Y., Zhao, Y., Wei, YQ, Wei, XW, Peng, Y., 2019b. ARN pequeño derivado de ARNt exosomal como biomarcador prometedor para el diagnóstico de cáncer. *Mol. Cancer* 18, 74.<https://doi.org/10.1186/s12943-019-1000-8>.
- Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., Chen, R., 2018. Investigación Avances en la relación entre la aterosclerosis y la inflamación. *Biomolecules* 8, 80.<https://doi.org/10.3390/biom8030080>.