

Los exosomas, vesículas extracelulares derivadas de distintos compartimentos celulares, han emergido como biomarcadores diagnósticos y posibles dianas terapéuticas en el embarazo.

Participan en procesos clave como la comunicación materno-fetal, la angiogénesis y la implantación embrionaria. Su contenido placentario se ha vinculado con complicaciones gestacionales como hipertensión, diabetes, parto prematuro y restricción del crecimiento fetal.

Esta brevísima revisión está centrada en las algunas consideraciones sobre los exosomas durante el embarazo, seleccionando para este Tópico de Actualidad a la investigadora de la Unidad de Perinatología de la Universidad de Carabobo (UPUC).

Comité Editorial Salus

Uso de exosomas en medicina fetal y perinatología: perspectivas diagnósticas y terapéuticas

Use of exosomes in fetal medicine and perinatology: diagnostic and therapeutic perspectives

Los exosomas son vesículas extracelulares que participan activamente en la comunicación intercelular y tienen un papel emergente en la fisiología y fisiopatología del embarazo. Su participación en procesos como la implantación, el desarrollo placentario, la inmunomodulación materno-fetal y las complicaciones más comunes del embarazo (preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino), los posiciona como herramientas diagnósticas y terapéuticas con enorme potencial en medicina fetal y perinatología.

La medicina fetal ha experimentado grandes avances en las últimas décadas gracias a la integración de tecnologías moleculares. Entre ellas, los exosomas han emergido como estructuras clave en la comunicación materno-fetal. Estas nanovesículas (30–150 nm), liberadas por células del trofoblasto, endoteliales y del sistema inmune, contienen material genético y proteínas que reflejan el estado fisiológico de la gestante y del feto.¹

Durante la gestación, los exosomas placentarios regulan la tolerancia inmunológica materna² y participan en la angiogénesis placentaria y remodelación vascular.³ Las etapas iniciales del embarazo se caracterizan por la remodelación de la arteria espiral y las adaptaciones fisiológicas del sistema cardiovascular para proporcionar un suministro suficiente de nutrientes y oxígeno al feto en crecimiento. La vasculogénesis fetal coordinada y la remodelación vascular materna conllevan a la invasión y diferenciación de las células del trofoblasto. El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA), estimulador de la angiogénesis y factor de crecimiento vascular, junto con

miRNA exosomales, es liberado por el embrión implantado para regular el suministro de sangre. Tanto los exosomas del suero materno como los del umbilical mejoran la proliferación, migración y formación de tubos de células endoteliales.⁴

En medicina fetal y perinatología también intervendrían en diagnóstico temprano de preeclampsia. Los exosomas del trofoblasto contienen miARN y proteínas que se alteran semanas antes del inicio clínico de la preeclampsia. Por ejemplo, los niveles de miR-210 y proteínas antiangiogénicas como sFlt-1 están elevados en mujeres que desarrollan esta complicación^{5,6}. Su detección podría mejorar el cribado en el primer trimestre.

Los exosomas circulantes en sangre materna reflejan estas funciones y pueden ser usados como biomarcadores no invasivos de la salud fetal y placentaria, y los derivados de la placenta podrían representar una vía adicional de comunicación entre la placenta y el sistema materno para inducir adaptaciones vasculares maternas al embarazo que podrían verse afectados durante la restricción del crecimiento fetal (CFR).³

Por otro lado, durante el crecimiento fetal los fetos normalmente desarrollan un potencial genético lo cual no ocurre con los fetos con RCIU que presentan menor liberación de exosomas desde la placenta, lo que indica alteración en la señalización celular y en la función trofoblástica⁷. Actualmente se estudia su uso como portadores terapéuticos para mejorar la angiogénesis placentaria mediante el uso de ellos cargados con factores proangiogénicos. La contribución

de los exosomas placentarios a la concentración total de estas vesículas extracelulares en la circulación materna y fetal mostró una disminución significativa en los casos de los pacientes con RCF y los casos PEG. La cuantificación de estas vesículas extracelulares placentarios en el plasma materno refleja el crecimiento fetal y puede ser un indicador útil de la función placentaria.³

En el parto pretérmino se han observado cambios en el contenido de exosomas circulantes. Especialmente en miARNs que regulan inflamación y maduración cervical, se han asociado a parto pretérmino espontáneo⁸. Esto abre una vía de monitoreo no invasivo para mujeres con riesgo aumentado. Los mecanismos precisos de las cascadas de señalización que conducen al inicio del parto siguen sin estar claros.

Aunque los exosomas pueden ser un mediador de este proceso, son un subtipo de vesículas extracelulares que se caracterizan por su origen endocítico, implicando el tráfico de vesículas intraluminales hacia los cuerpos multivesiculares (CMV) y luego la exocitosis a través de las membranas plasmáticas. Muchos de los mediadores proinflamatorios proparto llegan a los compartimentos maternos desde el lado fetal a través de la circulación. Hallazgos recientes sugieren que un modo más eficaz de comunicación y transporte de señales es a través de los exosomas, donde las señales están protegidas y no sucumben a la degradación.⁹

Existen investigaciones en curso sobre el aislamiento de exosomas fetales en sangre materna para evaluar anomalías genéticas fetales, lo cual representa una alternativa o complemento a las pruebas de ADN fetal libre para el diagnóstico prenatal no invasivo.¹⁰

Los exosomas representan un potencial terapéutico siendo estudiados como vehículos de terapia dirigida intrauterina. En modelos animales, vesículas extracelulares cargados con factores antioxidantes o genes específicos han mejorado el flujo uteroplacentario, y el uso combinado con células madre en terapias fetales regenerativas (por ejemplo, mielomeningocele) se encuentra en fase preclínica.¹⁰

El uso terapéutico en el contexto fetal exige estricta evaluación bioética. El estudio de los exosomas ofrece una ventana única para comprender y monitorear el embarazo desde sus etapas más tempranas. Su uso diagnóstico y terapéutico en medicina fetal y perinatología tiene un gran potencial, aunque se encuentra aún en fase experimental. La investigación futura deberá centrarse en ensayos clínicos controlados, estandarización de métodos y desarrollo de terapias seguras.¹¹

REFERENCIAS

1. Tannetta D, Dragovic R, Alyahyaei Z, Southcombe J. Extracellular vesicles and reproduction—promotion of successful pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(6):548–563.
2. Salomon C, Torres MJ, Kobayashi M, Scholz-Romero K, Sobrevia L, Dobierzewska A, et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration. *PLoS One*. 2014;9(6): e98667.
3. Han C, Sun X, Liu L, Jiang H, Shen Y. Placental exosomes: Hope for fetal growth restriction. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:767788.
4. Czernek, L.; Döchler, M. Exosomas como mensajeros entre la madre y el feto durante el embarazo. *Int. J. Mol. Sci*. 2020,21,4264. <https://doi.org/10.3390/ijms21124264>.
5. Cronqvist T, Erlandsson L, Tannetta D, Hansson SR. Placental syncytiotrophoblast extracellular vesicles enter primary endothelial cells through clathrin-mediated endocytosis. *Placenta*. 2020; 94:15–23.
6. Liu X, Yu Y, Byun JS, et al. Exosomal sFlt-1 and endoglin: novel biomarkers for early prediction of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):120–127.
7. Menon R. Human fetal membranes at term: dead tissue or signalers of parturition? *Placenta*. 2016; 44:1–5.
8. Sheller-Miller S, Trivedi J, Yellon SM, Menon R. Exosomes cause preterm birth in mice: Evidence for paracrine signaling in pregnancy. *Sci Rep*. 2019; 9:608.
9. Mitchell MD, Peiris HN, Kobayashi M, Koh YQ, Duncombe G, Illanes SE, Rice GE, Salomon C. Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl): S173-81. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.001. PMID: 26428497.
10. Chatterjee A, Tainsky MA. Exosomes in atherosclerosis, pregnancy, and cancer: relevance and therapeutic implications. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(1):214–221.
11. Boland VL, Ramer-Tait AE, Miller WM. Exosomes for therapeutic delivery across placental and fetal barriers. *Trends Biotechnol*. 2021;39(2):150–162.

Marisol García de Yeguez 

Unidad de Perinatología (UPUC)
Universidad de Carabobo
email: yeguezgarcia@gmail.com