



Exosomas tumorales en oncología: papel en agresividad tumoral, invasión, metástasis e implicancias clínicas

Tumor exosomes in oncology: Role in tumor aggressiveness, invasion, metastasis and clinical implications

Exossomos tumorais em oncologia: papel na agressividade tumoral, invasão, metástase e implicações clínicas

 <https://doi.org/10.35954/SM2026.45.2.5.e401>



Ximena Aida Camacho Damata ^a  <https://orcid.org/0000-0002-0755-3834>

Leticia Aparecida Ferreira Venerando ^b  <https://orcid.org/0009-0001-7975-1303>

Pablo Cabral ^c  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

(a,c) Universidad de la República. Facultad de Ciencias, Centro de Investigaciones Nucleares, Departamento de Radiofarmacia. Montevideo, Uruguay.

 <https://ror.org/030bbe882>

(b) Universidade Federal de Juiz de Fora. Doctoranda del Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

 <https://ror.org/04yqw9c44>

Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

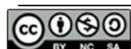
Camacho Damata XA, Venerando LA, Cabral P. Exosomas tumorales en oncología: papel en agresividad tumoral, invasión, metástasis e implicancias clínicas. Salud mil [Internet]. 23 de julio de 2026 [citado DD de MM de AAAA]; 45(2):e401. Disponible en:

<https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/469>

<https://doi.org/10.35954/SM2026.45.2.5.e401>

RESUMEN

Introducción: los exosomas tumorales han emergido como mediadores fundamentales de la comunicación intercelular en el cáncer, participando activamente en múltiples procesos asociados con la progresión tumoral. Estas vesículas extracelulares pequeñas, liberadas por células malignas y otros componentes del microambiente tumoral, transportan proteínas, lípidos, ADN y diversas especies de ARN capaces de modificar el comportamiento de células receptoras tanto en el entorno local como en órganos distantes. La creciente evidencia experimental demuestra que los exosomas desempeñan un papel central en la agresividad tumoral mediante la promoción de la transición epitelio-mesénquima, la remodelación de la matriz extracelular, la angiogénesis, la resistencia terapéutica y la evasión de la respuesta inmunitaria. Participan activamente en la formación del nicho premetastásico, favoreciendo la reprogramación de tejidos receptores antes de la llegada de células tumorales circulantes. La identificación de integrinas exosomales, microARNs y proteínas inmunomoduladoras implicadas en el organotropismo metastásico ha permitido comprender con mayor profundidad los mecanismos responsables de la diseminación



sistémica del cáncer. Entre ellos, la expresión de PD-L1 exosomal representa un mecanismo relevante de inmunoevasión con potencial impacto sobre la respuesta a inmunoterapias basadas en inhibidores de puntos de control inmunitario.

Objetivo: analizar críticamente la participación de los exosomas tumorales en la agresividad tumoral, la invasión local y la formación de metástasis, así como discutir sus implicancias clínicas actuales y futuras en oncología de precisión.

Discusión: desde una perspectiva traslacional, los exosomas constituyen una fuente prometedora de biomarcadores para biopsia líquida debido a la estabilidad de su contenido molecular y a su presencia en diversos fluidos biológicos. Además, los avances recientes en proteómica de vesículas extracelulares y en tecnologías de ingeniería vesicular han ampliado las posibilidades de su utilización como herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en el contexto de la medicina de precisión. Sin embargo, la aplicación clínica de estos hallazgos continúa limitada por desafíos metodológicos relacionados con la heterogeneidad vesicular, la falta de estandarización en los procedimientos de aislamiento y caracterización, y la necesidad de estudios prospectivos multicéntricos que validen su utilidad clínica. En conjunto, los exosomas representan componentes clave de la biología tumoral y constituyen una plataforma emergente con potencial para transformar el diagnóstico, la monitorización y el tratamiento del cáncer.

Conclusiones: la evidencia experimental disponible demuestra que los exosomas contribuyen de manera decisiva a la agresividad tumoral mediante la reprogramación de células estromales e inmunes, la promoción de la transición epitelio-mesénquima y la preparación de tejidos receptores para la colonización metastásica.

PALABRAS CLAVE: Biomarcadores de Tumor; Biopsia Líquida; Cáncer; Exosomas; Evasión Inmune; Medicina de Precisión; Metástasis de la Neoplasia; Nicho Premetastásico; Vesículas Extracelulares.

ABSTRACT

Introduction: Tumor exosomes have emerged as key mediators of intercellular communication in cancer, actively participating in multiple processes associated with tumor progression. These small extracellular vesicles, released by malignant cells and other components of the tumor microenvironment, transport proteins, lipids, DNA, and various types of RNA capable of modifying the behavior of recipient cells both in the local environment and in distant organs. A growing body of experimental evidence demonstrates that exosomes play a central role in tumor aggressiveness by promoting epithelial-mesenchymal transition, extracellular matrix remodeling, angiogenesis, therapeutic resistance, and immune evasion. They actively participate in the formation of the premetastatic niche, promoting the reprogramming of recipient tissues prior to the arrival of circulating tumor cells. The identification of exosomal integrins, microRNAs, and immunomodulatory proteins involved in metastatic organotropism has provided a deeper understanding of the mechanisms responsible for the systemic spread of cancer. Among these,



the expression of exosomal PD-L1 represents a significant mechanism of immune evasion with the potential to impact the response to immunotherapies based on immune checkpoint inhibitors.

Objective: To critically analyze the role of tumor exosomes in tumor aggressiveness, local invasion, and metastasis formation, as well as to discuss their current and future clinical implications in precision oncology.

Discussion: From a translational perspective, exosomes represent a promising source of biomarkers for liquid biopsy due to the stability of their molecular content and their presence in various biological fluids. Furthermore, recent advances in extracellular vesicle proteomics and vesicle engineering technologies have expanded the possibilities for their use as diagnostic, prognostic, and therapeutic tools in the context of precision medicine. However, the clinical application of these findings remains limited by methodological challenges related to vesicular heterogeneity, a lack of standardization in isolation and characterization procedures, and the need for prospective, multicenter studies to validate their clinical utility. Taken together, exosomes represent key components of tumor biology and constitute an emerging platform with the potential to transform the diagnosis, monitoring, and treatment of cancer.

Conclusions: The available experimental evidence shows that exosomes play a decisive role in tumor aggressiveness by reprogramming stromal and immune cells, promoting the epithelial-mesenchymal transition, and preparing recipient tissues for metastatic colonization.

KEYWORDS: Biomarkers, Tumor; Liquid Biopsy; Neoplasms; Exosomes; Immune Evasion; Precision Medicine; Neoplasm Metastasis; Premetastatic Niche; Extracellular Vesicles.

RESUMO

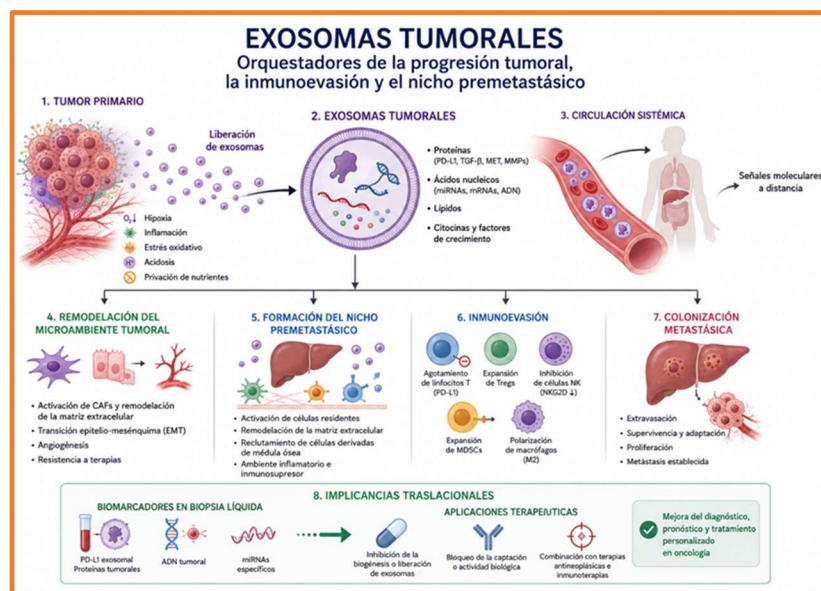
Introdução: os exossomos tumorais têm se destacado como mediadores fundamentais da comunicação intercelular no câncer, participando ativamente de múltiplos processos associados à progressão tumoral. Essas pequenas vesículas extracelulares, liberadas por células malignas e outros componentes do microambiente tumoral, transportam proteínas, lipídios, DNA e diversas espécies de RNA capazes de modificar o comportamento das células receptoras, tanto no ambiente local quanto em órgãos distantes. Evidências experimentais cada vez mais numerosas demonstram que os exossomos desempenham um papel central na agressividade tumoral, promovendo a transição epitélio-mesenquimal, a remodelação da matriz extracelular, a angiogênese, a resistência terapêutica e a evasão da resposta imunológica. Eles participam ativamente da formação do nicho pré-metastático, favorecendo a reprogramação dos tecidos receptores antes da chegada das células tumorais circulantes. A identificação de integrinas exossomais, micro-RNAs e proteínas imunomoduladoras envolvidas no organotropismo metastático permitiu compreender mais profundamente os mecanismos responsáveis pela disseminação sistêmica do câncer. Entre eles, a expressão de PD-L1 exossomal representa um mecanismo relevante de imunoevasão com potencial impacto sobre a resposta a imunoterapias baseadas em inibidores de pontos de controle imunológico.

Objetivo: analisar criticamente o papel dos exossomos tumorais na agressividade tumoral, na invasão local e na formação de metástases, bem como discutir suas implicações clínicas atuais e futuras na oncologia de precisão.

Discussão: de uma perspectiva translacional, os exossomos constituem uma fonte promissora de biomarcadores para a biópsia líquida, devido à estabilidade de seu conteúdo molecular e à sua presença em diversos fluidos biológicos. Além disso, os avanços recentes na proteômica de vesículas extracelulares e nas tecnologias de engenharia vesicular ampliaram as possibilidades de sua utilização como ferramentas diagnósticas, prognósticas e terapêuticas no contexto da medicina de precisão. No entanto, a aplicação clínica dessas descobertas continua limitada por desafios metodológicos relacionados à heterogeneidade vesicular, à falta de padronização nos procedimentos de isolamento e caracterização e à necessidade de estudos prospectivos multicêntricos que validem sua utilidade clínica. Em conjunto, os exossomos representam componentes-chave da biologia tumoral e constituem uma plataforma emergente com potencial para transformar o diagnóstico, o monitoramento e o tratamento do câncer.

Conclusões: as evidências experimentais disponíveis demonstram que os exossomos contribuem de maneira decisiva para a agressividade tumoral por meio da reprogramação de células estromais e imunes, da promoção da transição epitélio-mesenquimal e da preparação dos tecidos receptores para a colonização metastática.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores Tumorais; Biópsia Líquida; Cancer; Exossomos; Evasão da Resposta Imune; Medicina de Precisão; Metástase Neoplásica; Nicho Pré-metastático; Vesículas Extracelulares.



Resumen del gráfico

Los exosomas tumorales median la comunicación intercelular que impulsa la progresión tumoral mediante la remodelación del microambiente, la inmunoevasión y la formación del nicho premetastático.

Además, representan biomarcadores prometedores y potenciales dianas terapéuticas en oncología de precisión.



INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye una enfermedad compleja caracterizada por alteraciones genéticas, epigenéticas y metabólicas que permiten a las células malignas adquirir ventajas adaptativas para sobrevivir, proliferar e invadir tejidos. Actualmente representa una de las principales causas de mortalidad global. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades no transmisibles son responsables de más de tres cuartas partes de las muertes prematuras en el mundo, siendo el cáncer uno de sus componentes más relevantes (1).

Más allá de la transformación celular intrínseca, el cáncer debe entenderse como una enfermedad tisular y sistémica en la que las células tumorales mantienen una interacción dinámica y bidireccional con el microambiente tumoral. Este ecosistema está conformado por fibroblastos asociados al cáncer, células endoteliales, células inmunitarias, matriz extracelular y múltiples factores solubles que participan activamente en la progresión tumoral (2).

Mediante estas interacciones, las células malignas promueven angiogénesis, remodelación de la matriz extracelular, reprogramación metabólica, inmunosupresión local y formación de nichos premetastásicos, procesos estrechamente vinculados con los denominados "hallmarks of cancer", considerados actualmente el marco conceptual más importante para comprender la evolución tumoral y la adquisición de capacidades metastásicas (3,4).

La comunicación intercelular representa uno de los pilares fundamentales de esta regulación biológica. Tradicionalmente, dicha comunicación se ha atribuido a mecanismos dependientes de factores solubles, receptores de membrana, uniones comunicantes y contactos celulares directos. Sin embargo, en las últimas décadas se ha reconocido la importancia de mecanismos no convencionales mediados por vesículas extracelulares (VEs), capaces de transportar información molecular funcional entre células próximas y distantes (5,6).

Las vesículas extracelulares constituyen una población heterogénea de estructuras delimitadas por membrana lipídica que pueden clasificarse según su origen biogénico en ectosomas o microvesículas, generadas por gemación de la membrana plasmática, y exosomas, originados en compartimentos endosómicos intracelulares (7).

Entre ellas, los exosomas han despertado especial interés debido a su papel como mediadores de comunicación intercelular de largo alcance y a su capacidad para modular procesos fisiológicos y patológicos complejos (8).

Los exosomas son vesículas extracelulares pequeñas, generalmente de 30 a 150 nm de diámetro, formadas dentro de cuerpos multivesiculares y liberadas al espacio extracelular mediante fusión con la membrana plasmática. Debido a la superposición física y molecular existente entre distintos subtipos de vesículas extracelulares, la International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) recomienda el uso de criterios operacionales rigurosos para su aislamiento, caracterización y nomenclatura (9,10).

Por esta razón, numerosos estudios contemporáneos utilizan el término “vesículas extracelulares pequeñas” cuando el origen endosómico no ha sido demostrado experimentalmente.

En el contexto oncológico, las células tumorales producen grandes cantidades de exosomas cuyo contenido refleja características específicas del tumor de origen. Estas vesículas transportan proteínas oncogénicas, receptores de membrana, integrinas, metaloproteinasas, ADN tumoral, ARN mensajeros, microARN y diversas moléculas inmunomoduladoras capaces de modificar profundamente el comportamiento de las células receptoras (11-13).

Como consecuencia, los exosomas tumorales participan activamente en múltiples etapas de la progresión neoplásica, incluyendo proliferación celular, transición epitelio-mesénquima, invasión local, angiogénesis, evasión inmunológica, resistencia terapéutica y establecimiento de metástasis a distancia. Estudios recientes han demostrado que determinadas integrinas exosomales contribuyen a dirigir la diseminación metastásica hacia órganos específicos, favoreciendo el denominado organotropismo metastásico y la formación de nichos premetastásicos.

La evidencia acumulada durante los últimos años indica que estas vesículas no constituyen únicamente biomarcadores pasivos de la enfermedad, sino verdaderos efectores biológicos capaces de remodelar órganos distantes y preparar nichos premetastásicos favorables para la colonización tumoral.

Los exosomas tumorales participan en la reprogramación de células residentes, el reclutamiento de células inflamatorias derivadas de médula ósea, la remodelación de la matriz extracelular y la inducción de cambios vasculares que facilitan el establecimiento de metástasis en órganos específicos (14,15).

Este fenómeno contribuye a explicar, al menos en parte, el organotropismo metastásico observado en numerosos tumores sólidos.

Paralelamente, la caracterización molecular de exosomas circulantes ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias de biopsia líquida y ha abierto perspectivas innovadoras para la administración dirigida de fármacos y terapias basadas en nanovesículas. Debido a que contienen biomoléculas derivadas del tumor parental y pueden detectarse en diversos fluidos biológicos, los exosomas representan una fuente potencial de biomarcadores para el diagnóstico precoz, la estratificación pronóstica, la monitorización terapéutica y la detección de enfermedad mínima residual (16,17).

Asimismo, sus propiedades biológicas y su biocompatibilidad han despertado un creciente interés como plataformas para sistemas de liberación de fármacos y estrategias de medicina de precisión (12).

En este contexto, los exosomas derivados de células tumorales han emergido como elementos centrales en la biología del cáncer y como potenciales herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.



El objetivo de esta revisión es analizar críticamente la participación de los exosomas tumorales en la agresividad tumoral, la invasión local y la formación de metástasis, así como discutir sus implicancias clínicas actuales y futuras en oncología de precisión.

Materiales y métodos: fuentes de Información y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión narrativa de la literatura biomédica publicada principalmente entre 2006 y 2026. Se priorizaron estudios indexados en PubMed/MEDLINE, revisiones de alto impacto, artículos mecanísticos experimentales y documentos de consenso metodológico sobre vesículas extracelulares. Se utilizaron combinaciones de los siguientes términos: "exosomes", "extracellular vesicles", "tumor-derived exosomes", "cancer", "tumor microenvironment", "metastasis", "pre-metastatic niche", "epithelial-mesenchymal transition", "immune escape", "PD-L1", "integrins", "biomarkers" y "liquid biopsy". Se excluyeron fuentes no científicas, notas periodísticas, blogs y literatura sin respaldo bibliográfico.

Biogénesis y características generales

Las vesículas extracelulares (VE) constituyen una población heterogénea de partículas delimitadas por membrana lipídica que son liberadas activamente por prácticamente todos los tipos celulares y participan en mecanismos de comunicación intercelular local y sistémica. De acuerdo con las recomendaciones de la International Society for Extracellular Vesicles (ISEV), las vesículas extracelulares (VE) deben clasificarse preferentemente mediante criterios operacionales basados en tamaño, densidad, composición molecular o célula de origen, dado que la asignación inequívoca de mecanismos de biogénesis continúa siendo limitada en la mayoría de los estudios experimentales. En este contexto, las vesículas extracelulares pequeñas (VEp) comprenden generalmente partículas menores de 200 nm, mientras que las vesículas extracelulares grandes (VEg) corresponden a poblaciones de mayor tamaño (10).

Este proceso involucra mecanismos dependientes e independientes del complejo ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport), así como la participación de tetraspaninas, ceramidas y proteínas reguladoras del tráfico vesicular pertenecientes a la familia Rab, cuya contribución puede variar según el tipo celular y el contexto fisiopatológico.

La composición molecular de las VE refleja parcialmente el estado biológico de la célula de origen. Entre sus componentes más característicos se encuentran las tetraspaninas CD9, CD63 y CD81, proteínas de choque térmico (HSP70 y HSP90), moléculas de adhesión celular, integrinas, lípidos enriquecidos en colesterol y esfingolípidos, además de diversas especies de ARN codificante y no codificante, ADN genómico y proteínas bioactivas (18,19).

Las VEp, frecuentemente denominadas exosomas en función de su origen endosomal, se generan mediante la invaginación progresiva de la membrana de los endosomas tempranos, dando lugar a vesículas intraluminales contenidas en cuerpos multivesiculares. Posteriormente, estos cuerpos multivesiculares pueden fusionarse con lisosomas para su degradación o con la membrana plasmática para liberar las vesículas al espacio extracelular (19,20).

Esta compleja composición confiere a las VE la capacidad de modular múltiples procesos celulares mediante la transferencia horizontal de información biológica.

Numerosos estudios han demostrado que las VE desempeñan un papel central en la comunicación intercelular, actuando de manera complementaria a factores solubles y mecanismos de contacto célula-célula. Las células receptoras pueden internalizar estas vesículas mediante diferentes mecanismos, incluyendo endocitosis mediada por receptores, macropinocitosis, fagocitosis o fusión directa con la membrana plasmática, permitiendo la liberación intracelular de su carga molecular y la subsecuente modificación de programas transcripcionales y funcionales específicos (20).

Debido a que transportan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos derivados de la célula de origen, las VE representan importantes mediadores de la comunicación entre células tumorales y componentes del microambiente tumoral. Asimismo, poseen la capacidad de distribuir señales biológicas a distancia a través de la circulación sanguínea y otros fluidos corporales, contribuyendo a procesos asociados con progresión tumoral, invasión, angiogénesis, inmunomodulación y formación de nichos premetastásicos (18,19).

Estas características han despertado un creciente interés en oncología, particularmente por su potencial utilización como biomarcadores circulantes mínimamente invasivos y como herramientas terapéuticas emergentes en el contexto de la medicina de precisión (10,18).

Las vesículas extracelulares pequeñas (VEp) (figura 1) se originan en la vía endosomal mediante la formación de vesículas intraluminales dentro de cuerpos multivesiculares (MVB), cuya liberación ocurre tras la fusión de estos con la membrana plasmática (figura 1). Este proceso puede involucrar mecanismos dependientes o independientes del complejo ESCRT, además de proteínas reguladoras como tetraspaninas, ceramidas y miembros de la familia Rab. En contraste, las vesículas extracelulares grandes (VEg) se generan por gemación directa de la membrana plasmática, proceso asociado con remodelación del citoesqueleto y redistribución de lípidos de membrana. Ambas poblaciones contienen proteínas, lípidos, ADN y diversas especies de ARN que pueden ser transferidas a células receptoras, participando en mecanismos de comunicación intercelular, regulación del microambiente tumoral, angiogénesis, inmunomodulación y progresión metastásica. La clasificación y nomenclatura empleadas siguen las recomendaciones de las guías MISEV2018 de la International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) (18).

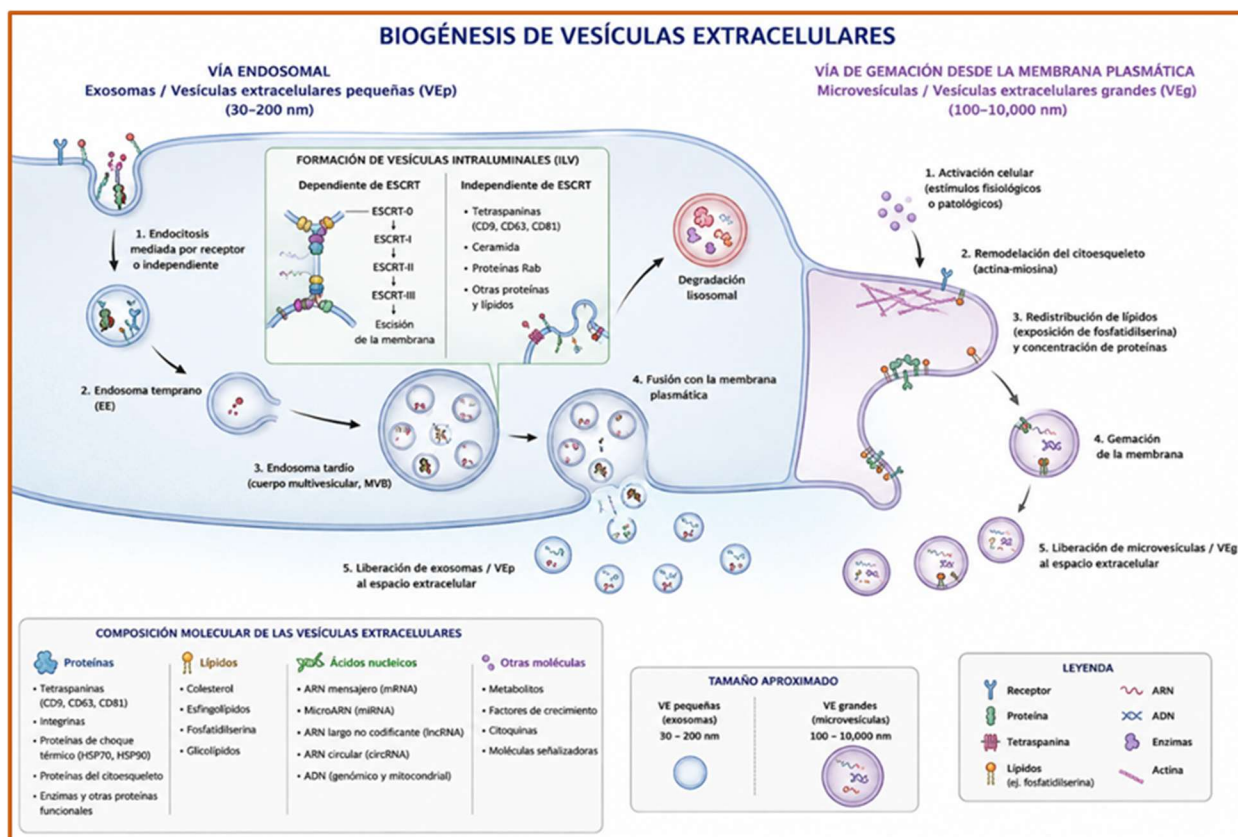


Figura 1. Biogénesis y composición molecular de las vesículas extracelulares.

Abreviaturas: VE, vesículas extracelulares; VEp, vesículas extracelulares pequeñas; VEG, vesículas extracelulares grandes; MVB, cuerpo multivesicular; ILV, vesícula intraluminal; ESCRT, Endosomal Sorting Complex Required for Transport; HSP, proteína de choque térmico.

Exosomas y agresividad tumoral

La agresividad tumoral no depende exclusivamente de alteraciones genéticas intrínsecas de las células neoplásicas, sino también de una compleja red de interacciones entre las células malignas y los distintos componentes del microambiente tumoral. En este contexto, los exosomas han emergido como mediadores fundamentales de la comunicación intercelular, capaces de modular múltiples procesos asociados con la progresión del cáncer.

La evidencia inicial que vinculó las vesículas extracelulares con la biología tumoral fue proporcionada por Skog y colaboradores, quienes demostraron que las microvesículas derivadas de glioblastoma contienen ARN mensajero, microARN, proteínas y factores proangiogénicos capaces de promover el crecimiento tumoral y servir como biomarcadores circulantes de la enfermedad (11).

Poco después, Al-Nedawi et al. demostraron que receptores oncogénicos como EGFRvIII podían transferirse horizontalmente entre células tumorales mediante vesículas extracelulares, proporcionando una prueba directa de que estos sistemas de comunicación pueden diseminar características malignas dentro de poblaciones celulares heterogéneas (21).

Actualmente se reconoce que los exosomas participan activamente en la remodelación del microambiente tumoral y en la generación de nichos favorables para la progresión neoplásica. Las condiciones características del tumor sólido, incluyendo hipoxia, estrés oxidativo, privación de nutrientes y acidosis extracelular, estimulan tanto la biogénesis como la liberación de exosomas por parte de las células malignas. Como consecuencia, se establece un circuito de retroalimentación positiva mediante el cual los exosomas amplifican señales protumorales y contribuyen a la expansión del nicho tumoral (22,23).

Además de influir directamente sobre otras células cancerosas, los exosomas modifican profundamente el compartimento estromal (12,16,24,25).

Diversos estudios han demostrado que estas vesículas pueden inducir la diferenciación de fibroblastos residentes hacia fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), caracterizados por una elevada capacidad secretora y remodeladora de la matriz extracelular (26).

Los CAFs activados producen colágeno, fibronectina, metaloproteinasas de matriz (MMPs), citocinas y factores de crecimiento que favorecen la supervivencia tumoral, la angiogénesis y la resistencia terapéutica. Asimismo, los exosomas contribuyen al remodelamiento de la matriz extracelular mediante la transferencia de proteínas estructurales, enzimas proteolíticas y reguladores transcripcionales capaces de alterar la arquitectura tisular local (22,23).

Estas observaciones apoyan el concepto actual del tumor como un ecosistema dinámico en constante interacción con su entorno, más que como una simple acumulación de células transformadas.

La capacidad invasiva constituye uno de los principales determinantes de la agresividad tumoral y representa un paso esencial para el desarrollo metastásico. Los exosomas intervienen en este proceso mediante múltiples mecanismos complementarios. En primer lugar, facilitan la transición epitelio-mesénquima (EMT), un programa biológico caracterizado por la pérdida de polaridad celular, disminución de moléculas de adhesión como E-cadherina y adquisición de un fenotipo migratorio e invasivo. Esta regulación puede producirse mediante la transferencia de factores de señalización, proteínas reguladoras y microARN asociados a EMT (26,27).

En segundo lugar, los exosomas transportan o inducen la expresión de metaloproteinasas y otras proteasas capaces de degradar componentes de la membrana basal y de la matriz extracelular, facilitando la invasión local. Finalmente, promueven la activación de fibroblastos, macrófagos y células endoteliales, generando un microambiente permisivo para la migración tumoral y la diseminación sistémica.

Más allá de su participación en la invasión local, los exosomas desempeñan un papel determinante en la formación del nicho premetastásico (14,16, 28,29).



Diversas investigaciones han demostrado que las vesículas extracelulares liberadas por tumores primarios pueden alcanzar órganos distantes y modificar su microambiente antes de la llegada de células tumorales circulantes. Este fenómeno incluye la inducción de inflamación local, remodelamiento vascular, reclutamiento de células mieloides derivadas de médula ósea y reorganización de la matriz extracelular, creando condiciones favorables para el establecimiento de futuras metástasis (22,23).

La evasión inmunológica representa otra característica distintiva del cáncer y constituye uno de los mecanismos más relevantes mediante los cuales los exosomas favorecen la progresión tumoral. Las vesículas extracelulares derivadas de tumores pueden suprimir la actividad de linfocitos T citotóxicos, promover la expansión de células T reguladoras (Tregs), inhibir la función de células NK y favorecer la acumulación de células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs). Además, transportan múltiples moléculas inmunorreguladoras capaces de alterar la vigilancia inmunológica sistémica (22,23,30,31).

Entre estos mecanismos destaca particularmente la expresión de PD-L1 en la superficie de exosomas tumorales. Poggio et al. demostraron que la inhibición del PD-L1 exosomal restaura la inmunidad antitumoral sistémica y favorece el desarrollo de memoria inmunológica antitumoral (32).

De manera complementaria, Ricklefs et al. evidenciaron que los exosomas derivados de glioblastoma expresan PD-L1 funcional y son capaces de inhibir la activación de linfocitos T, contribuyendo significativamente al escape inmunológico (33).

Estos hallazgos sugieren que la inmunosupresión inducida por PD-L1 no depende exclusivamente de su expresión en células tumorales o inmunes infiltrantes, sino también de su distribución sistémica mediante vesículas extracelulares.

Desde una perspectiva traslacional, estas observaciones poseen importantes implicancias terapéuticas. La eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario podría estar influenciada por los niveles circulantes de PD-L1 exosomal, lo que convertiría a estas vesículas en potenciales biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica (30,31).

Asimismo, la inhibición de la biogénesis, liberación o captación de exosomas ha surgido como una estrategia prometedora para potenciar la inmunoterapia y limitar mecanismos de resistencia tumoral. En consecuencia, los exosomas no solo representan mediadores fundamentales de la agresividad tumoral, sino también nuevas dianas terapéuticas y herramientas potenciales para la medicina de precisión en oncología.

Exosomas y nicho premetástico

Uno de los avances conceptuales más relevantes en la biología de los exosomas tumorales ha sido el desarrollo del concepto de nicho premetastático. Este se define como un microambiente órgano-específico que es remodelado sistémicamente antes de la llegada de las células tumorales

circulantes, generando condiciones favorables para su posterior implantación, supervivencia y expansión metastásica (34).

En este contexto, los exosomas actúan como mediadores centrales de la comunicación a distancia entre el tumor primario y los órganos diana.

Diversos estudios han demostrado que los exosomas liberados por células tumorales pueden modificar tejidos distantes mediante múltiples mecanismos complementarios, incluyendo la activación de células residentes, el reclutamiento de células derivadas de la médula ósea, el aumento de la permeabilidad vascular, el remodelamiento de la matriz extracelular y la inducción de respuestas inflamatorias locales (14,28,34).

Estas alteraciones generan un entorno biológico permisivo que favorece la colonización metastásica posterior.

Un trabajo pionero de Peinado y colaboradores demostró que los exosomas derivados de melanoma podían reprogramar progenitores hematopoyéticos de la médula ósea hacia un fenotipo prometastásico mediante la activación de la vía del receptor tirosina quinasa MET (28).

Este estudio proporcionó una de las primeras evidencias experimentales de que los exosomas tumorales pueden ejercer efectos sistémicos capaces de modificar órganos y tejidos alejados del tumor primario.

Posteriormente, Costa-Silva y colaboradores identificaron un mecanismo específico mediante el cual los exosomas derivados del adenocarcinoma pancreático favorecen la formación del nicho premetastásico hepático.

Los autores demostraron que dichas vesículas son captadas preferentemente por células de Kupffer, induciendo la producción de TGF- β y la activación de células estrelladas hepáticas, lo que conduce a la deposición de fibronectina y al reclutamiento de macrófagos y otras células mieloides. Estos hallazgos consolidaron la idea de que la metástasis no depende exclusivamente de propiedades intrínsecas de las células tumorales, sino también de la preparación previa del microambiente receptor (35).

La especificidad órgano-trópica de la metástasis constituye otro aspecto fundamental de la biología de los exosomas. Hoshino y colaboradores demostraron que determinados perfiles de integrinas exosomales se correlacionan con destinos metastásicos específicos (14).

En particular, los exosomas enriquecidos en integrinas $\alpha 6 \beta 4$ y $\alpha 6 \beta 1$ mostraron afinidad preferencial por el pulmón, mientras que aquellos que expresaban integrina $\alpha v \beta 5$ se asociaron predominantemente con metástasis hepáticas. Estos resultados proporcionaron una explicación molecular al clásico paradigma de la “semilla y el suelo” propuesto por Paget hace más de un siglo, integrando la señalización vesicular, la adhesión celular y el acondicionamiento tisular previo a la colonización metastásica.



La alteración de las barreras endoteliales representa otro mecanismo clave mediante el cual los exosomas facilitan la diseminación tumoral. Zhou y colaboradores demostraron que el microARN miR-105, transportado por exosomas derivados de células de cáncer de mama metastásico, induce la degradación de la proteína de unión estrecha ZO-1 (zonula occludens-1), incrementando la permeabilidad vascular y favoreciendo la extravasación de células tumorales hacia tejidos distantes (36).

Este hallazgo evidenció que moléculas regulatorias transportadas por exosomas pueden inducir cambios funcionales profundos en órganos receptores antes de la llegada de las células metastásicas.

En conjunto, la evidencia disponible posiciona a los exosomas como componentes esenciales en la generación y mantenimiento del nicho premetastásico. Sin embargo, la traducción clínica de estos hallazgos continúa enfrentando desafíos importantes. La marcada heterogeneidad tumoral, la coexistencia de múltiples subpoblaciones de vesículas extracelulares, las diferencias metodológicas en los procedimientos de aislamiento y caracterización, así como la ausencia de protocolos analíticos estandarizados, limitan actualmente la reproducibilidad de los hallazgos y dificultan la implementación de biomarcadores exosomales en la práctica clínica. Estudios prospectivos multicéntricos y estrategias de validación estandarizadas serán necesarios para confirmar el valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico de los exosomas asociados al nicho premetastásico.

Interacción entre exosomas, inmunidad y nicho premetastásico

La formación del nicho premetastásico no depende exclusivamente de la remodelación estructural de los tejidos receptores, sino también de profundas alteraciones inmunológicas inducidas por señales derivadas del tumor primario. En este contexto, los exosomas tumorales desempeñan un papel central como moduladores sistémicos de la respuesta inmune, promoviendo un entorno inmunosupresor que favorece la supervivencia de células tumorales circulantes y facilita su posterior colonización en órganos distantes (30,32).

Los exosomas tumorales también promueven la diferenciación de monocitos hacia macrófagos asociados a tumor (TAMs) con fenotipo M2, caracterizados por funciones antiinflamatorias, angiogénicas y promotoras de la progresión tumoral (37).

Diversos estudios han demostrado que los exosomas transportan proteínas, lípidos, ADN y ARN no codificantes capaces de reprogramar múltiples poblaciones inmunes. Entre los mecanismos mejor caracterizados se encuentra la expansión y activación de células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs), las cuales inhiben la actividad de linfocitos T citotóxicos y células NK mediante la producción de especies reactivas de oxígeno, arginasa-1 y citocinas inmunosupresoras (38).

La comunicación exosomal también contribuye a la disfunción de las células NK, un componente esencial de la vigilancia inmunológica antitumoral. Se ha observado que diversas moléculas

transportadas por exosomas, incluyendo TGF- β , microARN inmunomoduladores y proteínas asociadas al estrés celular, reducen la expresión de receptores activadores como NKG2D, disminuyendo la capacidad citotóxica de las células NK y favoreciendo el escape inmunológico de las células tumorales (30).

Asimismo, los exosomas pueden modular directamente la función de los linfocitos T. Un mecanismo particularmente relevante es la expresión de PD-L1 en la superficie exosomal. El PD-L1 exosomal conserva su actividad biológica y puede interactuar con PD-1 en linfocitos T, induciendo agotamiento funcional, disminución de la proliferación y reducción de la producción de citocinas efectoras. Este fenómeno ha sido descrito en diversos tipos tumorales y se considera un mecanismo complementario a la expresión de PD-L1 en la membrana de las células tumorales. Además, los niveles circulantes de PD-L1 exosomal se han asociado con la respuesta clínica a inhibidores de puntos de control inmunitario, sugiriendo su utilidad potencial como biomarcador predictivo (31,32).

Además de sus efectos sobre células inmunes circulantes, los exosomas participan activamente en la remodelación inmunológica de órganos distantes. Durante la formación del nicho premetastásico, las vesículas extracelulares inducen la liberación local de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que favorecen el reclutamiento de células mieloides inmunosupresoras, macrófagos y neutrófilos. Estas poblaciones celulares contribuyen a establecer un microambiente tolerogénico caracterizado por angiogénesis, remodelación de la matriz extracelular, inmunosupresión local y aumento de la supervivencia de células metastásicas recién llegadas. La creciente evidencia experimental sugiere que la remodelación inmunológica inducida por exosomas constituye uno de los eventos más tempranos en la preparación del nicho premetastásico. De hecho, varios estudios indican que las alteraciones inmunes pueden preceder a los cambios estructurales observados en los tejidos receptores, convirtiéndose en un requisito fundamental para la implantación metastásica exitosa (38,39).

Esta observación refuerza la idea de que la metástasis debe considerarse no solo como un proceso de migración celular, sino también como una forma de reprogramación sistémica mediada por señales vesiculares.

Desde una perspectiva terapéutica, la interferencia de la comunicación exosomal representa una estrategia prometedora para limitar la progresión metastásica. El bloqueo de la liberación de exosomas, la inhibición de su captación por células inmunes o la neutralización de moléculas inmunosupresoras transportadas por estas vesículas podrían complementar los tratamientos inmunoterapéuticos actuales. Particularmente, la cuantificación de PD-L1 exosomal y otros biomarcadores inmunomoduladores emerge como una herramienta potencial para la estratificación de pacientes y la monitorización de la respuesta a inhibidores de puntos de control inmunitario (31,32).

En conjunto, los exosomas constituyen un vínculo funcional entre el tumor primario, el sistema inmunitario y el nicho premetastásico (figura 2). Su capacidad para coordinar simultáneamente procesos de inmunoevasión, inflamación, remodelación tisular y preparación metastásica los posiciona como actores clave en la progresión tumoral y como objetivos emergentes para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

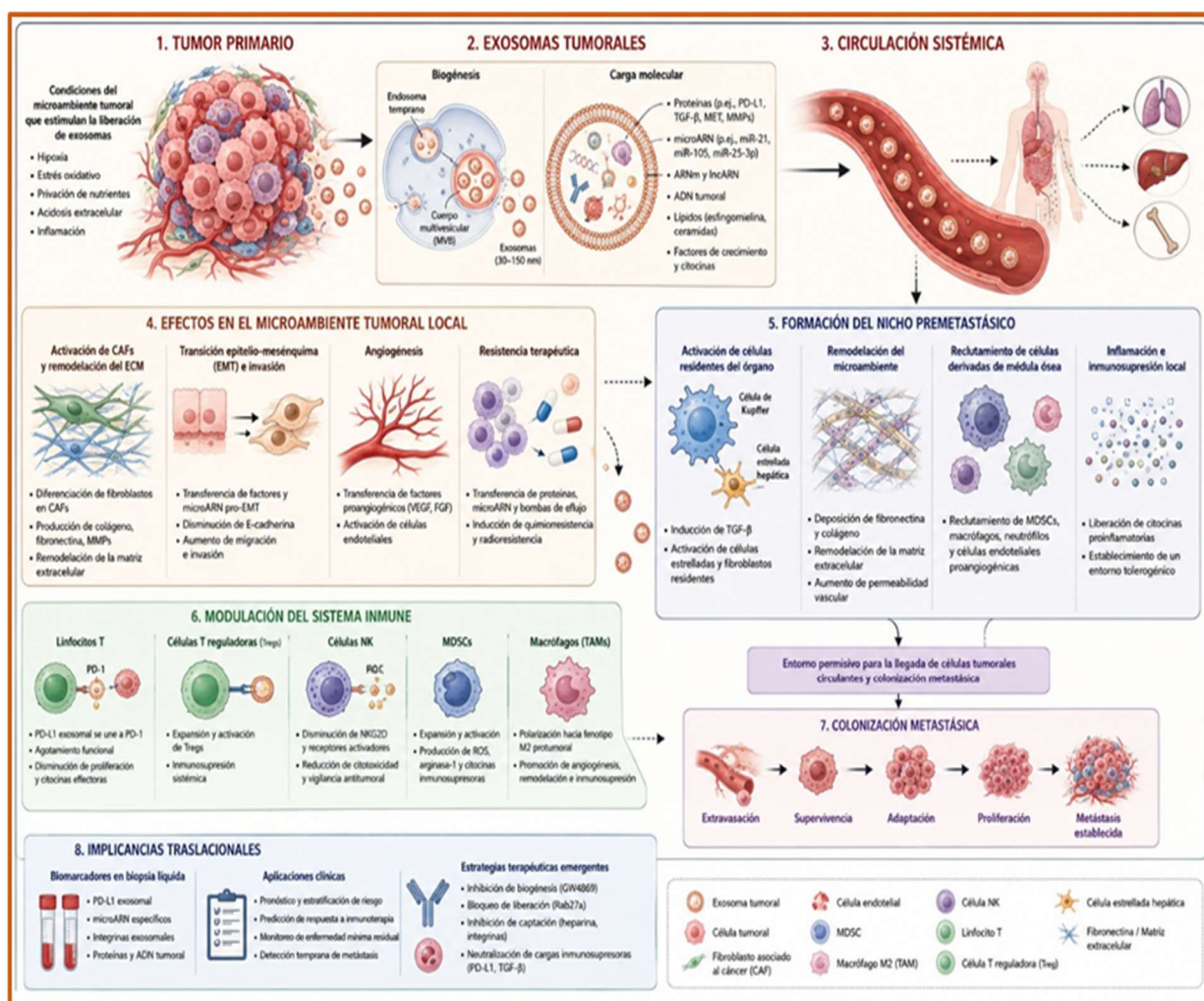


Figura 2. Participación de los exosomas tumorales en la progresión tumoral, la inmunoevasión y la formación del nicho premetastásico.

Tabla 1. Explicativa de los 8 puntos de la figura 2.

Paso	Proceso biológico	Descripción
1	Tumor primario	El microambiente tumoral (hipoxia, inflamación, estrés oxidativo, acidosis y privación de nutrientes) estimula la biogénesis y liberación de exosomas por las células tumorales.
2	Biogénesis y contenido molecular de los exosomas	Los exosomas se forman en cuerpos multivesiculares (MVBs) y son liberados al espacio extracelular. Contienen proteínas oncogénicas (PD-L1, TGF- β , MET, MMPs), microARNs, ARNm, ADN tumoral, lípidos bioactivos, citocinas y factores de crecimiento que reprograman células receptoras.
3	Circulación sistémica	Los exosomas ingresan a la circulación sanguínea y linfática, actuando como vehículos de comunicación entre el tumor primario y órganos distantes.
4	Remodelación del microambiente tumoral	Inducen la activación de fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), promueven la transición epitelio-mesénquima (EMT), estimulan la angiogénesis y favorecen la resistencia a quimioterapia y radioterapia.
5	Formación del nicho premetastásico	Preparan órganos distantes mediante activación de células residentes, remodelación de la matriz extracelular, reclutamiento de células derivadas de médula ósea (MDSCs, macrófagos y neutrófilos) y establecimiento de un ambiente inflamatorio e inmunosupresor que favorece la futura implantación metastásica.
6	Modulación del sistema inmune	Promueven inmunoevasión mediante PD-L1 exosomal, expansión de Tregs y MDSCs, inhibición de células NK y polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, suprimiendo la respuesta antitumoral.
7	Colonización metastásica	Las células tumorales circulantes extravasan con mayor facilidad, sobreviven en el nicho premetastásico y proliferan hasta formar metástasis clínicamente detectables.
8	Implicancias traslacionales	Los exosomas constituyen biomarcadores potenciales para biopsia líquida y representan una diana terapéutica emergente mediante el bloqueo de su biogénesis, liberación, captación o función biológica, con el objetivo de reducir la progresión tumoral y potenciar la eficacia de las terapias antineoplásicas.

Potenciales aplicaciones clínicas

Biomarcadores

La aplicación clínica de las vesículas extracelulares (VE) ha despertado un creciente interés debido a su potencial como biomarcadores en el contexto de la biopsia líquida. Estas estructuras participan activamente en la comunicación intercelular mediante mecanismos de internalización que incluyen endocitosis, fagocitosis, macropinocitosis y fusión directa con la membrana



plasmática. Como consecuencia, las células receptoras pueden incorporar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos transportados por las VE, modificando procesos biológicos relevantes para la progresión tumoral, la respuesta inmunitaria y la resistencia terapéutica (18).

La capacidad de diferentes patologías, particularmente los tumores malignos, para liberar VE con firmas moleculares específicas hacia la circulación sistémica y otros fluidos biológicos ha abierto nuevas perspectivas para el diagnóstico, la estratificación pronóstica y el monitoreo terapéutico no invasivo (40,41).

En este contexto, Machida et al. demostraron la utilidad diagnóstica de las vesículas extracelulares pequeñas presentes en saliva para la detección de neoplasias pancreatobiliares, observando concentraciones significativamente elevadas de miR-1246 y miR-4644 en pacientes con cáncer en comparación con individuos sanos (42).

Las VE presentan ventajas relevantes respecto a otros biomarcadores circulantes debido a que su membrana lipídica protege el contenido molecular de la degradación enzimática, preservando la estabilidad de proteínas, ARN mensajeros, microARN y ADN tumoral. Además, pueden aislarse a partir de sangre, orina, saliva, líquido pleural, líquido ascítico y otros fluidos biológicos accesibles, lo que favorece su implementación en estrategias de medicina personalizada (11,12,16).

No obstante, la traslación clínica de estos hallazgos continúa enfrentando desafíos importantes. Entre ellos destacan la ausencia de protocolos estandarizados para el aislamiento y caracterización de VE, la coexistencia de contaminantes como lipoproteínas y complejos proteicos solubles, la variabilidad preanalítica asociada a la recolección y procesamiento de muestras, así como la falta de puntos de corte clínicamente validados para la mayoría de los biomarcadores propuestos. Estas limitaciones representan actualmente uno de los principales obstáculos para la incorporación rutinaria de las VE en la práctica clínica.

Proteómica de vesículas extracelulares y medicina de precisión

Los avances recientes en tecnologías proteómicas de alta resolución han ampliado significativamente el potencial clínico de las VE en oncología. El desarrollo de plataformas basadas en espectrometría de masas de alta sensibilidad, particularmente aquellas fundamentadas en adquisición independiente de datos (data-independent acquisition, DIA), ha permitido caracterizar de manera reproducible miles de proteínas presentes en las VE circulantes, identificando firmas moleculares asociadas con agresividad tumoral, resistencia terapéutica y supervivencia (43,44).

A diferencia de los biomarcadores convencionales, el análisis proteómico de VE ofrece una representación dinámica y multifactorial del estado biológico tumoral, integrando información derivada tanto de las células malignas como de los componentes del microambiente tumoral. Esta característica resulta especialmente relevante en escenarios de elevada heterogeneidad tumoral, donde una única biopsia tisular puede no reflejar adecuadamente la complejidad biológica de la enfermedad.

Recientemente, estudios prospectivos realizados en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con 177Lu-PSMA-617 demostraron que los perfiles proteómicos de VE plasmáticas se asocian significativamente con la respuesta al tratamiento y los desenlaces clínicos. Determinadas firmas proteicas permitieron identificar pacientes con mayor probabilidad de beneficio terapéutico y supervivencia prolongada, reforzando el concepto de las VE como biomarcadores dinámicos para la selección y monitorización de tratamientos dirigidos (44).

En conjunto, estos hallazgos posicionan a la proteómica de VE como una herramienta emergente para la medicina de precisión, con potencial para complementar la caracterización genómica y transcriptómica convencional mediante la obtención de información funcional directamente relacionada con la biología tumoral activa.

Vesículas extracelulares como vehículos terapéuticos

Además de su utilidad diagnóstica, las vesículas extracelulares pequeñas (VEp) han emergido como una plataforma prometedora para aplicaciones terapéuticas. Las estrategias actualmente en investigación incluyen la inhibición de su biogénesis y liberación, el bloqueo de su captación por células diana, la modificación de su contenido molecular y su utilización como sistemas de transporte para agentes terapéuticos (45,46).

Las VEp presentan múltiples ventajas como nanotransportadores biológicos. Su tamaño nanométrico, composición lipídica compleja y capacidad natural de interacción con células receptoras favorecen una distribución eficiente en tejidos biológicos. Asimismo, diversos estudios han demostrado que determinadas células tumorales internalizan VE con mayor eficiencia que nanopartículas sintéticas convencionales, incluyendo liposomas con características fisicoquímicas comparables (26,27).

Particularmente atractiva resulta la posibilidad de utilizar VE autólogas o derivadas de células compatibles, ya que estas presentan elevada biocompatibilidad y menor reconocimiento por el sistema fagocítico mononuclear, prolongando su permanencia en circulación y reduciendo potenciales efectos inmunogénicos (47).

Estas propiedades han impulsado investigaciones destinadas a emplearlas como vehículos para el transporte de fármacos antineoplásicos, ARN de interferencia, microARN terapéuticos, proteínas recombinantes y agentes de imagen molecular.

Además de actuar como sistemas de liberación, ciertas VE poseen propiedades biológicas intrínsecas con potencial terapéutico. Un estudio pionero realizado por Haney et al. demostró que exosomas derivados de macrófagos cargados con catalasa protegían la enzima frente a la degradación sistémica y reducían significativamente el estrés oxidativo y la neuroinflamación en modelos experimentales (47).



Estos resultados establecieron las bases para el desarrollo posterior de plataformas exosómicas destinadas al transporte dirigido de moléculas terapéuticas.

Actualmente se investigan múltiples estrategias de ingeniería vesicular, incluyendo la incorporación de ligandos de direccionamiento específicos, la modificación genética de las células productoras y el acoplamiento de nanopartículas magnéticas para mejorar el control espacial de la biodistribución (39).

Sin embargo, pese a los avances observados durante la última década, todavía no existe una terapia oncológica ampliamente incorporada a la práctica clínica basada exclusivamente en la manipulación de VE tumorales.

La consolidación clínica de estas aproximaciones requerirá resolver desafíos relacionados con la producción a gran escala bajo condiciones de buenas prácticas de manufactura (GMP), la estandarización de los métodos de carga, la optimización del direccionamiento tisular, la evaluación rigurosa de la bioseguridad y el establecimiento de criterios robustos de control de calidad y reproducibilidad (45,48).

Limitaciones metodológicas del campo

A pesar del rápido crecimiento de la investigación en vesículas extracelulares, el campo continúa enfrentando importantes limitaciones metodológicas que dificultan la comparación entre estudios y la traducción de los hallazgos hacia aplicaciones clínicas. Uno de los principales desafíos radica en la correcta clasificación de las diferentes subpoblaciones vesiculares. En ausencia de evidencia directa sobre su biogénesis endosomal, el uso del término “exosoma” puede resultar impreciso, motivo por el cual las directrices de la International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) recomiendan utilizar preferentemente el término genérico “vesículas extracelulares” cuando el origen intracelular no ha sido demostrado experimentalmente. Con el objetivo de mejorar la transparencia y reproducibilidad experimental, las guías MISEV2018 y su actualización MISEV2023 recomiendan reportar detalladamente los procedimientos de aislamiento, las características físicas de las vesículas, la detección de marcadores positivos y negativos, los controles funcionales utilizados y las condiciones preanalíticas de obtención y procesamiento de las muestras (9,10).

Asimismo, los métodos de aislamiento más utilizados, incluyendo ultracentrifugación diferencial, precipitación polimérica, cromatografía por exclusión de tamaño e inmunoafinidad, presentan limitaciones inherentes en términos de pureza, rendimiento y reproducibilidad. Como consecuencia, las preparaciones obtenidas pueden contener mezclas complejas de diferentes tipos de vesículas, agregados proteicos, lipoproteínas plasmáticas y otros componentes extracelulares que potencialmente interfieren en los análisis moleculares y funcionales.

En oncología, estas limitaciones se ven amplificadas por la marcada heterogeneidad tumoral. Diferentes clones celulares, así como células inmunes, fibroblastos asociados al cáncer y otros componentes del microambiente tumoral, pueden liberar poblaciones vesiculares con

composiciones moleculares y funciones biológicas divergentes. En consecuencia, las VE circulantes representan una mezcla dinámica de señales biológicas cuya interpretación requiere cautela.

Finalmente, la ausencia de protocolos universalmente aceptados, la limitada estandarización interlaboratorio, los tamaños muestrales reducidos de muchos estudios clínicos y la escasez de investigaciones prospectivas multicéntricas continúan restringiendo la validación clínica de biomarcadores basados en VE. Superar estas limitaciones será fundamental para transformar el considerable potencial biológico de las vesículas extracelulares en herramientas diagnósticas y terapéuticas robustas y reproducibles.

DISCUSIÓN

La evidencia acumulada durante las últimas dos décadas ha transformado sustancialmente la comprensión del papel de los exosomas en la biología tumoral. Inicialmente considerados productos secundarios del metabolismo celular o simples mecanismos de eliminación de componentes intracelulares, actualmente son reconocidos como mediadores activos de comunicación intercelular capaces de influir en prácticamente todas las etapas de la progresión neoplásica. Los hallazgos revisados en este trabajo indican que los exosomas no solo reflejan el estado biológico del tumor de origen, sino que también participan directamente en la remodelación del microambiente tumoral, la adquisición de fenotipos agresivos, la evasión inmunológica y la preparación de órganos distantes para la colonización metastásica.

Uno de los aspectos más relevantes que emerge de la literatura actual es la capacidad de los exosomas para actuar como plataformas de transferencia horizontal de información biológica. Mediante el transporte de proteínas oncogénicas, ácidos nucleicos y moléculas inmunomoduladoras, estas vesículas permiten la propagación de señales protumorales entre células malignas y células no transformadas del estroma. Este mecanismo amplifica la heterogeneidad funcional del tumor y contribuye a la generación de ecosistemas tumorales dinámicos capaces de adaptarse a condiciones ambientales adversas, incluyendo hipoxia, estrés oxidativo y presión terapéutica.

La participación de los exosomas en la formación del nicho premetastásico constituye probablemente uno de los avances conceptuales más importantes del campo. La evidencia experimental demuestra que la metástasis no debe interpretarse exclusivamente como consecuencia de la migración de células tumorales, sino como el resultado de un proceso sistémico de acondicionamiento tisular previo mediado por señales derivadas del tumor primario. La identificación de integrinas exosomales asociadas con organotropismo metastásico ha proporcionado una explicación molecular para la selectividad observada en la diseminación de numerosos tumores sólidos y ha reforzado el paradigma de la interacción entre la “semilla” tumoral y el “suelo” receptor.



Otro hallazgo de particular relevancia es el papel de los exosomas como reguladores de la respuesta inmunitaria. Las evidencias que demuestran la capacidad del PD-L1 exosomal para inducir agotamiento funcional de linfocitos T y favorecer la inmunosupresión sistémica sugieren que las vesículas extracelulares participan activamente en mecanismos de resistencia a la inmunoterapia. Este fenómeno podría explicar parcialmente la heterogeneidad observada en la respuesta clínica a los inhibidores de puntos de control inmunitario y abre nuevas oportunidades para el desarrollo de biomarcadores predictivos y estrategias terapéuticas combinadas.

Desde una perspectiva clínica, las aplicaciones potenciales de los exosomas resultan particularmente prometedoras. Su presencia en múltiples fluidos biológicos y la estabilidad de su contenido molecular los convierten en candidatos atractivos para el desarrollo de biopsias líquidas destinadas al diagnóstico precoz, la monitorización terapéutica y la detección de enfermedad mínima residual. Asimismo, los avances recientes en proteómica, transcriptómica y secuenciación de vesículas extracelulares están permitiendo identificar firmas moleculares con potencial valor pronóstico y predictivo, favoreciendo el desarrollo de estrategias de medicina de precisión más dinámicas y menos invasivas que las biopsias tisulares convencionales.

Sin embargo, pese al notable progreso experimental, la traducción clínica de estos hallazgos continúa enfrentando obstáculos significativos. La heterogeneidad biológica de las vesículas extracelulares, la falta de métodos universalmente aceptados para su aislamiento y caracterización, la limitada reproducibilidad entre laboratorios y la ausencia de estudios prospectivos multicéntricos de gran escala representan desafíos importantes para la validación clínica de biomarcadores exosomales. Además, la coexistencia de diferentes subpoblaciones vesiculares y la complejidad de sus interacciones con el microambiente tumoral dificultan la identificación de mecanismos causales específicos.

En el ámbito terapéutico, aunque las estrategias dirigidas a inhibir la biogénesis, liberación o captación de exosomas han mostrado resultados alentadores en modelos preclínicos, todavía existen importantes interrogantes relacionados con la seguridad, especificidad y viabilidad de estas aproximaciones. Del mismo modo, el uso de exosomas como sistemas de liberación de fármacos requiere optimizar aspectos relacionados con producción a gran escala, control de calidad, biodistribución y direccionamiento tisular antes de alcanzar una implementación clínica generalizada.

En conjunto, los hallazgos revisados respaldan la noción de que los exosomas constituyen elementos centrales de la comunicación tumoral sistémica y representan un punto de convergencia entre agresividad tumoral, inmunoevasión y progresión metastásica. Su estudio no solo amplía la comprensión de la biología del cáncer, sino que también ofrece nuevas oportunidades para el desarrollo de herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas innovadoras.

CONCLUSIONES

Los exosomas tumorales han emergido como actores fundamentales en la biología del cáncer, participando activamente en la comunicación intercelular que regula la progresión tumoral, la invasión local, la angiogénesis, la evasión inmunológica y la formación del nicho premetastásico. Lejos de constituir simples biomarcadores pasivos, estas vesículas representan sistemas complejos de transferencia de información biológica capaces de modificar profundamente tanto el microambiente tumoral como órganos distantes.

La evidencia experimental disponible demuestra que los exosomas contribuyen de manera decisiva a la agresividad tumoral mediante la reprogramación de células estromales e inmunes, la promoción de la transición epitelio-mesénquima y la preparación de tejidos receptores para la colonización metastásica. Asimismo, la identificación de moléculas específicas transportadas por estas vesículas, incluyendo integrinas, microARNs y proteínas inmunorreguladoras como PD-L1, ha permitido comprender con mayor profundidad los mecanismos que vinculan el tumor primario con la diseminación sistémica de la enfermedad.

Desde una perspectiva traslacional, los exosomas representan una de las plataformas más prometedoras para el desarrollo de biomarcadores de biopsia líquida y estrategias de medicina de precisión. Su accesibilidad en fluidos biológicos, la estabilidad de su contenido molecular y su estrecha relación con la biología tumoral activa ofrecen ventajas significativas para el diagnóstico, la estratificación pronóstica y la monitorización terapéutica. Paralelamente, su potencial utilización como vehículos de liberación dirigida de fármacos abre nuevas perspectivas para el tratamiento personalizado del cáncer.

No obstante, la consolidación clínica de estas aplicaciones requerirá superar importantes limitaciones metodológicas relacionadas con la estandarización de procedimientos, la reproducibilidad analítica y la validación clínica multicéntrica. El desarrollo de protocolos armonizados y tecnologías de caracterización más robustas será esencial para transformar el considerable potencial biológico de los exosomas en herramientas clínicas reproducibles y de amplio impacto.

En conclusión, los exosomas representan un componente central de la oncología moderna y un área de investigación en rápida expansión. Una comprensión más profunda de su biología y de sus interacciones con el microambiente tumoral probablemente permitirá el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas capaces de mejorar la detección temprana, la selección de tratamientos y el pronóstico de los pacientes con cáncer.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.



Uso de IA: se utilizó ChatGPT como herramienta de apoyo para estructuración inicial, organización temática y mejora de claridad del texto y ChatGPT4-DALL-E para la generación de imágenes.

DECLARACIÓN ÉTICA

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivamente de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, ni los revisores. El editor no garantiza ni respalda ningún producto y/o afirmación que pueda evaluarse en este artículo.

REFERENCIAS

- (1) World Health Organization. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. Geneva: World Health Organization, 2020.
- (2) Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the definition of cancer. *Mol Cancer Res.* 2023; 21(11):1142-1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- (3) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation *Cell.* 2011; 144(5):646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- (4) Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov.* 2022; 12(1):31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- (5) Su J, Song Y, Zhu Z, Huang X, Fan J, Qiao J, Mao F. Cell-cell communication: new insights and clinical implications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9(1):196. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01888-z>
- (6) Polyakova N, Kalashnikova M, Belyavsky A. Non-Classical intercellular communications: Basic mechanisms and roles in biology and medicine. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7):6455. <https://doi.org/10.3390/ijms24076455>
- (7) Gregory CD, Rimmer MP. Extracellular vesicles arising from apoptosis: forms, functions, and applications. *J Pathol.* 2023; 260(5):592-608. <https://doi.org/10.1002/path.6138>
- (8) Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, Geuze HJ. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996; 183(3):1161-1172. <https://doi.org/10.1084/jem.183.3.1161>
- (9) Welsh JA, Goberdhan DC, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B, Cai H, Di Vizio D, Driedonks TAP, Erdbrügger U, Falcon-Perez JM, Fu QL, Hill AF, Lenassi M, Lim SK, Mahoney MG, Mohanty S, Möller A, Nieuwland R, Ochiya T, Witwer KW. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 2024; 13(2):e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>

- (10) Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, Antoniou A, Arab T, Archer F, Atkin-Smith GK, Ayre DC, Bach JM, Bachurski D, Baharvand H, Balaj L, Baldacchino S, Bauer NN, Baxter AA, Bebawy M, Beckham C, Zuba-Surma EK. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018; 7(1):1535750. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
- (11) Skog J, Würdinger T, van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Sena-Esteves M, Curry WT, Carter BS, Krichevsky AM, Breakefield XO. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nature cell biology* 2008; 10(12):1470-1476. <https://doi.org/10.1038/ncb1800>
- (12) Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science (New York, N.Y.)* 2020; 367(6478):eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- (13) Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*. 2019; 88:487-514. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111902>
- (14) Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmed L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Lyden D. (2015). Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527(7578):329-335. <https://doi.org/10.1038/nature15756>
- (15) Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, Psaila B, Kaplan RN, Bromberg JF, Kang Y, Bissell MJ, Cox TR, Giaccia AJ, Erler JT, Hiratsuka S, Ghajar CM, Lyden D. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nature reviews. Cancer* 2017; 17(5):302-317. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.6>
- (16) Becker A, Thakur BK, Weiss JM, Kim HS, Peinado H, Lyden D. Extracellular Vesicles in Cancer: Cell-to-Cell Mediators of Metastasis. *Cancer Cell*. 2016; 30(6):836-848. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.009>
- (17) Yu D, Li Y, Wang M, Gu J, Xu W, Cai H, Fang X, Zhang X. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy. *Molecular Cancer* 2022; 21(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01509-9>
- (18) Abels ER, Breakefield XO. Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cell Mol Neurobiol*. 2016; 36(3):301-312. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0366-z>
- (19) Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013; 200(4):373-383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>
- (20) Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*. 2014; 3:24641. <https://doi.org/10.3402/jev.v3.24641>



- (21) Al-Nedawi K, Meehan B, Micallef J, Lhotak V, May L, Guha A, et al. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol.* 2008;10(5):619–624. <https://doi.org/10.1038/ncb1725>
- (22) Paskeh MDA, Entezari M, Mirzaei S, Zabolian A, Saleki H, Naghdi MJ, et al. Emerging role of exosomes in cancer progression and tumor microenvironment remodeling. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01305-4>
- (23) Kalluri R, McAndrews KM. The role of extracellular vesicles in cancer. *Cell.* 2023; 86(8):1610-1626. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.010>
- (24) Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. *J Mol Med (Berl).* 2013; 91(4):431-437. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1020-6>
- (25) Yang E, Wang X, Gong Z, Yu M, Wu H, Zhang D. Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):242. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00359-5>
- (26) Webber J, Steadman R, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Res.* 2010; 70(23):9621-9630. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1722>
- (27) Li W, Zhang X, Wang J, Li M, Cao C, Tan J, et al. TGFβ1 in fibroblasts-derived exosomes promotes epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells. *Oncotarget.* 2017; 8(56):96035-47. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21635>
- (28) Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, Matei I, Costa-Silva B, Moreno-Bueno G, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med.* 2012; 18(6):883–891. <https://doi.org/10.1038/nm.2753>
- (29) Wortzel I, Dror S, Kenific CM, Lyden D. Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance. *Dev Cell.* 2019; 49(3):347–360. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.04.011>
- (30) Whiteside TL. Exosomes and tumor-mediated immune suppression. *J Clin Invest.* 2016; 126(4):1216–1223. <https://doi.org/10.1172/JCI81136>
- (31) Chen G, Huang AC, Zhang W, Zhang G, Wu M, Xu W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2018; 560(7718):382–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0392-8>
- (32) Poggio M, Hu T, Pai CC, Chu B, Belair CD, Chang A, Montabana E, Lang U, Qi F, Fong L, Blleloch R. Suppression of Exosomal PD-L1 Induces Systemic Anti-tumor Immunity and Memory. *Cell.* 2019; 177(2):414–427.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.016>

- (33) Ricklefs FL, Alayo Q, Krenzlin H, Mahmoud AB, Speranza MC, Nakashima H, et al. Immune evasion mediated by PD-L1 on glioblastoma-derived extracellular vesicles. *Sci Adv.* 2018; 4(3):eaar2766. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar2766>
- (34) Guo Y, Ji X, Liu J, Fan D, Zhou Q, Chen C, Wang W, Wang G, Wang H, Yuan W, Ji Z, Sun Z. Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors. *Mol Cancer.* 2019; 18(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0995-1>
- (35) Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol.* 2015; 17(6):816–26. <https://doi.org/10.1038/ncb3169>
- (36) Zhou W, Fong MY, Min Y, Somlo G, Liu L, Palomares MR, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell.* 2014; 25(4):501–15. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.007>
- (37) Tan S, Yang Y, Yang W, Han Y, Huang L, Yang R, et al. Exosomal cargos-mediated metabolic reprogramming in tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023; 42(1):59. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02634-z>
- (38) Hood JL, San RS, Wickline SA. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis. *Cancer Res.* 2011; 71(11):3792–801. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-4455>
- (39) Plebanek MP, Angeloni NL, Vinokour E, Li J, Henkin A, Martinez-Marin D, et al. Pre-metastatic cancer exosomes induce immune surveillance by patrolling monocytes at the metastatic niche. *Nat Commun.* 2017;8(1):1319. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01433-3>
- (40) Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther.* 2017; 174:63–78. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.020>
- (41) Wang X, Tian L, Lu J, Ng IO. Exosomes and cancer - Diagnostic and prognostic biomarkers and therapeutic vehicle. *Oncogenesis.* 2022; 11(1):54. <https://doi.org/10.1038/s41389-022-00431-5>
- (42) Machida T, Tomofuji T, Maruyama T, Yoneda T, Ekuni D, Azuma T, Miyai H, Mizuno H, Kato H, Tsutsumi K, Uchida D, Takaki A, Okada H, Morita M. miR-1246 and miR-4644 in salivary exosome as potential biomarkers for pancreatobiliary tract cancer. *Oncol Rep.* 2016; 36(4):2375–2381. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5021>
- (43) Casanova-Salas I, Aguilar D, Cordoba-Terreros S, Agundez L, Brandariz J, Herranz N, et al. Circulating tumor extracellular vesicles to monitor metastatic prostate cancer genomics and transcriptomic evolution. *Cancer Cell.* 2024;42(7):1301–12.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.06.003>



(44) Arafa AT, Boytim E, Ludwig ML, Kollitz L, Yang T, Storey KM, et al. Plasma extracellular vesicle proteomics nominates candidate biomarkers of 177Lu-PSMA-617 outcomes in metastatic prostate cancer patients. *Cell Rep Med*. 2026; 7(5):102764. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2026.102764>

(45) Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, Betts C, Lakhal S, Wood MJ. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol*. 2011; 29(4):341–345. <https://doi.org/10.1038/nbt.1807>

(46) Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci*. 2019; 9:19. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2>

(47) Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, Patel T, Piroyan A, Sokolsky M, Kabanov AV, Batrakova EV. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release*. 2015; 207:18-30. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.033>

(48) Silva LHA, Silva SM, Lima ECD, Silva RC, Weiss DJ, Morales MM, Cruz F, Rocco PRM. Effects of static magnetic fields on natural or magnetized mesenchymal stromal cells: Repercussions for magnetic targeting. *Nanomedicine* 2018; 14(7):2075-2085. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.06.002>

NOTA DE ACEPTACIÓN: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.

NOTA: los datos de investigación no se encuentran disponibles.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA CRediT

- (a) conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, validación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.
- (b) conceptualización, investigación, metodología, validación, redacción – borrador original.
- (c) conceptualización, análisis formal, investigación, validación, redacción – borrador original.

DERECHOS DE AUTOR: Ximena Camacho, Leticia Venerando y Pablo Cabral.

Recibido para evaluación: febrero 2026.

Aceptado para publicación: abril 2026.

Fecha de publicación: julio 2026.

Correspondencia: Mataojo 2055. C.P. 11400. Tel: +598 299472572. Montevideo, Uruguay.

E-mail de contacto: pcabralc7@gmail.com

