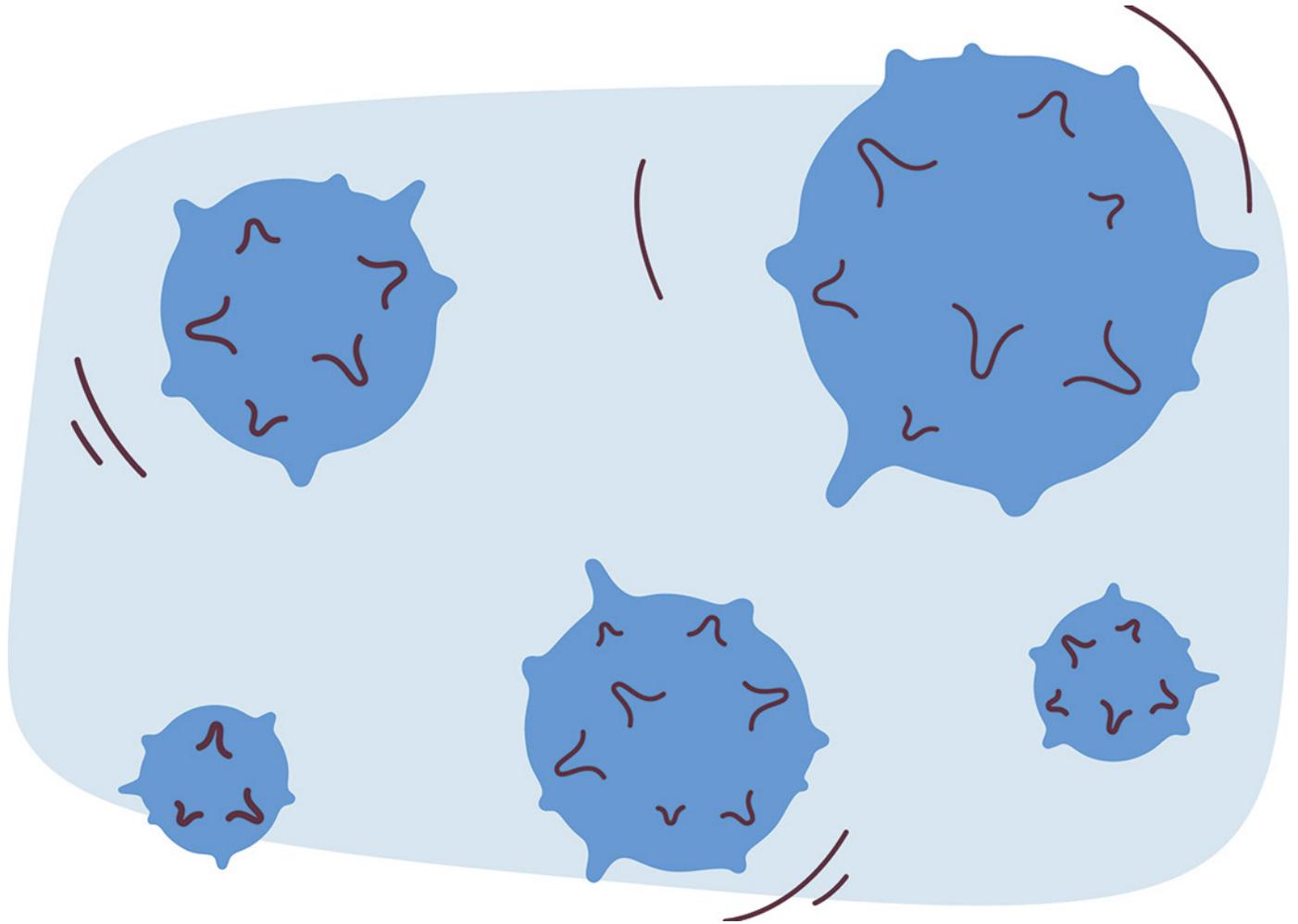


**Gemma Chiva-Blanch.**

Profesora agregada de los Estudios de Ciencias de la Salud, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición: CIBEROBn.



# Vesículas extracelulares de la sangre y su relación con el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2

**C**uando nuestras células se estresan, liberan distintas moléculas que actúan como una señal de que algo va mal para informar a las células vecinas o de un poco más lejos. Siempre habíamos pensado que estas moléculas se liberaban en su forma libre, pero en las últimas décadas la comunidad científica ha descubierto que estas señales también pueden ser liberadas de forma empaquetada contenidas en vesículas extracelulares.

Las vesículas extracelulares son como unas “burbujas” muy pequeñas (entre 30 y 1000 nanómetros), que contienen información de la célula que las libera. Esta información es selectiva. Es decir, según en el momento o situación en la que se encuentra la célula, ésta empaqueta distintas moléculas dentro de las vesículas. Es por ello por lo que las vesículas extracelulares contienen información muy valiosa sobre el “estado de salud” de su célula de origen. En otras palabras, las vesículas extracelulares serían como una carta personal que escribe la célula de su puño y letra a un destinatario concreto, en contraposición con la liberación de moléculas libres que podría aproximarse más al correo comercial masivo.

Las vesículas extracelulares se distinguen por distintas características. Se pueden generar por invaginación de la membrana celular (que en general resultan tener un tamaño medio -entre 100 y 500 nm más o menos-). A estas se les denomina **microvesículas**. También se pueden generar por la fusión de cuerpos multivesiculares intracelulares con la membrana celular, que suelen tener un tamaño más pequeño (30-100nm). Estas son llamadas **exosomas**. Cuando la célula en-

tra en muerte celular programada también se descompone en **cuerpos apoptóticos**, que son el tipo de vesícula extracelular más grande (500-1000nm). Todas las vesículas extracelulares, independientemente de la célula que las libera o de su mecanismo de formación, se componen de lípidos, material genético, como ARN mensajero (ARNm), microARN (miARN), o incluso pequeñas cantidades de ADN, y proteínas como factores de transcripción, citocinas y factores de crecimiento. Estos elementos conforman, en suma, el mensaje de la carta que escribe la célula (*Figura 1*).

Últimamente el término “**biopsia líquida**” se está poniendo en boga, pues se refiere a recoger fluidos del cuerpo (sangre, orina, esputo e incluso sudor o lágrimas) con métodos nada o poco invasivos, para que “nos expliquen” el estado de salud de la persona (1). En este sentido, distintos grupos de investigación, muchos de ellos agrupados en Geivex – Grupo Español de Innovación e Investigación en Vesículas Extracelulares, (<https://www.geivex.org/>), llevamos años investigando como las vesículas extracelulares de los fluidos corporales nos pueden ayudar »

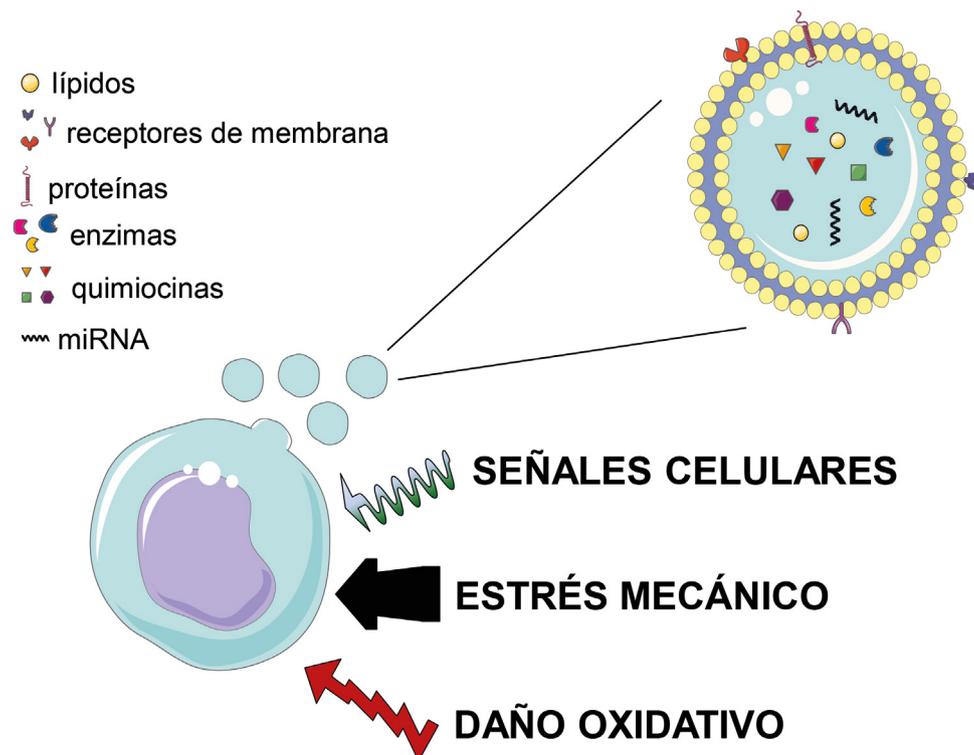
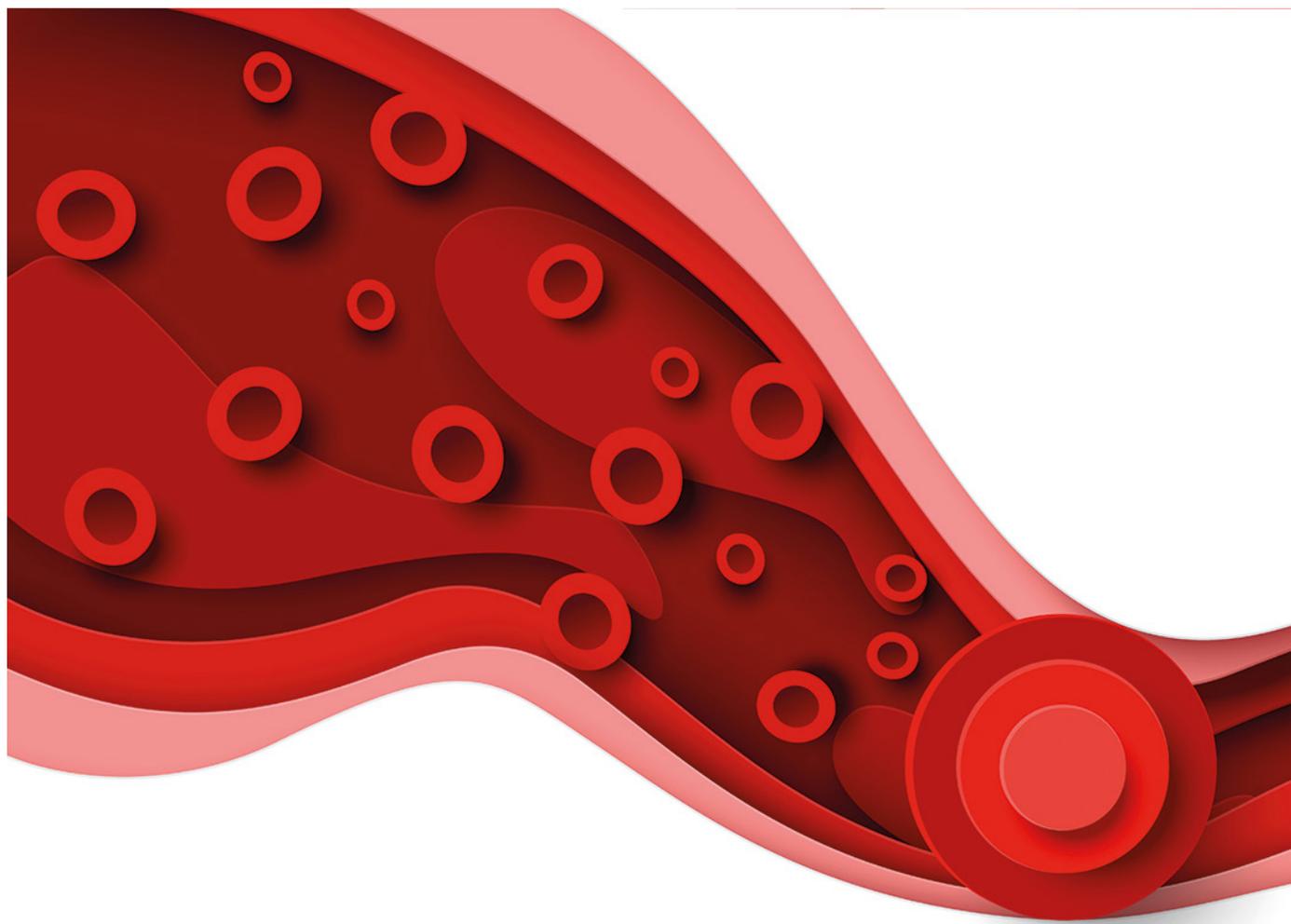


FIGURA 1. Formación de vesículas extracelulares [adaptado de referencia 1]

LA CONCENTRACIÓN  
DE VESÍCULAS  
EXTRACELULARES  
DE LEUCOCITOS,  
PLAQUETAS  
Y CÉLULAS  
ENDOTELIALES  
EN SANGRE ESTÁ  
AUMENTADA  
EN LAS PERSONAS  
CON DIABETES  
TIPO 2 Y ES UN  
REFLEJO DEL TIEMPO  
DE EVOLUCIÓN  
Y SEVERIDAD  
DE LA ENFERMEDAD



» a pronosticar enfermedades a largo plazo. Porque las vesículas extracelulares que son liberadas al torrente sanguíneo pueden viajar por la circulación tanto local como sistémica, y afectar a células de otras partes del cuerpo (es decir, que estas células lean las cartas y actúen según el mensaje).

Hace unos años, observamos que las personas con diabetes tipo 2 tenían niveles de vesículas extracelulares en sangre más elevadas que personas con un riesgo cardiovascular similar, pero sin diabetes (2). Más concretamente, observamos que tanto **leucocitos, plaquetas**, así como también las **células endoteliales** de las personas con diabetes liberan más vesículas extracelulares de tamaño

medio (microvesículas) al torrente sanguíneo. Además, los niveles en sangre de estas vesículas van aumentando con el tiempo, con lo que las personas con más tiempo de evolución de la enfermedad tienen niveles más altos de estas vesículas comparado con las personas con un debut más reciente. Por lo tanto, eso ya nos da una pista de que la concentración de estas vesículas en sangre puede ser un **marcador de la severidad de la diabetes**. En esta línea, recientemente hemos observado que las personas con obesidad y diabetes tipo 2 tienen niveles más elevados en sangre (incluso más del doble) de vesículas extracelulares liberadas por plaquetas, leucocitos y células endoteliales, y de vesículas con potencial protrombótico, comparado con per-

sonas con obesidad, pero sin diabetes tipo 2, que a su vez también presentan niveles mucho más elevados de estas vesículas que las personas sin obesidad ni diabetes tipo 2 (3). Y además, las concentraciones sanguíneas de vesículas liberadas por plaquetas, leucocitos y células endoteliales, así como las concentraciones en sangre de vesículas con capacidad protrombótica, se correlacionan directamente con el nivel de **resistencia periférica a la insulina** (medido con los índices HOMA y Matsuda) y con la magnitud de la hiperglucemia.

Como es bien sabido, la diabetes tipo 2, más allá de la resistencia a la insulina e hiperglucemia, también se caracteriza por un estado proinflamatorio general, »

## LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES CONTIENEN INFORMACIÓN MUY VALIOSA SOBRE EL “ESTADO DE SALUD” DE SU CÉLULA DE ORIGEN

» hipercoagulabilidad y dislipidemia. Estas circunstancias son extremadamente perjudiciales para el endotelio vascular, pues aceleran el desarrollo de trastornos microvasculares, aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria. En un grupo de pacientes con **enfermedad arterial coronaria** y diabetes tipo 2, observamos que aquellas personas que presentaban albuminuria, y por lo tanto, una forma más severa o un estado más avanzado de diabetes, también tenían niveles sanguíneos más elevados de vesículas extracelulares liberadas por células endoteliales, monocitos y plaquetas (4). Incluso las concentraciones de vesículas derivadas de células endoteliales eran capaces de predecir la albuminuria de forma independiente a otros factores, reflejando una mayor activación crónica de las células endoteliales en las fases más avanzadas de la diabetes, cuando se produce la albuminuria.

**En resumen**, la concentración de vesículas extracelulares en sangre derivadas de leucocitos, plaquetas y células endoteliales está aumentada en las personas con diabetes tipo 2 y es un reflejo del tiempo de evolución y severidad de la enfermedad. Puesto que disponemos de distintos métodos diagnósticos y pronósticos de la diabetes tipo 2, cabría

preguntarse qué utilidad tienen en la diabetes. Pues bien, resulta que estos niveles elevados de vesículas celulares derivadas del compartimiento vascular tienen una relación directa con los factores de riesgo de evento cardiovascular, y **predicen el infarto de corazón a largo plazo** (1). De hecho, las concentraciones en sangre de vesículas extracelulares liberadas por plaquetas, leucocitos y células endoteliales aumentan con cada factor de riesgo cardiovascular y de manera aditiva. Esto sucede porque las vesículas extracelulares participan activamente en todas las etapas de la aparición y progresión de la aterosclerosis, así como en la formación de trombos que conducen al evento cardiovascular (i.e. infarto) (5). Incluso se ha visto que la actividad protrombótica de algunas vesículas extracelulares es de 50 a 100 veces mayor que la capacidad procoagulante de las plaquetas activadas (6), que son las principales responsables de la formación de los trombos (coágulos).

Por otro lado, y de nuevo condicionadas por el contexto y el estímulo que propicia su secreción, algunas vesículas extracelulares pueden tener **funciones biológicas protectoras**, quizá como mecanismo compensatorio o incluso con potencial reparador o regenerativo, lo que hace el

mundo de las vesículas extracelulares un campo de investigación apasionante y lleno de posibilidades clínicas. En este sentido, GEIVEX (<https://www.geivex.org/>) organiza unos cursos anuales donde se pueden ver los últimos avances en el campo de la investigación y aplicaciones de las vesículas extracelulares, no solo en el ámbito expuesto en este artículo.

Hay que tener en cuenta, pero, que la implementación de las vesículas extracelulares como biomarcadores en la práctica clínica aún necesita superar algunas barreras, como por ejemplo el desarrollo de técnicas estandarizadas y reproducibles.

No obstante, en un futuro próximo, las **biopsias líquidas de vesículas extracelulares** pueden convertirse en un método cuantitativo no invasivo, con un riesgo insignificante para el paciente. Las personas con diabetes tienen más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, con lo que la monitorización de sus niveles sanguíneos de vesículas podría ayudar a personalizar una evaluación e intervención preventiva más adecuada a su nivel real de riesgo cardiovascular, que ayude tanto a reducir su riesgo, como a retrasar la progresión de la enfermedad cardiovascular y por lo tanto retardar o evitar un posible infarto. **D**

### BIBLIOGRAFÍA

1. Badimon L, Suades R, Vilella-Figuerola A, Crespo J, Vilahur G, Escate R, Padro T, Chiva-Blanch G. Liquid Biopsies: Microvesicles in Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2020 Sep 20;33(9):645-662. doi: 10.1089/ars.2019.7922.
2. Chiva-Blanch G, Suades R, Padró T, Vilahur G, Peña E, Ybarra J, Pou JM, Badimon L. Microparticle Shedding by Erythrocytes, Monocytes and Vascular Smooth Muscular Cells Is Reduced by Aspirin in Diabetic Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jul;69(7):672-80. doi: 10.1016/j.rec.2015.12.033.
3. Pané A, Viaplana J, Giró O, Llopis J, Ibarzabal A, de Hollanda A, Vidal J, Ortega E, Jiménez A, Chiva-Blanch G. Effects of Bariatric Surgery on Blood and Vascular Large Extracellular Vesicles According to Type 2 Diabetes Status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Dec 21;109(1):e107-e118. doi: 10.1210/clinem/dgad473.
4. Bratseth V, Chiva-Blanch G, Byrkjeland R, Solheim S, Arnesen H, Seljeflot I. Elevated levels of circulating microvesicles in coronary artery disease patients with type 2 diabetes and albuminuria: Effects of exercise training. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 Sep;16(5):431-439. doi: 10.1177/1479164119843094.
5. Giró O, Jiménez A, Pané A, Badimon L, Ortega E, Chiva-Blanch G. Extracellular vesicles in atherothrombosis and cardiovascular disease: Friends and foes. *Atherosclerosis*. 2021 Aug;330:61-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.002.
6. Sinauridze E.I., Kireev D., Popenko N.Y., Pichugin A.V., Panteleev M.A., Krymskaya O.V., Ataulakhov F.I. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb. Haemost.* 2007;97:425-434.