

# Los exosomas en la inmunología del cáncer

J. Paul Mitchell, Universidad de Cardiff, Reino Unido

Traducción: Jesús Gil, Würzburg, DE (SEI)

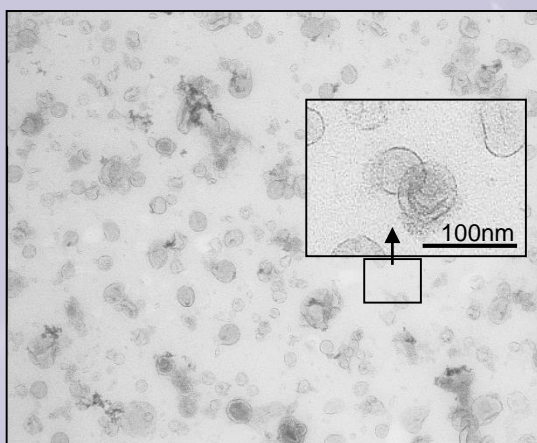


Los exosomas son vesículas con un diámetro que oscila entre los 30 y 100nm. Su síntesis corre a cargo del **sistema endosomal**, en forma de **corpúsculos multivesiculares (MVB)**, que son secretados en el espacio extracelular. Están compuestos de una doble membrana de lípidos, rica en colesterol y ceramidas, y residuos de fosfatidilserina (PS) distribuidos entre la membrana externa e interna. Debido a esta última característica, el sistema inmunitario puede reconocerlas como partículas apoptóticas. Los exosomas expresan características de membrana y proteínas citosólicas de la célula que procede, pero no suele contar con otras moléculas características de la mitocondria, el núcleo u otros compartimentos. Curiosamente, los exosomas también encapsulan ARNm y algunos tipos de microARN, los cuales pueden transferirse de célula a célula para modular el transcriptoma del receptor. Los exosomas son vistos como un mecanismo natural de **comunicación celular**, con múltiples funciones sobre la fisiología. La mayor parte de nuestro conocimiento sobre estas partículas, sin embargo, procede de las investigaciones enfocadas en su capacidad para modular la inmunidad.

## Exosomas derivados de células cancerosas (ExC)

Algunos antígenos asociados a cáncer se encuentran en gran cantidad en los ExC. Otras moléculas, como las moléculas de adhesión, proteínas asociadas a estrés, lactadherina y residuos lipídicos como la PS, pueden facilitar la toma de ExC por las **células dendríticas (DCs)**. De este modo, los exosomas pueden funcionar como un vehículo para llevar antígenos a las DCs, presentarlo a las células T y activar **respuestas T citotóxicas (CD8+)** contra los antígenos tumorales.

Sin embargo, esta función activadora de los ExC todavía está en debate, ya que podría no funcionar en todas las situaciones, por ejemplo en enfermedades avanzadas o progresivas. Se han descrito muchos mecanismos mostrando como los ExC pueden interferir activamente con la correcta función del sistema inmunitario. Por ejemplo, pueden inhibir la diferenciación de las DCs (a partir de células precursoras), y favorecer el desarrollo de **células supresoras mieloides (MSC)** productoras de TGF- $\beta$ . También pueden expresar directamente TGF- $\beta$  activo, el cual **inhibe la función de las células T efectoras** y favorece la proliferación de **células T reguladoras**. Otras moléculas, como los ligandos de NKG2D expresados en los ExC, pueden "apagar" las respuestas de células NK y T dependientes de NKG2D. Algunos estudios también han descrito exosomas Fas-positivos, que podrían unirse a Fas-ligando en las células T activadas, favoreciendo su destrucción.



Exosomas derivados de células tumorales de vejiga. Microscopía electrónica.

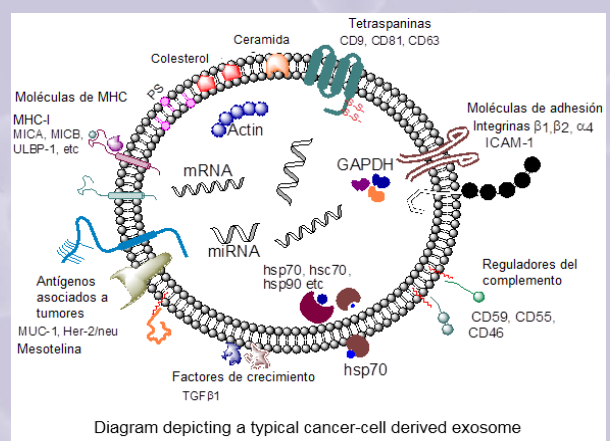


Diagrama de un exosoma derivado de células cancerosas típico