

Exosomas de células dendríticas: biología y aplicaciones clínicas

Dévora Pérez Álvarez

Grau en Ciències Biomèdiques Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción

Las células liberan proteínas al entorno para comunicarse con las células vecinas. Además de estas, secretan también estructuras más complejas llamadas vesículas, compuestas por bicapas lipídicas con proteínas transmembrana que encierran un contenido hidrofílico. Los exosomas son un subtipo pequeño de estas vesículas (30-120 nm), producidos por un amplio rango de tipos celulares incluyendo las células tumorales, neuronas, astrocitos, células de la sangre, epiteliales intestinales o algunas células del sistema inmune.

De entre estas últimas, las células dendríticas, que son las células presentadoras de antígeno más potentes, producen exosomas en el curso de su maduración. En los últimos años ha existido un crecimiento exponencial en el interés del estudio de estos debido a que se ha demostrado que median respuesta inmune MHC y por tanto tienen gran potencialidad en aplicaciones para diagnóstico y desarrollo de terapias en diferentes patologías.

Palabras clave: exosoma, multivesicular body (MVB), célula dendrítica (DC), MHC IyII

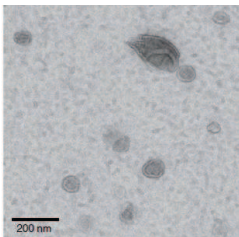


Fig 1. Exosomas aislados de sangre humana observados en el microscopio electrónico de transferencia de A. V. Vlassov, S. Magdaleno, R. Setterquist, R. Conrad, Biochimica et Biophysica Acta BBA General Subjects 1820, 940-948 (2012).

Metodología

Búsqueda bibliográfica en PubMed y webs de divulgación científica. Selección de artículos recientes de los grupos más activos en la investigación en el campo.

Biogénesis, composición y aislamiento de los exosomas

Biogénesis. Los exosomas son pequeñas vesículas de membrana que se forman a partir de los compartimentos del endosoma tardío, por la invaginación de la membrana limitante al lumen. Estas vesículas internas que se acumulan en el endosoma se llaman *multivesicular bodies* (MVBs) y después de dos inversiones de membrana para que los exosomas puedan presentar el cargo en la orientación relativa al citoplasma como lo haría la membrana plasmática, son expulsados al exterior por fusión de la membrana limitante con la plasmática en vez de dirigirse al compartimento lisosomal.

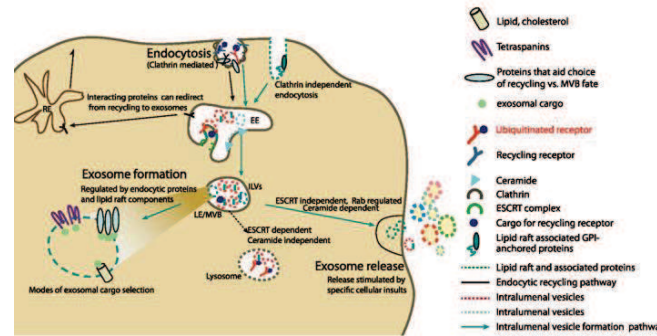


Fig 2. Biogénesis de los exosomas modificado de S. Pant, H. Hilton, M. E. Burczynski, Biochemical Pharmacology 83, 1484-1494 (2011).

Composición. Además de su formación y morfología característica, los exosomas son únicos en su composición proteica y lipídica, dando facilidades para su identificación. Debido a su origen endosomal, todos poseen proteínas comunes de transporte y fusión, tetraspaninas, *heat shock proteins*, o proteínas formadoras de MVBs, además de abundantes fosfolípidos de membrana. A parte, tienen otros componentes específicos de la célula que los forma, y concretamente en el caso de las DC encontramos proteínas con funciones específicas como la protección de estos del ataque del complemento, presentación de antígeno o estimulación de células T.

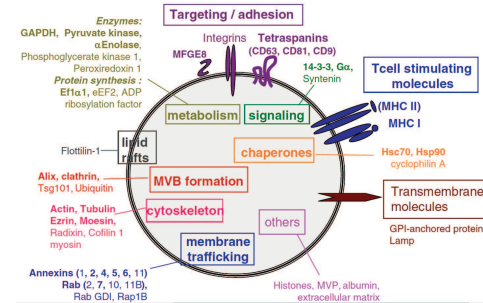


Fig 3. Composición proteica del exosoma de N. Chaput, C. Théry, Seminars in immunopathology 33, 419-40 (2011).

Aislamiento. Un paso clave para el estudio y la utilización de los exosomas es su aislamiento. Se utiliza un protocolo que incluye la ultracentrifugación secuencial combinada con gradientes de densidad de sucrosa, con el cual se separan los componentes celulares en base a su tamaño.

Aplicaciones clínicas

El interés en los exosomas comenzó a partir del momento en que se descubrió que las células presentadoras de antígeno (APCs) mejoran su respuesta inmune utilizándolos, ya que estos están enriquecidos con MHC I, MHC II y proteínas inmunomoduladoras. Aunque una potente respuesta inmunogénica depende de la presencia de moléculas coestimuladoras presentes en las DC, se ha visto que estos exosomas por si solos han conseguido producir una respuesta MHC I dando una respuesta directa de presentación de antígeno a células T.

Este descubrimiento abrió un nuevo camino de investigación en cuanto a terapia inmunológica, que aunque es muy parecida a la celular por que ambas están producidas por elementos biológicos naturales, los exosomas presentan ciertas ventajas:

- No son elementos "vivos" → facilidad en el manejo
- Inactividad metabólica → almacenamiento prolongado
- Estabilidad bioquímica → no necesidad de expansión
- Presentación antigénica larga → potenciación de la RI

Gracias a la respuesta que provocan y sus diversas ventajas, se ha podido estudiar en los exosomas aproximaciones terapéuticas para procesos patológicos muy diferentes como por ejemplo enfermedades infecciosas, erradicación de tumores, autoinmunidad o inducción de tolerancia en trasplantes.

Además, en los últimos años, se ha descubierto que los fluidos corporales (sangre, orina, saliva, leche) contienen exosomas y por ello también pueden ser útiles como marcadores para el diagnóstico.

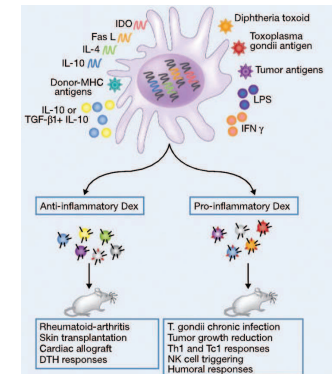


Fig 4. Propiedades pro y anti-inflamatorias de los exosomas modificado de S. Viaud et al., Cancer Research 70, 1281-1285 (2010).

Conclusión y perspectivas

En los últimos años ha habido un crecimiento exponencial en la investigación en exosomas pero todavía quedan cuestiones por resolver. Aunque es un campo joven de estudio, está claro que debido a la gran utilidad de estas partículas el avance será muy rápido tanto en investigación básica, como en aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Además, también se está trabajando en propuestas de innovación como por ejemplo el diseño por ingeniería de exosomas sintéticos.

Bibliografía destacada

- Vlassov, A.V., Magdaleno, S., Setterquist, R. & Conrad, R. Exosomes: Current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. Biochimica et Biophysica Acta BBA General Subjects 1820, 940-948 (2012).
- Pant, S., Hilton, H. & Burczynski, M.E. The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. Biochemical Pharmacology 83, 1484-1494 (2011).
- Chaput, N. & Théry, C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. Seminars in immunopathology 33, 419-40 (2011).