



CONTRIBUCIÓN DE LOS EXOSOMAS AL DESARROLLO DE TUMORES

Jorge García Giménez. Junio 2016
Universidad Complutense de Madrid

Introducción y Antecedentes

Los exosomas son una vesícula extracelular que se originan en los cuerpos multivesiculares, y cuyo tamaño varía entre los 30 y los 150nm. Su función, en condiciones fisiológicas normales, es la de desechar productos tóxicos o que se encuentren en exceso. También pueden eliminar dichos productos al fusionar los exosomas con los lisosomas antes de expulsarlos. Su contenido es muy diverso y varía entre tipos y estados celulares.

En tumor las células producen tal cantidad de exosomas que son capaces de modificar a las células que los captan. Normalmente suelen tener efectos protumorales y prometastásicos. Son capaces de aumentar la angiogénesis, producir filtraciones vasculares por las que las células tumorales se filtran, producir nichos premetastásicos y modificar la maduración y activación de diferentes tipos celulares. Gran parte de su efecto protumoral y metastásico se debe a su capacidad para modificar e interactuar con el sistema inmune, la inactivación de células dendríticas, la activación de linfocitos T reguladores o el viraje hacia un fenotipo protumoral de los macrófagos son algunos ejemplos.

En la terapéutica también han cobrado una gran importancia, tanto por su efecto protumoral *per se*, como por la capacidad de ser modificados para ser antitumorales y por poder acceder a casi todo el organismo siendo biodisponibles oralmente.

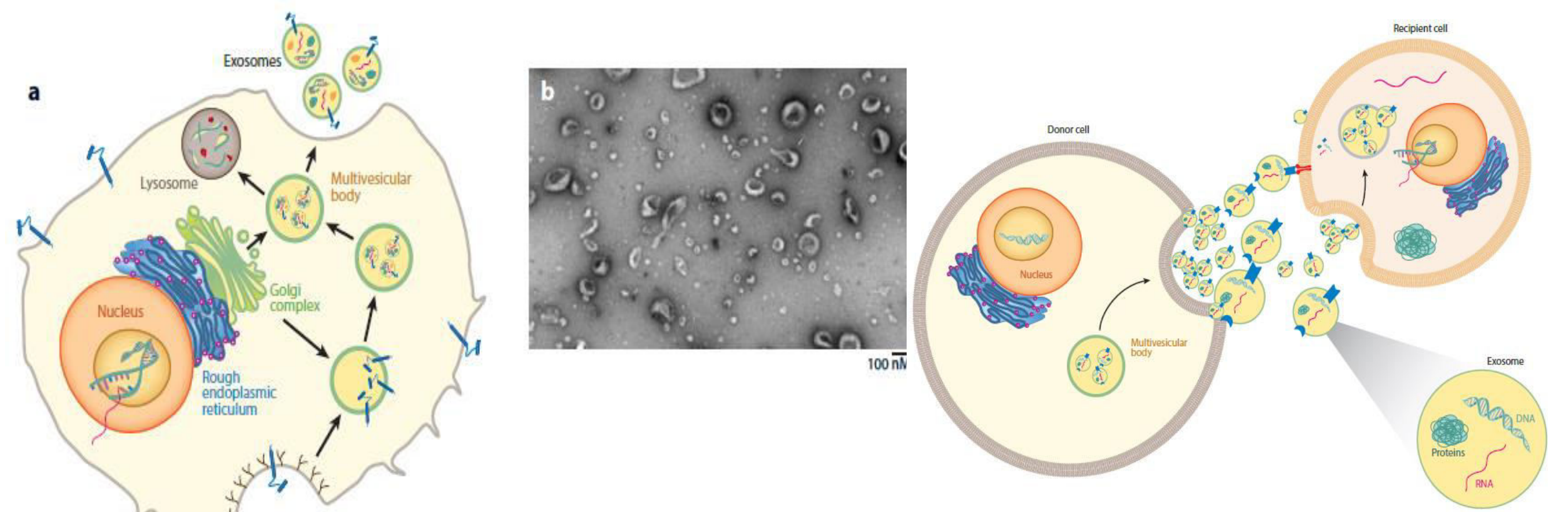


Fig 1. Stella Kourembanas. Exosomes: Vehicles of Intercellular Signaling, Biomarkers, and Vectors of Cell Therapy. Annu. Rev. Physiol. 2015. 77:7.1-7.15.

Fig 2. Stella Kourembanas. Exosomes: Vehicles of Intercellular Signaling, Biomarkers, and Vectors of Cell Therapy. Annu. Rev. Physiol. 2015. 77:7.1-7.15.

Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica de la relación de los exosomas con el cáncer a través de su interacción con el sistema inmune. También revisaré su utilidad terapéutica en el cáncer, así como su capacidad para generar resistencias quimioterapéuticas.

Metodología

He realizado una revisión bibliográfica sistemática, usando frases que he considerado clave, en *PubMed*, *Google Scholar* y *Annual Reviews*.

Resultados

-Células Dendríticas (DC)

Las DCs son capaces de captar exosomas. Los exosomas derivados de tumor inducen un fenotipo inmaduro e inactivo en ellas y a pesar de tener moléculas que producen apoptosis, como TRAIL y FasL, no lo hacen de manera efectiva y selectiva. Por otro lado, el papel tumorocida que pueden desempeñar puede ser aprovechado. De esta forma mediante el cultivo extracelular de DCs inmaduras, estimuladas y cultivadas con antígenos tumorales somos capaces de extraer exosomas con actividad antitumoral. Ello se debe a la activación de LT CD4+ y CD8+, así como la activación de NKTs y LBs. Su actividad antitumoral aumenta si los exosomas se cargan con estimuladores de DCs, para que las DCs de entorno tumoral maduren (poly(I:C)).

-Linfocitos T (LT)

Los LT son incapaces de captar exosomas, pero pueden verse afectados por ellos al poseer moléculas activas en sus membranas. Son capaces de generar exosomas, los cuales inhiben a las DCs. Los exosomas derivados de tumor inhiben a los LT, pero activan a los LTreg. Por ello los LT y su interacción con exosomas, en condiciones tumorales normales, conllevan una actividad protumoral.

-Linfocitos T reguladores (LTreg)

Los LTreg son unos grandes contribuyentes de la progresión tumoral por contribuir a la generación de un ambiente inmunosuprimido en tumor. Los exosomas derivados de tumor producen la activación, proliferación y generación de LTregs. A su vez, los exosomas derivados de LTregs son capaces de generar un ambiente inmunosuprimido por inhibir a los LT CD4+, entre otros.

-Macrófagos.

Los macrófagos son la población celular del sistema inmune más presente en tumor. Son capaces tanto de promover como de eliminar el tumor. Estas capacidades dependen de sus fenotipos. Los exosomas derivados de tumor suelen producir un fenotipo protumoral en ellos. Además, suelen impedir la fagocitosis y citotoxicidad asociadas a anticuerpo debido a las moléculas de la membrana de los exosomas. De todos modos, también pueden usarse para eliminar el tumor mediante la recolección de los exosomas de macrófagos cultivados y estimulados *in vitro* con proteínas antitumorales.

-Células Supresoras Derivadas de linaje Mieloide (MDSC)

Son grandes responsables de la progresión tumoral y de la generación de nichos premetastásicos. Los exosomas derivados de tumor las activan, generan y hacen que proliferen, tanto en entorno tumoral como en órganos linfoides secundarios y primarios. Se cree que el uso de inhibidores de bombas podría reducir la progresión tumoral por inhibir la secreción de exosomas (no se generarían tantas MDSCs).

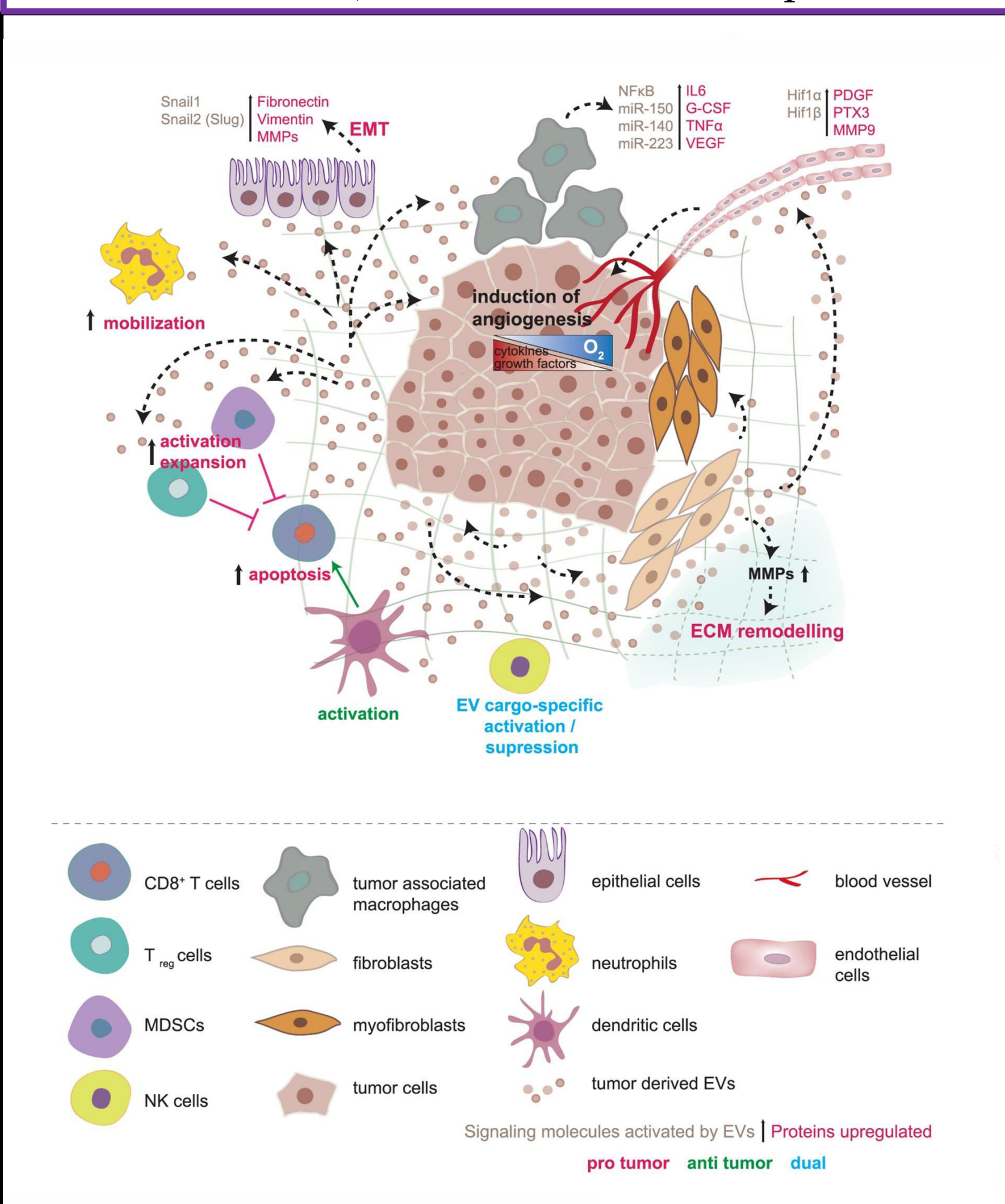


Fig 3. Annette Becker, Basant Kumar Thakur, Joshua Mitchell Weiss, Han Sang Kim, Héctor Peinado, and David Lyden. Extracellular Vesicles in Cancer: Cell-to-Cell Mediators of Metastasis. Cancer Cell 30, December 12, 2016.

-Natural Killers (NK)

Los LT son incapaces de captar exosomas, pero pueden verse afectados por ellos al poseer moléculas activas en sus membranas. Son capaces de generar exosomas, los cuales inhiben a las DCs. Los exosomas derivados de tumor inhiben a los LT, pero activan a los LTreg. Por ello los LT y su interacción con exosomas, en condiciones tumorales normales, conllevan una actividad protumoral.

-Terapéutica

Los exosomas son unos vehículos idóneos por ser biodisponibles oralmente, atravesar la barrera tumoral, atravesar la barrera hematoencefálica y poder contener desde moléculas sencillas hasta la maquinaria necesaria para generar miRNA. Es relativamente sencillo modificar su contenido. A su vez pueden usarse los de células cultivadas y estimuladas de una determinada forma para que sean antitumorales *per se*. Por otro lado, existe el problema de la transmisión de resistencias a través de los exosomas generados por tumor tras una terapia fallida.

Conclusiones

Los estudios de los exosomas derivados de tumor y su interacción con el sistema inmune ha llevado a concluir que son capaces de promover la progresión tumoral y la metástasis, en gran parte, por inducir un ambiente inmunodeprimido. No solo eso, sino que también son capaces favorecer el crecimiento tumoral y la metástasis de forma directa, así como favorecer el establecimiento de la metástasis por generar nichos premetastásicos, entre otras. También son capaces de propagar y generar resistencias quimioterapéuticas a nivel sistémico. Por otro lado, la capacidad para modificar su contenido o crear unos exosomas antitumorales por cultivo y estimulación de células con características antitumorales, han abierto un gran campo en la terapéutica. También ha permitido descubrir nuevas dianas terapéuticas y ha aportado conocimiento global al existente sobre la fisiopatología de los tumores.

Bibliografía

1. Stella Kourembanas. Exosomes: Vehicles of Intercellular Signaling, Biomarkers, and Vectors of Cell Therapy. Annu. Rev. Physiol. 2015. 77:7.1-7.15.
 2. Marina Colombo, Graca Raposo, and Clotilde Théry. Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2014. 30:255-89.
 3. Sonia A. Melo, Hikaru Sugimoto, Joyce T. O'Connell, Noritoshi Kato, Alberto Villanueva, August Vidal et al. Cancer Exosomes Perform Cell-Independent MicroRNA Biogenesis and Promote Tumorigenesis. Cancer Cell. 2014 November 10; 26(5).
 4. Mario Leonardo Squadrito, Caroline Baer, Frédéric Burdet, Claudio Maderna, Gregor D. Gilfillan, Robert Lyle et al. Endogenous RNAs Modulate MicroRNA Sorting to Exosomes and Transfer to Acceptor Cells. Cell Reports 3, 1432-1446, September 11, 2014.
 5. Paola Filipazzi, Maja Bürdek, Antonello Villa, Licia Rivoltini, Veronica Huber. Recent advances on the role of tumor exosomes in immunosuppression and disease progression. Seminars in Cancer Biology 22 (2012) 342-349.
 6. Tanja I. Näslund, Ulf Gehrman, Khaleda R. Qazi, Mikael C. I. Karlsson, and Susanne Gabrielsson. Dendritic Cell-Derived Exosomes Need To Activate Both T and B Cells To Induce Antitumor Immunity. The Journal of Immunology, 2013, 190: 2712-2719.
 7. Khalid Al-Nedawi, Brian Meehan, Johann Micallef, Vladimir Lhotak, Linda May, Abhijit Guha and Janusz Rak. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. Nat cell bio 20 April 2008.
 8. Jayanthi Lea, Raghava Sharma, Fan Yang, Hong Zhu, E. Sally Ward and Alan J. Schroit. Detection of phosphatidylserine-positive exosomes as a diagnostic marker for ovarian malignancies: a proof of concept study. Oncotarget, January 22, 2017.
 9. Claudia Campanella, Francesca Rappa, Carmelo Sciumé, Antonella Marino Gammazza, Rosario Barone, Fabio Bucchieri et al. Heat Shock Protein 60 Levels in Tissue and Circulating Exosomes in Human Large Bowel Cancer Before and After Ablative Surgery. Cancer, September 15, 2015.
- * El resto se encuentran citados en la memoria