

# ELS EXOSOMES

## Vacunes acel·lulars contra el càncer

**Els exosomes són petites vesícules membranoses d'uns 100 nm de diàmetre que es formen en la via endocítica de les cèl·lules hematopoètiques i que, en determinades circumstàncies, es poden secretar a l'exterior. La funció inicial d'aquestes vesícules és la de transportar proteïnes provinents de la superfície de la cèl·lula cap als lisosomes on són degradades. Sota determinats estímuls, la cèl·lula pot modificar el destí d'aquestes vesícules i secretar-les a l'exterior. És en aquest moment que prenen el nom d'exosomes i poden circular per la sang o quedar ancorats en les membranes externes d'altres cèl·lules.**

Els exosomes es van descriure a mitjans dels anys 80 i inicialment es va pensar que la seva secreció era un mecanisme de rebuig que permetia a la cèl·lula donadora de desfer-se d'aquelles molècules de membrana que ja no necessitava. Avui en dia, en tenim una visió més acurada i els exosomes s'entenen com a plataformes de reutilització i de comunicació intercel·lular. Mitjançant la secreció d'exosomes a l'espai extracel·lular, la cèl·lula donadora evita la degradació als lisosomes de les molècules que s'hi troben i permet que aquestes romanguin assequibles per a d'altres cèl·lules veïnes.

El 1996, un treball d'un grup holandès de recerca bàsica en biologia cel·lular va publicar l'observació que els exosomes secretats per les cèl·lules presentadores d'antigen podien activar el sistema immunitari (1). Dos anys més tard, un altre treball provinent d'un grup francès va demostrar que l'administració d'exosomes activava una resposta del sistema immunitari capaç d'eradicar tumors establerts en ratolins (2). Aquests foren els estudis que van obrir les portes als exosomes en el món de la teràpia del càncer i van impulsar el desenvolupament d'assajos per analitzar la seva aplicabilitat com a vacunes en la lluita contra el càncer. Les interaccions entre el sistema immunitari i els tumors són molt complexes. El resultat net entre el creixement o l'eliminació de les cèl·lules neoplàsiques depèn de

l'equilibri entre l'activitat antitumoral del sistema immunitari del malalt i l'eficiència dels diversos mecanismes d'evasió que els tumors han desenvolupat. Així doncs, les vacunes basades en exosomes, a diferència de les clàssiques que tenen un rol preventiu, s'han dissenyat per incitar un mecanisme efector que busca augmentar l'activació del sistema immunitari per trencar l'equilibri i disminuir o eradicar el creixement de la massa tumoral. La idea bàsica és obtenir exosomes de les cèl·lules presentadores que hi ha a la sang del malalt, modificar-los *in vitro* per poder activar el sistema immunitari i reinjectar-los al donant. D'aquesta manera es vol aconseguir l'activació dels limfòcits T propis que eliminin la massa tumoral evitant efectes secundaris nocius per a l'individu, i també la generació de cèl·lules T de memòria que es quedin en l'individu com a sentinelles per evitar posteriors recidives a mig i llarg termini.

En la darrera dècada, companyies farmacèutiques i institucions de recerca biomèdica públiques han recolzat assajos clínics per evaluar l'aplicabilitat d'aquest nou tipus de vacuna en humans. Entre els anys 2000 i 2005 es van desenvolupar assajos clínics de grau 1 a Estats Units i a França en paral·lel. En aquests assajos, les vacunes es van emprar per al tractament de càncer de pulmó de cèl·lules no petites i melanoma metastàtic avançat (3, 4), respectivament. La manca de

toxicitat del tractament amb exosomes observada en els individus receptors ha impulsat la consideració i planificació d'assajos clínics de grau 2 en els què, en un futur pròxim, es valorarà l'eficiència del tractament enfront del desenvolupament de la malaltia.

Tot i aquests resultats esperançadors des de l'àmbit de la recerca aplicada amb exosomes, queden però moltes preguntes per respondre sobre el paper d'aquestes petites vesícules membranoses en les reaccions fisiològiques del sistema immunitari: Quines cèl·lules les secreten normalment? Quines cèl·lules responen al seu estímul? Quins estímuls i mecanismes en regulen la secreció? Algunes d'aquestes preguntes són les que s'estan intentant respondre des dels laboratoris en què es realitza recerca bàsica en exosomes. Darrere hi ha la idea i el convenciment que un coneixement més acurat sobre els exosomes ens permetrà dissenyar unes vacunes més eficaces per a la lluita contra el càncer i potser contra altres afeccions.

(1) Raposo G., et al. (1996) B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *The Journal of Experimental Medicine*, 183:1161.

(2) Zitvogel L., et al. (1998) Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nature Medicine*, 4: 594.

(3) Migrot G., et al. (2006) Prospects for exosomes in immunotherapy of cancer. *Journal of Cell Molecular Medicine*, 10:376.

(4) Delacayre A., LePecq J.B. (2006) Exosomes as novel therapeutic nanodevices. *Current Opinion in Molecular Therapy*, 8:31.