

## MISIVA DE UNA CÉLULA A OTRA: VESÍCULAS EXTRACELULARES

MARÍA LUCÍA ROSENBERG, ELISABET M. ODDO, PABLO J. AZURMENDI

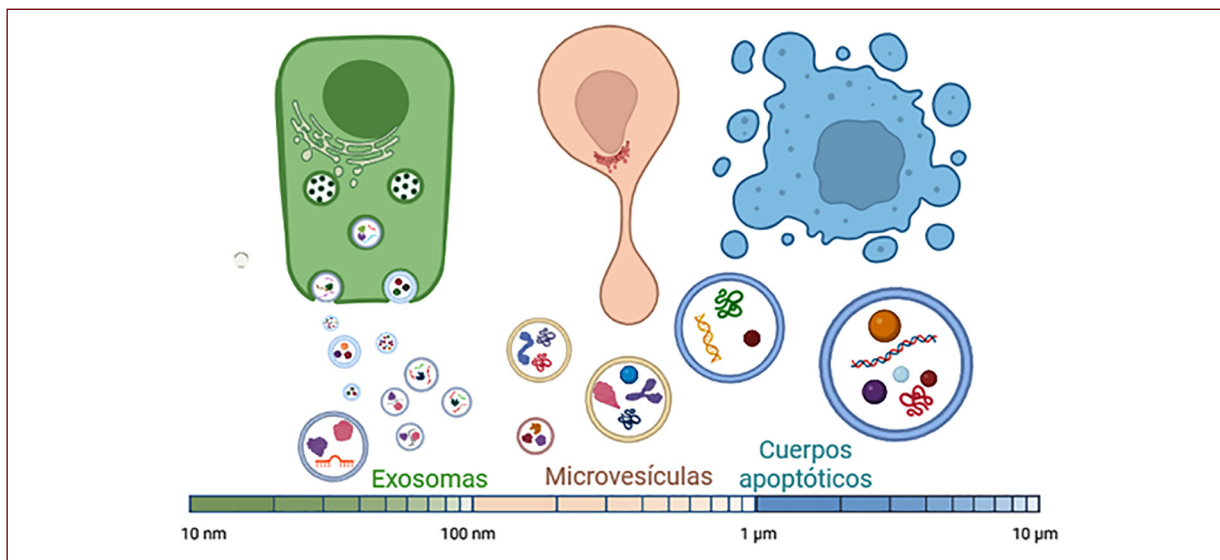
Servicio de Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, UBA; IDIM UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina

E-mail: azurmendi.pablo@lanari.uba.ar

Según los conocimientos académicos clásicos, el espacio extracelular de organismos multicelulares contenía polisacáridos, proteínas, iones y diversos metabolitos en solución. Sin embargo, no sin escepticismo al principio, se aceptó que estos espacios también contenían numerosas vesículas membranosas móviles a las que se las denominó vesículas extracelulares (EVs). Estas incluyen a exosomas, microvesículas (MVs) y cuerpos apoptóticos, los cuales pueden diferenciarse según tamaño, origen y composición<sup>1</sup>. Los exosomas miden lo que comúnmente miden los virus (30-100 nm), las MVs lo que las bacterias (100-1000 nm) y los cuerpos apoptóticos se aproximan al tamaño de las plaquetas (1-5  $\mu\text{m}$ )<sup>1</sup>. El origen, por otro lado, nos recuerda lejanamente a los rudimentos del conocimiento de la biología celular, ya que aquellas vesículas de transporte entre organelas y la famosa exocitosis o liberación de moléculas - de las cuales apenas conocíamos cómo y por qué se formaban y se excretaban - están directamente relacionadas a la biogénesis de las EVs. El mecanismo de generación de los exosomas es por exocitosis de los cuerpos multivesiculares (CMVs), el de las MVs por gemación/*blebbing* de la membrana plasmática y, por último, la condensación o encogimiento de los componentes del citoplasma, con grandes brotes en la membrana celular y condensación de la cromatina llevan a la formación de cuerpos apoptóticos<sup>1</sup>. La composición de los exosomas se desprende del contenido de la célula de la cual proviene y del estado en el que se encuentre en ese determinado momento o situación. Incluye proteínas, ácidos nucleicos y di-

versos metabolitos funcionales. Contiene proteínas características de la biogénesis de los CMVs (como ALIX y TSG101), del transporte y fusión de membranas (integrinas, tetraspaninas, anexinas, flotilina, etc.), factores de transcripción y enzimas, entre otras. Diferentes tipos de ARNs (mensajeros, microARNs, etc.) e incluso ADN, figuran como contenido de estas "bolsitas" de membrana bilipídica<sup>2</sup>. A esto se le suma diversos glúcidos, metabolitos y potentes segundos mensajeros como los mononucleótidos cíclicos (adenosín monofosfato cíclico, por ejemplo)<sup>2-4</sup>. Las MVs están cargadas con múltiples proteínas y ácidos nucleicos seleccionados selectivamente y se pueden diferenciar de los exosomas según la presencia (anexina V) o ausencia de proteínas de membrana específicas (la tetraspanina CD63, por ejemplo). Los cuerpos apoptóticos contienen los componentes celulares que se encuentran en la protuberancia citoplasmática y pueden transportar orgánulos, como mitocondrias y fragmentos nucleares. En algunos casos pueden estar formados casi en su totalidad por cromatina nuclear condensada<sup>1,5</sup> (Fig. 1).

Los exosomas participan en el contacto directo entre las moléculas de la superficie de las células receptoras, en la endocitosis de vesículas y su fusión con la membrana de las células. Las funciones más conocidas de los exosomas son la presentación de antígenos y las actividades inmunoestimuladoras e inhibitoras mediante transferencias horizontales de su contenido. Las MVs, por su parte, participan en la actividad procoagulante y en la comunicación feto-materna, y contribuyen a la transformación celular onco-

**Figura 1** | Esquema comparativo del tamaño y composición de las diferentes clases de vesículas extracelulares

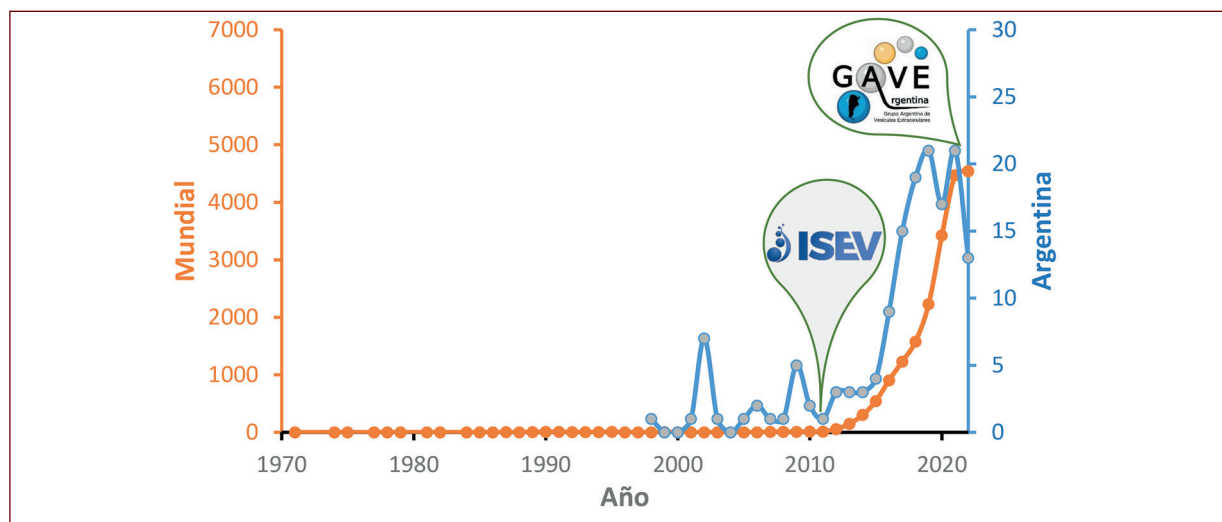
génica y al carácter proinvasivo de los tumores. Los cuerpos apoptóticos participan en la presentación de antígenos a las células inmunitarias, especialmente en procesos de inmunosupresión<sup>1, 6-8</sup>.

Sin duda, las propiedades de estas vesículas llamaron la atención como posibles “emisarios” que podían reflejar el estado de la célula de la cual se forman y, por lógica, podrían enviar información para modificar el estado de la receptora. Así, se abrieron múltiples líneas de investigación sobre su composición, mecanismos de producción y degradación en diferentes condiciones fisiológicas y diversas enfermedades.

Pero estos avances en su conocimiento no están libres de obstáculos, pues hubo que aprender a extraerlas, caracterizarlas y clasificarlas según sus características fisicoquímicas, organelísticas y composición. El conocimiento sobre las EVs está experimentando un crecimiento exponencial en todo el mundo, ya que plantea un cambio en el paradigma de la comunicación celular. Hasta fines de agosto de 2023, PubMed contabilizaba “extracellular vesicles” como palabra clave de 45 000 artículos desde 1971, con crecimiento lineal desde el 2012 hasta un promedio de ~4500 en el 2022 (Fig. 2). Esta expansión en la información disponible generó problemas como dificultad en replicar los hallazgos

y poder validar una verdadera comprensión de este mundo a nano escala. Así que, en 2011, los grupos de investigadores más representativos se reunieron en París y crearon la *International Society of Extracellular Vesicles* (ISEV). El objeto fue resolver diversos eventos relacionados a las EVs, la sociedad debía ser inclusiva y debía reunir a científicos de todo el mundo que trabajaban en este campo, debería brindarles la oportunidad de aprender y compartir su trabajo y orientarlos sobre las mejores prácticas metodológicas. Tras varias reuniones anuales con una afluencia creciente de miembros de la comunidad científica, se enunciaron diferentes guías y recomendaciones para poder trabajar en estas intrigantes partículas<sup>9</sup>. La creación de dos revistas (*The Journal of Extracellular Vesicles* y *Journal of Extracellular Biology*) bajo su supervisión formalizó una avenida de intercambio favorable para las diversas áreas de investigación que incluyen a las EVs. Durante ese corto e intenso periodo, numerosos investigadores/as de nuestro país, de manera solitaria, también han estado trabajando con las EVs al ritmo del resto del mundo (Fig. 2). A modo de ejemplo, hay publicaciones a nivel nacional sobre enfermedades infecciosas como HIV, sobre enfermedades neurológicas explicando los procesos de desmielinización y remielinización,

**Figura 2** | Evolución temporal de publicaciones con las palabras clave "extracelular vesicles" en la base PubMed de la *National Library of Medicine* a nivel mundial (marrón) y con filiación nacional (celeste)



en la fisiopatología de enfermedades renales como la poliquistosis renal autosómica dominante, etc<sup>3,10,11</sup>. En 2022, se conformó el Grupo Argentino de Vesículas Extracelulares (GAVE) ante la necesidad de unir a los investigadores nacionales para compartir trabajos, experiencias, materiales, conocimiento, generar colaboraciones, etc. En septiembre de 2023 se realizó su primera reunión en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. Contó con el apoyo y fue declarado oficialmente de interés por las Facultades de Ciencias Exactas y Naturales, y de Farmacia y Bioquímica (UBA). Fue una jornada con tres sesiones de mini-orales, más una sesión de posters. Se presentaron 48 trabajos, 21 de ellos fueron orales, 28 trabajos libres en formato poster, 2 charlas teórico-prácticas y una mesa redonda. Como resultado de esta exitosa comunión interdisciplinaria, se consolidaron las bases de este grupo para favorecer lazos

entre los investigadores/as y lograr un espacio propicio para el intercambio científico.

Las perspectivas a futuro son promisorias, ya que la inclusión de las EVs en estudios de biología celular y fisiología y fisiopatología generó información relevante aplicable en casi todas las áreas de las ciencias de la salud. A modo de ejemplo, su participación como mediadores del daño cardíaco o la recuperación tras la lesión por isquemia-reperusión, o como inmunoterapéutica en oncología y trasplante, son algunos importantes aportes dentro de la medicina<sup>6-8</sup>. A esto se suma que son excelentes "envases" de múltiples sustancias, ya que preservan el estado de sus cargas, lo cual impulsa su estudio como posibles "vehículos" en la industria farmacéutica. En resumen, si bien es un campo relativamente nuevo en el mundo de la medicina, el estudio de estas pequeñas misivas, resulta de interés y plantea una aplicación clínica promisoriosa en el futuro cercano.

## Bibliografía

1. György B, Szabó TG, Pásztói M, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 2667-88.
2. Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, et al. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal* 2021; 19: 47.

3. Rosenberg ML, Yaneff A, Ferradás GM, et al. Total and extracellular vesicle cAMP contents in urine are associated with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) progression. *Life* 2023; 13: 1817.
4. Sayner SL, Choi C-S, Maulucci ME, et al. Extracellular vesicles: another compartment for the second messenger, cyclic adenosine monophosphate. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2019; 316: L691-L700.
5. Lee Y, EL Andaloussi S, Wood MJA. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet* 2012; 21: R125-R134.
6. D'Ascenzo F, Femminò S, Ravera F, et al. Extracellular vesicles from patients with acute coronary syndrome impact on ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res* 2021; 170: 105715.
7. Greening DW, Xu R, Ale A, et al. Extracellular vesicles as next generation immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* 2023; 90: 73-100.
8. Sailliet N, Ullah M, Dupuy A, et al. Extracellular vesicles in transplantation. *Front Immunol* 2022; 13: 800018.
9. ISEV (International Society of Extracellular Vesicles). En: <https://www.isev.org/>; consultado febrero 2024.
10. Pérez PS, Romaniuk MA, Duette GA, et al. Extracellular vesicles and chronic inflammation during HIV infection. *J Extracell Vesicles* 2019; 8: 1687275.
11. Wies Mancini VSB, Mattera VS, Pasquini JM, et al. Microglia-derived extracellular vesicles in homeostasis and demyelination/remyelination processes. *J Neurochem* 2024; 168: 3-25.