



Exosomas y cáncer: Biomarcadores diagnósticos y pronósticos y vehículos terapéuticos

El rey Xia^{1,2,3}, Lu Tian^{1,2,3}, Jingyi Lu^{1,2y} Irene Oi-Lin Ng



© El autor(es) 2022

Los exosomas pertenecen a una subpoblación de vesículas extracelulares secretadas por el proceso dinámico de endocitosis de múltiples pasos y transportan diversas cargas moleculares funcionales, incluidas proteínas, lípidos, ácidos nucleicos (ADN, ARN mensajero y no codificante) y metabolitos para promover la comunicación intercelular. Las proteínas y el ARN no codificante se encuentran entre los contenidos más abundantes en los exosomas; tienen funciones biológicas y se empaquetan selectivamente en exosomas. Los exosomas derivados de células tumorales, estromales e inmunes contribuyen a las múltiples etapas de la progresión del cáncer, así como a la resistencia a la terapia. En esta revisión, analizaremos la biogénesis de los exosomas y sus funciones en el desarrollo del cáncer. Dado que los contenidos específicos dentro de los exosomas se originan en sus células de origen, esta propiedad permite que los exosomas funcionen como biomarcadores valiosos. También analizaremos el uso potencial de los exosomas como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico o predictores de diferentes estrategias terapéuticas para múltiples cánceres. Además, las aplicaciones de los exosomas como objetivos terapéuticos directos o vehículos diseñados para fármacos son un campo importante de estudio de los exosomas. Una mejor comprensión de la biología de los exosomas puede abrir el camino a prometedoras aplicaciones clínicas basadas en exosomas.

Oncogénesis (2022) 11:54 ; <https://doi.org/10.1038/s41389-022-00431-5>

INTRODUCCIÓN

Las vesículas extracelulares (VE) son mediadores importantes en la comunicación intercelular, tanto local como sistémica, al transferir sus componentes entre diferentes células. Las VE son vesículas heterogéneas unidas a la membrana que se clasifican por tamaño, densidad y origen celular. Según su biogénesis, las VE consisten principalmente en tres subclases que incluyen exosomas de origen endosómico, microvesículas derivadas de la membrana plasmática ("ectosomas") y cuerpos apoptóticos. Los exosomas tienen un tamaño de 30 a 200 nm, mientras que las microvesículas son más grandes, desde 50 nm a 1000 nm. A diferencia de las microvesículas, que se forman por gemación directa de la membrana plasmática, los exosomas se forman a partir de la invaginación de la membrana endosómica y se liberan a través de la fusión de los cuerpos multivesiculares (MVB) y la membrana plasmática. Las VE sintetizadas por algunos tipos de células particulares (como las células T) pueden utilizar diferentes vías, pero la nomenclatura antes mencionada es la que se aplica con mayor frecuencia [1]. En comparación con las microvesículas, la biosíntesis de los exosomas es un proceso altamente específico y regulado.

A medida que las células liberan los exosomas, estos heredan los componentes celulares para ejercer las funciones de sus células progenitoras. El intercambio de materiales y señales biológicas influye en las funciones multifacéticas de las células tumorales, como las propiedades de pluripotencialidad, la proliferación, la metástasis a distancia, la resistencia a los fármacos y la respuesta inmunitaria [2–5]. En el microambiente tumoral (TME), las células del estroma pueden generar exosomas que modulan el comportamiento maligno y la respuesta a las condiciones de estrés de la célula tumoral [6]. La evidencia ha demostrado que las células tumorales pueden fomentar un entorno inmunosupresor in situ o preparar un nicho premetastático favorable en órganos distantes a través de la liberación de exosomas [7,8]. Por otra parte, los exosomas derivados de

Las células inmunes desempeñan funciones más complejas debido a sus propiedades de polarización. Varias líneas de evidencia demostraron que los exosomas de los linfocitos citotóxicos y las células presentadoras de antígenos (APC) podrían mejorar la respuesta inmune [9,10].

Los exosomas, en forma de partículas de tamaño nanométrico, se secretan en la circulación. Por ello, muchos tipos de componentes exosomales podrían utilizarse para el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de enfermedades. No solo la cantidad de exosomas, sino también su composición (proteínas, miRNA y lncRNA) son importantes en el diagnóstico del cáncer [11,12]. Marcadores exosomales (CD63, CD81, CD9) [13,14], algunos antígenos tumorales (CEA, CA125) [15,16] y marcadores de pluripotencia (EpCAM, CD24) [17,18] están elevados en los exosomas circulantes y pueden tener valores diagnósticos. Por ejemplo, clínicamente, se ha demostrado que la PD-L1 exosomal es un predictor potencial de la respuesta a la terapia anti-PD-1 en pacientes con melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) [19,20].

La composición de la membrana y la baja inmunogenicidad hacen que los exosomas sean una forma prometedora de administrar fármacos. Algunos exosomas derivados de células inmunes podrían facilitar la eliminación de células tumorales [21]. Además, los fármacos de quimioterapia o los ARNi dirigidos a la señalización oncogénica podrían cargarse en los exosomas para ejercer sus funciones antitumorales [22]. Los estudios también han revelado que las células parentales modificadas genéticamente pueden liberar exosomas con los cambios correspondientes para perjudicar el crecimiento de las células tumorales y sensibilizarlas a los medicamentos [23].

En esta revisión, resumiremos los hallazgos actualizados y los avances de la investigación relacionada con los exosomas en el campo del cáncer. Entre los muchos aspectos de los exosomas en los cánceres, destacaremos los principales mecanismos de biosíntesis de exosomas, indicaremos los efectos entrelazados y bidireccionales de los exosomas en el TME,

¹Departamento de Patología, Universidad de Hong Kong, Región Administrativa Especial de Hong Kong, China; ²Laboratorio Estatal Clave de Investigación del Hígado, Universidad de Hong Kong, Región Administrativa Especial de Hong Kong, China; ³Estos autores contribuyeron por igual: Xia Wang, Lu Tian. ✉ Correo electrónico: iolng@hku.hk

Recibido: 31 de mayo de 2022 Revisado: 24 de agosto de 2022 Aceptado: 26 de agosto de 2022

Published online: 15 September 2022

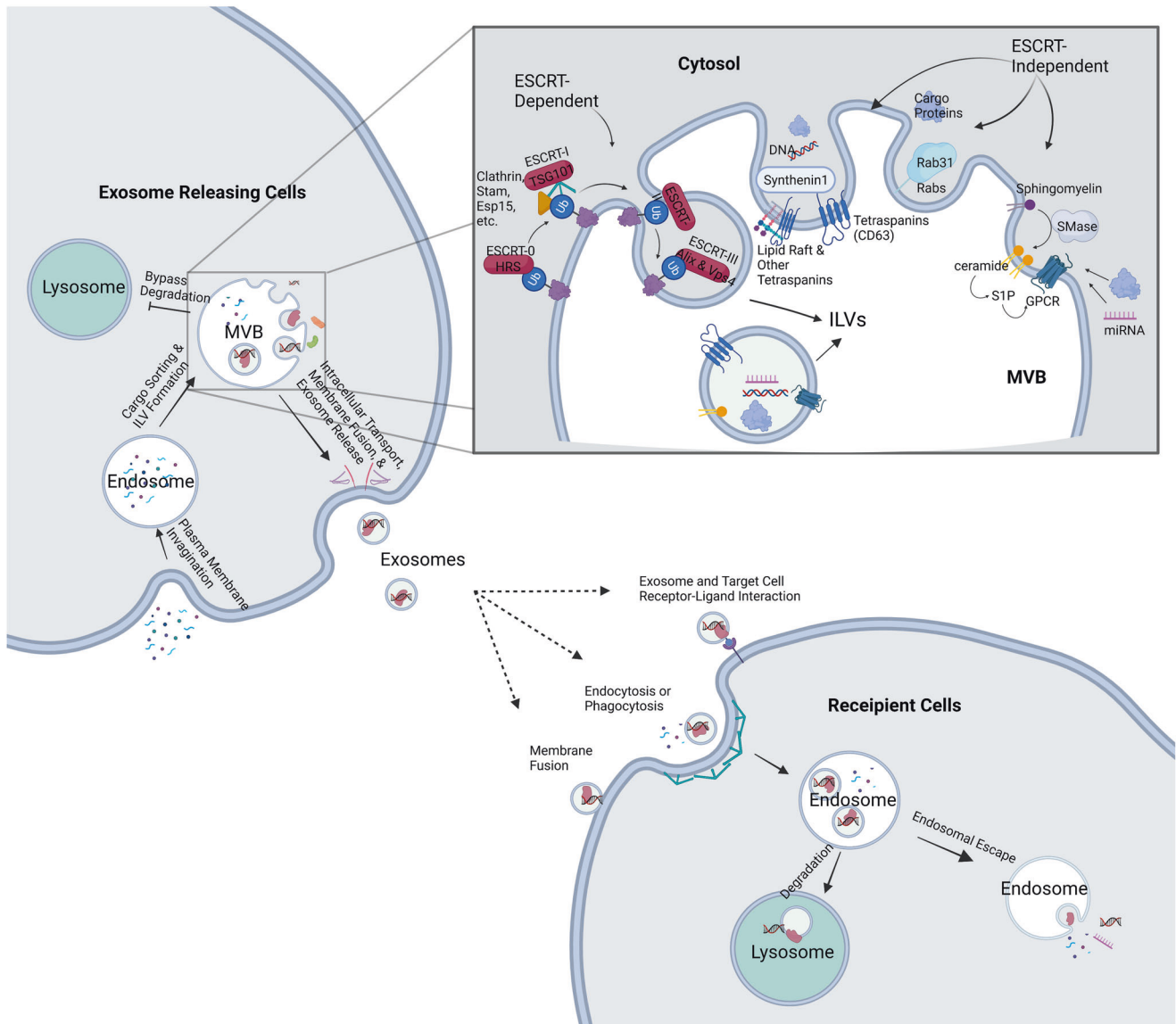


Figura 1 Descripción general de las vías de biosíntesis y captación de exosomas. Las vesículas intraluminales (ILV) se sintetizan a partir de endosomas a través de mecanismos de clasificación de carga e invaginación simultánea de membrana. Los cuerpos multivesiculares (MVB) que contienen ILV evitan la degradación lisosomal y son transportados a la membrana plasmática, donde se acoplan a las vesículas, lo que da como resultado la liberación de exosomas al espacio extracelular. Los exosomas interactúan con las células receptoras mediante interacción receptor-ligando, fusión de membranas o fagocitosis o endocitosis. Al ser fagocitados o endocitados, los exosomas evitan la vía endosoma-lisosoma y liberan su contenido en el citoplasma. En la vista ampliada se representan cuatro mecanismos de clasificación de proteínas exosomales (maquinaria dependiente de ESCRT, tetraspaninas, Rabs y ceramida).

y abordar sus valores diagnósticos y pronósticos, así como sus potenciales terapéuticos.

BIOGÉNESIS Y VÍAS DE ABSORCIÓN DE EXOSOMAS

Como parte de la vía endocítica, la biosíntesis de exosomas comienza con el reclutamiento de carga, la invaginación de la membrana de MVB y la formación de vesículas intraluminales (ILV) dentro del lumen de MVB. Tras la maduración de las ILV, los exosomas se liberan en el espacio extracelular después de que MVB se hayan fusionado con la membrana plasmática (Fig. 1).

Clasificación de carga exosomal y formación de vesículas intraluminales (ILV)

Los mecanismos de clasificación exosomal reclutan cargas a medida que se forman los ILV. Hasta ahora, se han propuesto cuatro mecanismos de clasificación.

La maquinaria de clasificación bien establecida o canónica implica la maquinaria de clasificación requerida para el transporte de células madre embrionarias (ESCRT). La maquinaria de transporte de células madre embrionarias (ESCRT) comprende cuatro complejos ESCRT (ESCRT-0, -I, -II y -III). Esta vía comienza con la proteína Hrs (sustrato de la tirosina quinasa regulada por el factor de crecimiento de los hepatocitos) (dentro de ESCRT-0), que reconoce las proteínas ubiquitinadas. Hrs, con la ayuda de proteínas asociadas (como Stam, Esp15 y clatrina), secuestra las proteínas de carga y recluta a Tsg101 (dentro de ESCRT-I), y luego recluta a ESCRT-II. Junto con otras proteínas accesorias, se recluta a ESCRT-III; todo el complejo impulsa la gemación de la membrana y la escisión de la vesícula [1,24].

Dado que las células sin ESCRT aún pueden generar ILV, también deben existir otras vías de formación de ILV independientes de ESCRT. Hasta ahora, se han planteado tres mecanismos independientes de ESCRT que requieren ceramida, tetraspaninas (CD63) y Rab (Rab31), respectivamente. En las células deficientes en ESCRT, la esfingomielinasa hidroliza

La esfingomielina se transforma en ceramida. La ceramida induce la formación de microdominios basados en balsas, lo que promueve la curvatura de la membrana y la gemación posterior [25]. Además, la ceramida también puede metabolizarse aún más en esfingosina 1-fosfato, que está acoplada a la proteína Gi y puede activar la clasificación de carga (CD63) y la maduración de los exosomas [26].

Transporte intracelular, liberación y captación de exosomas Una vez completados los procesos de clasificación, los MVB evitan la fusión lisosomal mediante un mecanismo activo. El mecanismo de evitación no está claro, pero existe la hipótesis de que el contenido exosomal (como Rab7) podría determinar el destino de los MVB [27–29]. Luego, los MVB son transportados a lo largo del citoesqueleto hasta la membrana plasmática por motores moleculares que consisten en kinesinas, dineína y sus GTPasas adaptadoras [1]. El paso final de la biosíntesis de exosomas implica la fusión de MVB con la membrana plasmática y la liberación de exosomas al espacio extracelular. Este proceso se lleva a cabo mediante GTPasas Rab, v-SNARE (como la proteína de membrana asociada a vesículas 7 y el homólogo de sinaptobrevina YKT6) [30], proteínas de anclaje (como el antígeno endosómico temprano 1) y sinaptotagminas [31]. La administración dirigida a las células designadas se logra mediante diferentes composiciones de la envoltura exosomal [32], como las proteínas integrinas [33]. Los exosomas pueden interactuar con las células receptoras a través de diversos mecanismos, como la unión de las proteínas de la superficie exosomal a los receptores de la membrana de la célula receptora, la fusión con la membrana plasmática celular y la endocitación o fagocitación. Si se endocitan y fagocitan, los exosomas internalizados darán lugar a endosomas. Los exosomas escaparán una vez más de la vía endosómica/lisosomal, lo que dará lugar a la liberación de la carga exosomal y sus funciones en el citosol [34,35].

AISLAMIENTO Y DETECCIÓN DE EXOSOMAS

Aislamiento de exosomas

Los exosomas se pueden extraer de múltiples fuentes, incluidos medios de cultivo celular, fluidos corporales y tejidos tumorales. Los métodos para recolectar exosomas incluyen ultracentrifugación diferencial (UC), fraccionamiento por gradiente de densidad, precipitación polimérica, ultrafiltración, cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) y aislamiento por inmunoadinidad [36]. El medio de cultivo celular es el material más utilizado, y el UC es el método de aislamiento más utilizado. El UC generalmente produce exosomas altamente purificados. La precipitación polimérica produce los rendimientos más altos, pero también la contaminación más pesada. Otros métodos como la ultrafiltración y SEC pueden atrapar o separar partículas mediante barreras físicas. Además, el aislamiento por inmunoadinidad basado en las proteínas de superficie características se utiliza para estudiar subgrupos específicos de exosomas. Los anticuerpos conjugados con perlas pueden seleccionar los exosomas deseados (inmunoenriquecimiento) o atrapar exosomas no deseados (inmunodepleción). Este proceso de selección permite aclarar la población única de exosomas, mientras que, sin duda, conduce a rendimientos más bajos [37]. Dado que cada método tiene sus inconvenientes, también se utilizan combinaciones de diferentes métodos para mejorar los rendimientos y la pureza de los exosomas. Por ejemplo, la UC separa las partículas según el tamaño; un paso adicional de fraccionamiento por gradiente de densidad puede separar los componentes en función de la densidad, eliminando así las partículas no vesiculares co-aisladas. De manera similar, la ultrafiltración y la SEC normalmente se combinan con la UC u otros métodos para purificar y enriquecer los exosomas [38,39].

Detección de exosomas

Además del Western blotting, el ensayo de inmunoadinidad (ELISA) también se utiliza ampliamente para la detección de proteínas exosomales. Hasta la fecha, se han desarrollado múltiples técnicas nuevas para detectar proteínas exosomales. Por ejemplo, el ensayo inmunoabsorbente asistido por nanoenzimas (NAISA) captura exosomas mediante proteínas de superficie específicas y obtiene la señal catalizando una reacción colorimétrica [40]. Además de la detección colorimétrica, la espectrofotometría de fluorescencia también se utiliza ampliamente para

Identificación de sustancias y determinación de contenido. Wei et. al. desarrollaron recientemente inmunoensayos de exosomas utilizando la tecnología de matriz de molécula única (SiMoa) y descubrieron que los ensayos SiMoa CD9-CD63 y Epcam-CD63 detectan específicamente los exosomas con alta sensibilidad y distinguen las muestras de plasma cancerosas de las no cancerosas [41]. Recientemente, se han desarrollado biosensores electroquímicos, ya que los cambios en las señales electroquímicas pueden cuantificar elementos como los anticuerpos que pueden reconocer exosomas [42,43]. Yoshioka et al. desarrollaron un método analítico para perfilar los exosomas circulantes directamente de muestras de sangre de pacientes con cáncer colorrectal. Los exosomas fueron capturados por dos tipos de anticuerpos y detectados por perlas fotosensibilizadoras, lo que permitió detectar exosomas derivados del cáncer directamente sin un paso de purificación. El sistema permitió la detección de EV doblemente positivas CD147 y CD9, que se secretaban abundantemente de pacientes con cáncer colorrectal [44]. Recientemente, la citometría de flujo está surgiendo como una herramienta prometedora para la detección y clasificación de exosomas [45]. En comparación con la citometría de flujo convencional basada en perlas de látex de aldehído/sulfato, el desarrollo de la citometría de flujo nano, que permite el análisis de partículas individuales, proporciona una nueva opción para determinar la heterogeneidad de los exosomas en los fluidos corporales [46].

Las formas tradicionales de detectar y cuantificar el ácido nucleico exosomal incluyen la PCR cuantitativa en tiempo real (reacción en cadena de la polimerasa), la micromatriz y la secuenciación de ARN o ADN. Sin embargo, los ácidos nucleicos exosomales suelen ser de baja abundancia, lo que afecta en gran medida la sensibilidad y la precisión de la detección. Para abordar estos problemas, la PCR digital de gotas, una técnica de reciente invención, implica la partición de mezclas de PCR en abundantes gotas de agua en aceite y la medición de cada reacción de forma independiente [47]. Otra nueva técnica, la baliza molecular conjugada con fluorocromo en forma de horquilla, puede hibridarse selectivamente con la secuencia diana exosomal y liberar la supresión del fluorocromo, lo que da como resultado la emisión de una señal de fluorescencia. Cuando se combina con la técnica de detección de nanoporos, los ácidos nucleicos exosomales se pueden detectar sin amplificación adicional. Además, al combinar la baliza molecular con el sistema de imágenes basado en la fluorescencia de reflexión interna total, el ácido nucleico exosomal se puede cuantificar en un solo nivel de exosoma, y los resultados podrían proporcionar información sobre la heterogeneidad exosomal [48]. Además, sin la necesidad de amplificación o aislamiento de exosomas mientras se utiliza un volumen extremadamente pequeño de muestras, la detección termofóretica del aptámero específico de secuencia modificado con nanoflare puede proporcionar una detección altamente sensible de ácidos nucleicos exosomales [49]. A pesar de que todos los métodos de detección de ácidos nucleicos exosomales mencionados anteriormente, varios estudios han demostrado que son capaces de distinguir a los pacientes con cáncer de los sujetos sanos utilizando muestras de plasma, aunque tienen un coste elevado y requieren un conocimiento previo de los objetivos exosomales asociados a los tumores, el sistema de detección basado en balizas moleculares y la plataforma de detección asistida por termoforesis podrían tener enormes aplicaciones en la clínica [50].

EXOSOMAS EN LOS CÁNCERES Y SUS FUNCIONES

En el TME, las células tumorales, las células del estroma y las células inmunes están estrechamente relacionadas y se influyen mutuamente de forma constante. La interacción entre estas células a través de los exosomas remodela las células tumorales y reprograma el TME durante la progresión del cáncer (Fig.2).

Exosomas derivados de células del estroma

Las células del estroma constituyen el tejido de sostén de los órganos y están formadas principalmente por fibroblastos y células endoteliales. Los fibroblastos dentro del tumor se denominan fibroblastos asociados al cáncer (CAF), cuyos exosomas han demostrado regular el comportamiento de las células tumorales, inducir la diferenciación y migración de fibroblastos ingenuos y educar a las células inmunitarias. Por ejemplo, en comparación con los de los fibroblastos paracancerosos, los exosomas secretados por CAF pueden contener un nivel reducido de miR-320a, y esta reducción puede dar lugar a la supresión de su objetivo descendente PBX3 en las células receptoras, lo que provoca la activación

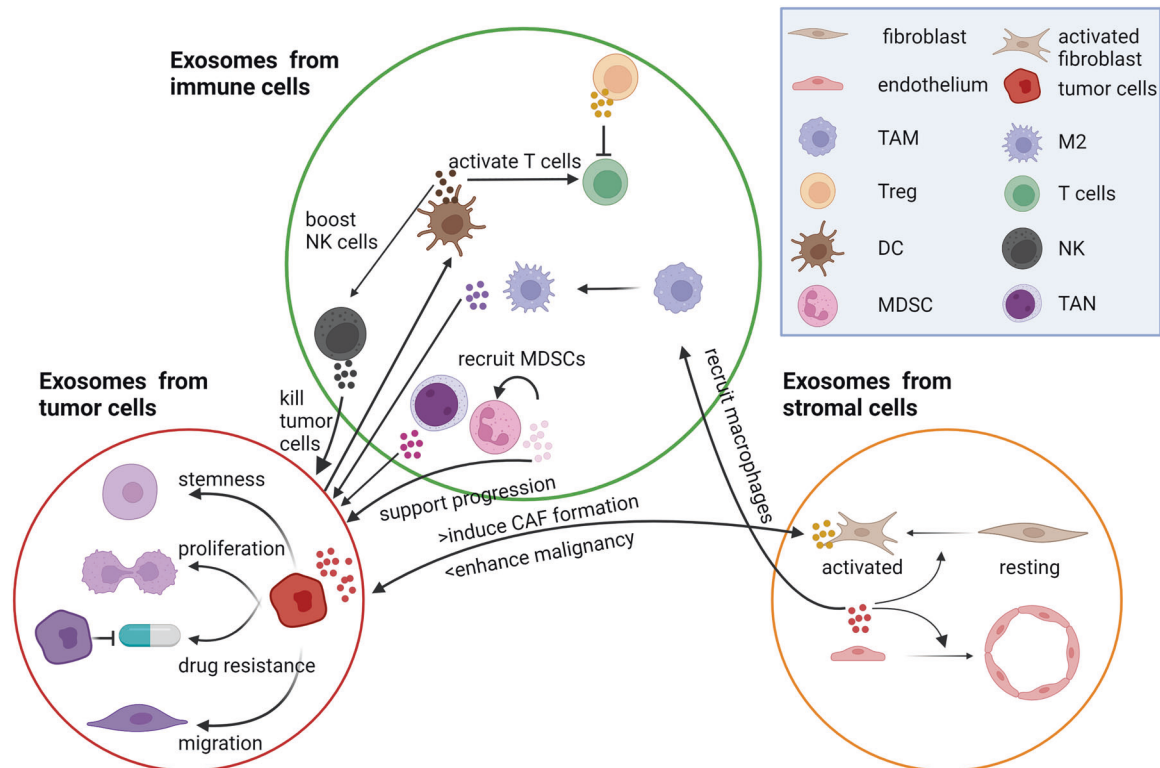


Figura 2 La interacción entre células del estroma, células inmunes y células tumorales en el TME. Los exosomas derivados de células tumorales transfieren características malignas a las células receptoras, induciendo las funciones protumorales de las células del estroma y un TME inmunosupresor. Los exosomas derivados de células del estroma mejoran las propiedades malignas de las células tumorales en un ciclo de retroalimentación. Diferentes tipos de células inmunes desempeñan funciones multifacéticas a través de los exosomas. Macrófago asociado a tumores TAM, célula T reguladora Treg, célula dendrítica DC, célula asesina natural NK, célula supresora derivada de mieloides MDSC, macrófago M2 M2, neutrófilo asociado a tumores TAN, fibroblasto asociado a cáncer CAF.

de la señalización ERK1/2 y la inducción fenotípica de EMT [2]. Además, se ha informado que los exosomas derivados de fibroblastos intestinales transfieren el factor de crecimiento epidérmico (EGF) para apoyar la supervivencia de los organoides y la formación del nicho de células madre intestinales [3]. Además de actuar sobre las células tumorales, los exosomas derivados de CAF también pueden actuar sobre las células endoteliales para facilitar la formación de vasos sanguíneos. Por ejemplo, se descubrió que los exosomas derivados de CAF contienen factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se une a VEGFR2, activando la señalización descendente y promoviendo la formación de tubos de células HUVEC [51]. El miR-10a-5p exosomal de los CAF también facilita la angiogénesis y el crecimiento de células tumorales [52]. Curiosamente, los exosomas derivados de CAF también envían señales de retroalimentación a los fibroblastos ingenuos adyacentes para dirigir su diferenciación [53]. Por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) puede estimular la producción de exosomas de las células estrelladas hepáticas, y estos exosomas mejoran la migración de las células estrelladas hepáticas receptoras para ejercer sus funciones fibrogénicas [54]. En condiciones de hipoxia o deficiencia de nutrientes, las células estromales mesenquimales y los CAF pueden secretar exosomas que ejercen funciones protumorigénicas mediante la regulación de la proliferación tumoral y la apoptosis [6,55]. Los exosomas derivados de astrocitos pueden provocar una pérdida reversible de PTEN en las células tumorales cerebrales, lo que da lugar al crecimiento de células tumorales metastásicas a través de la activación de NF- κ B y la producción de CCL2 [56]. En comparación con los fibroblastos, los exosomas derivados de células endoteliales son menos estudiados. En consonancia con el papel de apoyo de sus células parentales, se ha demostrado que los exosomas derivados de células endoteliales aumentan la densidad microvascular, la deposición de colágeno y la infiltración de macrófagos [57] y promover la migración de células estrelladas hepáticas [58].

Exosomas derivados de células inmunes

Las células inmunitarias del TME residen en los sitios del tumor primario o se reclutan desde la médula ósea o la circulación.

desempeñan papeles cruciales en el reconocimiento y eliminación de células tumorales durante el desarrollo del cáncer; sin embargo, las células tumorales pueden hacer que sus células inmunes circundantes sean inmunosupresoras para escapar de la vigilancia inmunológica, lo que provoca la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las células inmunes tienen funciones tanto antitumorales como protumorales. Los exosomas liberados de esas células inmunes también pueden presentar características multifacéticas. Las APC, incluidas las células dendríticas (CD) y los macrófagos, son mediadores críticos para el procesamiento y la presentación de antígenos. Los exosomas derivados de las CD albergan antígenos unidos al MHC y moléculas coestimulantes, CD80/CD86 [59]. Como tal, los exosomas derivados de DC podrían activar parcial o totalmente las células T auxiliares y citotóxicas para matar células tumorales [60,61]. Además, también podrían inducir la diferenciación de monocitos a células dendríticas y estimular su maduración y liberación de exosomas funcionales [62, 63]. Además, los exosomas derivados de DC también pueden aumentar la actividad de las células asesinas naturales (NK) para inducir la apoptosis de las células tumorales [9, 10]. Por lo tanto, los exosomas derivados de las células dendríticas pueden inhibir la progresión tumoral, ya sea directamente induciendo la respuesta de las células T o indirectamente reclutando y reprogramando otras células inmunes para combatir las células tumorales. Hasta ahora, los exosomas derivados de las células dendríticas se aplican en ensayos clínicos para pacientes con CPNM avanzado [64], y las aplicaciones terapéuticas de los exosomas se discutirán en una sección posterior.

Los macrófagos asociados a tumores (MAT) son otro componente celular importante del TME. Los MAT incluyen fenotipos M1 antitumorales y M2 protumorales. Los exosomas derivados de M2 pueden influir en múltiples funciones de las células tumorales, incluida la resistencia a los fármacos [65], proliferación [66] y metástasis [67]. Por lo tanto, bloquear los exosomas derivados de M2-TAM es un método racional para la terapia del cáncer. En el adenocarcinoma ductal pancreático, se ha informado que la hipoxia indujo una regulación positiva de miR-501a-3p en los exosomas M2-TAM y, tras la captación de estos exosomas, las células tumorales mostraron una proliferación, migración y

invasión y disminución de la apoptosis subyacente a la activación de la señalización de TGF- β [66]. Además de las células tumorales, los TAM M1 y M2 también pueden desempeñar funciones contrastantes en las células endoteliales. Los exosomas M2-TAM podrían mejorar la angiogénesis para apoyar la progresión tumoral [66,67]. Los exosomas derivados de los macrófagos THP-1 pueden suprimir la migración de células endoteliales a través de la internalización y degradación de la integrina $\beta 1$ a través de Rab11.-endosomas [68]. Además de los TAM, los exosomas derivados de los neutrófilos asociados a tumores (TAN) también se biosintetizan y liberan según las “necesidades” y su composición molecular se adapta para cumplir con las condiciones existentes. Los exosomas derivados de TAN activan la señalización oncogénica de las células tumorales a través de la transferencia de mieloperoxidasa y elastasa de neutrófilos [69].

A diferencia de las células APC, las células asesinas funcionales, las células T citotóxicas y las células NK, atacan directamente a las células tumorales a través de la citotoxicidad dependiente del contacto o la liberación de citocinas. Se ha demostrado que los exosomas de estas células logran la eliminación de tumores a través de modos de acción similares [70]. En los cánceres asociados al VEB, los exosomas derivados de V82-T podrían suprimir significativamente el crecimiento del tumor al inducir la expresión de CD4.-y CD8-Inmunidad antitumoral mediada por células T [71].

También hay dos tipos de células inmunosupresoras, a saber, las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y las células T reguladoras (Tregs), y ambas están involucradas en la progresión tumoral parcialmente a través de exosomas. Los exosomas derivados de MDSC pueden reclutar MDSC a los sitios tumorales a través del heterodímero exosomal S100A8/A9, que luego activa la vía NF- κ B. De manera similar a los exosomas derivados de MDSC que mejoran las funciones inmunosupresoras y refuerzan el desarrollo tumoral [72], los exosomas derivados de células Treg naturales pueden inhibir el CD8-Respuestas de células T e inmunidad antitumoral [73].

Exosomas derivados de células tumorales (TEX)

Los exosomas de diferentes modelos de cáncer recapitulan la especificidad orgánica de su célula de origen. Los exosomas derivados de células tumorales heredan las propiedades oncogénicas o protumorales y las transfieren a las células receptoras. Se ha demostrado que la fibronectina exosomal y la transglutaminasa tisular (tTG) son cruciales para la transformación oncogénica de las células normales [74]. Además, las células tumorales con alto potencial metastásico podrían mejorar la capacidad migratoria de aquellas con bajo potencial metastásico, por ejemplo, a través del miR92a-3p exosomal [75]. Además de intercambiar mensajes localmente, los exosomas también transfieren rasgos esenciales a órganos distantes.

Los TEX no solo transfieren moléculas a células normales/tumorales isogénicas, sino que también actúan sobre las células inmunes para distorsionar su polarización y maduración y formar un TME inmunosupresor. Los TEX cargados con el extremo N-terminal de HMGN1 (NIND) podrían activar las células dendríticas; estas células dendríticas pulsadas suprimieron significativamente el crecimiento tumoral a través de la elevación de CD8.-Células T y reducción de células Treg en múltiples tipos de cáncer, incluidos el carcinoma hepatocelular (CHC), el cáncer de páncreas y el cáncer de mama [7]. Exosomas con mayor expresión de fosfatidilserina [76], factor inhibidor de la migración [4] y miRNA183-5p [8] son capaces de convertir los fagocitos circundantes en TAM y aumentar la producción de citocinas inflamatorias. Además, los TEX no solo provocan efectos en las células inmunitarias circundantes, sino que también influyen en su reclutamiento y maduración.

Es importante destacar que la interacción tumor-estroma a través de los exosomas también implica la remodelación del TME. Los TEX afectan la diferenciación y proliferación de células del estroma tanto en sitios primarios como secundarios. Por ejemplo, los exosomas de las células tumorales en condiciones de hipoxia pueden aumentar la expresión de caveolina-1 (CAV1), que es responsable de la diferenciación similar a la CAF [77]. Además, los exosomas empaquetados con TGF- β podrían transformar fibroblastos normales en CAF mediante la regulación positiva de la expresión de fibronectina [78] o a través de la señalización de Erk1/2 y Akt [79]. Además, las células tumorales con propiedades de células madre y alto potencial metastásico muestran efectos más fuertes sobre los fibroblastos adyacentes y distantes. Se ha informado que CD44+ Las células de cáncer colorrectal pudieron secretar más exosomas que CD44- células sin afectar el contenido de miRNA. Estos TEX del cáncer

Las células madre podrían activar los fibroblastos y favorecer su proliferación. Por lo tanto, el número de exosomas podría ser importante en la activación de los fibroblastos en el contexto del cáncer colorrectal [80]. Funcionalmente, estos CAF polarizados por TEX podrían alterar aún más las células tumorales hacia propiedades más malignas en un ciclo de retroalimentación. Los TEX también contribuyen a la angiogénesis mediante el reclutamiento y la activación de células endoteliales [81]. En el carcinoma hepatocelular (CHC), los exosomas derivados de células metastásicas contenían niveles más altos de Nidogen 1 y factor del complemento H y promovían la progresión tumoral mediante el desarrollo de un comportamiento tumoral más agresivo y angiogénesis, así como la metástasis pulmonar a través de una mayor permeabilidad endotelial pulmonar y fibroblastos activados [82,83]. En conjunto, estos hallazgos subrayan la interacción estroma-tumor a través de los exosomas en la progresión tumoral.

USO POTENCIAL DE EXOSOMAS COMO BIOPSIA LÍQUIDA EN CÁNCERES

Tradicionalmente, las muestras de tejido se utilizan de forma rutinaria para proporcionar diagnóstico clínico, pronóstico y evaluación de cambios moleculares. Sin embargo, los tejidos tumorales obtenidos están sujetos a sesgo de muestreo debido a la heterogeneidad intratumoral. Las muestras de tejido también pueden ser difíciles de obtener debido a muchas razones. En comparación, ha surgido la biopsia líquida y puede superar las deficiencias de la biopsia de tejido tradicional [84–86]. Las biopsias líquidas no son invasivas, se pueden obtener en serie y pueden facilitar la detección temprana del cáncer. Mientras tanto, los exosomas son secretados por todos los tipos de células y existen en fluidos biológicos, particularmente en la sangre, lo que los convierte en biomarcadores potenciales para diagnosticar el cáncer y monitorear la respuesta al tratamiento. Los exosomas derivados del cáncer como biomarcadores para la detección temprana del cáncer son prometedores ya que los exosomas podrían revelar alteraciones genéticas o fenotípicas en las células cancerosas de origen [11,12,87].

Proteínas exosomales como posibles biomarcadores del cáncer Se ha informado que la secreción de exosomas aumenta en pacientes con cáncer; por lo tanto, los marcadores exosomales están surgiendo como objetivos atractivos para la detección del cáncer [88–90]. Para ello, se han realizado estudios que han analizado la relación entre la cantidad de exosomas plasmáticos y la carga tumoral [91–94]. Un estudio sobre pacientes con carcinoma escamocelular oral en estadio IV mostró que los niveles de exosomas CD63 positivos y caveolina 1 (CAV1) positivos estaban regulados positivamente en los pacientes y se asociaban con un peor pronóstico [95]. En el cáncer de próstata, se observaron niveles más altos de CD81 exosomal y antígeno prostático específico, lo que podría distinguir a los pacientes con cáncer de próstata de la hiperplasia prostática benigna y de los sujetos sanos [96]. Jakobsen et al. desarrollaron una matriz extracelular para evaluar el nivel de 37 proteínas relacionadas con el cáncer de pulmón en los exosomas. Se informó que el ensayo tenía una precisión del 75 % para distinguir a los pacientes con CPCNP de los individuos sanos, utilizando solo 10 μ L de muestra de plasma [97].

Se ha informado que las proteínas exosomales derivadas de tumores son importantes funcionalmente y pronósticamente en el desarrollo del cáncer y las respuestas inmunes [4,98,99]. Los análisis de espectrometría de masas se aplican principalmente para la identificación de diferentes proteínas en exosomas sanguíneos derivados de pacientes con cáncer y sujetos sanos. La investigación sobre las proteínas de superficie de los exosomas del adenocarcinoma ductal pancreático reveló múltiples candidatos a biomarcadores específicos (CLDN4, EPCAM, CD151, LGALS3BP, HIST2H2BE y HIST2H2BF) [100]. El glipicano 1 (GPC1) es uno de los marcadores de superficie más investigados de los exosomas derivados del cáncer de páncreas y de colon [11,101]. El nivel de GPC1-Se ha demostrado que los exosomas circulantes distinguen a los sujetos sanos y a los pacientes con enfermedad pancreática benigna de los pacientes con cáncer de páncreas en etapa temprana y avanzada. Los niveles de GPC1+Los exosomas están asociados con la carga tumoral y la supervivencia del paciente después de la cirugía, lo que permite la detección del cáncer de páncreas y posiblemente la respuesta a la terapia [11]. Hay estudios que sugieren que GPC1+Los exosomas en combinación con el CA19-9 sérico podrían servir como marcador diagnóstico para el cáncer de páncreas [102,103].

La evaluación de las fosfoproteínas en los exosomas fue de interés, ya que la fosforilación de proteínas es una maquinaria reguladora celular común en el control de las funciones proteicas [104]. Chen et al. identificaron más de 100 fosfoproteínas en exosomas plasmáticos que son significativamente más altos en pacientes con cáncer de mama en comparación con individuos sanos [105]. Este estudio indica que la detección de fosfoproteínas en exosomas puede facilitar la detección y el seguimiento del cáncer.

Recientemente, se desarrolló un sistema de purificación de EV basado en cócteles de anticuerpos multimarcadores para HCC, que puede allanar el camino para su detección temprana. En el estudio, se aplicaron anticuerpos EpCAM, ASGPR1 y CD147 conjugados con trans-cicloocteno en los cócteles para la purificación de exosomas de HCC [106]. Sin embargo, una limitación de este enfoque es que la preparación de estos cócteles de anticuerpos multimarcadores depende de un conocimiento sólido de los marcadores exosomales específicos del cáncer. Los estudios emergentes se han centrado en los marcadores proteicos circulantes pancancerosos, como EpCAM y el antígeno carcinoembrionario (CEA); se descubrió que ambas proteínas estaban altamente enriquecidas en exosomas derivados de adenomas y cánceres colorrectales [15, 107]. Además, CD24 y EGFR también se han caracterizado en exosomas derivados de pacientes con cáncer de ovario y se ha propuesto que sean biomarcadores potenciales para el cáncer de ovario [108]. En el cáncer de próstata, se informó que el antígeno específico de la membrana de la próstata, que se ha utilizado para detectar exosomas específicos de la próstata, aumenta en pacientes con cáncer de próstata [109, 110].

Para clasificar mejor las EV derivadas de tejido y plasma, incluidos los exosomas, Hoshin et al. compararon el perfil proteómico de las EV derivadas de tejido tumoral y plasma para identificar las firmas proteicas específicas del cáncer de las EV. Como resultado, descubrieron que las proteínas en las EV, como VCAN, TNC y THBS2, podían distinguir los tumores de los tejidos normales. Además, definieron un panel de proteínas específicas del tipo de tumor en las EV derivadas de tejido tumoral y plasma, que podrían ayudar a clasificar los tumores de origen primario desconocido. El estudio indica que las proteínas EV pueden servir como biomarcadores confiables para la detección del cáncer y el diagnóstico del tipo de cáncer [111].

Además del diagnóstico y pronóstico tempranos, las proteínas exosomales son candidatas atractivas para el tratamiento personalizado y el seguimiento de la enfermedad posterior al tratamiento. Recientemente, la evidencia emergente ha revelado que la PD-L1 exosomal contribuye a la inmunosupresión, que es un predictor potencial para la terapia anti-PD-1 en el melanoma y el CPCNP [19, 20, 112–114]. En contraste con la expresión heterogénea de PD-L1 en los tejidos tumorales y la naturaleza invasiva de la biopsia tumoral, el PD-L1 exosomal como biomarcador basado en la sangre es una opción atractiva.

Aunque el potencial de las proteínas exosomales como biomarcadores del cáncer es prometedor, la identificación y cuantificación de los exosomas en muestras clínicas sigue siendo un desafío. Como se mencionó anteriormente, Yoshioka et al. desarrollaron un método analítico que perfila los exosomas circulantes directamente de las muestras de sangre de pacientes con cáncer colorrectal sin un paso de purificación. Esta nueva técnica de biopsia líquida que detecta con sensibilidad los exosomas específicos del cáncer facilitará el diagnóstico del cáncer [44].

Los microARN exosomales como posibles biomarcadores del cáncer Como se han descrito niveles desregulados de miRNA en muchas neoplasias malignas humanas, y como los exosomas derivados de tumores reflejan la expresión de miRNA de las células tumorales originarias, se han evaluado diferentes miRNA de exosomas relacionados con tumores como biomarcadores en el plasma de pacientes con tumores, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

Se ha informado que el miR-21 elevado en los exosomas circulantes es un biomarcador potencial en varias neoplasias malignas, como el cáncer de hígado, gástrico, de mama, colorrectal, de ovario y de esófago, y el aumento del nivel de miR-21 exosomal derivado de la orina se ha asociado con el cáncer de vejiga y próstata [115–120]. Aquí, tomamos el cáncer de hígado como ejemplo. El miR-21 exosomal puede distinguir a los pacientes con carcinoma hepatocelular de los pacientes con hepatitis B crónica o cirrosis hepática.

Aunque ha habido resultados contradictorios [121, 122]. Además, se ha informado que se han encontrado muchos otros tipos de miRNA en exosomas derivados del suero de pacientes con CHC y se informó que algunos estaban asociados positivamente con la progresión del CHC y las bajas tasas de supervivencia [122, 123]. Por otra parte, se ha demostrado que algunos miRNA como el miR-638 están regulados a la baja en pacientes con CHC y se asocian negativamente con un comportamiento tumoral más agresivo con un estadio TNM avanzado, tamaño del tumor e invasión vascular [124–128]. La combinación de múltiples microARN puede mejorar el potencial diagnóstico y pronóstico de los microARN exosomales.

Además de su utilidad para el diagnóstico y pronóstico tempranos, también se ha evaluado la capacidad de los microARN exosomales para predecir la respuesta terapéutica y el resultado de los pacientes en una amplia variedad de neoplasias malignas. Se ha informado de que un nivel elevado de miR-146a-5p exosomal fue un potente predictor de la respuesta al cisplatino, mientras que un nivel elevado de miR-425-3p y miR-96 exosomal fue predictivo de la resistencia al cisplatino en el cáncer de pulmón [129–131]. Además, los altos niveles de miR-155 y miR-301 en los exosomas circulantes se correlacionaron con la respuesta completa de los pacientes con cáncer de mama a la terapia neoadyuvante [132]. En los exosomas séricos, se informó que la elevación de los niveles de miR-155, junto con miR-301 y miR-339-5p, predecía la resistencia a la gemcitabina en el adenocarcinoma ductal pancreático, la respuesta a la terapia neoadyuvante en el cáncer de mama y la radioterapia preoperatoria en el carcinoma escamocelular esofágico localmente avanzado, respectivamente [132–134]. Además, el miR-718 exosomal sérico se correlacionó negativamente con la tasa de recurrencia en pacientes con CHC [127]. El uso de los niveles de miRNA exosomal como diagnóstico molecular moderno es atractivo para el tratamiento personalizado individualizado y el seguimiento de la enfermedad posterior al tratamiento.

Aunque la utilidad de los microARN exosomales circulantes como marcadores de diagnóstico y pronóstico del cáncer está en constante evolución, la aplicación de las firmas de microARN exosomales en la sangre debe ser prudente. Aunque es muy valiosa, la detección de ARN exosomales en cánceres en etapa temprana sigue siendo un desafío, ya que esos ARN tienen niveles bajos de expresión. Con este fin, se ha informado de un método que utiliza biochips basados en nanopartículas que pueden capturar EV circulantes sin aislamiento. Ilumina los ARN encapsulados y amplifica las señales in situ en un solo paso, y esto debería ser ventajoso para la detección temprana del cáncer [135].

Otros componentes exosomales como posibles biomarcadores de cáncer

Nuevas evidencias han revelado que la expresión anormal de ARN largo no codificante (lncRNA) contribuye a la tumorigénesis y la metástasis, y los lncRNA se clasifican selectivamente en exosomas cancerosos [136]. Dado que la expresión de muchos lncRNA es específica de tejido [137], el análisis de lncRNA exosomal puede facilitar el diagnóstico del cáncer. Por ejemplo, el lncRNA-ATB se identificó como un marcador pronóstico en combinación con miR-21 en el carcinoma hepatocelular [138]. De manera similar, el lncRNA-UCA1 exosomal sérico y el HOTTIP son biomarcadores diagnósticos potenciales para el cáncer de vejiga y el cáncer gástrico, respectivamente [139, 140].

El ARN circular (circARN) es un nuevo miembro del ARN no codificante que se ha identificado en los exosomas [141]. Li et al. descubrieron que el ARN circular exosomal sérico era capaz de distinguir a los pacientes con cáncer de colon de los controles sanos [142]. También se caracterizó el ADN bicatenario (dsADN) en exosomas derivados de tumores; curiosamente, se descubrió que el dsADN exosomal representaba el genoma completo y reflejaba el estado mutacional de las células tumorales parentales [143, 144].

Cada vez hay más pruebas que respaldan que, a diferencia de las células no tumorigénicas, muchas células tumorales exponen fosfatidilserina en su superficie [145–147]. Con ese fin, Sharma et al. desarrollaron un sistema basado en ELISA que detecta cantidades de picogramos de fosfolípidos exosomales en el plasma como biomarcador de cáncer, que fue capaz de discriminar entre ratones con cáncer de mama y ratones de control normales [148]. Un estudio similar encontró que los pacientes con

El cáncer de ovario exhibió niveles mucho más altos de exosomas PS positivos en comparación con los controles sanos [149].

Para el tratamiento de pacientes con cáncer, la identificación de nuevos biomarcadores no invasivos que sirvan para orientar el diagnóstico temprano y el pronóstico de la enfermedad, apoyar la selección de tratamientos personalizados y monitorear la progresión terapéutica es una prioridad. La posibilidad de combinar proteínas, ARN y lípidos en exosomas podría aumentar potencialmente la precisión y la sensibilidad de los exosomas para el diagnóstico y el pronóstico del cáncer.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER RELACIONADO CON LOS EXOSOMAS

Al ser de doble capa, de tamaño nanométrico, libres de células y tener su naturaleza derivada del huésped, los exosomas pueden transportar cargas a células objetivo designadas con una biodistribución altamente específica y baja inmunogenicidad [150]. Como resultado, los tratamientos asociados a exosomas son potencialmente prometedores contra el cáncer. En general, se utilizaron tres enfoques relacionados con los exosomas: 1. reducción de exosomas derivados de tumores mediante inhibidores de exosomas, 2. administración de exosomas derivados de tipos de células específicos y 3. ingeniería de exosomas como vehículo para transportar agentes antineoplásicos a sitios objetivo selectivos.

Reducción de exosomas derivados de tumores mediante inhibidores de exosomas

Como se mencionó en secciones anteriores, se descubrió que los exosomas derivados de células cancerosas facilitan las diversas etapas de la metástasis del cáncer y promueven la resistencia a los medicamentos contra el cáncer. Por lo tanto, la eliminación de los exosomas derivados de células cancerosas tendría beneficios terapéuticos en pacientes con cáncer. Los inhibidores de exosomas establecidos actualmente están diseñados para dirigirse a las vías de biosíntesis o tráfico de exosomas. Los ejemplos de medicamentos que inhiben la biogénesis de exosomas incluyen el inhibidor de la síntesis de colesterol D-pantetina, el inhibidor de la esfingomielinasa neutra GW4869 y el inhibidor de Rab27A tipifarnib. Los inhibidores del tráfico de exosomas incluyen el inhibidor de Ras manumicina A, el inhibidor de la reorganización del citoesqueleto ROCK Y27632 y el inhibidor de la cisteína proteinasa calpeptina. Se han realizado estudios sobre los efectos anticancerígenos de algunos de los inhibidores de exosomas *in vitro* e *in vivo* [151,152]. Como ejemplo, se descubrió que los exosomas derivados del cáncer expresaban un alto nivel de PD-L1, lo que resultaba en el agotamiento de la actividad de las células T y la consiguiente resistencia tumoral contra los inhibidores de los puntos de control inmunitarios. Utilizando modelos de ratón, Wang et al. demostraron que la eliminación de los exosomas derivados del cáncer utilizando GW4869, junto con el inductor de ferroptosis, inhibía significativamente la inmunosupresión mediada por PD-L1 exosomal, restablecía la respuesta inmunitaria antitumoral y reducía la metástasis [153]. También se han probado otros compuestos inhibidores de exosomas, como los inhibidores de Rab27A [151,154]. Sin embargo, se ha descubierto que los inhibidores directos de exosomas antes mencionados son demasiado tóxicos para su uso clínico. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden inhibir indirectamente la secreción de exosomas. Se ha demostrado que perjudican la liberación de exosomas y, al mismo tiempo, promueven la retención de fármacos quimioterapéuticos dentro de las células tumorales [155]. Además de los IBP, la hemofiltración extracorpórea también podría utilizarse para eliminar los exosomas circulantes derivados de tumores. Se han realizado ensayos clínicos con la columna Prosorba, menos selectiva, que es un dispositivo de filtrado de plasma que captura complejos inmunes que contienen IgG, pero solo unos pocos pacientes demostraron tener beneficios clínicos. Se están desarrollando sistemas de filtración más avanzados con mayor afinidad específica por el objetivo, como la tecnología de plataforma de afinidad similar a la diálisis adaptativa, que parecen adecuados contra la metástasis del cáncer. Sin embargo, se requiere la optimización del régimen y pruebas de eficacia antes de la aplicación en el ámbito clínico [155].

Administración de exosomas derivados de tipos específicos de células Los exosomas derivados de células no tumorales pueden utilizarse como agentes terapéuticos contra los tumores. Se utilizaron células dendríticas (DC), células madre mesenquimales y muchas otras células para producir los exosomas, cada uno con funciones antitumorales únicas. Los exosomas derivados de DC no solo

expresan moléculas MHC presentadoras de antígenos tumorales, pero también son resistentes a la inmunosupresión mediada por tumores [156]. Se han desarrollado dos enfoques para mejorar aún más la función estimulante de los exosomas derivados de las células dendríticas. Las células dendríticas podrían estimularse con TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o IL-4, y los exosomas liberados expresarían varias proteínas de superficie inmunoestimulantes, como MHC y CD86 para estimular las células T [157]. Las DC también podrían tratarse con anticuerpos de proteínas de superficie específicas de DC acoplados a antígenos tumorales, y se ha demostrado que los exosomas derivados de DC tratados han aumentado significativamente la eficiencia de presentación de antígenos [156]. El antígeno específico del tumor presentado en los exosomas derivados de las células DC puede unirse directamente a los receptores de las células T o ser captado por las células receptoras, que luego presentan los antígenos en sus membranas, con o sin procesamiento [158]. Se han llevado a cabo muchos ensayos clínicos de fase I y II para probar la seguridad y eficacia de los exosomas derivados de células dendríticas estimuladas o de aquellos pulsados con antígenos asociados a tumores. Las administraciones de exosomas fueron bien toleradas, con pocos o ningún evento adverso de hepatotoxicidad de grado 2 y solo 1 caso de grado 3 informado. Curiosamente, se observó la activación de las funciones de las células NK después de la administración de exosomas en múltiples ensayos. En la mayoría de los ensayos, se demostró que las respuestas inmunitarias de los pacientes se potenciaban después del tratamiento con exosomas. Sin embargo, para evitar la tolerancia de las células T y mejorar la tasa de respuesta clínica, se requiere una mejor especificidad de la focalización de los exosomas o la combinación de tratamientos con exosomas con fármacos bloqueadores de puntos de control inmunitarios [150,156,159,160].

Además de las DC, las células madre mesenquimales, debido a sus efectos inmunomoduladores y su alta eficiencia en la producción de exosomas, también son opciones populares [161]. También se han realizado ensayos clínicos con exosomas derivados de células madre mesenquimales, y se demostró que son seguros y bien tolerados [160,162]. Los exosomas también pueden derivarse del líquido ascítico. En un ensayo clínico sobre cáncer colorrectal, se encontró que el uso de exosomas en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos como terapia complementaria elevaba el nivel y la función de los linfocitos T citotóxicos en los pacientes. Sin embargo, el efecto se redujo en aquellos que recibieron exosomas únicamente [163]. Como otro ejemplo, aunque la mayoría de las investigaciones coincidieron en el efecto inmunosupresor y promotor de metástasis de los exosomas derivados de TAM, se encontró que los exosomas aislados de TAM de tumores de adenocarcinoma de ratón promovieron la proliferación, activación y funciones de CD4-y CD8+

Células T *in vivo* [164]. Queda por investigar más si los exosomas derivados de TAM podrían estimular las células T antitumorales en el TME. Se necesitan exámenes más exhaustivos y ensayos clínicos para esos exosomas.

Los exosomas como posibles vehículos para fármacos

Recientemente, los exosomas parentales o exosomas modificados artificialmente utilizados como vehículo de administración de fármacos han resultado atractivos para los investigadores. Los fármacos quimioterapéuticos, o los ARN o proteínas dirigidos a tumores, se empaquetan dentro de los exosomas para lograr una biodistribución más efectiva. Los exosomas se sintetizan principalmente a partir de células dendríticas, células madre mesenquimales, macrófagos, leche bovina o incluso células cancerosas, ya que los exosomas liberados por esas células pueden presentar antígenos asociados a tumores, modular la respuesta inmunitaria, ser de alto rendimiento o ser biológicamente más estables o penetrantes [165]. Luego, los medicamentos de quimioterapia o los ARN se encapsulan en exosomas mediante mezcla, seguido de electroporación o sonicación [165–167]. También se desarrollaron otros métodos de ingeniería de membranas, como la hibridación de exosomas concentrados con liposomas modificados. Con este método, los exosomas hibridados mantuvieron sus características exosomales, obtuvieron una alta eficiencia de carga y liberación del fármaco y, al mismo tiempo, tuvieron un mayor rendimiento en comparación con la técnica de aislamiento de exosomas sola [22]. Se han realizado muchos estudios *in vitro*, *in vivo* e incluso clínicos sobre exosomas derivados de MSC y DC, mientras estaban cargados con anti-miRNA/miR-NA dirigidos al cáncer; se descubrió que esos exosomas eran eficaces para inhibir

el crecimiento del cáncer, la metástasis y la resistencia a los fármacos, así como inducir respuestas de células NK y T [160,161,168].

Uno de los beneficios cruciales propuestos para el uso de exosomas como vehículos de factores anticancerígenos es la especificidad de las células diana. Se descubrió que las células tumorales internalizan más exosomas que las células normales, y la internalización de exosomas es más eficiente que la de liposomas de tamaño similar; sin modificación adicional, los exosomas tienen una alta selectividad para empezar [161]. Además, las células parentales podrían modificarse para que los exosomas secretados pudieran expresar proteínas de superficie específicas y lograr una selectividad de objetivo aún mayor. Como ejemplo, Bellavia et al. [169] modificaron las células HEK293T para secretar exosomas que expresaban proteínas con el dominio de ligando IL3R, que unía IL3R a la membrana celular de la leucemia mieloide crónica (LMC). Dado que la resistencia a los fármacos de la LMC se adquiere habitualmente por sobreexpresión o mutación de la tirosina quinasa BCR-ABL, los exosomas que expresaban IL3R derivados de 293T se encapsularon con el inhibidor de BCR-ABL imatinib o ARNi de BCR-ABL, y se demostró que inhibían el crecimiento de la LMC y la resistencia a los fármacos in vivo. De manera similar, para revertir la resistencia potencial contra el 5-fluorouracilo en la terapia del cáncer colorrectal, Liang et al. [170] electroporaron tanto el 5-fluorouracilo como el inhibidor de miR-21 en exosomas modificados que expresaban Her2-LAMP2 derivados de 293T. Se demostró que tanto los exosomas que contienen miR como los que contienen 5-fluorouracilo se biodistribuirían principalmente en el tumor objetivo, suprimían el crecimiento del tumor y no tenían toxicidad renal o hepática significativa in vivo. Recientemente, se han realizado más estudios, en los que se han intentado diferentes enfoques que podrían mejorar con éxito la selectividad de los exosomas, expresando ligandos específicos del objetivo, anclando nanopartículas superparamagnéticas y más [150]. También se han llevado a cabo varios ensayos clínicos de fase II sobre agentes antineoplásicos cargados con exosomas para tratar el cáncer de páncreas metastásico o la ascitis maligna y el derrame pleural. Sin embargo, los resultados de esos ensayos aún no están disponibles [160].

En general, la terapia relacionada con exosomas podría ser beneficiosa en las terapias contra el cáncer, gracias a su baja inmunogenicidad, seguridad, localización preferida en el tumor y focalización eficaz en las células receptoras. Sin embargo, el uso de técnicas relacionadas con exosomas en las clínicas sigue siendo un desafío. Es difícil estandarizar la separación y producción de exosomas, ya que ningún método de aislamiento actual puede lograr alto rendimiento, alta recuperación y especificidad, ahorro de tiempo y bajo costo, todo al mismo tiempo, y, del mismo modo, los diferentes exosomas derivados de células tienen sus características y funciones únicas [160,165,171]. Además, incluso después de modificar el recubrimiento proteico exosomal para prolongar la vida media de los exosomas (por ejemplo, mediante PEGilación, expresión de CD55 y CD59 y recubrimiento de albúmina), las tasas de eliminación de los exosomas siguen siendo altas [165,172], y esto genera una mayor demanda de rendimientos elevados de exosomas. También existen otros desafíos, como las dificultades para desarrollar exosomas a partir de pacientes, la heterogeneidad de las enfermedades malignas, la complejidad de la TME y los efectos mixtos de los exosomas.

DISCUSIÓN

Actualmente, la biología de los exosomas se estudia en sistemas de cultivo celular y modelos de ratón; sin embargo, existe la necesidad de realizar experimentos para imitar condiciones fisiológicamente relevantes. Los exosomas aislados de sistemas de cultivo celular generalmente se obtienen de grandes cantidades de células fuera del rango fisiológico [120]. Se necesitan modelos animales relevantes que permitan estudiar la biogénesis, el tráfico y la entrada celular de los exosomas. Como mediadores de la comunicación intercelular, los exosomas están surgiendo como herramientas potenciales tanto para fines diagnósticos como terapéuticos. Numerosos estudios han identificado múltiples miRNA y proteínas exosomales que tienen el potencial de ser biomarcadores para el diagnóstico del cáncer, el pronóstico y la predicción de las respuestas a la terapia. Sin embargo, actualmente, debido a los diferentes métodos de aislamiento de exosomas, los datos de diferentes estudios no se pueden comparar, lo que dificulta la evaluación de su aplicabilidad clínica [119]. Por lo tanto, es necesario estandarizar los métodos y procedimientos de aislamiento y purificación, que deben ser simples y reproducibles. Además, dado que las células tumorales...

Los exosomas derivados solo representan una pequeña fracción de todos los exosomas en los fluidos corporales, por lo que se requiere la detección de exosomas con alta sensibilidad para el diagnóstico de cáncer basado en exosomas. Aunque se han desarrollado varios métodos para el aislamiento y la detección de exosomas [50,173], que son superiores a los métodos convencionales, las nuevas plataformas aún enfrentan los desafíos de un rendimiento limitado, una baja especificidad y sensibilidad, y una alta heterogeneidad de diferentes subconjuntos de exosomas. La detección e identificación de un solo exosoma debería mejorar nuestra comprensión de los exosomas derivados de diferentes orígenes, incluido el perfil molecular único de los exosomas cancerosos. Todas estas técnicas promoverían el desarrollo y la reproducibilidad del diagnóstico y las terapias del cáncer relacionados con los exosomas. Por otro lado, la mejora en la tecnología para la detección de exosomas en un solo paso sin aislamiento haría avanzar mucho el descubrimiento de biomarcadores de exosomas [44,135].

En el caso de los exosomas cargados con moléculas terapéuticas, como miRNA específicos, siRNA y proteínas recombinantes, así como fármacos sintéticos de moléculas pequeñas, pueden conferir una biodisponibilidad óptima y un rechazo inmunológico mínimo. Sin embargo, la complicada composición y actividad funcional de los exosomas naturales puede limitar sus aplicaciones clínicas. También se necesita con urgencia la estandarización de la carga de exosomas. Una alternativa prometedora es desarrollar nanopartículas artificiales o liposomas que puedan imitar las características de los exosomas naturales. Aunque se enfrentan a desafíos similares a los de los exosomas naturales, el desarrollo de exosomas artificiales tendrá ventajas comerciales, como un mayor rendimiento, un control de calidad más fácil, más reproducibilidad y una productividad a mayor escala. Es importante destacar que es necesario aclarar los componentes críticos de los exosomas para la administración terapéutica y que es necesario estandarizar las estrategias para obtener exosomas artificiales. Actualmente, los exosomas naturales se estudian solo en ensayos clínicos preliminares, mientras que los exosomas artificiales aún no se han traducido a aplicaciones clínicas [174]. El desarrollo de la administración de fármacos relacionada con los exosomas necesita la contribución de un esfuerzo multidisciplinario.

En resumen, los exosomas derivados de células tumorales, estromales e inmunitarias contribuyen a las múltiples etapas de la progresión del cáncer, así como a la resistencia a la terapia. Dado que los contenidos específicos de los exosomas se originan en sus células de origen, esta propiedad permite que los exosomas funcionen como valiosos biomarcadores de diagnóstico y pronóstico. Además, las aplicaciones de los exosomas como dianas terapéuticas directas o vehículos diseñados para fármacos pueden abrir nuevas vías para la terapia. Una mejor comprensión de la biología de los exosomas sin duda ayudará a allanar el camino hacia las aplicaciones clínicas basadas en exosomas.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

El intercambio de datos no es aplicable a este artículo ya que no se generaron ni analizaron conjuntos de datos durante el estudio actual.

REFERENCIAS

1. van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Arrojando luz sobre la biología celular de las vesículas extracelulares. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19:213–28.
2. Zhang Z, Li X, Sun W, Yue S, Yang J, Li J, et al. La pérdida de miR-320a exosomal de fibroblastos asociados al cáncer contribuye a la proliferación y metástasis del carcinoma hepatocelular (HCC). *Cancer Lett.* 2017;397:33–42.
3. Oszvald A, Szvicssek Z, Sandor GO, Kelemen A, Soos AA, Paloczi K, et al. Las vesículas extracelulares transmiten la actividad del factor de crecimiento epitelial en el nicho de células madre intestinales. *Células madre.* 2020;38:291–300.
4. Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, et al. Los exosomas del cáncer de páncreas inician la formación de un nicho premetastásico en el hígado. *Nat Cell Biol.* 2015;17:816–26.
5. Miyazoe Y, Miura S, Miyaaki H, Kanda Y, Nakashiki S, Sasaki R, et al. Las vesículas extracelulares de las células estrelladas hepáticas senescentes promueven la viabilidad celular de las células del hepatoma al aumentar la secreción de EGF de las células THP-1 diferenciadas. *Biomed Rep.* 2020;12:163–70.
6. Vallabhaneni KC, Hassler MY, Abraham A, Whitt J, Mo YY, Atfi A, et al. Las células madre/estromales mesenquimales bajo estrés aumentan la migración del osteosarcoma y la resistencia a la apoptosis a través de la comunicación mediada por vesículas extracelulares. *PLoS One.* 2016;11:e0166027.

7. Zuo B, Qi H, Lu Z, Chen L, Sun B, Yang R, et al. Los exosomas pintados con alarma generan inmunidad antitumoral persistente en tumores grandes establecidos en ratones. *Nat Commun.* 2020;11:1790.
8. Guo J, Duan Z, Zhang C, Wang W, He H, Liu Y, et al. Los exosomas derivados de células de cáncer de mama 4T1 de ratón inducen la producción de citocinas proinflamatorias en macrófagos a través de miR-183. *J Immunol.* 2020;205:2916–25.
9. Viaud S, Terme M, Flament C, Taieb J, Andre F, Novault S, et al. Los exosomas derivados de células dendríticas promueven la activación y proliferación de células asesinas naturales: un papel para los ligandos NKG2D y IL-15 α . *PLoS One.* 2009;4:e4942.
10. Munich S, Sobo-Vujanovic A, Buchser WJ, Beer-Stolz D, Vujanovic NL. Los exosomas de células dendríticas matan directamente las células tumorales y activan las células asesinas naturales a través de ligandos de la superfamilia TNF. *Oncoimmunology.* 2012;1:1074–83.
11. Melo SA, Luecke LB, Kahler C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, et al. El glicano-1 identifica exosomas cancerosos y detecta cáncer de páncreas en etapa temprana. *Nature.* 2015;523:177–82.
12. Sun Z, Shi K, Yang S, Liu J, Zhou Q, Wang G, et al. Efecto del miRNA exosomal en la biología del cáncer y las aplicaciones clínicas. *Mol Cancer.* 2018;17:147.
13. Jakobsen KR, Paulsen BS, Baek R, Varming K, Sorensen BS, Jorgensen MM. Proteínas exosomales como posibles marcadores diagnósticos en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado. *J Extracell Vesicles.* 2015;4:26659.
14. Rodríguez Zorrilla S, Perez-Sayans M, Fais S, Logozzi M, Gallas Torreira M, Garcia et al. Un estudio clínico piloto sobre la relevancia pronóstica de los niveles de exosomas plasmáticos en pacientes con carcinoma de células escamosas oral. *Cancers (Basel)* 2019;11:E429.
15. Dai S, Wan T, Wang B, Zhou X, Xiu F, Chen T, et al. Inducción más eficiente de la respuesta de CTL específica del antígeno carcinoembrionario (CEA) y restringida por HLA-A*0201 mediante inmunización con exosomas preparados a partir de células tumorales CEApósitivas sometidas a estrés térmico. *Clin Cancer Res.* 2005;11:7554–63.
16. Chen ZX, Liang QX, Zeng H, Zhao Q, Guo ZD, Zhong RH, et al. CA125 exosomal como un biomarcador prometedor para el diagnóstico de cáncer de ovario. *J Cancer.* 2020;11:6445–53.
17. Sun N, Lee YT, Zhang RY, Kao R, Teng PC, Yang Y, et al. Purificación de vesículas extracelulares específicas de HCC en nanosustratos para la detección temprana de HCC mediante puntuación digital. *Nat Commun.* 2020;11:4489.
18. Im H, Shao HL, Park YI, Peterson VM, Castro CM, Weissleder R, et al. Detección sin etiquetas y elaboración de perfiles moleculares de exosomas con un sensor nanoplasmonico. *Biotechnology Natural.* 2014;32:490–U219.
19. Tume PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. El bloqueo de PD-1 induce respuestas inhibiendo la resistencia inmunitaria adaptativa. *Nature.* 2014;515:568–71.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas PD-L1-positivo. *N. Engl J Med.* 2016;375:1823–33.
21. Pitt JM, Charrier M, Viaud S, Andre F, Besse B, Chaput N, et al. Exosomas derivados de células dendríticas como inmunoterapias en la lucha contra el cáncer. *J Immunol.* 2014;193:1006–11.
22. Rayamajhi S, Nguyen TDT, Marasini R, Aryal S. Vesículas híbridas exosomiméticas derivadas de macrófagos para la administración de fármacos dirigidos a tumores. *Acta Biomater.* 2019;94:482–94.
23. Bellavia D, Raimondo S, Calabrese G, Forte S, Cristaldi M, Patinella A, et al. Los exosomas dirigidos al receptor de interleucina 3 inhiben el crecimiento celular de la leucemia mieloides crónica in vitro e in vivo. *Theranostics.* 2017;7:1333–45.
24. Colombo M, Moita C, van Niel G, Kowal J, Vigneron J, Benaroch P, et al. El análisis de las funciones de ESCRT en la biogénesis, composición y secreción de exosomas resalta la heterogeneidad de las vesículas extracelulares. *Ciencia de células J.* 2013;126:5553–65.
25. Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, Rajendran L, Wenzel D, Wieland F, et al. La ceramida desencadena la gemación de vesículas de exosomas en endosomas multivesiculares. *Science.* 2008;319:1244–7.
26. Kajimoto T, Okada T, Miya S, Zhang L, Nakamura SI. La activación continua de los receptores de esfingosina 1-fosfato media la maduración de los endosomas multivesiculares exosomales. *Nat Commun.* 2013;4:2712.
27. Buschow SI, Nolte-t Hoen EN, Niel GV, Pols MS, Broeke TT, Lauwen M, et al. El MHC II en células dendríticas se dirige a los lisosomas o a los exosomas inducidos por células T a través de vías corporales multivesiculares distintas. *Traffic.* 2009;10:1528–42.
28. Baietti MF, Zhang Z, Mortier E, Melchior A, Degeest G, Geeraerts A, et al. Syndecan-syntenin-ALIX regula la biogénesis de los exosomas. *Biol celular natural.* 2012;14:677–85.
29. Song P, Trajkovic K, Tsunemi T, Krainc D. Parkin modula la organización endosómica y la función de la vía endolisosomal. *J Neurosci.* 2016;36:2425–37.
30. Hessvik NP, Llorente A. Conocimiento actual sobre la biogénesis y liberación de exosomas. *Cell Mol life Sci: CMLS.* 2017;75:193–208.
31. Langemeyer L, Fröhlich F, Ungermann C. Función de la GTPasa Rab en la biogénesis de endosomas y lisosomas. *Trends Cell Biol.* 2018;28:957–70.
32. Sancho-Albero M, Navascués N, Mendoza G, Sebastián V, Arruebo M, Martín-Duque P, et al. El origen del exosoma determina el objetivo celular y la transferencia de Nanopartículas terapéuticas dirigidas a células diana. *J Nanobiotechnology.* 2019;17:16.
33. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Mark MT, et al. Las integrinas de los exosomas tumorales determinan la metástasis organotrópica. *Nature.* 2015;527:329–35.
34. Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, Baruteau J. El viaje de los exosomas: desde la biogénesis hasta la captación y la señalización intracelular. *Cell Commun Signal.* 2021;19:47.
35. Smith SA, Selby LI, Johnston APR, Such GK. El escape endosómico de nanopartículas: hacia una administración celular más eficiente. *Bioconjugate Chem.* 2019;30:263–72.
36. Witwer KW, Buzas EI, Bemis LT, Bora A, Lasser C, Lotvall J, et al. Estandarización de los métodos de recolección, aislamiento y análisis de muestras en la investigación de vesículas extracelulares. *J. Extracell. Vesicles* 2013;27:2.
37. Sharma P, Ludwig S, Muller L, Hong CS, Kirkwood JM, Ferrone S, et al. Aislamiento basado en inmunofluorescencia de exosomas derivados de células de melanoma a partir del plasma de pacientes con melanoma. *J Extracell Vesicles.* 2018;7:1435138.
38. Lobb RJ, Becker M, Wen SW, Wong CS, Wiegman AP, Leimgruber A, et al. Protocolo optimizado de aislamiento de exosomas para sobrenadante de cultivo celular y plasma humano. *J Extracell Vesicles.* 2015;4:27031.
39. Zhang XG, Borg EGF, Liaci AM, Vos HR, Stoorvogel W. Un nuevo protocolo de tres pasos para aislar vesículas extracelulares del plasma o del medio de cultivo celular con alto rendimiento y pureza. *J Extracell Vesicles* 2020;9:1791450.
40. Di H, Mi Z, Sun Y, Liu X, Liu X, Li A, et al. Perfiles sensibles asistidos por nanosomas de proteínas exosomales para diagnóstico rápido de cáncer. *Theranostics.* 2020;10:9303–14.
41. Wei P, Wu F, Kang B, Sun X, Heslia F, Pachot A, et al. Vesículas extracelulares plasmáticas detectadas mediante tecnología de matriz de molécula única como biopsia líquida para el cáncer colorrectal. *J Extracell Vesicles.* 2020;9:1809765.
42. Jeong S, Park J, Pathania D, Castro CM, Weissleder R, Lee H. Sensor magnetoelectroquímico integrado para análisis de exosomas. *ACS Nano.* 2016;10:1802–9.
43. Cao Y, Wang Y, Yu X, Jiang X, Li G, Zhao J. Identificación de exosomas positivos para el ligando 1 de muerte programada en el cáncer de mama basándose en estructuras metalorgánicas sensibles a la amplificación del ADN. *Biosens Bioelectron.* 2020;166:112452.
44. Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, et al. Biopsia líquida ultrasensible de vesículas extracelulares circulantes mediante ExoScreen. *Comuna Nacional.* 2014;5:3591.
45. Tian Y, Gong M, Hu Y, Liu H, Zhang W, Zhang M, et al. Evaluación de la calidad y eficiencia de seis métodos de aislamiento de vesículas extracelulares mediante citometría de flujo nano. *J Extracell Vesicles.* 2020;9:1697028.
46. Liu H, Yuan W, Pang Q, Xue C, Yan X. El análisis de partículas individuales del líquido lagrimal revela una abundante presencia de vesículas extracelulares que exponen el factor tisular y tienen una fuerte actividad de coagulación. *Talanta.* 2022;239:123089.
47. Olmedillas-López S, García-Arranz M, García-Olmo D. Aplicaciones actuales y emergentes de la PCR digital de gotas en oncología. *Mol Diagn Ther.* 2017;21:493–510.
48. Xue T, Liang W, Li Y, Sun Y, Xiang Y, Zhang Y, et al. Detección ultrasensible de miARN con un sensor de resonancia de plasmón superficial basado en antimoneno. *Comuna Nacional.* 2019;10:28.
49. Zhao J, Liu C, Li Y, Ma Y, Deng J, Li L. Detección termoforética de microARN exosomales mediante nanoflares. *J Am Chem Soc.* 2020;142:4996–5001.
50. Yu D, Li Y, Wang M, Gu J, Xu W, Cai H, et al. Los exosomas como una nueva frontera en la biopsia líquida del cáncer. *Mol Cancer.* 2022;21:56.
51. Li J, Liu X, Zhang S, Zhou J, Zhang F, Sun B, et al. El factor de crecimiento endotelial vascular unido a vesículas extracelulares pequeñas secretado por fibroblastos asociados a carcinoma promueve la angiogénesis de una manera resistente a bevacizumab. *Cancer Lett.* 2020;492:71–83.
52. Zhang X, Wang Y, Wang X, Zou B, Mei J, Peng X, et al. El microARN-10a-5p encapsulado en vesículas extracelulares que se desprende de fibroblastos asociados al cáncer facilita la angiogénesis y la tumorigenicidad de las células del carcinoma de células escamosas cervicales a través de la vía de señalización Hedgehog. *Cancer Gene Ther.* 2021;28:529–42.
53. Lacy SH, Woeller CF, Thatcher TH, Pollock SJ, Small EM, Sime PJ, et al. Los fibroblastos pulmonares humanos activados producen vesículas extracelulares con prostaglandinas antifibróticas. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60:269–78.
54. Gao J, Wei B, de Assuncao TM, Liu Z, Hu X, Ibrahim S, et al. La autofagia de células estrelladas hepáticas inhibe la liberación de vesículas extracelulares para atenuar la fibrosis hepática. *J Hepatol.* 2020;73:1144–54.
55. Szvicssek Z, Oszvald A, Szabo L, Sandor GO, Kelemen A, Soos AA, et al. La liberación de vesículas extracelulares de los organoides intestinales está modulada por la mutación de Apc y otros factores de progresión del cáncer colorrectal. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:2463–76.
56. Zhang L, Zhan SY, Yao J, Lowery FJ, Zhang QL, Huang WC, et al. La pérdida de PTEN inducida por el microambiente por microARN exosomal favorece el crecimiento de metástasis cerebral. *Nature.* 2015;527:100–4.
57. Wei F, Wang A, Wang Q, Han W, Rong R, Wang L, et al. Las vesículas extracelulares derivadas de células endoteliales plasmáticas promueven la cicatrización de heridas en la diabetes a través de YAP y la vía PI3K/Akt/mTOR. *Aging (Albany NY).* 2020;12:12002–18.

58. Wang R, Ding Q, Yaqoob U, de Assuncao TM, Verma VK, Hirsova P, et al. La adherencia e internalización de exosomas por células estrelladas hepáticas desencadena la migración dependiente de esfingosina 1-fosfato. *J Biol Chem*. 2015;290:30684–96.
59. Segura E, Amigorena S, Thery C. Las células dendríticas maduras secretan exosomas con una fuerte capacidad para inducir respuestas inmunitarias efectoras específicas de antígeno. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35:89–93.
60. Thery C, Duban L, Segura E, Veron P, Lantz O, Amigorena S. Activación indirecta de células T CD4+ vírgenes por exosomas derivados de células dendríticas. *Nat Immunol*. 2002;3:1156–62.
61. Tkach M, Kowal J, Zucchetti AE, Enserink L, Jouve M, Lankar D, et al. Diferencias cualitativas en la activación de células T por subtipos de vesículas extracelulares derivadas de células dendríticas. *EMBO J*. 2017;36:3012–28.
62. Qazi KR, Gehrmann U, Domange Jordo E, Karlsson MC, Gabriellsson S. Los exosomas cargados con antígeno por sí solos inducen memoria de tipo Th1 a través de un mecanismo dependiente de células B. *Blood*. 2009;113:2673–83.
63. Schierer S, Ostalecki C, Zinser E, Lamprecht R, Plosnita B, Stich L, et al. Las vesículas extracelulares de las células dendríticas (CD) maduras diferencian a los monocitos en CD inmaturas. *Life Sci Alliance*. 2018;1:e201800093.
64. Morse MA, Garst J, Osada T, Khan S, Hobeika A, Clay TM, et al. Un estudio de fase I de inmunoterapia con dexosomas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. *J Transl Med*. 2005;3:9.
65. Zhu X, Shen H, Yin X, Yang M, Wei H, Chen Q, et al. Los exosomas derivados de macrófagos entregan miR-223 a las células epiteliales del cáncer de ovario para generar un fenotipo quimiorresistente. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:81.
66. Yin Z, Ma T, Huang B, Lin L, Zhou Y, Yan J, et al. El microARN-501-3p exosomal derivado de macrófagos promueve la progresión del adenocarcinoma ductal pancreático a través de la vía de señalización de TGF-beta mediada por TGFBR3. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:310.
67. Yu X, Zhang Q, Zhang X, Han Q, Li H, Mao Y, et al. Los exosomas de macrófagos expuestos a células de cáncer de mama apoptóticas promueven la proliferación y metástasis del cáncer de mama. *J Cancer*. 2019;10:2892–906.
68. Lee HD, Kim YH, Kim DS. Los exosomas derivados de macrófagos humanos suprimen la migración de células endoteliales al controlar el tráfico de integrinas. *Eur J Immunol*. 2014;44:1156–69.
69. Rubenich DS, Omizzollo N, Szczepanski MJ, Reichert TE, Whiteside TL, Ludwig N, et al. Comunicación cruzada bidireccional mediada por vesículas extracelulares pequeñas entre neutrófilos y células tumorales. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;61:16–26.
70. Yoon SR, Kim TD, Choi I. Comprensión de los mecanismos moleculares en la terapia con células asesinas naturales. *Exp Mol Med*. 2015;47:e141.
71. Wang X, Xiang Z, Liu Y, Huang C, Pei Y, Wang X, et al. Los exosomas derivados de células Vdelta2+ controlan los tumores asociados al virus de Epstein-Barr e inducen inmunidad antitumoral de las células T. *Sci Transl Med*. 2020;12:eaaz3426.
72. Fenselau C, Ostrand-Rosenberg S. Carga molecular en células supresoras derivadas de mieloides y sus exosomas. *Cell Immunol*. 2021;359:104258.
73. Xie Y, Zhang X, Zhao T, Li W, Xiang J. Exosomas secretados por células T reguladoras CD8(+)/25(+) naturales capaces de suprimir la inmunidad mediada por linfocitos T citotóxicos contra el melanoma B16. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438:152–5.
74. Antonyak MA, Li B, Boroughs LK, Johnson JL, Druso JE, Bryant KL, et al. Las microvesículas derivadas de células cancerosas inducen la transformación mediante la transferencia de transglutaminasa tisular y fibronectina a las células receptoras. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:4852–7.
75. Yang B, Feng X, Liu H, Tong R, Wu J, Li C, et al. El miR92a-3p exosomal derivado de células cancerosas de alta metástasis promueve la transición epitelial-mesenquimal y la metástasis de células cancerosas de baja metástasis al regular la vía PTEN/Akt en el carcinoma hepatocelular. *Oncogene*. 2020;39:6529–43.
76. Ito M, Kudo K, Higuchi H, Otsuka H, Tanaka M, Fukunishi N, et al. Caracterización proteómica y fosfolipídica de vesículas extracelulares que inducen microambiente tumoral en linfomas asociados al virus de Epstein-Barr. *FASEB J*. 2021;35:e21505.
77. Zhu G, Cao B, Liang X, Li L, Hao Y, Meng W, et al. Pequeñas vesículas extracelulares que contienen miR-192/215 median el desarrollo de fibroblastos asociados al cáncer inducido por hipoxia en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *Cancer Lett*. 2021;506:11–22.
78. Huang Q, Hsueh CY, Shen YJ, Guo Y, Huang JM, Zhang YF, et al. El TGFbeta1 empaquetado en vesículas extracelulares pequeñas promueve la reprogramación de fibroblastos normales en fibroblastos asociados al cáncer mediante la regulación de la fibronectina en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *Cancer Lett*. 2021;517:1–13.
79. Overmiller AM, Pierluissi JA, Wermuth PJ, Sauma S, Martinez-Outschoorn U, Tuluc M, et al. La desmogleina 2 modula la liberación de vesículas extracelulares de los queratinocitos del carcinoma de células escamosas. *FASEB J*. 2017;31:3412–24.
80. Kelemen A, Carmi I, Seress I, Lorincz P, Tolgyes T, Dede K, et al. La intensidad de expresión de CD44 marca subpoblaciones de células de cáncer colorrectal con diferente capacidad de liberación de vesículas extracelulares. *Int J Mol Sci*. 2022;23:2180.
81. Lawson J, Dickman C, Towle R, Jabalee J, Javer A, Garnis C. La secreción vesicular extracelular de miR-142-3p de células de adenocarcinoma de pulmón induce tumores. Promover cambios en el estroma a través de la comunicación célula-célula. *Mol Carcinog*. 2019;58:376–87.
82. Mao X, Tey SK, Yeung CLS, Kwong EML, Fung YME, Chung CYS, et al. Las vesículas extracelulares enriquecidas con Nidogen 1 facilitan la metástasis extrahepática del cáncer de hígado al activar los fibroblastos pulmonares para secretar el receptor 1 del factor de necrosis tumoral. *Adv Sci (Weinh)*. 2020;7:2002157.
83. Mao X, Zhou L, Tey SK, Ma APY, Yeung CLS, Ng TH, et al. El factor de complemento H derivado de vesículas extracelulares tumorales promueve la tumorigénesis y la metástasis al inhibir la citotoxicidad dependiente del complemento de las células tumorales. *J Extracell Vesicles*. 2020;10:e12031.
84. Diaz LA Jr, Bardelli A. Biopsias líquidas: genotipificación del ADN tumoral circulante. *J Clin Oncol*. 2014;32:579–86.
85. Alix-Panabières C, Pantel K. Aplicaciones clínicas de células tumorales circulantes y ADN tumoral circulante como biopsia líquida. *Cancer Disco*. 2016;6:479–91.
86. Alix-Panabières C, Pantel K. Biopsia líquida: del descubrimiento a la aplicación clínica. *Cancer Disco*. 2021;11:858–73.
87. Tang MK, Wong AS. Exosomas: biomarcadores emergentes y objetivos para el cáncer de ovario. *Cancer Lett*. 2015;367:26–33.
88. Shah R, Patel T, Freedman JE. Vesículas extracelulares circulantes en enfermedades humanas. *N Engl J Med*. 2018;379:958–66.
89. Caivano A, Laurenzana I, De Luca L, La Rocca F, Simeon V, Trino S, et al. Se liberan altos niveles séricos de vesículas extracelulares que expresan marcadores relacionados con la malignidad en pacientes con diversos tipos de trastornos neoplásicos hematológicos. *Tumour Biol*. 2015;36:9739–52.
90. Cappello F, Logozzi M, Campanella C, Bavisotto CC, Marcilla A, Properzi F, et al. Niveles de exosomas en fluidos corporales humanos: ¿Un marcador tumoral por sí solo? *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:93–98.
91. Theodoraki MN, Yerneni S, Gooding WE, Ohr J, Clump DA, Bauman JE, et al. Los exosomas circulantes miden las respuestas a la terapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con cetuximab, ipilimumab y radioterapia de intensidad modulada (IMRT). *Oncoimmunology*. 2019;8:1593805.
92. Osti D, Del Bene M, Rappa G, Santos M, Matafora V, Richichi C, et al. Importancia clínica de las vesículas extracelulares en el plasma de pacientes con glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25:266–76.
93. Logozzi M, Spugnini E, Mizzoni D, Di Raimo R, Fais S. Acidez extracelular y aumento de la liberación de exosomas como fenotipos clave de tumores malignos. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38:93–101.
94. Giampieri R, Piva F, Occhipinti G, Bittoni A, Righetti A, Pagliaretta S, et al. Impacto clínico de la expresión de proteínas de diferentes exosomas en pacientes con carcinoma ductal pancreático tratados con quimioterapia paliativa de primera línea estándar. *PLoS One*. 2019;14:e0215990.
95. Rodríguez Zorrilla S, Pérez-Sayans M. Un estudio clínico piloto sobre la relevancia pronóstica de los niveles de exosomas plasmáticos en pacientes con carcinoma de células escamosas oral. *Cancers (Basel)*. 2019;11:429.
96. Logozzi M, Angelini DF. Los niveles plasmáticos aumentados de exosomas que expresan PSA distinguen a los pacientes con cáncer de próstata de los pacientes con hiperplasia prostática benigna: un estudio prospectivo. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1449.
97. Jakobsen KR, Paulsen BS, Bæk R, Varming K, Sorensen BS, Jørgensen MM. Proteínas exosomales como posibles marcadores de diagnóstico en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas avanzado. *J Vesículas extracelulares*. 2015;4:26659.
98. Peinado H, Aleckovic M, Lavotshkin S, Matei I, Costa-Silva B, Moreno-Bueno G, et al. Los exosomas de melanoma educan a las células progenitoras de la médula ósea hacia un fenotipo prometastático a través de MET. *Nat Med*. 2012;18:883–91.
99. Li W, Li C, Zhou T, Liu X, Liu X, Li X, et al. Función de las proteínas exosomales en el diagnóstico del cáncer. *Mol Cancer*. 2017;16:145.
100. Castillo J, Bernard V, San Lucas FA, Allenson K, Capello M, Kim DU, et al. El perfil de la superficie permite aislar la carga exosomal específica del cáncer en biopsias líquidas de pacientes con cáncer de páncreas. *Ann Oncol*. 2018;29:223–9.
101. Li J, Chen Y, Guo X, Zhou L, Jia Z, Peng Z, et al. El exosoma GPC1 y sus microARN reguladores son marcadores específicos para la detección y la terapia dirigida del cáncer colorrectal. *J Cell Mol Med*. 2017;21:838–47.
102. Buscail E, Chauvet A, Quincy P, Degrandi O, Buscail C, Lamrissi I, et al. Los exosomas CD63-GPC1 positivos acoplados con CA19-9 ofrecen un buen potencial diagnóstico para el adenocarcinoma ductal pancreático resecable. *Transl Oncol*. 2019;12:1395–403.
103. Xiao D, Dong Z, Zhen L, Xia G, Huang X, Wang T, et al. Combinación de GPC1 exosomal, CD82 y CA19-9 sérico como objetivos multiplex: un panel de detección específico, sensible y reproducible para el diagnóstico del cáncer de páncreas. *Mol Cancer Res*. 2020;18:300–10.
104. Hunter T. Señalización: 2000 y más allá. *Cell*. 2000;100:113–27.
105. Chen JH, Xue L, Hsu CC, Paez JS, Pan L, Andaluz H, et al. Fosfoproteínas en vesículas extracelulares como marcadores candidatos para el cáncer de mama. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:3175–80.
106. Sun N, Lee YT. Purificación de vesículas extracelulares específicas de HCC en nanosustratos para la detección temprana de HCC mediante puntuación digital. *Nat Commun*. 2020;11:4489.

107. Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Se liberan dos poblaciones distintas de exosomas a partir de organoides derivados de células de carcinoma de colon LIM1863. *Mol Cell Proteom*. 2013;12:587–98.
108. Im H, Shao H, Park YI, Peterson VM, Castro CM, Weissleder R, et al. Detección sin etiquetas y perfil molecular de exosomas con un sensor nanoplasmonico. *Biotechnologia Natural*. 2014;32:490–5.
109. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, et al. Expresión de la proteína del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) en tejidos normales y neoplásicos y su sensibilidad y especificidad en el adenocarcinoma de próstata: un estudio inmunohistoquímico utilizando la técnica de microarray de tejido tumoral múltiple. *Histopatología*. 2007;50:472–83.
110. Liu T, Mendes DE, Berkman CE. El antígeno de membrana específico de la próstata funcional se enriquece en exosomas de células de cáncer de próstata. *Int J Oncol*. 2014;44:918–22.
111. Hoshino A, Kim HS, Bojmar L, Gyan KE, Cioffi M, Hernandez J, et al. Biomarcadores de vesículas y partículas extracelulares definen múltiples cánceres humanos. *Cell*. 2020;182:1044–61.e1018.
112. Chen G, Huang AC, Zhang W, Zhang G, Wu M, Xu W, et al. La PD-L1 exosomal contribuye a la inmunosupresión y está asociada con la respuesta anti-PD-1. *Nature*. 2018;560:382–6.
113. Del ReM, Marconcini R, Pasquini G, Rofi E, Vivaldi C, Bloise F, et al. La expresión de ARNm de PD-L1 en exosomas derivados del plasma está asociada con la respuesta a anticuerpos anti-PD-1 en melanoma y CPCNP. *Br J Cancer*. 2018;118:820–4.
114. Patel SP, Kurzrock R. Expresión de PD-L1 como biomarcador predictivo en inmunoterapia contra el cáncer. *Mol Cancer Ther*. 2015;14:847–56.
115. Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, et al. MicroARN-21 circulante como nuevo biomarcador del carcinoma hepatocelular. *J Hepatol*. 2012;56:167–75.
116. Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, et al. MicroARN circulantes en el plasma de pacientes con cánceres gástricos. *Br J Cancer*. 2010;102:1174–9.
117. Afonso MB, Rodrigues PM, Simão AL, Castro RE. MicroARN circulantes como posibles biomarcadores en la enfermedad del hígado graso no alcohólico y el carcinoma hepatocelular. *J Clin Med*. 2016;5:E30.
118. Liu W, Chen S, Liu B. Valores diagnósticos y pronósticos del microARN-21 exosomal sérico en niños con hepatoblastoma: un estudio basado en la población china. *Pediatr Surg Int*. 2016;32:1059–65.
119. Thind A, Wilson C. Los miRNA exosomales como biomarcadores del cáncer y objetivos terapéuticos. *J Extracell Vesicles*. 2016;5:31292.
120. Kalluri R, LeBleu VS. Biología, función y aplicaciones biomédicas de los exosomas. *Science*. 2020;367:eaau6977.
121. Wang H, Hou L, Li A, Duan Y, Gao H, Song X. Expresión de microARN-21 exosomal sérico en carcinoma hepatocelular humano. *Biomed Res Int*. 2014;2014:864894.
122. Sohn W, Kim J, Kang SH, Yang SR, Cho JY, Cho HC, et al. MicroARN exosomales séricos como nuevos biomarcadores para el carcinoma hepatocelular. *Exp Mol Med*. 2015;47:e184.
123. Fornari F, Ferracin M, Trerè D, Milazzo M, Marinelli S, Galassi M, et al. Los microARN circulantes, miR-939, miR-595, miR-519d y miR-494, identifican a pacientes cirróticos con CHC. Más uno. 2015;10:e0141448.
124. Xue X, Zhao Y, Wang X, Qin L, Hu R. Desarrollo y validación de microARN exosomales séricos como biomarcadores diagnósticos y pronósticos para el carcinoma hepatocelular. *J Cell Biochem*. 2019;120:135–42.
125. Shi MJ, Jiang Y, Yang L, Yan S. Los niveles reducidos de miR-638 exosomal sérico predicen un mal pronóstico en el carcinoma hepatocelular. Ensayo controlado aleatorizado. 2018;119:4711–6.
126. Liu W, Hu J, Zhou K, Chen F, Wang Z, Liao B, et al. El miR-125b exosomal sérico es un nuevo marcador pronóstico para el carcinoma hepatocelular. *Onc Targets Ther*. 2017;10:3843–51.
127. Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Ueo H, et al. Identificación de un biomarcador de microARN auténtico en exosomas séricos que predice la recurrencia del carcinoma hepatocelular después del trasplante de hígado. *Br J Cancer*. 2015;112:532–8.
128. Qu Z, Wu J, Wu J, Ji A, Qiang G, Jiang Y, et al. MiR-665 exosomal como un nuevo biomarcador mínimamente invasivo para el diagnóstico y pronóstico del carcinoma hepatocelular. *Oncotarget*. 2017;8:80666–78.
129. Wu H, Zhou J, Mei S, Wu D, Mu Z, Chen B, et al. El microARN-96 exosomal circulante promueve la proliferación celular, la migración y la resistencia a fármacos al dirigirse a LM07. *J Cell Mol Med*. 2017;21:1228–36.
130. Yuwen DL, Sheng BB, Liu J, Wenyu W, Shu YQ. El nivel de MiR-146a-5p en exosomas séricos predice el efecto terapéutico del cisplatino en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2017;21:2650–8.
131. Yuwen D, Ma Y, Wang D, Gao J, Li X, Xue W, et al. Función pronóstica del miR-425-3p exosomal circulante para la respuesta del CPCNP a la quimioterapia basada en platino. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2019;28:163–73.
132. Stevic I, Müller V, Weber K, Fasching PA, Karn T, Marmé F, et al. Firmas de microARN específicas en exosomas de células de mama triple negativas y HER2 positivas
- Pacientes con cáncer sometidos a terapia neoadyuvante en el marco del ensayo GeparSixto. *BMC Med*. 2018;16:179.
133. Mikamori M, Yamada D, Eguchi H, Hasegawa S, Kishimoto T, Tomimaru Y, et al. El microARN-155 controla la síntesis de exosomas y promueve la resistencia a la gemcitabina en el adenocarcinoma ductal pancreático. *Sci Rep*. 2017;7:42339.
134. Luo A, Zhou X, Shi X, Zhao Y, Men Y, Chang X, et al. El miR-339-5p derivado de exosomas media la radiosensibilidad al dirigirse a Cdc25A en el carcinoma de células escamosas esofágico localmente avanzado. *Oncogene*. 2019;38:4990–5006.
135. Hu J, Sheng Y, Kwak KJ, Shi J, Yu B, Lee LJ. Un biochip amplificable por señal cuantifica los ARN asociados a vesículas extracelulares para la detección temprana del cáncer. *Nat Commun*. 2017;8:1683.
136. Sun Z, Yang S, Zhou Q, Wang G, Song J, Li Z, et al. Función emergente de los ARN largos no codificantes derivados de exosomas en el microambiente tumoral. *Mol Cancer*. 2018;17:82.
137. Bhan R, Soleimani M, Mandal SS. ARN largo no codificante y cáncer: un nuevo paradigma. *Cancer Res*. 2017;77:3965–81.
138. Lee YR, Kim G, Tak WY, Jang SY, Kweon YO, Park JG, et al. ARN no codificantes exosomales circulantes como biomarcadores pronósticos en el carcinoma hepatocelular humano. *Revista de Cáncer*. 2019;144:1444–52.
139. Xue M, Chen W, Xiang A, Wang R, Chen H, Pan J, et al. Los exosomas hipóxicos facilitan el crecimiento y desarrollo de tumores de vejiga mediante la transferencia de ARN largo no codificante UCA1. *Mol Cancer*. 2017;16:143.
140. Zhao R, Zhang Y, Zhang X, Yang Y, Zheng X, Li X, et al. ARN no codificante largo exosomal HOTTIP como posible prueba de biomarcador diagnóstico y pronóstico novedoso para el cáncer gástrico. *Mol Cancer*. 2018;17:68.
141. Wang Y, Liu J, Ma J, Sun T, Zhou Q, Wang W, et al. CircRNA exosomales: biogénesis, efecto y aplicación en enfermedades humanas. *Mol Cancer*. 2019;18:116.
142. Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, et al. El ARN circular está enriquecido y es estable en los exosomas: un biomarcador prometedor para el diagnóstico del cáncer. *Cell Res*. 2015;25:981–4.
143. Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, et al. ADN bicatenario en exosomas: un nuevo biomarcador en la detección del cáncer. *Cell Res*. 2014;24:766–9.
144. Kahlert C, Melo SA, Protopopov A, Tang J, Seth S, Koch M, et al. Identificación de ADN genómico de doble cadena que abarca todos los cromosomas con ADN de KRAS y p53 mutado en los exosomas séricos de pacientes con cáncer de páncreas. *J Biol Chem*. 2014;289:3869–75.
145. Riedl S, Rinner B, Aszlaber M, Schaidler H, Walzer S, Novak A, et al. En busca de un nuevo objetivo: la fosfatidilserina expuesta por células tumorales no apoptóticas y metástasis de neoplasias malignas con poca eficacia de tratamiento. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808:2638–45.
146. Vallabhapurapu SD, Blanco VM, Sulaiman MK, Vallabhapurapu SL, Chu Z, Franco RS, et al. La variación en la fosfatidilserina externa de las células cancerosas humanas está regulada por la actividad de la flipasa y el calcio intracelular. *Oncotarget*. 2015;6:34375–88.
147. Dong HP, Holth A, Kleinberg L, Ruud MG, Elstrand MB, Tropé CG, et al. Evaluación de la expresión de fosfatidilserina en la superficie celular en efusiones de carcinoma ovárico utilizando el ensayo de anexina-V/7-AAD: relevancia clínica y comparación con otros parámetros de apoptosis. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:756–62.
148. Sharma R, Huang X, Brekken RA, Schroit AJ. Detección de exosomas positivos para fosfatidilserina para el diagnóstico de neoplasias malignas en etapa temprana. *Br J Cancer*. 2017;117:545–52.
149. Lea J, Sharma R, Yang F, Zhu H, Ward ES, Schroit AJ. Detección de exosomas positivos para fosfatidilserina como marcador diagnóstico de neoplasias malignas ováricas: un estudio de prueba de concepto. *Oncotarget*. 2017;8:14395–407.
150. He C, Zheng S, Luo Y, Wang B. Teranósticos de exosomas: biología y medicina traslacional. *Teranósticos*. 2018;8:237–55.
151. Zhang H, Lu J, Liu J, Zhang G, Lu A. Avances en el descubrimiento de inhibidores de exosomas en el cáncer. *J Enzym Inhib Med Chem*. 2020;35:1322–30.
152. Catalano M, O'Driscoll L. Inhibición de la formación y liberación de vesículas extracelulares: una revisión de los inhibidores de EV. *J Extracell Vesicles*. 2020;9:1703244.
153. Wang G, Xie L, Li B, Sang W, Yan J, Li J, et al. Una estrategia de nanounidades revierte la supresión inmunitaria de PD-L1 exosomal y se asocia con una ferroptosis mejorada. *Nat Commun*. 2021;12:5733.
154. Haluska P, Dy GK, Adjei AA. Inhibidores de la farnesil transferasa como agentes anticancerígenos. *EUR J CANCER*. 2002;38:1685–1700.
155. Marleau AM, Chen CS, Joyce JA, Tullis RH. Eliminación de exosomas como adyuvante terapéutico en el cáncer. *J Transl Med*. 2012;10:134.
156. Fu C, Zhou L, Mi QS, Jiang A. Vacunas basadas en DC para inmunoterapia contra el cáncer. *Vacunas (Basilea)*. 2020;8:706.
157. Quah BJC, O'Neill HC. Maduración de la función en células dendríticas para la tolerancia y la inmunidad. *J CELL MOL MED*. 2005;9:643–54.
158. Pitt JM, Charrier M, Viaud S, Andre F, Besse B, Chaput N, et al. Exosomas derivados de células dendríticas como inmunoterapias en la lucha contra el cáncer. *J IMMUNOL*. 2014;193:1006–11.

159. Pitt JM, Andre F, Amigorena S, Soria JC, Eggermont A, Kroemer G, et al. Exosomas derivados de células dendríticas para la terapia del cáncer. *J CLIN INVEST.* 2016;126:1224–32.
160. Chen YS, Lin EY, Chiou TW, Harn HJ. Exosomas en ensayos clínicos y su producción de conformidad con las buenas prácticas de fabricación. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2020;32:113–20.
161. Vakhshiteh F, Atyabi F, Ostad SN. Exosomas de células madre mesenquimales: una espada de doble filo en la terapia del cáncer. *Int J Nanomed.* 2019;14:2847–59.
162. Shi MM, Yang QY, Monsel A, Yan JY, Dai CX, Zhao JY, et al. Eficacia preclínica y seguridad clínica de vesículas extracelulares derivadas de células estromales mesenquimales adiposas alogénicas nebulizadas de grado clínico. *J Extracell Vesicles.* 2021;10:e12134-n/a.
163. Dai S, Wei D, Wu Z, Zhou X, Wei X, Huang H, et al. Ensayo clínico de fase I de exosomas autólogos derivados de ascitis combinados con GM-CSF para el cáncer colorrectal. *Mol Ther.* 2008;16:782–90.
164. Cianciaruso C, Beltraminelli T, Duval F, Nassiri S, Hamelin R, Mozes A, et al. Perfil molecular y análisis funcional de vesículas extracelulares tumorales derivadas de macrófagos. *Cell Rep.* 2019;27:3062–3080.e3011.
165. Meng W, He C, Hao Y, Wang L, Li L, Zhu G. Perspectivas y desafíos del sistema de administración de fármacos basado en vesículas extracelulares: considerando la fuente celular. *Drug Deliv.* 2020;27:585–98.
166. Yu M, Gai C, Li Z, Ding D, Zheng J, Zhang W, et al. Ferroptosis inducida por erastina encapsulada en exosomas específicos en células de cáncer de mama triple negativo. *Cáncer Ciencia.* 2019;110:3173–82.
167. Wei H, Chen J, Wang S, Fu F, Zhu X, Wu C, et al. Un nanofármaco compuesto de doxorrubicina y exosoma derivado de células madre mesenquimales para el tratamiento del osteosarcoma in vitro. *Int J Nanomed.* 2019;14:8603–10.
168. Zhang Y, Liu Q, Zhang X, Huang H, Tang S, Chai Y, et al. Avances recientes en la administración de ácidos nucleicos mediada por exosomas para la terapia del cáncer. *J Nanobiotechnology.* 2022;20:279.
169. Bellavia D, Raimondo S, Calabrese G, Forte S, Cristaldi M, Patinella A, et al. Los exosomas dirigidos al receptor de interleucina 3 inhiben el crecimiento de células de leucemia mielógena crónica in vitro e in vivo. *THERANOSTICS.* 2017;7:1333–45.
170. Liang G, Zhu Y, Ali DJ, Tian T, Xu H, Si K, et al. Exosomas diseñados para la administración conjunta dirigida de inhibidores de miR-21 y agentes quimioterapéuticos para revertir la resistencia a fármacos en el cáncer de colon. *J Nanobiotechnology.* 2020;18:10.
171. Chen L, Wang L, Zhu L, Xu Z, Liu Y, Li Z, et al. Exosomas como portadores de fármacos en la terapia contra el cáncer. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:728616.
172. Peng Q, Zhang S, Yang Q, Zhang T, Wei XQ, Jiang L, et al. Corona de albúmina preformada, un recubrimiento protector para un sistema de administración de fármacos basado en nanopartículas. *Biomateriales.* 2013;34:8521–30.
173. Patel GK, Khan MA, Zubair H, Srivastava SK, Khushman M, Singh S, et al. Análisis comparativo de métodos de aislamiento de exosomas utilizando sobrenadante de cultivo para lograr un rendimiento, una pureza y aplicaciones posteriores óptimos. *Sci Rep.* 2019;9:5335.
174. Li YJ, Wu JY, Liu J, Xu W, Qiu X, Huang S, et al. Exosomas artificiales para nanomedicina traslacional. *J Nanobiotechnology.* 2021;19:242.

EXPRESIONES DE GRATITUD

El estudio recibió el apoyo del Programa de investigación temática 6474 (T12-704/16-R y T12-716/22 R), la subvención de la Comisión de Innovación y Tecnología para el Laboratorio Estatal Clave de Investigación Hepática, el Fondo de Desarrollo Universitario de la Universidad de Hong Kong y la beca de la Cátedra Loke Yew. IOL Ng es profesor de patología de la Cátedra Loke Yew. Todas las imágenes se crearon con Biorender.com.

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

El trabajo fue concebido por el IOLN. Todos los autores redactaron el manuscrito y aprobaron la versión final.

INTERESES EN COMPETENCIA

Los autores declaran no tener intereses en conflicto.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Correspondencia y las solicitudes de materiales deben dirigirse a Irene Oi-Lin Ng.

Reimpresiones e información sobre permisos está disponible en <http://www.nature.com/reimpresiones>

Nota del editor Springer Nature se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.



Acceso abierto Este artículo está licenciado bajo una Licencia Creative

Commons Atribución 4.0 Internacional, que permite el uso, intercambio,

Adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre que se otorgue el crédito correspondiente al autor original y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se realizaron cambios. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito del material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y el uso que pretende darle no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© El autor(es) 2022