Vesículas extracelulares:

¿caballos de Troya para los virus?

Itzel Alejandra **Rivera Ruz**
Moisés **León Juárez**

En el microambiente celular existe una comunicación entre células por medio de la cual se transportan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos para activar o inactivar diversas vías de señalización. Las células tienen la capacidad de empaquetar estas moléculas en vesículas que después serán secretadas al exterior de las células.

Este método de comunicación es empleado por las células para evitar que las moléculas sean degradadas y no activar la respuesta del sistema inmunitario hacia ellas, teniendo como resultado una comunicación eficiente entre células sin importar si es a corta o a larga distancia (Maravillas-Montero y Martínez-Cortés, 2017; Tabata *et al*., 2016).

Las vesículas extracelulares (EVs) se componen de una estructura membranosa rodeada por una bicapa lipídica y una composición de proteínas transmembrana que puede variar según el tipo celular de origen, el estado fisiológico de la célula y las condiciones ambientales. Estos componentes hacen que las EVs sean estructuras versátiles y mediadoras de la comunicación intercelular (Tabata *et al*., 2016; Yates *et al*., 2022).

Existen clasificaciones de estas vesículas según su tamaño (grandes > 200 nm y pequeñas < 200 nm), origen y biogénesis. Un grupo principal de EVs lo constituyen las vesículas apoptóticas (100-5,000 nm), que se generan

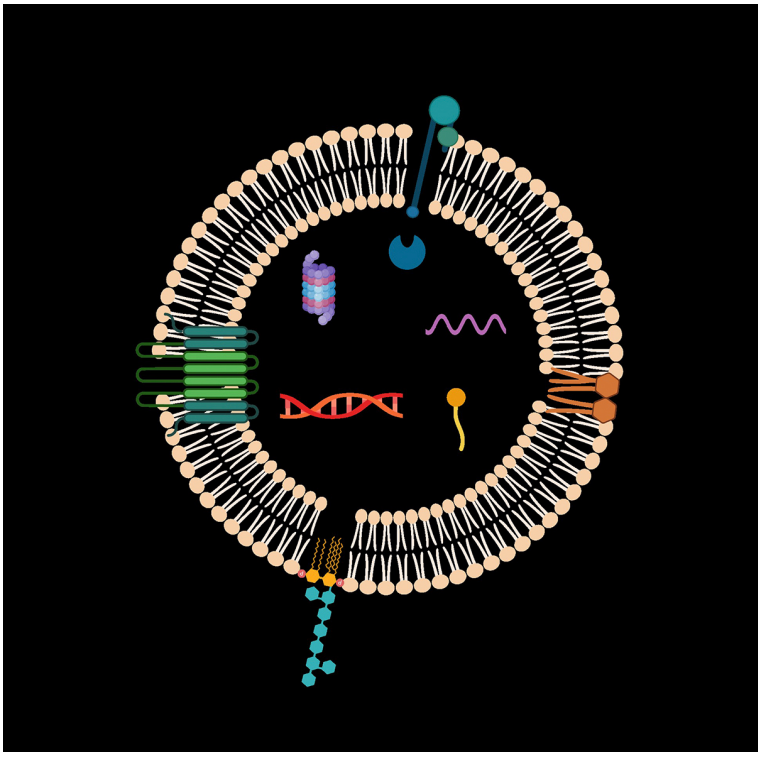

Figura 1. Estructura básica de un exosoma en donde se puede observar su morfología esférica conformada por una membrana compuesta por diversos tipos de lípidos como colesterol, ceramidas y fosfatidilserina. Además, contiene proteínas transmembrana que le permiten interactuar con el sistema inmunitario, así como proteínas que le ayudan a interaccionar con las células a las que van dirigidas. En cuanto a su contenido, puede transportar diversas moléculas biológicas como enzimas, proteínas, factores de transcripción e incluso material genético (Tabata *et al*., 2016).

de la gemación (proceso en el que la célula forma vesículas pequeñas o cuerpos apoptóticos derivados de su membrana, que contienen fragmentos de material celular que serán eliminados de manera ordenada) de células que están en un proceso de muerte celular.

Otro de ellos está constituido por los ectosomas (30-150 nm), que son pequeñas vesículas heterogéneas generadas por gemación de la membrana plasmática en una variedad de tipos celulares. Por último, podemos mencionar a los exosomas (30-120 nm), que se generan a partir de la segmentación interna de los compartimentos endosómicos, y tienen la capacidad de fusionarse con la membrana plasmática para poder salir y liberarse al medio extracelular (Arroyo y Zazueta, 2021; Jeppesen *et al*., 2023).

EXOSOMAS

Este tipo de EVs es uno de los más estudiados en los últimos años, entre otras razones porque, según el tipo de molécula que se haya introducido en ellas, se puede producir un cambio en la célula diana y, por lo tanto, en el microambiente.

La formación de los exosomas es un proceso celular complejo que comienza con la biogénesis de endosomas multivesiculares (MVB), que se originan a partir de las membranas endosómicas que contienen moléculas internalizadas durante la endocitosis. A medida que estos endosomas evolucionan hacia MVB, se forman en su interior vesículas más pequeñas que contienen diversos cargamentos biológicos (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos; Figura 1). Posteriormente, los MVB pueden seguir dos destinos: fusionarse con otros compartimentos celulares para la degradación de su contenido, o fusionarse con la membrana plasmática para salir al medio extracelular (Arroyo y Zazueta, 2021; Fordjour *et al*., 2022; Jeppesen *et al*., 2023).

VIRUS Y SUS ESTRATEGIAS DE INFECCIÓN

Los virus son entidades microscópicas que se componen de proteínas y material genético (ADN o ARN);

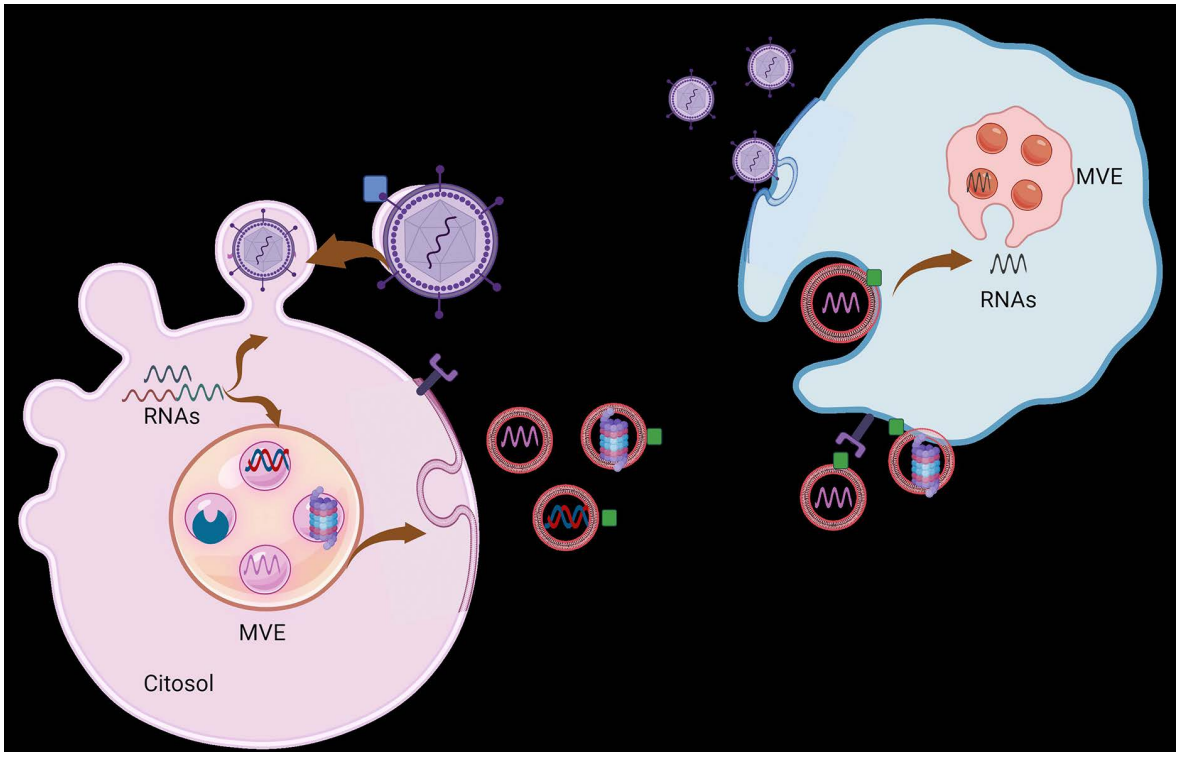

Figura 2. Mecanismo de diseminación de exosomas liberados por una célula infectada hacia una célula blanco. Los exosomas que contienen partículas virales son secretados por la célula infectada y transportados a través del medio extracelular. Estos exosomas interactúan con la membrana de la célula objetivo, facilitando la transferencia de las partículas virales sin la necesidad de que el virus completo participe. Este proceso contribuye a la propagación del virus y a la evasión del sistema inmunitario del hospedero. Adaptado de Safadi *et al*. (2013).

se caracterizan por actuar como un tipo de parásito obligado ya que, al carecer de una maquinaria metabólica y replicativa propia, necesitan infectar células hospederas para poder reproducirse y completar su ciclo de vida (Yates *et al*., 2022).

A lo largo del tiempo, los virus han desarrollado una gran variedad de estrategias para infiltrarse y aprovechar las maquinarias celulares, lo que resulta en su propagación. La facultad de un virus para infectar exitosamente a su hospedero depende en gran medida de sus estrategias de entrada y replicación, así como de su capacidad de evadir al sistema inmunitario.

Algunas de las estrategias que suelen utilizar son: 1) la entrada a la célula hospedera por medio de receptores específicos; 2) su variación genética, para dificultar la detección por el sistema inmunitario; 3) la supresión de la respuesta inmunitaria mediante su interferencia con componentes clave del sistema de defensa celular; 4) por medio de un estado de latencia, ya que algunos virus pueden permanecer inactivos en la célula hospedera durante periodos prolongados, en espera del mejor momento para reactivarse; 5) utilizando la llamada transferencia horizontal, por medio de la cual los virus pueden aprovecharse de vectores como insectos u otros animales para transmitirse entre hospederos (Fordjour *et al*., 2022).

Sin embargo, recientes investigaciones han descubierto que algunos virus parecen tener un mecanismo de infección diferente a los ya conocidos, y es por medio de las vesículas extracelulares, las cuales parecen ser el caballo de Troya perfecto para infectar células tanto de tejidos cercanos como lejanos y, al mismo tiempo, evadir el sistema inmunitario.

Esto añade un nivel adicional de complejidad a la comprensión sobre los virus y ha abierto nuevas vías para profundizar en la investigación antiviral y el desarrollo de terapias específicas (Kerviel *et al*., 2021; Maravillas-Montero y Martínez-Cortés, 2017; Yates *et al*., 2022).

En la búsqueda por comprender las interacciones que existen entre los virus y sus hospederos, se ha realizado un fascinante hallazgo: el empleo de exosomas como medio de transporte estratégico para promover la infección viral. Este fenómeno sigue siendo objeto de intensa investigación, ya que ha proporcionado una visión más amplia sobre cómo los virus aprovechan las vesículas extracelulares para optimizar su propagación y supervivencia (Lee y Shin, 2023; Safadi *et al*., 2023; Tabata *et al*., 2016).

Investigaciones recientes han mostrado que las células C6/36 de mosquitos *Aedes Albopictus* que son infectadas con el virus de Zika, tienen la capacidad de liberar exosomas. Se ha demostrado, además, que estas vesículas contienen ARN y proteínas virales. Este hallazgo no solo sugiere un papel activo de los exosomas con carga de moléculas virales, sino que también apunta a una función en la propagación del virus dentro del mosquito (Lee y Shin, 2023; Safadi *et al*., 2023; *Yates et al*., 2022).

Otro descubrimiento asombroso es que algunos flavivirus, como el del dengue y el zika, tienen la capacidad de asociar diversas proteínas, como la proteína no estructural NS1, con los exosomas de líneas celulares permisivas a la infección, lo que plantea preguntas cruciales sobre el papel de los exosomas en la gravedad de la patogénesis y en la respuesta inmunitaria durante las infecciones por estos virus (Lee y Shin, 2023; Safadi *et al*., 2023; Yates *et al*., 2022).

Incluso se ha sugerido que, en virus respiratorios como el de la influenza y los coronavirus, los exosomas pueden jugar un papel clave como medio de transmisión intercelular y en la evasión del sistema inmunitario. Además, se ha demostrado que algunos virus manipulan la biogénesis de los exosomas; esto destaca la capacidad del patógeno para modificar la composición, el tamaño y la cantidad de las vesículas con tal de facilitar el transporte de componentes virales (Lee y Shin, 2023; Safadi *et al*., 2023; Yates *et al*., 2022).

Estos antecedentes subrayan la versatilidad de los virus para adaptarse y aprovechar las vesículas extracelulares, particularmente los exosomas, como parte integral de sus estrategias de infección. Una posible estrategia que falta por evaluar, es la posibilidad de que los exosomas con elementos virales puedan ser un sistema para evadir la respuesta inmunitaria del hospedero, al poder camuflajearse con estas vesículas celulares. Este intrigante campo de investigación promete proporcionar conocimientos esenciales para el desarrollo de enfoques antivirales más precisos y eficaces, que nos ayuden a cerrar el paso a los caballos de Troya virales (Figura 2) (Lee y Shin, 2023; Safadi *et al*., 2023, Yates *et al*., 2022).

REFERENCIAS

Arroyo M (2021). Trascendencia de los exosomas en la cardiología: heraldos de la cardioprotección. *Archivos de Cardiología de México* 91(1):105-113.

Fordjour F (2022). A shared, stochastic pathway mediates exosome protein budding along plasma and endosome membranes. *Journal of Biological Chemistry* 298(10):102394.

Jeppesen D (2023). Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. *Trends Cell Biol.* 33(8):667-681.

Kerviel L (2021). A New Infectious Unit: Extracellular Vesicles Carrying Virus Populations. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 37:171-197.

Lee J (2023). Zika virus modulates mitochondrial dynamics, mitophagy, and mitochondria-derived vesicles to facilitate viral replication in trophoblast cells. *Frontiers in Immunology* 14:1203645.

Maravillas M (2017). Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas. *Revista Alergia México* 64(4):463-476.

Safadi D (2023). Extracellular Vesicles Are Conveyors of the NS1 Toxin during Dengue Virus and Zika Virus Infection. *Viruses* 15(2):364.

Tabata T (2016). Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. *Cell Host & Microbe* 20(2):155-66.

Yates A (2022). In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo. *Journal of Extracellular Vesicles* 11(1):e12190.

Itzel Alejandra Rivera Ruz
Posgrado en Biología Experimental
Universidad Autónoma Metropolitana

Moisés León Juárez
Instituto Nacional de Perinatología
moisesleoninper@gmail.com