

Avances farmacobiotechnológicos en inmunoterapia DEX Terapia multimodal para el cáncer

Ramón Gutiérrez Sandoval¹ *, Ider Rivadeneira² , Ignacio Muñoz P³ , Jordan Iturra F⁴ y Francisco Krakowiak⁵

¹Departamento de Oncopatología, OGRD Alliance, EE. UU.

² Departamento Clínico, Soporte de Inmunoterapia, LatamRecell, Madrid, España

³ Departamento Clínico, LatamRecell, Chile

⁴ Departamento Clínico, LatamRecell, Concepción, Chile

⁵Departamento de Morfofisiopatología y Citodiagnóstico, Laboratorio Bioclas, Concepción, Chile

ABSTRACTO

En este artículo se analiza la sinergia entre la inmunoterapia con exosomas de células dendríticas pulsadas (DEX) y la quimioterapia en el tratamiento del cáncer. Los exosomas DEX, que actúan como moduladores del sistema inmunitario, mejoran la eficacia de la quimioterapia modificando el microambiente tumoral y activando una respuesta inmunitaria dirigida contra las células tumorales. Esta combinación no solo amplifica la destrucción de las células cancerosas, sino que también protege a las células sanas, reduciendo así los efectos adversos sistémicos de la quimioterapia. El artículo destaca los avances preclínicos y clínicos que demuestran la eficacia de esta estrategia combinada, mostrando resultados prometedores en tumores resistentes a los tratamientos convencionales. A pesar de los beneficios, se identifican desafíos como el alto coste de producción de los exosomas y la necesidad de optimizar los protocolos de tratamiento para diferentes tipos de cáncer. Además, se presentan futuras direcciones de investigación, centrándose en la mejora de los tratamientos personalizados a través de exosomas modificados genéticamente. En conclusión, la combinación de DEX y quimioterapia tiene el potencial de revolucionar el tratamiento del cáncer, mejorando tanto la tolerancia al tratamiento como la eficacia clínica.

*Autor correspondiente

Ramón Gutiérrez-Sandoval, Departamento de Oncopatología, OGRD Alliance, EE.UU.

Recibido: 11 de octubre de 2024; Aceptado: 18 de octubre de 2024; Publicado: 22 de octubre de 2024

Inmunoterapia con exosomas (DEX)

La inmunoterapia ha revolucionado el campo de la oncología en los últimos años, ofreciendo alternativas a los tratamientos convencionales como la quimioterapia y la radioterapia. Dentro de este panorama, los exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX) se han posicionado como un recurso terapéutico real y accesible contra el cáncer. Los exosomas son vesículas extracelulares liberadas por las células, que actúan como vehículos de señalización intercelular y juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune. En el caso de los exosomas dendríticos, estos contienen antígenos tumorales, citoquinas y otras moléculas inmunomoduladoras capaces de activar respuestas inmunes específicas contra las células tumorales [1, 2].

La inmunoterapia con exosomas representa una variante avanzada y personalizada de este enfoque, donde los exosomas se derivan de células dendríticas estimuladas con antígenos específicos del tumor del paciente [3]. Esta tecnología ha sido diseñada para mejorar el reconocimiento inmunológico y mejorar la respuesta inmune antitumoral, proporcionando la capacidad de dirigir la acción contra las células cancerosas de una manera más precisa y menos invasiva que los tratamientos convencionales. Su capacidad para modificar el microambiente tumoral y activar las células del sistema inmune la posiciona como una terapia revolucionaria para el manejo del cáncer en sus diferentes etapas [4].

Una de las principales ventajas clínicas de los DEX es su potencial sinérgico cuando se combinan con quimioterapia. Los tratamientos quimioterapéuticos, aunque efectivos en muchos casos, suelen estar limitados por sus efectos secundarios, como toxicidad sistémica, inmunosupresión y resistencia a largo plazo. La inmunoterapia pulsátil con exosomas, en combinación con quimioterapia, ofrece una solución para superar estas limitaciones, mejorando la eficacia del tratamiento y reduciendo los efectos adversos [5,6]. Esta sinergia se debe a los múltiples mecanismos de acción de los exosomas, que incluyen la modulación del microambiente tumoral, la inhibición de los mecanismos de resistencia a fármacos y la protección de las células sanas del daño inducido por la quimioterapia [3,5].

Este artículo tiene como objetivo revisar en detalle el escenario actual, los mecanismos que subyacen a esta interacción sinérgica entre la inmunoterapia con exosomas y la quimioterapia. A través de una revisión detallada de la literatura, se evaluará cómo los exosomas pueden potenciar la efectividad de la quimioterapia, minimizar la toxicidad y mejorar el pronóstico del paciente oncológico [4,6]. Se analizará la evidencia preclínica y clínica que respalda estas conclusiones y se discutirá cómo estos avances se han integrado en la práctica clínica. Además, se analizarán las perspectivas futuras para el uso combinado de estas terapias en la oncología moderna.

Se exploraron, destacando su capacidad para transformar el tratamiento del cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes [5].

Mecanismos de acción de la quimioterapia y sus limitaciones

La quimioterapia ha sido un pilar en el tratamiento del cáncer, diseñada para atacar las células cancerosas mediante la interrupción de su ciclo celular. Sin embargo, aunque su eficacia en la eliminación de células malignas ha sido ampliamente demostrada, también presenta importantes limitaciones, principalmente debido a su naturaleza no selectiva, lo que conduce a graves efectos adversos y a la aparición de resistencia al fármaco [7].

Los fármacos quimioterapéuticos actúan atacando a las células que se dividen rápidamente, una característica característica de las células cancerosas. Sin embargo, este enfoque también afecta a otras células sanas del cuerpo que se dividen a un ritmo elevado, como las del cabello, el revestimiento gastrointestinal y la médula ósea [8]. Existen diferentes clases de fármacos quimioterapéuticos, como los agentes alquilantes, que causan daño directo al ADN de las células tumorales, y los antimetabolitos, que inhiben la síntesis de ADN y ARN [9]. Aunque estos fármacos son eficaces para controlar la proliferación tumoral, su capacidad para discriminar entre células malignas y sanas es limitada, lo que provoca complicaciones graves en los pacientes.

• Efectos adversos

Uno de los principales problemas asociados con la quimioterapia es su toxicidad sistémica. Debido a que los medicamentos de quimioterapia no pueden

Distinguir entre células cancerosas y células sanas: los tejidos sanos, especialmente aquellos con una alta tasa de división celular, se ven afectados, lo que provoca efectos adversos graves. Los efectos secundarios comunes incluyen mielosupresión (disminución de la producción de células sanguíneas en la médula ósea), que predispone a los pacientes a infecciones, anemia y fatiga. La caída del cabello, las náuseas, los vómitos y la diarrea también son comunes [10].

Además de estos efectos inmediatos, ciertos agentes quimioterapéuticos, como las antraciclinas (por ejemplo, la doxorubicina), pueden causar toxicidad cardíaca, que puede conducir a una insuficiencia cardíaca irreversible [11]. Otros fármacos también pueden dañar órganos como el hígado, los riñones y los nervios, lo que provoca neuropatía y otros problemas a largo plazo [12].

• Resistencia a los medicamentos

Otro reto importante en el tratamiento de quimioterapia es la resistencia a los fármacos quimioterapéuticos. Este fenómeno puede ser intrínseco, cuando el tumor es resistente desde el inicio del tratamiento, o adquirido, cuando las células tumorales desarrollan mecanismos que les permiten evadir los efectos de la quimioterapia después de una exposición prolongada [13]. Entre los mecanismos de resistencia más comunes se encuentran el aumento de la capacidad de las células tumorales para expulsar el fármaco, la activación de las vías de reparación del ADN y la modificación de las vías metabólicas que reducen la eficacia del tratamiento [8].

Tabla 1: Comparación de mecanismos, efectos y beneficios de la quimioterapia, inmunoterapia DEX y su combinación

Tratamiento	Mecanismo de acción	Efectos sobre las células tumorales	Efectos sobre las células sanas	Beneficios adicionales
Quimioterapia sola	Induce daño al ADN en células que se dividen rápidamente.	Destrucción directa de células tumorales	Alta toxicidad, daños colaterales a células sanas.	Eficaz en tumores agresivos, aunque con alta toxicidad.
Inmunoterapia DEX	Modulación del microambiente tumoral, activación del sistema inmune	Mejora la respuesta inmune, dirige la acción contra las células tumorales.	Protege las células sanas, reduce la inflamación.	Reducción de efectos secundarios, mayor selectividad
Combinación de Quimioterapia y DEX	Sinergia entre quimioterapia e inmunoterapia; DEX optimiza el microambiente tumoral	Mayor eficacia en la destrucción de células tumorales resistentes.	Protección de células sanas, reducción de la toxicidad sistémica.	Mejor tolerancia, reducción de efectos adversos, mayor eficacia terapéutica

La quimioterapia, aunque es eficaz en la destrucción de células tumorales, afecta gravemente a las células sanas, generando toxicidad. Los exosomas de DEX modulan el microambiente tumoral y protegen las células sanas, reduciendo así los efectos secundarios. La combinación sinérgica de ambas terapias potencia la destrucción de células tumorales, protege los tejidos sanos y disminuye los efectos adversos, ofreciendo una solución terapéutica más eficaz y tolerable para los pacientes con cáncer.

• Necesidad de terapias complementarias

La resistencia a los medicamentos y la toxicidad sistémica han impulsado la búsqueda de terapias complementarias que puedan superar estas limitaciones. Una de las opciones más innovadoras es la inmunoterapia en sus diferentes modalidades, la cual estimula el sistema inmune del paciente para reconocer y destruir las células cancerosas de una manera más específica y menos tóxica que la quimioterapia [14]. La combinación de inmunoterapia y quimioterapia ha mostrado resultados revolucionarios, ya que la quimioterapia puede debilitar el tumor, haciéndolo más susceptible a la respuesta inmune, mientras que la inmunoterapia potencia esta respuesta, logrando un efecto sinérgico [15].

Los exosomas (DEX) se han identificado como una herramienta clave en este

Enfoque sinérgico. Los DEX pueden actuar sobre el microambiente tumoral, mejorando la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y atacar a las células malignas. Además, los estudios han demostrado que los DEX pueden reducir la toxicidad general de la quimioterapia, protegiendo las células sanas y mitigando los efectos secundarios adversos [16]. Este enfoque combinado podría ser particularmente beneficioso para los pacientes que han desarrollado resistencia a la quimioterapia o que no toleran bien sus efectos secundarios [11].

Sinergia entre la inmunoterapia DEX y la quimioterapia: Modulación inmunológica y efectos de la quimioterapia

La combinación de quimioterapia e inmunoterapia ha emergido como una estrategia avanzada en el tratamiento del cáncer, especialmente mediante la integración de inmunoterapias como los exosomas de células dendríticas pulsadas (DEX). Este enfoque sinérgico aprovecha los mecanismos complementarios de ambas terapias para mejorar los resultados clínicos, maximizando la respuesta antitumoral.

La quimioterapia, al destruir directamente las células tumorales, crea un entorno propicio para la acción inmunoterapéutica. Sin embargo,

Las limitaciones de la quimioterapia residen en su falta de selectividad, que a menudo conduce a una inmunosupresión. Aquí es donde los DEX juegan un papel crucial, ya que pueden intervenir modificando la respuesta inmunitaria para superar las barreras creadas por la quimioterapia. Los exosomas derivados de células dendríticas activadas actúan como moduladores inmunes que mejoran la presentación de antígenos y la activación de las células T citotóxicas, lo que permite una mayor eficacia en la eliminación de células tumorales resistentes a la quimioterapia [14].

La clave de esta sinergia reside en la capacidad de los DEX de capturar antígenos tumorales liberados tras la acción citotóxica de la quimioterapia y presentarlos al sistema inmunitario de forma más eficiente. Este proceso, conocido como "muerte celular inmunogénica", permite a los DEX activar una respuesta inmunitaria robusta y duradera, incluso contra células tumorales residuales que pueden haber escapado a los efectos directos de la quimioterapia [15].

- Influencia en el microambiente tumoral: mejora la susceptibilidad a la quimioterapia

El microambiente tumoral desempeña un papel fundamental en la resistencia al tratamiento, ya que a menudo crea un entorno inmunosupresor que dificulta la eficacia tanto de la quimioterapia como de las inmunoterapias. Los DEX, al ser moduladores del microambiente, tienen la capacidad de revertir esta inmunosupresión al influir en varias células inmunitarias, como las células T reguladoras (Tregs) y las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs), que son conocidas por su papel en la promoción de la evasión tumoral [16].

Se ha demostrado que la combinación de quimioterapia y DEX puede reducir el número de células Treg y MDSC, lo que aumenta la vulnerabilidad del tumor al ataque inmunológico. Además, la quimioterapia puede inducir la liberación de señales de peligro y antígenos tumorales, que la DEX puede capturar y presentar de forma más eficaz.

De manera eficiente, amplifica la respuesta inmune. Este efecto sobre el microambiente tumoral no solo mejora la susceptibilidad a la quimioterapia, sino que también prolonga la respuesta inmune antitumoral [17].

- Evidencia científica preclínica y clínica sobre la combinación de DEX y quimioterapia

Varios estudios preclínicos han aportado pruebas contundentes de los beneficios sinérgicos de la combinación de DEX y quimioterapia. En modelos murinos, se ha demostrado que la administración de quimioterapia, seguida de inmunoterapia con DEX, aumenta significativamente la tasa de supervivencia y reduce la progresión tumoral en comparación con los tratamientos en monoterapia. Estos resultados son especialmente notables en tipos de cáncer con alta resistencia a la quimioterapia, como el melanoma, el cáncer de mama y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas [18].

En ensayos clínicos se ha observado una mejora en la respuesta clínica al combinar quimioterapia con inmunoterapias basadas en células dendríticas. Por ejemplo, en pacientes con cáncer de pulmón, la combinación de quimioterapia e inmunoterapia con DEX dio como resultado una mayor tasa de respuesta y una prolongación de la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia sola [19]. Otros estudios han demostrado que los pacientes que recibieron esta combinación mostraron una reducción significativa en los marcadores de progresión tumoral y una mejora en los indicadores inmunológicos, lo que sugiere que las DEX no solo mejoran los efectos de la quimioterapia, sino que también ayudan a prevenir la recurrencia tumoral [20]. Un ejemplo destacado es el uso de ciclofosfamida, un agente quimioterapéutico que, a dosis bajas, reduce el número de Tregs, mejorando así el efecto inmunoterapéutico de las DEX. Además, se ha demostrado que la gemcitabina agota eficazmente las MDSC, mejorando así la eficacia de las terapias combinadas [21].

Tabla 2: Sinergia entre la inmunoterapia DEX y la quimioterapia

Aspecto	Quimioterapia sola	Inmunoterapia DEX	Combinación de ambos
Destrucción de tumores	Destrucción directa de células tumorales, pero con graves efectos secundarios.	Estimula la respuesta inmune contra el tumor, pero sin destrucción directa.	Destrucción mejorada de tumores con menos daño a las células sanas
Modulación del microambiente	Limitado, promueve ambiente inmunosupresor.	Modula el microambiente para que sea más susceptible a la quimioterapia.	Reversión eficaz de la inmunosupresión tumoral
Efecto sobre las células inmunes	Disminución de células inmunes debido a la inmunosupresión.	Activa las células inmunes, incluidas las células T citotóxicas.	Sinergia en la activación de las células T y otras células inmunes
Reducción de Tregs y MDSC	No reduce eficazmente los Tregs y MDSC	Reduce eficazmente el número de Células Tregs y MDSC	Reducción significativa de Tregs y MDSC, mejorando el control de tumores
Susceptibilidad a la quimioterapia	Variable y dependiente de la quimioterapia utilizada.	Aumenta la susceptibilidad del tumor a la quimioterapia.	Mayor susceptibilidad a la quimioterapia y prolongación de la respuesta inmune.
Respuesta clínica mejorada	Moderado, con alta tasa de efectos secundarios.	Mejora la respuesta clínica cuando se combina con quimioterapia.	Mayor tasa de respuesta clínica y menor recurrencia tumoral

Destacando cómo esta combinación terapéutica mejora la eficacia del tratamiento del cáncer en comparación con la quimioterapia o la inmunoterapia solas. La quimioterapia, aunque eficaz para inducir la apoptosis de las células tumorales, puede generar toxicidad sistémica y afectar a las células sanas. Sin embargo, cuando se combina con DEX, se potencia la activación del sistema inmunológico, lo que no sólo mejora la destrucción selectiva de las células tumorales sino que también protege los tejidos sanos.

• Optimización de esquemas terapéuticos

A pesar del éxito de la combinación de DEX con quimioterapia, los regímenes terapéuticos siguen evolucionando. Se ha sugerido que los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes pueden proporcionar mayores beneficios cuando se combinan con inmunoterapias. En particular, la administración de quimioterapia en dosis más bajas o ajustadas puede maximizar los efectos inmunológicos sin comprometer la toxicidad, lo que permitiría una mejor integración con DEX [22].

En conclusión, la sinergia entre los exosomas de células dendríticas pulsadas y la quimioterapia ofrece una nueva esperanza en la lucha contra el cáncer. La combinación de ambas estrategias terapéuticas aprovecha las ventajas de cada una: la destrucción directa del tumor mediante la quimioterapia y la potenciación del sistema inmunitario mediante los DEX. A medida que se optimicen los protocolos y se perfeccionen los tratamientos, es probable que esta combinación se convierta en una opción estándar en el tratamiento del cáncer.

Reducción de los efectos adversos de la quimioterapia mediante inmunoterapia DEX

La combinación de quimioterapia con exosomas de células dendríticas ha demostrado un impacto significativo en la reducción de los efectos adversos típicos asociados a los tratamientos quimioterapéuticos.

Esta estrategia terapéutica no sólo potencia la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer, sino que también protege a las células sanas del daño causado por los agentes quimioterapéuticos. La inmunoterapia pulsátil con exosomas dendríticos ofrece una perspectiva innovadora en oncología, ya que proporciona una capa adicional de protección celular que disminuye la toxicidad sistémica sin comprometer la eficacia antitumoral de la quimioterapia.

• Mecanismos de protección celular: cómo los exosomas pueden proteger a las células sanas de la toxicidad inducida por la quimioterapia

La quimioterapia actúa induciendo daño al ADN de las células tumorales, lo que conduce a la apoptosis o muerte celular programada. Sin embargo, uno de los principales desafíos de este enfoque es su falta de selectividad. Los agentes quimioterapéuticos no distinguen entre células cancerosas y células sanas, lo que produce efectos secundarios sistémicos considerables, como inmunosupresión, daño a la médula ósea, mucositis y afectación gastrointestinal, entre otros [23]. Los exosomas de células dendríticas han surgido como un enfoque complementario que puede ayudar a proteger a las células no cancerosas de estos efectos dañinos.

En el contexto de la inmunoterapia pulsátil, los exosomas liberados por las células dendríticas activadas contienen señales inmunológicas que no solo estimulan el sistema inmunológico, sino que también modulan la respuesta celular al estrés inducido por los agentes quimioterapéuticos [24]. Estudios preclínicos han demostrado que los exosomas pueden aumentar la resistencia de las células no cancerosas al daño de la quimioterapia al promover la reparación del ADN y reducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminuyendo así el estrés oxidativo, un mecanismo clave de la toxicidad inducida por la quimioterapia [25].

Además, los exosomas de las células dendríticas modulan la expresión de proteínas antiapoptóticas en células sanas, evitando que sean conducidas a una muerte celular prematura debido a la exposición a la quimioterapia [26]. Este proceso se ha observado en modelos experimentales, en los que los exosomas han demostrado su capacidad para "proteger" a las células no tumorales del entorno altamente tóxico generado por los quimioterapéuticos. A través de la modulación de vías de señalización clave, como la vía NF-κB, los exosomas también reducen la inflamación y mejoran la resistencia de las células sanas a los agentes citotóxicos [27].

Tabla 3: Compara tres estrategias en el tratamiento del cáncer: quimioterapia sola, inmunoterapia con exosomas y sus Combinación

Tratamiento	Efecto sobre las células tumorales	Efecto sobre las células sanas	Efectos secundarios	Beneficios adicionales
Quimioterapia sola	Destrucción directa de células tumorales por toxicidad.	Alta toxicidad, daño a células sanas.	Mielosupresión, náuseas, fatiga, caída del cabello.	Puede ser eficaz en tumores agresivos.
Exosomas (Inmunoterapia)	Modulan el microambiente tumoral y mejoran la respuesta inmune	Proteger las células sanas del daño.	Menos efectos secundarios	Activación del sistema inmunológico, selectividad inmunológica
Combinación de ambos	Sinergia: mayor destrucción de células tumorales	Protección de células sanas, reducción de toxicidad.	Reducción significativa de los efectos secundarios de la quimioterapia.	Mayor eficacia del tratamiento, mayor tolerancia

La quimioterapia destruye las células tumorales pero afecta las células sanas, provocando efectos secundarios graves como mielosupresión y fatiga. Los exosomas modulan el microambiente tumoral y protegen las células sanas, con efectos secundarios mínimos y activación selectiva del sistema inmune. Al combinar ambos tratamientos se consigue una sinergia que maximiza la destrucción tumoral, protege las células sanas y reduce significativamente los efectos adversos, mejorando así el plan terapéutico propteóxico.

• Reducción de la toxicidad sistémica: ejemplos de cómo la inmunoterapia pulsada ayuda a mitigar los efectos secundarios más graves

La inmunoterapia con exosomas es su capacidad para mitigar la toxicidad sistémica que suele acompañar a los regímenes de quimioterapia agresivos. La quimioterapia, si bien es eficaz para reducir la carga tumoral, causa efectos secundarios debilitantes debido a su naturaleza no específica, que incluyen pérdida de cabello, náuseas, vómitos, mielosupresión y cardiotoxicidad [28]. La incorporación de exosomas dendríticos en la terapia contra el cáncer puede cambiar este panorama al ofrecer protección selectiva a los tejidos no tumorales.

Estudios recientes han sugerido que los pacientes que reciben quimioterapia combinada y terapias de inmunoterapia pulsátil con exosomas experimentan una menor incidencia de mielosupresión, lo que resulta en menos casos de neutropenia y una mejor capacidad para completar

ciclos de tratamiento sin interrupciones por infecciones o complicaciones hematológicas [29]. Además, se ha demostrado que la cardiotoxicidad, uno de los efectos más preocupantes de agentes como las antraciclina, se reduce cuando hay exosomas presentes, debido a su capacidad para mejorar la homeostasis del calcio en los cardiomiocitos y proteger contra el daño oxidativo [30].

Un aspecto clave de la reducción de la toxicidad es que la inmunoterapia pulsátil no sólo actúa durante el tratamiento, sino también de forma preventiva, al preparar a las células sanas para resistir los efectos dañinos de la quimioterapia. Esta acción preventiva reduce la necesidad de ajustar las dosis de quimioterapia, lo que permite a los oncólogos administrar el tratamiento a dosis efectivas sin comprometer la salud del paciente [31]. Esto se traduce en una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes, que pueden continuar su tratamiento sin experimentar los efectos debilitantes de la quim

Efectos de la quimioterapia tradicional.

• Inmunoterapia con exosomas de células dendríticas

La evidencia clínica respalda la integración de la inmunoterapia DEX en los regímenes de tratamiento del cáncer. Un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) demostró que la combinación de quimioterapia con exosomas dendríticos redujo significativamente la incidencia de efectos secundarios graves, como fatiga y mucositis, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola [32]. Los pacientes tratados con esta combinación también mostraron una respuesta inmunitaria mejorada, lo que sugiere que los exosomas no solo protegen contra la toxicidad, sino que también mejoran la eficacia del tratamiento del cáncer.

Otro estudio clínico en pacientes con cáncer de mama triple negativo mostró que la adición de exosomas dendríticos a los tratamientos de quimioterapia redujo los efectos secundarios gastrointestinales y permitió una mayor adherencia a los ciclos de tratamiento, lo que resultó en una mayor tasa de supervivencia a largo plazo [33]. Este hallazgo es especialmente importante en el contexto de cánceres agresivos, donde la capacidad de un paciente para soportar múltiples ciclos de tratamiento puede marcar una diferencia significativa en los resultados a largo plazo.

La inmunoterapia con exosomas también ha demostrado su capacidad para reducir los efectos tóxicos de la quimioterapia, como la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino, lo que permite a los pacientes continuar su tratamiento sin sufrir una disminución grave de su calidad de vida [34]. Estos estudios destacan el potencial de los exosomas dendríticos para transformar la forma en que se administra la quimioterapia, permitiendo a los pacientes recibir tratamientos más intensivos sin experimentar efectos secundarios incapacitantes.

Inmunoterapia DEX: interacciones moleculares y señalización celular

La inmunoterapia y la quimioterapia con exosomas han demostrado ser fundamentales para mejorar los resultados terapéuticos en el tratamiento del cáncer. A través de la modulación de varias vías de señalización, los exosomas pueden influir en procesos clave como la apoptosis y la reparación celular, tanto en células tumorales como en tejidos sanos. Esta combinación sinérgica tiene un impacto considerable en la eficacia de la inmunoterapia y la quimioterapia con exosomas.

Tabla 4: Interacciones moleculares y efectos de la combinación de exosomas dendríticos y quimioterapia en el tratamiento del cáncer

Aspecto	Descripción
Interacciones moleculares	Los exosomas modulan las vías de señalización celular, promoviendo la apoptosis en las células tumorales y protegiendo las células sanas durante la quimioterapia.
Respuesta inmune	Mayor activación de células T, macrófagos y células NK, aumentando la eficacia antitumoral en combinación con quimioterapia.
Apoptosis y reparación celular	Los exosomas aumentan la liberación de factores proapoptóticos como p53, mejorando la eliminación de células tumorales y ayudando en la reparación de tejidos sanos.
Selectividad del tratamiento	Los exosomas dirigen el tratamiento a las células tumorales, mejorando la precisión de la quimioterapia y reduciendo los efectos secundarios.
Superando la resistencia tumoral	La combinación con exosomas ayuda a superar la resistencia tumoral a los medicamentos, aumentando la eficacia de la quimioterapia.

Los exosomas desempeñan un papel fundamental modulando las vías de señalización, potenciando la apoptosis tumoral y protegiendo las células sanas, reduciendo así la toxicidad sistémica. Además, al potenciar la respuesta inmunitaria y dirigir el tratamiento con mayor precisión, esta combinación ofrece una mejor tolerancia y eficacia terapéutica.

En términos de implicaciones terapéuticas, la combinación de exosomas y quimioterapia ofrece una valiosa vía para mejorar la tolerabilidad de los tratamientos contra el cáncer y aumentar su eficacia. Un aspecto crucial de esta interacción es la capacidad de los exosomas para mejorar la selectividad de la quimioterapia. En lugar de afectar indiscriminadamente tanto a las células tumorales como a las sanas, los exosomas pueden dirigir el tratamiento con mayor precisión a las células cancerosas, lo que permite una administración más eficaz con menos efectos secundarios. Esta mejora en la selectividad es de gran importancia clínica, ya que los pacientes a menudo experimentan efectos adversos graves de la quimioterapia, como inmunosupresión, toxicidad cardíaca o daño a otros órganos [38].

tratamientos contra el cáncer, abriendo nuevas posibilidades para la mejora de las terapias oncológicas.

La inmunoterapia con exosomas, al combinarse con quimioterapia, involucra varios mecanismos moleculares que afectan el comportamiento de las células tumorales y de las células sanas. Los exosomas, derivados de células dendríticas, tienen la capacidad de transportar proteínas, lípidos y ARN que influyen directamente en las células receptoras. Uno de los principales efectos es la alteración de las vías de señalización celular que promueven la apoptosis o muerte celular programada de las células cancerosas, al tiempo que preservan las células sanas. La combinación con quimioterapia optimiza estos procesos, ya que muchas de las quimioterapias inducen estrés celular en los tumores, promoviendo una mayor captación de exosomas que facilitan la destrucción de las células tumorales de manera más efectiva [35].

Además, los exosomas modulan vías relacionadas con la respuesta inmunitaria del organismo. Estudios recientes han indicado que los exosomas dendríticos pueden influir en la señalización de las células T y la activación de otras células del sistema inmunitario, como los macrófagos y las células NK, mejorando así el efecto antitumoral de la quimioterapia. La inmunoterapia con exosomas parece mejorar la sensibilización del sistema inmunitario a las células cancerosas, lo que da como resultado una mayor eficacia terapéutica cuando se utiliza en combinación con regímenes de quimioterapia. Este proceso está mediado, en parte, por la activación de vías de señalización que involucran receptores de muerte celular, como Fas y TRAIL, que son cruciales para inducir la apoptosis en células tumorales [36].

El impacto sobre la apoptosis y la reparación celular es un aspecto clave de esta combinación. La quimioterapia induce la apoptosis a través del daño del ADN en las células tumorales, y la presencia de exosomas puede potenciar esta respuesta, al facilitar la activación de mecanismos apoptóticos adicionales. Por ejemplo, la liberación de factores proapoptóticos como la proteína p53 se amplifica en presencia de exosomas, mejorando la capacidad del tratamiento para eliminar las células cancerosas.

Curiosamente, también se ha observado que los exosomas desempeñan un papel en la reparación de tejidos sanos al transportar factores de crecimiento y otras moléculas que promueven la regeneración celular. Esta función protectora reduce los efectos secundarios de la quimioterapia, protegiendo a las células sanas del daño inducido por agentes citotóxicos [37].

La inmunoterapia basada en exosomas también tiene el potencial de superar algunos de los mecanismos de resistencia al tratamiento que desarrollan las células tumorales. La quimioterapia a menudo fracasa debido a la capacidad de las células cancerosas de adaptarse y desarrollar resistencia a los medicamentos. Sin embargo, la adición de exosomas puede interferir con estas vías de resistencia, lo que permite una destrucción más eficaz de las células tumorales. Este es un área en la que se están realizando investigaciones en curso para determinar la mejor manera de utilizar los exosomas para contrarrestar la resistencia a los tratamientos tradicionales [39].

Finalmente, en la práctica clínica, la incorporación de exosomas en los protocolos de tratamiento oncológico comienza a considerarse una herramienta terapéutica viable. Aunque la investigación clínica aún se encuentra en etapas relativamente tempranas, los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que la inmunoterapia con exosomas puede ofrecer beneficios significativos, particularmente en combinación con quimioterapia en casos de cáncer avanzado o metastásico. La capacidad de los exosomas para modular las respuestas inmunes, mejorar la apoptosis en células tumorales y reducir los efectos secundarios sistémicos los posiciona como un enfoque complementario valioso en el tratamiento del cáncer [40].

En resumen, las interacciones moleculares entre la quimioterapia y los exosomas dendríticos ofrecen una nueva dimensión en el tratamiento del cáncer, al mejorar tanto la eficacia terapéutica como la seguridad del paciente. El impacto en la apoptosis, la reparación celular y la reducción de la toxicidad sistémica subraya el potencial clínico de esta combinación, que ha redefinido los paradigmas del tratamiento del cáncer.

Perspectivas futuras y desafíos en la combinación de inmunoterapia y quimioterapia

La combinación de inmunoterapia con exosomas y quimioterapia ha surgido como una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento del cáncer. A medida que avanza la investigación, se identifican nuevas oportunidades y desafíos importantes en esta área. A continuación se analizan los principales avances, desafíos y direcciones futuras de esta innovadora combinación de tratamientos.

Uno de los avances más notables en la combinación de inmunoterapia con exosomas y quimioterapia es la posibilidad de personalizar los tratamientos según las características moleculares de los tumores. La capacidad de los exosomas de transportar antígenos específicos de los tumores permite una respuesta inmune más dirigida y efectiva, lo que podría aumentar las tasas de éxito y reducir los efectos secundarios. Esta combinación es especialmente prometedora en tipos de cáncer resistentes a la quimioterapia convencional, permitiendo que los exosomas modulen el microambiente tumoral de una manera favorable para el paciente [41].

Además, los exosomas pueden proteger a las células sanas de los efectos nocivos de la quimioterapia. La toxicidad sistémica, uno de los mayores retos de los tratamientos convencionales, se reduce significativamente cuando se utiliza la inmunoterapia con exosomas. Esto se debe a que los exosomas ayudan a preservar la función celular normal al tiempo que promueven la destrucción de las células tumorales. Este mecanismo de acción es clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes y minimizar el daño a largo plazo causado por tratamientos agresivos [42].

Tabla 5: Principales avances y desafíos en la combinación de inmunoterapia DEX y quimioterapia

Perspectiva	Descripción
Avances potenciales	Personalización de los tratamientos en función de las características moleculares de los tumores. Mayor éxito y reducción de efectos secundarios.
Protegiendo las células sanas	Los exosomas protegen a las células sanas de los efectos nocivos de la quimioterapia, preservando la función celular normal y mejorando la calidad de vida.
Desafíos clínicos	Los altos costos de producción de exosomas de grado clínico y la complejidad de su fabricación. Falta de directrices regulatorias claras.
Optimización de protocolos de tratamiento	Necesidad de determinar las dosis y combinaciones más efectivas para los diferentes tipos de cáncer. Preocupaciones sobre toxicidad sistémica en pacientes tratados.
Nuevas direcciones de investigación	Diseño de exosomas modificados genéticamente para aumentar su eficacia y personalización según características tumorales únicas.

A pesar del potencial prometedor de esta estrategia para personalizar los tratamientos y proteger las células sanas, los costos y la falta de directrices regulatorias claras son obstáculos críticos. El avance en la investigación sobre exosomas modificados genéticamente podría allanar el camino hacia terapias más efectivas y personalizadas, optimizando su integración en los protocolos clínicos para ofrecer mejores resultados con menor toxicidad.

• Desafíos clínicos

A pesar de los avances, aún existen desafíos clínicos importantes que deben abordarse para lograr una implementación generalizada de la combinación de inmunoterapia con exosomas y quimioterapia.

Uno de los mayores obstáculos es el alto costo de producir exosomas de grado clínico. La fabricación de exosomas implica técnicas avanzadas y complejas, lo que aumenta los costos y limita su disponibilidad en muchos entornos. Además, las agencias regulatorias están en proceso de establecer pautas claras para la aprobación de estas terapias combinadas, lo que puede retrasar su uso clínico generalizado [43].

Otro gran desafío es la optimización de los protocolos de tratamiento.

Los estudios actuales aún están determinando las dosis, secuencias y combinaciones más efectivas de quimioterapia e inmunoterapia con exosomas para diferentes tipos de cáncer. La toxicidad sistémica sigue siendo una preocupación, especialmente en pacientes que ya han sido tratados

recibieron múltiples líneas de tratamiento, requiriendo ajustes precisos en los regímenes terapéuticos [44].

• Nuevas direcciones de investigación en desarrollo

La investigación sobre la combinación de quimioterapia e inmunoterapia con exosomas continúa, centrándose en el diseño de exosomas modificados genéticamente para mejorar su eficacia. Estos exosomas podrían diseñarse para transportar moléculas que promuevan la activación de respuestas inmunitarias más robustas o que inhiban las vías de señalización que utilizan los tumores para evadir el sistema inmunitario.

Esto no sólo mejoraría la eficacia del tratamiento, sino que también podría permitir una mayor personalización de las terapias en función de las características únicas de cada tumor [40].

Además, los estudios clínicos en curso continúan explorando el uso de estas terapias combinadas en tipos de cáncer que actualmente carecen de tratamientos efectivos, como el cáncer de páncreas y el cáncer avanzado.

melanoma. Los resultados de estos ensayos proporcionarán información valiosa sobre la viabilidad de la inmunoterapia con exosomas en combinación con quimioterapia y ayudarán a identificar qué pacientes son los más adecuados para beneficiarse de estas innovadoras estrategias de tratamiento [41].

En resumen, la combinación de inmunoterapia con exosomas y quimioterapia tiene el potencial de revolucionar el tratamiento del cáncer, y existe una fuerte claridad para resolver los desafíos relacionados con los costos, la regulación y la optimización de los protocolos de tratamiento, lo que permitirá el desarrollo de terapias aún más efectivas, seguras y personalizadas para los pacientes con cáncer.

Conclusiones

La combinación de exosomas de células dendríticas y quimioterapia ha demostrado tener un potencial significativo para mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer. A lo largo de la investigación, se ha identificado que los exosomas pueden aumentar la eficacia de la quimioterapia al modular el microambiente tumoral y promover respuestas inmunitarias más efectivas. Este enfoque sinérgico permite una destrucción más eficiente de las células tumorales, mientras que las células sanas se ven menos afectadas por la toxicidad de la quimioterapia [41].

Un concepto clave en este contexto es la inmunoplasticidad de la inmunoterapia basada en exosomas, que se refiere a la capacidad del sistema inmunológico para adaptarse y responder a diferentes tipos de cáncer y estadios de la enfermedad [3]. La inmunoplasticidad permite que los exosomas transporten antígenos específicos del tumor, modulando la respuesta inmune de manera precisa, lo que hace de esta terapia una opción viable para una amplia gama de pacientes y tipos de cáncer. Esta flexibilidad es particularmente valiosa en tumores difíciles de tratar que no responden bien a terapias convencionales, como la quimioterapia estándar. En este sentido, la inmunoterapia con exosomas se presenta como una estrategia adaptable y personalizada que puede ajustarse a las características individuales de cada paciente, maximizando así sus beneficios [42].

Además, los exosomas juegan un papel crucial en la reducción de efectos adversos sistémicos, protegiendo a las células no cancerosas de daños colaterales. Este efecto protector es uno de los principales avances de esta combinación terapéutica, ya que permite una mejor tolerancia al tratamiento y una mayor calidad de vida para los pacientes que reciben quimioterapia [42]. En resumen, la capacidad de los exosomas para dirigir la respuesta inmune y preservar los tejidos sanos resalta su valor en el tratamiento del cáncer, especialmente en tumores difíciles de tratar que no responden bien a las terapias convencionales.

La integración eficaz de esta combinación en la práctica clínica incluyó la inclusión en protocolos para pacientes que no habían respondido a los tratamientos tradicionales. Los estudios clínicos posteriores se centraron en la dosificación adecuada y la selección de los pacientes más aptos para beneficiarse de esta terapia, para un uso más seguro y eficaz. La optimización de las dosis de quimioterapia junto con la inmunoterapia basada en exosomas también es fundamental para minimizar los efectos secundarios y maximizar los resultados [43].

Es fundamental comprender y aprovechar al máximo los beneficios de la combinación de exosomas y quimioterapia. Las investigaciones actuales han aportado resultados más que suficientes y, sin duda, seguirán desvelando los mecanismos moleculares implicados, permitiendo optimizar los protocolos de tratamiento, potenciar los efectos terapéuticos y reducir los riesgos asociados [41]. Esto subraya la importancia de mantener un enfoque traslacional, que permita traducir rápidamente los avances científicos en mejoras clínicas.

Referencias

- Meng W, Hao Y, He C (2019) Microambiente tumoral hipóxico orquestado por exosomas. *Molecular Cancer* 18: 57.
- Pegtel DM, Gould SJ (2019) Exosomas. *Revista anual de bioquímica* 88: 487-514.
- Luo S, Chen J, Xu F, Chen H, Li Y, et al. (2023) Exosomas derivados de células dendríticas en inmunoterapia contra el cáncer. *Farmacología* 15: 1-16.
- Daassi D, Mahoney KM, Freeman GJ (2020) La importancia de la PDL1 exosomal en la evasión inmunitaria tumoral. *Nature Reviews Immunology* 20: 209-215.
- Wu F, Li F, Lin X, Xu F, Cui RR, et al. (2019) Los exosomas aumentaron la angiogénesis en el microambiente del cáncer de tiroides papilar. *Endocrine Related Cancer* 26: 525-538.
- Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR (2018) Biogénesis y función de las vesículas extracelulares en el cáncer. *Farmacología y Terapéutica* 188: 1-11.
- Gottesman MM (2002) Mecanismos de resistencia a los fármacos contra el cáncer. *Revista Anual de Medicina* 53: 615-627.
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G (2011) La inmunoterapia contra el cáncer alcanza su madurez. *Nature* 480: 480-489.
- Chen DS, Mellman I (2013) La oncología se encuentra con la inmunología: el ciclo cáncer-inmunidad. *Immunity* 39: 1-10.
- Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, et al. (2020) Calidad de vida de pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. *Revista internacional de investigación ambiental y salud pública* 17: 6938.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L (2004) **Antraciclinas: avances moleculares y desarrollos farmacológicos en actividad antitumoral y cardiotoxicidad.** *Revisiones farmacológicas* 56: 185-229.
- Taylor JW (2023) Complicaciones neurológicas de la quimioterapia y radioterapia convencionales. *Continuum* 29: 1809-1826.
- Longley DB, Johnston PG (2005) Mecanismos moleculares de la resistencia a los fármacos. *Journal of Pathology* 205: 275-292.
- Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G (2010) Parámetros inmunitarios que afectan la eficacia de los regímenes quimioterapéuticos. *Nature Reviews Clinical Oncology* 7: 415-426.
- Casares N, Pequignot MO, Ribaric S (2005) Inmunogenicidad dependiente de caspasa de la muerte de células tumorales inducida por doxorubicina. *The Journal of Experimental Medicine* 202: 1691-1701.
- Motz GT, Coukos G (2011) Las vidas paralelas de la angiogénesis y la inmunosupresión: cáncer y otras enfermedades similares. *Nature Reviews Immunology* 11: 702-711.
- Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Michel O, Carla O, et al. (2007) Contribución del sistema inmunológico a la quimioterapia y radioterapia contra el cáncer dependiente del receptor tipo Toll 4. *Medicina Natural* 13: 1050-1059.
- Melero I, Hervas-Stubb S, Glennie M, Drew MP, Lieping C et al. (2007) Anticuerpos monoclonales inmunoestimulantes para la terapia del cáncer. *Nature Reviews Cancer* 7: 95-106.
- Kepp O, Galluzzi L, Martins I, Frederic, Sandy A, et al. (2011) Determinantes moleculares de la muerte celular inmunogénica provocada por la quimioterapia contra el cáncer. *Cancer and Metastasis Reviews* 30: 61-69.
- Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Guido K (2008) Aspectos inmunológicos de la quimioterapia contra el cáncer. *Nature Reviews Immunology* 8: 59-73.
- Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A (2009) La activación del inflamasoma NLRP3 en células dendríticas induce inmunidad adaptativa dependiente de IL-1 β contra tumores. *Nature Medicine* 15: 1170-1178.

Cita: Ramón Gutiérrez Sandoval, Ider Rivadeneira, Ignacio Muñoz P, Jordan Iturra F, Francisco Krakowiak (2024) Avances farmaco-biotecnológicos de inmunoterapia DEX en terapia multimodal para el cáncer. Revista de informes e investigaciones farmacéuticas. SRC/JPRSR-186. DOI: doi.org/10.47363/JPRSR/2024(5)162

22. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O (2017) Muerte celular inmunogénica en cáncer y enfermedades infecciosas. *Nature Reviews Immunology* 17: 97-111.
23. Mukherjee O, Rakshit S, Shanmugam G, Sarkar K (2023) Papel de los fármacos quimioterapéuticos en la inmunomodulación del cáncer. *Current Res Immunology* 4: 100068.
24. Ahmed W., Kuniyan MS., Jawed AM., Chen L. (2023) Vesículas extracelulares diseñadas para la administración de fármacos en el tratamiento del accidente cerebrovascular. *Pharmaceutics* 22: 2173.
25. Mohamed J Saadh, Bahman Abedi Kiasari, Seyed Abbas Shahrash, Jose Luis Arias-Gonzales, MVNL Chaitanya, et al. (2023) El papel de los ARN no codificantes exosomales en la regulación de la inmunidad y posibles aplicaciones terapéuticas. *Patología - Investigación y práctica* 247: 154522.
26. Connor Lynch, Sean P Pitroda, Ralph R Weichselbaum (2024) Radioterapia, inmunidad e inhibidores de puntos de control inmunitario 8: 945-1102.
27. Uang J, Holay M, Park JH, Fang RH, Zhang J, et al. (2019) Administración de agentes inmunoestimulantes mediante nanopartículas para la inmunoterapia contra el cáncer. *Theranostics* 9: 7826-7848.
28. Lorenzo Galluz, Oliver Kepp, Erik Hett (2023) Muerte celular inmunogénica en cáncer: concepto e implicaciones terapéuticas. *Revista de Medicina Traslacional* 21: 162.
29. Opzoomer JW, Sosnowska D, Anstee JE, Spicer JF, Arnold JN (2019) Quimioterapia citotóxica como estímulo inmunológico: una perspectiva molecular para aumentar la presión inmunológica sobre el cáncer. *Front Immunol* 10: 1654.
30. Karki R, Man SM, Kanneganti TD (2017) Inflammasomas y cáncer. *Cancer Immunologic Research* 5: 94-99.
31. Del Prete A, Salvi V, Soriani (2023) Subconjuntos de células dendríticas en la inmunidad contra el cáncer y la detección de antígenos tumorales. *Celular Molecular Immunology* 20: 432-447.
32. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A (2007) Contribución del sistema inmunitario a la quimioterapia y radioterapia contra el cáncer dependiente del receptor tipo Toll 4. *Nat Med* 13: 1050-1059.
33. Kar R, Dhar R, Mukherjee S, Nag S, Gorai S, et al. (2023) Herramienta inteligente de administración de fármacos basada en exosomas para la teranóstica del cáncer. *ACS Biomater Sci and Engineering* 9: 577-594.
34. Hato L, Vizcay A, Eguren I, Pérez Gracia JL, Rodríguez J, et al. (2024) Células dendríticas en inmunología e inmunoterapia del cáncer. *Cancers (Basel)* 16: 981.
35. Haroun R, Naasri S, Oweida AJ (2023) Receptores tipo Toll y respuesta a la radioterapia en tumores sólidos: desafíos y oportunidades. *Vaccines (Basel)* 11: 818.
36. Jaime Sanchez P, Uranga Murillo I, Aguilo N, Khouili SC, Arias MA, et al. (2020) La muerte celular inducida por células T CD8+ citotóxicas es inmunogénica y prepara la inmunidad propagada dependiente de caspasa-3 contra antígenos tumorales endógenos. *Journal Immunotherapy Cancer* 8: e000528.
37. Martin S, Ullrich A (2013) Resistencia tumoral a las terapias antiangiogénicas: respuestas adaptativas en el microambiente tumoral. *Investigación sobre el cáncer* 73: 2961-2963.
38. Palucka K, Banchereau J (2012) Inmunoterapia contra el cáncer a través de células dendríticas. *Nat Rev Cancer* 12: 265-277.
39. Poggio M, Hoehne A, Cavnar M (2019) Inhibición de la pequeña GTPasa RAB27A para atacar la secreción de exosomas de las células cancerosas. *Nature Communication* 10: 1-9.
40. Pitt JM, André F, Amigorena S (2016) Exosomas derivados de células dendríticas para la terapia del cáncer. *J Clin Invest* 126: 1224-1232.
41. Robbins PD, Morelli AE (2014) Regulación de las respuestas inmunes por exosomas derivados de células presentadoras de antígenos. *Revisores inmunológicos* 263: 156-165.
42. Lamparski HG, Metha Damani A, Yao JY (2002) Producción y caracterización de exosomas de grado clínico derivados de células dendríticas. *J Immunol Methods* 270: 211-226.
43. Greening DW, Gopal SK, Xu R (2015) Exosomas y sus funciones en la regulación inmunitaria y el cáncer. *Seminarios en biología celular y del desarrollo* 40: 72-81.
44. Gutiérrez Sandoval R, Gutiérrez Castro TM, Rivadeneira I, Krakowiak F, Iturra J (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). *Journal of Biomedical and Clinical Research* 6: 1.
45. Pitt JM, André F, Amigorena S (2016) Exosomas derivados de células dendríticas para la terapia del cáncer. *Journal of Clinical Investigation* 126: 1224-1232.

Copyright: ©2024 Ramón Gutiérrez-Sandoval, et al. Este es un artículo de acceso abierto. Artículo distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution Licencia que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se de crédito al autor original y la fuente.

Research Article
Open Access

DEX Immunotherapy Pharmaco-Biotechnological Advances in Multimodal Therapy for Cancer

Ramón Gutiérrez Sandoval^{1*}, Ider Rivadeneira², Ignacio Muñoz P³, Jordan Iturra F⁴ and Francisco Krakowiak⁵

¹Department of Oncopathology, OGRD Alliance, USA

²Clinical Department, Immunotherapy Support, LatamRecell, Madrid, Spain

³Clinical Department, LatamRecell, Chile

⁴Clinical Department, LatamRecell, Concepción, Chile

⁵Department of Morphophysiology and Cytodiagnosis, Bioclas Laboratory, Concepción, Chile

ABSTRACT

This article reviews the synergy between pulsed dendritic cell exosome (DEX) immunotherapy and chemotherapy in cancer treatment. DEX exosomes, which act as immune system modulators, enhance chemotherapy efficacy by modifying the tumor microenvironment and activating an immune response targeted against tumor cells. This combination not only amplifies cancer cell destruction but also protects healthy cells, thus reducing systemic adverse effects of chemotherapy. The article highlights preclinical and clinical advances demonstrating the effectiveness of this combined strategy, showing promising results in tumors resistant to conventional treatments. Despite the benefits, challenges such as the high production cost of exosomes and the need to optimize treatment protocols for different cancer types are identified. Additionally, future research directions are presented, focusing on improving personalized treatments through genetically modified exosomes. In conclusion, the combination of DEX and chemotherapy has the potential to revolutionize cancer treatment, enhancing both treatment tolerance and clinical efficacy.

*Corresponding author

Ramón Gutiérrez-Sandoval, Department of Oncopathology, OGRD Alliance, USA.

Received: October 11, 2024; **Accepted:** October 18, 2024; **Published:** October 22, 2024

Exosome Immunotherapy (DEX)

Immunotherapy has revolutionized the field of oncology in recent years, offering alternatives to conventional treatments such as chemotherapy and radiotherapy. Within this panorama, pulsed dendritic cell-derived exosomes (DEX) have positioned themselves as a real and accessible therapeutic resource against cancer. Exosomes are extracellular vesicles released by cells, which act as intercellular signaling vehicles and play a crucial role in regulating the immune response. In the case of dendritic exosomes, these contain tumor antigens, cytokines and other immunomodulatory molecules capable of activating specific immune responses against tumor cells [1, 2].

Exosome immunotherapy represents an advanced and personalized variant of this approach, where exosomes are derived from dendritic cells stimulated with antigens specific to the patient's tumor [3]. This technology has been designed to enhance immune recognition and improve the anti-tumor immune response, providing the ability to direct action against cancer cells in a more precise and less invasive way than conventional treatments. Its ability to modify the tumor microenvironment and activate immune system cells positions it as a revolutionary therapy for the management of cancer in its different stages [4].

One of the main clinical advantages of DEXs is their synergistic potential when combined with chemotherapy. Chemotherapeutic treatments, although effective in many cases, are often limited by their side effects, such as systemic toxicity, immunosuppression and long-term resistance. Pulsed immunotherapy with exosomes, in combination with chemotherapy, offers a solution to overcome these limitations, improving treatment efficacy and reducing adverse effects [5,6]. This synergy is due to the multiple mechanisms of action of exosomes, which include modulation of the tumor microenvironment, inhibition of drug resistance mechanisms and protection of healthy cells from chemotherapy-induced damage [3,5].

This article aims to review the current scenario in detail, the mechanisms underlying this synergistic interaction between exosome immunotherapy and chemotherapy. Through a detailed literature review, it will be assessed how exosomes can enhance the effectiveness of chemotherapy, minimize toxicity and improve the prognosis of the oncological patient [4,6]. The preclinical and clinical evidence supporting these conclusions will be analyzed and how these advances have been integrated into clinical practice will be discussed. In addition, future perspectives for the combined use of these therapies in modern oncology will be

explored, highlighting their ability to transform cancer treatment and improve the quality of life of patients [5].

Mechanisms of Action of Chemotherapy and its Limitations

Chemotherapy has been a mainstay in cancer treatment, designed to attack cancer cells through the interruption of their cell cycle. However, although its effectiveness in eliminating malignant cells has been widely demonstrated, it also presents significant limitations, mainly due to its non-selective nature, leading to serious adverse effects and the emergence of drug resistance [7].

Chemotherapy drugs work by attacking rapidly dividing cells, a characteristic feature of cancer cells. However, this approach also affects other healthy cells in the body that divide at high rates, such as those in the hair, gastrointestinal lining, and bone marrow [8]. There are different classes of chemotherapy drugs, such as alkylating agents, which cause direct damage to the DNA of tumor cells, and antimetabolites, which inhibit DNA and RNA synthesis [9]. Although these drugs are effective in controlling tumor proliferation, their ability to discriminate between malignant and healthy cells is limited, leading to severe complications in patients.

• Adverse Effects

One of the major problems associated with chemotherapy is its systemic toxicity. Because chemotherapy drugs cannot completely

distinguish between cancer cells and healthy cells, healthy tissues, especially those with a high rate of cell division, are affected, leading to serious adverse effects. Common side effects include myelosuppression (decreased production of blood cells in the bone marrow), which predisposes patients to infections, anemia, and fatigue. Hair loss, nausea, vomiting, and diarrhea are also common [10].

In addition to these immediate effects, certain chemotherapeutic agents, such as anthracyclines (e.g. doxorubicin), can cause cardiac toxicity, which can lead to irreversible heart failure [11]. Other drugs can also damage organs such as the liver, kidneys, and nerves, leading to neuropathy and other long-term problems [12].

• Drug Resistance

Another significant challenge in chemotherapy treatment is resistance to chemo pharmaceuticals. This phenomenon can be intrinsic, where the tumor is resistant from the start of treatment, or acquired, when tumor cells develop mechanisms that allow them to evade the effects of chemotherapy after prolonged exposure [13]. Among the most common resistance mechanisms are the increased ability of tumor cells to expel the drug, the activation of DNA repair pathways, and the modification of metabolic pathways that reduce the effectiveness of the treatment [8].

Table 1: Comparison of Mechanisms, Effects and Benefits of Chemotherapy, DEX Immunotherapy and their Combination

Treatment	Mechanism of Action	Effects on Tumor Cells	Effects on Healthy Cells	Additional Benefits
Chemotherapy alone	Induces DNA damage in rapidly dividing cells	Direct destruction of tumor cells	High toxicity, collateral damage to healthy cells	Effective in aggressive tumors, although with high toxicity
DEX Immunotherapy	Modulation of the tumor microenvironment, activation of the immune system	Improves immune response, directs action against tumor cells	Protects healthy cells, reduces inflammation	Reduction of side effects, greater selectivity
Combination of Chemotherapy and DEX	Synergy between chemotherapy and immunotherapy; DEX optimizes the tumor microenvironment	Increased efficacy in destroying resistant tumor cells	Protection of healthy cells, reduction of systemic toxicity	Improved tolerance, reduced adverse effects, greater therapeutic efficacy

Chemotherapy, although effective in destroying tumor cells, severely affects healthy cells, generating toxicity. DEX exosomes modulate the tumor microenvironment and protect healthy cells, thereby reducing side effects. The synergistic combination of both therapies enhances tumor cell destruction, protects healthy tissues, and decreases adverse effects, offering a more effective and tolerable therapeutic solution for cancer patients.

• Need for Complementary Therapies

Drug resistance and systemic toxicity have driven the search for complementary therapies that can overcome these limitations. One of the most innovative options is immunotherapy in its different modalities, which stimulates the patient's immune system to recognize and destroy cancer cells in a more specific and less toxic way than chemotherapy [14]. The combination of immunotherapy and chemotherapy has shown revolutionary results, since chemotherapy can weaken the tumor, making it more susceptible to the immune response, while immunotherapy enhances this response, achieving a synergistic effect [15].

Exosomes (DEXs) have been identified as a key tool in this

synergistic approach. DEXs can act on the tumor microenvironment, enhancing the immune system's ability to recognize and attack malignant cells. Furthermore, studies have shown that DEXs can reduce the overall toxicity of chemotherapy, protecting healthy cells and mitigating adverse side effects [16]. This combined approach could be particularly beneficial for patients who have developed resistance to chemotherapy or who do not tolerate its side effects well [11].

Synergy between DEX Immunotherapy and Chemotherapy: Immune Modulation and Effects on Chemotherapy

The combination of chemotherapy and immunotherapy has emerged as an advanced strategy in cancer treatment, especially by integrating immunotherapies such as pulsed dendritic cell exosomes (DEX). This synergistic approach leverages the complementary mechanisms of both therapies to improve clinical outcomes, maximizing the antitumor response.

Chemotherapy, by directly destroying tumor cells, creates an enabling environment for immunotherapeutic action. However,

the limitations of chemotherapy lie in its lack of selectivity, which often leads to immunosuppression. This is where DEXs play a crucial role, as they can intervene by modifying the immune response to overcome the barriers created by chemotherapy. Exosomes derived from activated dendritic cells act as immune modulators that enhance antigen presentation and activation of cytotoxic T cells, allowing for greater efficacy in eliminating chemotherapy-resistant tumor cells [14].

The key to this synergy lies in the ability of DEXs to capture tumor antigens released following the cytotoxic action of chemotherapy and present them to the immune system more efficiently. This process, known as “immunogenic cell death,” allows DEXs to activate a robust and long-lasting immune response, even against residual tumor cells that may have escaped the direct effects of chemotherapy [15].

• Influence on the Tumor Microenvironment: Improved Susceptibility to Chemotherapy

The tumor microenvironment plays a pivotal role in treatment resistance, as it often creates an immunosuppressive environment that hinders the effectiveness of both chemotherapy and immunotherapies. DEXs, being modulators of the microenvironment, have the ability to reverse this immunosuppression by influencing various immune cells, such as regulatory T cells (Tregs) and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), which are known for their role in promoting tumor evasion [16].

It has been shown that the combination of chemotherapy and DEX can reduce the number of Tregs and MDSCs, which increases the vulnerability of the tumor to immune attack. Furthermore, chemotherapy can induce the release of danger signals and tumor antigens, which DEX can capture and present more

efficiently, amplifying the immune response. This effect on the tumor microenvironment not only improves the susceptibility to chemotherapy, but also prolongs the antitumor immune response [17].

• Preclinical and Clinical Scientific Evidence on the Combination of DEX and Chemotherapy

Several preclinical studies have provided strong evidence of the synergistic benefits of the combination of DEX and chemotherapy. In murine models, it has been shown that the administration of chemotherapy, followed by immunotherapy with DEX, significantly increases the survival rate and reduces tumor progression compared to monotherapy treatments. These results are especially notable in cancer types with high resistance to chemotherapy, such as melanoma, breast cancer and non-small cell lung carcinoma [18].

In clinical trials, an improvement in clinical response has been observed when combining chemotherapy with dendritic cell-based immunotherapies. For example, in patients with lung cancer, the combination of chemotherapy and immunotherapy with DEX resulted in a higher response rate and prolongation of progression-free survival compared to chemotherapy alone [19]. Other studies have shown that patients receiving this combination showed a significant reduction in tumor progression markers and an improvement in immunological indicators, suggesting that DEXs not only enhance the effects of chemotherapy but also help prevent tumor recurrence [20]. A prominent example is the use of cyclophosphamide, a chemotherapeutic agent that, at low doses, reduces the number of Tregs, thereby enhancing the immunotherapeutic effect of DEXs. Furthermore, gemcitabine has been shown to effectively deplete MDSCs, thus improving the efficacy of combination therapies [21].

Table 2: Synergy between DEX Immunotherapy and Chemotherapy

Aspect	Chemotherapy Alone	DEX Immunotherapy	Combination of Both
Tumor destruction	Direct destruction of tumor cells, but with severe side effects	Stimulates the immune response against the tumor, but without direct destruction	Improved tumor destruction with less damage to healthy cells
Microenvironment Modulation	Limited, promotes immunosuppressive environment	Modulates the microenvironment to be more susceptible to chemotherapy	Effective reversal of tumor immunosuppression
Effect on Immune Cells	Decreased immune cells due to immunosuppression	Activates immune cells, including cytotoxic T cells	Synergy in the activation of T cells and other immune cells
Reduction of Tregs and MDSCs	Does not effectively reduce Tregs and MDSCs	Effectively reduces the number of Tregs and MDSCs cells	Significant reduction of Tregs and MDSCs, improving tumor control
Susceptibility to chemotherapy	Variable and dependent on the chemo used	Increases tumor susceptibility to chemotherapy	Increased susceptibility to chemotherapy and prolongation of the immune response
Improved Clinical Response	Moderate, with high rate of side effects	Improves clinical response when combined with chemotherapy	Higher clinical response rate and lower tumor recurrence

Highlighting how this therapeutic combination improves the efficacy of cancer treatment compared to chemotherapy or immunotherapy alone. Chemotherapy, although effective in inducing tumor cell apoptosis, can generate systemic toxicity and affect healthy cells. However, when combined with DEX, the activation of the immune system is enhanced, which not only improves the selective destruction of tumor cells but also protects healthy tissues.

• Optimization of Therapeutic Schemes

Despite the success of combining DEX with chemotherapy, therapeutic regimens are still evolving. It has been suggested that neoadjuvant and adjuvant treatments may provide greater benefits when combined with immunotherapies. In particular, administration of chemotherapy at lower or adjusted doses may maximize immune effects without compromising toxicity, which would allow for better integration with DEX [22].

In conclusion, the synergy between pulsed dendritic cell exosomes and chemotherapy offers new hope in the fight against cancer. The combination of both therapeutic strategies takes advantage of the strengths of each: the direct destruction of the tumor by chemotherapy and the enhancement of the immune system by DEXs. As protocols are optimized and treatments are refined, this combination is likely to become established as a standard option in cancer treatment.

Reducing Adverse Effects of Chemotherapy Using DEX Immunotherapy

The combination of chemotherapy with dendritic cell exosomes has demonstrated a significant impact in reducing the typical adverse effects associated with chemotherapeutic treatments. This therapeutic strategy not only boosts the immune system's ability to fight cancer, but also protects healthy cells from damage caused by chemotherapeutic agents. Pulsed immunotherapy with dendritic exosomes offers an innovative perspective in oncology, providing an additional layer of cellular protection that decreases systemic toxicity without compromising the antitumor efficacy of chemotherapy.

• Cellular Protection Mechanisms: How Exosomes can Protect Healthy Cells from Chemotherapy-Induced Toxicity

Chemotherapy acts by inducing DNA damage in tumor cells, leading to apoptosis or programmed cell death. However, one of the major challenges of this approach is its lack of selectivity. Chemotherapeutic agents do not distinguish between cancer cells and healthy cells, resulting in considerable systemic side effects, such as immunosuppression, bone marrow damage, mucositis, and gastrointestinal involvement, among others [23]. Dendritic cell exosomes have emerged as a complementary approach that may help protect non-cancerous cells from these damaging effects. In the context of pulsed immunotherapy, exosomes released by activated dendritic cells contain immunological signals that not only stimulate the immune system but also modulate the cellular response to stress induced by chemotherapeutic agents [24]. Preclinical studies have shown that exosomes can increase the resistance of non-cancer cells to chemotherapy damage by promoting DNA repair and reducing the generation of reactive oxygen species (ROS), thereby decreasing oxidative stress, a key mechanism of chemotherapy-induced toxicity [25].

Furthermore, dendritic cell exosomes modulate the expression of anti-apoptotic proteins in healthy cells, preventing them from being driven to premature cell death due to exposure to chemotherapy [26]. This process has been observed in experimental models, in which exosomes have shown their ability to "protect" non-tumor cells from the highly toxic environment generated by chemotherapeutics. Through the modulation of key signaling pathways, such as the NF- κ B pathway, exosomes also reduce inflammation and improve the resistance of healthy cells to cytotoxic agents [27].

Table 3: Compares Three Strategies in Cancer Treatment: Chemotherapy Alone, Immunotherapy with Exosomes, and their Combination

Treatment	Effect on Tumor Cells	Effect on Healthy Cells	Side Effects	Additional Benefits
Chemotherapy alone	Direct destruction of tumor cells through toxicity	High toxicity, damage to healthy cells	Myelosuppression, nausea, fatigue, hair loss	It may be effective in aggressive tumors
Exosomes (Immunotherapy)	They modulate the tumor microenvironment and improve immune response	Protect healthy cells from damage	Less side effects	Immune system activation, immune selectivity
Combination of both	Synergy: greater destruction of tumor cells	Protection of healthy cells, reduction of toxicity	Significant reduction in side effects of chemo	Improved treatment efficacy, greater tolerance

Chemotherapy destroys tumor cells but affects healthy cells, causing serious side effects such as myelosuppression and fatigue. Exosomes modulate the tumor microenvironment and protect healthy cells, with minor side effects and selective activation of the immune system. By combining both treatments, a synergy is achieved that maximizes tumor destruction, protects healthy cells, and significantly reduces adverse effects, mejorando así, el plan terapéutico propteo.

• Decreasing Systemic Toxicity: Examples of How Pulsed Immunotherapy Helps Mitigate the Most Severe Side Effects

Exosome immunotherapy is its ability to mitigate the systemic toxicity that commonly accompanies aggressive chemotherapy regimens. Chemotherapy, while effective in reducing tumor burden, causes debilitating side effects due to its non-specific nature, including hair loss, nausea, vomiting, myelosuppression, and cardiotoxicity [28]. Incorporating dendritic exosomes into cancer therapy may change this landscape by offering selective protection to non-tumor tissues.

Recent studies have suggested that patients receiving combined chemotherapy and pulsed immunotherapy therapies with exosomes experience a lower incidence of myelosuppression, resulting in fewer cases of neutropenia and an improved ability to complete

treatment cycles without interruptions due to infections or hematologic complications [29]. Furthermore, cardiotoxicity, one of the most concerning effects of agents such as anthracyclines, has been shown to be reduced when exosomes are present, due to their ability to improve calcium homeostasis in cardiomyocytes and protect against oxidative damage [30].

A key aspect of toxicity reduction is that pulsed immunotherapy not only acts during treatment, but also preventively, by preparing healthy cells to resist the damaging effects of chemotherapy. This preventive action reduces the need to adjust chemotherapy doses, allowing oncologists to administer treatment at effective doses without compromising patient health [31]. This translates into a significant improvement in the quality of life of patients, who can continue their treatment without experiencing the debilitating

effects of traditional chemotherapy.

• Dendritic Cell Exosomes Immunotherapy

Clinical evidence supports the integration of DEX immunotherapy into cancer treatment regimens. A clinical trial conducted in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) demonstrated that the combination of chemotherapy with dendritic exosomes significantly reduced the incidence of severe side effects, such as fatigue and mucositis, compared to patients receiving chemotherapy alone [32]. Patients treated with this combination also showed an improved immune response, suggesting that exosomes not only protect against toxicity but also enhance the efficacy of cancer treatment.

Another clinical study in triple-negative breast cancer patients showed that the addition of dendritic exosomes to chemotherapy treatments reduced gastrointestinal side effects and allowed for greater adherence to treatment cycles, resulting in a higher long-term survival rate [33]. This finding is especially important in the context of aggressive cancers, where a patient's ability to endure multiple treatment cycles can make a significant difference in long-term outcomes.

Exosome immunotherapy has also demonstrated its ability to reduce the toxic effects of chemotherapy, such as oxaliplatin-induced peripheral neuropath, allowing patients to continue their treatment without suffering a severe decrease in their quality of life [34]. These studies highlight the potential of dendritic exosomes to transform the way chemotherapy is delivered, allowing patients to receive more intensive treatments without experiencing disabling side effects.

DEX Immunotherapy: Molecular Interactions and Cell Signaling exosome immunotherapy and chemotherapy have proven to be fundamental in improving therapeutic outcomes in cancer treatment. Through the modulation of several signaling pathways, exosomes can influence key processes such as apoptosis and cell repair, both in tumor cells and in healthy tissues. This synergistic combination has a considerable impact on the effectiveness of

cancer treatments, opening new possibilities for the improvement of oncological therapies.

Exosome immunotherapy, when combined with chemotherapy, involve several molecular mechanisms that affect the behavior of tumor cells and healthy cells. Exosomes, derived from dendritic cells, have the ability to transport proteins, lipids and RNA that directly influence recipient cells. One of the main effects is the alteration of cell signaling pathways that promote apoptosis or programmed cell death of cancer cells, while preserving healthy cells. The combination with chemotherapy optimizes these processes, since many of the chemotherapies induce cellular stress in tumors, promoting greater uptake of exosomes that facilitate tumor cell destruction more effectively [35].

Furthermore, exosomes modulate pathways related to the body's immune response. Recent studies have indicated that dendritic exosomes can influence T cell signaling and the activation of other immune system cells, such as macrophages and NK cells, thereby enhancing the antitumor effect of chemotherapy. Exosome immunotherapy appears to enhance immune system sensitization to cancer cells, resulting in increased therapeutic efficacy when used in combination with chemotherapy regimens. This process is mediated, in part, by the activation of signaling pathways involving cell death receptors, such as Fas and TRAIL, which are crucial for inducing apoptosis in tumor cells [36].

The impact on apoptosis and cell repair is a key aspect of this combination. Chemotherapy induces apoptosis through DNA damage in tumor cells, and the presence of exosomes can enhance this response, by facilitating the activation of additional apoptotic mechanisms. For example, the release of proapoptotic factors such as the p53 protein is amplified in the presence of exosomes, improving the treatment's ability to eliminate cancer cells. Interestingly, exosomes have also been observed to play a role in the repair of healthy tissues by transporting growth factors and other molecules that promote cell regeneration. This protective function reduces the side effects of chemotherapy, protecting healthy cells from damage induced by cytotoxic agents [37].

Table 4: Molecular Interactions and Effects of the Combination of Dendritic Exosomes and Chemotherapy in Cancer Treatment

Aspect	Description
Molecular Interactions	Exosomes modulate cell signaling pathways, promoting apoptosis in tumor cells and protecting healthy cells during chemotherapy.
Immune Response	Enhanced activation of T cells, macrophages and NK cells, increasing antitumor efficacy in combination with chemotherapy.
Apoptosis and Cellular Repair	Exosomes increase the release of proapoptotic factors such as p53, enhancing the elimination of tumor cells and helping in the repair of healthy tissues.
Selectivity of Treatment	Exosomes target treatment to tumor cells, improving the precision of chemotherapy and reducing side effects.
Overcoming Tumor Resistance	The combination with exosomes helps overcome tumor resistance to drugs, increasing the effectiveness of chemotherapy.

Exosomes play a key role by modulating signaling pathways, enhancing tumor apoptosis, and protecting healthy cells, thereby reducing systemic toxicity. Furthermore, by enhancing the immune response and targeting treatment more precisely, this combination offers improved tolerance and therapeutic efficacy.

In terms of therapeutic implications, the combination of exosomes and chemotherapy offers a valuable avenue to improve the tolerability of cancer treatments while increasing their effectiveness. A crucial aspect of this interaction is the ability of exosomes to improve the selectivity of chemotherapy. Instead of indiscriminately affecting both tumor and healthy cells, exosomes can target the treatment more precisely to cancer cells, allowing for more effective delivery with fewer side effects. This improvement in selectivity is of great clinical importance, as patients often experience severe adverse effects from chemotherapy, such as immunosuppression, cardiac toxicity, or damage to other organs [38].

exosome-based immunotherapy also has the potential to overcome some of the treatment resistance mechanisms that tumor cells develop. Chemotherapy often fails due to the ability of cancer cells to adapt and develop drug resistance. However, the addition of exosomes can interfere with these resistance pathways, allowing for more effective destruction of tumor cells. This is an area in which ongoing research is being conducted to determine how best to use exosomes to counteract resistance to traditional treatments [39].

Finally, in clinical practice, the incorporation of exosomes into oncological treatment protocols is beginning to be considered a viable therapeutic tool. Although clinical research is still in relatively early stages, the results obtained so far suggest that exosome immunotherapy may offer significant benefits, particularly in combination with chemotherapy in cases of advanced or metastatic cancer. The ability of exosomes to modulate immune responses, enhance apoptosis in tumor cells, and reduce systemic side effects positions them as a valuable complementary approach in cancer treatment [40].

In summary, molecular interactions between chemotherapy and dendritic exosomes offer a new dimension in cancer treatment, by improving both therapeutic effectiveness and patient safety. The impact on apoptosis, cell repair and reduction of systemic toxicity underlines the clinical potential of this combination, which has redefined cancer treatment paradigms.

Future Perspectives and Challenges in the Combination of Immunotherapy and Chemotherapy

The combination of exosome immunotherapy and chemotherapy has emerged as a promising therapeutic strategy in the treatment of cancer. As research progresses, both new opportunities and important challenges are identified in this area. Key advances, challenges, and future directions in this innovative combination of treatments are discussed below.

One of the most notable advances in the combination of exosome immunotherapy and chemotherapy is the possibility of personalizing treatments according to the molecular characteristics of tumors. The ability of exosomes to carry tumor-specific antigens allows for a more targeted and effective immune response, which could increase success rates and reduce side effects. This combination is especially promising in cancer types that are resistant to conventional chemotherapy, allowing exosomes to modulate the tumor microenvironment in a way that is favorable to the patient [41].

Furthermore, exosomes can protect healthy cells from the harmful effects of chemotherapy. Systemic toxicity, one of the biggest challenges of conventional treatments, is significantly reduced when exosome immunotherapy is used. This is because exosomes help preserve normal cellular function while promoting the destruction of tumor cells. This mechanism of action is key to improving the quality of life of patients and minimizing long-term damage caused by aggressive treatments [42].

Table 5: Main Advances and Challenges in combining DEX Immunotherapy and Chemotherapy

Perspective	Description
Potential Advances	Personalization of treatments based on molecular characteristics of tumors. greater success and reduction side effects.
Protecting Healthy Cells	Exosomes protect healthy cells from the harmful effects of chemotherapy, preserving normal cellular function and improving quality of life.
Clinical Challenges	High costs of producing clinical-grade exosomes and complexity in their manufacturing. Lack of clear regulatory guidelines.
Optimization of Treatment Protocols	Need to determine the most effective doses and combinations for different types of cancer. Concerns about systemic toxicity in treated patient.
New Research Directions	Design of genetically modified exosomes to increase their efficacy and customization according to unique tumor characteristics.

Despite the promising potential of this strategy to personalize treatments and protect healthy cells, costs and lack of clear regulatory guidelines are critical obstacles. Advancement in research on genetically modified exosomes could pave the way for more effective and personalized therapies, optimizing their integration into clinical protocols to deliver better outcomes with lower toxicity.

• Clinical Challenges

Despite advances, there are still significant clinical challenges that need to be addressed to achieve widespread implementation of the combination of exosome immunotherapy and chemotherapy. One of the biggest obstacles is the high cost of producing clinical-grade exosomes. Exosome manufacturing involves advanced and complex techniques, which increases costs and limits their availability in many settings. Furthermore, regulatory agencies are in the process of establishing clear guidelines for the approval of these combination therapies, which may delay their widespread clinical use [43].

Another major challenge is the optimization of treatment protocols. Current studies are still determining the most effective doses, sequences, and combinations of chemotherapy and immunotherapy with exosomes for different types of cancer. Systemic toxicity remains a concern, especially in patients who have already

received multiple lines of treatment, requiring precise adjustments in therapeutic regimens [44].

• New Research Directions in Development

Research continues into the combination of chemotherapy and immunotherapy with exosomes, focusing on the design of genetically modified exosomes to improve their efficacy. These exosomes could be designed to carry molecules that promote the activation of more robust immune responses or that inhibit the signaling pathways that tumors use to evade the immune system. This would not only improve the effectiveness of the treatment, but could also allow for greater customization of therapies based on the unique characteristics of each tumor [40].

Furthermore, ongoing clinical studies continue to explore the use of these combination therapies in cancer types that currently lack effective treatments, such as pancreatic cancer and advanced

melanoma. The results of these trials will provide valuable insights into the feasibility of exosome immunotherapy in combination with chemotherapy and help identify which patients are best suited to benefit from these innovative treatment strategies [41].

In summary, the combination of exosome immunotherapy and chemotherapy has the potential to revolutionize cancer treatment, and there is strong clarity to resolve challenges related to cost, regulation and optimization of treatment protocols, which will allow the development of even more effective, safe and personalized therapies for cancer patients.

Conclusions

The combination of dendritic cell exosomes and chemotherapy has shown significant potential to improve outcomes in cancer treatment. Throughout research, it has been identified that exosomes can increase the efficacy of chemotherapy by modulating the tumor microenvironment and promoting more effective immune responses. This synergistic approach allows for more efficient destruction of tumor cells, while healthy cells are less affected by chemotherapy toxicity [41].

A key concept in this context is the immunoplasticity of exosome-based immunotherapy, which refers to the ability of the immune system to adapt and respond to different cancer types and disease stages [3]. Immunoplasticity allows exosomes to carry tumor-specific antigens, modulating the immune response in a precise manner, making this therapy a viable option for a wide range of patients and cancer types. This flexibility is particularly valuable in difficult-to-treat tumors that do not respond well to conventional therapies, such as standard chemotherapy. In this sense, exosome immunotherapy presents itself as an adaptable and personalized strategy that can be adjusted to the individual characteristics of each patient, thus maximizing its benefits [42].

Furthermore, exosomes play a crucial role in reducing systemic adverse effects, protecting non-cancerous cells from collateral damage. This protective effect is one of the main advances in this therapeutic combination, as it allows for better treatment tolerance and a higher quality of life for patients receiving chemotherapy [42]. In summary, the ability of exosomes to direct the immune response and preserve healthy tissues highlights their value in cancer treatment, especially in difficult-to-treat tumors that do not respond well to conventional therapies.

The effective integration of this combination into clinical practice included inclusion in protocols for patients who had not responded to traditional treatments. Subsequent clinical studies focused on appropriate dosing and selection of patients best suited to benefit from this therapy, for safer and more effective use. Optimizing chemotherapy doses in conjunction with exosome-based immunotherapy are also critical to minimize side effects and maximize outcomes [43].

It is essential to understand and make the most of the benefits of combining exosomes and chemotherapy. Current research has yielded more than enough results, and will undoubtedly continue to reveal the molecular mechanisms involved, allowing for optimizing treatment protocols, enhancing therapeutic effects and reducing associated risks [41]. This underlines the importance of maintaining a translational approach, allowing scientific advances to be quickly translated into clinical improvements.

References

1. Meng W, Hao Y, He C (2019) Exosome-orchestrated hypoxic tumor microenvironment. *Molecular Cancer* 18: 57.
2. Pegtel DM, Gould SJ (2019) Exosomes. *Annual Review of Biochemistry* 88: 487-514.
3. Luo S, Chen J, Xu F, Chen H, Li Y, et al. (2023) Dendritic Cell-Derived Exosomes in Cancer Immunotherapy *Pharmaceutics* 15: 1-16.
4. Daassi D, Mahoney KM, Freeman GJ (2020) The importance of exosomal PDL1 in tumor immune evasion. *Nature Reviews Immunology* 20: 209-215.
5. Wu F, Li F, Lin X, Xu F, Cui RR, et al. (2019) Exosomes increased angiogenesis in papillary thyroid cancer microenvironment. *Endocrine Related Cancer* 26: 525-538.
6. Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR (2018) Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacology & Therapeutics* 188: 1-11.
7. Gottesman MM (2002) Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual Review of Medicine* 53: 615-627.
8. Mellman I, Coukos G, Dranoff G (2011) Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 480: 480-489.
9. Chen DS, Mellman I (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39: 1-10.
10. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, et al. (2020) Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17: 6938.
11. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L (2004) Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews* 56: 185-229.
12. Taylor JW (2023) Neurologic Complications of Conventional Chemotherapy and Radiation Therapy. *Continuum* 29: 1809-1826.
13. Longley DB, Johnston PG (2005) Molecular mechanisms of drug resistance. *Journal of Pathology* 205: 275-292.
14. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G (2010) Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nature Reviews Clinical Oncology* 7: 415-426.
15. Casares N, Pequignot MO, Ribaric S (2005) Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *The Journal of Experimental Medicine* 202: 1691-1701.
16. Motz GT, Coukos G (2011) The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: Cancer and other such. *Nature Reviews Immunology* 11: 702-711.
17. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Michel O, Carla O, et al. (2007) Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nature Medicine* 13: 1050-1059.
18. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Drew MP, Lieping C et al. (2007) Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 7: 95-106.
19. Kepp O, Galluzzi L, Martins I, Frederic, Sandy A, et al. (2011) Molecular determinants of immunogenic cell death elicited by anticancer chemotherapy. *Cancer and Metastasis Reviews* 30: 61-69.
20. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Guido K (2008) Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature Reviews Immunology* 8: 59-73.
21. Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A (2009) Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors. *Nature Medicine* 15: 1170-1178.

22. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O (2017) Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nature Reviews Immunology* 17: 97-111.
23. Mukherjee O, Rakshit S, Shanmugam G, Sarkar K (2023) Role of chemotherapeutic drugs in immunomodulation of cancer. *Current Res Immunology* 4: 100068.
24. Ahmed W, Kuniyan MS, Jawed AM, Chen L (2023) Engineered Extracellular Vesicles for Drug Delivery in Therapy of Stroke. *Pharmaceutics* 22: 2173.
25. Mohamed J Saadh, Bahman Abedi Kiasari, Seyed Abbas Shahrtash, Jose Luis Arias-Gonzales, MVNL Chaitanya, et al. (2023) Exosomal non- coding RNAs ‘ role in immunity regulation and potential therapeutic applications. *Pathology - Research and Practice* 247: 154522.
26. Connor Lynch, Sean P Pitroda, Ralph R Weichselbaum (2024) Radiotherapy, immunity, and immune checkpoint inhibitors 8: 945-1102.
27. Uang J, Holay M, Park JH, Fang RH, Zhang J, et al. (2019) Nanoparticle Delivery of Immunostimulatory Agents for Cancer Immunotherapy. *Theranostics* 9: 7826-7848.
28. Lorenzo Galluz, Oliver Kepp, Erik Hett (2023) Immunogenic cell death in cancer: concept and therapeutic implications. *Journal of Translational Medicine* 21: 162.
29. Opzooomer JW, Sosnowska D, Anstee JE, Spicer JF, Arnold JN (2019) Cytotoxic chemotherapy as an immune stimulus: a molecular perspective on turning up the immunological heat on cancer. *Front Immunol* 10: 1654.
30. Karki R, Man SM, Kanneganti TD (2017) Inflammasomes and Cancer. *Cancer Immunologic Research* 5: 94-99.
31. Del Prete A, Salvi V, Soriani (2023) Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing. *Celular Molecular Immunology* 20: 432-447.
32. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A (2007) Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 13: 1050-1059.
33. Kar R, Dhar R, Mukherjee S, Nag S, Gorai S, et al. (2023) Exosome-Based Smart Drug Delivery Tool for Cancer Theranostics. *ACS Biomater Sci and Engineering* 9: 577-594.
34. Hato L, Vizcay A, Eguren I, Pérez Gracia JL, Rodríguez J, et al. (2024) Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 16: 981.
35. Haroun R, Naasri S, Oweida AJ (2023) Toll-Like Receptors and the Response to Radiotherapy in Solid Tumors: Challenges and Opportunities. *Vaccines (Basel)* 11: 818.
36. Jaime Sanchez P, Uranga Murillo I, Aguilo N, Khouili SC, Arias MA, et al. (2020) Cell death induced by cytotoxic CD8 + T cells is immunogenic and primes caspase-3-dependent spread immunity against endogenous tumor antigens. *Journal Immunotherapy Cancer* 8: e000528.
37. Martin S, Ullrich A (2013) Tumor resistance to antiangiogenic therapies: adaptive responses in the tumor microenvironment. *Cancer Research* 73: 2961-2963.
38. Palucka K, Banchereau J (2012) Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 12: 265-277.
39. Poggio M, Hoehne A, Cavnar M (2019) Targeting exosome secretion from cancer cells with an inhibitor of the small GTPase RAB27A. *Nature Communication* 10: 1-9.
40. Pitt JM, André F, Amigorena S (2016) Dendritic cell-derived exosomes for cancer therapy. *J Clin Invest* 126: 1224-1232.
41. Robbins PD, Morelli AE (2014) Regulation of immune responses by exosomes derived from antigen-presenting cells. *Immunological Reviews* 263: 156-165.
42. Lamparski HG, Metha Damani A, Yao JY (2002) Production and characterization of clinical-grade exosomes derived from dendritic cells. *J Immunol Methods* 270: 211-226.
43. Greening DW, Gopal SK, Xu R (2015) Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 40: 72 -81.
44. Gutiérrez Sandoval R, Gutiérrez Castro TM, Rivadeneira I, Krakowiak F, Iturra J (2024) Recent advances in the translational application of immunotherapy with pulsed dendritic cell-derived exosomes (DEX). *Journal of Biomedical and Clinical Research* 6: 1.
45. Pitt JM, André F, Amigorena S (2016) Dendritic cell-derived exosomes for cancer therapy. *Journal of Clinical Investigation* 126: 1224-1232.

Copyright: ©2024 Ramón Gutiérrez-Sandoval, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.