

Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX)

Ramón Gutiérrez Sandoval^{1*}, Francisco Gutiérrez Castro TM2, Ider Rivadeneira³, Francisco Krakowiak TM4 y Jordan Iturra⁵

¹Departamento de Oncopatología, Laboratorio Bioclas Chile; Consorcio OGRD, EE.UU.

²Departamento de Investigación del Cáncer, Flowinmunocell, Clínica Exolife, Barcelona, España

³Departamento de Monitorización Clínica de Inmunoterapia, LatamRecell, Madrid, España

⁴Departamento de Morfofisiopatología y Citodiagnóstico, Laboratorio Bioclas, Concepción, Chile

⁵Departamento, LatamRecell, Concepción, Chile

ABSTRACTO

Este artículo explora los recientes avances en inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas (DEX), destacando su potencial como una opción innovadora en el tratamiento del cáncer. Los DEX han demostrado la capacidad de activar respuestas inmunes robustas y sostenibles, superando las limitaciones de las terapias convencionales. Su bajo perfil de toxicidad y su capacidad para inducir memoria inmunológica a largo plazo los posicionan como una alternativa viable, especialmente para pacientes que no responden a los tratamientos tradicionales.

El artículo analiza los mecanismos de acción de los DEX y detalla su producción optimizada mediante técnicas avanzadas de pulsación. Los ensayos clínicos en melanoma, cáncer de pulmón y otros tumores resistentes subrayan su eficacia y el potencial de combinarlos con tratamientos convencionales, mejorando así la tolerancia y aumentando la eficacia al minimizar las reacciones adversas.

Además, el artículo revisa la administración epicutánea de DEX, una estrategia que mejora la respuesta inmune al tiempo que mejora la experiencia del paciente.

La adaptabilidad de los DEX a diferentes tipos y estadios de cáncer los convierte en una herramienta fundamental en la oncología personalizada. La pregunta ya no es si esta terapia es efectiva, sino cuándo y qué opción de implementación de bajo coste se elegirá para su uso clínico, consolidando a los DEX como una línea terapéutica innovadora y validada integrada en protocolos que promueven tratamientos más precisos, seguros y con mayor efectividad.

*Autor correspondiente

Ramón Gutiérrez Sandoval, Departamento de Oncopatología, Laboratorio Bioclas Chile; Consorcio OGRD, EE.UU.

Recibido: 21 de septiembre de 2024; Aceptado: 25 de septiembre de 2024; Publicado: 30 de septiembre de 2024

Introducción

El tratamiento del cáncer ha sido un desafío constante en oncología debido a la complejidad biológica de los tumores y su capacidad para evadir las respuestas inmunitarias. En las últimas décadas, la inmunoterapia ha surgido como una alternativa eficaz a las terapias convencionales y, dentro de esta categoría, los exosomas derivados de células dendríticas (DEX) han demostrado ser particularmente prometedores [1].

Las células dendríticas son fundamentales para la respuesta inmunitaria debido a su capacidad de presentar antígenos a las células T, activando tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa. Sin embargo, en el contexto del cáncer, las células dendríticas a menudo se ven superadas por la inmunosupresión del microambiente tumoral. Los exosomas derivados de células dendríticas ofrecen una solución a este desafío, ya que se pueden producir y optimizar en el laboratorio, lo que permite su carga con antígenos específicos del tumor a través de técnicas avanzadas de pulsación [2].

El uso de exosomas como plataforma de inmunoterapia ha crecido rápidamente en los últimos años debido a su capacidad para generar respuestas inmunitarias sólidas y sostenidas. A diferencia de las células dendríticas convencionales,

En el caso de las vacunas, los exosomas son menos susceptibles a los mecanismos de evasión inmunológica de los tumores, lo que aumenta su eficacia [3]. Además, su capacidad para inducir memoria inmunológica a largo plazo es una ventaja crucial, ya que previene las recaídas y permite que el sistema inmunológico del paciente continúe combatiendo cualquier resurgimiento de las células cancerosas [4].

La inmunoterapia basada en exosomas (DEX) también destaca por su adaptabilidad a diferentes regímenes de tratamiento y dosis. Gracias a su robusto perfil de seguridad y a su índice terapéutico altamente favorable, los DEX permiten flexibilidad en la dosificación, ajustándose a las necesidades específicas de cada paciente. Esto implica que las dosis pueden administrarse de forma periódica y personalizada, sin comprometer la seguridad ni la eficacia del tratamiento [5].

Además, se ha demostrado que los DEX son eficaces a través de múltiples vías de administración, como la intravenosa, subcutánea, intratumoral, intranodal, intranasal e incluso epicutánea (Figura A). Esta capacidad de ser administrados por diversas vías permite una mayor precisión en el tratamiento, adaptándose a las características particulares del tumor y optimizando la eficacia de la terapia.

Cita: Ramon Gutierrez Sandoval, Francisco Gutierrez Castro TM, Ider Rivadeneira, Francisco Krakowiak TM, Jordan Iturra (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). Revista de investigación clínica y biomédica. SRC/JCIBR-204.

Documento de la investigación: doi.org/10.47363/JCIBR/2024(6)170

respuesta inmune del paciente [6,7]. Esta versatilidad no sólo mejora la eficacia terapéutica sino que también contribuye a un mayor confort para el paciente, favoreciendo la adherencia al tratamiento y aumentando las posibilidades de éxito clínico.



Figura A: La administración epicutánea o intradérmica de Exosomas derivados de células dendríticas

Se ha demostrado que es una vía eficaz y bien respaldada para la inmunoterapia contra el cáncer. El estudio de Hao et al. (43) demuestra que la administración intradérmica supera significativamente a la administración subcutánea al promover una mayor migración de células dendríticas a las áreas de células T en los ganglios linfáticos. Esto mejora la proliferación de células T CD8+ y mejora la respuesta citotóxica, ambos factores clave para una respuesta antitumoral eficaz.

Los ensayos clínicos han demostrado que las DEX pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento del melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer de colon avanzado, donde las terapias convencionales han fracasado [8]. Este artículo explorará los avances recientes en los mecanismos de acción de las DEX, la optimización de su producción mediante técnicas pulsadas y cómo estos avances están cambiando el panorama de la inmunoterapia contra el cáncer.

Beneficios, propósitos, expectativas y mecanismos de acción de los DEX

Los exosomas derivados de células dendríticas (DEX) actúan como vehículos eficientes para los antígenos tumorales, lo que activa el sistema inmunológico para eliminar las células malignas de manera dirigida. Estas vesículas extracelulares, que varían de 30 a 150 nanómetros, contienen biomoléculas clave como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (ARN y ADN), esenciales para la inmunomodulación [9]. En los DEX, la presencia de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II, proteínas coestimulantes como CD86 y citocinas es fundamental para desencadenar una respuesta inmunitaria eficaz.

Los DEX también incluyen péptidos derivados de antígenos tumorales, que actúan como "vigilantes" que alertan al sistema inmunológico de la presencia de células malignas. Estos péptidos son procesados por las células T del paciente, lo que permite una respuesta inmunitaria dirigida. La capacidad de los exosomas de presentar antígenos a las células T es clave para amplificar la respuesta inmunitaria en casos de tumores difíciles de tratar [10].

Uno de los mecanismos más importantes de las DEX es su capacidad de activar tanto a las células T CD4+ como a las CD8+, elementos cruciales del sistema inmunitario adaptativo. Las células T CD8+, conocidas como células citotóxicas, son las encargadas de destruir directamente las células tumorales. Las DEX, al transportar moléculas MHC de clase I cargadas con antígenos tumorales específicos, interactúan con los receptores de las células T CD8+, activándolas y provocando su proliferación. Esta activación da lugar al ataque directo a las células malignas a través de la liberación de perforinas y granzimas, que inducen la apoptosis [11].

Además, los DEX son esenciales para la activación de las células T CD4+ o células T helper. Estas células coordinan la respuesta inmune liberando citocinas que reclutan y activan otros tipos de células inmunes, como los macrófagos y las células T CD8+. La interacción entre las moléculas MHC de clase II presentes en los DEX y los receptores TCR en las células T CD4+ amplifica la respuesta inmune, generando una acción inmune efectiva y de amplio espectro [12].

Una característica clave de los exosomas derivados de células dendríticas es su capacidad de inducir memoria inmunológica. Tras la activación de las células T por las DEX, algunas se diferencian en células de memoria, que permanecen en el cuerpo listas para responder rápidamente en caso de que el tumor reaparezca [13]. Esta memoria inmunológica prolongada es crucial para prevenir las recaídas, lo que proporciona una ventaja significativa sobre los tratamientos convencionales, que no ofrecen protección a largo plazo.

Además de activar una respuesta inmunitaria específica, los DEX pueden influir en el microambiente tumoral, un entorno inmunosupresor que a menudo impide el ataque eficaz a las células cancerosas. Los DEX liberan citocinas y otros mediadores que modulan este microambiente, afectando a las células inmunosupresoras como los macrófagos asociados a tumores (MAT) y las células T reguladoras (Tregs) [14]. Al revertir el estado inmunosupresor, los DEX promueven un entorno más favorable para las células T citotóxicas y otras células efectoras del sistema inmunitario.

Otro beneficio clave de los DEX es su capacidad de interferir con la angiogénesis, el proceso por el cual los tumores desarrollan nuevos vasos sanguíneos para crecer y propagarse. Al interferir con este proceso, los DEX limitan el crecimiento del tumor y lo hacen más vulnerable a la destrucción inmunológica [15]. Este doble impacto, tanto en la modulación del microambiente como en la inhibición de la angiogénesis, subraya el potencial terapéutico de los DEX contra el cáncer, mientras que su capacidad para inducir memoria inmunológica hace que los DEX no solo sean efectivos para desencadenar una respuesta inmunológica inicial sino también para mantener un entorno favorable a largo plazo, lo que mejora la eficacia del tratamiento y reduce el riesgo de recaída. Esta ventaja, junto con su capacidad para actuar sobre tumores resistentes, ofrece una perspectiva prometedora en comparación con las terapias convencionales [16].

Un punto a destacar del uso de DEX en combinación con terapias convencionales como la quimioterapia es su capacidad de reducir hasta un 50% de las reacciones adversas asociadas a estos tratamientos. Al mejorar la modulación del sistema inmune y reducir la toxicidad global, los DEX aumentan la tolerancia del paciente, permitiéndole completar los ciclos terapéuticos planificados [17]. Este beneficio no solo mejora la calidad de vida del paciente sino que también aumenta las tasas de éxito de las terapias convencionales al reducir el número de abandonos o interrupciones del tratamiento.

Optimización en inmunoterapia: pulsos de células dendríticas, control de calidad y evaluación funcional en terapias avanzadas

La pulsación de las células dendríticas (CD) les permite presentar antígenos específicos al sistema inmunitario, estimulando a las células T citotóxicas que reconocen y destruyen las células tumorales. La elección de las fuentes de antígenos y los mecanismos para introducirlos en las CD son fundamentales para la calidad de la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, para el éxito de la terapia.

La biopsia autóloga, obtenida directamente del tumor del paciente, es una de las fuentes de antígenos más específicas. Este enfoque garantiza que las células dendríticas se carguen con neoantígenos exclusivos del tumor, lo que genera una respuesta inmunitaria altamente personalizada. Sin embargo, este método no está exento de limitaciones. Durante el procesamiento, el tejido se somete a productos químicos como formalina, alcohol y xileno, y se somete a altas temperaturas durante la inclusión en parafina.

Cita: Ramon Gutierrez Sandoval, Francisco Gutierrez Castro TM, Ider Rivadeneira, Francisco Krakowiak TM, Jordan Iturra (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). Revista de investigación clínica y biomédica. SRC/JCIBR-204.

Documento de la investigación: doi.org/10.47363/JCIBR/2024(6)170

que pueden alterar la estructura antigénica [18]. Para mitigar estos efectos se utilizan técnicas de recuperación de antígenos, aunque estas no siempre son completamente efectivas. Por lo tanto, la biopsia autóloga no debe considerarse el único abordaje, especialmente cuando factores como los costos y la calidad del material influyen en el éxito de la terapia [5].

El uso de biopsias heterólogas o material de bancos tumorales es una alternativa viable cuando no se puede obtener una muestra autóloga adecuada. Este método tiene el beneficio adicional de aumentar el perfil de variabilidad antigénica, lo que puede estimular de manera más robusta la respuesta inmune del paciente al proporcionar una gama más amplia de epítopos tumorales. Por lo tanto, la diversidad antigénica que ofrece puede ser ventajosa para inducir una respuesta inmune más fuerte y efectiva. Este tipo de enfoque, que utiliza lisados tumorales de tumores similares, ha demostrado ser eficaz en contextos donde el perfil autólogo no es crítico o es lógicamente inviable [19].

Por otro lado, las líneas celulares tumorales cultivadas ofrecen una fuente controlada y estandarizada de antígenos, particularmente útil en estudios clínicos y producción a gran escala. Estas líneas son sometidas a procesos de lisis que liberan proteínas y fragmentos antigénicos, sin estar expuestas a los efectos de químicos tóxicos o variaciones térmicas [18]. Esta consistencia permite un mayor control de la calidad de los antígenos, lo cual es esencial para ensayos multicéntricos, constituyendo una opción eficiente para la generación de una respuesta inmune antitumoral [19].

Otra estrategia prometedora es el uso de péptidos sintéticos, que replican fragmentos antigénicos específicos, lo que permite una respuesta dirigida contra mutaciones clave en tumores. Este enfoque está altamente controlado y evita las dificultades asociadas con el procesamiento de tejidos, mejorando la especificidad de la respuesta inmune [7]. Los estudios han demostrado que estos péptidos pueden introducirse en células dendríticas mediante cocultivo o técnicas avanzadas como la electroporación, produciendo respuestas inmunes significativas en pacientes con tumores sólidos [6].

Impacto clínico: evaluación por iRECIST

La evaluación precisa de la efectividad de este tratamiento debe basarse en parámetros clínicos sólidos que, además de medir la respuesta tumoral, consideren la recuperación de la calidad de vida del paciente, objetivo primordial en este tipo de intervenciones. Uno de los métodos esenciales para monitorizar la respuesta inmune del paciente durante el tratamiento con DEX es la medición de interleucinas en sangre periférica. Estas citocinas juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune y pueden ofrecer información valiosa sobre cómo el sistema inmune está reaccionando a la inmunoterapia. Laboratorios especializados con capacidad para realizar citometría de flujo equipados con paneles apropiados, son necesarios para medir el análisis de inmunofenotipo (Figura B), análisis de viabilidad celular (Figura C) y variabilidad de las interleucinas a lo largo del tratamiento. Este análisis permite comparar los niveles antes, durante y después del tratamiento, proporcionando datos clave sobre la activación del sistema inmune. Estudios previos han demostrado que la DEX puede influir en la liberación de interleucinas como IL-2 e IFN- γ , ambos indicadores de una respuesta inmune activa y efectiva contra el tumor [12].

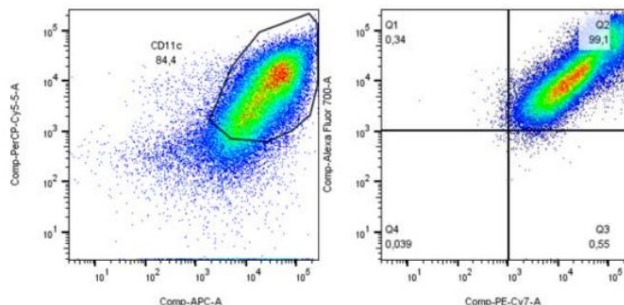


Figura B: Imagen de referencia del análisis inmunofenotípico mediante citometría de flujo

Resulta crucial para evaluar la calidad y la eficacia de la inmunoterapia basada en células dendríticas en pacientes con cáncer. En cifras como la analizada, es posible considerar aproximadamente 100.000 eventos y luego identificar la fracción significativa de células Lin1 (-), lo que confirma la selección celular adecuada para el tratamiento. El porcentaje de células dendríticas mieloides y células dendríticas maduras se puede identificar utilizando marcadores anti-CD123 y HLADR para la población mieloides, y CD11C y HLADR para la población linfoides. Además, marcadores como CD80 y CD83 aseguran que las células sean funcionales y capaces de activar las células T.

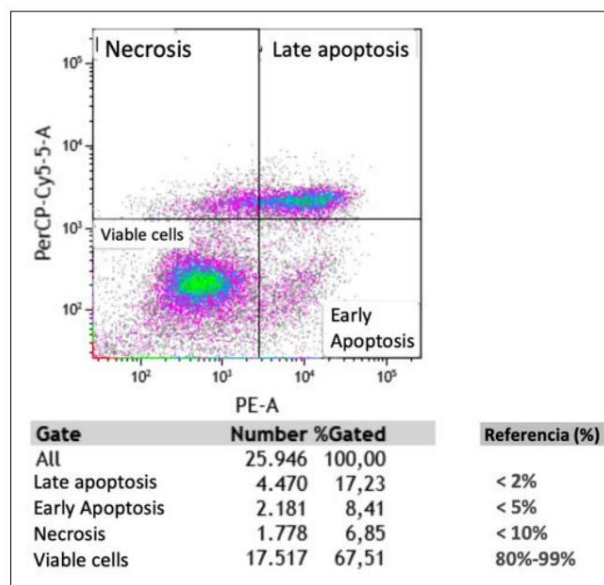


Figura C: Imagen de referencia del análisis de viabilidad celular utilizando Citometría de flujo

En el contexto de la inmunoterapia basada en células dendríticas para el cáncer, el análisis de la viabilidad celular mediante citometría de flujo proporciona una evaluación crucial de la calidad y la capacidad funcional de la muestra. Análisis como el ilustrado revelan la viabilidad celular a lo largo de aproximadamente 26.000 eventos, lo que permite establecer un alto porcentaje de células dendríticas activas y funcionales.

Paralelamente, el seguimiento clínico puede complementarse con estudios de imagen avanzados, como el PET-CT con 18FDG, que permite visualizar y cuantificar la actividad metabólica del tumor mediante su indicador SUV (Standardized Uptake Value).

Esto es esencial para determinar la progresión o regresión del cáncer durante el tratamiento, incluido el desafío de reconocer fenómenos de pseudo-progresión. Este fenómeno se caracteriza por un crecimiento tumoral aparente debido a la infiltración de células inmunes, que

Cita: Ramon Gutierrez Sandoval, Francisco Gutierrez Castro TM, Ider Rivadeneira, Francisco Krakowiak TM, Jordan Iturra (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). Revista de investigación clínica y biomédica. SRC/JCBR-204.

Documento de la investigación: doi.org/10.47363/JCBR/2024(6)170

puede ser malinterpretada como un empeoramiento de la enfermedad. Para evitar esta confusión se utilizan criterios como iRECIST, que permiten diferenciar entre progresión verdadera y respuestas atípicas, ajustando así la evaluación del tratamiento en tiempo real [20,21].

La terapia con exosomas requiere un abordaje integral que combina mediciones clínicas, estudios inmunológicos y técnicas avanzadas de imagen. El monitoreo de los niveles de interleucina (Figura D, E), la realización de exploraciones PET-CT y la aplicación de criterios de evaluación específicos como iRECIST son esenciales para optimizar la terapia, mejorar la respuesta inmune y reducir el riesgo de recaída. Estos componentes son cruciales para garantizar que la inmunoterapia DEX no solo controle eficazmente los tumores, sino que también mejore la calidad de vida del paciente.

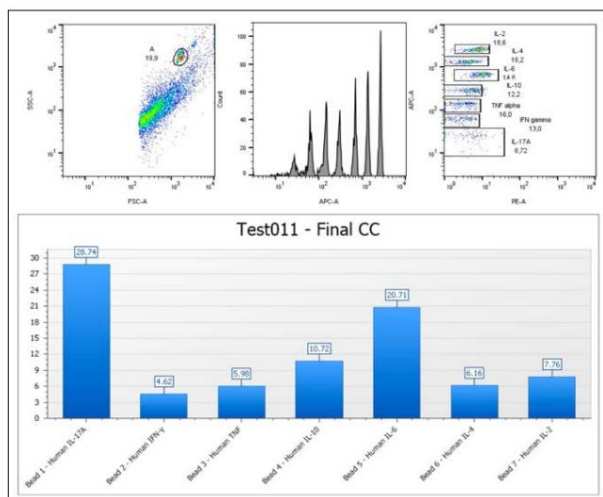


Figura D: Imagen de referencia del análisis del diagrama de puntos de sangre Plasma

El análisis del diagrama de puntos del plasma sanguíneo, basado en la identificación de marcadores CBA Th1-Th2-Th17, proporciona una evaluación clave de la respuesta inmune del paciente durante la inmunoterapia con células dendríticas. Las citocinas, medidas en picogramos (pg/ml), estándar superior (5.000 pg/ml), como IFN γ , TNF α , IL-10, IL-6, IL-4, IL-2 e IL-17A, reflejan el equilibrio entre las respuestas proinflamatorias (Th1) y antiinflamatorias (Th2), así como la inflamación asociada a Th17. Este equilibrio es crucial para monitorear la efectividad de la terapia, ya que indica si el sistema inmunológico está activando las células T citotóxicas necesarias para destruir el tumor mientras controla los niveles de inflamación que podrían afectar negativamente al paciente. Este tipo de análisis permite realizar ajustes y optimizar el tratamiento, brindando una terapia más precisa y efectiva.

Este perfil refleja el equilibrio entre la inflamación proinflamatoria (Th1), la antiinflamatoria (Th2) y la asociada a Th17, todas ellas cruciales para la vigilancia y el control de los tumores. La cuantificación de estas citocinas mediante una curva de calibración ayuda a evaluar la eficacia de la inmunoterapia. Por ejemplo, el IFN γ y el TNF α son marcadores de una fuerte respuesta Th1 que activa las células T citotóxicas, esenciales para destruir las células cancerosas. La IL-10 y la IL-4 regulan la inflamación y pueden indicar supresión inmunitaria, mientras que la IL-17A, según el contexto, puede mejorar la inmunidad antitumoral o promover el crecimiento tumoral.

Este análisis no solo evalúa la respuesta del sistema inmunológico al tratamiento, sino que también informa sobre la optimización de la terapia. Un perfil Th2/Th17 es fundamental para maximizar la respuesta inmune contra el tumor y evitar la autoinmunidad o la enfermedad no controlada.

Inflamación. Los médicos pueden ajustar la estrategia terapéutica en función de estos resultados, con el objetivo de lograr una respuesta inmunitaria más eficaz y precisa.

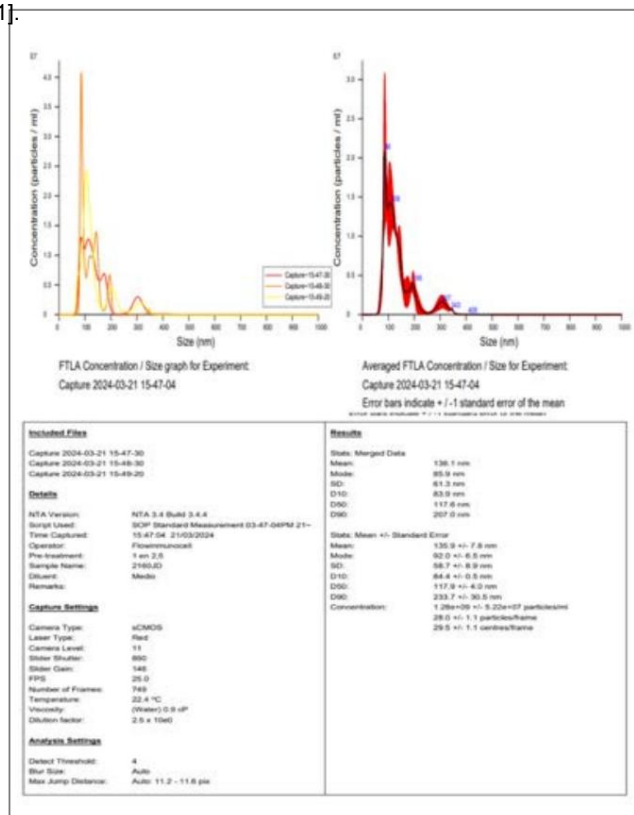


Figura E: Imagen de referencia del análisis de Nanosight

Este análisis proporciona información fundamental sobre la calidad y la idoneidad de la muestra de exosomas utilizada en la inmunoterapia basada en células dendríticas para el cáncer. Los exosomas, con un tamaño predominante de 86 nm, se encuentran dentro del rango óptimo para el transporte de antígenos tumorales, lo que es esencial para estimular el sistema inmunológico. Al mejorar la activación de las células T, estos exosomas desempeñan un papel clave en la promoción de una respuesta inmune eficaz contra las células cancerosas. La concentración de la muestra, medida en millones de nanopartículas por ml, demuestra su potencia, asegurando una cantidad suficiente de exosomas para desencadenar una reacción inmunitaria robusta. Un alto nivel de pureza observable (factor 1,1) confirma que la muestra está compuesta principalmente de exosomas, libres de otros contaminantes o microvesículas que podrían interferir con el efecto terapéutico.

La concentración de 1.280 millones de nanopartículas por ml de la muestra demuestra su potencia, ya que garantiza la presencia de una cantidad suficiente de exosomas para desencadenar una reacción inmunitaria sólida. El alto nivel de pureza (factor de 1,1) confirma además que la muestra está compuesta principalmente de exosomas, libres de otros contaminantes o microvesículas que podrían obstaculizar el efecto terapéutico.

En conclusión, la muestra muestra una pureza, homogeneidad y concentración excelentes, lo que la hace muy adecuada para su uso en inmunoterapia con células dendríticas. Estas características garantizan que los exosomas puedan comunicarse de manera eficiente con el sistema inmunológico del paciente, mejorando la eficacia general del tratamiento del cáncer. La caracterización precisa a través del Nanosight NS300 garantiza que la muestra esté optimizada para la aplicación clínica, lo que proporciona una base confiable para una respuesta inmunoterapéutica dirigida y potente.

Cita: Ramon Gutierrez Sandoval, Francisco Gutierrez Castro TM, Ider Rivadeneira, Francisco Krakowiak TM, Jordan Iturra (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). Revista de investigación clínica y biomédica. SRC/JCIBR-204.

Documento de la investigación: doi.org/10.47363/JCIBR/2024(6)170

En este contexto, la tecnología Nanosight desempeña un papel fundamental en la evaluación de la integridad y la calidad de los exosomas utilizados en la inmunoterapia basada en células dendríticas. Este sistema proporciona datos clave sobre la concentración, el tamaño y la distribución de los exosomas, lo que garantiza que la muestra sea adecuada para la aplicación clínica [22,23]. El análisis muestra que la muestra de exosomas contiene una alta concentración de nanopartículas (1.280 millones por ml) con un tamaño predominante de 86 nm, que es óptimo para transportar antígenos tumorales y estimular el sistema inmunológico.

La precisión de Nanosight a la hora de medir la pureza y homogeneidad de los exosomas es fundamental para garantizar su eficacia terapéutica. Al confirmar la integridad de la muestra de exosomas, esta tecnología respalda la eficacia de la inmunoterapia al mejorar la capacidad del sistema inmunitario para atacar las células tumorales. Este proceso de evaluación integral ayuda a optimizar los beneficios clínicos de la terapia con exosomas, garantizando la seguridad y maximizando los resultados a largo plazo al tiempo que minimiza el riesgo de recaída. [22,23].

Relación y comparación con los tratamientos convencionales

Los tratamientos convencionales contra el cáncer, como la quimioterapia y la radioterapia, han sido los pilares del manejo oncológico durante décadas. A pesar de ser efectivos, presentan limitaciones importantes en algunos casos, particularmente en pacientes con cánceres en estadios avanzados o que han experimentado recaídas después del tratamiento inicial. La principal desventaja de estas terapias es su falta de especificidad, lo que resulta en la destrucción no solo de células tumorales sino también de células sanas [5,6]. Esto genera efectos secundarios graves, como inmunosupresión, cardiotoxicidad, neurotoxicidad y un mayor riesgo de infecciones graves debido a la supresión del sistema inmune [2].

La quimioterapia actúa interfiriendo en el ciclo celular, atacando a las células que proliferan rápidamente. Sin embargo, los tejidos sanos, como la médula ósea y el epitelio gastrointestinal, también son vulnerables a este ataque, lo que produce inmunosupresión y otros efectos debilitantes [11]. Además, la toxicidad acumulada de la quimioterapia puede llegar a impedir la continuación del tratamiento, a pesar de la presencia de cáncer residual [16]. La radioterapia, aunque más localizada, también daña los tejidos circundantes, especialmente cuando los tumores están cerca de órganos vitales, como el cerebro o el corazón, lo que puede agravar los efectos secundarios y reducir la calidad de vida del paciente [24].

Por otro lado, los exosomas derivados de células dendríticas (DEX) han surgido como una alternativa terapéutica mucho más precisa, ya que inducen una respuesta inmune específica contra las células tumorales, reduciendo significativamente el daño a los tejidos sanos [25]. A diferencia de los tratamientos convencionales, los DEX presentan antígenos tumorales específicos a las células T del sistema inmune, desencadenando una respuesta inmune altamente dirigida. Este proceso no solo elimina las células cancerosas sino que también establece una memoria inmunológica a largo plazo, crucial para prevenir la recurrencia tumoral [26]. Además, los DEX no inducen resistencia tumoral, lo que los convierte en una opción viable para pacientes con cánceres recurrentes o resistentes al tratamiento [23].

Los DEX no solo reducen la carga tumoral sin los efectos secundarios devastadores de la quimioterapia, sino que también mejoran significativamente la calidad de vida del paciente [11]. Al inducir una respuesta inmunitaria prolongada, los DEX permiten un seguimiento continuo del sistema inmunitario, lo que es esencial para reducir la tasa de recurrencia del cáncer [24].

Los DEX han demostrado una eficacia particular en pacientes que no toleran los tratamientos convencionales o en casos de cáncer en estadio 4, en los que las opciones terapéuticas son limitadas [6].

A diferencia de los tratamientos tradicionales, que suelen estar limitados por la toxicidad acumulativa, los efectos secundarios de los DEX son notablemente más leves. Los pacientes tratados con DEX tienden a experimentar solo reacciones locales en el lugar de la inyección o síntomas similares a los de la gripe, en contraste con la inmunosupresión profunda, la caída del cabello y las náuseas incapacitantes que suelen acompañar a la quimioterapia [27]. Esta baja toxicidad también permite que los DEX se utilicen en combinación con otros tratamientos, como los inhibidores de los puntos de control inmunitario, lo que aumenta la eficacia de los tratamientos y abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas [26].

En cuanto al papel de la cirugía, los DEX no solo están cambiando el manejo de los casos avanzados y recurrentes, sino que también permiten reconsiderar la cirugía como una opción menos invasiva cuando se combina con la inmunoterapia preoperatoria. Al reducir la carga tumoral sin la toxicidad de la quimioterapia, los pacientes llegan a la cirugía en mejores condiciones, lo que aumenta las posibilidades de éxito quirúrgico [25]. Además, los DEX contribuyen a prevenir la propagación metastásica posoperatoria al fortalecer la respuesta inmune para destruir cualquier célula tumoral residual que pueda haberse liberado durante la cirugía [7]. En conjunto, los DEX están revolucionando no solo el tratamiento del cáncer, sino también la forma en que se administran las terapias tradicionales.

Avances recientes en la investigación de DEX

La investigación sobre los exosomas derivados de células dendríticas (DEX) ha avanzado significativamente en los últimos años, en particular en combinación con inhibidores de puntos de control inmunitarios, como los anticuerpos anti-PD-1 y anti-CTLA-4. Estas combinaciones han demostrado una mejora notable en las tasas de respuesta para cánceres metastásicos [25]. Los DEX no solo funcionan de forma independiente, sino que también mejoran la eficacia de otras inmunoterapias. Al desbloquear la respuesta inmunitaria suprimida por las células tumorales, los DEX ofrecen beneficios terapéuticos adicionales [28].

Uno de los aspectos más revolucionarios de los DEX es su capacidad para modular el sistema inmunitario de forma específica y duradera. Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia: la combinación de DEX e inhibidores de puntos de control duplica las tasas de supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico, consiguiendo una supervivencia media de 24 meses en comparación con los 12 meses con la quimioterapia convencional sola [26].

La sinergia entre los DEX y los inhibidores de los puntos de control inmunitario se debe a su activación de las células T citotóxicas, esenciales para la destrucción de los tumores. Mientras que los inhibidores liberan la capacidad del sistema inmunitario de atacar los tumores, los DEX presentan antígenos específicos del tumor, amplificando la respuesta inmunitaria y manteniendo una acción sostenida. Esto es especialmente importante en los tumores "inmunológicamente fríos", donde los DEX activan una gama más amplia de células T [7].

Además de mejorar las tasas de supervivencia, los DEX en combinación con inhibidores de puntos de control reducen significativamente la carga tumoral, lo que permite a los pacientes vivir más tiempo y con una mejor calidad de vida. Este enfoque ha demostrado ser particularmente eficaz en cánceres resistentes a los tratamientos tradicionales, lo que refuerza a los DEX como una herramienta transformadora en la inmunoterapia de próxima generación [19].

Uno de los principales retos en el tratamiento del cáncer es la enfermedad mínima residual (ERM), es decir, las células tumorales residuales que persisten después de los tratamientos iniciales y pueden provocar recaídas meses o años después. Los DEX, al inducir una respuesta inmunitaria específica contra los antígenos tumorales, son capaces de eliminar estas células residuales [6]. Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes tratados con DEX tenían un 40 % menos de ERM en comparación con los que recibieron terapias convencionales, lo que reduce significativamente el riesgo de recaída [8].

Cita: Ramon Gutierrez Sandoval, Francisco Gutierrez Castro TM, Ider Rivadeneira, Francisco Krakowiak TM, Jordan Iturra (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). Revista de investigación clínica y biomédica. SRC/JCIBR-204.

Documento de la investigación: doi.org/10.47363/JCIBR/2024(6)170

Este desarrollo es especialmente crítico para los cánceres agresivos y metastásicos, donde la eliminación de la enfermedad residual mínima reduce la posibilidad de recurrencia y mejora la probabilidad de remisión a largo plazo [24]. Además, los DEX establecen una memoria inmunológica, preparando al sistema inmunológico para responder rápidamente si alguna célula tumoral reaparece en el futuro, ofreciendo una protección duradera [7].

Otra característica vital de los DEX es su inmunoplasticidad, que se refiere a su capacidad de adaptarse a diversos entornos inmunológicos y tipos de cáncer [2]. Los DEX se pueden adaptar para abordar las características específicas de cada tumor, lo que los convierte en una herramienta terapéutica versátil. Esta adaptabilidad es especialmente útil en el tratamiento de tumores sólidos como los que se encuentran en los cánceres de mama, pulmón y colon, así como en los cánceres metastásicos [4]. Los DEX pueden dirigirse a múltiples sitios tumorales simultáneamente, lo que los convierte en una opción valiosa para los pacientes con metástasis [19].

Los DEX también muestran una flexibilidad notable en diferentes etapas del cáncer. En etapas tempranas, pueden servir como tratamientos coadyuvantes, mejorando la eficacia de la cirugía o la quimioterapia al eliminar las células tumorales residuales [6]. En etapas avanzadas, los DEX reducen la carga tumoral y mejoran la calidad de vida del paciente, ya que no inducen los efectos secundarios graves comúnmente asociados con los tratamientos convencionales [28].

Innovaciones tecnológicas en la producción de DEX

Uno de los principales desafíos en la producción de exosomas derivados de células dendríticas (DEX) ha sido escalar el proceso para producir cantidades suficientes para un uso clínico generalizado. Las innovaciones recientes, como la implementación de biorreactores y la integración de inteligencia artificial (IA) en los protocolos de producción, han mejorado significativamente la escalabilidad, la calidad y la eficiencia de la producción de DEX. Estos avances han hecho posible generar DEX a una escala mucho mayor, lo que permite el tratamiento para una gama más amplia de pacientes [29,30].

La ingeniería genética también ha permitido avances que mejoran la eficacia terapéutica de los DEX. Por ejemplo, ahora los investigadores pueden cargar los exosomas con mayores cantidades de antígenos tumorales o moléculas que pueden penetrar en los tumores sólidos de manera más eficaz, mejorando así la capacidad de los exosomas para activar el sistema inmunológico. Esta estrategia no solo mejora los resultados terapéuticos generales, sino que también ayuda a reducir los costos de producción, lo que hace que la terapia sea más accesible [16,19].

Además, la integración de herramientas de edición genética como CRISPR-Cas9 ha demostrado ser prometedora para mejorar aún más la funcionalidad de DEX. Al aprovechar esta tecnología, los investigadores pueden mejorar la especificidad y la adaptabilidad de DEX a diferentes tipos de cáncer. Además, el uso de biomarcadores ha permitido una selección más precisa de los pacientes, lo que permite a los médicos identificar a aquellos que tienen más probabilidades de beneficiarse de la inmunoterapia basada en DEX, mejorando tanto la eficacia del tratamiento como los resultados de los pacientes [28].

Desafíos, implicaciones éticas y acceso

A medida que los avances tecnológicos permiten una mayor producción y eficacia de los exosomas derivados de células dendríticas (DEX), surgen varios desafíos para garantizar que estas terapias sean seguras y accesibles para una población de pacientes más amplia. Una de las principales preocupaciones radica en la regulación y supervisión de los ensayos clínicos para terapias basadas en DEX. Es esencial contar con pautas clínicas adecuadas para definir cómo se deben integrar los DEX con otras terapias, como los inhibidores de puntos de control inmunitarios, la radioterapia o la quimioterapia [20]. Sin esta guía, existe el riesgo de que los tratamientos puedan

utilizarse de forma inconsistente, lo que conduce a resultados variables y posibles riesgos para los pacientes.

Las implicaciones éticas de los DEX también merecen una consideración cuidadosa. Aunque los avances significativos en biotecnología han reducido los costos de producción, la naturaleza compleja de los tratamientos basados en exosomas todavía los hace relativamente caros en comparación con las terapias convencionales. Esta barrera de costo plantea problemas de acceso equitativo, especialmente en regiones con recursos de atención médica limitados.

Para garantizar que las terapias basadas en DEX estén disponibles para todos los pacientes independientemente de su ubicación geográfica o estado socioeconómico: Los gobiernos, los investigadores y las empresas farmacéuticas deben colaborar para desarrollar estrategias para un acceso generalizado [19].

Además, es fundamental desarrollar políticas sanitarias globales que promuevan el acceso igualitario a terapias avanzadas como los DEX. A medida que se expande la producción y el uso clínico de DEX, los responsables de las políticas deben abordar cuestiones relacionadas con los derechos de propiedad intelectual, la asequibilidad de los tratamientos y la asignación de recursos de atención médica [28].

A pesar de estos desafíos, se espera que los continuos avances en biotecnología reduzcan los costos de producción, convirtiendo a los DEX en una opción de tratamiento más viable para una mayor variedad de cánceres. Su adaptabilidad a diferentes perfiles tumorales y su capacidad de personalización para las necesidades específicas de los pacientes subrayan aún más su potencial como estándar de atención en el futuro cercano [19,28].

Conclusiones

La inmunoterapia basada en exosomas derivada de células dendríticas pulsadas (DEX) ha transformado radicalmente el enfoque del tratamiento del cáncer. Inicialmente considerada experimental, esta terapia ha avanzado significativamente, validada a través de numerosos ensayos clínicos bien conocidos [31]. Sin embargo, gran parte de la investigación y el desarrollo ahora se han trasladado a corporaciones internacionales, donde la difusión de información puede ser más restringida [32]. Los informes de investigación confirman que la DEX ha superado la fase preclínica y ahora se utiliza en ensayos clínicos avanzados para varios tipos de cáncer [33]. Estos ensayos han demostrado no solo la eficacia de la DEX sino también su capacidad para sinergizarse con terapias convencionales como la quimioterapia y la radioterapia, así como con inhibidores de puntos de control inmunológico como PD-1 y CTLA-4, creando una sinergia terapéutica que mejora los resultados del paciente [24].

Una de las características más notables de la DEX es su capacidad de generar memoria inmunitaria a largo plazo, lo que contribuye a reducir las tasas de recaída [34]. Además, su bajo perfil de toxicidad la convierte en una opción ideal para pacientes que no pueden tolerar los efectos adversos de los tratamientos convencionales [12]. Como resultado, la DEX ahora se reconoce no solo como un tratamiento potencial, sino como una opción fundamental en el cuidado de cualquier paciente con cáncer, independientemente del estadio de la enfermedad [35].

El desafío principal ahora no es si los pacientes deben recibir DEX, sino más bien determinar qué combinaciones terapéuticas son más efectivas para cada tipo de cáncer y contexto clínico [36].

Además, los estudios han demostrado que la DEX es particularmente eficaz para tratar la enfermedad residual mínima (ERM), reduciendo significativamente el riesgo de recaída, lo cual es fundamental para los pacientes con cáncer metastásico [37].

Por tanto, la inmunoterapia DEX representa una herramienta esencial para el futuro del tratamiento personalizado y de precisión del cáncer [38]. El desarrollo continuo y la optimización de combinaciones terapéuticas con otros fármacos inmunológicos y convencionales.

Cita: Ramon Gutierrez Sandoval, Francisco Gutierrez Castro TM, Ider Rivadeneira, Francisco Krakowiak TM, Jordan Iturra (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). Revista de investigación clínica y biomédica. SRC/JCIBR-204.

Documento de la investigación: doi.org/10.47363/JCIBR/2024(6)170

Los tratamientos abren nuevas fronteras en el tratamiento del cáncer, lo que garantiza que la DEX consolide su posición como un pilar clave de la terapia moderna contra el cáncer [39]. El futuro de la inmunoterapia con DEX también dependerá de la orientación y la educación adecuadas del equipo médico a los pacientes, evitando las decisiones autogestionadas, que son cada vez más comunes. La facilidad de administración a través de la vía epicutánea mejora aún más la posibilidad de atención domiciliaria, lo que garantiza un alto nivel de seguridad y eficacia [40].

Por último, la disponibilidad de centros con acceso a la biotecnología, líneas de producción escalables y menores costos, manteniendo la personalización y precisión de los protocolos terapéuticos, es otro factor clave en el éxito continuo de la inmunoterapia DEX [41-43].

Referencias

- Théry C, Zitvogel L, Amigorena S (2002) Exosomas: composición, biogénesis y función. *Nat Rev Immunol* 2: 569-579.
- Robbins PD, Morelli AE (2014) Regulación de las respuestas inmunitarias por vesículas extracelulares. *Nat Rev Immunol* 14: 195-208.
- Ktch M, Théry C (2016) Comunicación mediante vesículas extracelulares: dónde estamos y adónde debemos ir. *Cell* 164: 1226-1232.
- André F, Scharzt NE, Movassagh M, Mojgan Movassagh, Caroline Flament, et al. (2002) Derrames malignos y exosomas inmunogénicos derivados de tumores. *Lancet* 360: 295-305.
- Horneber M (2014) Quimioterapia para el cáncer: perspectivas actuales y futuras. *Cancer Chemother Pharmacol* 73: 463-475.
- Phelan C (2017) Las toxicidades del tratamiento del cáncer: una revisión. *J Oncol Pract* 13: 6.
- D'Angelo SP (2018) Supervivencia a largo plazo en pacientes con melanoma avanzado tratados con una combinación de inmunoterapia y terapia dirigida. *J Clin Oncol* 36: 7002-7002.
- Chen L, Dung T Le, Jennifer N Uram, Hao Wang, Bjarne R Bartlett, et al. (2018) Bloqueo de PD-1 en tumores con deficiencia en la reparación de desajustes. *N Engl J Med* 372: 2509-2520.
- McGowan E (2018) Diseño de ensayos clínicos en inmunoterapia contra el cáncer: lecciones aprendidas de los inhibidores de puntos de control. *Cáncer Immunol Immunother* 67: 1-10.
- Markman M (2019) Derechos de propiedad intelectual y desarrollo de terapias contra el cáncer. *Clin Cancer Res* 25: 3580-3586.
- Balch CM (2013) Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma. *J Clin Oncol* 31: 2-7.
- Baskar R (2012) Cáncer y radioterapia: avances actuales y direcciones futuras. *Front Oncol* 2: 72.
- Ascierto PA, Raffaele Addeo, Giacomo Carteni, Bruno Danieleet, Michele De Laurentis, et al. (2014) El papel de la inmunoterapia en el melanoma. *J Transl Med* 12: 145.
- Flaherty KT, Jeffery R Infante, Richard F Kefford, Adil Daud, Rene Gonzalez, et al. (2012) Efecto de la inhibición combinada de BRAF y MEK en la respuesta del melanoma al tratamiento. *N Engl J Med* 367: 1694-1703.
- Colombo M, Raposo G, Théry C (2014) Biogénesis, secreción e interacciones intercelulares de exosomas y otras vesículas extracelulares. *Annu Rev Cell Dev Biol* 30: 255-289.
- Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, J Wolfers, C Flament, et al. (1998) Erradicación de tumores murinos establecidos utilizando una nueva vacuna libre de células: exosomas derivados de células dendríticas. *Revista de Medicina Natural* 4: 594-600.
- Chaput N, Scharzt NE, André F, Caroline Flament, Nathalie Aubert, et al. (2004) Los exosomas como potentes péptidos libres de células. *Vacunas basadas en I. Los exosomas derivados de células dendríticas transfieren complejos MHC clase I/péptido funcionales a las células dendríticas. Revista de Inmunología* 172: 2126-2136.
- Escudier B, Dorval T, Chaput N, Fabrice André, Marie-Pierre Caby, et al. (2005) Vacunación de pacientes con melanoma metastásico con exosomas derivados de células dendríticas autólogas: un ensayo de fase I. *J Transl Med* 3: 10.
- Whiteside TL (2016) Exosomas y supresión inmunitaria mediada por tumores. *J Clin Invest* 126: 1216-1223.
- Ludwig N, Rubenstein LJ, Whiteside TL (2018) Exosomas en el cáncer: papel potencial en el diagnóstico, pronóstico y terapia. *Biochim Biophys Acta Rev Cáncer* 1869: 145-152.
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Margareta Sjöstrand, James J Lee, et al. (2007) La transferencia de ARNm y microARN mediada por exosomas es un nuevo mecanismo de intercambio genético entre células. *Nat Cell Biol* 9: 654-659.
- Raposo G, Stoorvogel W (2013) Vesículas extracelulares: exosomas, microvesículas y amigos. *J Cell Biol* 200: 373-383.
- Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Goncalo Rodrigues, Ayako Hashimoto, et al. (2015) Las integrinas de los exosomas tumorales determinan la metástasis organotrópica. *Nature* 527: 329-335.
- Colombo M, Moita C, van Niel G, Joanna Kowal, James Vigneron, et al. (2013) El análisis de las funciones de ESCRT en la biogénesis, composición y secreción de exosomas destaca la heterogeneidad de las vesículas extracelulares. *J Cell Sci* 126: 5553-5565.
- Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR (2018) Biogénesis y función de las vesículas extracelulares en el cáncer. *Farmacoterapia* 188: 1-11.
- Guo W, Gao Y, Li N (2021) Exosomas derivados de células dendríticas en la terapia contra el cáncer: desde la fase de laboratorio hasta los ensayos clínicos. *Front Immunol* 12: 716233.
- Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G, et al. (2017) Muerte celular inmunogénica en cáncer y enfermedades infecciosas. *Nat Rev Immunol* 17: 97-111.
- Chen L, Flies DB (2013) Mecanismos moleculares de coestimulación y co-inhibición de células T. *Nat Rev Immunol* 13: 227-242.
- Clayton A, Tabi Z (2005) Exosomas y el sistema MICA-NKG2D en el cáncer. *Blood Cells Mol Dis* 34: 206-213.
- Pardoll DM (2012) El bloqueo de los puntos de control inmunitario en la inmunoterapia contra el cáncer. *Nat Rev Cancer* 12: 252-264.
- Nishino M (2017) Monitoreo del bloqueo de puntos de control inmunitario: evaluación de la respuesta y desarrollo de biomarcadores. *Nat Rev Clin Oncol* 14: 655-668.
- Besse B, Charrier M, Lapiere V, Dansin E, Lantz O, et al. (2016) Exosomas derivados de células dendríticas como inmunoterapia de mantenimiento después de la quimioterapia de primera línea en el CPCNP. *Oncoinmunología* 5.
- Théry C, Ostrowski M, Segura E (2009) Vesículas de membrana como transportadores de respuestas inmunes. *Nat Rev Immunol* 9: 581-593.
- Morse MA, Garst J, Osada T, Khan S, Hobeika A, et al. (2005) Un estudio de fase I de inmunoterapia con dexosomas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. *J Transl Med* 3: 9.
- Viaud S, Ploix S, Lapiere V, Théry C, Commere PH, et al. (2011) Revisión actualizada de los exosomas derivados de células dendríticas (DEX) en la terapia del cáncer. *Cancer Res* 71: 5317-5327.
- Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR (2014) Rutas y mecanismos de captación por vesículas extracelulares. *J Extracell Vesicles* 3: 24641.
- Zappulli V, Friis KP, Fitzpatrick Z, Maguire CA, Breakefield XO (2016) Vesículas extracelulares y comunicación intercelular dentro del sistema nervioso. *J Clin Invest*

Cita: Ramon Gutierrez Sandoval, Francisco Gutierrez Castro TM, Ider Rivadeneira, Francisco Krakowiak TM, Jordan Iturra (2024) Avances recientes en la aplicación traslacional de la inmunoterapia con exosomas derivados de células dendríticas pulsadas (DEX). Revista de investigación clínica y biomédica. SRC/JCIBR-204.

Documento de la investigación: doi.org/10.47363/JCIBR/2024(6)170

- 126: 1198-1207.
38. Hsu DH, Paz P, Villafior G, Rivas A, Mehta-Damani A, et al. (2003) Los exosomas como vacuna contra los tumores: mejora de la respuesta inmunitaria al cáncer. *BMC Cancer* 3: 19.
39. Chaput N, Théry C (2011) Exosomas: propiedades inmunitarias y posibles aplicaciones clínicas. *Semin Immunopathol* 33: 419-440.
40. Wolfers J, Lozier A, Raposo G, Regnault A, Théry C, et al. (2001) Los exosomas derivados de tumores son una fuente de antígenos de rechazo tumoral compartidos para la preparación cruzada de CTL. *Nat Med* 7: 297-303.
41. Hao S, Ye Z, Yang J, Bai O, Xiang J (2006) La vacunación intradérmica de exosomas derivados de células dendríticas es superior a la subcutánea en la inducción de inmunidad antitumoral. *Cáncer Biother Radiopharm* 21: 146-154.
42. Pitt JM, Charrier M, Viaud S, André F, Besse B, et al. (2014) Exosomas derivados de células dendríticas como inmunoterapias en la lucha contra el cáncer. *J Immunol* 193: 1006-1011.
43. Lener T, Mario Gimona, Ludwig Aigner, Verena Börger, Edit Buzas, et al. (2015) Aplicación de terapias basadas en vesículas extracelulares en ensayos clínicos: un documento de posición de ISEV. *J Extracell Vesicles* 4: 30087.

Derechos de autor: ©2024 Ramon Gutierrez Sandoval, et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución Creative Commons, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite al autor y la fuente originales.

Review Article
Open Access

Recent Advances in the Translational Application of Immunotherapy with Pulsed Dendritic Cell-Derived Exosomes (DEX)

Ramon Gutierrez Sandoval^{1*}, Francisco Gutierrez Castro^{TM2}, Ider Rivadeneira³, Francisco Krakowiak^{TM4} and Jordan Iturra⁵

¹Department of Onychopathology, Bioclas Laboratory Chile; OGRD Consortium, USA

²Department of Cancer Research, Flowimmunocell, Exolife Clinic, Barcelona, Spain

³Department of Clinical Monitoring for Immunotherapy, LatamRecell, Madrid, Spain

⁴Department of Morphophysiology and Cytodiagnosis, Bioclas Laboratory, Concepción, Chile

⁵Department, LatamRecell, Concepción, Chile

ABSTRACT

This article explores recent advances in immunotherapy using exosomes derived from dendritic cells (DEXs), highlighting their potential as an innovative option in cancer treatment. DEXs have demonstrated the ability to activate robust and sustainable immune responses, overcoming the limitations of conventional therapies. Their low toxicity profile and capacity to induce long-term immunological memory position them as a viable alternative, especially for patients who do not respond to traditional treatments.

The article analyzes the mechanisms of action of DEXs and details their optimized production using advanced pulsing techniques. Clinical trials in melanoma, lung cancer, and other resistant tumors underscore their efficacy and the potential for combining them with conventional treatments, thereby improving tolerance and increasing effectiveness by minimizing adverse reactions.

Additionally, the article reviews the epicutaneous administration of DEXs, a strategy that enhances immune response while improving patient experience. The adaptability of DEXs to different types and stages of cancer makes them a fundamental tool in personalized oncology. The question is no longer whether this therapy is effective, but rather when and which low-cost implementation option will be chosen for clinical use, consolidating DEXs as an innovative and validated therapeutic line integrated into protocols that promote more precise and safer treatments with greater effectiveness.

*Corresponding author

Ramon Gutierrez Sandoval, Department of Oncopathology, Bioclas Laboratory Chile; OGRD Consortium, USA.

Received: September 21, 2024; **Accepted:** September 25, 2024; **Published:** September 30, 2024

Introduction

Cancer treatment has been a constant challenge in oncology due to the biological complexity of tumors and their ability to evade immune responses. In recent decades, immunotherapy has emerged as an effective alternative to conventional therapies, and within this category, dendritic cell-derived exosomes (DEXs) have shown particular promise [1].

Dendritic cells are central to the immune response due to their ability to present antigens to T cells, activating both the innate and adaptive immune responses. However, in the context of cancer, dendritic cells are often overwhelmed by the immunosuppression of the tumor microenvironment. Dendritic cell-derived exosomes offer a solution to this challenge, as they can be produced and optimized in the laboratory, allowing their loading with tumor-specific antigens through advanced pulsing techniques [2].

The use of exosomes as an immunotherapy platform has grown rapidly in recent years due to their ability to generate robust and sustained immune responses. Unlike conventional dendritic cell

vaccines, exosomes are less susceptible to tumor immune evasion mechanisms, increasing their efficacy [3]. Furthermore, their ability to induce long-term immunological memory is a crucial advantage, preventing relapses and allowing the patient's immune system to continue fighting any resurgence of cancer cells [4].

Exosome (DEX)-based immunotherapy is also remarkable for its adaptability to different treatment regimens and dosages. Thanks to its robust safety profile and highly favorable therapeutic index, DEXs allow flexibility in dosing, adjusting to the specific needs of each patient. This implies that doses can be administered periodically and in a personalized manner, without compromising the safety or efficacy of the treatment [5].

Additionally, DEXs have been shown to be effective through multiple routes of administration, such as intravenous, subcutaneous, intratumoral, intranodal, intranasal, and even epicutaneous routes (Figure A). This ability to be administered by various routes allows for greater precision in treatment, adapting to the particular characteristics of the tumor and optimizing the

patient's immune response [6,7]. This versatility not only improves therapeutic efficacy but also contributes to greater comfort for the patient, promoting adherence to treatment and increasing the chances of clinical success.



Figure A: The Epicutaneous or Intradermal Administration of Exosomes Derived from Dendritic Cells

Has been shown to be an effective and well-supported route for cancer immunotherapy. The study by Hao et al. (43) demonstrates that intradermal administration significantly outperforms subcutaneous delivery by promoting greater migration of dendritic cells to T-cell areas in the lymph nodes. This enhances the proliferation of CD8⁺ T-cells and improves the cytotoxic response, both key factors for an effective antitumor response.

Clinical trials have shown that DEXs may be particularly effective in treating melanoma, lung cancer, and advanced colon cancer, where conventional therapies have failed [8]. This article will explore recent advances in the mechanisms of action of DEXs, the optimization of their production using pulsed techniques, and how these developments are changing the landscape of cancer immunotherapy.

Benefits, Purposes, Expectations, and Mechanisms of Action of DEXs

Dendritic cell-derived exosomes (DEXs) act as efficient vehicles for tumor antigens, triggering the immune system to eliminate malignant cells in a targeted manner. These extracellular vesicles, ranging from 30 to 150 nanometers, contain key biomolecules such as proteins, lipids, and nucleic acids (RNA and DNA), essential for immunomodulation [9]. In DEXs, the presence of Major Histocompatibility Complex (MHC) class I and II proteins, costimulatory proteins such as CD86, and cytokines is critical to trigger an effective immune response.

DEXs also include tumor antigen-derived peptides, which act as “watchdogs” that alert the immune system to the presence of malignant cells. These peptides are processed by the patient's T cells, allowing for a targeted immune response. The ability of exosomes to present antigens to T cells is key to amplifying the immune response in cases of difficult-to-treat tumors [10].

One of the most important mechanisms of DEXs is their ability to activate both CD4⁺ and CD8⁺ T cells, crucial elements of the adaptive immune system. CD8⁺ T cells, known as cytotoxic cells, are responsible for directly destroying tumor cells. DEXs, by carrying MHC class I molecules loaded with specific tumor antigens, interact with the receptors of CD8⁺ T cells, activating them and causing their proliferation. This activation results in the direct attack on malignant cells through the release of perforins and granzymes, which induce apoptosis [11].

In addition, DEXs are essential for the activation of CD4⁺ T cells or T helper cells. These cells coordinate the immune response by releasing cytokines that recruit and activate other types of immune cells, such as macrophages and CD8⁺ T cells. The interaction between MHC class II molecules present in DEXs and TCR receptors on CD4⁺ T cells amplifies the immune response, generating an effective and broad-spectrum immune action [12].

A key feature of dendritic cell-derived exosomes is their ability to induce immunological memory. Following activation of T cells by DEXs, some differentiate into memory cells, which remain in the body ready to respond rapidly in case the tumor recurs [13]. This prolonged immunological memory is crucial to prevent relapses, providing a significant advantage over conventional treatments, which do not offer long-term protection.

In addition to activating a specific immune response, DEXs can influence the tumor microenvironment, an immunosuppressive environment that often prevents the effective attack on cancer cells. DEXs release cytokines and other mediators that modulate this microenvironment, affecting immunosuppressive cells such as tumor-associated macrophages (TAMs) and regulatory T cells (Tregs) [14]. By reversing the immunosuppressive state, DEXs promote a more favorable environment for cytotoxic T cells and other immune system effector cells.

Another key benefit of DEXs is their ability to interfere with angiogenesis, the process by which tumors develop new blood vessels to grow and spread. By interfering with this process, DEXs limit tumor growth and make it more vulnerable to immune destruction [15]. This dual impact, both in modulating the microenvironment and inhibiting angiogenesis, underlines the therapeutic potential of DEXs against cancer, while their ability to induce immunological memory makes DEXs not only effective in triggering an initial immune response but also in maintaining a favorable environment in the long term, which improves treatment efficacy and reduces the risk of relapse. This advantage, together with their ability to act on resistant tumors, offers a promising perspective compared to conventional therapies [16].

A highlight of the use of DEX in combination with conventional therapies such as chemotherapy is its ability to reduce up to 50% of the adverse reactions associated with these treatments. By improving the modulation of the immune system and reducing overall toxicity, DEXs increase patient tolerance, allowing them to complete the planned therapeutic cycles [17]. This benefit not only improves the patient's quality of life but also increases the success rates of conventional therapies by reducing the number of treatment dropouts or interruptions.

Optimization in Immunotherapy: Dendritic Cell Pulsing, Quality Control, and Functional Assessment in Advanced Therapies

The pulsing of dendritic cells (DCs) allows them to present specific antigens to the immune system, stimulating cytotoxic T cells that recognize and destroy tumor cells. The choice of antigen sources and the mechanisms for introducing them into DCs are critical to the quality of the immune response and, therefore, to the success of the therapy.

Autologous biopsy, obtained directly from the patient's tumor, is one of the most specific sources of antigens. This approach ensures that DCs are loaded with neoantigens unique to the tumor, generating a highly personalized immune response. However, this method is not without limitations. During processing, the tissue is subjected to chemicals such as formalin, alcohol, and xylene, and is subjected to high temperatures during paraffin embedding,

which can alter the antigenic structure [18]. To mitigate these effects, antigen retrieval techniques are used, although these are not always completely effective. Therefore, autologous biopsy should not be considered the only approach, especially when factors such as costs and material quality influence the success of the therapy [5].

The use of heterologous biopsies or tumor bank material is a viable alternative when an adequate autologous sample cannot be obtained. This method has the additional benefit of increasing the antigenic variability profile, which can more robustly stimulate the patient’s immune response by providing a broader range of tumor epitopes. Thus, the antigenic diversity it offers can be advantageous for inducing a stronger and more effective immune response. This type of approach, which uses tumor lysates from similar tumors, has been shown to be effective in contexts where the autologous profile is not critical or is logistically unfeasible [19].

Cultured tumor cell lines, on the other hand, offer a controlled and standardized source of antigens, particularly useful in clinical studies and large-scale production. These lines are subjected to lysis processes that release proteins and antigenic fragments, without being exposed to the effects of toxic chemicals or thermal variations [18]. This consistency allows greater control of antigen quality, which is essential for multicenter trials, constituting an efficient option for the generation of an anti-tumor immune response [19].

Another promising strategy is the use of synthetic peptides, which replicate specific antigenic fragments, allowing a targeted response against key mutations in tumors. This approach is highly controlled and avoids the difficulties associated with tissue processing, improving the specificity of the immune response [7]. Studies have shown that these peptides can be introduced into DCs by co-culture or advanced techniques such as electroporation, producing significant immune responses in patients with solid tumors [6].

Clinical Impact: Evaluation by iRECIST

Accurate evaluation of the effectiveness of this treatment must be based on solid clinical parameters that, in addition to measuring tumor response, consider the recovery of the patient’s quality of life, a primary objective in this type of intervention. One of the essential methods to monitor the patient’s immune response during DEX treatment is the measurement of interleukins in peripheral blood. These cytokines play a crucial role in regulating the immune response and can offer valuable information on how the immune system is reacting to immunotherapy. Specialized laboratories with the capacity to perform flow cytometry equipped with appropriate panels, are necessary to measure the immunophenotyping analysis (Figure B), analysis of cell viability (Figure C) variability of interleukins throughout the treatment. This analysis allows comparing levels before, during, and after treatment, providing key data on the activation of the immune system. Previous studies have shown that DEX can influence the release of interleukins such as IL-2 and IFN- γ , both indicators of an active and effective immune response against the tumor [12].

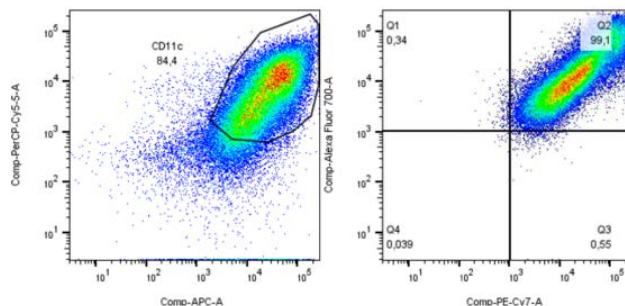


Figure B: Reference Image of Immunophenotypic Analysis using Flow Cytometry

Crucial for evaluating the quality and effectiveness of dendritic cell-based immunotherapy in cancer patients. In figures like the one analyzed, it is possible to consider approximately 100,000 events and then identify the significant fraction of Lin1 (-) cells, confirming the appropriate cell selection for treatment. The percentage of myeloid dendritic cells and mature dendritic cells can be identified using anti-CD123 and HLADR markers for the myeloid population, and CD11C and HLADR for the lymphoid population. Additionally, markers such as CD80 and CD83 ensure that the cells are functional and capable of activating T cells.

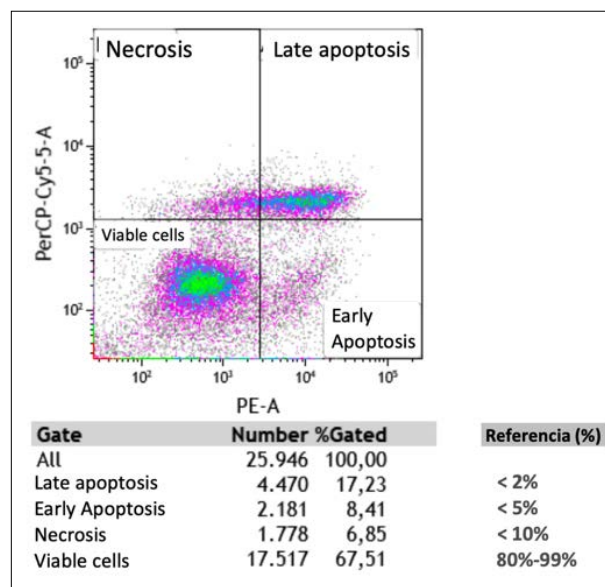


Figure C: Reference Image of Cell Viability Analysis Using Flow Cytometry

In the context of dendritic cell-based immunotherapy for cancer, cell viability analysis through flow cytometry provides a crucial evaluation of the sample’s quality and functional capacity. Analyses like the one illustrated reveal cell viability over approximately 26,000 events, allowing the establishment of a high percentage of active and functional dendritic cells.

In parallel, clinical monitoring can be complemented with advanced imaging studies, such as PET-CT with 18FDG, which allows the visualization and quantification of the metabolic activity of the tumor using its SUV indicator (Standardized Uptake Value). This is essential for determining cancer progression or regression during treatment, including the challenge of recognizing pseudo-progression phenomena. This phenomenon is characterized by apparent tumor growth due to infiltration of immune cells, which

In this context, Nanosight technology plays a pivotal role in assessing the integrity and quality of exosomes used in dendritic cell-based immunotherapy. This system provides key data on exosome concentration, size, and distribution, ensuring that the sample is suitable for clinical application [22,23]. The analysis shows that the exosome sample contains a high concentration of nanoparticles (1.280 billion per ml) with a predominant size of 86 nm, which is optimal for carrying tumor antigens and stimulating the immune system.

The precision of Nanosight in measuring the purity and homogeneity of exosomes is critical for ensuring their therapeutic efficacy. By confirming the integrity of the exosome sample, this technology supports the effectiveness of immunotherapy by enhancing the immune system's ability to target tumor cells. This comprehensive evaluation process helps optimize the clinical benefits of exosome therapy, ensuring safety and maximizing long-term outcomes while minimizing the risk of relapse. [22,23].

Relationship and Comparison with Conventional Treatments

Conventional cancer treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, have been the mainstays of oncological management for decades. Despite being effective, they present significant limitations in some cases, particularly in patients with advanced-stage cancers or those who have experienced relapses after initial treatment. The main disadvantage of these therapies is their lack of specificity, resulting in the destruction of not only tumor cells but also healthy cells [5,6]. This generates serious side effects, such as immunosuppression, cardiotoxicity, neurotoxicity, and an increased risk of severe infections due to suppression of the immune system [2].

Chemotherapy works by interfering with the cell cycle, attacking rapidly proliferating cells. However, healthy tissues, such as bone marrow and gastrointestinal epithelium, are also vulnerable to this attack, leading to immunosuppression and other debilitating effects [11]. Furthermore, the cumulative toxicity of chemotherapy may eventually prevent continued treatment, despite the presence of residual cancer [16]. Radiotherapy, although more localized, also damages surrounding tissues, especially when tumors are close to vital organs, such as the brain or heart, which can aggravate side effects and reduce the patient's quality of life [24].

On the other hand, dendritic cell-derived exosomes (DEXs) have emerged as a much more precise therapeutic alternative, as they induce a specific immune response against tumor cells, significantly reducing damage to healthy tissues [25]. Unlike conventional treatments, DEXs present specific tumor antigens to T cells of the immune system, triggering a highly targeted immune response. This process not only eliminates cancer cells but also establishes a long-term immunological memory, crucial for preventing tumor recurrence [26]. Furthermore, DEXs do not induce tumor resistance, making them a viable option for patients with recurrent or treatment-resistant cancers [23].

DEXs not only reduce tumor burden without the devastating side effects of chemotherapy but also significantly improve the patient's quality of life [11]. By inducing a prolonged immune response, DEXs allow for continuous monitoring of the immune system, which is essential to reduce the rate of cancer recurrence [24]. DEXs have shown particular effectiveness in patients who do not tolerate conventional treatments or in cases of stage 4 cancer, in which therapeutic options are limited [6].

Unlike traditional treatments, which are often limited by cumulative toxicity, the side effects of DEXs are markedly milder. Patients treated with DEXs tend to experience only local injection site reactions or flu-like symptoms, in contrast to the profound immunosuppression, hair loss, and incapacitating nausea that often accompany chemotherapy [27]. This low toxicity also allows DEXs to be used in combination with other treatments, such as immune checkpoint inhibitors, increasing the efficacy of treatments and opening the door to new therapeutic strategies [26].

Regarding the role of surgery, DEXs are not only changing the management of advanced and recurrent cases but also allow reconsideration of surgery as a less invasive option when combined with preoperative immunotherapy. By reducing tumor burden without the toxicity of chemotherapy, patients arrive at surgery in better condition, increasing the chances of surgical success [25]. Furthermore, DEXs contribute to preventing postoperative metastatic spread by strengthening the immune response to destroy any residual tumor cells that may have been released during surgery [7]. Taken together, DEXs are revolutionizing not only cancer treatment but also the way traditional therapies are delivered.

Recent Advances in DEX Research

Research on dendritic cell-derived exosomes (DEXs) has advanced significantly in recent years, particularly in combination with immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1 and anti-CTLA-4 antibodies. These combinations have shown remarkable improvement in response rates for metastatic cancers [25]. DEXs not only function independently but also enhance the efficacy of other immunotherapies. By unblocking the immune response suppressed by tumor cells, DEXs offer additional therapeutic benefits [28].

One of the most revolutionary aspects of DEXs is their ability to modulate the immune system specifically and durably. Clinical trials have demonstrated their effectiveness, with the combination of DEXs and checkpoint inhibitors doubling overall survival rates in patients with metastatic melanoma, achieving a median survival of 24 months compared to 12 months with conventional chemotherapy alone [26].

The synergy between DEXs and immune checkpoint inhibitors is due to their activation of cytotoxic T cells, essential for tumor destruction. While inhibitors unshackle the immune system's ability to attack tumors, DEXs present tumor-specific antigens, amplifying the immune response and maintaining sustained action. This is especially important in "immunologically cold" tumors, where DEXs activate a broader range of T cells [7].

In addition to improving survival rates, DEXs in combination with checkpoint inhibitors significantly reduce tumor burden, allowing patients to live longer with a higher quality of life. This approach has shown to be particularly effective in cancers resistant to traditional treatments, reinforcing DEXs as a transformative tool in next-generation immunotherapy [19].

One major challenge in cancer treatment is minimal residual disease (MRD)—residual tumor cells that persist after initial treatments and can cause relapses months or years later. DEXs, by inducing a specific immune response against tumor antigens, are capable of eliminating these residual cells [6]. Clinical trials have shown that patients treated with DEXs had 40% less MRD compared to those who received conventional therapies, significantly reducing the risk of relapse [8].

This development is especially critical for aggressive and metastatic cancers, where eliminating MRD reduces the chance of recurrence and improves the likelihood of long-term remission [24]. Furthermore, DEXs establish immunological memory, preparing the immune system to respond swiftly if any tumor cells reappear in the future, offering lasting protection [7].

Another vital feature of DEXs is their immunoplasticity, which refers to their ability to adapt to various immune environments and cancer types [2]. DEXs can be tailored to address the specific characteristics of each tumor, making them a versatile therapeutic tool. This adaptability is especially useful in treating solid tumors such as those found in breast, lung, and colon cancers, as well as metastatic cancers [4]. DEXs can target multiple tumor sites simultaneously, making them a valuable option for patients with metastases [19].

DEXs also show remarkable flexibility in different cancer stages. In early stages, they can serve as adjunctive treatments, enhancing the efficacy of surgery or chemotherapy by eliminating residual tumor cells [6]. In advanced stages, DEXs reduce tumor burden and improve patient quality of life, as they do not induce the severe side effects commonly associated with conventional treatments [28].

Technological Innovations in DEX Production

One of the primary challenges in the production of dendritic cell-derived exosomes (DEXs) has been scaling the process to produce sufficient quantities for widespread clinical use. Recent innovations, such as the implementation of bioreactors and the integration of artificial intelligence (AI) into production protocols, have significantly improved the scalability, quality, and efficiency of DEX production. These advancements have made it possible to generate DEXs on a much larger scale, enabling treatment for a broader range of patients [29,30].

Genetic engineering has also seen breakthroughs that enhance the therapeutic efficacy of DEXs. For example, researchers are now able to load exosomes with greater quantities of tumor antigens or molecules that can penetrate solid tumors more effectively, thereby enhancing the exosomes' ability to activate the immune system. This strategy not only improves the overall therapeutic outcomes but also helps reduce production costs, making the therapy more accessible [16,19].

In addition, the integration of genetic editing tools such as CRISPR-Cas9 has shown promise in further enhancing DEX functionality. By leveraging this technology, researchers can improve the specificity and adaptability of DEXs to different types of cancer. Furthermore, the use of biomarkers has allowed for more precise patient selection, enabling clinicians to identify those who are most likely to benefit from DEX-based immunotherapy, improving both treatment efficacy and patient outcomes [28].

Challenges, Ethical Implications, and Access

As technological advances enable increased production and efficacy of dendritic cell-derived exosomes (DEXs), several challenges arise in ensuring that these therapies are both safe and accessible to a broader patient population. One of the primary concerns lies in the regulation and oversight of clinical trials for DEX-based therapies. Proper clinical guidelines are essential to define how DEXs should be integrated with other therapies, such as immune checkpoint inhibitors, radiotherapy, or chemotherapy [20]. Without this guidance, there is a risk that treatments could

be used inconsistently, leading to variable outcomes and potential risks for patients.

The ethical implications of DEXs also warrant careful consideration. Although significant strides in biotechnology have lowered production costs, the complex nature of exosome-based treatments still makes them relatively expensive compared to conventional therapies. This cost barrier raises issues of equitable access, especially in regions with limited healthcare resources. To ensure that DEX-based therapies are available to all patients regardless of their geographic location or socioeconomic status—governments, researchers, and pharmaceutical companies must collaborate to develop strategies for widespread access [19].

Additionally, the development of global health policies that promote equal access to advanced therapies like DEXs is critical. As the production and clinical use of DEXs expand, policymakers must address questions surrounding intellectual property rights, the affordability of treatments, and the allocation of healthcare resources [28].

Despite these challenges, continued advances in biotechnology are expected to drive down production costs, making DEXs a more viable treatment option for a wider variety of cancers. Their adaptability to different tumor profiles and their capacity for customization to the specific needs of patients further underscore their potential as a standard of care in the near future [19,28].

Conclusions

Exosome-based immunotherapy derived from pulsed dendritic cells (DEX) has radically transformed the approach to cancer treatment. Initially considered experimental, this therapy has advanced significantly, validated through numerous well-known clinical trials [31]. However, much of the research and development has now shifted to international corporations, where dissemination of information may be more restricted [32]. Research reports confirm that DEX has surpassed the preclinical phase and is now employed in advanced clinical trials for various types of cancer [33]. These trials have demonstrated not only the efficacy of DEX but also its ability to synergize with conventional therapies such as chemotherapy and radiotherapy as well as immune checkpoint inhibitors like PD-1 and CTLA-4, creating therapeutic synergy that enhances patient outcomes [24].

One of the most notable features of DEX is its capacity to generate long-term immune memory, contributing to reduced relapse rates [34]. Additionally, its low toxicity profile makes it an ideal option for patients who cannot tolerate the adverse effects of conventional treatments [12]. As a result, DEX is now recognized not just as a potential treatment, but as a critical option in the care of any cancer patient, regardless of the disease stage [35].

The primary challenge now is not whether patients should receive DEX, but rather determining which therapeutic combinations are most effective for each type of cancer and clinical context [36]. Furthermore, studies have shown that DEX is particularly effective in targeting minimal residual disease (MRD), significantly reducing the risk of relapse, which is critical for patients with metastatic cancer [37].

Thus, DEX immunotherapy represents an essential tool for the future of personalized and precision cancer treatment [38]. The continuous development and optimization of therapeutic combinations with other immunological and conventional

treatments open new frontiers in cancer management, ensuring that DEX solidifies its position as a key pillar of modern cancer therapy [39]. The future of DEX immunotherapy will also rely on proper guidance and education from the medical team to patients, preventing self-managed decisions, which are becoming increasingly common. The ease of administration through the epicutaneous route further enhances the possibility of home-based care, ensuring a high level of safety and effectiveness [40]. Finally, the availability of centers with access to biotechnology, scalable production lines, and lower costs, while maintaining the personalization and precision of therapeutic protocols, is another key factor in the ongoing success of DEX immunotherapy [41-43].

References

1. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S (2002) Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol* 2: 569-579.
2. Robbins PD, Morelli AE (2014) Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol* 14: 195-208.
3. Tkach M, Théry C (2016) Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell* 164: 1226-1232.
4. André F, Scharz NE, Movassagh M, Mojgan Movassagh, Caroline Flament, et al. (2002) Malignant effusions and immunogenic tumor-derived exosomes. *Lancet* 360: 295-305.
5. Horneber M (2014) Chemotherapy for cancer: current and future perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol* 73: 463-475.
6. Phelan C (2017) The toxicities of cancer treatment: a review. *J Oncol Pract* 13: 6.
7. D'Angelo SP (2018) Long-term survival in patients with advanced melanoma treated with a combination of immunotherapy and targeted therapy. *J Clin Oncol* 36: 7002-7002.
8. Chen L, Dung T Le, Jennifer N Uram, Hao Wang, Bjarne R Bartlett, et al. (2018) PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372: 2509-2520.
9. McGowan E (2018) Clinical trial design in cancer immunotherapy: lessons learned from checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother* 67: 1-10.
10. Markman M (2019) Intellectual property rights and the development of cancer therapies. *Clin Cancer Res* 25: 3580-3586.
11. Balch CM (2013) Efficacy of immunotherapy in the treatment of melanoma. *J Clin Oncol* 31: 2-7.
12. Baskar R (2012) Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Front Oncol* 2: 72.
13. Ascierto PA, Raffaele Addeo, Giacomo Carteni, Bruno Danieleet, Michele De Laurentis, et al. (2014) The role of immunotherapy in melanoma. *J Transl Med* 12: 145.
14. Flaherty KT, Jeffery R Infante, Richard F Kefford, Adil Daud, Rene Gonzalez, et al. (2012) Effect of combined BRAF and MEK inhibition on the response of melanoma to treatment. *N Engl J Med* 367: 1694-1703.
15. Colombo M, Raposo G, Théry C (2014) Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 30: 255-289.
16. Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, J Wolfers, C Flament, et al. (1998) Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 4: 594-600.
17. Chaput N, Scharz NE, André F, Caroline Flament, Nathalie Aubert, et al. (2004) Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccines. I. Dendritic cell-derived exosomes transfer functional MHC class I/peptide complexes to dendritic cells. *J Immunol* 172: 2126-2136.
18. Escudier B, Dorval T, Chaput N, Fabrice André, Marie-Pierre Caby, et al. (2005) Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell-derived exosomes: a phase I trial. *J Transl Med* 3: 10.
19. Whiteside TL (2016) Exosomes and tumor-mediated immune suppression. *J Clin Invest* 126: 1216-1223.
20. Ludwig N, Rubenstein LJ, Whiteside TL (2018) Exosomes in cancer: potential role in diagnosis, prognosis, and therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1869: 145-152.
21. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Margareta Sjöstrand, James J Lee, et al. (2007) Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 9: 654-659.
22. Raposo G, Stoorvogel W (2013) Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 200: 373-383.
23. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Goncalo Rodrigues, Ayako Hashimoto, et al. (2015) Tumor exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 527: 329-335.
24. Colombo M, Moita C, van Niel G, Joanna Kowal, James Vigneron, et al. (2013) Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. *J Cell Sci* 126: 5553-5565.
25. Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR (2018) Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther* 188: 1-11.
26. Guo W, Gao Y, Li N (2021) Dendritic cell-derived exosomes in cancer therapy: from bench to clinical trials. *Front Immunol* 12: 716233.
27. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G, et al. (2017) Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol* 17: 97-111.
28. Chen L, Flies DB (2013) Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 13: 227-242.
29. Clayton A, Tabi Z (2005) Exosomes and the MICA-NKG2D system in cancer. *Blood Cells Mol Dis* 34: 206-213.
30. Pardoll DM (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12: 252-264.
31. Nishino M (2017) Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 14: 655-668.
32. Besse B, Charrier M, Lapierre V, Dansin E, Lantz O, et al. (2016) Dendritic cell-derived exosomes as maintenance immunotherapy after first-line chemotherapy in NSCLC. *Oncoimmunology* 5.
33. Théry C, Ostrowski M, Segura E (2009) Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol* 9: 581-593.
34. Morse MA, Garst J, Osada T, Khan S, Hobeika A, et al. (2005) A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Transl Med* 3: 9.
35. Viaud S, Ploix S, Lapierre V, Théry C, Commere PH, et al. (2011) Updated review of Dendritic Cell-derived Exosomes (DEX) in cancer therapy. *Cancer Res* 71: 5317-5327.
36. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR (2014) Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles* 3: 24641.
37. Zappulli V, Friis KP, Fitzpatrick Z, Maguire CA, Breakefield XO (2016) Extracellular vesicles and intercellular communication within the nervous system. *J Clin Invest*

- 126: 1198-1207.
38. Hsu DH, Paz P, Villaflor G, Rivas A, Mehta-Damani A, et al. (2003) Exosomes as a tumor vaccine: Enhancing the immune response to cancer. *BMC Cancer* 3: 19.
 39. Chaput N, Théry C (2011) Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Semin Immunopathol* 33: 419-440.
 40. Wolfers J, Lozier A, Raposo G, Regnault A, Théry C, et al. (2001) Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. *Nat Med* 7: 297-303.
 41. Hao S, Ye Z, Yang J, Bai O, Xiang J (2006) Intradermal vaccination of dendritic cell-derived exosomes is superior to a subcutaneous one in the induction of antitumor immunity. *Cancer Biother Radiopharm* 21: 146-154.
 42. Pitt JM, Charrier M, Viaud S, André F, Besse B, et al. (2014) Dendritic cell-derived exosomes as immunotherapies in the fight against cancer. *J Immunol* 193: 1006-1011.
 43. Lener T, Mario Gimona, Ludwig Aigner, Verena Börger, Edit Buzas, et al. (2015) Applying extracellular vesicles-based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles* 4: 30087.

Copyright: ©2024 Ramon Gutierrez 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.