

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las vesículas extracelulares (EVs) son un conjunto heterogéneo de estructuras membranosas liberadas por las células. Poseen una gran variedad de componentes y desempeñan importantes funciones en la patogénesis y fisiología microbiana. Son consideradas como un mecanismo utilizado por todas las células existentes para el tráfico de moléculas al espacio extracelular. En la actualidad se diferencian 3 grandes subgrupos de EVs: **cuerpos apoptóticos, microvesículas y exosomas.** [Figuras 1 y 2]

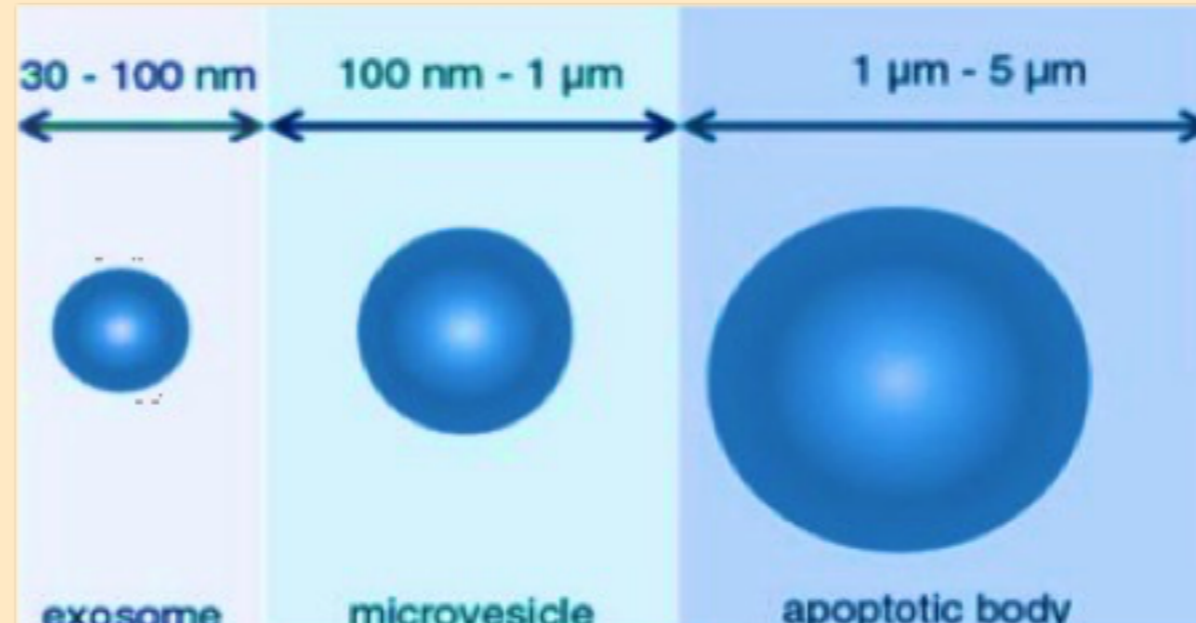


Figura 1: Tamaño de los diferentes tipos de EVs. Imagen tomada de György y colaboradores [1].

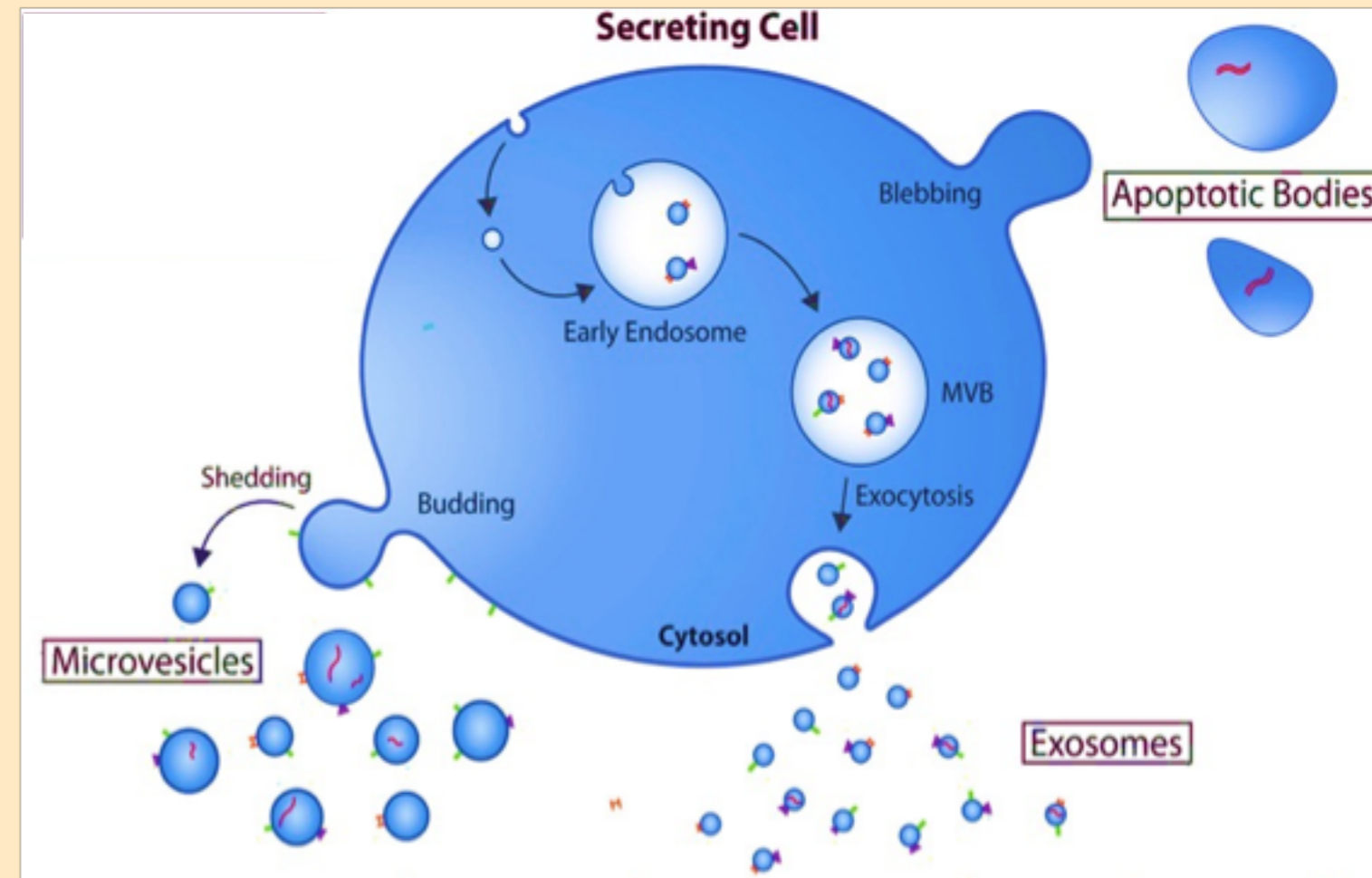


Figura 2: Tipos de vesículas extracelulares. Imagen modificada de Gustafson y colaboradores [2].

Vesículas extracelulares fúngicas (EVs fúngicas)

- Su caracterización comenzó en 2007 con *Cryptococcus neoformans* mediante microscopía electrónica de transmisión. Hasta el descubrimiento del modelo no patogénico de *Saccharomyces cerevisiae* se las relacionaba únicamente con procesos patogénicos.
- Un marcador para su observación *in situ* se describió en un transformante de *C. neoformans* al expresar la proteína 14-3-3 fusionada con la proteína verde de fluorescencia (GFP) por su extremo C-terminal.

OBJETIVOS

En este trabajo se plasman los últimos avances en los estudios de estas estructuras, claves para conocer su composición, complejidad de su secreción y modo de interactuar con el hospedador así como su posible futura aplicación en el campo clínico, diagnóstico y terapéutico.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se utilizó en su gran mayoría la base de datos PubMed® y buscadores de internet como Google Académico y Google de donde se obtuvieron los diferentes artículos que comprende este trabajo. Posteriormente, se contrastó toda la información.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización de las EVs fúngicas

Presentan componentes glucídicos, lipídicos, mRNA, microRNA y múltiples proteínas de rutas metabólicas. Siendo las más relevantes:

- Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GDPH)
- Enolasa
- Transaldolasa

- Por proteómica se revelaron las similitudes que existían entre las proteínas de las Evs de diferentes hongos como: *S. cerevisiae*, *C. neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*.
- A pesar de las similitudes entre las especies existen proteínas específicas de cada una de ellas.

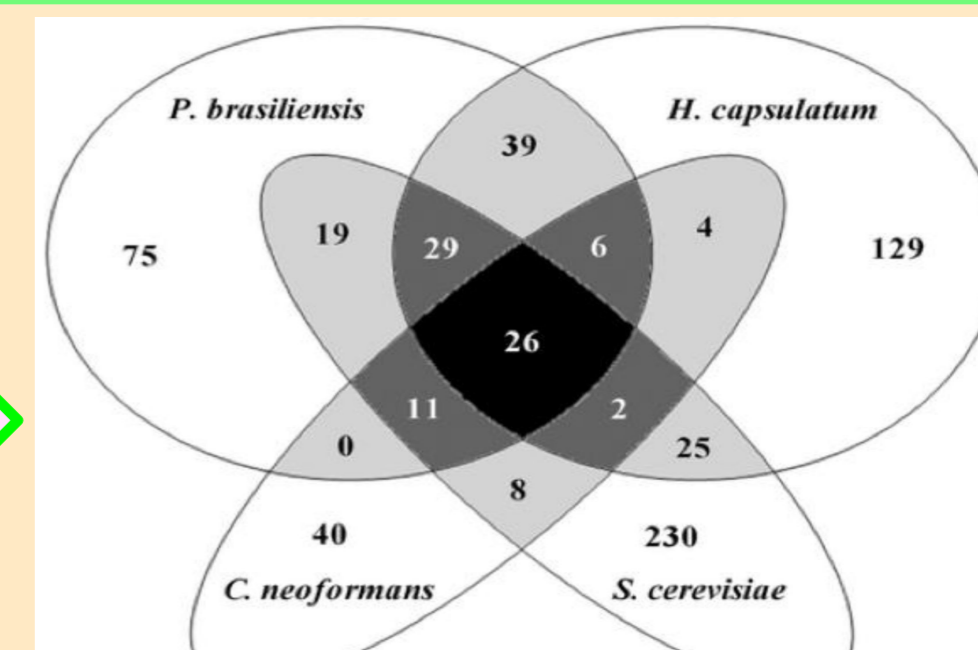


Figura 3: Comparativa del análisis de proteínas vesiculares de EVs. Imagen tomada de Rodrigues y colaboradores [3].

Secreción de las EVs fúngicas

1. Tres hipótesis diferentes de la liberación de las vesículas a través de la pared en los microorganismos

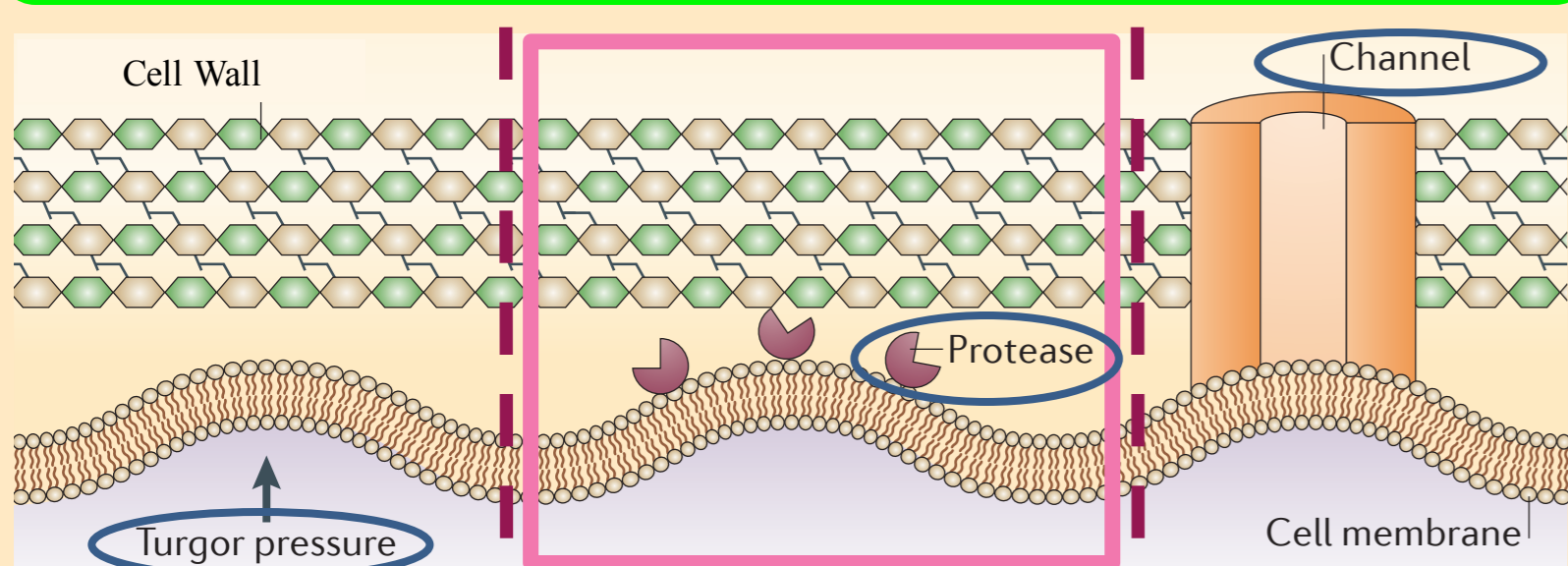


Figura 4: Modelos de secreción de EVs. Imagen modificada de Brown y colaboradores [4].

HONGOS
Remodelación de la pared:
Hipótesis de Nimrichter

3. Las propiedades viscoelásticas y deformables de la pared fúngica pueden llegar a permitir el tránsito de las EVs a través de ella, de la misma manera que el Ambisome atraviesa la pared.

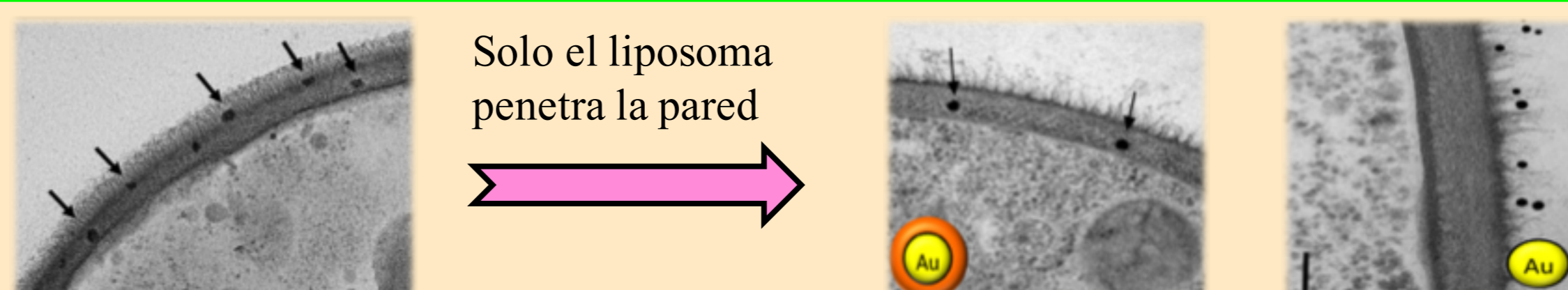


Figura 6: Imágenes de TEM de la pared de *C. albicans* SC5314 incubada con 12 µg/ml Ambisome. Imágenes tomadas de Walker y colaboradores [6].

2. Implicación de la membrana plasmática en la secreción.

Existen tres procesos diferentes por los que las EVs podrían a travasar la membrana:

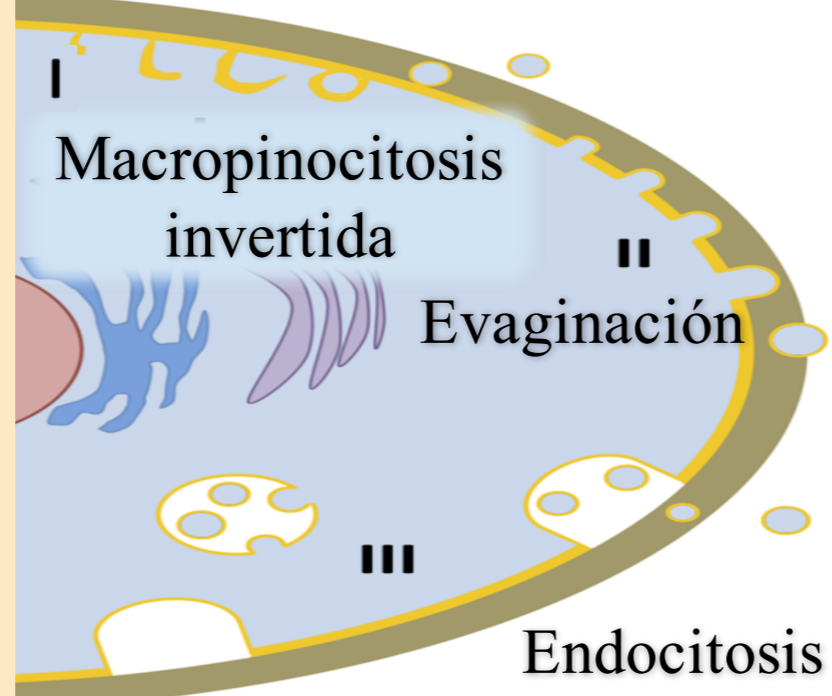


Figura 5: Procesos de interacción de la membrana plasmática. Imagen modificada de Rodrigues y colaboradores [5].

4. Modelos de rutas de secreción

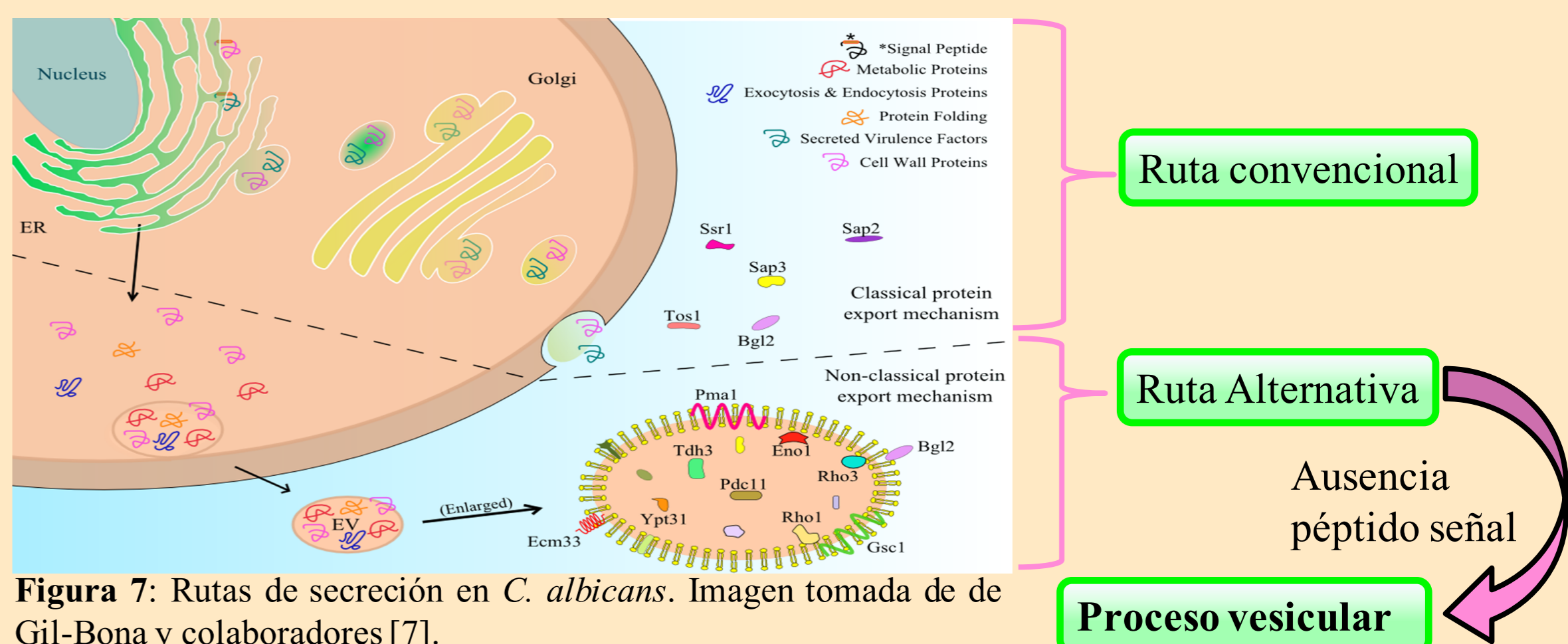
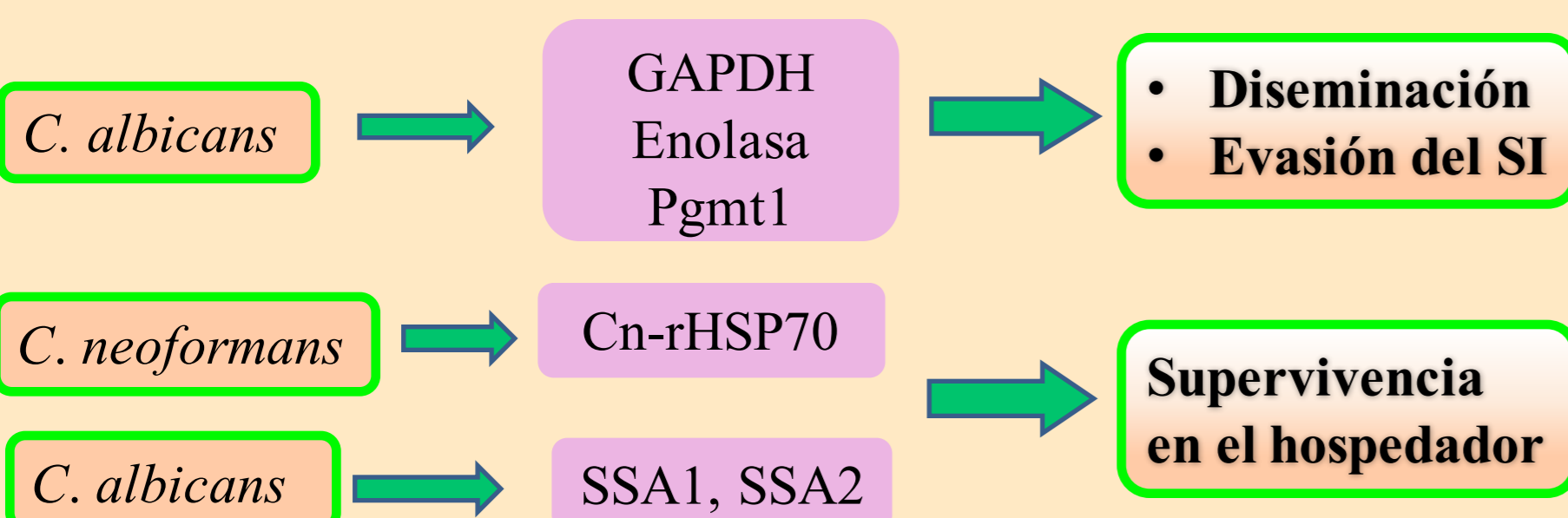


Figura 7: Rutas de secreción en *C. albicans*. Imagen tomada de de Gil-Bona y colaboradores [7].

Proteínas de las EVs fúngicas en su interacción con las células del hospedador



EVs fúngicas como medio de potenciación de virulencia ("División of Labour")

Las EVs de cepas patógenas son capaces de potenciar la proliferación intracelular a distancia de cepas no patógenas en coinfección.

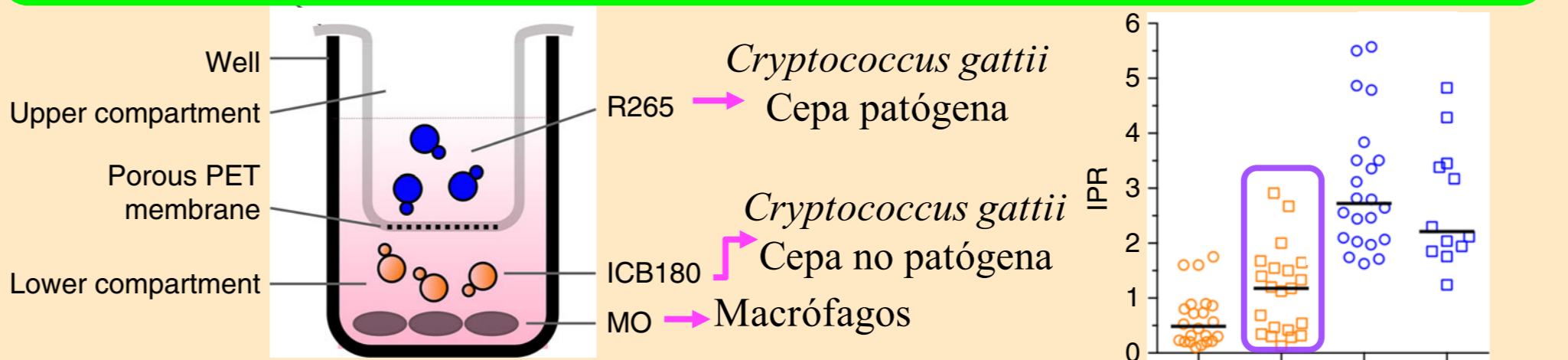


Figura 8: Sistema transmembrana y gráfica del aumento de proliferación intracelular. Imágenes modificadas de Bielska y colaboradores [8].

EVs fúngicas como Vacunas

- Las Evs presentan un gran potencial como vacunas.
- Se están realizando estudios para su desarrollo y posterior aplicación clínica.
- Una proteína vesicular de *C. albicans*, Bgl2, posee una cierta protección en modelos de ratón.

CONCLUSIONES

- Todas las células son capaces de producir EVs y en concreto las EVs fúngicas presentan numerosos componentes proteicos, glucídicos, lipídicos, mRNA y microRNA.
- Numerosas proteínas fúngicas carecen del péptido señal y utilizan procesos vesiculares para ser secretadas.
- La pared fúngica presenta propiedades viscoelásticas y deformables que pueden llegar a permitir el tránsito de las vesículas a través de ella.
- Las EVs fúngicas son estructuras ricas en proteínas metabólicas que intervienen en la infección facilitando la diseminación del microorganismo y la evasión del sistema inmune. Además, algunas de ellas son antigénicas y podrían activar la inmunidad por múltiples mecanismos.
- Es necesario realizar estudios para ver la utilidad de las EVs fúngicas como vacunas.

BIBLIOGRAFÍA

1. György B, Szabó TG, Pásztoi M, Pál Z, Misják P, Aradi B, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. Cellular and Molecular Life Sciences. 2011; 68 (16): 2667-2688. Doi: 10.1007/s00018-011-0689-3.
2. Gustafson D, Veitch S, Fieh JE. Extracellular vesicles as Protagonist of Diabetic Cardiovascular Pathology. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2017;4. Doi: doi.org/10.3389/fcvm.2017.00071.
3. Rodrigues ML, Nakayasu ES, Iqir CA, Nimrichter L. The impact of proteomics on the understanding of functions and biogenesis of fungal extracellular vesicles. Journal of Proteomics. 2014; 97: 177-186. Doi: 10.1016/j.jpro.2013.04.001.
4. Brown L, Wolf JM, Prados-Rosales R, Casadevall A. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. Nature Reviews Microbiology. 2015; 13 (10): 620. Doi: 10.1038/nrmicro3480.
5. Rodrigues ML, Nakayasu ES, Almeida IC, Nimrichter L. Traveling into outer space: unanswered questions about fungal extracellular vesicles. PLOS PATHOGENS. 2015; 11 (12): e1005240. Doi: 10.1371/journal.ppat.1005240.
6. Walker L, Sood P, Lenardon MD, Milne G, Olson J, Jensen G, et al. The Viscoelastic Properties of the Fungal Cell Wall Allow Traffic of Ambisome as Intact Liposome Vesicles. mBio. 2018; 9 (1): e02383-17. Doi: 10.1128/mBio.02383-17.
7. Gil-Bona A, Llama-Palacios A, Parra CM, Vivanco F, Nombela C, Monteoliva L, et al. Proteomics unravels extracellular vesicles as carriers of classical cytoplasmic proteins in *Candida albicans*. Journal of Proteome Research. 2014; 14 (1):142-153. Doi: 10.1021/pr5007944
8. Bielska E, Sisquella MA, Aldeieg M, Birch C, O'Donoghue EJ, May RC. Pathogen-derived extracellular vesicles mediate virulence in the fatal human pathogen *Cryptococcus gattii*. Nature Communications. 2018; 9 (1): 1556. Doi: 10.1038/s41467-018-03991-6.