

# **MEKANISME EKSOSOM BERIKATAN DENGAN SEL TARGET**



**IPB University**  
— Bogor Indonesia —

**dr. Agil Wahyu Wicaksono, M.Biomed**

**199209162024061002**

**DIKIRIMKAN SEBAGAI TULISAN ILMIAH YANG TIDAK DIPUBLIKASIKAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN, IPB UNIVERSITY**

**BOGOR**

**2025**

## **Mekanisme Eksosom Berikatan Dengan Sel Target**

Agil Wahyu Wicaksono<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, IPB University, Bogor, Indonesia

Email: agilwahyu@apps.ipb.ac.id

### **ABSTRAK**

Eksosom adalah vesikel ekstraseluler berukuran kecil yang dilepaskan oleh hampir semua jenis sel dan berperan penting dalam komunikasi antar sel. Eksosom membawa muatan biologis seperti protein, lipid, RNA, dan DNA yang dapat memengaruhi fungsi sel target, baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis. Artikel ini membahas mekanisme utama interaksi eksosom dengan sel target, yang meliputi interaksi langsung dengan reseptor permukaan, fusi membran, dan internalisasi melalui jalur endositik. Biogenesis eksosom dimulai dari pembentukan vesikel intraluminal dalam badan multivesikular, yang kemudian dilepaskan sebagai eksosom ke lingkungan ekstraseluler. Setiap mekanisme interaksi eksosom dengan sel target memiliki peran spesifik dalam menentukan efektivitas transfer muatan dan aktivasi sinyal seluler, yang berimplikasi penting dalam berbagai proses biologis dan aplikasi terapeutik, termasuk dalam bidang imunologi dan terapi kanker. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme ini membuka peluang besar bagi pengembangan teknologi berbasis eksosom dalam *nanomedicine*.

## **Mekanisme Eksosom Berikatan Dengan Sel Target**

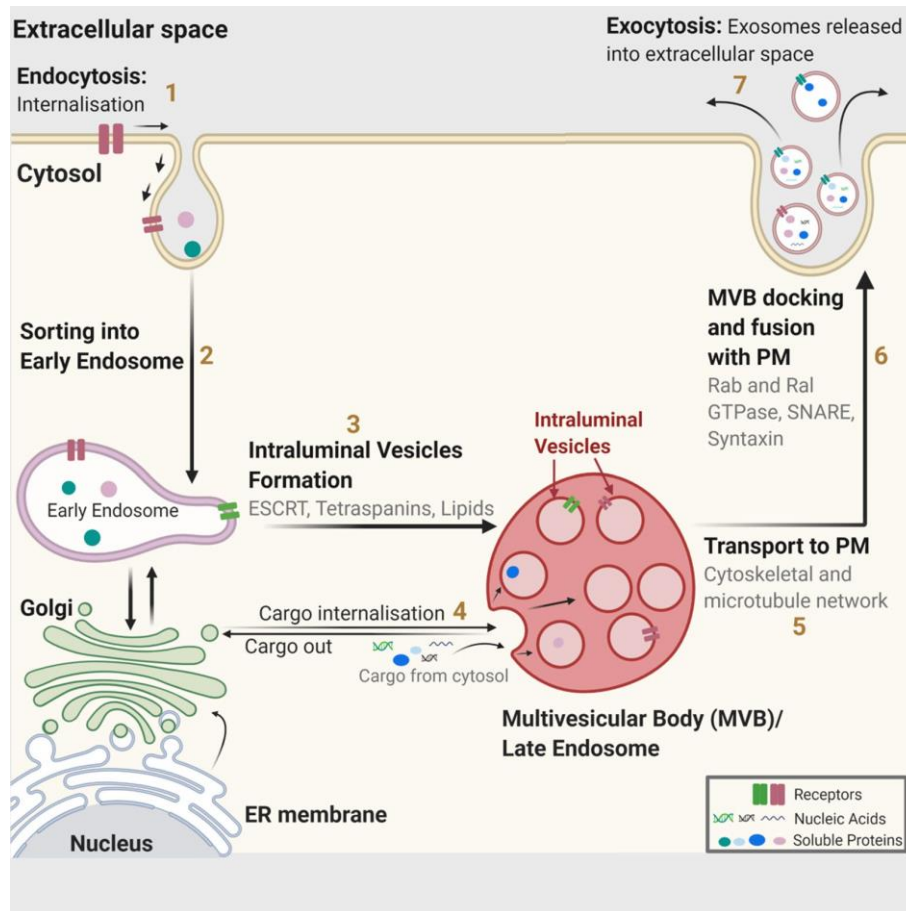
### **Pendahuluan**

Eksosom adalah bagian dari vesikel ekstraseluler yang awalnya diidentifikasi sebagai mekanisme seluler untuk mengeluarkan produk seluler yang tidak diinginkan (Johnstone *et al.*, 1987). Vesikel ekstraseluler dilepaskan oleh semua sel, baik prokariota maupun eukariota, yang dapat mengatur komunikasi antar sel dalam kondisi fisiologis dan patologis (Deatherage & Cookson, 2012; Doyle & Wang, 2019). Eksosom merepresentasikan mode baru komunikasi antar sel yang dapat memainkan peran utama dalam banyak proses seluler, seperti respon imun, transduksi sinyal, presentasi antigen (Mittelbrunn *et al.*, 2011; Gangoda *et al.*, 2015; Greening *et al.*, 2015). Eksosom dan muatan biologis aktifnya dapat memberikan informasi prognostik dalam berbagai penyakit seperti inflamasi kronis (Lässer *et al.*, 2016), penyakit kardiovaskular dan renal (Gonzalez-calero *et al.*, 2014; Kishore *et al.*, 2016), penyakit neurodegenerative (Howitt & Hill, 2016), penyakit metabolisme lipid (Record *et al.*, 2014) dan tumor (Salem *et al.*, 2016).

Mekanisme kunci dari berfungsinya eksosom adalah fusi membrannya ke membran plasma sel target, diikuti dengan pelepasan muatan luminalnya ke sitoplasma yang mengandung protein, RNA, dan DNA (Prada & Meldolesi, 2016). Ketika sudah mencapai sel target, eksosom dapat memicu pensinyalan dengan cara berinteraksi langsung dengan reseptor ekstraseluler, di-uptake melalui fusi langsung dengan membran plasma atau diinternalisasi (Gurung *et al.*, 2021).

### **Biogenesis Eksosom**

Eksosom merupakan endosom berukuran kecil yang dibentuk dari membran mikrovesikel. Umumnya eksosom disekresikan oleh sel untuk membuang sisa metabolisme baik berupa sisa-sisa kerusakan sel yang tidak berdampak pada sel-sel di sekitarnya. Eksosom menjadi metode terbaru dalam fungsi penghantaran protein, lipid dan asam nukleat kepada sel target bahkan yang letaknya berjauhan dari sel yang melepaskannya (Zhang *et al.*, 2019)



**Gambar 1.** Biogenesis eksosom (Gurung *et al.*, 2021)

Eksosom dihasilkan dari endosom akhir yang mengalami pelelukan ke dalam pada bagian membran multivesikular (MVB). Invaginasi membran endosomal akhir menghasilkan pembentukan vesikel intraluminal (ILV) dalam MVB (Minciacchi *et al.*, 2015) Selama proses ini, beberapa protein terlibat dalam pemasukan ke dalam membran invaginasi, sedangkan komponen sitosol lainnya ditelan dan ditutup di dalam membran ILV. Sebagian besar ILV dilepaskan ke ruang ekstraseluler setelah fusi dengan membran plasma, yang disebut sebagai "eksosom" (Sahu *et al.*, 2011; Record *et al.*, 2014).

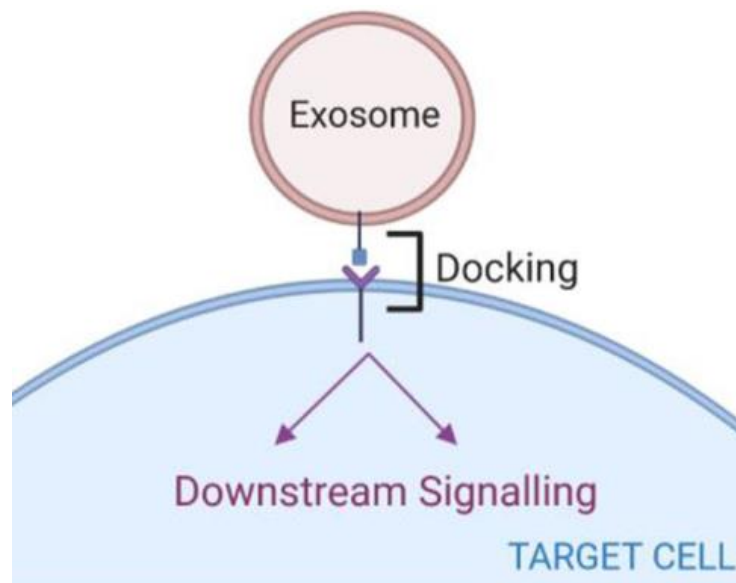
Dalam sistem endosom, muatan yang terinternalisasi disortir menjadi endosom awal yang kemudian matang menjadi endosom akhir atau badan multivesikular. Endosom akhir/badan multivesikular adalah kompartemen endosom khusus yang kaya akan vesikel intraluminal yang menyerap protein, lipid, dan kompartemen sitosol serta muatan eksosom potensial. Kargo juga dikirim dari jaringan trans-Golgi dan dari sitosol. Badan multivesikular yang mengandung muatan

eksosom diangkut ke membran plasma, menyatu dengan permukaan sel dan vesikel intraluminal kemudian disekresikan sebagai eksosom (Gurung *et al.*, 2021).

## Mekanisme Interaksi Eksosom dengan Sel Target

### *Interaksi Langsung*

Ligan transmembran pada permukaan eksosom dapat berikatan langsung dengan reseptor permukaan pada sel target dan menghasilkan downstream signalling untuk mengaktifkan sel target. Jalur ini adalah jalur umum untuk memediasi fungsi imunomodulator dan apoptosis. Eksosom yang dilepaskan dari sel dendritik mengaktifkan limfosit T melalui kompleks peptida MHC dan mengikat ligan Toll-like receptor pada permukaan bakteri untuk mengaktifkan sel dendritik pengamat dan meningkatkan respons imun (Sobo-Vujanovic *et al.*, 2014; Tkach *et al.*, 2017). Eksosom yang diturunkan dari umbilical cord blood yang mengekspresikan antigen tumor seperti MHC-I, MHC-II dan tetraspanin (CD34, CD80) juga dapat merangsang proliferasi sel T untuk menghasilkan aktivitas antitumor (Guan *et al.*, 2014). Ligan seperti tumor necrosis factor (TNF), Fas ligand (FasL) dan TNF related apoptosis inducing ligand (TRAIL) yang diekspresikan pada permukaan eksosom yang dilepaskan oleh sel dendritik dapat mengikat reseptor TNF pada sel tumor dan memicu aktivasi caspase untuk apoptosis (Munich *et al.*, 2012).

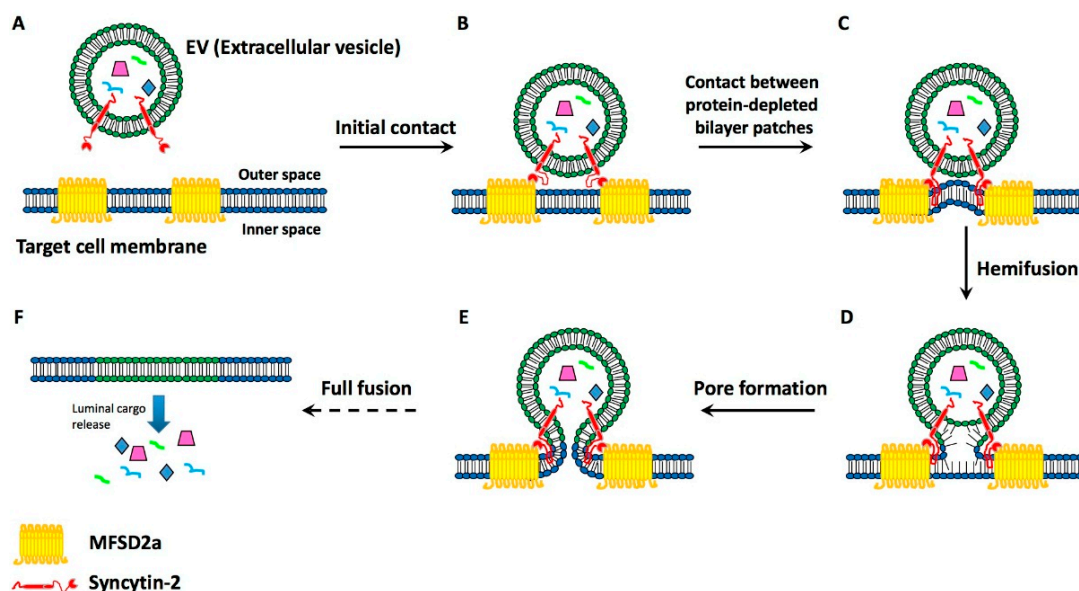


**Gambar 2.** Interaksi langsung eksosom dengan sel target (Gurung *et al.*, 2021)

### *Fusi dengan Membran Plasma*

Interaksi awal eksosom dengan sel target membutuhkan pengikatan afinitas tinggi yang spesifik dari setidaknya dua protein permukaan sel (protein yang menonjol dari eksosom dan protein yang berasal dari membran plasma sel target). Protein permukaan kelas I yaitu syncytin-1 dan syncytin-2, ditemukan pada membran plasma trofoblas plasenta, di mana mereka berpartisipasi dalam proses fusi sel ke sel. Protein ini tidak terbatas pada membran plasma sel plasenta karena telah ditemukan juga pada gamet manusia, sel darah, osteoklas, mioblas yang sedang berdiferensiasi, sel kelenjar pituitari dan berbagai jenis sel tumor (Pötgens *et al.*, 2004; Søre *et al.*, 2011; Maliniemi *et al.*, 2013; Bjerregard *et al.*, 2014; Buslei *et al.*, 2015).

Seperti yang terlihat pada gambar 2 di bawah ini, eksosom dengan syncytin-2 mendekati sel target yang pada membran plasmanya memiliki reseptor spesifik syncytin 2, HFSD2a. Kemudian protein eksosom dan reseptornya terikat satu sama lain. Loop hidrofobik dari protein eksosom mulai masuk ke dalam membran plasma dan berkontribusi pada penataan ulang molekulnya dengan melakukan penipisan protein pada lapisan luarnya. Hal ini diikuti oleh hemifusi membran eksosom dengan membran plasma sel target. Setelah itu, diikuti oleh reorganisasi dari dua hal yaitu membran yang melekat erat dengan disolusinya pada lokasi fusi; Fusi ini menginduksi penyisipan berikutnya dari membran eksosom pada membran plasma sel target, dan kemudian terjadi pelepasan molekul kargo luminal: protein, RNA dan urutan DNA kecil ke sitoplasma (Prada & Meldolesi, 2016).

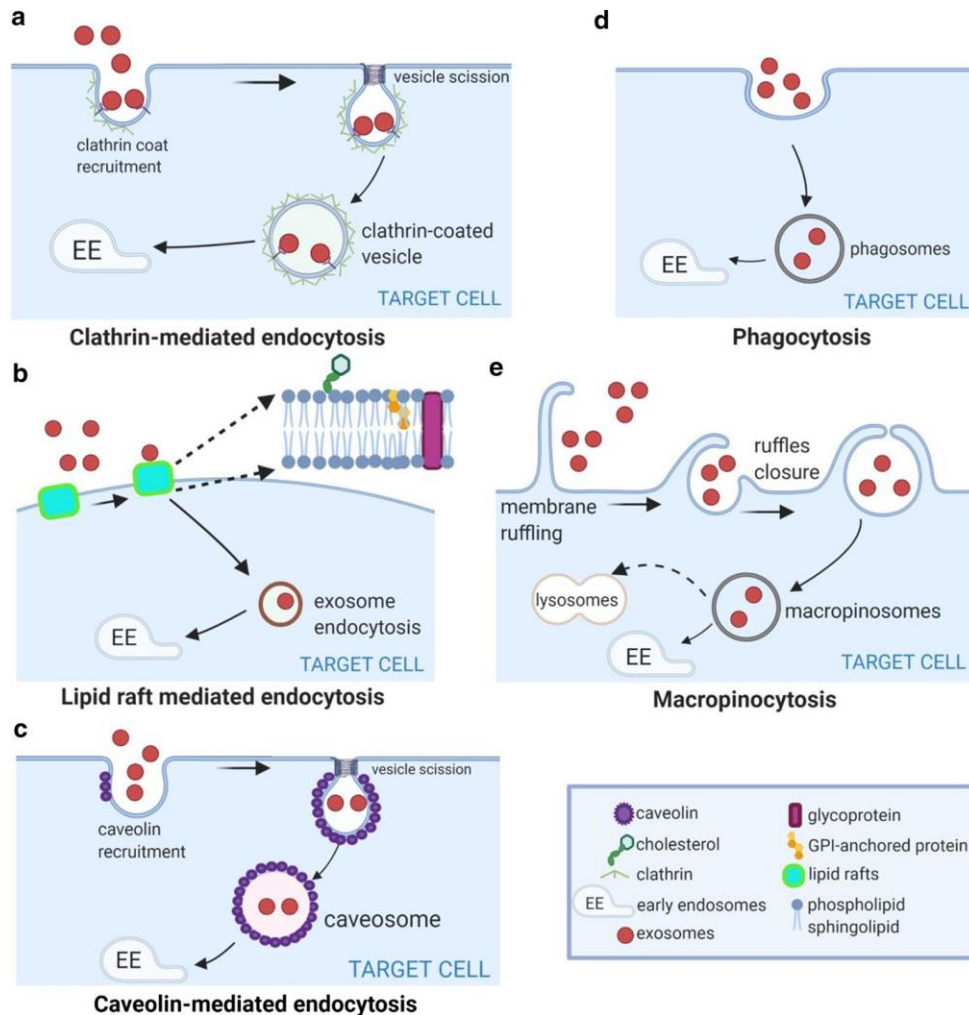


**Gambar 3.** Fusi eksosom pada membrane plasma sel target (Prada & Meldolesi, 2016)

### Internalisasi Eksosom

Eksosom terutama diinternalisasi oleh sel target untuk selanjutnya diikuti dengan pelepasan muatan (Joshi *et al.*, 2020). Proses uptake ini berlangsung dengan cepat dan merupakan proses yang sensitif terhadap suhu dimana proses ini akan menurun pada suhu rendah (Escrevente *et al.*, 2011). Jalur endositik umum terlibat pada proses internalisasi eksosom.

Eksosom diinternalisasi oleh sel target dan menyatu dengan kompartemen intraseluler/jalur endosom untuk pelepasan muatan. Eksosom dapat diinternalisasi oleh endositosis yang dimediasi clathrin, yang dimediasi lipid-raft, endositosis yang dimediasi caveolin, fagositosis atau mikropinositosis. Jalur ini tidak selalu saling eksklusif dan dapat terjadi berdampingan untuk internalisasi satu set eksosom yang sama (Gurung *et al.*, 2021).



**Gambar 3.** Internalisasi eksosom

Endositosis yang dimediasi clathrin terjadi pada sebagian besar jenis sel seperti sel tumor ovarium dan usus besar, kardiomyosit, makrofag, hepatosit atau sel saraf, epitel sel (Guan *et al.*, 2014; Verweij *et al.*, 2018; Eguchi *et al.*, 2019; Yoon *et al.*, 2020). Dynamin-2, pemain penting dalam endositosis yang dimediasi clathrin, membentuk struktur seperti kerah di leher invaginasi yang diperlukan untuk pemotongan. Inhibisi Dynamin-2 menurunkan uptake eksosom oleh makrofag dan sel mikroglia. Pada sel kanker, ekspresi berlebih dari reseptor transferin, suatu muatan utama untuk endositosis yang dimediasi clathrin, memfasilitasi peningkatan uptake eksosom (Gurung *et al.*, 2021).

Invaginasi membran terkait Lipid raft merupakan mekanisme endositik utama untuk memindahkan muatan ke endosom awal dan mempengaruhi uptake eksosom (Delenclos *et al.*, 2017). Inhibisi metabolisme lipid kompleks mengubah uptake eksosom oleh lipid raft. Uptake eksosom oleh sel dendritik juga terganggu ketika sel penghasil eksosom diberi inhibitor sintesis sphingolipid. Sel tumor yang diberikan filipin yang mengikat kolesterol dan membentuk agregat ultrastruktural menghasilkan penurunan uptake eksosom (He *et al.*, 2019).

## DAFTAR PUSTAKA

- Bjerregard, B., Ziolkiewicz, I., Schulz, A., & Larsson, L.-I., 2014. Syncytin-1 in differentiating human myoblasts: relationship to caveolin-3 and myogenin. *Cell Tissue Res.* 357: 355–362. doi:10.1007/s00441-014-1930-9
- Buslei, R., Strissel, P.L., Henke, C., Schey, R., Lang, N., Ruebner, M., et al., 2015. Activation and regulation of endogenous retroviral genes in the human pituitary gland and related endocrine tumours. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 41: 180–200. doi:10.1111/nan.12136
- Deatherage, B.L., & Cookson, B.T., 2012. Membrane vesicle release in bacteria, eukaryotes, and archaea: a conserved yet underappreciated aspect of microbial life. *Infect. Immun.* 80: 1948–1957. doi:10.1128/IAI.06014-11
- Delenclos, M., Trendafilova, T., Mahesh, D., Baine, A.M., Moussaud, S., Yan, I.K., et al., 2017. Investigation of Endocytic Pathways for the Internalization of Exosome-Associated Oligomeric Alpha-Synuclein. *Front. Neurosci.* 11: 172. doi:10.3389/fnins.2017.00172
- Doyle, L.M., & Wang, M.Z., 2019. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells* 8. doi:10.3390/cells8070727

- Eguchi, S., Takefuji, M., Sakaguchi, T., Ishihama, S., Mori, Y., Tsuda, T., et al., 2019. Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction. *J. Biol. Chem.* 294: 11665–11674. doi:10.1074/jbc.RA119.007537
- Escrevente, C., Keller, S., Altevogt, P., & Costa, J., 2011. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 11: 108. doi:10.1186/1471-2407-11-108
- Gangoda, L., Boukouris, S., Liem, M., Kalra, H., & Mathivanan, S., 2015. Extracellular vesicles including exosomes are mediators of signal transduction: are they protective or pathogenic? *Proteomics* 15: 260–271. doi:10.1002/pmic.201400234
- Gonzalez-calero, L., Martin-lorenzo, M., & Alvarez-llamas, G., 2014. Exosomes : a potential key target in cardio-renal syndrome 5: 1–5. doi:10.3389/fimmu.2014.00465
- Greening, D.W., Gopal, S.K., Xu, R., Simpson, R.J., & Chen, W., 2015. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. *Semin. Cell Dev. Biol.* 40: 72–81. doi:10.1016/j.semcdb.2015.02.009
- Guan, S., Li, Q., Liu, P., Xuan, X., & Du, Y., 2014. Umbilical cord blood-derived dendritic cells loaded with BGC823 tumor antigens and DC-derived exosomes stimulate efficient cytotoxic T-lymphocyte responses and antitumor immunity in vitro and in vivo. *Cent. J. Immunol.* 39: 142–151. doi:10.5114/ceji.2014.43713
- Gurung, S., Perocheau, D., Touramanidou, L., & Baruteau, J., 2021. The exosome journey : from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun. Signal.* 1–19. doi:10.1186/s12964-021-00730-1
- He, L., Zhu, W., Chen, Q., Yuan, Y., Wang, Y., Wang, J., et al., 2019. Ovarian cancer cell-secreted exosomal miR-205 promotes metastasis by inducing angiogenesis. *Theranostics* 9: 8206–8220. doi:10.7150/thno.37455
- Howitt, J., & Hill, A.F., 2016. Exosomes in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *J. Biol. Chem.* 291: 26589–26597. doi:10.1074/jbc.R116.757955
- Johnstone, R.M., Adam, M., Hammond, J.R., Orr, L., & Turbide, C., 1987. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J. Biol. Chem.* 262: 9412–9420.
- Joshi, B.S., de Beer, M.A., Giepmans, B.N.G., & Zuhorn, I.S., 2020. Endocytosis of Extracellular Vesicles and Release of Their Cargo from Endosomes. *ACS Nano* 14: 4444–4455.

doi:10.1021/acsnano.9b10033

- Kishore, R., Garikipati, V.N.S., & Gumpert, A., 2016. Tiny Shuttles for Information Transfer: Exosomes in Cardiac Health and Disease. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 9: 169–175. doi:10.1007/s12265-016-9682-4
- Lässer, C., O’Neil, S.E., Shelke, G. V, Sihlbom, C., Hansson, S.F., Gho, Y.S., et al., 2016. Exosomes in the nose induce immune cell trafficking and harbour an altered protein cargo in chronic airway inflammation. *J. Transl. Med.* 14: 181. doi:10.1186/s12967-016-0927-4
- Maliniemi, P., Vincendeau, M., Mayer, J., Frank, O., Hahtola, S., Karenko, L., et al., 2013. Expression of human endogenous retrovirus-w including syncytin-1 in cutaneous T-cell lymphoma. *PLoS One* 8: e76281. doi:10.1371/journal.pone.0076281
- Minciacchi, V.R., Freeman, M.R., & Di, D., 2015. Extracellular vesicles in cancer: Exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin. Cell Dev. Biol.* 1–11. doi:10.1016/j.semcdb.2015.02.010
- Mittelbrunn, M., Gutiérrez-Vázquez, C., Villarroya-Beltri, C., González, S., Sánchez-Cabo, F., González, M.Á., et al., 2011. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat. Commun.* 2: 282. doi:10.1038/ncomms1285
- Munich, S., Sobo-Vujanovic, A., Buchser, W.J., Beer-Stolz, D., & Vujanovic, N.L., 2012. Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF superfamily ligands. *Oncoimmunology* 1: 1074–1083. doi:10.4161/onci.20897
- Pötgens, A.J.G., Drewlo, S., Kokozidou, M., & Kaufmann, P., 2004. Syncytin: the major regulator of trophoblast fusion? Recent developments and hypotheses on its action. *Hum. Reprod. Update* 10: 487–496. doi:10.1093/humupd/dmh039
- Prada, I., & Meldolesi, J., 2016. Binding and Fusion of Extracellular Vesicles to the Plasma Membrane of Their Cell Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 17. doi:10.3390/ijms17081296
- Record, M., Poirot, M., & Silvente-Poirot, S., 2014. Emerging concepts on the role of exosomes in lipid metabolic diseases. *Biochimie* 96: 67–74. doi:10.1016/j.biochi.2013.06.016
- Sahu, R., Kaushik, S., Clement, C.C., Cannizzo, E.S., Scharf, B., Follenzi, A., et al., 2011. Short Article Microautophagy of Cytosolic Proteins by Late Endosomes. *DEVCEL* 20: 131–139. doi:10.1016/j.devcel.2010.12.003
- Salem, K.Z., Moschetta, M., Sacco, A., Imberti, L., Rossi, G., Ghobrial, I.M., et al., 2016. Exosomes in Tumor Angiogenesis. *Methods Mol. Biol.* 1464: 25–34. doi:10.1007/978-1-

- Sobo-Vujanovic, A., Munich, S., & Vujanovic, N.L., 2014. Dendritic-cell exosomes cross-present Toll-like receptor-ligands and activate bystander dendritic cells. *Cell. Immunol.* 289: 119–127. doi:10.1016/j.cellimm.2014.03.016
- Søe, K., Andersen, T.L., Hobolt-Pedersen, A.-S., Bjerregaard, B., Larsson, L.-I., & Delaissé, J.-M., 2011. Involvement of human endogenous retroviral syncytin-1 in human osteoclast fusion. *Bone* 48: 837–846. doi:10.1016/j.bone.2010.11.011
- Tkach, M., Kowal, J., Zucchetti, A.E., Enserink, L., Jouve, M., Lankar, D., et al., 2017. Qualitative differences in T-cell activation by dendritic cell-derived extracellular vesicle subtypes. *EMBO J.* 36: 3012–3028. doi:10.15252/emboj.201696003
- Verweij, F.J., Bebelman, M.P., Jimenez, C.R., Garcia-Vallejo, J.J., Janssen, H., Neefjes, J., et al., 2018. Quantifying exosome secretion from single cells reveals a modulatory role for GPCR signaling. *J. Cell Biol.* 217: 1129–1142. doi:10.1083/jcb.201703206
- Yoon, J.H., Ashktorab, H., Smoot, D.T., Nam, S.W., Hur, H., & Park, W.S., 2020. Uptake and tumor-suppressive pathways of exosome-associated GKN1 protein in gastric epithelial cells. *Gastric cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Japanese Gastric Cancer Assoc.* 23: 848–862. doi:10.1007/s10120-020-01068-2
- Zhang, Y., Liu, Y., Liu, H., & Tang, W.H., 2019. Exosomes : biogenesis , biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.* 1–18. doi:10.1186/s13578-019-0282-2

