

بررسی محتویات اگزوزومها؛ یک ضرورت غیرقابل انکار در درمان سرطان

علیرضا خان احمد^{۱،۲}، محمدحسین خزاعی نصیرآبادی^{۱،۲*}

نامه به سر دبیر

مقدمه: اگزوزومها، به عنوان میکرووزیکولهای کوچک با منشا اندوزومی، نقش حیاتی در ارتباط بین سلولی دارند و قادرند نقش موثری در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک ایفا کنند. این ساختارها که توسط تمامی انواع سلولها، از جمله سلولهای سرطانی، آزاد می‌شوند، با تغییر ریزمحیط توموری و انتقال محتوای خود به سلولهای هدف، قادر به القای پیشرفت تومور، متاستاز و مقاومت دارویی هستند. اگزوزومها محتویاتی همچون لیپیدها، پروتئینها و مواد ژنتیکی مانند DNA، mRNA و miRNA را حمل می‌کنند و محتوای آنها بسته به نوع سلول یا بیماری متفاوت است. این وزیکولها، علاوه بر نقش منفی در ایجاد و پیشرفت سرطان، می‌توانند به عنوان ابزارهای درمانی مؤثری نیز مورد استفاده قرار گیرند. قابلیت‌های بیولوژیکی منحصر به فرد اگزوزومها، از جمله سازگاری زیستی و ایمونوژنسیته پایین، آنها را به حاملین مناسبی برای انتقال هدفمند داروها تبدیل کرده است. با این حال، تحقیقات گسترده‌تری از جمله مطالعات کارآزمایی بالینی برای ارزیابی کارایی و ایمنی این روش‌ها ضروری است. پیشنهاد می‌گردد پژوهشگران حوزه سرطان به بررسی دقیق‌تر محتویات اگزوزومها پرداخته و از این دانش برای توسعه روش‌های نوین درمانی بهره گیرند.

واژه‌های کلیدی: تومور، میکروپارتیکل مشتق از سلول، اگزوزوم، متاستاز

ارجاع: خان احمد علیرضا، خزاعی نصیرآبادی محمدحسین. بررسی محتویات اگزوزومها؛ یک ضرورت غیرقابل انکار در درمان سرطان. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۴): ۷۶۹۷-۷۷۰۱.

۱- گروه آموزشی هماتولوژی و علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۳۷۹۱۵۲۴۳۴، پست الکترونیکی: hossein.khazaei1996@gmail.com، صندوق پستی: ۷۶۱۶۹۱۳۵۵۵

سر دبیر محترم

میکرووزیکول‌ها، کیسه‌هایی کوچک با غشای دولایه لیپیدی و منشا اندوزومی هستند که اولین بار از رتیکولوسیت‌های درحال بلوغ و پلاکت‌های خون محیطی جدا شدند اما با گذشت زمان مشخص شد که تمامی انواع سلول‌های یک ارگانیسم بالغ از جمله سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های هماتوپوئیتیک طبیعی و سرطانی، قادر به ره‌ایش میکرووزیکول‌ها می‌باشند (۱،۲). در دو دهه گذشته، دریچه‌های جدیدی درخصوص ساختار و عملکرد میکرووزیکول‌ها گشوده شده‌است و نقش غیرقابل انکار آن‌ها در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک تا حدودی آشکار گردیده‌است. از جمله مهم‌ترین انواع میکرووزیکول‌ها می‌توان به اگزوزوم‌ها اشاره کرد.

اگزوزوم‌ها انواع خاصی از میکرووزیکول‌ها با اندازه‌ی ۱۵۰-۳۰ میکرون هستند که با استفاده از میکروسکوپ الکترونی به‌صورت فنجان‌ی شکل مشاهده می‌شوند. از دیگر ویژگی‌های اگزوزوم‌ها می‌توان به بیان فراوان پروتئین سطحی CD63 و پروتئین‌های ALG2-interacting protein X (ALIX)، tumor susceptibility gene 101 protein (TSG101) و پروتئازوم HSC10 اشاره کرد (۳،۴). اگرچه گایدلاین جامعه بین‌المللی وزیکول‌های خارج سلولی (International Society for Extracellular Vesicles; ISEV) که در سال ۲۰۱۸ منتشر شد، استفاده از واژه وزیکول‌های کوچک خارج سلولی (small extracellular vesicles; sEV) را توصیه می‌کند، کماکان نام اگزوزوم برای این ساختارها رایج است (۵). سلول‌های سرطانی، اگزوزوم‌های بیشتری نسبت به سلول‌های طبیعی آزاد می‌کنند و این ساختارها توانایی فراوانی در تغییر ریزمحیط توموری دارند. اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌صورت اتوکراین یا پاراکراین و پس از اتصال به سلول‌های هدف یا متعاقب فرایند فاگوسیتوز، محتویات خود را درون سلول هدف تخلیه نموده و تغییرات عمده در مسیرهای پیام‌رسانی، فنوتیپ سطحی و عملکرد سلول میزبان ایجاد کنند. برای مثال، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوسمی میلوئیدی مزمن غنی از Transforming growth factor beta (TGFβ) هستند

که پس از ره‌اسازی از سلول سرطانی، به پذیرنده TGFβ در همان سلول متصل شده و منجر به پیشرفت تومور با القای مسیرهای پیام‌رسانی ERK، AKT و مسیر ضدآپوپتوتیک می‌گردد (۶). اگزوزوم‌ها حاوی لیپیدها و پروتئین‌های ساختاری و عملکردی می‌باشند. اگزوزوم‌ها همچنین انواع مختلف مواد ژنتیکی از جمله DNA دو رشته‌ای، mRNA و miRNA را دارا می‌باشند. اگرچه محتویات اگزوزوم‌ها بر اساس نوع بیماری یا منشا سلولی متفاوت است، پایگاه‌های داده‌ی ExoCarta به آدرس اینترنتی www.exocarta.org و Vesiclepedia به آدرس اینترنتی www.microvesicles.org تاکنون اطلاعات مربوط به هزاران بیومولکول شناسایی شده موجود در این ساختارها را جمع‌آوری نموده‌اند (۷،۸). با توجه به اینکه اگزوزوم‌ها ابزاری برای ارتباط بین سلولی به شمار می‌روند، ممکن است اثرات منفی از جمله ایجاد و پیشرفت سرطان و همچنین فرایندهای متاستاز، رگ‌زایی ریزمحیط تومور و مقاومت دارویی داشته باشند. در سال‌های اخیر، تلاش‌های زیادی جهت به خدمت گرفتن اگزوزوم‌ها در جهت درمان بیماران سرطانی صورت گرفته است که به آن‌ها خواهیم پرداخت:

- همانطور که گفته شد، وزیکول‌ها منشا سیتوپلاسمی داشته و از هسته مشتق نمی‌شوند. با این حال، حضور DNA دو رشته‌ای در اگزوزوم با استفاده از DNA نشان‌دار شده با ذرات طلا اثبات گردید. محققین به این نتیجه رسیدند که حضور DNA دورشته‌ای در سیتوپلاسم سلول و دفع آن به‌وسیله اگزوزوم‌ها جزئی از فرایند هومئوستاتیک سلول محسوب می‌شود. لذا مهار ترشح اگزوزوم منجر به تجمع DNA در سیتوپلاسم و فعال شدن واسطه‌های آزاد اکسیژن شده و به آپوپتوز سلول می‌انجامد (۹).

- از دیگر مکانیسم‌های اثر اگزوزوم‌ها می‌توان به اثر محموله (Cargo effect) اشاره کرد. در این مکانیسم، اگزوزوم مشتق از سلول سرطانی قادر است با انتقال محتویات خود به سلول سالم موجب القای پیشرفت بیماری و متاستاز شود. برای مثال، فرم جهش‌یافته Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral

مطالعه گذشته نشان داد که مهار miRNA-222 در اگزوزوم می تواند موجب افزایش مقاومت سلول های سرطان سینه نسبت به داروی شیمی درمانی تاموکسیفن گردد (۱۴).

- از جمله مهم ترین کاربردهای درمانی اگزوزومها، استفاده از آنها جهت انتقال هدفمند دارو است. اندازه کوچک اگزوزومها، سازگاری زیستی، ایمونونسیته پائین و عدم سمیت، اگزوزومها را به عنوان حاملین ارزشمند دارو مطرح نموده است. در مطالعات گذشته اگزوزومها به عنوان حامل داروهای مختلفی از جمله سیس پلاتین، پاللیتاکسل، دوکسوروبیسین، anti-mir-9 و کورکومین استفاده شده و نتایج رضایت بخشی به همراه داشته اند (۱۵). با این حال مطالعات گسترده بیشتری از جمله مطالعات کارآزمایی بالینی جهت تعیین کارایی و ایمنی دارو مورد نیاز است.

همانگونه که مشاهده شد، شناخت محتویات اگزوزومها نقش عظیمی در ارتقا دانش و آگاهی درخصوص مکانیسم های مختلف ابتلا، پیشرفت، تهاجم، پیش آگهی، تولید و تجویز دارو و مقاومت دارویی داراست. لذا توصیه می شود پژوهشگران حوزه سرطان، توجه مضاعفی به محتویات اگزوزومها داشته و در جهت استفاده از آنها به منظور ارتقای روش های درمانی و ایجاد روش های نوین درمان سرطان تلاش نمایند.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

Epidermal growth factor (KRAS) oncogene و EGFR receptor و Proto-oncogene tyrosine-protein Src kinase (SRC) توسط اگزوزومهای مشتق از سرطان کولون به سلول های سالم منتقل شده و منجر به تهاجم سرطان می گردند (۱۰).

- سرعت آزادسازی اگزوزومها در شرایط هایپوکسی ایجاد شده به واسطه سلول های توموری افزایش می یابد. در چنین شرایطی، آزادسازی اگزوزومهای حاوی تتراسپانینها، TSPAN8، زیرواحد $\alpha 4$ اینتگرینی، NOTCH ligand، Delta-like 4 (DLL4)، کادهرین E محلول، Protease، Activated Receptor 2 (PAR2)، mir23a و mir135b به طرق مختلف بر سلول های استرومال اطراف تومور تاثیر گذاشته و منجر به رگ زایی بیش تر و در نتیجه افزایش احتمال پیشرفت و تهاجم تومور می شوند (۱۱-۱۳).

- محتویات اگزوزومها هم چنین می توانند نشان دهنده میزان حساسیت یا مقاومت به داروهای سیتوتوکسیک شیمی درمانی باشند. برای مثال، آنالیز تست های میکروآرای (microarray) نشان داد که سطح miRNA-17، miRNA-100، miRNA-451 در اگزوزومهای رده سلولی MCF-7/ADR مربوط به سرطان سینه مقاوم به آدریامایسین و MCF-7/DOC مربوط به سرطان سینه مقاوم به داروی دوستاکسل نسبت به MCF افزایش چشمگیری دارد.

References:

- 1-Valandani HM, Amirizadeh N, Nikougoftar M, Safa M, Khalilabadi RM, Kazemi A. *Effect of Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells on K-562 Leukemia Cell Line*. Iran Red Crescent Med J 2018; 20(5): e64991.
- 2-Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. *Exosomes: Biogenesis, Biologic Function and Clinical Potential*. Cell Biosci 2019; 9: 19.
- 3-Paskeh MDA, Entezari M, Mirzaei S, Zabolian A, Saleki H, Naghdi MJ, et al. *Emerging Role of Exosomes in Cancer Progression and Tumor Microenvironment Remodeling*. J Hematol Oncol 2022; 15(1): 83.
- 4-Zhang L, Yu D. *Exosomes in Cancer Development, Metastasis, and Immunity*. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2019; 1871(2): 455-68.

- 5-Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. *Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles 2018 (MISEV2018): A Position Statement of the International Society for Extracellular Vesicles and Update of the MISEV2014 Guidelines*. J Extracell Vesicles 2018; 7(1):1535750.
- 6-Raimondo S, Saieva L, Corrado C, Fontana S, Flugy A, Rizzo A, et al. *Chronic Myeloid Leukemia-Derived Exosomes Promote Tumor Growth through an Autocrine Mechanism*. Cell Commun Signal 2015; 13: 8.
- 7-Keerthikumar S, Chisanga D, Ariyaratne D, Al Saffar H, Anand S, Zhao K, et al. *ExoCarta: A Web-Based Compendium of Exosomal Cargo*. J Mol Biol 2016; 428(4): 688-92.
- 8-Chitti SV, Gummadi S, Kang T, Shahi S, Marzan AL, Nedeva C, et al. *Vesiclepedia 2024: An Extracellular Vesicles And Extracellular Particles Repository*. Nucleic Acids Res 2024; 52(D1): D1694-d8.
- 9- Takahashi A, Okada R, Nagao K, Kawamata Y, Hanyu A, Yoshimoto S, et al. *Exosomes Maintain Cellular Homeostasis By Excreting Harmful DNA From Cells*. Nat Commun 2017; 8: 15287.
- 10-Demory Beckler M, Higginbotham JN, Franklin JL, Ham AJ, Halvey PJ, Imasuen IE, et al. *Proteomic Analysis of Exosomes from Mutant KRAS Colon Cancer Cells Identifies Intercellular Transfer of Mutant KRAS*. Mol Cell Proteomics 2013; 12(2): 343-55.
- 11-Nazarenko I, Rana S, Baumann A, McAlear J, Hellwig A, Trendelenburg M, et al. *Cell Surface Tetraspanin Tspan8 Contributes to Molecular Pathways of Exosome-Induced Endothelial Cell Activation*. Cancer Res 2010; 70(4): 1668-78.
- 12-Sheldon H, Heikamp E, Turley H, Dragovic R, Thomas P, Oon CE, et al. *New Mechanism for Notch Signaling to Endothelium at a Distance by Delta-Like 4 Incorporation Into Exosomes*. Blood 2010; 116(13): 2385-94.
- 13-Svensson KJ, Kucharzewska P, Christianson HC, Sköld S, Löfstedt T, Johansson MC, et al. *Hypoxia Triggers a Proangiogenic Pathway Involving Cancer Cell Microvesicles and PAR-2-Mediated Heparin-Binding EGF Signaling in Endothelial Cells*. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(32): 13147-52.
- 14-Zhang HD, Jiang LH, Hou JC, Zhong SL, Zhu LP, Wang DD, et al. *Exosome: A Novel Mediator in Drug Resistance of Cancer Cells*. Epigenomics 2018; 10(11): 1499-509.
- 15-Zhou Y, Zhang Y, Gong H, Luo S, Cui Y. *The Role of Exosomes and their Applications in Cancer*. Int J Mol Sci 2021; 22(22): 12204.

Investigating the Exosomes' Compositions: An Inevitable Necessity in Cancer Treatment

Alireza Khanahmad^{1,2}, Mohammad Hossein Khazae-Nasirabadi^{*1,2}

Letter to editor

Introduction: Exosomes, small microvesicles of endosomal origin, play a pivotal role in intercellular communication and various physiological and pathological processes. All cell types, especially cancer cells, release exosomes. These vesicles can induce tumor progression, metastasis, and drug resistance by altering the tumor microenvironment and transferring their content to target cells. Exosomes contain lipids, proteins, and genetic biomolecules such as DNA, mRNA, and miRNA with their contents varying depending on cell type and disease state. Despite their role in cancer progression, exosomes also show potential as therapeutic agents. They are effective carriers for targeted drug delivery due to their high biocompatibility and low immunogenicity. However, more extensive clinical trials are needed to evaluate the efficacy and safety of exosome-based therapies. Oncology researchers are encouraged to investigate exosome contents more precisely and design new therapeutic strategies utilizing these vesicles.

Keywords: Tumor, Cell-derived microparticle, Exosome, Metastasis.

Citation: Khanahmad AR, Khazae-Nasirabadi MH. **Investigating the Exosomes' Compositions: An Inevitable Necessity in Cancer Treatment.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(4): 7697-7701.

¹Department of Hematology and Medical Laboratory Sciences, Faculty of Allied Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

²Student Research Committee, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09379152434, Email: hossein.khazae1996@gmail.com