ISSN: 2476-6917; Modares Journal of Biotechnology. 2019;10(1):159-164

Exosomes: Characteristics, Function, and Clinical Aspects

ARTICLE INFO

Article Type
Analytical Review

Authors
Jahangard Y.[1] *MSc*,
Moradi A.[1] *MSc*,
Mowla S.J.*[1] *PhD*

How to cite this article
Jahangard Y, Moradi A, Mowla S J. Exosomes: Characteristics, Function, and Clinical Aspects. Modares Journal of Biotechnology. 2019; 10(1):159-164.

[1]Genetics Department, Biological Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Correspondence
Address: Tarbiat Modares University, Nasr Bridge, Jalal-Al-Ahmad Highway, Tehran, Iran.
Postal Code: 1411713116
Phone: -
Fax: -
sjmowla@modares.ac.ir

Article History
Received: June 30, 2017
Accepted: September 25, 2017
ePublished: March 16, 2019

ABSTRACT

The development and function of mammalian cells, like other multicellular animals, requires cell to cell interactions, which are carried out directly via cellular junctions or indirectly by secretion of secretory molecules such as hormones. During the last two decades, exosomes have been introduced as the third mechanism for cellular interactions. Exosomes are small vesicles with membranes and 30 to 100 nm in size that exist in blood, urine, saliva, semen, and serum. Exosomes play an important role in a variety of biological processes such as immune response and inflammation, pregnancy, tissue generalization, blood coagulation, and angiogenesis. Exosomes are also involved in pathologic process such as neurological disorders, cancer, infectious diseases, and cardiovascular diseases. Because of their small size, exosomes are able to cross the cell membrane and protect the proteins from degradation. They also have the potential of transferring different compounds into the cell. Due to their receiver specificity, lack of inducing immune system, and more importantly having the capacity to be engineered as drug carriers, exosomes have been introduced as new agents for the transfer of genetic material and disease treatment.

Keywords Exosomes; Cellular interactions; Treatment

CITATION LINKS

[1] Exosomes: Endosomal-derived vesicles ... [2] Vaccine visions and their ... [3] Accumulation of major histocompatibility ... [4] Activated platelets release two types ... [5] Exosomes are released by cultured cortical ... [6] Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor ... [7] Isolation of exosomes from blood plasma: Qualitative and quantitative comparison of ultracentrifugation and size exclusion ... [8] Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: New insights for diagnosis and therapeutic ... [9] Role of exosomes in ... [10] Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: Current perspectives and ... [11] Extracellular vesicles: Exosomes ... [12] Membrane vesicles, current state-of-the-art ... [13] Extracellular vesicles: Structure, function ... [14] Fate of the transferrin receptor during ... [15] Exosome lipidomics unravels lipid sorting ... [16] Mechanisms of pathogen entry through the ... [17] Mechanisms of pathogen entry through the ... [18] Regulated portals of entry into the ... [19] Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF ... [20] Routes and mechanisms of extracellular ... [21] Dynamics of exosome internalization and ... [22] NIH public ... [23] Tumor exosomes: Cellular postmen of cancer ... [24] Isolation of biologically-active exosomes ... [25] Progress in exosome isolation ... [26] Elucidating diversity of exosomes ... [27] Quantification of ... [28] Advances in exosome quantification ... [29] Exosome formation during maturation of ... [30] Indirect activation of naïve CD4+ T cells by ... [31] B lymphocytes secrete antigen-presenting ... [32] Malignant effusions and immunogenic tumour-derived ... [33] Tumor-derived microvesicles induce, expand and ... [34] Induction of lymphocyte apoptosis by tumor cell secretion ... [35] Exosomes in tumour ... [36] Registries for evaluating patient outcomes ... [37] Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic ... [38] Microparticles, thrombosis and ... [39] Functions and application of ... [40] NIH public ... [41] Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory ... [42] PLD2 is enriched on exosomes and its activity is correlated to the release ... [43] Exosome-based cancer therapy ... [44] Exosomes: The Trojan horses ... [45] The vanishing follicle in women aged ... [46] Exosomal cell-to-cell transmission of alpha ... [47] Copyright © 2014 by the American Physiological ... [48] Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted ...

Copyright© 2019, TMU Press. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

www.SID.ir

اگزوزوم: ویژگی، عملکرد و جنبه‌های کلینیکی آن

یاور جهانگرد MSc
گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
آرمان مرادی MSc
گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
سیدجواد مولی* PhD
گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده
تکوین و عملکرد سلول بافتی در پستانداران همانند سایر جانوران پرسلولی نیازمند ارتباط‌های بین سلولی است که این ارتباط‌ها به‌صورت مستقیم از طریق اتصال سلول به سلول یا غیرمستقیم با ترشح مولکول‌های ترشحی مانند هورمون‌ها انجام می‌شود. در دو دهه اخیر اگزوزوم‌ها به‌عنوان سومین مکانیزم برای ارتباط‌های بین سلولی معرفی شده‌اند. اگزوزوم‌ها وزیکول‌های کوچک دارای غشا و اندازه ۳۰ تا ۱۰۰نانومتر هستند که در خون، ادرار، بزاق، مایع منی، سرم و غیره وجود دارند. اگزوزوم‌ها در انواعی از پردازش‌های مهم زیستی مانند پاسخ ایمنی و التهاب، بارداری، تعمیم بافت، انعقاد خونی و رگ‌زایی نقش مهمی دارند. همچنین در پردازش‌های پاتولوژی مانند بی‌نظمی‌های اختلالات عصبی، سرطان، بیماری‌های عفونی، قلبی- عروقی و غیره نیز دخالت دارند. اگزوزوم‌ها به‌خاطر اندازه کوچک، توانایی عبور از غشا و محافظت از تجزیه‌شدن پروتئین‌ها و RNAهای محصور در آنها، پتانسیل انتقال ترکیبات مختلف را به سلول دارند. همچنین اگزوزوم‌ها به‌دلیل اختصاصیت گیرنده، تهییج‌نکردن سیستم ایمنی و از همه مهم‌تر مهندسی‌کردن آنها به‌عنوان حامل دارو، به‌عنوان یک عامل جدید برای انتقال مواد ژنتیک و درمان بیماری‌ها معرفی شده‌اند.
کلیدواژه‌ها: اگزوزوم، ارتباط‌های بین سلولی، درمان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۰۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۷/۰۳
*نویسنده مسئول: sjmowla@modares.ac.ir

مقدمه

اگزوزوم‌ها وزیکول‌های با اندازه ۳۰ تا ۱۰۰نانومتر هستند که توپولوژی شبیه غشای پلاسمایی دارند. محتویات آنها شامل پروتئین‌ها، لیپید، RNA و RNAهای کوچک است[1]. اگزوزوم‌ها به‌وسیله اندوسیتوز تشکیل شده و توسط تعداد زیادی از سلول‌ها مانند سلول‌های دندرتیک[2]، ماست سل‌ها[3]، پلاکت‌ها[4]، سلول‌های نورونی[5]، توموری[6] و غیره به فضای خارج سلولی ترشح می‌شوند. برای مطالعه و استفاده کاربردی ابتدا باید آنها را تخلیص کرد. به همین منظور در چند سال اخیر تکنیک‌های مختلفی تکوین پیداکرده است که پرکاربردترین آنها التراسانتریفیوژ است[7].

اگزوزوم‌ها در انواعی از پردازش‌های بیولوژی و پاتولوژی نقش حیاتی دارند. آنها بسته به اینکه از چه سلول‌هایی منشا می‌گیرند، دارای ترکیبات مختلف هستند، بنابراین بیان ژن‌های متفاوتی را تنظیم می‌کنند. آنها در تنظیم پردازش‌های مهم زیستی مانند پاسخ ایمنی و التهاب، بارداری، تعمیم بافت، انعقاد خونی، رگ‌زایی نقش دارند[8]. همچنین در پردازش‌های پاتولوژی مانند بی‌نظمی‌های اختلالات عصبی، سرطان، بیماری‌های عفونی، قلبی- عروقی و غیره نیز دخالت دارند[9]. علاوه بر نقش در شرایط پاتولوژی و نرمالف اگزوزوم‌ها در چند دهه اخیر برای درمان بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. برای مثال از اگزوزوم‌ها به‌عنوان بیومارکری برای تشخیص بیماری‌ها، ژن‌درمانی، ارایه آنتی‌ژن برای فعال‌کردن سیستم ایمنی (واکسن)، وکتوری برای انتقال دارو و دیگر ترکیبات مختلف زیستی استفاده می‌شود[10].

مهم‌ترین مزایایی که باعث شده است از اگزوزوم‌ها برای درمان استفاده شود، فعال‌نکردن سیستم ایمنی، توانایی عبور از سد خونی مغزی، پایداری بالا در مایعات بیولوژی، اختصاصیت بالا برای اتصال به سلول هدف، توانایی مهندسی‌کردن آنها برای بسته‌بندی ترکیبات مختلف و غیره است. در این مقاله ویژگی‌های مختلف اگزوزم و مزیت‌های آن بررسی می‌شود و در ادامه عملکردهای مختلف بیولوژی و اتولوژی و جنبه‌های درمانی آنها مورد بحث قرار خواهد گرفت.

وزیکول‌های خارج سلولی: ترشح وزیکول‌های خارج سلولی در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها یک ارتباط تکاملی را نشان می‌دهد. وزیکول‌های خارج سلولی شامل اگزوزوم‌ها، میکروویزیکول و اجسام آپوپتوزی هستند. اجسام آپوپتوزی زمانی تشکیل می‌شوند که سلول وارد فرآیند آپوپتوز شود و ممکن است شامل مواد داخل هسته مانند هیستون و DNA باشند. اندازه اجسام آپوپتوزی بین ۵۰۰۰-۱۰۰۰نانومتر است. میکروویزیکول‌ها، وزیکول‌های با اندازه ۱۰۰۰-۵۰نانومتر هستند که به‌وسیله جوانه‌زدن از غشای پلاسمایی تشکیل می‌شوند. دسته سوم اگزوزوم‌ها اندازه ۱۰۰-۳۰نانومتر دارند. اگزوزم‌ها به‌واسطه اندازه، مسیر تشکیل‌شدن و مارکرهای سطحی از میکروویزیکول و اجسام آپوپتوزی قابل‌تشخیص هستند[11-13].

اگزوزوم‌ها و ترکیبات مختلف آن: اگزوزوم‌ها در سال ۱۹۸۳ توسط *پان* و *جانسون* کشف شدند؛ آنها بیان کردند که آزادشدن ترانسفرین به فضای خارج سلولی طی بلوغ رتینوبلاست گوسفند با انواعی از وزیکول‌های کوچک در ارتباط است[14]. اگزوزوم‌ها وزیکول‌های کوچک با توپولوژی شبیه غشای پلاسمایی هستند که در تعداد زیادی و شاید همه مایعات سلول‌های یوکاریوت شامل خون، ادرار، بزاق، مایع منی، سرم و غیره وجود دارند. عموماً اندازه اگزوزوم‌ها ۱۰۰-۴۰نانومتر است، اگرچه در اندازه‌های بزرگ‌تر تا ۲۰۰نانومتر نیز گزارش شده‌اند[11].

اگزوزوم‌ها شامل انواعی از پروتئین‌ها مانند پروتئین‌های شک حرارتی (Hsp70 و Hsp90)، ترانسپورترهای غشایی و اتصالی (GTPases و Annexin) و تتراسپانین‌ها (CD9، CD63، CD81 و CD82) هستند[15]. علاوه بر پروتئین‌ها، اگزوزوم‌ها شامل لیپیدهای درگیر در انتقال سلول، mRNAهای ترجمه‌شونده و همچنین RNAهای کوچک می‌شوند. در میان RNAهای کوچک، miRNAها با نسبت بیشتری در اگزوزوم‌ها وجود دارند. همچنین پایگاه داده ExoCarta برای وزیکول‌های خارج سلولی پایه‌ریزی شده است که ۸۰۰۰ پروتئین و ۱۹۴ لیپید مرتبط با اگزوزوم‌ها در آن ثبت شده است و این تعداد در حال افزایش است[16].

تشکیل و ترشح اگزوزوم‌ها: براساس مسیر تشکیل و ترشحی وزیکول‌ها خارج سلولی، آنها را به‌طورکلی در دو کلاس قرار می‌دهند. یکی از این کلاس‌ها که میکروویزیکول نامیده می‌شوند، به‌طور مستقیم از غشای پلاسمایی جدا می‌شود. دیگر کلاس اگزوزوم‌ها هستند و وقتی مولتی‌وزیکول‌ها با غشای پلاسمایی فیوز شده به‌وسیله اگزوسیتوز ترشح می‌شوند. اگزوزوم‌ها در اصل به‌وسیله اندوسیتوز تشکیل می‌شوند. ابتدا غشای سلولی به‌صورت اندوسیتوز داخل وارد می‌شود، سپس تعداد زیادی وزیکول در داخل خود اندوزم تشکیل می‌شود که به این اندوزم اجسام مولتی‌ویزیکولار می‌گویند و سرانجام این اجسام با غشای سلولی فیوز شده و وزیکول‌های داخلی خود را در فضای خارج سلولی ترشح می‌کنند که به اگزوزوم‌ها تبدیل می‌شوند[17, 18].

Archive of SID
www.SID.ir

برهم‌کنش اگزوزوم‌ها با سلول هدف: به‌طورکلی اگزوزم از طریق سه مکانیزم می‌تواند با سلول گیرنده برهمکنش پیدا کند. مکانیزم اول، پروتئین‌های غشایی اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم به گیرنده‌های سیگنالی غشای سلول هدف متصل شوند[19]. دوم، اگزوزوم‌ها با غشای پلاسمایی سلول هدف فیوز می‌شوند و محتویات خود را به سلول هدف می‌ریزند[20]. و سوم اینکه اگزوزوم‌ها می‌توانند به سلول هدف وارد شوند که خود دو سرنوشت دارد. اگزوزوم‌های بلعیده‌شده توسط سلول هدف می‌توانند با اندوزوم‌ها ادغام شوند و تحت ترانس‌سیتوزیس قرار بگیرند و به سلول‌های مجاور منتقل شوند یا اینکه اگزوزوم‌ها وارد اندوزم سلول هدف شده و به لیزوزوم هدایت شوند تا در آنجا تخریب شوند [21, 22].

جداکردن اگزوزوم‌ها و تایید صحت آن: برای مطالعه اگزووم و استفاده کاربردی از آنها، ابتدا باید از سایر وزیکول‌ها و ترکیبات سلول جدا و خالص شوند، به همین منظور تکنیک‌های مختلفی تکوین پیداکرده است. مهم‌ترین و پرکاربردترین تکنیک برای جداکردن اگزوزوم‌ها، التراسانتریفیوژ افتراقی است که شامل یک سری از دورهای سانتریفیوز با زمان‌های متفاوت برای رسوب ترکیبات مختلف سلولی است؛ و در انتها التراسانتریفیوژ با دور ۱۰۰هزار اگزوزوم‌ها را رسوب می‌دهد.

روش دیگر براساس پلی‌اتیلن گلیکول است که پلیمری است که باعث محبوس‌کردن مولکول‌های آب شده و در نتیجه باعث می‌شود که ترکیبات با محلولیت کمتر از محلول جدا شوند. در این روش نیز نمونه با محلول حاوی پلی‌اتیلن گلیکول انکوبه می‌شود و سپس در چهار درجه به‌مدت یک شبانه‌روز قرار می‌گیرد و سپس رسوب حاوی اگزوزوم‌ها با فیلتراسیون یا سانتریفیوژ با دور پایین جدا می‌شود. از روش‌های دیگری مانند الترافیلتریشن نیز استفاده می‌شود که اگزوزوم‌ها را برحسب اندازه با استفاده از فیلترهای غشایی جدا می‌کند. تکنیک ایمونوفیلی (immunoaffiinity) اگزوزوم‌ها را با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی براساس مارکرهای غشای اگزوزمی جدا می‌کند و همچنین می‌توان از سانتریفیوژ با شیب چگالی نیز استفاده کرد[23-26].

برای بررسی صحت اگزوزوم‌های جداشده نیز چندین تست تاییدی لازم است که هر تکنیک یک ویژگی خاص از اگزوزوم‌ها مانند اندازه، چگالی، پروتئین‌های سطحی را بررسی می‌کند؛ برای مثال فلوسایتومتری که چندین مارکر اختصاصی اگزووم مانند CD9، CD63 و CD93 را می‌سنجد، DLS که اندازه نانوذرات را مشخص می‌کند، میکروسکوپ الکترونی نگاره و گذاره که اندازه و غشای اگزوزوم‌ها را نشان می‌دهند و از آزمون *برادفورد* برای تعیین غلظت اگزوزوم‌ها می‌توان استفاده کرد[27, 28] (جدول ۱).

مزیت اگزوزوم‌ها به‌عنوان حامل: مهم‌ترین ویژگی‌هایی که باعث شده که اگزوزوم‌ها به‌عنوان نانوحامل‌هایی برای انتقال دارو و ژن در نظر گرفته شوند شامل موارد ذیل هستند:

- اگزوزوم‌ها ساختاری شبیه غشای پلاسمایی دارند، بنابراین سیستم ایمنی را فعال نمی‌کنند.
- توسط بیشتر سلول‌ها ترشح می‌شوند، بنابراین می‌توان به مقدار زیاد و به‌آسانی تولید شوند و در دسترس قرار بگیرند.
- در مایعات بیولوژی پایداری بالایی دارند.
- به‌خاطر اندازه کوچک به‌راحتی می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کنند و محتویات داخلی خود را به سلول هدف منتقل کنند.
- به‌واسطه داشتن گیرنده‌های سطحی می‌توانند به‌طور بسیار اختصاصی به هدف متصل شوند.
- برخلاف سایر ناقل‌های سنتزی سمیتی ندارند.
- اگزوزوم‌ها را می‌توان مهندسی کرد و انواعی از داروها و نوکلئیک‌اسیدها را در آنها لود کرد.
- محتویات داخلی اگزوزوم‌ها به‌واسطه داشتن غشای دولایه از تجزیه حفظ می‌شوند.
- برای مدت طولانی می‌توان اگزوزوم‌ها را فریز کرد، بدون اینکه ویژگی‌های زیستی آنها تغییر کند.

بنابراین این مزیت‌ها باعث شده از اگزوزوم به‌عنوان یک حامل مناسب نام برده شود[5, 11-13].

جدول ۱) مقایسه مزایا و معایب روش‌های جداسازی اگزوزوم

تکنیک جداسازی	مزیت‌ها	معایب
التراسانتریفیوژ	- ظرفیت بالایی برای استخراج اگزوزم - خلوص بالا - کاهش آلودگی	- نیاز به تجهیزات گران‌قیمت - زمان زیاد برای ران‌شدن - سرعت بالای سانتریفیوز ممکن است به اگزوزم آسیب وارد کند
الترافیلتریشن	- انجام سریع - عدم نیاز به تجهیزات - استجراج مستقیم RNA ممکن است	- خلوص کمتر به‌علت اتصال به غشا - احتمال تجمع اگزوزوم‌ها باهم
پلی‌اتیلن گلیکول	- استفاده آسان - عدم نیاز به تجیزا ویژه - ظرفیت استخراج بالا	- نیاز به تجهیزات - زمان زیاد برای ران‌شدن - نیاز به Clean up کردن قبل و بعد استخراج - احتمال رسوب پروتئین همراه اگزوروم و دیگر آلودگی‌ها
ایمونوفیلی	- عدم نیاز به تجهیزات ویژه - روش کار آسان	- هزینه بالا - خلوص پایین و بازده‌ای کم

عملکرد بیولوژی اگزوزوم‌ها: اگزوزوم‌ها در انواعی از پردازش‌های بیولوژی و پاتولوژی نقش مهمی دارند. آنها بسته به اینکه از چه سلول‌هایی منشا می‌گیرند، دارای ترکیبات مختلف و در نتیجه عملکرد متفاوتی هستند. اولین عملکردی که برای اگزوزوم‌ها گزارش شد، نقش آنها در برداشته‌شدن پروتئین‌های غیرضروری در پردازش بلوغ سلولی بود[29]. اگزوزوم‌ها در عملکرد سیستم ایمنی نقش دوگانه‌ای ایفا می‌کنند؛ برای مثال، اگزوزم‌های مشتق‌شده از سلول‌های دندرنتیک و سلول‌های B حاوی کمپلکس MHC هستند و با ارایه آنتی‌ژن به سلول T باعث فعال‌شدن پاسخ ایمنی می‌شوند[30-32]. علاوه بر القای پاسخ ایمنی، اگزوزم‌ها به‌وسیله ترویج‌کردن تولید سلول T تنظیمی[33]، فعال‌کردن آپوپتوز در سلول T با مسیر FAS [34] و همچنین تنظیم بلوغ سلول‌های دندرتیک[35] می‌توانند مانع از ایجاد پاسخ ایمنی شوند.

اگزوزوم‌ها در تکوین و فیزیولوژی طبیعی سیستم عصبی مرکزی و دوباره تولیدشدن نورون‌های نرمال نیز نقش مهمی دارند. در یک مطالعه نشان داده شد که اگزوزم‌ها باعث ارتباط بین سلول‌های الیگودندرسیت‌ها و نورون‌ها می‌شوند. الیگودندرسیت‌ها در پاسخ به سیگنال‌های استرس نورونی، اگزوزم‌هایی ترشح می‌کنند که به سلول‌های نورون انتقال یافته و بعد از واردشدن به سلول‌های نورونی، این اگزوزم‌ها پروتئین‌های حفاظتی، mRNA و miRNA را به آکسون می‌برند و باعث حفظ نورون‌ها از مرگ می‌شوند[36]. همچنین در یک مطالعه دیگر نقش اگزوزم‌ها در تمایز نورون‌های هیپوکمپ و کورتیکال تایید شده است[37].

عملکرد بعدی اگزوزوم‌ها در دوباره ایجادکردن بافت است. در یک

Archive of SID
www.SID.ir

مطالعه از اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی برای دوباره ایجادکردن بافت‌های قلبی و رگ‌زایی در بیماران سکته قلبی و صدمات کلیوی استفاده شد. اگزوزوم‌ها به‌طورکلی در ارایه آنتی‌ژن برای القای پاسخ ایمنی[38]، عملکرد miRNAهای اگزوزمی در پیری و سن[39]، ایجاد پاسخ التهابی با انتقال پروستاگلاندین‌ها[40]، رگ‌زایی با انتقال mRNA و miRNA، انعقاد[39]، بارداری[41] و بلوغ اریستروسیت‌ها[42] نقش دارند.

اگزوزوم‌ها و بیماری: اگزوزوم‌ها علاوه بر پردازش‌های بیولوژی نرمال با انواعی از بیماری‌ها در ارتباط هستند. به نظر می‌رسد اگزوزوم‌ها در تومورزایی نقش مهمی ایفا می‌کنند و شواهد نشان‌دهنده افزایش ترشح اگزوزوم‌ها در بیماران سرطانی است. در یک تحقیق نشان داده شد اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور می‌توانند با سلول‌ها در جایگاه خاصی ادغام شوند و یک نیچی پیش متاستازی برای پیشرفت سرطان و متاستاز ایجاد کنند. در مطالعات مختلف دیگر نیز نقش اگزوزوم‌ها در ایجاد، پیشرفت سرطان و مقاومت به دارو گزارش شده است. همه این نتایج نشان‌دهنده اهمیت نقش اگزوزوم‌ها در پیشرفت سرطان است[43].

علاوه بر سرطان، اگزوزوم‌ها در ایجاد و پیشرفت تعدادی از بیماری‌های سیستم عصبی نیز در ارتباط‌اند و این عمل را با گسترش پروتئین‌های بدتاخورده انجام می‌دهند[44]. برای مثال، در بیماری پارکینسون، سینکولین جهش‌یافته می‌تواند به‌واسطه اگزوزوم‌ها به فضای خارج سلولی انتقال یافته و به سلوهای مجاور وارد شود و بیماری را گسترش دهد[45]. همچنین نقش اگزوزوم‌ها در بیماری‌های عفونی و قلبی- عروقی و گسترش ویروس‌ها از یک سلول به سلول دیگر نیز تایید شده است[46].

اگزوزم و جنبه‌های درمانی: اگزوزوم‌ها به‌طور طبیعی توانایی انتقال نوکلئیک‌اسید را از یک سلول به سلول دیگر دارند، سیستم ایمنی میزبان را فعال نمی‌کنند، می‌توانند به‌طور اختصاصی به هدف متصل شوند و سمیتی ایجاد نکنند، بنابراین برای ژن‌درمانی گزینه بسیار مناسبی هستند[47]. برای اولین بار انتقال siRNA به‌وسیله اگزوزوم‌ها به مغز موش مدل آلزایمری به‌طور موفقیت‌آمیزی انجام شد و باعث کاهش سطح mRNA آنزیم بتاسکرتاز و پپتید بتاآمیلوئید شد. همچنین در مطالعه‌های گسترده دیگر از اگزوزوم‌های حاوی ژن به‌خصوص microRNA برای درمان بسیار از بیماری‌ها استفاده شده است[48].

در چند سال اخیر جنبه‌های تشخیصی اگزوزوم‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته است. از آنجا که اگزوزوم‌ها حاوی پروتئین RNA و لیپید هستند بنابراین می‌توانند برای تشخیص بیماری‌ها مفید باشند. الگوی متفاوت microRNAها و RNAها اگزومی بین بیماران و افراد نرمال باعث شده از آنها به‌عنوان بیومارکر استفاده شود. برای مثال کاهش بیان mir-92 در پلاسما، به‌عنوان بیومارکری برای تشخیص کارسینومای هپاتوسلولار و لوکمیا معرفی شده است[39]. همچنین اگزوزوم‌ها به‌دلیل دربرداشتن پروتئین‌های بدتاخورده و ویروسی، بیومارکر خوبی برای تشخیص بیماری‌های عفونی هستند.

از زمانی که مشخص شد اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های دندرتیک توانایی ارایه آنتی‌ژن به سلول T و القای آنها را دارند، واکسن‌های بر پایه اگزوزوم‌ها علیه سرطان و بیماری‌های عفونی تکوین پیدا کرد. برای مثال، واکسن بیماران ملانومای متاستازی سرطان شش بر پایه اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های دندرتیک و بیماران با سرطان معده بر پایه اگزوزوم‌های مشتق‌شده از مایع ascetic در فاز یک تکوین یافته است[8].

همچنین اگزوزوم‌ها ویژگی‌های مورد نیاز سیستم انتقال دارو را دارند و محدودیت‌های مشاهده‌شده در لیپوزوم و نانو ذرات (که دو سیستم متداول انتقال دارو هستند) را حل می‌کنند. از جمله ویژگی‌هایی که برای حامل دارو اهمیت دارد ، نیمه‌عمر بالا در سیستم گردشی، توانایی ذاتی هدف‌گیری سلول‌های هدف، سازگاری زیستی بالا و بدون سمیت است[10]. در یک مطالعه نشان داده شد که اگزوزوم‌هایی که داروی شیمی‌درمانی doxorubicin را حمل می‌کنند اثرات ضدسرطانی بسیار بهبودیافته‌ای نسبت به دارو بدون حامل و سایر ناقل‌های سنتزی نشان می‌دهند[43].

بحث و نتیجه‌گیری

هدف این مقاله بررسی عملکردهای زیستی اگزوزم و مزیت‌های مختلف آن برای درمان بیماری‌ها و جنبه‌های کاربردی آن است. با توجه به عملکردهای مختلف اگزوزوم‌ها در پردازش‌های بیولوژی و پاتولوژی، این وزیکول‌های کوچک غشایی توجهات گسترده‌ای را در دهه اخیر به خود معطوف کرده‌اند. اگزوزم‌ها یک دید درمانی جدیدی برای انتقال مولکول‌های زیستی و داروها ایجاد کرده‌اند؛ و می‌توان به‌وسیله آن ترکیبات مختلفی مانند پروتئین، لیپید، نوکلئیک‌اسیدها و داروها را انتقال داد. یکی از مزایای بسیار جالب اگزوزم‌ها که باعث شده بیشتر مورد توجه قرار بگیرند این است که می‌توان آنها را مهندسی کرد و ترکیبات مختلف را در داخل آنها قرار داد و همچنین اختصاصیت آنها را با انتقال گیرنده‌های اختصاصی اگزوزومی بالا برد. امید است که در آینده نه‌چندان دور از اگزوزم‌ها، واکسن‌های مختلفی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها به‌خصوص سرطان تکوین پیدا کند.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.
تاییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.
تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.
سهم نویسندگان: یاور جهانگرد (نویسنده اول)، نگارنده مقاله/پژوهشگر اصلی (۳۵%)؛ آرمان مرادی (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی (۳۰%)؛ سیدجواد مولی (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس (۳۵%)
منابع مالی: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

منابع

1- Février B, Raposo G. Exosomes: Endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. Curr Opin Cell Biol. 2004;16(4):415-21.
2- Bloom BR, Widdus R. Vaccine visions and their global impact. Nat Med. 1998;4:480-4.
3- Raposo G, Tenza D, Mecheri S, Peronet R, Bonnerot C, Desaymard C. Accumulation of major histocompatibility complex class II molecules in mast cell secretory granules and their release upon degranulation. Mol Biol Cell. 1997;8(12):2631-45.
4- Heijnen HF, Schiel AE, Fijnheer R, Geuze HJ, Sixma JJ. Activated platelets release two types of membrane vesicles: Microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules. Blood. 1999;94(11):3791-9.
5- Fauré J, Lachenal G, Court M, Hirrlinger J, Chatellard-Causse C, Blot B, et al. Exosomes are released by cultured cortical neurones. Mol Cell Neurosci. 2006;31(4):642-8.
6- Wolfers J, Lozier A, Raposo G, Regnault A, Théry C, Masurier C, et al. Tumor-derived exosomes are a source

Archive of SID
www.SID.ir

27- Koritzinsky EH, Street JM, Star RA, Yuen PS. Quantification of exosomes. J Cell Physiol. 2017;232(7):1587-90.
28- Chia BS, Low YP, Wang Q, Li P, Gao Z. Advances in exosome quantification techniques. 2017;86:93-106.
29- Johnstone RM, Mathew A, Mason AB, Teng K. Exosome formation during maturation of mammalian and avian reticulocytes: Evidence that exosome release is a major route for externalization of obsolete membrane proteins. J Cell Physiol. 1991;147(1):27-36.
30- Théry C, Duban L, Segura E, Véron P, Lantz O, Amigorena S. Indirect activation of naïve CD4+ T cells by dendritic cell-derived exosomes. Nat Immunol. 2002;3(12):1156-62.
31- Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. J Exp Med. 1996;183(3):1161-72.
32- Andre F, Schartz NE, Movassagh M, Flament C, Pautier P, Morice P, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. Lancet. 2002;360(9329):295-305.
33- Szajnik M, Czystowska M, Szczepanski MJ, Mandapathil M, Whiteside TL. Tumor-derived microvesicles induce, expand and up-regulate biological activities of human regulatory T cells (Treg). PLoS One. 2010;5(7):e11469.
34- Andreola G, Rivoltini L, Castelli C, Huber V, Perego P, Deho P, et al. Induction of lymphocyte apoptosis by tumor cell secretion of FasL-bearing microvesicles. J Exp Med. 2002;195(10):1303-16.
35- Clayton A, Mason MD. Exosomes in tumour immunity. Curr Oncol. 2009;16(3):46-9.
36- Excellence QA, Care H. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide.
37- Lachenal G, Pernet-Gallay K, Chivet M, Hemming FJ, Belly A, Bodon G, et al. Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic glutamatergic activity. Mol Cell Neurosci. 2011;46(2):409-18.
38- Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. Best Pract Res Clin Haematol. 2009;22(1):61-9.
39- Qin J, Xu Q. Functions and application of exosomes. Acta Poloniae Pharmaceutica. 2014;71(4):537-43.
40- Skog J, et al. NIH public access. Nat Cell Biol. 2012;10(12):1470-6.
41- Sabapatha A, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. Am J Reprod Immunol. 2006;56(5-6):345-55.
42- Laulagnier K, Grand D, Dujardin A, Hamdi S, Vincent-Schneider H, Lankar D, et al. PLD2 is enriched on exosomes and its activity is correlated to the release of exosomes. FEBS Lett. 2004;572(1-3):11-4.
43- Wang J, Zheng Y, Zhao M. Exosome-based cancer therapy: Implication for targeting cancer stem cells. Front Pharmacol. 2016;7:533.
44- Ghidoni R, Benussi L, Binetti G. Exosomes: The Trojan horses of neurodegeneration.
45- Kol S. The vanishing follicle in women aged over forty: premature, mechanical, LH-independent luteinization may reflect oocyte-follicle low quality?. Med Hypotheses. 2008;70(6):1227-8.
46- Danzer KM, Kranich LR, Ruf WP, Cagsal-Getkin O, Winslow AR, Zhu L, et al. Exosomal cell-to-cell of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. Nat Med. 2001;7(3):297-303.
7- Baranyai T, Herczeg K, Onódi Z, Voszka I, Módos K, Marton N, et al. Isolation of exosomes from blood plasma: Qualitative and quantitative comparison of ultracentrifugation and size exclusion chromatography methods. PLoS One. 2015;10(12):e0145686.
8- De Toro J, Herschlik L, Waldner C, Mongini C. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: New insights for diagnosis and therapeutic applications. Front Immunol. 2015;6:203.
9- Kaur A, Leishangthem GD, Bhat P, Mahajan V, Singh ND, Banga HS. Role of exosomes in pathology - a review. J Pathol Toxicol. 2014;1:7-11.
10- Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: Current perspectives and future challenges. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2016;6(4):287-96.
11- Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. J Cell Biol. 2013;200(4):373-83.
12- György B, Szabó TG, Pásztói M, Pál Z, Misják P, Aradi B, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: Emerging role of extracellular vesicles. Cell Mol Life Sci. 2011;68(16):2667-88.
13- Borges FT, Reis LA, Schor N. Extracellular vesicles: Structure, function, and potential clinical uses in renal diseases. Braz J Med Biol Res. 2013;46(10):824-30.
14- Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: Selective externalization of the receptor. Cell. 1983;33(3):967-78.
15- Subra C, Laulagnier K, Perret B, Record M. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies. Biochimie. 2007;89(2):205-12.
16- Kowal J, Tkach M, Théry C. Biogenesis and secretion of exosomes. Curr Opin Cell Biol. 2014;29:116-25.
17- Gruenberg J, Van Der Goot FG. Mechanisms of pathogen entry through the endosomal compartments. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(7):495-504.
18- Conner SD, Schmid SL. Regulated portals of entry into the cell. Nature. 2003;422(6927):37-44.
19- Munich S, Sobo-Vujanovic A, Buchser WJ, Beer-Stolz D, Vujanovic NL. Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF superfamily ligands. Oncoimmunology. 2012;1(7):1074-83.
20- Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. J Extracell Vesicles. 2014;3.
21- Tian T, Zhu YL, Hu FH, Wang YY, Huang NP, Xiao ZD. Dynamics of exosome internalization and trafficking. J Cell Physiol. 2013;228(7):1487-95.
22- Zhou W, et al. NIH public access. 2015;25(4):501-15.
23- Sharma A, Khatun Z, Shiras A. Tumor exosomes: Cellular postmen of cancer diagnosis and personalized therapy. Nanomedicine (Lond). 2016;11(4):421-37.
24- Muller L, Hong CS, Stolz DB, Watkins SC, Whiteside TL. Isolation of biologically-active exosomes from human plasma. J Immunol Methods. 2014;411:55-65.
25- Li P, Kaslan M, Lee SH, Yao J, Gao Z. Progress in exosome isolation techniques. Theranostics. 2017;7(3):789-804.
26- Khatun Z, Bhat A, Sharma S, Sharma A. Elucidating diversity of exosomes: Biophysical and molecular characterization methods. Nanomedicine (Lond). 2016;11(17):2359-77.

Archive of SID
www.SID.ir

transmission of alpha synuclein oligomers. Mol Neurodegener. 2012;7:42.
47- Copyright © 2014 by the American Physiological Society. 2014.
48- Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, Betts C, Lakhal S, Wood MJ. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. Nat Biotechnol. 2011;29(4):341-5.

Archive of SID

www.SID.ir