مجله پیاورد سلامت
دوره ۱۵، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۰، ۱۵۵-۱۴۲
مقاله پژوهشی

نقش اگزوزوم‌ها در بدخیمی‌های خونی میلوئیدی و لنفوئیدی: مقاله مروری نظام‌مند

اسما ملکی[۱]، زهرا کاشانی خطیب[۲]، شعبان علیزاده[۳]، امیرعلی حمیدیه[۴]،
علی اکبر پورفتح اله[۵*]

دریافت مقاله: اسفند ۱۳۹۹
پذیرش مقاله: اردیبهشت ۱۴۰۰

*نویسنده مسئول:
علی اکبر پورفتح اله؛
دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

Email:
pourfa@modares.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: بدخیمی‌های خونی به‌عنوان یکی از شایع ترین سرطان‌های جهان، سالانه موجب مرگ ومیر تعداد فراوانی از بیماران می‌شوند. عوامل ارثی و اکتسابی زیادی در ایجاد این بیماری دخیل می‌باشند. اگزوزوم‌ها مدل بسیارکوچکی از سلول‌ها هستند که توسط اکثر سلول‌های بدن در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک ترشح می‌شوند. از طرفی به‌دلیل ساختار بسیارکوچک و زیست‌پذیری که دارند، در درمان این بیماری نیز جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده‌اند.

روش بررسی: این پژوهش یک مقاله‌ی مروری نظام‌مند است. به‌منظور انجام این مطالعه، پایگاه‌های الکترونیکی Pubmed، Scopus و Web of Science بررسی گردید و تعداد ۱۱۰ مقاله‌ی مروری و اصیل در بازه‌ی سال‌های ۲۰۲۰-۲۰۰۰ میلادی مطالعه گردید. از کلمات کلیدی اگزوزوم، بدخیمی‌های خونی و ایمونوتراپی به‌عنوان کلمات کلیدی اصلی همراه با تعدادی از اصطلاحات مرتبط دیگر همچون ریزمحیط تومور، لوکمی میلوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی مزمن و مالتیپل میلوما (Exosome AND Leukemia، Leukemia AND Immunotherapy، Exosome AND Cancer، AML AND Exosome) برای جستجو در این پایگاه‌ها استفاده گردید. در نهایت، تعداد ۵۱ مقاله‌ی مرتبط با اگزوزوم و بدخیمی‌های خونی میلوئیدی و لنفوئیدی مورد استفاده قرارگرفت.

یافته‌ها: در شرایط بیماری پروفایل ژنومی سلول‌های بدخیم و ریزمحیط تومور تغییر می‌کند. محتویات اگزوزوم‌های آزادشده توسط سلول‌های لوکمیک ازجمله پروتئین‌های آنتی‌آپاپتوتیک، میکروRNAهای مختلف، عوامل آنژیوژنیک، پروتئین‌های شوک حرارتی و انکوژن‌ها که در ایجاد یک فنوتایپ التهابی در سلول‌های هدف نقش دارند، به‌عنوان عوامل دخیل در پاتوژنز لوکمی شناخته می‌شوند. تنوعی از مواد درمانی ازقبیل داروهای ضدالتهاب، پروتئین‌های نوترکیب، siRNA ومهارکننده‌ی میکروRNAهای مختلف نیز می‌توانند به شکل اگزوزوم از چندین روش مختلف بسته‌بندی و در درمان لوکمی مورد استفاده قرار گیرند.

نتیجه‌گیری: اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بدخیم با تغییر ریزمحیط تومور نقش مهمی در رشد و تکثیر، آنژیوژنز، متاستاز، مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی و نیز فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. نقش اگزوزوم‌ها در ایجاد و کمک به رشد و پیشرفت بدخیمی‌های خونی اثبات شده است. بنابراین استفاده از آن‌ها در درمان این اختلالات در شکل‌های مختلف، احتمالا بسیار کمک‌کننده و امیدبخش خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: اگزوزوم، لوکمی، ایمونوتراپی

۱ دانشجوی کارشناسی ارشد خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲ دانشجوی دکتری خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی انتقال خون، تهران، ایران
۳ استاد گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴ استاد گروه پیوند مغز استخوان کودکان، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵ استاد گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

مقدمه

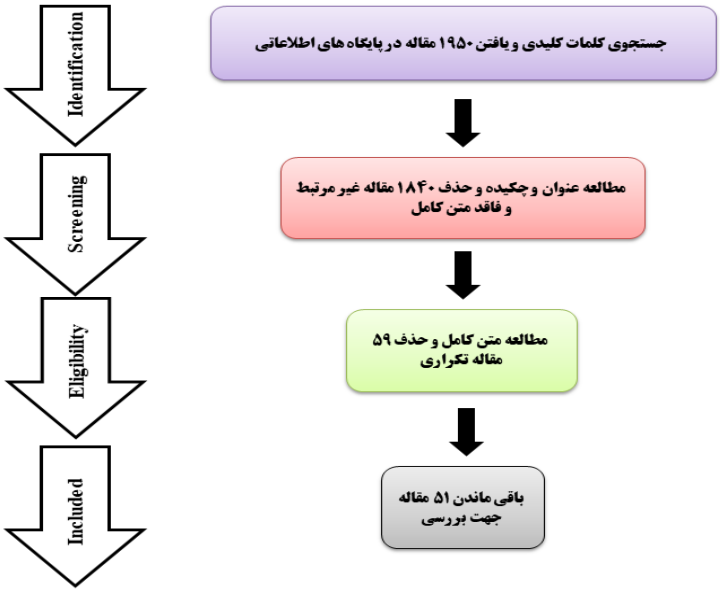
لوکمی یکی از بیماری‌های بدخیم مشتق شده از سلول‌های خونی یا مغز استخوان است که به‌عنوان پنجمین یا ششمین سرطان شایع در مرگ‌ومیر مردان و زنان مطرح بوده و شامل لوکمی میلوئیدی حاد (AML)، لوکمی میلوئیدی مزمن (CML)، لوکمی لنفوئیدی حاد (ALL)، لوکمی لنفوئیدی مزمن (CLL) و .... می‌باشد. پیش‌آگهی این بیماری به نوع لوکمی و سن بیمار بستگی دارد(۱). یکی از عوامل مهم و اساسی در رشد و پیشرفت تومورها، ارتباطات بین سلولی است که موجب تبدیل شرایط نرمال فیزیولوژیک به نفع سرطان می‌شود و نقش اگزوزوم‌ها در این ارتباطات بسیار مهم است(۲). مطالعات مختلف نشان می‌دهند که میزان اگزوزوم در مایعات بیولوژیک بیماران لوکمیک اغلب بالاست(۵-۳).

اگزوزوم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی در اندازه‌های ۱۵۰-۳۰ نانومتر بوده که منشا درونی داشته و تقریبا از تمام سلول‌های بدن ترشح می‌شوند. این وزیکول‌های خارج سلولی به‌طور کلی حاوی انواع متنوعی از RNAها ازجمله mRNA و میکرو RNAهای (miRNAs) متفاوت به‌همراه پروتئین‌هایی ازجمله تتراسپانین‌ها، لاکتادهرین، اینتگرین(دخیل درچسبندگی)، آنکسین، Rab، اکتین، توبولین(به‌عنوان پروتئین‌های اسکلت سلولی)، Alix، Tsg101، کلاترین(دخیل در شکل‌گیری مولتی‌وزیکولاربادی‌ها)، چاپرون‌های Hsp70 و Hsp90، آنزیم‌هایی از جمله لاکتات‌دهیدروژناز، پراکسیداز و گلیسرآلدهیدفسفات‌دهیدروژناز و پروتئین‌های انتقال‌دهنده ازجمله پروتئین هتروتریمریک G، پروتئین‌کینازها و پروتئین۳-۳-۱۴ می‌باشند. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن همچنین محتوی مولکول‌های MHCI و MHCII و نیز مولکول‌های تحریک‌کننده هستند. این در حالی است که اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های توموری حاوی مولکول‌های دخیل در سرکوب سیستم ایمنی ازجمله(TNF-related apoptosis inducing ligand)TRAIL، TGFβ و FasL و نیز آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشند. محتویات ذکر شده در داخل و یا برروی سطح اگزوزوم‌ها واقع شده‌اند(۷و۶).

لوکمی یک چالش بزرگ برای هماتولوژیست‌ها و انکولوژیست‌ها بوده و درک بهتر این بیماری در پیداکردن روش‌های درمانی جدید بسیار کمک‌کننده خواهد بود. با توجه به نقش بسیار مهم اگزوزوم‌ها در ایجاد و پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها، هدف ما در این مطالعه بررسی نقش این وزیکول‌های خارج سلولی در پاتوژنز لوکمی‌های میلوئیدی و لنفوئیدی می‌باشد.

روش بررسی

این پژوهش یک مقاله مروری نظام‌مند است. به‌منظور انجام این مطالعه، پایگاه‌های الکترونیکی Pubmed، Scopus و Web of Science بررسی گردید و تعداد ۱۱۰ مقاله مروری و اصیل انگلیسی در بازه سال‌های ۲۰۲۰-۲۰۰۰ میلادی مورد مطالعه قرار گرفت. از کلمات کلیدی اگزوزوم، بدخیمی‌های خونی و ایمونوتراپی به‌عنوان کلمات کلیدی اصلی همراه با تعدادی از اصطلاحات مرتبط دیگر همچون ریزمحیط تومور، لوکمی میلوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی مزمن و مالتیپل میلوما (Exosome AND Leukemia، Exosome AND Cancer ،Leukemia AND Immunotherapy، AML AND Exosome) برای جست‌وجو در این پایگاه‌ها استفاده گردید. در نهایت تعداد ۵۱ مقاله مرتبط با اگزوزوم و بدخیمی‌های خونی میلوئیدی و لنفوئیدی مورد استفاده قرار گرفت.



نمودار ۱: فرآیند جست‌وجو و ورود مقالات نهایی به مطالعه

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

یافته‌ها

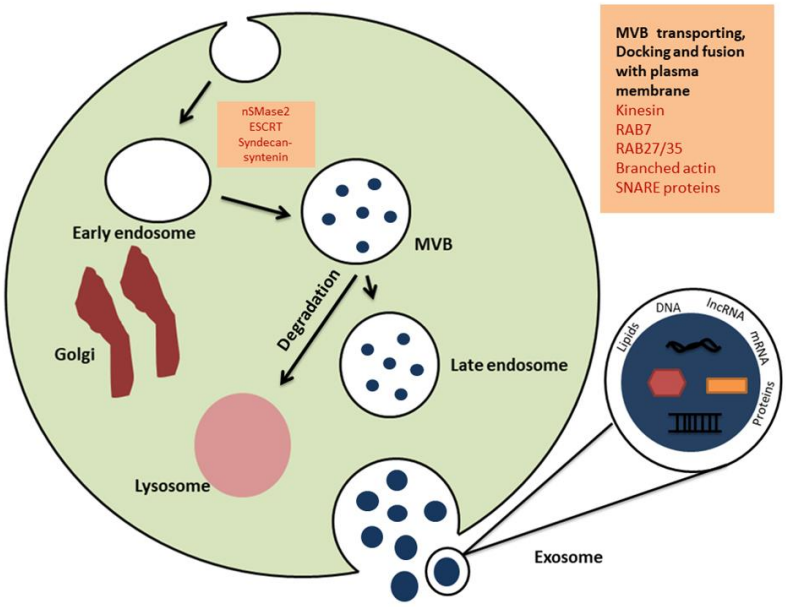
• تکامل و پیدایش اگزوزوم‌ها

آزمایش‌های دو دانشمند به نام‌های Chargaff و West بر روی پلاسمای انسان در سال ۱۹٤٦ میلادی نشان داد که حذف قسمتی از پلاسمای گلوله‌شده پس از سانتریفیوژ کردن با سرعت بالا از لخته شدن پلاسما جلوگیری می‌کند. سال‌ها بعد دانشمندی دیگر به نام Peter Wolf بیان کرد که این مهارکننده‌ها در واقع وزیکول‌هایی با اندازه ۵۰–۲۰ نانومتر هستند که از پلاکت‌ها آزاد می‌شوند. در سال ۱۹۸۳ میلادی دو مقاله‌ی تقریبا همزمان در مجلات Journal of Cell Biology و Cell منتشر گشت که نتایج آن‌ها حاکی از ارتباط گیرنده‌های ترانسفرین موجود بر روی رتیکولوسیت‌ها با وزیکول‌های فعال ترشح‌شده از رتیکولوسیت‌های بالغ به داخل محیط خارج سلولی بود. وزیکول‌های خارج سلولی را بر اساس خصوصیات مرفولوژیک و محتویات آن‌ها به سه گروه متفاوت اگزوزوم، میکرووزیکول و اجسام آپاپتوتیک تقسیم می‌کنند(۸).

در اواخر دهه ۱۹۸۰ میلادی اگزوزوم‌ها را در فضای خارج سلولی شناسایی کردند. در ابتدا تصور بر این بود که این وزیکول‌های خارج سلولی، زباله‌های سلولی ناشی از آسیب سلول‌ها و یا محصولات تولیدی ناشی از هموستاز سلول‌ها هستند که هیچ تاثیری نیز بر روی سلول‌های مجاور ندارند. درحالی‌که امروزه به‌عنوان وزیکول‌های عملکردی حاوی پروتئین، لیپید و نوکلئیک اسید شناخته می‌شوند که توانایی انتقال این محتویات را به سلول هدف دارند، حتی اگر سلول هدف در محلی دور از محل ترشح آن‌ها باشد و هنگام رسیدن به آن موجب برنامه‌ریزی مجدد سلول می‌گردند. اگزوزوم‌ها نشان‌دهنده‌ی یک حالت جدید از ارتباطات بین سلولی هستند که احتمالا در بسیاری از فرایندهای سلولی از جمله: پاسخ ایمنی، انتقال سیگنال و عرضه آنتی‌ژن نقش بسیار مهمی ایفا می‌کنند. این نانووزیکول‌ها تقریبا از تمام سلول‌های یوکاریوتی ترشح می‌شوند و دارای محتویات گوناگونی نیز می‌باشند که بسته به منشا سلول و محل آن‌ها متفاوت است. بنابراین اگزوزوم‌ها نقش بسیار مهمی را در پیش‌آگهی بسیاری از بیماری‌ها از جمله التهاب مزمن، بیماری‌های قلبی‌عروقی، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های تخریب‌کننده عصب، بیماری‌های متابولیک لیپیدی و تومورها ایفا می‌کنند(۹).

• بیوسنتز اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌های استاندارد، شکل مقعرالطرفین یا شبیه فنجان داشته و زمانی‌که به شکل مصنوعی تولید می‌شوند، به هنگام بررسی با میکروسکوپ الکترونی به شکل اسفروئید در محلول دیده می‌شوند. به‌طور معمول محدوده‌ی چگالی آن‌ها بر اساس شیب سوکروز از ۱/۱۳ g/ml(اگزوزوم‌های مشتق از لنفوسیت‌های B) تا ۱/۱۹ g/ml(اگزوزوم‌های مشتق از سلولهای اپیتلیال) متغیر است. تاکنون فرضیه‌های گوناگونی برای سنتز اگزوزوم‌ها مطرح شده است. به داخل برگشتگی غشای اندوزوم‌های تاخیری منجر به شکل‌گیری وزیکول‌های اینترالومینال (ILVs) در داخل مولتی‌وزیکولاربادی‌های بزرگ می‌شود. در طول این فرایند پروتئین‌های مشخصی به غشای داخلی متصل گشته و همزمان اجزای سیتوپلاسمی در داخل این وزیکول‌ها محصور می‌گردند. اگزوزوم‌ها در واقع از ترشح وزیکول‌های اینترالومینال ادغام شده با غشا حاصل می‌شوند؛ از سوی دیگر این اجزا برای تخریب به لیزوزوم منتقل می‌شوند(۱۱–۹)(شکل ۱).



شکل ۱: بیوسنتز اگزوزوم‌ها؛ فرایندی که منجر به ترشح اگزوزوم‌ها می‌شود از سه مرحله کلی تشکیل شده است: سنتز اگزوزوم، انتقال مولتی‌وزیکولاربادی‌ها به غشای پلاسمایی و ادغام آن‌ها با غشای پلاسمایی(۱۲)

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

چندین روش اختصاصی برای طبقه‌بندی مولکول‌های مختلف به داخل اگزوزوم‌ها وجود دارد که شامل مکانیسم‌های وابسته و یا مستقل از کمپلکس پروتئین ESCRT (Endosomal sorting complexes required for transport) می‌باشد که به منشا سلول بستگی دارد. کمپلکس اندوزومی ESCRT از چهار پروتئین جدا از هم (0-ESCRT ,I ,II و ESCRT-III) تشکیل شده است. این ساختمان در شکل‌گیری مولتی‌وزیکولاربادی، جوانه‌زنی و طبقه‌بندی و مرتب‌سازی محتویات پروتئینی آن نقش دارد. یکی از پروتئین‌های معمول اگزوزوم به‌نام Alix در تعامل با فاکتور syndecan در انتخاب محتویات اگزوزوم دخالت داشته و همچنین در جوانه‌زنی غشا نیز نقش مهمی ایفا می‌کند(شکل ۱). یک مسیر مستقل از ESCRT نیز برای طبقه‌بندی محتویات اگزوزوم به داخل مولتی‌وزیکولاربادی‌ها وجود دارد که به شکل میکرودومین‌های شناور برای انتقال افقی محتویات به داخل اندوزوم ترسیم می‌گردد. این میکرودومین‌ها بسیار غنی از اسفنگومیلیناز بوده و موجب شکل‌گیری سرامید ناشی از تجزیه هیدرولیتیک فسفوکولین می‌شوند. سرامید موجب انتقال افقی و تلفیق میکرودومین‌ها با غشاهای مدل می‌گردد. علاوه بر این، ساختار مخروطی سرامید موجب شکل‌گیری خودبه‌خودی انحنای منفی غشای اندوزوم گشته که در پی آن جوانه شکل می‌گیرد. پروتئین‌هایی همچون تتراسپانین نیز در شکل‌گیری اگزوزوم و محتویات پروتئینی آن دخیل می‌باشند. به‌نظر می‌رسد که میکرودومین‌های غنی‌شده از تتراسپانین همراه با تتراسپانین CD81 در طبقه‌بندی گیرنده‌ها و اجزای درون سلولی به شکل اگزوزوم نقش کلیدی دارند(۱۱-۹).

- **ریز محیط لوکمی**

نیچ (Nich)، یک ریزمحیط محلی در بافت می‌باشد. نیچ سلول‌های بنیادی خون‌ساز را می‌توان در بافت‌های متفاوتی یافت. بعد از تولد، مغزاستخوان اولین مکانی است که به حفظ و نگه‌داری و هماتوپوئز سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs) کمک می‌کند. جایگاه غالب سلول‌های بنیادی خون‌ساز در نزدیکی رگ‌های خونی است و به عبارتی دیگر در داخل نیچ پریواسکولار قرارگرفته‌اند و توسط سلول‌های اندوتلیال و پریواسکولار حمایت می‌شوند. اما باید این نکته را مورد توجه قرار داد که سلول‌های بنیادی خون‌ساز متحرک بوده و دائما به جریان خون داخل و خارج می‌شوند(۱۳). سلول‌های استرومال مزانشیمی مثبت از نظر $Nestin^+$، سلول مزانشیمی بیان‌کننده‌ی گیرنده‌ی لپتین، سلول‌های استرومال مثبت از نظر $Mx1^+$ و سلول‌های رتیکولار جزو سلول‌های استرومال پریواسکولار محسوب می‌شوند. فعالیت سلول‌های بنیادی خون‌ساز به میزان زیادی از سلول‌ها و مولکول‌های ریزمحیط اطراف آنها تاثیر می‌گیرد. فعالیت‌های موجود در یک نیچ نرمال به منظور کمک به هماتوپوئز را می‌توان در شکل‌های مختلف مشاهده کرد. سلول‌های استرومال اطراف عروق منبع اصلی تولید فاکتورهای SCF و CXCL12 در مغزاستخوان بوده که از این طریق در کنترل هماتوپوئز نقش دارند(۳). از دیگر عوامل تنظیم‌کننده‌ی نیچ سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌توان به سلول‌های استئوکلاست، ماکروفاژها، رشته‌های عصبی، سلول‌های شوآن غیرمیلینه، ماتریکس خارج سلولی و کلسیم اشاره نمود(۱۳). سلول‌های استئوبلاست نقش مستقیمی در حفظ و نگه‌داری سلول‌های بنیادی خون‌ساز ندارند؛ اما می‌توانند با ترشح تیروزین‌کیناز به‌همراه TIE2 (EGF homology domains-2) در حفظ و نگه‌داری سلول‌های بنیادی خون‌ساز در فاز خاموشی و با ترشح فاکتورهایی از جمله CXCL12 در حفظ و نگه‌داری و تمایز پروژنیتورهای خاصی از رده لنفوئیدی درگیر باشند(۱۴و۱۳و۳).

در این بین نباید از نقش نیچ واسکولار نیز غافل گشت. سلول‌های عروقی سینوزوئیدال و آرتریولار نقش‌های متفاوتی دارند. سلول‌های آرتریولار به نگه‌داری سلول‌های بنیادی خون‌ساز در فاز خاموشی کمک می‌کنند درحالی‌که سلول‌های سینوزوئیدال در تکثیر سلول‌های بنیادی خون‌ساز دخیل هستند. این موارد نمونه کوچکی از تاثیر سلول‌های یک نیچ نرمال بر سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشد. در مجموع تمام این موارد در جهت کمک به خودنوسازی و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز شکل گرفته است(۳).

اما شرایط یک نیچ لوکمیک کاملا متفاوت است. محتویات اگزوزوم در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک کاملا با یکدیگر متفاوت است. به‌عنوان مثال اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های توموری حاوی مولکول‌های دخیل در سرکوب سیستم ایمنی مانند TRAIL، TGFβ و FasL و همچنین آنتی‌ژن‌های توموری هستند(۶). این وزیکول‌های خارج سلولی با انتقال پروتئین‌ها، میکرو RNAها و نیز رونوشت‌های مختلف به سلول‌های نیچ موجب تغییر این سلول‌ها به نفع حمایت بیشتر از سلول‌های لوکمیک و جلوگیری از عملکرد طبیعی سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌شوند. با کمک اگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های بدخیم و تاثیر آن بر روی سلول‌های ایمنی، سرکوب سلول‌های ایمنی و همچنین با تاثیر نامطلوب بر روی سلول‌های اندوتلیال، افزایش آنژیوژنز رخ می‌دهد. از سوی دیگر، سلول‌های استرومال نیز پس از تغییرات ناخواسته، برروی سلول‌های لوکمیک تاثیرگذاشته و موجب افزایش خودنوسازی، افزایش

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

مقاومت دارویی و خاموشی آن‌ها می‌شوند(۳). نقش نیچ در پیشرفت بیماری بسیار مهم و اساسی است و می‌توان آن را به‌عنوان یکی از اهداف درمان بیماری در نظر گرفت. یکی از دلایل مقاومت به شیمی‌درمانی سلول‌های لوکمیک، تاثیر ریزمحیط اطراف این سلول‌ها می‌باشد. به‌عنوان مثال فاکتور رشد فیبروبلاست۲ (FGF2) که در اگزوزوم‌های ترشح‌شده توسط سلول‌های استرومال وجود دارد، بعد از اندوسیتوز توسط سلول‌های لوکمیک، این سلول‌ها را در مقابل مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز (TKIs) محافظت می‌کند(۱۵). از طرفی سلول‌های استرومال از طریق تولید فاکتورهای آنتی‌آپاپتوتیک موجب کاهش آپاپتوز در سلول‌های لوکمیک می‌شوند. بقای سلول‌های لوکمیک وابسته به برقراری یک ارتباط مناسب با ریزمحیط مغز استخوان است. فاکتور CXCL12 تولیدشده توسط سلول‌های اندوتلیال، درلانه‌گزینی سلول‌های لوکمیک نقش بسیار مهمی دارد. البته باید این نکته را نیز در نظر گرفت که انواع مختلف لوکمی پاسخ‌های متفاوتی به ویژگی‌های ریزمحیط ایجادشده می‌دهند. در این بین مطالعاتی نیز وجود دارند که به نقش ریزمحیط در شروع بیماری می‌پردازند. با توجه به شواهد موجود، هدف قرار دادن ریزمحیط لوکمی، یکی از روش‌های درمانی جدید است که در این صورت باید تلاش کنیم تا ارتباط بین سلول‌های لوکمیک و ریزمحیط را قطع کرده و یا مانع ایجاد تغییرات در ریزمحیط شویم(۳).

- **لوکمی میلوبلاستیک حاد (AML)**

نکته مهم در پیشرفت بدخیمی و گاه شروع آن، تغییر در ریزمحیط اطراف سلول‌های بدخیم به‌عنوان مثال بلاست‌های لوکمی میلوبلاستیک حاد می‌باشد. اگزوزوم‌های مشتق از این سلول‌ها نقش اصلی و مهمی را در ایجاد این تغییرات برعهده دارند. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که میزان اگزوزوم در پلاسمای بیماران مبتلا نسبت به افراد کنترل بسیار بیشتر است. از طرفی این اگزوزوم‌ها حاوی مولکول‌های مهم سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی از جمله FasL، TGF-b1، PD-1/PDL-1، CD39/CD73، MICA/MICB و همچنین رونوشت ژن‌های مهمی در پیشرفت لوکمی از جمله *GATA-1*، *SHIP1*، *FOX3*، *ID1*، *EZF1*، *CEBP-α*، *CEBP-β*، *MYC* و *MEF2C* هستند(۱۷و۱۶و۱). اگزوزوم‌های آزادشده توسط سلول‌های AML می‌توانند حاوی مولکول‌های دخیل در پاتوژنز این بیماری باشند که ازجمله آن‌ها می‌توان به NPM 1 (Nucleophosmin 1)، FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3)، MMP (Matrix metalloproteinase9)، IGF-1R (Insulin-like growth factor 1 receptor) و CXCR4 اشاره نمود. اگزوزوم‌ها می‌توانند رشد این بدخیمی خونی را از طریق مسیر سیگنال‌رسانی CXCR4–CXCL12 تسهیل نمایند. از طرفی جذب اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های توموری توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان منجر به تولید فاکتورهای رشد توسط این سلول‌ها می‌شود(۵). اگزوزوم‌های ترشح شده توسط بلاست‌های لوکمیک با تاثیر بر روی سلول‌های اندوتلیال موجب افزایش آنژیوژنز می‌شوند(۳). Wang و همکاران نشان دادند که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوکمی میلوبلاستیک حاد موجب افزایش گلیکولیز در سلول‌های HUVECs (Human umbilical vein endothelial cells) می‌شوند. در واقع این اگزوزوم‌ها حاوی رونوشت ژن‌های *VEGF* و *VEGFR* می‌باشند که با انتقال به سلول‌های HUVECs موجب سیگنال‌رسانی مسیر VEGF شده که به دنبال آن افزایش گلیکولیز و آنژیوژنز و مقاومت به شیمی‌درمانی رخ می‌دهد(۱۸).

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیم (MSC) افراد مبتلا به AML دارای میکرو RNAهایی هستند که نقش خود را در ایجاد و پیشرفت بیماری از طریق ایجاد اختلال در شبکه تنظیمی ژن‌های دخیل در لوکوموژنز ایفا می‌کنند. سطوح افزایش‌یافته miR-101-3p و miR-26a-5p و سطوح کاهش‌یافته miR-339-3P، miR-425-5P و miR–23b–5p در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیم افراد مبتلا به AML دیده می‌شود. از طرفی miR-101-3P موجب مهار و کاهش بیان ژن *EZH2*، miR-26a-5p موجب کاهش بیان ژن *GSK-3β* *(Glycogen synthase kinase 3beta)* و miR-339-3 موجب افزایش بیان ژن‌های *KRBA2*، *RRBP1* و *HISTZH 2BE* می‌گردد(۱۹). یکی از فاکتورهای مهم رونویسی در جریان لوکوموژنز c-MYC می‌باشد. مطالعات انجام گرفته در شرایط in vivo و in vitro نشان می‌دهند که میزان بالای بیان c-MYC با پیشرفت بیماری AML مرتبط است. فاکتورهای GSK-3β و Phosphatase protein 2A (PP2A) از تنظیم‌کننده‌های اصلی c-MYC هستند. غیرفعال شدن فاکتور PP2A در بسیاری از تومورهای توپر و بدخیمی‌های خونی گزارش شده است که نتیجه آن بقای پایدار و آپوپتوز سرکوب‌شده می‌باشد(۵). در یک مطالعه مشخص شد که miR-4532 که در سلول‌های لوکمی میلوئیدی حاد و اگزوزوم‌های مشتق از آن افزایش می‌یابد، ژن *LDOC1* *(lecine-zipper downregulated cancer1)* را هدف قرار داده و موجب تنظیم کاهشی آن می‌گردد. در واقع فسفریلاسیون ژن *LDOC1* موجب مهار آن می‌شود و در ادامه این فرایند مهار JAK و نیز فسفریلاسیون و فعال‌شدن STAT3 نیز رخ می‌دهد و در نهایت افزایش

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

بیان ژن سرکوب‌کننده هماتوپوئتیک *DKK1* مشاهده می‌شود(۲۰). اگزوزوم‌های سلول‌های بدخیم می‌توانند در سرکوب سیستم ایمنی میزبان نیز دخیل باشند که از جمله آن می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: تحریک سلول‌های T تنظیمی (Treg) و پولاریزاسیون ماکروفاژها، جلوگیری از تمایز سلول‌های دندریتیک از سلول‌های پیش‌ساز، تولید سایتوکاین TGFβ توسط سلول‌های بنیادی مزانشیم و اگزوزوم‌های Fas^+ که می‌توانند منجر به مرگ سلول‌های T به‌وسیله لیگاند Fas شوند(۵). اگزوزوم‌های مشتق از پلاسمای افراد مبتلا به AML یا مدل موشی PDX مبتلا به AML باعث تنظیم کاهشی بیان گیرنده NKG2D در سلول‌های NK می‌شود و همچنین آپاپتوز سلول‌های $TCD8^+$ در همکشتی با اگزوزوم‌های مشتق از موش‌های PDX و یا پلاسمای افراد مبتلا به AML رخ می‌دهد(۲۱). علاوه براگزوزوم‌ها، میکروویزیکول (MV)های مشتق از سرم افراد مبتلا به AML نیز در کاهش سایتوتوکسیسیتی سلول‌های NK و کاهش بیان گیرنده NKG2D در آن‌ها نقش دارند ولی تفاوت با اهمیتی در بیان گیرنده‌های شبه‌آنتی‌بادی مانند NKG2C و NKG2A یا گیرنده‌های سایتوتوکسیک مانند NKP30 و NKP46 دیده نمی‌شود. این میکروویزیکول‌ها حاوی مارکرهای بلاست‌های میلوئیدی مانند CD117، CD34، CD33، و نیز TGFβ1 و MICA/MICB می‌باشند. TGFβ1 به‌عنوان یکی از سایتوکاین‌های فراوان در سرم افراد مبتلا به AML مطرح می‌باشد که موجب فسفریلاسیون پروتئین‌های SMAD1/5/8 درسلول‌های NK می‌شود و به دنبال آن کاهش گیرنده NKG2D و اختلال در عملکرد سلول‌های NK رخ می‌دهد(۲۲). افزایش ترشح وزیکول‌های خارج سلولی از سلول‌های اندوتلیال بیماران مبتلا به AML که فعالیت پروکواگولانتی دارند، موجب ایجاد شرایط‌هایپرکوآگولانت در این بیماران می‌گردد. این ویزیکول‌ها، پروتئین‌های غشایی سلول‌های بلاست را بیان کرده و می‌توانند به‌عنوان یک بیومارکر در (Minimal residual disease MRD)بیماری نیز مورد بررسی قرار گیرند(٤). سلول‌های لوکمیک AML برروی ریزمحیط اطراف خود تاثیر گذاشته و نتیجه‌ی آن مقاومت به شیمی‌درمانی در این بیماری می‌باشد. به عبارتی سلول‌های استرومال مغزاستخوان از طریق تولید فاکتورهای محلول موجب جلوگیری از تاثیر داروها در مرگ سلول‌های توموری می‌شوند. در این مسیر، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوکمیک موجب تنظیم ترشح سایتوکاین IL-8 در سلول‌های استرومال از طریق خانواده پروتئینی Snail می‌گردند. به‌گونه‌ای که جلوگیری از ترشح اگزوزوم یا IL-8 و یا حذف فاکتور Snail در سلول‌های استرومال می‌تواند سلول‌های لوکمیک را نسبت به شیمی‌درمانی حساس نماید. به‌عبارتی مقاومت دارویی سلول‌های لوکمیک میلوئیدی حاد از طریق اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های استرومال و نیز سایتوکاین IL-8 کنترل می‌شود. در بیماران AML که مقاومت به اتوپوزاید را نشان می‌دهند، میزان اگزوزوم و سایتوکاین IL-8 بالاست(۲٤و۲۳).

- **لوکمی میلوستیک مزمن (CML)**

لوکمی میلوئیدی مزمن نخستین بار توسط فردی به نام John Hughes Bennett در سال ۱۸٤۵ میلادی در بیمارستان سلطنتی ادینبورگ معرفی گشت. لوکمی میلوئیدی مزمن یک بدخیمی میلوپرولیفراتیو کلونال است که اکثرا در بزرگسالی رخ داده و جابه‌جایی t(9;22)(q34;q11) یکی از ویژگی‌های بسیار مهم این بیماری است، به گونه‌ای که در ۹۰٪ افراد مبتلا دیده می‌شود. پروتئین حاصل یعنی BCR-ABL1 فعالیت کینازی داشته و فعالیت غیرقابل‌کنترل آن موجب تکثیر بی‌رویه سلول‌ها و نیز کاهش آپاپتوز و نیز تغییراتی در چسبندگی سلول‌ها می‌شود(۲۷-۲۵). مطالعات جدید به نقش مهم اگزوزوم‌ها در پیشرفت این بیماری اشاره می‌کنند. وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های لوکمیک منجر به افزایش سطوح مولکول‌های چسبندگی سلول از جمله ICAM-1 و VCAM-1 و نیز بیان سایتوکاین IL-8 برروی سلول‌های اندوتلیال ورید بند ناف انسانی می‌شوند که در نهایت، افزایش مهاجرت سلول‌ها در نتیجه‌ی این تغییرات رخ می‌دهد. وزیکول‌های مشتق از سل‌لاین K562 در لوکمی میلوئیدی مزمن توسط سلول‌های اندوتلیال اینترنالیزه شده و منجر به شکل‌گیری تیوب از طریق فعالیت مسیر سیگنال‌رسانی SRC می‌شوند که با سلول‌های بدخیم مرتبط می‌باشد. این شواهد نشان‌دهنده‌ی نقش اگزوزوم‌ها در آنژیوژنز ایجاد شده در روند لوکمی است(٤). یکی از نکات قابل‌توجه تاثیر اتوکراین اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های لوکمیک در رشد تومور است(۲۸).

این وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بدخیم به‌صورت همزمان موجب تغییر در نیچ مغزاستخوان شده و نیز افزایش رشد سلول‌های لوکمیک را موجب می‌شوند. افزایش و کاهش برخی از میکرو RNAها در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوکمیک نیز گزارش شده است. در واقع میکرو RNAهای مشخص با موتیف‌های خاص به داخل اگزوزوم‌های لوکمیک وارد می‌شوند. به‌عنوان مثال فاکتور HNRNPA1 به‌صورت نابه‌جا در سلول‌های لوکمیک و اگزوزوم‌های این سلول‌ها بیان می‌شود که نقش مهمی در انتقال miR-320 به داخل اگزوزوم‌های لوکمیک داشته و از طریق موتیف *AGAGGG* در میکروRNAهای هدف، موجب انتقال آن‌ها به داخل اگزوزوم‌ها می‌گردد. تغییر ریزمحیط تومور از طریق miR-320 نیز رخ می‌دهد که به دنبال آن افزایش تکثیر سلول‌های دهنده و نیز ممانعت از استئوژنزیس از طریق مهار بتاکاتنین در سلول‌های بنیادی

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

مزانشیم مشاهده می‌شود(۲۹).

- **لوکمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)**

این نوع بدخیمی ناشی از تکثیر پروژنیتورهای لنفوئیدی در خون، مغزاستخوان و یا سایر نواحی خارج از مغز استخوان می‌باشد. این بیماری در کودکان و بزرگسالان دیده می‌شود. با این حال اغلب بیماران را کودکان شامل می‌شوند و تقریبا ۶۰٪ بیماران را سنین کمتر از بیست سال تشکیل می‌دهند. سن یکی از عوامل تاثیرگذار بر روی پیش‌آگهی بیماری است. به گونه‌ای که میزان بقای کودکان در حدود ۹۰٪ بوده و پیش‌آگهی آن در سنین بالا چندان مطلوب نمی‌باشد. عوامل مختلفی از جمله اشعه یونیزه‌کننده، سموم دفع آفات، حلال‌های مختلف و یا ویروس‌هایی مانند اپشتین‌بار و ویروس نقص ایمنی انسان در ایجاد این بدخیمی نقش دارند. با این حال در اغلب موارد یک بدخیمی de novo در افراد سالم موجب بروز این بیماری می‌شود. انحرافات کروموزومی نقش بسیار مهمی را در ایجاد لوکمی لنفوبلاستیک حاد برعهده دارند اما برای ایجاد آن کافی نیستند. ازجمله جابه‌جایی‌های شاخص این بیماری می‌توان به t(12,21) [ETV6-RUNX1]، t(1;19) [TCF3-PBX1]، t(9;22) [BCR-ABL1] و بازآرایی‌های ژن MLL اشاره نمود. در کنار عوامل ذکرشده، برخی از سندروم‌های ژنتیکی از جمله سندروم داون، آنمی فانکونی، سندروم بلوم، آتاکسی تلانژکتازیا و سندروم Nijmegen breakdown نیز می‌توانند موجب رخداد این لوکمی حاد شوند(۳۱و۳۰).

در بررسی پاتوژنز ایجادشده به واسطه‌ی اگزوزوم‌ها می‌توان به نقش miR-181a-5p در تکثیر سلول‌های لوکمیک اشاره نمود. اگزوزوم‌های مشتق از سرم کودکان مبتلا به ALL افزایش بیان miR-181a را در مقایسه با سرم افراد سالم نشان می‌دهند. افزایش تکثیر سلولی در این بدخیمی ناشی از افزایش بیان ژن‌های دخیل در بقا و تکثیر ازجمله *Ki-67*، *PCNA*، *MCL1* و *BCL-2* و کاهش بیان ژن‌های دخیل در آپاپتوز ازجمله *BAD* و *BAX* می‌باشد. استفاده از مهارکننده‌های miR-181a-5p در جهت مهار تکثیر سلولی، به‌عنوان یکی از اهداف درمانی جدید این لوکمی حاد موردتوجه قرار گرفته است(۳۲).

- **لوکمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)**

تعاملات بین سلول‌های بدخیم و ریزمحیط اطراف آن نقش بسیار مهم و ضروری را در پیشرفت انواع بدخیمی ایفا می‌کند. سلول‌های بدخیم CLL بین خون محیطی و ارگان‌های لنفاوی ثانویه در گردش می‌باشند و در مکان‌های خاصی به نام سودوفولیکول تکثیر پیدا می‌کنند. مهاجرت سلول‌ها به بافت به تعامل کاملا تنظیم شده‌ای از کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی موجود بر روی سلول‌های بدخیم و لیگاندهای موجود بر روی سلول‌های بافت هدف بستگی دارد. به‌عنوان مثال تولید کموکاین‌های CXCL12 و CXCL13 توسط سلول‌های NLCs با منشا مونوسیتی و سلول‌های استرومال مزانشیمی که در ریزمحیط تومور دیده می‌شوند، در کموتاکسی سلول‌های بدخیم و لانه‌گزینی آن‌ها نقش دارند. سلول‌های استرومال همچنین در بقا و نیز مقاومت‌دارویی سلول‌های بدخیم از طریق سنتز گلوتاتیون و تحریک گلیکولیز دخیل هستند. سلول‌های بدخیم CLL از طریق آزادسازی میکروویزیکول‌هایی که سرشار از پروتئین‌های سیگنال‌رسانی فعال‌شده هستند، می‌توانند مسیر AKT را در سلول‌های استرومال مغزاستخوان فعال کنند. تعاملات بین سلول‌های بدخیم و سایر سلول‌های موجود در ریزمحیط اطراف سلول‌ها به شکل لیگاند-رسپتور در بقا و مقاومت دارویی این سلول‌ها مشاهده می‌شود. به‌عنوان مثال ارتباط سلول‌های CLL و سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) از طریق CXCR5-CXCL13 و مسیر سیگنال‌رسانی LTαβ/LTβR (Lymphotoxin alpha beta/ Lymphotoxin beta receptor) برای قرارگرفتن سلول‌های لوکمیک در داخل فولیکول‌های لنفاوی و پیشرفت لوکمی در شرایط in vivo در مدل موشی لوکمی لنفوسیتیک مزمن EμTCL1 مشاهده شده است و یا اشغال اندوتلین۱ (ET-1) برروی سلول‌های بدخیم CLL به‌وسیله ETAR (Endothelin subtype A receptor) که بر روی سلول‌های اندوتلیال موجود است، به بقای سلول‌های لوکمیک و مقاومت دارویی آن‌ها کمک می‌کند(۳۳).

اگزوزوم‌های مشتق از پلاسمای بیماران مبتلا به CLL در شرایط مختلف بیماری حاوی محتویات پروتئومیکس متفاوتی است. یکی از پروتئین‌هایی که در طی پیشرفت بیماری در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL افزایش بیان دارد، S100-A9 می‌باشد. این پروتئین فعال‌کننده مسیر NF-KB بوده و در روند التهاب نقش بسیار مهمی دارد. مطالعات انجام‌گرفته در شرایط in vitro نشان می‌دهند که EMMPRIN (CD147، Extracellular matrix metalloproteinase inducer) در سلول‌های CLL بیان شده و می‌تواند با S100-A9 باند شود(۳۴).

یکی از دلایل اصلی رشد و پیشرفت بیماری تغییر ریزمحیط اطراف سلول‌های بدخیم CLL با کمک اگزوزوم‌های ترشح‌شده از این سلول‌هاست(۳۵).

در مطالعه‌ای انجام‌گرفته توسط Paggetti و همکاران اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL در شرایط in vivo و in vitro توسط سلول‌های میلوئیدی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان و سلول‌های اندوتلیال جذب شد. این اگزوزوم‌ها حاوی میکرو RNAهای مختلفی از جمله

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

miR-21، miR-155، miR-146a، miR-148a و let-7g و نیز پروتئین‌های آنتی‌آپاپتوتیک، پروتئین‌های دخیل در پردازش RNA، عوامل آنژیوژنیک، انکوژن‌ها و پروتئین‌های شوک حرارتی بودند که در ایجاد یک فنوتایپ التهابی در سلول‌های گیرنده نقش داشتند. در واقع محتویات این اگزوزوم‌ها موجب فسفریلاسیون کینازهایی مانند AKT، ERK، CREB و GSK3α/β گشته که نتیجه آن تغییر فعالیت فاکتورهای رونویسی و فعال‌شدن مسیر سیگنال‌رسانی NF-KB و در نهایت تغییر در بیان ژن‌هایی مانند سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها (IL-6، BAFF و CXCL1)، فاکتورهای آنتی‌آپاپتوتیک(c-IAP2)، فاکتورهای دخیل در مهاجرت و تهاجم (CLDN1، ICAM1، MMP1 و EPSTI1) می‌باشد. به نظر می‌رسد که پاسخ به اگزوزوم‌های سلول‌های بدخیم در فرم‌های مختلف لوکمی متفاوت است(۳۶). به‌عنوان مثال اگزوزوم‌های مشتق از بیماران مبتلا به B-CLL در فعال‌کردن مسیر AKT/m-TOR/p70S6K/HIF-1α در سلول‌های استرومال مغزاستخوان بیماران نقش داشته و در تولید فاکتور VEGF به‌عنوان یک فاکتور بقا برای سلول‌های B-CLL فعالیت می‌کنند(۵).

از طرفی وزیکول‌های خارج سلولی مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بیماران مبتلا به لوکمی موجب کاهش آپاپتوز، افزایش مقاومت دارویی و نیز افزایش مهاجرت سلول‌ها می‌شوند(۳۷).

اگزوزم‌های مشتق از پلاسمای بیماران CLL به‌طور قابل‌توجهی CD37+، CD63+، CD9+، CD3-، CD56- و CD41- می‌باشند که می‌توان این‌گونه استنباط نمود که این اگزوزوم‌ها عمدتا توسط سلول‌های B-CLL ترشح می‌شوند(۴۰). مارکر CD20 نیز برروی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL گزارش شده است(۳۶). مسیر سیگنال‌رسانی BCR در CLL، ترشح اگزوزوم و بیان میکرو RNAهای اگزوزومی را تنظیم می‌کند. به‌عنوان مثال تحریک IgM-α موجب افزایش بیان miR-150 و miR-155 در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL می‌شود(۳۸).

- **مالتیپل‌میلوما (MM)**

بدخیمی پلاسماسل‌ها منجر به ایجاد این بیماری می‌گردد. این بیماران با افزایش پلاسماسل‌های در گردش و نسبت بالایی از زنجیره‌های سبک مونوکلونال (FLCs) در سرم شناسایی می‌شوند. درد پشت یکی از علایم شایع در این بیماران می‌باشد. از دیگر علایم بالینی شاخص آن می‌توان به آنمی، دهیدراسیون، نارسایی کلیه، پروتئینوری و ضایعات استخوانی استئولیتیک در اسکن‌های استخوانی اشاره نمود. تمام مشاهدات بالینی تقریبا به علت تولید بیش از حد و نابه‌جای آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و زنجیره‌های سبک رخ می‌دهند. در کنار دلایل اصلی ژنتیکی شناخته‌شده، ریزمحیط مغزاستخوان نیز نقش بسیاربرجسته‌ای را نه تنها در پاتوژنز مالتیپل‌میلوما و مقاومت به عوامل شیمی‌درمانی بلکه در بدخیم شدن چندین فرم کمتر پاتوژنیک آن مانند گاماپاتی مونوکلونال با اهمیت ناشناخته (MGUS) و smoldering multiple myeloma (SMM) به مالتیپل‌میلوما ایفا می‌کند(۳۹). اگزوزوم‌های ترشح شده توسط پلاسماسل‌های بدخیم و سایر سلول‌ها خصوصا سلول‌های استرومال مغز استخوان در داخل ریزمحیط تنظیم‌نشده مغزاستخوان بیماران با کمک محتویات مختلف و طیف گسترده‌ای از مکانیسم‌ها موجب پیشرفت بیماری می‌شوند. محتویات اگزوزومی را می‌توان به RNAهای غیرکدشونده، پروتئین‌های محلول و لیگاندهای سطحی باندشونده تقسیم نمود. همان‌طورکه پیش‌تر نیز اشاره شد، محتویات اگزوزومی یک سلول طبیعی و غیرطبیعی بسیار با یکدیگر متفاوت هستند. به‌عنوان مثال می‌توان به تنظیم کاهشی RNAهای غیرکدشونده سرکوب‌کننده‌ی تومور مانند miR-15a و افزایش سایتوکاین، کموکاین و پروتئین‌های کمک‌کننده به رشد تومور مانند IL-6، CCL2، CD146 در سلول‌های توموری و اگزوزوم‌های مشتق از آن‌ها اشاره نمود. از طرفی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم میلومایی به‌طور منفی برروی پاسخ‌های ایمنی ایجادشده توسط سلول‌های NK از طریق رها نمودن لیگاندهای NKG2D تاثیر می‌گذارند(۳۹).

در شرایط مالتیپل‌میلوما پروفایل ژنومی سلول‌های بنیادی مزانشیم و به دنبال آن سایتوکاین‌های ترشح‌شده از آن‌ها بسیار متفاوت می‌باشد. به‌عنوان مثال در شرایط بیماری miR-146a از طریق اگزوزوم‌های ترشح‌شده توسط سلول‌های میلومایی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی منتقل گشته و به دنبال آن ترشح سایتوکاین‌هایی از قبیل CXCL1، IL-6، IL-8، IP-10، MCP-1 و CCL-5 رخ می‌دهد که در رشد، تکثیر و مهاجرت سلول‌های میلومایی نقش بسیار مهمی ایفا می‌کنند(۴۰).

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های میلومایی موجب تحریک ترشح سایتوکاین IL-6 از سلول‌های استرومال مغز استخوان از طریق مسیر Ape1/NF-KB می‌شوند. سایتوکاین IL-6 نقش بسیار مهمی در تکثیر و مهاجرت و مقاومت دارویی سلول‌های میلومایی برعهده دارد(۴۱). سطح فاکتور LINC00461 در پلاسماسل بیماران مبتلا به MM بسیار بالاست و از طرفی بیان بالای LINC00461 با بقای پایین بیماران مرتبط است که نشان‌دهنده‌ی نقش پاتولوژیک آن در ایجاد و پیشرفت بیماری می‌باشد. از

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

دیگر نقش‌های LINC00461 می‌توان به سرکوب آپاپتوز با کمک تنظیم بیان BCL-2 از طریق miR-15a و miR-16 اشاره نمود(۴۲). استئولیز یکی از ویژگی‌های اصلی این بیماری است که در نتیجه‌ی اختلال در شکل‌گیری و جذب استخوان‌ها رخ می‌دهد. در سال ۲۰۱۸ میلادی Faict و همکاران تاثیر اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های میلومایی را بر روی جنبه‌های مختلف استئولیز در مدل موشی 5TGM1 ارزیابی نمودند. طبق نتایج به‌دست‌آمده توسط این گروه وزیکول‌های خارج سلولی مدل موشی 5TGM1 از جمله اگزوزوم‌ها نه تنها موجب افزایش فعالیت سلول‌های استئوکلاست شدند بلکه تمایز سلول‌های استئوبلاست را نیز مهار نمودند. انتقال فاکتور DKK-1 موجب کاهش بیان ژن‌های *Osterix*، *Runx2* و *Collagen IA1* در سلول‌های استئوبلاست می‌شود. جلوگیری از ترشح اگزوزوم با استفاده از مهارکننده اسفنگومیلیناز GW4869 نه تنها موجب افزایش حجم قشر استخوانی می‌شود بلکه می‌تواند سلول‌های میلومایی را نسبت به بورتزومیب حساس نماید که در نهایت یک پاسخ آنتی‌توموری قوی در ترکیب این دو دیده می‌شود. نتایج این تحقیق از نقش اگزوزوم‌ها در ریزمحیط مغزاستخوان و یک درمان جدید خبر می‌دهد(۴۳).

- **اگزوزم در درمان لوکمی**

اگزوزوم‌ها نانووزیکول‌های غشایی همراه با توانایی ویژه در انتقال مواد ژنتیکی مختلف بین سلول‌ها هستند. این توانایی موجب استفاده از آن‌ها در اصلاح فعالیت‌های بیولوژیک سلول‌های هدف شده است. سازگاری زیستی عالی اگزوزوم‌ها موجب کاهش پاکسازی آن‌ها توسط سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای بدن می‌شود. بنابراین موضوع ایمنی‌زایی نادیده گرفته شده و می‌توان از آن‌ها به‌عنوان انتقال‌دهنده‌ی عوامل درمانی بدون پاکسازی سریع و سمیت استفاده نمود(۴۴). در یک مطالعه مشخص شد که اگزوزوم‌های بارگیری شده با یک عامل ضدالتهاب مانند کورکومین موجب محافظت موش‌ها در مقابل التهابات مغزی ایجادشده توسط لیپوپلی‌ساکاریدها می‌شوند. وجود کورکومین در اگزوزوم‌ها موجب افزایش انحلال‌پذیری، افزایش زمان در گردش، حفظ فعالیت درمانی دارو و افزایش عبور دارو از سد خونی-مغزی نیز می‌گردد(۴۵). به‌طور معمول تنوعی از مواد درمانی از قبیل SiRNA، مهارکننده‌ی میکرو RNAهای مختلف (Antagomirs)، پروتئین‌های نوترکیب و داروهای ضدالتهاب می‌توانند به شکل اگزوزوم از چندین روش مختلف بسته‌بندی شوند: ۱- استخراج اگزوزوم‌ها از محیط کشت سلول‌های دهنده و گنجاندن دارو در داخل اگزوزوم، ۲- بسته‌بندی سلول‌های دهنده همراه با عوامل درمانی و سپس جمع‌آوری اگزوزوم‌ها، ۳- انتقال داروی کدکننده DNA به داخل سلول‌های دهنده که پس از بیان‌شدن در داخل اگزوزوم‌ها قرار می‌گیرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌هایی مولتی‌پوتنت با ویژگی‌های ضدالتهابی و سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی هستند که در درمان بسیاری از بیماری‌ها نقش دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی بارگیری شده با PTX از طریق تولید مقدار قابل‌توجهی اگزوزوم‌های حاوی PTX باعث فعالیت قوی ضدتوموری می‌شوند. روش درمانی دیگر تغییرات ژنتیکی سلول دهنده می‌باشد. اگزوزوم‌های آزادشده از ماکروفاژهای اصلاح‌شده با انتقال یک پلاسمید DNA دار (pDNA)، آنزیم آنتی‌اکسیدانی قوی کاتالاز را کد می‌کنند که می‌تواند منجر به موفقیت در ژن‌تراپی بیماری پارکینسون شود. این اگزوزوم‌های اصلاح‌شده حاوی مواد ژنتیکی کاتالاز شامل mRNA، pDNA، کاتالاز فعال و نیز NFKB می‌باشند(۴۶و۴۴). سلول‌های دندریتیک، سلول‌های ایمنی هستند که شروع‌کننده‌ی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به واسطه‌ی عرضه‌ی کمپلکس پپتید -MHC به لنفوسیت‌های T بکر می‌باشند. از اگزوزوم می‌توان به‌عنوان یک ابزار جدید در ایمونوتراپی به منظور واکسیناسیون در جهت نابودی سرطان استفاده نمود. این اطلاعات بر پایه وجود پپتیدهای مرتبط با مولکول MHC در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) است. شواهد نشان‌دهنده‌ی نقش اگزوزوم در فرار تومور از سیستم ایمنی میزبان است که به نفع رشد تومور عمل می‌کند. اگزوزوم‌های مشتق از تومور حاوی مولکول‌های سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی می‌باشند که طبق گزارش‌ها موجب کاهش تکثیر لنفوسیت‌های +TCD4، +CD8، سلول‌های NK و یا موجب تقویت تمایز سلول‌های دخیل در سرکوب سیستم ایمنی مانند T تنظیم‌کننده یا سلول‌های میلوئیدی می‌شوند. در یکی از روش‌های درمانی پیشنهادی با مهار ترشح اگزوزوم‌های توموری حاوی miR-21 و miR-29a که موجب تحریک تولید سایتوکاین‌های IL-6 و TNFα در سلول‌های ایمنی می‌شوند، می‌توان از رشد و متاستاز تومور جلوگیری نمود(۴۴). سلول‌های بنیادی ابزار قدرتمندی برای پزشکی بازساختی محسوب می‌شوند و در درمان‌هایی که نیاز به جایگزینی، بازسازی و یا ترمیم بافتی دارند، از جایگاه ویژه‌ای برخوردار هستند. سلول‌های بنیادی به‌عنوان سلول‌هایی که قابلیت خودنوسازی و تمایز دارند، به دو نوع بزرگسال و امبریونیک طبقه‌بندی می‌شوند. سلول‌های بنیادی بزرگسال در هموستاز بافتی و ترمیم ارگان‌ها دخیل هستند و هنگام تمایز به یک رده خاص به‌عنوان سلول‌های پروژنیتور شناخته می‌شوند. شواهد حاکی از نقش مهم اگزوزوم‌ها در بیولوژی سلول‌های بنیادی بوده و فرضیه‌ای مبنی بر نقش اگزوزوم‌ها در خودنوسازی و تکثیر سلول‌های بنیادی پلوری‌پوتنت و مولتی‌پوتنت در شرایط in vitro وجود دارد و گزارش شده است که

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

این وزیکول‌ها قادر به تغییر فنوتایپ سلول کناری بوده و می‌توانند آن‌ها را به سلول‌های تولیدکننده‌ی وزیکول شبیه کنند(۴۷و۴۴). اگزوزوم‌ها به دلیل اندازه‌ی بسیار کوچکی که دارند می‌توانند از بعضی موارد نظارتی که سلول‌های بنیادی را احاطه کرده‌اند، اجتناب کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی تمایز به آدیپوسایت، استئوسیت و کندروسیت را دارند و می‌توان این سلول‌ها را از منابع مختلفی از جمله مغزاستخوان، خون، چربی و ... جداسازی نمود(۴۸و۴۴). از اگزوزوم‌های مشتق از این سلول‌ها می‌توان برای درمان بیماری‌های مختلف مانند دیابت، آلزایمر، پارکینسون و سرطان که مسیرهای سیگنال‌رسانی مختلفی را درگیر می‌کنند، استفاده نمود(۴۴). سوختگی و صدمات شدید موجب شکل‌گیری اسکار در نتیجه تجمع میزان زیادی میوفیبروبلاست در بافت می‌شود. از طرفی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجب مهار تشکیل اسکار می‌گردد. فعالیت آنتی‌اسکاری این اگزوزوم‌ها تا حد زیادی با میکرو RNAهای مختلف حمل‌شده توسط آن‌ها مرتبط است. بعضی از میکرو RNAهای خاص مانند miRNA-125b، miRNA-23a، miRNA-21 و miRNA-145 که در داخل اگزوزوم‌های hucMSC بسته‌بندی شده‌اند، می‌توانند موجب مهار تمایز و تجمع بیش‌ازحد میوفیبروبلاست‌ها و در نتیجه موجب کاهش فیبروبلاست‌های اضافی و تشکیل اسکار از طریق مهار مسیر TGF)-β/SMAD2) در طی بهبود زخم شوند(۴۹).

بحث

لوکمی نام معمول چندین اختلال بدخیم است که با افزایش تعداد لوکوسیت‌ها در خون و یا مغزاستخوان مشخص می‌شود. عوامل ارثی و اکتسابی مختلفی از جمله قرارگرفتن در مقابل تشعشعات محیطی و حلال‌های مختلف در ایجاد این بیماری نقش دارند. این بدخیمی‌ها می‌توانند تمامی سنین از نوزادی تا بزرگسالی را درگیر نمایند، با این تفاوت که توزیع انواع آن‌ها بسیار متفاوت می‌باشد(۵۰).

نقش اگزوزوم‌ها را در ایجاد و پیشرفت لوکمی در شکل‌های مختلفی مانند کمک به فرار سلول‌های توموری از سیستم ایمنی میزبان، رشد و تکثیر تومور، کمک به آنژیوژنز و ... می‌توان دید. یکی از ویژگی‌های شاخص بدخیمی، فرار سلول‌های لوکمیک از سیستم ایمنی میزبان می‌باشد. سلول‌های بدخیم از چندین مکانیسم مختلف ایمونولوژیک مانند تنظیم کاهشی آنتی‌ژن‌های سلول هدف، عملکرد سلول‌های T تنظیم‌کننده و یا ترشح تعدادی از واسطه‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن میزبان بدین منظور استفاده می‌کنند. به عنوان مثال اگزوزوم‌های جداشده از سرم بیماران مبتلا به لوکمی میلوئیدی حاد و مزمن حاوی سایتوکاین TGFβ1 می‌باشد که موجب کاهش فعالیت سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK cells) از طریق کاهش بیان گیرنده NKG2D و فعال کردن مسیر سیگنال‌رسانی SMAD می‌گردد(۱). همچنین اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های لوکمی میلوئیدی حاد حاوی رونوشت ژن‌های مهمی از جمله *GATA1*، *CEBP-β*، *CEBP-α*، *E2F1*، *ID1*، *SHIP1*، *FOX3*، *MEF2C* و *Myc* می‌باشند که در پیشرفت لوکمی نقش بسیار مهمی دارند(۱). یکی از نقش‌های مهم اگزوزوم در ریزمحیط تومور، کمک به آنژیوژنز و مقاومت به شیمی‌درمانی سلول‌های بدخیم به دلیل بسته‌بندی عوامل شیمی‌درمانی در قالب اگزوزوم و خارج کردن آن‌ها از سلول‌های توموری است. اگزوزوم‌های آزادشده توسط سلول‌های لوکمیک حاوی مولکول‌های پروآنژیوژنیک هستند که به سلول‌های اندوتلیال منتقل شده و نتیجه‌ی آن، ایجاد یک ریزمحیط مناسب برای تکثیر و بقای سلول‌های لوکمیک می‌باشد(۸و۱).

در بررسی نقش اگزوزوم‌ها در رخداد ارگانو تراپیسم تومور که به معنی تهاجم یک تومورخاص به یک ارگان می باشد می‌توان مشاهده نمود که اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور اینتگرین‌های خاصی مانند a_vb_5، a_6b_4، a_6b_1 و a_vb_3 را بیان می‌کنند که در ارتباط با مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی از جمله لامینین، فیبرونکتین و انواعی ازسلول‌های خاص ارگان هدف می‌باشند. همچنین مولکول‌های دخیل در چسبندگی و نیز محتویاتی دیگر از جمله لیپید نیز برسطح وزیکول‌ها دیده می‌شوند که در فرایند ارگانوتراپیسم و متاستاز نقش دارند. اگزوزوم‌های مشتق شده از تومور توانایی ارتباط با رگ‌های خونی، سلول‌های ایمنی و اجزای استرومال را داشته و می‌توانند موجب انتقال سیگنال و تغییر ریزمحیط‌هایی که در فاصله دوری از آن‌ها قرار گرفته‌اند، شوند و در نهایت نیچ پریمتاستاتیک را شکل دهند(۵۱و۲). در یکی دیگر از مکانیسم‌های حمایت‌کننده‌ی اگزوزوم‌ها در متاستاز تومورها می‌توان به حضور CD39 و CD73 در اگزوزوم‌ها اشاره نمود که اکتونوکلئوتیداز کاتالیزکننده‌ی محصولات آدنوزین می‌باشند. آدنوزین یک فاکتور مهم سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی و تقویت‌کننده‌ی آنژیوژنز و نیز تغییردهنده‌ی استرومال است که موجب تسهیل فرایند مهاجرت سلول‌های توموری و ورود آن‌ها به غدد لنفاوی می‌شود(۲). در کنار بررسی نقش اگزوزوم‌ها به عنوان عوامل تاثیرگذار در روند ایجاد و پیشرفت بدخیمی، استفاده از آن‌ها در

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

بحث بهبود بیماری‌های مختلف از جمله لوکمی نیز بسیار چشمگیر می‌باشد. توانایی ویژه انتقال محتویات در بین سلول‌ها توسط اگزوزوم‌ها و کاهش پاکسازی آن‌ها توسط سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای بدن یکی دیگر از نکات قابل‌توجه این نانووزیکول‌ها می‌باشد که استفاده از آن‌ها را به‌عنوان انتقال‌دهنده‌ی عوامل درمانی بدون پاکسازی سریع و سمیت ممکن کرده است(٤٤).

نتیجه‌گیری

ساختار و محتویات اگزوزوم‌ها بسیار مشابه سلولی است که از آن مشتق می‌شوند. تعامل پیچیده‌ی سلول‌ها از طریق اگزوزوم‌ها موجب ایجاد اثرات مختلفی در ریزمحیط تومور می‌شود. این نانووزیکول‌های خارج سلولی قابلیت انتقال اثراتی را بر روی سیستم ایمنی، به منظور تسهیل‌کردن متاستاز، بقا و رشد تومور دارند. بنابراین شناخت بهتر نقش اگزوزوم‌های مشتق از تومور در پاتوژنز بدخیمی‌های خونی به منظور استفاده از آن‌ها در درمان و تشخیص این بیماری اهمیت دارد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد رشته هماتولوژی با کد اخلاق IR.TUMS.SPH.REC.1398.187 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است. بدین‌منظور از همکاری دانشکده پیراپزشکی و دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Zhou J, Wang S, Sun K & Chng WJ. The emerging roles of exosomes in leukemogeneis. Oncotarget 2016; 7(31): 50698-707.

2. Whiteside TL. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression. Advances in Clinical Chemistry 2016; 74(1): 103-41.

3. Kumar B, Garcia M, Murakami JL & Chen CC. Exosome-mediated microenvironment dysregulation in Leukemia. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research 2016; 1863(3): 464-70.

4. Nomura S. Extracellular vesicles and blood diseases. International Journal of Hematology 2017; 105(4): 392-405.

5. Mudgapalli N, Nallasamy P, Chava H, Chava S, Pathania AS, Gunda V, et al. The role of exosomes and MYC in therapy resistance of acute myeloid Leukemia: Challenges and opportunities. Molecular Aspects of Medicine 2019; 70(1): 21-32.

6. Yang C & Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. Clinical and Developmental Immunology 2011; 2011(1): 842849.

7. Blackwell RH, Foreman KE & Gupta GN. The role of cancer-derived exosomes in tumorigenicity & epithelial-to-mesenchymal transition. Cancers 2017; 9(8): 105.

8. Mashouri L, Yousefi H, Aref AR, Ahadi AM, Molaei F & Alahari SK. Exosomes: Composition, Biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. Molecular Cancer 2019; 18(75): 1-14.

9. Zhang Y, Liu Y, Liu H & Tang WH. Exosomes: Biogenesis, Biologic function and clinical potential. Cell and Bioscience 2019; 9(19): 1-18.

10. Whitford W & Guterstam P. Exosome manufacturing status. Future Medicinal Chemistry 2019; 11(10): 1225-36.

11. Hessvik NP & Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. Cellular and Molecular Life Sciences (GMLS) 2018; 75(2): 193-208.

12. Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM & Baglio SR. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. Pharmacology and Therapeutics 2018; 188(1): 1-11.

13. Morrison SJ & Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. Nature 2014; 505(7483): 327-34.

14. Pinho S & Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2019; 20(5): 303-20.

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

15. Javidi Sharifi N, Martinez J, English I, Joshi SK, Scopim Ribeiro R, Viola SK, et al. FGF2-FGFR1 signaling regulates release of Leukemia-Protective exosomes from bone marrow stromal cells. Elife 2019; 8(1): e40033.

16. Boyiadzis M & Whiteside TL. Exosomes in acute myeloid Leukemia inhibit hematopoiesis. Current Opinion in Hematology 2018; 25(4): 279-84.

17. Kumar B, Garcia M, Weng L, Jung X, Murakami JL, Hu X, et al. Acute myeloid Leukemia transforms the bone marrow niche into a Leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. Leukemia 2018; 32(3): 575-87.

18. Wang B, Wang X, Hou D, Huang Q, Zhan W, Chen C, et al. Exosomes derived from acute myeloid Leukemia cells promote chemoresistance by enhancing glycolysis-mediated vascular remodeling. Journal of Cellular Physiology 2019; 234(7): 10602-14.

19. Barrera Ramirez J, Lavoie JR, Maganti HB, Stanford WL, Ito C, Sabloff M, et al. Micro-RNA profiling of exosomes from marrow-derived mesenchymal stromal cells in patients with acute myeloid Leukemia: Implications in leukemogenesis. Stem Cell Reviews and Reports 2017; 13(6): 817-25.

20. Zhao C, Du F, Zhao Y, Wang S & Qi L. Acute myeloid Leukemia cells secrete microRNA-4532-containing exosomes to mediate normal hematopoiesis in hematopoietic stem cells by activating the LDOC1-dependent STAT3 signaling pathway. Stem Cell Research and Therapy 2019; 10(1): 1-12.

21. Hong CS, Danet Desnoyers G, Shan X, Sharma P, Whiteside TL & Boyiadzis M. Human acute myeloid Leukemia blast-derived xenograft mice mediate immune suppression. Experimental Hematology 2019; 76(1): 60-6.

22. Szczepanski MJ, Szajnik M, Welsh A, Whiteside TL & Boyiadzis M. Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid Leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor-β1. Haematologica 2011; 96(9): 1302-9.

23. Konopleva M, Konoplev S, Hu W, Zaritskey AY, Afanasiev BV & Andreeff M. Stromal cells prevent apoptosis of AML cells by up-regulation of anti-apoptotic proteins. Leukemia 2002; 16(9): 1713-24.

24. Chen T, Zhang G, Kong L, Xu S, Wang Y & Dong M. Leukemia-derived exosomes induced IL-8 production in bone marrow stromal cells to protect the Leukemia cells against chemotherapy. Life Sciences 2019; 221(1): 187-95.

25. Braekeleer E, Douet Guilbert N, Rowe D, Bown N, Morel F, Berthou C, et al. ABL1 fusion genes in hematological malignancies: A review. European Journal of Haematology 2011; 86(5): 361-71.

26. Rodriguez Abreu D, Bordoni A & Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. Annals of Oncology 2007; 18(S 1): i3-i8.

27. Deininger MW, Goldman JM & Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid Leukemia. (Blood) The Journal of the American Society of Hematology 2000; 96(10): 3343-56.

28. 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 Communication and Signaling 2015; 13(8): 1-12.

29. Gao X, Wan Z, Wei M, Dong Y, Zhao Y, Chen X, et al. Chronic myelogenous Leukemia cells remodel the bone marrow niche via exosome-mediated transfer of miR-320. Theranostics 2019; 9(19): 5642-56.

30. Inaba H, Greaves M & Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet 2013; 381(9881): 1943-55.

31. Terwilliger T & Abdul Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: A comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal 2017; 7(6): e577.

32. Haque S & Vaiselbuh SR. Silencing of exosomal miR-181a reverses pediatric acute lymphocytic Leukemia cell proliferation. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland) 2020; 13(9): 241.

33. Ten Hacken E & Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research 2016; 1863(3): 401-13.

34. Prieto D, Sotelo N, Seija N, Sernbo S, Abreu C, Duran R, et al. S100-A9 protein in exosomes from chronic lymphocytic

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

Leukemia cells promotes NF-κB activity during disease progression. (Blood) The Journal of the American Society of Hematology 2017; 130(6): 777-88.

35. Van Attekum MH, Eldering E & Kater AP. Chronic lymphocytic Leukemia cells are active participants in microenvironmental cross-talk. Haematologica 2017; 102(9): 1469-76.

36. Paggetti J, Haderk F, Seiffert M, Janji B, Distler U, Ammerlaan W, et al. Exosomes released by chronic lymphocytic Leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts. (Blood) The Journal of the American Society of Hematology 2015; 126(9): 1106-17.

37. Crompot E, Van Damme M, Pieters K, Vermeersch M, Perez Morga D, Mineur P, et al. Extracellular vesicles of bone marrow stromal cells rescue chronic lymphocytic Leukemia B cells from apoptosis, enhance their migration and induce gene expression modifications. Haematologica 2017; 102(9): 1594-604.

38. Yeh YY, Ozer HG, Lehman AM, Maddocks K, Yu L, Johnson AJ, et al. Characterization of CLL exosomes reveals a distinct microRNA signature and enhanced secretion by activation of BCR signaling. (Blood) The Journal of the American Society of Hematology 2015; 125(21): 3297-305.

39. Moloudizargari M, Abdollahi M, Asghari MH, Zimta AA, Neagoe IB & Nabavi SM. The emerging role of exosomes in multiple myeloma: An update. Blood Reviews 2019; 38(1): 100595.

40. Veirman K, Wang J, Xu S, Leleu X, Himpe E, Maes K, et al. Induction of miR-146a by multiple myeloma cells in mesenchymal stromal cells stimulates their pro-tumoral activity. Cancer Letters 2016; 377(1): 17-24.

41. Liu Z, Liu H, Li Y, Shao Q, Chen J, Song J, et al. Multiple myeloma-derived exosomes inhibit osteoblastic differentiation and improve IL-6 secretion of BMSCs from multiple myeloma. Journal of Investigative Medicine 2020; 68(1): 45-51.

42. Deng M, Yuan H, Liu S, Hu Z & Xiao H. Exosome-transmitted LINC00461 promotes multiple myeloma cell proliferation and suppresses apoptosis by modulating microRNA/BCL-2 expression. Cytotherapy 2019; 21(1): 96-106.

43. Faict S, Muller J, Veirman K, Bruyne E, Maes K, Vrancken L, et al. Exosomes play a role in multiple myeloma bone disease and tumor development by targeting osteoclasts and osteoblasts. Blood Cancer Journal 2018; 8(11): 1-12.

44. Urbanelli L, Buratta S, Sagini K, Ferrara G, Lanni M & Emiliani C. Exosome-based strategies for diagnosis and therapy. Recent Patents on CNS Drug Discovery 2015; 10(1): 10-27.

45. Batrakova EV & Kim MS. Development and regulation of exosome-based therapy products. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology 2016; 8(5): 744-57.

46. Yamashita T, Takahashi y & Takakura Y. Possibility of exosome-based therapeutics and challenges in production of exosomes eligible for therapeutic application. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2018; 41(6): 835-42.

47. Kolios G & Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respiration 2013; 85(1): 3-10.

48. Ding DC, Shyu WC & Lin SZ. Mesenchymal stem cells. Cell Transplant 2011; 20(1): 5-14.

49. Wu P, Zhang B, Shi H, Qian H & Xu W. MSC-exosome: A novel cell-free therapy for cutaneous regeneration. Cytotherapy 2018; 20(3): 291-301.

50. Juliusson G & Hough R. Leukemia. Progress in Tumor Research 2016; 43(1): 87-100.

51. Wortzel I, Dror S, Kenific CM & Lyden D. Exosome-mediated metastasis: Communication from a distance. Developmental Cell 2019; 49(3): 347-60.

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

Journal of Payavard Salamat
Vol. 15, No. 2, Jun & Jul 2021

The Role of Exosomes in Myeloid and Lymphoid Blood Malignancies: A Systematic Review Article

Asma Maleki[1] (B.S.), Zahra Kashani Khatib[2] (M.S.), Shaban Alizadeh[3] (Ph.D.), Amir Ali Hamidieh[4] (Ph.D.), Ali Akbar Pourfatollah[5*] (Ph.D.)

1 Master of Sciences Student in Laboratory Hematology and Blood Banking, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Ph.D. Candidate in Laboratory Hematology and Blood Banking, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

3 Professor, Department of Hematology, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Professor, Department of Pediatric Stem Cell Transplant, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 Professor, Department of Medical Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Abstract

Received: Feb 2021
Accepted: Apr 2021

Background and Aim: Blood malignancies, one of the most common cancers in the world, cause a large number of deaths each year. Many inherited and acquired factors are involved in the development of this disease. Exosomes are a very small model of cells that are secreted by most cells in the body under physiological and pathological conditions. On the other hand, they have found a special place in the treatment of these diseases because of their very small structure and biodegradability.

Materials and Methods: This study is a systematic review article. For this study, the electronic databases such as PubMed, Scopus and Web of Science were reviewed and 110 original and review articles were studied from 2000 to 2020. Exosome, blood malignancies and immunotherapy were used as keywords along with a number of other related terms such as tumor microenvironment, acute myeloid leukemia, acute lymphoid leukemia, chronic lymphoid leukemia and multiple myeloma (Exosome AND Leukemia, Leukemia AND Immunotherapy, Exosome AND Cancer, AML AND Exosome) to search in these databases. Finally, 51 sources that related to exosomes and myeloid and lymphoid blood malignancies were used.

Results: The genomic profile of malignant cells and tumor microenvironment changes in the conditions of the disease. The contents of exosomes released by leukemic cells, including anti-apoptotic proteins, various microRNAs, angiogenic agents, heat shock proteins and oncogenes involved in the development of inflammatory phenotype in the target cells, are known as factors involved in the pathogenesis of leukemia. A variety of therapeutic materials such as anti-inflammatory drugs, recombinant proteins, siRNA and the inhibitor of various microRNAs can also be packaged in the exosomes with several ways and used to treat leukemia.

Conclusion: Exosomes derived from malignant cells play the important role in the growth and proliferation, angiogenesis, metastasis, resistance to chemotherapeutic agent, and the escape of cancer cells from the immune system by the modification of tumor microenvironment. The role of exosomes in the creation and development of blood malignancies has been proven. Therefore, using of them will probably be very helpful and promising in the treatment of these disorders with various forms.

Keywords: Exosome, Leukemia, Immunotherapy

***Corresponding Author:**
Pourfatollah A A
Email:
pourfa@modares.ac.ir

[Downloaded from payavard.tums.ac.ir on 2024-07-11]

Copyright © 2021 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.