



مروری بر کاربردهای اگزوزوم در درمان سرطان

فاطمه براتی: دانشجوی دکتری نانو فناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
شیوا ولایتی: دانشجوی دکتری نانو فناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
معصومه زحمتکشان: استادیار، گروه نانو فناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)
zahmatkeshan.m@iums.ac.ir masoumeh.education@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

سرطان،
سیستم تحویل دارو،
اگزوزوم،
نانودارو

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۷/۱۸

سرطان یکی از کشنده‌ترین بیماری‌های دهه‌ی اخیر است که هر ساله باعث مرگ و میر میلیون‌ها نفر می‌شود. تاکنون روش‌های زیادی برای درمان و متوقف کردن آن پیشنهاد شده است اما به دلیل پیچیدگی انواع سرطان‌ها درمان‌های فعلی تنها با موفقیت نسبی همراه بوده‌اند. مقاومت این بیماری در برابر داروهای ضد سرطان فعلی، نیاز به ترکیبات دارویی جدید و سیستم تحویل دارویی را ایجاد کرده است. اگزوزوم‌ها حامل‌های نانومتری طبیعی هستند که به طور گسترده‌ای در مایعات بدن توزیع شده‌اند و در فرآیندهای بیماری‌های مختلف، از جمله تومورزایی دخیل هستند. اگزوزوم‌ها دارای مزایای متعددی از جمله اختصاصیت، بی‌خطری و پایداری هستند که سبب می‌شود تا آن‌ها به عنوان یک نانو ساختار قدرتمند برای ارائه داروهای ضد سرطان مورد استفاده قرار گیرند. اما این تنها کاربرد اگزوزوم در درمان سرطان نیست؛ یکی از فاکتورهای دخیل در رشد و پیشرفت تومور سرطانی، ناتوانی سیستم ایمنی بدن در شناخت این سلول‌هاست؛ سلول‌های تومور می‌توانند از دست سیستم ایمنی خود را پنهان کرده و از مرگ فرار کنند. از اگزوزوم‌ها می‌توان برای القای پاسخ ایمنی علیه سلول‌های سرطانی استفاده کرد و واکنش زیستی بر پایه‌ی اگزوزوم‌ها طراحی نمود تا امکان حذف تومور از بدن بیمار بدون استفاده از داروهای شیمیایی فراهم شود. با توجه به اثربخشی زیادی که این نانوحامل‌های زیستی در مطالعات مختلف نشان دادند، هر ساله مقالات بیشتری در مورد کاربرد آن‌ها در درمان سرطان به چاپ می‌رسند. این مقاله مروری بر نوآورانه‌ترین پژوهش‌های انجام شده و مطالعات بالینی در خصوص کاربرد اگزوزوم‌ها برای کنترل و درمان سرطان در ده سال اخیر است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Barati F, Velayati S, Zahmatkeshan M. A Review of Exosome Applications in Cancer Treatment. Razi J Med Sci. 2024(9 Oct);31.125.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

Review Article

A Review of Exosome Applications in Cancer Treatment

Fateme Barati: PhD Student of Medical Nanotechnology, Faculty of Modern Medical Technologies, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Shiva Velayati: PhD Student of Medical Nanotechnology, Faculty of Modern Medical Technologies, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Masoumeh Zahmatkeshan: Assistant Professor, Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Modern Medical Technologies and Cell and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding Author) Masoumeh Zahmatkeshan Email: masoumeh.education@gmail.com; zahmatkeshan.m@iums.ac.ir

Abstract

Cancer, standing as the predominant cause of global mortality, claims the lives of over 10 million individuals annually across more than 200 distinct cancer types (2). Despite the multitude of proposed treatments, the intricate nature of cancer has severely limited the effectiveness of current therapeutic methods. The formidable challenge arises from the inherent difficulty of our immune system to discern cancer cells from their healthy counterparts. Conventional treatments like radiation and chemotherapy, while targeting cancer cells, inevitably impact healthy cells, resulting in deleterious side effects. The systemic administration of chemotherapy, circulating throughout the body via the bloodstream, further compounds these issues, causing side effects and accumulation in non-target tissues. Additionally, the emergence of cancer resistance to existing drugs necessitates exploration into novel drug combinations and delivery systems (4).

Nanotechnology, with its unique attributes facilitating high efficiency in tumor targeting and drug preservation, emerges as a promising avenue to fortify cancer treatments, particularly through biological nanoparticles. Exosomes, small particles ranging from 30 to 100 nm enclosed in two lipid layers, serve as natural nanocarriers capable of protecting and transporting biologically active molecules, including proteins, lipids, and nucleic acids. Originating from endosomes, exosomes are released from parent cells following the fusion of multivesicular bodies (MVBs) with the plasma membrane. This intricate process results in the release of exosomes, a subset of extracellular vesicles (EVs), secreted by various cells. The advantages of exosomes over traditional liposomes lie in their higher binding and entry into tumor cells, approximately tenfold greater for exosomes of the same size (1). Moreover, nanometric exosomes exhibit increased permeability and durability, leading to their preferential accumulation in tumor tissues with abnormal blood vessels compared to normal tissues. Other notable characteristics of exosomes include biocompatibility, non-cytotoxicity, and the ability to control immunogenicity, rendering them powerful tools for the delivery of anti-cancer drugs. Exosomes play a pivotal role in cell-cell communication, participating in several physiological and pathological processes, showcasing their potential as innovative treatment strategies for various diseases (14).

In this review, we investigated several articles published in recent years, examining the utilization of exosomes in cancer treatment. The objective is to offer an overview of some of the most innovative studies conducted between 2014 and 2023, highlighting new methods leveraging the favorable features of exosomes in cancer treatment. Immunotherapy, a significant approach in cancer treatment, encounters challenges, primarily the evasion of cancer cells from the body's immune response and the suppression of immune responses by the tumor microenvironment. Addressing these challenges involves double immunotherapy treatments with drugs altering the tumor microenvironment, intensifying the immune system's response to cancer cells. Notably, the review emphasizes that this immune system response intensification or induction can be achieved through methods other than stimulating antigen supply, eliminating the need to load effective molecules inside exosomes. Over the past decade, exosomes have garnered significant interest in cancer treatment due to their unique biocompatibility, high stability, and increasing effectiveness as biological nanocarriers. The literature on exosomes' use in cancer treatment has grown substantially, reflecting their potential beyond drug delivery. Exosomes exhibit the capacity to modulate the immune system, enhancing its ability to recognize and combat cancer cells effectively (6-9). Furthermore, exosomes can contribute to the development of biological vaccines aimed at eliminating tumors without traditional drug interventions. Clinical trials involving various exosomes from human sources have demonstrated their inherent ability to cross the blood-brain barrier,

Keywords

Cancer,
Drug Delivery System,
Exosome,
Nanomedicine

Received: 08/06/2024

Published: 09/10/2024

rendering them effective in treating central nervous system diseases. Noteworthy is the use of dendritic cells (DCs) as a cell source for exosomes in inducing inflammatory responses in cancer patients (5,21,14).

Despite the promising clinical applications of exosomes, the path forward presents various questions and challenges. A key challenge revolves around the controversy surrounding exosomes, with some exhibiting beneficial effects, such as those released from B cells and dendritic cells. In contrast, exosomes secreted from tumor cells have been observed to enhance tumor invasion and angiogenesis while concurrently suppressing the immune response (2).

In conclusion, exosomes emerge as promising platforms for disease treatment in clinical trials, offering distinct advantages over common chemotherapy and radiotherapy treatments, particularly in targeting nanocarriers. This dynamic field is evolving rapidly, and the understanding of the underlying mechanisms governing the diverse roles of exosomes remains incomplete, necessitating further multidisciplinary research with these small vesicles. As this promising field continues to captivate the scientific community, it sets the stage for continued exploration and innovation in leveraging exosomes for the benefit of cancer patients worldwide. The potential of exosomes in cancer treatment is vast and warrants a deeper exploration of their mechanisms and applications. Researchers and clinicians alike are encouraged to delve into the intricacies of exosome-mediated therapies to unlock their full potential in revolutionizing cancer treatment paradigms. With advancements in our understanding of exosomes and their role in cancer therapy, there is an opportunity to reshape the landscape of cancer treatment, providing patients with more effective and targeted options. As we navigate this exciting frontier of medical science, collaboration and continued research will be key in realizing the full therapeutic potential of exosomes in the fight against cancer.

The landscape of cancer treatment is evolving, and exosomes offer a promising avenue for further exploration and innovation. As we transition from the era of conventional therapies to more targeted and personalized approaches, exosomes may play a pivotal role in shaping the future of cancer treatment. The ongoing research and clinical trials centered around exosomes underscore their potential to revolutionize how we perceive and manage cancer.

In the quest for more effective and less harmful cancer treatments, exosomes represent a beacon of hope. Their natural origin, biocompatibility, and ability to transport a diverse range of therapeutic payloads make them valuable assets in the fight against cancer. As we journey towards a future where cancer is more effectively controlled and treated, the role of exosomes will likely become increasingly prominent. While the journey is promising, it is not without challenges. The controversy surrounding the effects of exosomes, especially those originating from tumor cells, poses a critical question that demands careful consideration and further investigation. Understanding the nuances of exosome-mediated interactions within the complex tumor microenvironment is essential for refining their therapeutic applications.

In conclusion, exosomes offer a multifaceted approach to revolutionizing cancer treatment. From their role as efficient drug delivery vehicles to their involvement in modulating the immune system and potential use in developing biological vaccines, exosomes present a versatile toolkit for researchers and clinicians. The journey from bench to bedside involves addressing challenges, refining techniques, and unraveling the intricacies of exosome biology. As the scientific community continues to unravel the mysteries of these tiny vesicles, the potential for exosomes to significantly impact cancer treatment remains high. With collaborative efforts and a commitment to pushing the boundaries of knowledge, exosomes may well emerge as transformative agents in the global battle against cancer.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Barati F, Velayati S, Zahmatkeshan M. A Review of Exosome Applications in Cancer Treatment. Razi J Med Sci. 2024(9 Oct);31.125.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

سرطان، نمونه‌ای از عملکرد ژنتیکی تنظیم نشده، از تعامل پیچیده ژن‌ها و محصولات آن‌ها ناشی می‌شود. سرطان، بیماری تغییرات پاتوفیزیولوژیک در فرآیند ذاتی تقسیم سلولی است. از جمله عواملی که منجر به بدخیم شدن آن می‌شوند می‌توان به غیرحساس شدن به سیگنال‌های مهارکننده رشد، اجتناب از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، تهاجم بافتی و متاستاز اشاره کرد (۱). بر اساس اطلاعات پایگاه آنلاین GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) اخیراً بیش از ۱۹,۳ میلیون مورد سرطان جدید در سرتاسر جهان تشخیص داده شده و گزارش شده است که منجر به مرگ حدود ۱۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۰ شد. این روند جهانی در ایران نیز در نتیجه گذار اپیدمیولوژیک (یعنی پیری جمعیت و تغییر سبک زندگی) مشهود است (۲). میزان بروز سرطان در ایران از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۶ تقریباً دو برابر شده است که سرطان‌های پستان، پوست و کولورکتال شایع‌ترین آن‌ها هستند. درگیری ادامه دار با سرطان در سرتاسر جهان که سالانه باعث مرگ میلیون‌ها نفر می‌شود، نیاز و تقاضا برای توسعه داروهای قوی برای درمان سرطان‌های مختلف را ایجاد کرده است (۳).

اگرچه روش‌های درمانی مر سوم زیادی مانند جراحی، پرتودرمانی، شیمی درمانی، ژن درمانی برای متوقف کردن مسیر توسعه سرطان به کار گرفته شده است، اما این روش‌ها به اندازه کافی کارآمد نیستند. بیشتر آن‌ها منجر به اثرات جانبی و ناتوان کننده می‌شوند. مثلاً یک مسیر معمول در درمان سرطان شیمی درمانی است؛ استفاده از داروهایی که باعث مرگ سلول یا جلوگیری از تقسیم آن می‌شوند. شیمی درمانی یک روش سیستمیک است، یعنی داروی وارد شده به بدن توسط خون در کل بدن گردش می‌کند و می‌تواند سایر بافت‌ها و سلول‌ها را نیز درگیر بنماید. این باعث بروز عوارض جانبی شیمی درمانی و کاهش مقدار داروی رسیده به تومور می‌شود. فقدان یک سیستم تحویل مناسب به محل اولیه تومور که بتواند دارو را به مقدار کافی به آن برساند، استفاده پزشکی موثر از این داروهای شیمی درمانی را محدود کرده است. پیشرفت‌هایی که در درک ما از زیست‌شناسی مولکولی تومور انجام شده،

استراتژی‌های جایگزینی را برای پارادایم‌های درمانی دقیق، قوی و بالقوه‌ی کمتر سمی برای کنترل و حذف بیماری در سطح سلولی و مولکولی ارائه می‌کند (۴). مثلاً نقص سیستم ایمنی بدن می‌تواند منجر به رشد تومور و پیشرفت آن شود. بنابراین از جمله راه‌های مناسب برای کمک به سیستم ایمنی در مبارزه با گسترش بیماری، ایمونوتراپی سرطان است. ایمونوتراپی ایجاد پاسخ‌های ایمنی و تحریکات ضد توموری با آنتی ژن‌های خاص است تا در نهایت خود سیستم ایمنی بدن بتواند سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده و آن‌ها را از بین ببرد (۵). توجه به این نکته نیز ضروریست که حتی در صورت موفقیت درمان، امکان این که توده سرطانی مدتی بعد در همان مکان اولیه و یا در مکان‌های دیگری در بدن بروز کند و باعث شکل‌گیری و عود دوباره سرطان بشود و حتی مقاومت دارویی بعد از درمان‌های کلاسیک بروز کند وجود دارد. بنابراین نیاز فوری به مواد و روش‌های جدید دیده می‌شود تا پزشکان بتوانند این درمان‌های موثر را با اثربخشی بالا و سمیت پایین در مورد سرطان که در اولویت بیماری‌ها است، انجام دهند.

نانتو تکنولوژی با ویژگی‌های منحصر به فرد که باعث بهره‌وری بالای درمان با هدف‌گیری تومور و حفظ دارو می‌شود، راه حل‌های امیدوارکننده‌ای را برای تقویت درمان‌های سرطان ارائه می‌دهد؛ مخصوصاً نانو ذراتی که منشأ زیستی داشته باشند به دلیل زیست سازگاری و عدم حضور مواد شیمیایی برای استفاده‌های درون تنی مورد توجه قرار گرفته‌اند. یکی از انواع نانو ذرات طبیعی اگزوزوم‌ها هستند که به عنوان نانووزیکول برای انتقال ژن و دارودرمانی استفاده می‌شوند. اگزوزوم‌ها وزیکول‌های اندوزومی ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتری هستند، از سلول‌های زنده ترشح می‌شوند و خصوصیات مشابه زیست سازگاری، غیر سیتوتوکسیک بودن و کنترل ایمنی زایی دارند (۱). اگزوزوم‌ها دارای توانایی‌های منحصر به فرد در انتقال RNA و پروتئین‌ها هستند و در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی، چه مفید و چه بیماری‌زا، دخیلند. در ابتدا تصور می‌شد اگزوزوم‌ها به عنوان وسیله‌ای برای ریتیکولوسیت‌های بالغ برای خلاص شدن از شر پروتئین‌های اضافی هستند اکنون مطالعات نشان داده‌اند که آن‌ها علاوه بر از بین بردن

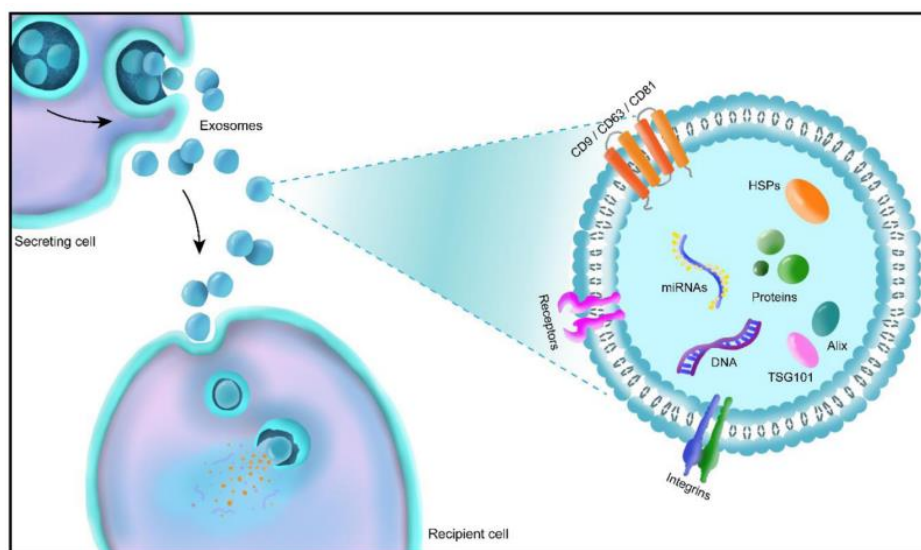
مطالعات اخیر مربوط به اگزوزوم در درمان سرطان است. بدیهی است این مقالات روش های جدیدی برای بهره بردن از ویژگی های مطلوب اگزوزوم در درمان سرطان به کار برده اند. لازم به ذکر است که اکثر مقالات از سال ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۳ استفاده شده است.

تاریخچه اگزوزوم

اولین بار اگزوزوم ها در اوایل دهه ۱۹۶۰ مشاهده شدند، در حالی که اطلاعات زیادی در مورد آنها وجود نداشت (۱۱). یافته های بیشتری در رابطه با اگزوزوم ها بعداً در دهه ۱۹۸۰ به دست آمد. در طی مطالعه بلوغ رتیکولوسیت گوسفند، مکانیسم تشکیل اگزوزوم آشکار شد (۱۲). این مطالعه نشان داد که وزیکول های کوچکی در داخل اندوزوم ها تشکیل شده و سپس در طول اگزوسیتوز به محیط خارج سلولی رها می شوند (شکل ۱) (۱۳). سال ها بعد، یک مطالعه پیشنهاد کرد که اگزوزوم ها حامل های کوچکی هستند که حاوی انواعی از RNA می باشند که باعث انتقال سیگنال بین سلول های مختلف می شوند (۱۴). از آن زمان به بعد، اگزوزوم ها به عنوان نانوحامل هایی محتمل برای رساندن مولکول ها به سلول ها مطالعه شدند.

پروتئین های غیر ضروری یا مولکول های ناخواسته سلول نقش های دیگری نیز دارند از جمله تبادل مواد بین سلول ها، ارتباطات بین سلولی، انتشار پاتوژن ها، تنظیم عملکردهای سیستم ایمنی (اعم از محرک و بازدارنده)، ارائه آنتی ژن و بسیاری دیگر. با مشاهده محتویات مختلف پروتئین در اگزوزوم ها، می توان درک کرد که چگونه اگزوزوم هایی که از انواع سلول های مختلف می آیند، می توانند عملکردهای متفاوتی داشته باشند و ثابت کرد که اگزوزوم ها مولکول های بسیار مفیدی در عملکردهای مختلف بیولوژیکی هستند (۶).

مطالعات زیادی به نقش اگزوزوم ها در سرطان پرداخته اند (۷-۱۰). این یافته ها نشان می دهند که اگزوزوم ها توسط سلول های سرطانی برای برقراری ارتباط با سایر سلول ها به کثرت منتشر می شوند و در مایعات بدن گردش می نمایند؛ اختصاصی بودن نشانگرهای سطحی اگزوزوم های با منشأ خاص و حضور آنها در مایعات بدن، باعث شده بتوان از این نانوزیکول ها به عنوان یک شاخص برای بررسی احتمال حضور سرطان و حتی بررسی مراحل تومور استفاده کرد. در چندین دهه اخیر برای درک رفتارهای اگزوزوم و بهبود توانایی آنها در تحویل دارو تحقیقات مختلفی در اهداف تشخیصی و درمانی صورت گرفته است. هدف از این بررسی، ارائه مروری از برخی نوآورانه ترین



شکل ۱- تصویر شماتیک از بیوزنر اگزوزوم (۱۳)

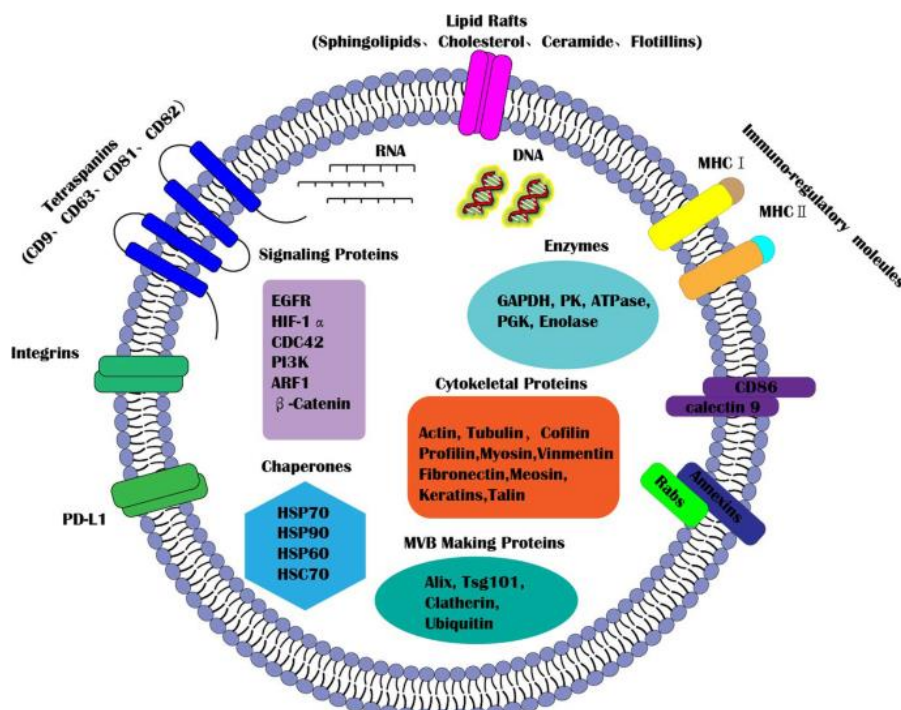
ترکیب آگزوزوم

آگزوزوم‌ها دارای دولایه لیپیدی معمولی هستند که مولکول‌های فعال زیستی از جمله پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک را محافظت و انتقال می‌دهند. آگزوزوم‌های سلول‌های مختلف پروتئین‌های مشترکی دارند که می‌توانند به عنوان نشانگرهای سطح سلولی استفاده شوند، مانند آنکسین‌ها (Annexin)، فلوئیلین‌ها (Flotillin)، کلاترین (Clathrin)، آلیکس (Alix)، TSG101 (Tumor susceptibility gene 101)، اینتگرین (Integrin) و تتراسپانین‌ها (CD63، CD81، CD9). با این حال، آگزوزوم‌هایی با منشا سلولی خاص نشانگرهای خاص منشا خود را دارند، مانند Major Histocompatibility (MHC-I/II) در سطح (Complex Programmed death-) PD-L1 سلول‌های دندریتیک، در سطح آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی، و آدیپونکتین (Adiponectin) بر روی سطح آگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های چربی. به طور کلی، پروتئین‌های موجود در آگزوزوم‌ها را می‌توان به پنج دسته تقسیم کرد، از جمله پروتئین‌های سیگنال

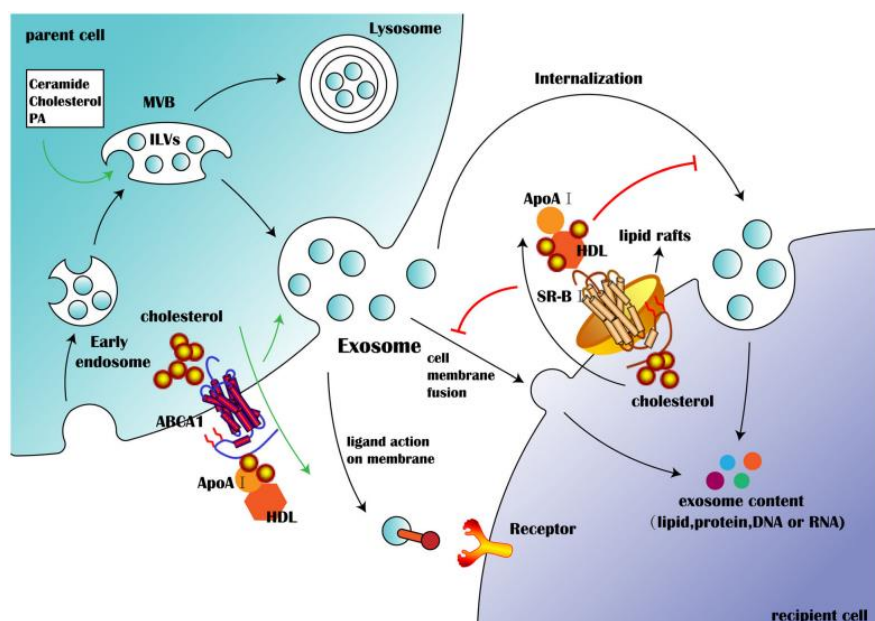
دهنده (EGFR) Estimated glomerular filtration rate (rate Hypoxia-inducible factor 1-) HIF-1 α ، (alpha PI3K، (Cell Division Cycle 42) CDC42، (Phosphoinositide 3-kinase) ARF1، (ribosylation factor 1 β -catenin)، آنزیم‌ها (GAPDH Glyceraldehyde 3-phosphate)، (dehydrogenase PK، (Pyruvate kinase)، (Phosphoglycerate kinase) PGK، پروتئین‌های اسکلت سلولی، اکتین، توبولین، کوفیلین، وینمنتین، فیبرونکتین، میوزین، کراتین، تالین، چاپرون‌ها (Chaperonin) HSP70 (Heat shock protein 70)، HSP90، HSP60، HSC70 و پروتئین‌های سازنده MVB (Multivesicular bodies) (Alix، Tsg101 (Tumor susceptibility gene 101)، کلاترین، یوبیکوئیتین). علاوه بر این، آگزوزوم‌ها همچنین حامل بسیاری از اسیدهای نوکلئیک از جمله RNA و DNA هستند (شکل ۲) (۲).

بیوژنز آگزوزوم

متابولیسم لیپید در بیوسنتز و آزادسازی آگزوزوم‌ها و



شکل ۲- نمایش کلی ساختار آگزوزوم (۲)



شکل ۳- متابولیسم لیپید در بیوسنتز و آزادسازی اگزوزومها و همچنین برهمکنش آن با سلولهای گیرنده (۲)

لانه گزینی اگزوزومها، موجب انتقال محموله به اهداف در فواصل دور دست می‌شود. از سویی دیگر چون اگزوزومها اندازه کوچک دارند به راحتی از مسیر مستقیم بینی به مغز از سد خونی مغزی عبور می‌کنند و چون منشا بیولوژیکی دارند جز نانو حامل های طبیعی هستند که این عوامل مانع فاگوسیتوز آنها و همین طور اتصال به غشاء سلولی و جلوگیری از جذب آنها توسط لیزوزومها می‌شود. واقعیت دیگر که موجب افزایش مزایای اگزوزومها می‌شود این است که اگزوزومها محصول طبیعی بدن هستند و در محیط فیزیولوژیک بدن تجزیه می‌شوند و دارای سمیت کمی هستند که منجر به کاهش پاسخهای ایمنی مضر و افزایش قابلیت سازگاری زیستی می‌شوند. اگزوزومها در جریان خون پایداری بالایی دارند که به آنها اجازه می‌دهد در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک فاصله‌های دور دست را در بدن طی کنند. علاوه بر این اگزوزومها دارای یک مرکز آب دوست هستند که به منظور بارگذاری داروهای آب دوست گزینه مناسبی می‌باشد (۱۵).

اگزوزومها برای هدف قرار دادن سرطان نسبت به لیپوزوم مزیت بالاتری دارند چرا که اتصال و ورود آنها

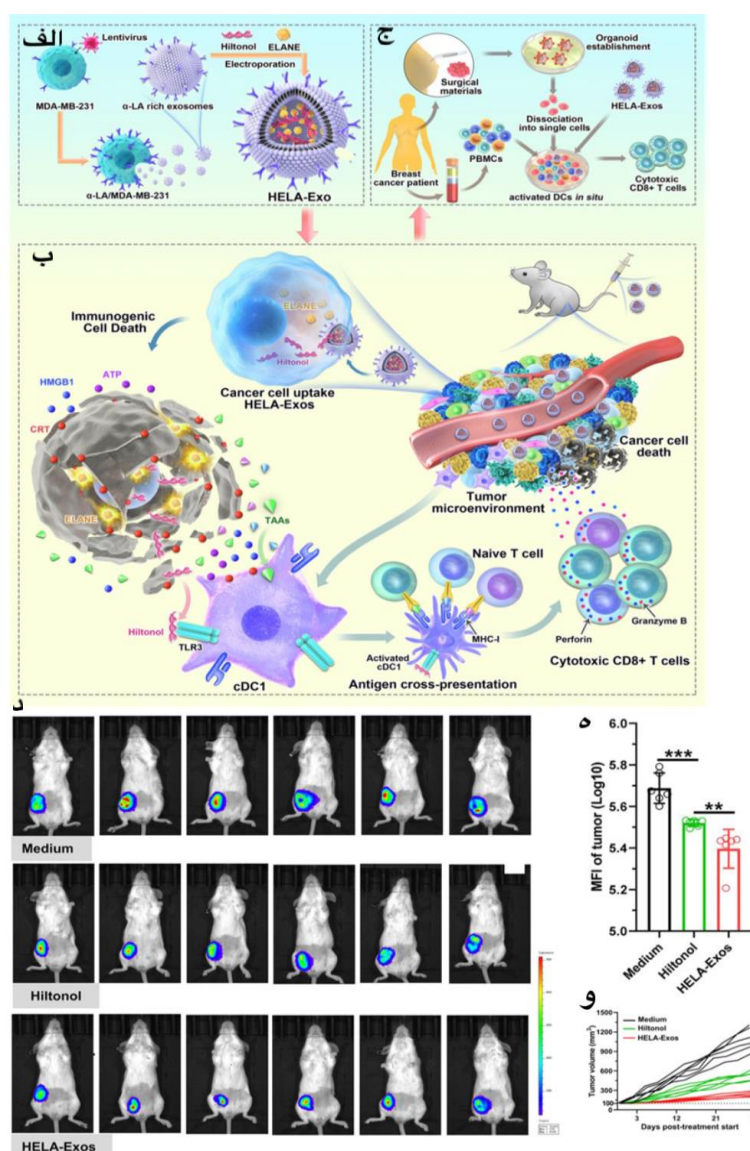
همچنین برهمکنش آن با سلولهای گیرنده نقش دارد. فرآیند تبدیل از اندوزومهای اولیه به MVB و سرآمید، کلسترول و PA (Phosphatidylcholine) القا می‌شود. سپس MVBs یا با لیزوزومها یا با غشای پلاسمایی ترکیب می‌شوند. ادغام MVBs با غشای پلاسمایی توسط جریان کلسترول با واسطه ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) از سلولهای والد ترویج می‌شود. اگزوزومهای آزاد شده محتویات خود را از طریق درونی سازی (Internalization)، ادغام با غشای سلولی یا برهمکنش با لیگاند روی غشاء به سلولهای گیرنده می‌رسانند. با این حال، جریان کلسترول با واسطه Scavenger receptor (SR-B1) باعث مهار جذب اگزوزوم توسط سلولهای گیرنده می‌شود که می‌تواند توسط جریان کلسترول SR-B1 مهار شود (۲) (شکل ۳).

درمان سرطان با اگزوزوم

اگزوزومها به عنوان نانو حامل در سیستمهای دارورسانی دارای ساختار پایدار هستند و به واسطه داشتن گیرندههای سطحی منجر به پاسخ اختصاصی بدن در برابر سلولهای تومور می‌شوند. همچنین ویژگی

برسند تا میزان تحویل و دریافت دارو را افزایش دهند. علاوه بر این، اگزوزوم‌ها می‌توانند با پروتئین‌ها، پپتیدها یا آنتی بادی‌های هدف‌گیرنده تومور برای سیستم‌های تحویل دارویی و نوکلئیک اسیدی دقیق، طراحی شوند. داشتن این ویژگی‌ها، اگزوزوم‌ها را به یکی از بهترین کاندیدها برای درمان سرطان تبدیل می‌کند (۱). نتایج مطالعات حاکی از این است که اگزوزوم‌ها هم در از بین بردن سلول‌های سرطانی هم در پیشرفت و

به درون سلول‌های تومور ۱۰ برابر بیشتر از لیپوزوم‌ها با اندازه مشابه است. علاوه بر این، اگزوزوم‌های نانومتریک با سود بردن از اثر نفوذپذیری و احتباس افزایش یافته (EPR) (The Enhanced Permeability and Retention) تمایل بیشتری به انباشته شدن در بافت‌های تومور نسبت به بافت‌های سالم را دارند، بنابراین اگزوزوم‌ها به خاطر سیستم لنفاوی ناقص در بافت توموری به راحتی می‌توانند به تومورهای بدخیم



شکل ۴- مکانیسم و نتیجه مطالعات in vivo انجام شده توسط هوآنگ و همکاران (۱۶). الف) فرآیند مهندسی اگزوزوم و بارگذاری هیلتونول و ELANE. ب) مکانیسم عملکرد اگزوزوم مهندسی شده در سطح سلولی. ج) مکانیسم بلوغ سلول‌های کشنده T خود شخص توسط اگزوزوم‌های مهندسی شده. د و ه) بررسی IVIS Spectrum نشان داد که حجم تومور پس از تیمار با HELA-Exo کاهش بیشتری نسبت به تیمار با هیلتونول داشته است. و) اندازه‌گیری روزانه حجم تومور نشان داد تیمار با HELA-Exo سرعت پیشرفت توده را بیشتر از هیلتونول به تنهایی کاهش داده است.

گسترش سلول‌های توموری موثر هستند. این تناقض در عملکرد اگزوزوم‌ها ناشی از منشأ پیدایش آن‌ها از سلول‌های متفاوت است. اگزوزوم‌هایی که از سلول‌های B و سلول‌های دندریتی آزاد می‌شوند، اثرات قوی ضد توموری و تحریک کننده ایمنی دارند. همچنین این اگزوزوم‌ها پروتئین‌های تحریک کننده‌ای را فراهم می‌کنند که برای فعال کردن سلول‌های T، توسط سلول‌های B استفاده می‌شود. از سوی دیگر، مشاهده شده است که اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های تومور، تهاجم و رگ‌زایی تومور را افزایش می‌دهند و در عین حال پاسخ ایمنی را سرکوب می‌کنند. اگزوزوم‌های مشتق از تومور سرطان پستان (شکل ۴) و پروستاتوم‌ها (وزیکول‌های اگزوزوم‌مانندی که توسط پروستات مبتلا به سرطان آزاد می‌شوند) همچنین می‌توانند رگ‌زایی را در افراد مبتلا به سرطان افزایش دهند، در حالی که پروستاتوم‌ها در یک فرد سالم رگ‌زایی را مهار می‌کنند، تحرک اسپرم را افزایش می‌دهند، و واکنش آگزوزوم را به تاخیر می‌اندازند و تثبیت می‌کنند؛ یعنی آن‌ها به عنوان سرکوب کننده سیستم ایمنی در محیط محلی خود عمل می‌کنند. این تنها اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی نیستند که دارای ویژگی‌های فراگیر هستند، بلکه اگزوزوم‌های ترشح شده توسط پلاکت‌ها نشان داده‌اند که باعث رشد تومور و متاستاز سلول‌های سرطانی ریه می‌شوند (۶). با این حال ویژگی هدف‌گیری اگزوزوم‌ها برای بافت‌های سرطانی و برهمکنش آن‌ها با سلول‌های سیستم ایمنی، فرصتی را برای طراحی نانوحامل‌هایی فراهم آورده که پاسخ سیستم ایمنی به سلول‌های توموری را تشدید می‌کنند. همچنین این ویژگی برای رساندن مولکول‌های کشنده سلولی و انواع داروها به طور هدفمند به سلول‌های توموری مفید است. در ادامه به توضیح چندین مطالعه پرداخته می‌شود که با بکارگیری از اگزوزوم‌ها موفق به سرکوب سلول‌های سرطانی شده‌اند.

یکی از وظایف اگزوزوم‌ها در بدن تحریک بلوغ و تمایز سلول‌های دندریتی برای القای پاسخ ایمنی سلولی است. سلول‌های دندریتی نوعی از سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن هستند که در مواجهه با نشانگرهایی

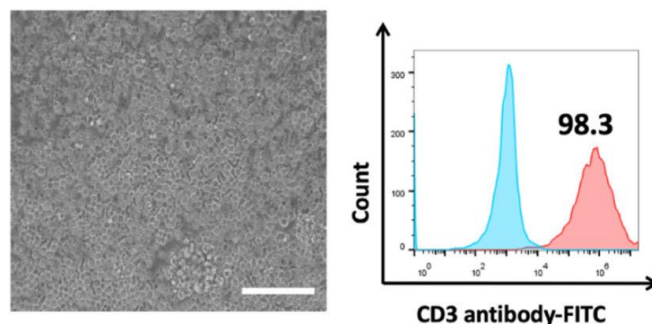
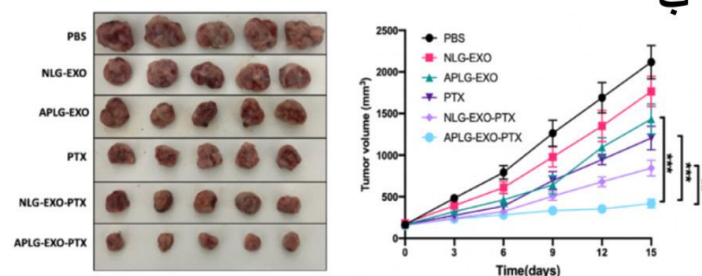
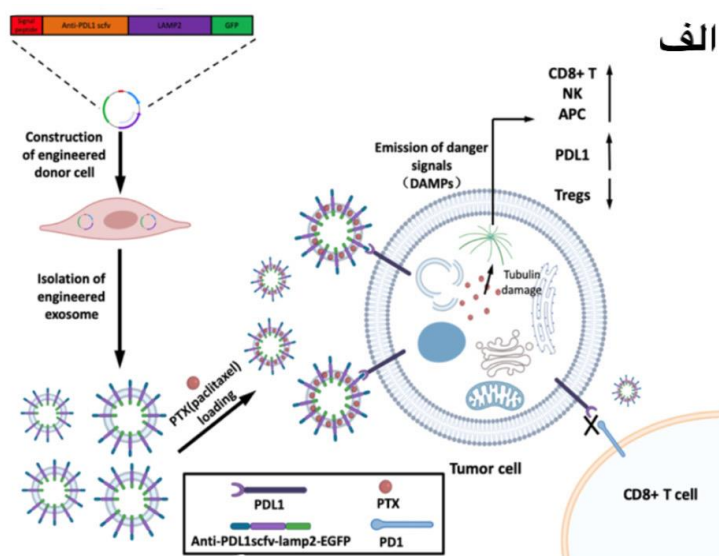
ویژه بلوغ و تمایز پیدا می‌کنند و آنتی‌ژن‌هایی را بر سطح خود عرضه می‌کنند که این آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های سیستم ایمنی به ویژه سلول‌های T شناخته می‌شوند و باعث اختلالی شدن آن‌ها می‌گردند؛ در نتیجه سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های عرضه شده حساس می‌شوند و سلول‌های حاوی آن‌ها را از بین می‌برند. یکی از این واسطه‌ها که باعث القای عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتی می‌شود، اگزوزوم است. به دلیل نقش قابل توجه و کارایی بالای اگزوزوم‌ها در مسیر القای پاسخ ایمنی، مطالعاتی در چندین سال اخیر برای مهندسی پاسخ ایمنی توسط آن‌ها انجام شده که پایه‌ای برای طراحی واکسن‌های زیستی و شخصی علیه سلول‌های سرطانی می‌باشند. هوآنگ و همکاران (۱۶) اگزوزوم‌های ویژه‌ای را به کمک مهندسی ژنتیک و مهندسی سلولی طراحی کردند تا نوع خاصی از تومور پستانی را با پاسخ ایمنی تشدید شده خود بدن سرکوب کنند. آن‌ها با استفاده از مهندسی ژنتیک باعث افزایش فعالیت ژن مسئول ظهور پروتئین آلفا-لاکتالبومین در سلول‌های MDA-MB-231 شدند. از آنجایی که پروتئین آلفا لاکتالبومین غشای اگزوزوم‌های منتشر شده از هر سلول، همانند غشای خود سلول است اگزوزوم‌های نشأت گرفته از این سلول‌های مهندسی شده نیز غنی از پروتئین آلفا لاکتالبومین هستند. گیرنده پروتئین آلفا لاکتالبومین که به اختصار HER 2 نامیده می‌شود، در بافت غدد شیری پستان حضور دارد و در برخی سرطان‌های پستان بیان آن افزایش می‌یابد. حضور افزایش یافته این گیرنده بر غشای سلول‌های سرطانی و همچنین غنی بودن سطح اگزوزوم‌های مهندسی شده از آلفا لاکتالبومین باعث افزایش جذب آن‌ها توسط سلول‌های سرطانی می‌شود.

این گروه پس از استخراج اگزوزوم‌ها از محیط کشت سلول‌های MDA-MB-231، با استفاده از الکتروپوریشن الاستاز نوتروفیل انسانی (ELANE) و یک آنتاگونیست گیرنده TLR3 (Toll-like receptor 3) به نام هیلتونول (Hiltonol) را درون اگزوزوم‌ها بارگذاری کردند. الاستاز آنزیمی است که باعث القای مرگ سلولی می‌شود و هیلتونول با تحریک گیرنده TLR3 در القای پاسخ

ایمونی سلولی نقش ایفا می‌کند. اگزوزوم‌های تزریق شده به موش با جریان خون به محل تومور منتقل می‌شوند و توسط سلول‌های تومور جذب می‌گردند. با ورود محتویات اگزوزوم به سلول، ELANE باعث القای مرگ سلولی می‌شود و محتویات سلول به همراه هیلتونول به مایع بین سلولی آزاد می‌گردند. پروتئین‌هایی حاوی taa ها (Total amino acid content)، CRT (Calreticulin) و خود هیلتونول که در مایع بین سلولی آزاد می‌شوند، در دسترس سلول‌های دندریتیک قرار می‌گیرند که یا از طریق تحریک گیرنده‌های سطحی مانند TLR3 و یا بخاطر جذب توسط سلول‌های دندریتیک باعث ظهور آنتی‌ژن‌های MHC کلاس یک می‌گردند. این آنتی‌ژن‌ها باعث بلوغ سلول‌های کشنده T می‌شوند که به سایر سلول‌های سرطانی حمله کرده و مجدداً فاکتورهای مرگ سلولی را در مایع بین سلولی آزاد می‌نمایند. با چنین فرآیندی می‌توان واکسن‌های فردی با استفاده از سلول‌های توموری خود فرد ساخت که توانایی القای پاسخ ایمنی پر قدرت‌تری نسبت به سیستم ایمنی عادی بدن دارد. مطالعات تصویربرداری IVIS Spectrum (In Vivo Imaging System) نشان داد که استفاده از هیلتونول و ELANE به همراه اگزوزوم در فرآیند تیمار در مقابل هیلتونول به تنهایی باعث کاهش رشد تومور در موش شده است (شکل ۵).

یکی از چالش‌های مهم دیگر در درمان سرطان توسط ایمونوتراپی، فرار سلول‌های سرطانی از پاسخ ایمنی بدن است. پروتئین PD-1 (Programed cell death 1) در سطح سلول‌های T قرار دارد و با تنظیم کاهشی پاسخ التهابی، از حمله سیستم ایمنی علیه سلول‌های خودی که گیرنده PD-1 (PD-L1) دارند، جلوگیری می‌کند. سلول‌های سرطانی با بیان این لیگاند، خود را به عنوان سلول خودی عادی به سلول‌های T شناسانده و از حمله سیستم ایمنی فرار می‌کنند. استفاده از مهارکننده‌های PD-L1 توانسته پاسخ سلول‌های T به سلول‌های سرطانی را مجدداً فعال کند، و سه آنتی‌بادی توسط FDA (Food and Drug Administration) برای درمان تایید شده‌اند. با این حال بسیاری از بیماران به این درمان جواب نمی‌دهند، چرا که تومور می‌تواند توسط

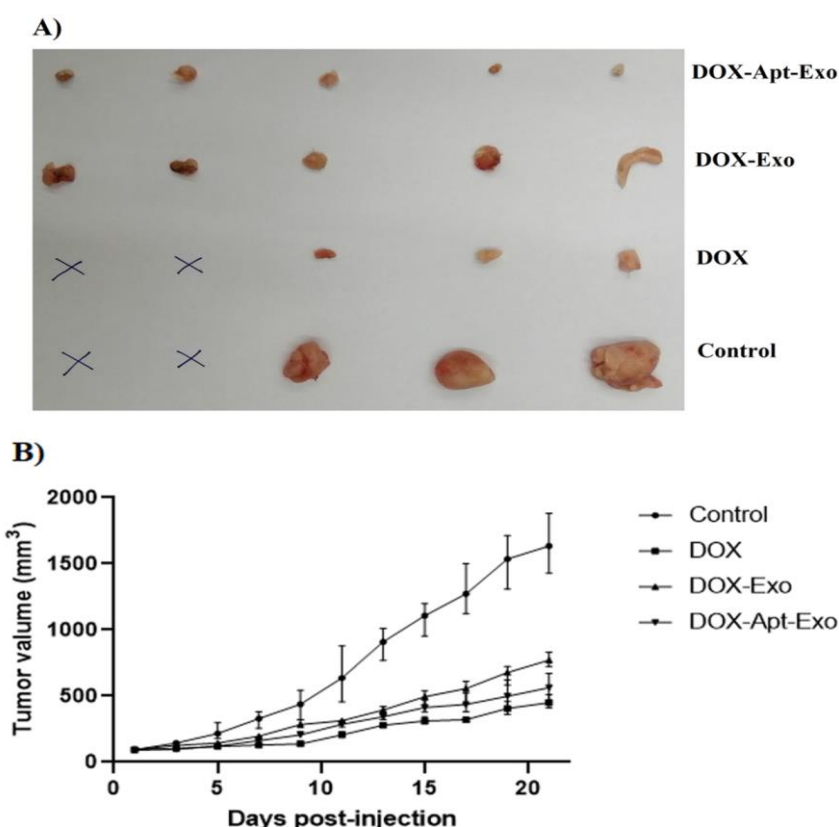
ریزمحیط خود پاسخ‌های ایمنی را سرکوب کند. سی و دیگران (۱۷) عنوان کردند که نوعی در مان دو گانه ایمونوتراپی به همراه دارویی که ریزمحیط تومور را تغییر دهد، می‌تواند برای درمان سرطان مفید باشد. آن‌ها پاکلیتاکسل را برای طراحی چنین سیستمی انتخاب کردند زیرا علاوه بر خاصیت کشندگی سلولی، این دارو خاصیت تنظیم کننده سیستم ایمنی هم دارد که باعث تشدید پاسخ ایمنی به سلول‌های سرطانی و افزایش حساسیت این سلول‌ها به مهارکننده‌های PD-L1 می‌شود. برای رساندن داروی پاکلیتاکسل به همراه یک مهارکننده PD-L1 که به اختصار scFv (Single-chain variable fragment) نامگذاری شد، این گروه از اگزوزوم‌های مهندسی شده استفاده کردند. برای طراحی این اگزوزوم‌ها، با استفاده از مهندسی ژنتیک ژن scFv به انتهای N ژن پروتئین غشایی لیزوزومی ۲ (LAMP2) متصل شد تا با بیان این پروتئین و جایگذاری آن در غشای سلول، scFv هم در سطح خارجی غشا قرار بگیرد؛ همچنین برای مقایسه همین مهندسی را برای پروتئین دیگری با آمینواسیدهای مشابه و ترتیب متفاوت انجام دادند که NLG نامیده شد. اگزوزوم‌های منتشر شده از این سلول‌های مهندسی شده همانند سلول مادر خود پروتئین‌های نو ترکیب را در غشای خود داشتند. سپس با انکوباسیون پاکلیتاکسل در اگزوزوم‌ها بارگذاری شد که درون غشای این نانوزیکول قرار گرفت. این اگزوزوم‌ها APLG-EXO-PTX نامیده شدند. با حضور اگزوزوم‌ها در محل تومور، مهارکننده scFv با PD-L1 برهمکنش داد و جلوی برهمکنش آن با PD-1 سطح سلول‌های T را گرفت. این باعث جلوگیری از سیستم فرار سلول سرطانی از واکنش سیستم ایمنی شد و سلول‌های T به تومور حمله کردند. از طرفی برهمکنش اگزوزوم با PD-L1 باعث در هم ریختن غشای اگزوزوم با غشای سلول شده، پاکلیتاکسل درون سلول آزاد شد که با ورود آن جلوی رشد سلول سرطانی گرفته شد. فعالیت ضد توموری این ترکیب موفقیت‌آمیز و شدیدتر از پاکلیتاکسل به تنهایی بود. همچنین نشان داده شد که این ترکیب توانسته با موفقیت سیستم ایمنی را نسبت به سلول‌های سرطانی



شکل ۵- الف) فرآیند تهیه اگزوزومها و مکانیسم عملکرد آنها در سطح سلولی. **ب)** مقایسه حجم تومورهای زئونگرافت تیمار شده و **ج)** نتایج تصویربرداری و فلو سایتمتری سلولهای T پس از تیمار با APLG-EXO-PTX.

شدند (۱۸). با اینکه در بسیاری از مطالعات سطح اگزوزومها برای هدفگیری بهتر و کارایی بهتر در رساندن دارو مهندسی می شود، اما برای افزایش بهره‌وری درمان دارویی توسط اگزوزومها لزوماً نیاز به مهندسی اگزوزوم نیست. مثلاً در یک مطالعه برای سرکوب سلولهای سرطانی پستان لاپاتینیب (Lapatinib) در اگزوزومهایی

تحریک نماید (شکل ۶). از داروهای دیگری که در اگزوزوم بارگذاری شدند و با موفقیت بهره‌وری درمان را بالا بردند می‌توان به دوکسوروبیسین برای درمان سرطان کولورکتال اشاره کرد؛ در این مطالعه اگزوزومها با آپتامری علیه نوکلئولین (Nucleolin) به عنوان هدف گیرنده مهندسی



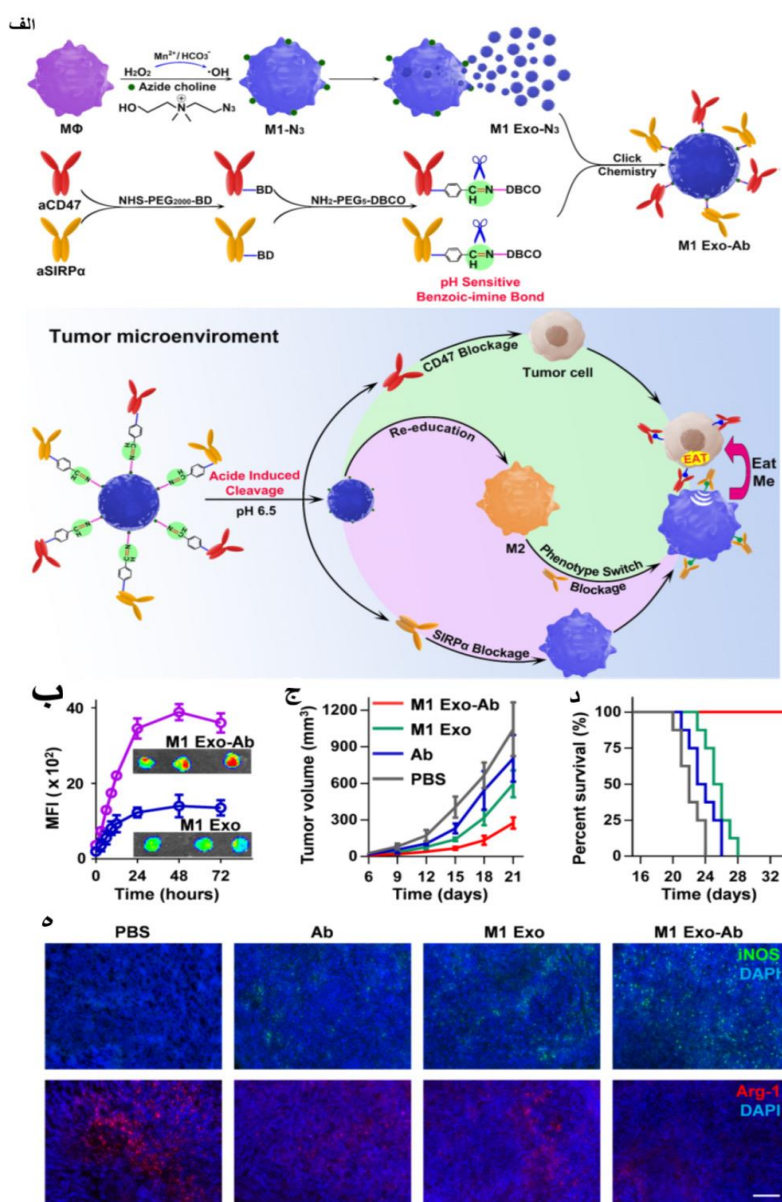
شکل ۶- کاهش سرعت رشد تومورهای درون تنی پس از تیمار با DOX-Exo-Apt (الف) تصویر تومورها و (ب) نمودار حجم تومور بر زمان پس از تزریق (۲۰).

که از سلول‌های بافت پستان کشت شده جدا شده بودند، بارگذاری شد (۱۹). حتی بدون مهندسی این اگزوزوم‌ها نیز این روش نتایج بهتری در سرکوب سلول‌های توموری نسبت به استفاده از دارو به تنهایی نشان داد.

اگزوزوم‌ها می‌توانند به غیر از داروهای شیمیایی و پروتئینی، عوامل ضد سرطانی دیگری را نیز منتقل کنند. یکی از مولکول‌هایی که می‌تواند به عنوان یک ترکیب سیگنال‌دهنده عمل کند و باعث القای فعالیت‌های مختلفی در سلول شود، RNA است. انواعی از miRNAها به عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده در بدن فعالیت می‌کنند و به خصوص در پیشرفت یا سرکوب سرطان نقش دارند. عملکرد این RNAها برای سرکوب سرطان متفاوت است، اما بسیاری از آنها روی بیان ژن‌هایی که برای عملکرد سلول حیاتی هستند تاثیر می‌گذارند. حسینی و دیگران (۲۰) اگزوزوم‌هایی

که از سلول‌های رده CT-26 گرفته شده بودند با miRNA-34a، که خاصیت سرکوب تومور دارد، بارگذاری کردند و علیه سلول‌های سرطان کلورکتال در موش بکار بردند. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده‌ی سرکوب موفقیت‌آمیز پیشرفت تومور بود (شکل ۷).

تشدید پاسخ سیستم ایمنی به سلول‌های سرطانی یا القای آن می‌تواند از مسیرهایی غیر از تحریک عرضه آنتی‌ژن هم صورت بگیرد، و لزوماً نیاز به بارگذاری مولکول‌های موثر در داخل اگزوزوم‌ها نیست. نای و همکاران (۲۱) بدون بارگذاری اگزوزوم‌ها و با استفاده از مهندسی سلولی و شیمی ریزمحیط سلول‌های توموری، اگزوزوم‌هایی را بدست آوردند که توانایی تشدید پاسخ ماکروفاژی به سلول‌های تومور را داشتند. آنها ابتدا با استفاده از Mn^{2+} ماکروفاژها را به ماکروفاژهای M1 ضدتوموری تبدیل کردند. در همین مرحله سطح این سلول‌های ماکروفاژی با استفاده از گروه‌های آزید از



شکل ۷- مکانیسم و نتایج ضدتوموری نانوترکیب طراحی شده توسط نای و همکاران (۲۱). الف) توضیح فرآیند ضدتوموری نانوترکیب، ب) تصویربرداری فلورسانس از بافت تومور پس از گذشت زمان‌های مختلف از تزریق نانوترکیب در مقایسه با اگزوزوم به تنهایی، ج و د) سرعت رشد تومور و درصد بقای آن در طی زمان‌های مختلف پس از تزریق نانوترکیب و سایر ترکیبات و ه) تصاویر رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس از بافت تومور بیمار شده با ترکیب‌های مختلف.

طریق سنتز زیستی و استفاده متابولیکی از فسفولیپیدها اصلاح شد. اگزوزوم‌هایی که از چنین ماکروفاژهایی نشأت می‌گیرند خود حاوی گروه‌های آزید سطحی هستند که به آن‌ها امکان اتصال به آنتی‌بادی‌هایی که با دی‌بنزوسیکلوتین‌ها (DBCO) اصلاح شده‌اند را می‌دهد. دو آنتی‌بادی اصلاح شده در این مطالعه anti-CD47 و پروتئین تنظیم سیگنال آلفا (anti-SIRPα) (Anti-) بودند که با یک باند بنزو-ایمینی حساس به pH به DBCO متصل گشته بودند. اگزوزوم‌های اصلاح سطحی شده پس از منتشر شدن از ماکروفاژها به آنتی‌بادی‌های متصل به DBCO وصل شدند. CD47 در سلول‌های توموری بیان افزایش یافته دارد و این باعث تجمع قابل توجه اگزوزوم‌های اصلاح شده در بافت توموری گشت. ریزمحیط سلول‌ها

اصلاح شد. اگزوزوم‌هایی که از چنین ماکروفاژهایی نشأت می‌گیرند خود حاوی گروه‌های آزید سطحی هستند که به آن‌ها امکان اتصال به آنتی‌بادی‌هایی که با دی‌بنزوسیکلوتین‌ها (DBCO) اصلاح شده‌اند را می‌دهد. دو آنتی‌بادی اصلاح شده در این مطالعه anti-CD47 و پروتئین تنظیم سیگنال آلفا (anti-SIRPα) (Anti-) بودند که با یک باند بنزو-ایمینی حساس به pH به DBCO متصل گشته بودند. اگزوزوم‌های اصلاح سطحی شده پس از منتشر شدن از ماکروفاژها به آنتی‌بادی‌های متصل به DBCO وصل شدند. CD47 در سلول‌های توموری بیان افزایش یافته دارد و این باعث تجمع قابل توجه اگزوزوم‌های اصلاح شده در بافت توموری گشت. ریزمحیط سلول‌ها

دارورسانی موجب افزایش ورود دارو با غلظت مؤثر به درون سلول‌های توموری گردید و به دنبال آن آپوپتوز در این سلول‌ها افزایش یافت. بنابراین به نظر می‌رسد اگزوزوم‌ها می‌توانند حامل بسیار مناسبی برای انتقال داروهای از قبیل مولکول‌های کوچک، ماکرو مولکول‌های زیستی، عوامل شیمی درمانی به منظور درمان بیماری‌ها و تومورهای مغزی قلمداد گردند (۱۵).

درمان‌های سرطان مبتنی بر اگزوزوم در کارآزمایی بالینی

با دانش رو به رشد عملکرد اگزوزوم‌ها و عملکرد درونی پاسخ ایمنی، درمان‌های ایمنی درمانی به طور مداوم در حال بررسی و توسعه هستند. واکسن‌ها بر اساس واکنش سلول‌های دندریتیک ارائه‌دهنده آنتی‌ژن ساخته می‌شوند که توانایی فعال کردن سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ T (سلول‌های کشنده طبیعی، NK) را دارند. در یک کارآزمایی بالینی فاز I، اگزوزوم‌های سلول دندریتیک توانایی فعال سازی تکثیر و فعال سازی سلول‌های NK را نشان دادند که با افزایش تعداد سلول‌های NK در گردش بیماران نشان داده شد. با مشاهده چنین نقشی از اگزوزوم‌ها، می‌توان در آینده نزدیک واکسن ضد سرطان بدون سلول در دسترس همگان قرار گیرد (۶). اثرات ضد توموری کورکومین در مطالعات برون تنی نشان داده شده است اما حلالیت ضعیف آن مانع و محدودیت بزرگی برای اثرات بالینی مناسب می‌باشد. پس از انکپسولاسیون (Encapsulation) کورکومین درون اگزوزوم‌ها، دسترسی زیستی دارو (bioavailability) افزایش یافت و در ادامه، اثرات ضد توموری آن نیز بهبود یافتند. کارآزمایی بالینی فاز I برای سنجش فارماکوسینتیک و فارماکودینامیک اگزوزوم‌های بارگذاری شده با کورکومین به شماره NCT01294072 در درمان سرطان روده در حال انجام است (۲۲).

نتیجه‌گیری

اگزوزوم‌ها نانوحامل‌هایی طبیعی هستند که قدرت آن‌ها در حمل و رساندن دارو و ترکیبات دارویی در

در بافت توموری از بافت عادی مقداری اسیدی‌تر است و این باعث شکستن باند بنزو-ایمینی بین آنتی‌بادی‌ها و DBCO شد، و بدین طریق در محیط اسیدی تومور آنتی‌بادی‌ها از اگزوزوم جدا شدند. آنتی‌بادی‌های جدا شده در فرآیند ضدسرطانی نقش ایفا کردند، بدین طریق که anti-SIRPα با اتصال به گیرنده SIRPα بر روی ماکروفاژها و anti-CD47 با اتصال به گیرنده CD47 بر روی تومور باعث غیرفعال شدن سیگنال فرار سلول توموری از خورده شدن توسط ماکروفاژها شدند و این مسئله فاگوسیتوز سلول‌های تومور توسط ماکروفاژها را افزایش داد. خود اگزوزوم‌هایی که از ماکروفاژهای M1 گرفته شده بودند باعث تبدیل ماکروفاژهای M2 به نوع M1 شدند که بدین شکل فاگوسیتوز سلول‌های توموری افزایش یافت و در مجموع این فرآیند باعث سرکوب پیشرفت تومور و کاهش سلول‌های سرطانی در بدن موش شد.

kim و همکاران، داروی پاکلی تاکسول را درون اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های ماکروفاژ بارگذاری نمودند تا برای درمان سرطان‌های مقاوم به درمان‌های دارویی متعدد (drug Multiple MDR= resistance) مورد استفاده قرار دهند. این نانو ذرات دارویی ۵۰ برابر بیشتر از داروی آزاد، قدرت از بین بردن سلول‌های سرطانی دارای MDR را از خود نشان دادند. علاوه بر این، پس از تزریق به صورت داخل بینی (Intranasal) در مدل موشی متاستازهای ریوی و پس از بررسی جاگیری اگزوزوم‌های بارگذاری شده با داروی دوکسوروبیسین توسط میکروسکوپ کانفوکال مشخص گردید که اگزوزوم‌های حاوی داروی دوکسوروبیسین در نزدیکی سلول‌های سرطانی جاگیری کرده‌اند. تا به امروز، چندین پژوهش در زمینه درمان سرطان‌های بافت مغزی با اگزوزوم‌تراپی انجام شده است که در مجموع، تمامی این تحقیقات نشان داده اگزوزوم‌ها قابلیت ذاتی برای عبور از سد خونی مغزی دارند. تقدیری و همکاران در مطالعه خود از اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی آندومتر برای انتقال داروی آتورواستاتین در کشت سه بعدی رده سلول توموری گلیوبلاستوما انسانی U87 استفاده کردند. این روش

References

1. Yousef amoli Sh, Yousefian molla R, Deylami T, Deylami M, Shahab Movahed Z, Ghiyasi M. [Development of exosome based drug delivery system for cancer treatment: a comprehensive review]. J Appl Biol. 1397;8(30):57-71.(Persian)
2. Wang W, Zhu N, Yan T, Shi YN, Chen J, Zhang CJ, et al. The crosstalk: Exosomes and lipid metabolism. Cell Commun Signal. 2020;18(1):1-12.
3. Chhikara BS, Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. Chem Biol Lett. 2023;10(1):451.
4. Swaminathan G, Shigna A, Kumar A, Byroju VV, Durgempudi VR, Dinesh Kumar L. RNA interference and nanotechnology: A promising alliance for next generation cancer therapeutics. Front nanotechnol. 2021;3:694838.
5. Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M. Cancer immunotherapy. Crit Rev Clin Lab Sci. 2009;46(4):167-89.
6. Beach A, Zhang HG, Ratajczak MZ, Kakar SS. Exosomes: an overview of biogenesis, composition and role in ovarian cancer. J Ovarian Res. 2014;7:1-11.
7. Xu M, Yang Q, Sun X, Wang Y. Recent advancements in the loading and modification of therapeutic exosomes. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8:586130.
8. Kosaka N, Yoshioka Y, Tominaga N, Hagiwara K, Katsuda T, Ochiya T. Dark side of the exosome: the role of the exosome in cancer metastasis and targeting the exosome as a strategy for cancer therapy. Future Oncol. 2014;10(4):671-81.
9. Li MY, Liu LZ, Dong M. Progress on pivotal role and application of exosome in lung cancer carcinogenesis, diagnosis, therapy and prognosis. Mol Cancer. 2021;20:1-22.
10. Zhang C, Ji Q, Yang Y, Li Q, Wang Z. Exosome: Function and role in cancer metastasis and drug resistance. TCRT. 2018;17:1533033818763450.
11. Bonucci E. Fine structure of early cartilage calcification. J Ultrastruct Res. 1967;20(1-2):33-50.
12. Pan BT, Teng K, Wu C, Adam M, Johnstone RM. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. JCB. 1985;101(3):942-8.
13. Yang GH, Lee YB, Kang D, Choi E, Nam Y, Lee KH, et al. Overcome the barriers of the skin: exosome therapy. Biomater Res. 2021;25(1):22.
14. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol. 2007;9(6):654-9.
15. Taghdiri Nooshabadi V, Arab S, Taghdiri

مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. نه تنها این نانوکپسولها حاملینی پایدار محسوب می شوند، بلکه به دلیل حضور پروتئینهای مختلف بر سطحشان و نقش ذاتی که در انتقال پیام در پاسخ ایمنی دارند توجه محققان را برای طراحی واکسنهای فردی جلب کرده اند و در این زمینه نیز نتایج موفقیت آمیزی بدست آمده است. تفاوت بالایی که رسانش داروها توسط اگزوزوم با تیمار سرطان با دارو به تنهایی دارد به حدیست که نمی توان آینده داروهای هدفمند شده با نانوحامل های اگزوزومی را نادیده گرفت؛ بهره وری بالایی که آن ها برای رساندن دارو به سلول های سرطانی نشان می دهند باعث کاهش دوز موثر دارو و جلوگیری از آلودگی و تحت تاثیر قرار گرفتن سلول های عادی بدن می شود که دو مشکل اساسی در شیمی درمانی محسوب می شوند. همچنین درمان های غیر شیمیایی و طراحی واکسن های فردی برای قدرتمند کردن سیستم ایمنی به نحوی که خود بتواند با تومور مبارزه و آن را سرکوب نماید، توسط اگزوزوم ها ممکن شده است. در کنار این ها، مهندسی سلولی و ژنتیک اگزوزوم ها جهت طراحی سیستم های درمانی، آن ها را به ابزاری قدرتمند و قابل انطباق تبدیل می کند.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی و اخذ تأییدیه کد اخلاق برای نوشتن این مقاله ی مروری کاربرد ندارد؛ زیرا هیچ داده ای در طول مطالعه فعلی تولید یا تجزیه و تحلیل نشده است.

مشارکت نویسندگان

فاطمه براتی: نوشتن قسمت درمان سرطان با اگزوزوم، نوشتن چکیده بحث و نتیجه گیری؛ شیوا ولایتی: نوشتن مقدمه و تاریخچه و ترکیب و بیوژنز اگزوزوم و درمان های سرطان در کارآزمایی بالینی سامیت وانجام تمامی ادیت کامنت های داوران و ارتقای کیفیت و وضوح تصاویر؛ و معصومه زحمت کشان: ویرایش نهایی مقاله نوشتن چکیده مبسوط.

Nooshabadi Z. Exosomes: novel bio-inspired nanocarriers for efficient targeting of glioblastoma tumor cells. *J Babol Univ Med Sci*. 2021;23(1):16-22.

16. Huang L, Rong Y, Tang X, Yi K, Qi P, Hou J, et al. Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer. *Mol Cancer*. 2022;21(1):1-19.

17. Si K, Ye Z, Ali DJ, Ding B, He C, Dai Z, et al. Co-delivery of PDL1-blocking scFv and chemotherapeutics using engineered exosomes for cancer therapy. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023;82:104337.

18. Hosseini NF, Amini R, Ramezani M, Saidijam M, Hashemi SM, Najafi R. AS1411 aptamer-functionalized exosomes in the targeted delivery of doxorubicin in fighting colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113690.

19. Değirmenci NS, Uslu M, Kırbaş OK, Şahin F, Uçar EÖ. Lapatinib loaded exosomes as a drug delivery system in breast cancer. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022;75:103584.

20. Hosseini M, Baghaei K, Hajivalili M, Zali MR, Ebtekar M, Amani D. The anti-tumor effects of CT-26 derived exosomes enriched by MicroRNA-34a on murine model of colorectal cancer. *Life Sci*. 2022;290:120234.

21. Nie W, Wu G, Zhang J, Huang LL, Ding J, Jiang A, et al. Responsive exosome nano-bioconjugates for synergistic cancer therapy. *Angew Chem Int Ed. Engl*. 2020;59(5):2018-22.

22. Hardwick J, Taylor J, Mehta M, Satija S, Paudel KR, Hansbro PM, et al. Targeting cancer using curcumin encapsulated vesicular drug delivery systems. *Curr Pharm Des*. 2021;27(1):2-14.