مقاله علمی

۱-مبینا غروی کارشناس علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه مرکزی فردیس
mobina.gharavi@gmail.com
۲-دکتر ریما منافی، استادیار گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی ایران

نقش وزیکول‌های خارج سلولی در لوسمی ها

وزیکول‌های خارج سلولی(EV) نانوذراتی است که در ارتباط سلول به سلول نقش دارد و محتوایی را حمل می کند که نمایانگر سلول والد است. این وزیکول‌ها از سلول های لوسمیک و نرمال به محیط خارج ترشح می‌شود و با ایجاد محیط مناسب برای رشد سلول‌های سرطانی نقش مهمی در پیشرفت بیماری ایفا می کند. این وزیکول ها که حاوی محتوای بیولوژیکی متنوعی مانند پروتئین ها، RNA و مولکول های دیگر است، در ارتباط سلول‌های لوسمی با محیط اطرافشان نقش دارد و می تواند فرآیندهایی مانند سرکوب سیستم ایمنی، تغییر در خون سازی و تقویت رشد تومور را تسهیل کند. به دلیل اینکه وزیکول‌های خارج سلولی از لحاظ ساختار و محتوا مشابه سلول های اولیه و مادر است، لذا از این وزیکول‌ها در بررسی‌های لوسمیک استفاده های گوناگون می‌شود. وزیکول‌های لوسمی، محیط اطراف سلول‌های لوسمی را به یک ریزمحیط مناسب برای پیشرفت بیماری تبدیل می کند. به دلیل محتوای بیولوژیکی متنوع موجود در وزیکول‌های لوسمی، آن‌ها تأثیرات مختلفی بر سلول‌هایی که با آن‌ها در تعامل هستند ایجاد می کنند و می توانند به عنوان کاندیداهای تشخیصی و درمانی استفاده شوند. این تحقیق بر وزیکول ها در زمینه لوسمی تمرکز دارد و روش هایی را که آن‌ها در ریزمحیط خود برای پیشبرد بدخیمی استفاده می کنند، بررسی می کند. همچنین به درمان های مبتنی بر وزیکول های فعلی و آینده می‌پردازد.

وزیکول‌های خارج سلولی(EVs)، کره‌های کوچک و غشایی است که اندازه‌های مختلفی دارد و بطور مستقیم توسط تمام سلول‌ها ترشح می‌شود. این وزیکول ها حامل RNA، لیپیدهای فعال زیستی، DNA و پروتئین هایی است که معمولاً نمایانگر سلول والد است. EVsدر شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی حضور دارد و تعداد، منشاء سلولی، ترکیب و عملکرد آن‌ها به نوع سلول و بیماری وابسته است. آن‌ها به خاطر فنوتیپ انعقادی خود شناخته شده‌اند اما می‌توانند بر التهاب، رگ زایی و سیگنال دهی بین‌سلولی نیز تأثیر بگذارند. شواهد بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد این وزیکول ها نقش مهمی در تنظیم تحریک یا سرکوب سیستم ایمنی دارد که می‌تواند باعث ایجاد بیماری های التهابی، خودایمنی و عفونی شود. علاوه بر این، EVs پتانسیل تغییر سرنوشت سلول های هدف خود را از طریق تنظیم بیان ژن و تا حدی از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی در سلول های گیرنده دارد.

طبقه بندی وزیکول های خارج سلولی

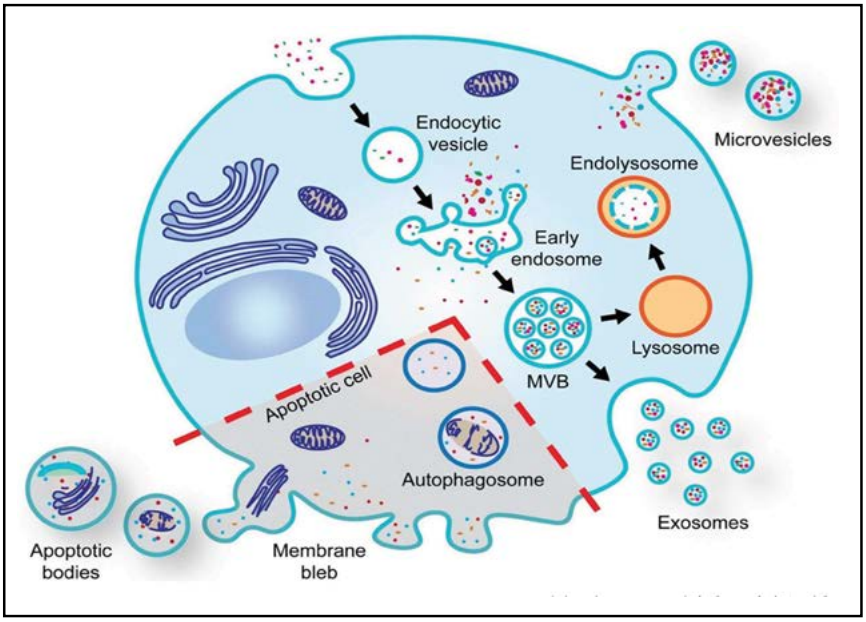
وزیکول‌های خارج سلولی(EVs) را می‌توان بر اساس اندازه آن‌ها دسته‌بندی کرد. میکرووزیکول‌ها، اندازه ای بین ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر دارد و از طریق جوانه زنی به سمت بیرون از غشای پلاسمایی تشکیل می‌شود. اجسام آپوپتوتیک قطر ۸۰۰ تا ۵۰۰۰ نانومتر دارد و توسط سلول‌هایی که در حال مرگ برنامه ریزی شده هستند آزاد می‌شود. اخیرا دسته دیگری از EVs به نام انکوزوم‌ها شناسایی شده است که بسیار بزرگ تر (۱-۱۰ میکرومتر) است و به صورت جوانه های غشایی از سلول های سرطانی آمیبوئید آزاد می‌شود. اگزوزوم‌ها زیرمجموعه ای از EVs است که اندازه آن‌ها بین ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر متغیر بوده، اگرچه اندازه دقیق آن‌ها با روش جداسازی و شرایط سلولی متفاوت است. درحالی که میکرووزیکول‌ها از طریق جوانه زنی از غشای پلاسمایی تشکیل می‌شود.

روش‌های جداسازی

برای جداسازی جمعیت های EV، روش های مختلفی از جمله اولتراسانتریفیوژ، کروماتوگرافی بر اساس اندازه، میکروفلوئیدیک،

تکنیک های مبتنی بر ایمنی، تکنیک‌های مبتنی بر اندازه، رسوب دهی و غیره به کار گرفته شده است. هر روش، ویژگی خاصی از EV ها را شامل اندازه، چگالی یا ایمونوفنوتایپ به کار می‌گیرد. برخی تکنیک ها چندین روش مختلف را ترکیب می‌کند تا جمعیت های خالص تری را جداسازی کند. به دلیل مزایا و معایب خاص هر روش، هیچ روش استانداردی برای جداسازی EV ها وجود ندارد.

EVهای توموری، حاوی اطلاعات ژنتیکی منحصر به فردی درباره وضعیت تومور، نوع سلولی و حساسیت به درمان است. بنابراین، ممکن است برای تشخیص زودهنگام و پایش سرطان استفاده شود. مهم‌تر از همه، تومورها از EVها برای فرار یا تأثیرگذاری بر محیط خود به نفع پیشرفت تومور استفاده می‌کند. این EVهای مشتق شده از تومور به تعدیل تومورزایی حتی بیشتر از اهمیت اولیه خود برای شروع کمک به مهار ایمنی ضد تومور متهم شده است. پیچیدگی زیست شناسی EVها، تازه درحال کشف شدن است. این بررسی بر نقش EVها در پاتوژنز بدخیمی‌های هماتولوژیک و کاربردهای بالقوه آنها در درمان ها تمرکز دارد.



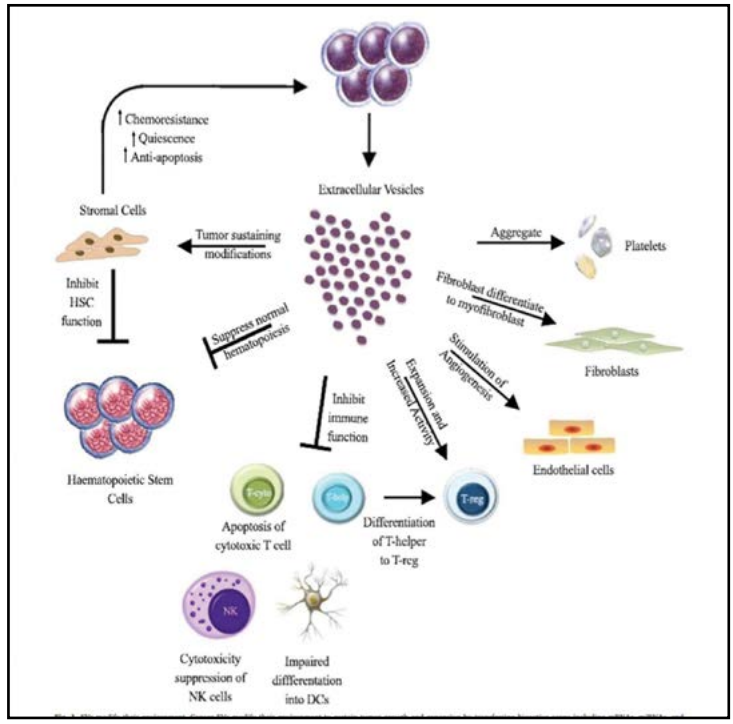
شکل ۱) انواع وزیکول‌های مترشحه از سلول

محتوای وزیکول‌های خارج سلولی لوسمی

محتوای وزیکول‌های خارج سلولی (EV) در لوسمی حاد میلوئیدی(AML) بسته به مرحله بیماری و نوع خاص سلول‌های بیماری متفاوت است. پلاسمای بیماران تازه تشخیص داده شده AML نشان داده است که وزیکول های خارج سلولی حاوی MICA/MICB، TGF-β1، نشانگرهای بلاست میلوئیدی(CD34،CD33 CD117) وانواع مختلفی از میکرو RNAها هستند. مطالعات دیگر نشان داده است که وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از پلاسمای بیماران AML پروتئین های مرتبط با بلاست لوسمی مانند CD44، CD34، CD123، CD96، و CLL-1 را حمل می‌کنند. هونگ و همکارانش مشاهده کردند که TGF-β1 در غلظت‌های بالاتری در وزیکول‌های خارج سلولی AML نسبت به بیماران غیرمبتلا به بیماری یافت می‌شود. وزیکول‌های خارج سلولی حاوی پروپپتید های مرتبط با TGF-β1 و پروتئین های مرتبط با نهفتگی(LAP،PD-1 ،PD-L1 ،COX-2 FasL) یا اکتوآنزیم‌های CD39/CD73 هستند و دیده شده که عملکرد سلول های ایمنی را تغییر می‌دهند. اخیرا، پریتو و همکارانش نشان دادند که EV های CLL پروفایل‌های پروتئینی متفاوتی در مراحل پیشرفته و غیرپیشرفته CLL دارد و همچنین در افراد در زمان شروع بیماری و در مراحل پیشرفته این پروفایل متفاوت است. همچنین، بویسن و همکارانش نشان دادند که یک زیرمجموعه خاص از نشانگرهای EV در اکثر بیماران CLL پس از درمان شناسایی شده و این جنبه می تواند برای مطالعه پیشرفت CLL استفاده شود. بلوف و همکارانش از یک میکروآرایه آنتی‌بادی(Dotscan) برای مقایسه پروتئین‌های سطحی سلول های CLL با EV های آنها استفاده کردند. نتایج نشان داد که EV ها تقریبا ۴۰٪ از پروتئین های شناسایی شده بر روی سلول های همان بیماران را بیان می‌کنند. این شامل پروتئین هایی (سطوح متوسط یا بالای CD82، CD62L، CD55، CD44، CD31، CD19، CD5، HLA-DR، HLA-A,B,C؛ سطوح پایین CD63، CD49c، CD21) بود که در EV های بیماران سالم یافت نشد. دلوکا و همکارانش مشاهده کردند که در EV، CLL ها در تعداد بیشتری نسبت به کنترل های سالم یافت می‌شود و EV های مشتق شده از سلول های B با CD19+ و CD37+ با بار تومور بالا همبستگی دارند. راینرز و همکارانش نشان دادند که EV های بیماران CLL حاوی mRNA های مرتبط با بیماری از جمله انکوژن TCL1A و فاکتورهای برش که محیط غیر بدخیم را هدف قرار می‌دهد، هستند. جالب است که جانسون و همکارانش نشان دادند که پیش ساز سلول های B لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)، ای وی (EV) های بزرگی (۶< میکرومتر) آزاد می‌کند که حاوی اندامک هایی از جمله میتوکندری، لیزوزوم ها، گلژی و فیلامنت های میانی است. این مطالعات نشان می‌دهند که EVها ممکن است به عنوان نشانگرهای زیستی امیدوارکننده برای پیشرفت لوسمی مطرح شود، اما موانع متعددی وجود دارد که توانایی استفاده صحیح از آنها را به عنوان چنین نشانگرهایی محدود می‌کند، از جمله تمایز بین EV های مشتق شده از سلول های بدخیم و سلول های غیر بدخیم.

miRNA وزیکول‌های خارج سلولی لوسمی

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که وزیکول های خارجی (EVs) حاوی مقدار زیادی از RNA های غیرکدکننده است که برای پاتوفیزیولوژی لوسمی میلوئیدی حاد (AML) اهمیت دارد. این RNAهای غیرکدکننده برروی ترانسکریپت هایی که به پیش‌آگهی AML (NPM1 FLT3ITD)، پاسخ به درمان (CXCR4،IGF-IR) و تشکیل محیط لوسمی (IGF-IR،CXCR4،MMP9) مرتبط است، تأثیر می‌گذارد. به طور کلی، تفاوت‌های مشاهده شده نشان می‌دهد که محتوای miRNA در EVها صرفا یک جمعیت تصادفی از محتوای سلولی نیست، بلکه یک فرآیند فعال و خاص‌تر است، هرچند که تفسیرهای دیگری نیز ممکن است وجود داشته باشد.



شکل ۲) تأثیر وزیکول‌های خارج سلولی در AML بر سایر سلول‌ها و بافت ها

وزیکول‌های خارج سلولی لوسمی در ریزمحیط (Bone marrow)

سلول‌های لوسمی از وزیکول‌های خارجی(EVs) برای انتقال اطلاعات عملکردی به ریزمحیط خود استفاده می‌کند، به طوری که این اطلاعات به میزان کافی قادر به تغییر سطح درونی مولکول های مربوطه است. محیط مغز استخوان به طور کلی شامل استئوسیت‌ها، استئوبلاست ها، استئوکلاست ها، ماتریکس استخوانی، سلول‌های پیرواسکولار، سلول‌های بنیادی خون‌ساز(HSCs) غیرفعال، اندوتلیوم سینوزوئید، سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs،HSC)های فعال درحال تقسیم، سلول های استرومایی مختلف و سلول های ایمنی است. EV ها از طریق انتقال مولکول های بیواکتیو شامل پروتئین‌ها، لیپیدها، DNA و RNA عملکردهای بیولوژیکی چندگانه ای دارد؛ بنابراین، آن‌ها به طور موثری محیط مغز استخوان را تنظیم و مجددا برنامه ریزی می‌کند تا بقای خود را ترویج دهند.

- ریزمحیط استروما:

وزیکول های خارج سلولی مشتق شده از لوسمی که به مغز استخوان دسترسی آزاد دارد، بر عملکرد سلول‌های استرومال تأثیر می‌گذارد. در بیماران CLL، AML وALL طیف وسیعی از وزیکول ها فوری به ریزمحیط آزاد می‌شود و سپس به سلول های استرومال مغز استخوان (BMSCs) وارد می‌شود. پس از ورود به BMSCs وزیکول های لوسمی تنفس میتوکندریایی در سلول های استرومال گیرنده و توانایی آن‌ها در پاسخ به تغییرات متابولیکی را کاهش می‌دهد. جذب این وزیکول‌های مشتق شده از لوسمی توسط BMSCها، وزیکول‌های تحویلی توسط سلول‌های استرومال و ریزمحیط استروما را تغییر می‌دهد. EVهای لوسمی می‌تواند سلول‌های BMSC را به فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAF) تبدیل کند که بیشتر تکثیر می‌شود، سایتوکاین های التهابی آزاد می‌کند و آنژیوژنز را افزایش می‌دهد. این ریزمحیط تغییر یافته، بقای سلول‌های لوسمی را افزایش می‌دهد و توسط عوامل مختلفی که از نیچ در برابر شیمی درمانی سیتوتوکسیک محافظت می‌کنند، تنظیم می‌شود EV های CLL توسط سلول های استرومال جذب شده و به طور فعال بر روی ترنسکریپتوم سلول های استرومال تأثیر می‌گذارد که منجر به تغییرات در ویژگی های رشد می‌شود. EV های CLL افزایش بیان miR-202-3p را نشان می‌دهند که به طور کلی با تمایز سلولی مرتبط است و می‌تواند باعث سکون سلول های اطراف شود.

- سلول های بنیادی مزانشیمی:

گزارش شده است که MSC ها به بهبود پیوند از طریق خواص ضدالتهابی و تعدیل کننده ایمنی کمک می‌کنند. وزیکول های خارج سلولی (MSC-EVs) MSC می‌توانند آسیب های ناشی از تابش به سلول های بنیادی مغز استخوان را با تسریع تکثیر و تمایز HSC ها معکوس کنند و از آسیب DNA و آپوپتوز جلوگیری کنند.

میلانی و همکارانش نشان دادند که وزیکول های خارج سلولی CML حاوی رونوشت‌های BCR-ABL است و زمانی که توسط MSC ها اینترنالایز می‌شود، منجر به افزایش تکثیر می‌شود. آنها همچنین گزارش کردند که سلول های CML وزیکول‌های

خود را اینترنالایز می‌کنند که نشان دهنده نقشی در ثبات خودشان است. سلول های لوسمی/لنفوم سلول T بالغ (ATL) وزیکول‌های حاوی Tax با miR-155، miR-21 و VEGF آزاد می‌کنند. وزیکول‌های مشتق شده از ATL باعث فعال سازی NF-KB می‌شود که منجر به تغییر در مورفولوژی سلولی، افزایش تکثیر و القای بیان ژن های مهاجرت و مارکرهای رگ زایی در MSC های گیرنده می‌شود.

- رگ زایی و مهاجرت:

این بخش به نقش وزیکول های خارج سلولی (EVs) در بازسازی عروق از طریق ترشح اینترلوکینپ۸ (IL-8) می‌پردازد. اینترلوکین۸ باعث افزایش چسبندگی CML به ریزمحیط خود می‌شود و نقش مهمی در القای رگ زایی دارد. همچنین وزیکول‌های خارج سلولی CML باعث افزایش مولکول‌های چسبندگی بین سلولی ۱ (ICAM-1) و پروتئین چسبندگی سلولی عروقی ۱ (VCAM-1) در سلول های اندوتلیال در مقایسه با سلول های اندوتلیال بدون مواجهه یا مواجه شده با EVهای سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی می‌شود. VCAM-1 و ICAM-1 توسط سلول های اندوتلیال پس از فعال سازی توسط سایتوکاین ها بیان می‌شوند و گزارش شده است که به عنوان واسطه های چسبندگی میلوبلاست به اندوتلیوم فعال شده توسط سایتوکاین ها عمل می‌کنند. این داده ها نشان می‌دهند که EVهای CML می‌تواند به عنوان محرک‌های آنژیوژنز در CML عمل کنند. این EVها باعث از دست دادن VE-کادهرین و B-کاتنین در سلول‌های اندوتلیال می‌شود و به آن‌ها اجازه می‌دهند آزادانه مهاجرت کنند و بیشتر به آنژیوژنز کمک کنند.

مشاهده شده که سلول‌های CML خوشه miR-17-92 را آزاد می‌کند و با miR-92a غنی شده است که ترانسکریپت integrin α5 را هدف قرار می‌دهد و از مهاجرت سلول های اندوتلیال و تشکیل رگ حمایت می‌کند. هم چنین وزیکول های خارج سلولی (EVs) از سلول‌های MM هیپوکسی که با miR-135b انکوژنیک غنی شده‌اند، قادر به تأثیرگذاری بر ریزمحیط مغز استخوان اطراف و تسریع تشکیل عروق خونی با هدف قرار دادن سیگنالینگ HIF-1α و پاسخ هیپوکسی است. جذب EV ها توسط سلول های اندوتلیال باعث می‌شود که این سلول ها بیشتر TF مثبت و پروکوآگولانت شوند. به طور کلی، این گزارش ها شواهد محکمی برای توانایی EVs لوسمی در پیشبرد پیشرفت بیماری و بقا ارائه می‌دهند.

–آیا EV های لوسمی، سلول های بنیادی را هدف قرار می‌دهند؟

خون‌سازی طبیعی نیازمند تعاملات پیچیده دوطرفه بین ریزمحیط مغز استخوان و سلول های بنیادی خون ساز(HSCs) است. ناتوانی جمعیت سلول های بنیادی و پیش سازهای خون ساز در عملکرد صحیح و تأمین نیاز برای تولید کافی سلول های خونی، میزان بیماری زایی را برای بیماران مبتلا به لوسمی افزایش می‌دهد. وزیکول های خارج سلولی (EVs) مشتق شده از لوسمی میلوئید حاد(AML) محیط خود را برای سرکوب خون سازی طبیعی و تسهیل رشد سلول های سرطانی تغییر می‌دهند و ویژگی های فیزیولوژیکی و چرخه سلولی HSC ها را از طریق نیچ های تغییر یافته توسط لوسمی تغییر می‌دهند. تغییرات القا شده در مغز استخوان توسط EVهای مشتق شده از لوسمی، پیشرفت لوسمی را تسریع کرده و توانایی حمایت از سلول های پیش ساز HSC و چند توانی را کاهش می‌دهد. به طور کلی، داده ها نشان می‌دهند که سلول های لوسمی از EVها برای اختلال در رشد طبیعی HSC استفاده می‌کنند.

آیا وزیکول های خارج سلولی (sVE) به عنوان تنظیم کننده های ایمنی عمل می‌کنند؟

شواهد جدید نشان می‌دهد که وزیکول‌های توموری نقش مهمی به عنوان سرکوب کننده ها و تنظیم کننده های ایمنی ایفا می‌کنند. مکانیسم های مولکولی که در تنظیم ریزمحیط ایمنی توسط گیرنده ها، پروتئین ها، RNA و DNA موجود در وزیکول های لوسمی نقش دارند، هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند. اثرات سرکوب کننده ایمنی گزارش شده از وزیکول‌ها شامل آپوپتوز سلول های T فعال شده و اختلال در تمایز مونوسیت ها به سلول های دندریتیک (DCs) است.

- مونوسیت ها:

وزیکول‌های خارج سلولی لوسمی(EVs) در برنامه ریزی مجدد مونوسیت ها به ماکروفاژهای مرتبط با تومور(TAMs) کمک می‌کنند. این امر منجر به جذب مونوسیت ها به بافت توموری می‌شود، جایی که آن‌ها با شروع تومور، پیشرفت آن و متاستاز به مناطق دیگر کمک می‌کنند.

- سلول های کشنده طبیعی (NK cells):

وزیکول های خارج سلولی (EVs) مشتق شده از بلاست‌های AML حاوی TGF-β، MICA/MICB،FasL و نشانگرهای بلاست میلوئیدی CD34، CD33 و CD117 هستند که به کاهش فعالیت سلول‌های NK کمک می‌کند. TGF-β1 نقش مهمی در تأثیرگذاری بر سیستم ایمنی دارد و در مراحل مختلف رشد فعالیت‌های متفاوتی نشان می‌دهد. EV های مشتق شده از پلاسما AML سطح بیان NKG۲D را در سلول‌های NK CD3-CD56+ کاهش داده و به طور قابل توجهی فراوانی سلول‌های NKG2D+ را کاهش می‌دهند. به طور مشابه، EVهای لوسمی/لنفوم سلول‌های T و B سیتوتوکسیسیته NK را کاهش داده و عملکرد سلول‌های NK را با بیان لیگاند های MICA در

غشاهای خود مختل می‌کنند. افزایش تعداد EVهای حامل NK-G2DL با سرکوب بیشتر سیتوتوکسیسیته سلول های NK وابسته به NKG2D فرار ایمنی سرطان را تقویت می‌کند.

- سلول های T:

وزیکول های مشتق شده از تومور توانایی افزایش تکثیر و القای سرکوب ایمنی را با فعال سازی سلول های T تنظیمی (Treg) از طریق TGF-β1 دارند. مطالعات نشان داده اند که TGF-β1 در جمعیت وزیکول‌های خارج سلولی (EV) در AML افزایش یافته و این می‌تواند به ترویج سلول های T تنظیمی کمک کند، زیرا TGF-β1 نقش مهمی در ترویج تمایز و گسترش سلول‌های T تنظیمی دارد.

- سلول های B:

وزیکول های خارج سلولی (EVs) در لنفوم سلول B باعث پیشرفت سرطان می‌شود. این وزیکول ها اجزای مسیر سیگنال دهی Wnt را حمل کرده و فنوتیپ بدخیم را تثبیت می‌کنند. لنفوم بورکیت سیگنال اتوکرین را تقلید کرده و به سلول های B اولیه انسانی متصل می‌شود. این وزیکول ها باعث تکثیر سلول های B، تمایز به سمت فنوتیپ های شبیه به پلاسما بلاست و افزایش بیان سیتیدین دآمیناز می‌شود.

پتانسیل بالینی، تشخیصی و درمانی VE ها

توانایی EVها در حمل همزمان محتوای خاص تومور، نقش مهمی در پیشرفت بدخیمی‌ها و داشتن ویژگی‌های طبیعی آن‌ها را به گزینه ای جذاب برای استفاده درمانی تبدیل کرده است. محققان راه های مختلفی برای استفاده بالینی از آن‌ها ، از جمله تشخیص، پارتیکل های تحویل دارو و هدف گیری درمانی پیشنهاد کرده‌اند .

- وزیکول های خارج سلولی (EVs) در ایمونوتراپی سرطان:

وزیکول‌های خارج سلولی تومور به عنوان واسطه‌های احتمالی ایمنی ضدتومور در حال بررسی هستند. حضور آنتی ژن ها، پروتئین ها و مولکول‌های MHC بر روی EV ها می‌تواند به عنوان تنظیم کننده های ایمنی استفاده شود. آزمایشات نشان داده اند که EV های مشتق شده از سلول های دندریتیک (DC) پس از پالس شدن با پپتیدهای تومور، توانایی تحریک پاسخ ایمنی و ریشه کن کردن بیماری را دارند. در مطالعات انجام شده توسط Zitvogel و همکارانش، وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از سلول های دندریتیک که با پپتیدهای توموری پالس شده اند، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک خاصی را تحریک کرده و منجر به تأخیر در رشد تومور یا نابودی کامل آن شدند. در مطالعات انجام شده توسط Yao و همکارانش، سلول های دندریتیک که با وزیکول های خارج سلولی مشتق شده از سلول‌های لوسمی پالس شده بودند، پاسخ ایمنی ضدلوسمی قوی تری نسبت به سلول های دندریتیک غیر پالس شده ایجاد کردند. آنتی ژن‌ها و مولکول‌های ایمنی مرتبط با سلول های لوسمی در وزیکول های خارج سلولی مشتق شده از لوسمی یافت می‌شود که به سلول های دندریتیک آنتی ژن لازم برای ایجاد پاسخ های ضد لوسمی را می‌دهند. Gu و همکارانش (۲۰۱۵) گزارش دادند که وزیکول های خارج سلولی تومور که توسط سلول های دندریتیک جذب شده اند، باعث افزایش MHCII، CD11c و IL12 در سلول های دندریتیک شدند. آنها همچنین گزارش دادند که وزیکول های خارج سلولی تومور که با سلول های دندریتیک کشت داده شده اند، زمان ارائه آنتی ژن و بازیابی در سلول های T را که به طور قابل توجهی بیشتر از سلول های دندریتیک کشت شده با تومور لیز شده بود، بهبود بخشیدند و به عنوان آنتی ژن های برتر عمل کردند. اخیرا Huang و همکارانش نشان دادند که وزیکول های خارج سلولی مشتق شده از سلول های لنفوبلاستیک حاد که TGF-B1 آنها خاموش شده بود، باعث بلوغ سلول های دندریتیک و عملکرد ایمنی شدند و در عین حال بیان TGF-B۱ را کاهش دادند.

- مقاومت در برابر شیمی درمانی و فرار از درمان:

مقاومت دارویی، چه ذاتی و چه اکتسابی، یک مانع بزرگ در انکولوژی است و همچنان مانعی برای موفقیت درمان باقی می‌ماند. شواهد جدید نشان می‌دهد که وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) می‌تواند از طریق روش‌های مختلفی از جمله انتقال پروتئین‌ها و miRNA ها در مقاومت دارویی نقش داشته باشند. مقاومت به شیمی درمانی ممکن است با کاهش تنظیم کننده های آپوپتوز یا تمایز سلولی توسط miRNA های EV تعدیل شود. سلول های EV، AML هایی آزاد می‌کنند که پروتئین هایی را حمل می‌کنند که مقاومت به آپوپتوز را القا می‌کنند و می‌توانند به مقاومت در برابر درمان کمک کنند. همچنین مشاهده شده که سلول‌های لوسمی مقاوم به دارو که P-glycoprotein عملکردی را به سلول‌های گیرنده حساس به داروی لوسمی منتقل می‌کنند از درمان موفقیت آمیز این سلول ها ممانعت می‌کنند. علاوه بر این، تعدیل ریزمحیط ALL باعث ایجاد BMSC EVهایی می‌شود که گالکتین۳ را به سلول های ALL منتقل می‌کنند و مسیر NF-KB را فعال می‌کنند که منجر به اثر ضد آپوپتوزی می‌شود که به مقاومت دارویی کمک می‌کند. تحقیقات بیشتر در مورد این تعدیلات می‌تواند به پارامترهای هدف گیری کارآمد تر و درک بهتر از چگونگی توسعه لوسمی مقاوم به شیمی درمانی منجر شود.

- وزیکول های خارج سلولی (EVs) به عنوان پارتیکل های تحویل دارو:

وزیکول های خارج سلولی (EVs) دارای مزایای ذاتی هستند که

می‌توان از آنها برای تحویل ژن ها و درمان های بیولوژیکی در سرطان شناسی استفاده کرد. EVs می‌توانند مشکلات بیولوژیکی مانند نکروز ناشی از استرس یا تمایز نادرست را دور بزنند و ویژگی های مفیدی را ارائه دهند که وکتورهای مصنوعی (مانند نانوذرات، لیپوزوم ها و غیره). EVsنمی‌توانندپایداری فیزیکوشیمیایی بالا، ارتباطات طولانی مدت، سیگنال دهی سلولی ذاتی، ارتباط سلول به سلول و حمل مواد فعال بیولوژیک (بیواکتیو) را ارائه می‌دهند، در حالی که محموله داخلی را از محیط محافظت می‌کنند. اگرچه EVها ویژگی های طبیعی انتقال محموله را نشان می‌دهند، اما می‌توان آنها را به صورت مصنوعی اصلاح کرد تا عملکرد و خاصیت هدف گیری سلولی و کاهش پاسخ ایمنی نامطلوب را بهبود بخشید.

- هدف‌گیری وزیکول های خارج سلولی (EVs) برای اثرات درمانی:

با توجه به نقش فعال وزیکول های خارج سلولی (EVs) در پیشرفت بیماری های خونی، تحقیقات پزشکی بر هدف قرار دادن پاتوژنز، کاهش داخلی سازی و متوقف کردن بیوژنز اگزوزوم ها تمرکز دارد. این تحقیقات به اثربخشی داروها علیه لنفوم سلول‌هایB بزرگ منتشره (DLBCL) اشاره می‌کند و پروتئین ها و خطوط سلولی خاصی را که در مطالعه مورد بررسی قرار گرفته اند، ذکر می‌کند. شناسایی پروتئین‌های کلیدی، جنبه‌های کلیدی در ساخت عوامل رونویسی و سپس هدف قراردادن آنها می‌تواند تأثیرات مثبت قابل توجهی در محدود کردن بیوژنز اگزوزوم های لوکمی و متوقف کردن پیشرفت تومور داشته باشد.

نتیجه گیری

وزیکول‌های خارج سلولی (EVs)، پارتیکل‌های فعال زیستی مهمی است که سلول‌های لوسمی از آن‌ها برای تغییر محیط اطراف خود به یک ریزمحیط که از رشد و بقای آن‌ها حمایت می‌کند، استفاده می‌کند و درعین حال، سیستم ایمنی و خون سازی طبیعی را مهار می‌کند. علاوه بر این، EVهای لوسمی و محتوای زیستی آن‌ها اطلاعات منحصر به فردی در مورد بیماری‌های پاتولوژیک ارائه می‌دهند که می‌توان از آن‌ها برای اهداف تشخیصی یا پیش آگهی و همچنین به عنوان روش های درمانی ضد لوسمی استفاده کرد. اگرچه استفاده از EVها در کلینیک محدود است، اما با برخی پاسخ های قابل توجه همراه بوده است. بررسی های بیشتر در مورد EVها به عنوان نشانگرهای زیستی و روش‌های درمانی باید ادامه یابد تا از پتانسیل EV ها بهره برداری شود.

منابع:

[1] P.J. Quesenberry, J. Aliotta, M.C. Deregibus, G. Camussi, Role of extracellular RNA-carrying vesicles in cell differentiation and reprogramming, Stem Cell Res. Therapy 6 (2015) 153

[2] R.J. Berckmans, A. Sturk, L.M.V. Tienen, M.C.L. Schaap, R. Nieuwland, Cell-derived vesicles exposing coagulant tissue factor in saliva, Blood 117 (11) (2011) 3172-3180.

[3] A. Janowska-Wieczorek, M. Wysoczynski, J. Kijowski, L. Marquez-Curtis, B. Machalinski, J. Ratajczak, M.Z. Ratajczak, Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer, Int. J. Cancer 113 (5) (2025) 752-760

[4] P.D. Robbins, A.E. Morelli, Regulation of immune responses by extracellular vesicles, Nat. Rev. Immunol. 14 (3) (2014) 195–208.

[5] M.J. Szczepanski, M. Szajnik, A. Welsh, T.L. Whiteside, M. Boyiadzis, Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor-beta1, Haematologica 96 (9) (2011) 1302–1309.

[6] A. Caivano, I. Laurenzana, L. De Luca, F. La Rocca, V. Simeon, S. Trino, F. D'Auria, A. Traficante, M. Maietti, T. Izzo, G. D'Arena, G. Mansueto, G. Pietrantuono, L. Laurenti, P. Musto, L. Del Vecchio, High serum levels of extracellular vesicles expressing malignancy-related markers are released in patients with various types of hematological neoplastic disorders, Tumour Biol. 36 (12) (2015) 9739–9752.

[7] A. Caivano, F. La Rocca, V. Simeon, M. Girasole, S. Dinarelli, I. Laurenzana, A. De Stradis, L. De Luca, S. Trino, A. Traficante, G. D'Arena, G. Mansueto, O. Villani, G. Pietrantuono, L. Laurenti, L. Del Vecchio, P. Musto, MicroRNA-155 in serum- derived extracellular vesicles as a potential biomarker for hematologic malignancies—a short report, Cellular oncology (Dordrecht) 40 (1) (2017) 97–103.

[8] M. Boyiadzis, T.L. Whiteside, Information transfer by exosomes: a new frontier in hematologic malignancies, Blood Rev. 29 (5) (2015) 281–290.

[9] G. Raposo, W. Stoorvogel, Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends, J. Cell Biol. 200 (4) (2013) 373–383.

[10] N.M. Mahaweni, M.E.H. Kaijen-Lambers, J. Dekkers, J.G.J.V. Aerts, J.P.J.J. Hegmans, Tumour-derived exosomes as antigen delivery carriers in den- dritic cell-based immunotherapy for malignant mesothelioma, J. Extracell Vesicles 2 (2013) 22492.

نسخه آنلاین هر شماره را می توانید از لینک های زیر دانلود کنید و ورق بزنید:

www.tashkhis.ir

@tashkhis_magazine