

اگزوزوم ها: نانو حامل های زیستی نوین جهت هدف گیری کارآمد سلول های توموری گلیوبلاستوما

وجیهه تقدیری نوش آبادی (PhD)^۱، سمانه عرب (PhD)^{۱*}، زهرا تقدیری نوش آبادی (BSc)^۲

۱-مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲-گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

دریافت: ۹۸/۱۲/۲۹، اصلاح: ۹۹/۶/۲، پذیرش: ۹۹/۶/۱۱

خلاصه

سابقه و هدف: گلیوبلاستوما یک تومور بسیار بدخیم مغزی است که با پیش آگهی ضعیف و نرخ بالای عود در بیماران شناخته می شود. جراحی، شیمی درمانی و رادیو درمانی به عنوان روش های استاندارد درمان گلیوبلاستوما، در نظر گرفته می شود. اگرچه، این روش ها قادر نبوده اند تا سلول های سرطانی را به صورت کامل از بین ببرند. یکی از مهم ترین موانع درمان گلیوبلاستوما، سد خونی مغزی است که مانع از رسیدن داروها به بافت مغزی می شود. هدف از این مطالعه، بررسی امکان استفاده از اگزوزوم ها به عنوان حامل دارو در حیطه درمان تومور گلیوبلاستوما می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مروری برای دستیابی به یک نگاه اجمالی به اگزوزوم ها به عنوان یک فرصت در سیستم انتقالی دارویی سیستم اعصاب مرکزی از طریق سد خونی مغزی، در بانک های اطلاعاتی گوگل اسکولار (Google Scholar) و پای مد (Pub Med) با استفاده از کلید واژه هایی چون اگزوزوم (Exosome)، گلیوبلاستوما (Glioblastoma) و سیستم های دارو رسانی (Drug delivery)، جستجو انجام شد.

یافته ها: در جستجوی اولیه ۱۴۴۰۰ مقاله به دست آمد و پس از بررسی اولیه و حذف مطالعات غیر مرتبط، در نهایت تعداد ۴۰ مقاله بررسی شدند. اگزوزوم ها، نانو ذرات طبیعی هستند که از سلول های مختلف ترشح می شوند. کاربردهای اگزوزوم در سیستم های دارو رسانی به عنوان یک رویکرد کارآمد برای انتقال محتویات مختلف به سلول های سرطانی است. همچنین این ذرات قادر هستند، مولکول های زیستی و دارویی را از سد خونی مغزی به سلول های مغزی منتقل کنند. این نانو ذرات طبیعی پایدار با گردش طولانی مدت هستند که پاسخ های رد ایمنی را ایجاد نمی کنند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، نانو حامل های مبتنی بر اگزوزوم به عنوان یک حامل بالقوه با مزایای بسیار جالب و جذاب در امر دارو رسانی و انتقال عوامل دارویی می توانند جهت درمان تومورهای مغزی از جمله گلیوبلاستوما مولتی فرم مورد استفاده قرار گیرند.

واژه های کلیدی: اگزوزوم، نانوحامل، گلیوبلاستوما.

مقدمه

رادیو درمانی و شیمی درمانی است، متوسط طول عمر بیماران مبتلا، در حدود ۱۲ تا ۱۴ ماه می باشد (۳و۴). درمان این بیماری با چالش های متعددی روبرو است و علی رغم روش های درمانی موجود، سمیت نوروئی این روش ها نیز، خود چالشی بزرگ در درمان این بیماری محسوب می گردد (۵و۶). ابداع روش های نوین انتقال دارو برای جلوگیری از سمیت سیستمیک این داروها و نیز انتقال هدفمند دارو به محل تومور، از جمله رویکردهای جدیدی است که امروزه مدنظر محققین قرار گرفته است. کاربرد سلول های بنیادی به عنوان حامل در درمان سرطان ها یکی از این روش های درمانی است. اما کاربرد این سلول ها به علت پذیرش پایین آن ها در محل پیوند، مشکلات اخلاقی تهیه و جداسازی آن ها، موانع ایمونولوژی، رد پیوند و نیز خطرات و نگرانی هایی در مورد تشکیل تومور توسط این سلول ها، موجب گشایش باب جدیدی در تحقیقات سلول درمانی با استفاده از محصولات سلول های بنیادی

گلیوبلاستوما (Glioblastoma Multiform= GBM)، تومور گلیومای مرحله چهار محسوب شده و این تومور یکی از شایع ترین تومورهای اولیه مغزی است و سالیانه ۱۳۰۰۰ انسان، جان خود را به سبب ابتلا به این بیماری از دست می دهند. تومورهای مغزی دامنه وسیعی از آستروسایتمای پیلوسیتیک (Astrocytoma pilocytic) خوش خیم تا گلیوبلاستوما مولتی فرم بسیار بدخیم و پیش رونده را شامل می شوند. در مقایسه با تومورهای متاستازی مغزی که از ارگان ها و بافت های دیگر ایجاد می شوند، تومورهای اولیه مغزی مانند گلیوما در اصل از سلول های مغزی منشأ می گیرند (۱و۲). شایع ترین محل تومور گلیوبلاستوما درون بافت مغز است و به علت توان مهاجرتی بالای این سلول ها، یکی از بدخیم ترین سرطان های مغزی به شمار می آید. این تومور بدترین پیش آگهی و نتایج کلینیکی را داشته و با وجود ادغام راهکارهای مختلف درمانی که شامل جراحی،

□ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۱۷۵۹ دانشگاه علوم پزشکی سمنان می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر سمانه عرب

آدرس: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی. تلفن: ۰۳۳-۳۳۶۵۴۱۶۲

E-mail: samaneh.arab@gmail.com

برای شروع جستجو وجود نداشته است و مقاله ای که شرایط ورود را داشته باشد تا تاریخ مرداد ۱۳۹۹ وارد مطالعه شدند. در این مطالعه فقط از مقالات دارای زبان انگلیسی و فارسی استفاده شد. پس از غربالگری مطالعات بر اساس عنوان و خلاصه مقاله، موارد تکراری، مطالعاتی که با هدف مطالعه تناسب نداشتند، مقالات غیر انگلیسی و مقالات صرفاً دارای چکیده حذف شدند. همچنین نتایج برخی از پژوهش ها و مقالاتی که منتشر کرده ایم، در این بررسی بیان شده است.

یافته‌ها

در جستجوی اولیه ۱۴۴۰۰ مقاله به دست آمد و پس از بررسی اولیه و حذف مطالعات غیر مرتبط، در نهایت تعداد ۴۰ مقاله بررسی شدند.

اگزوزوم‌ها به عنوان یک سیستم انتقال عوامل دارویی: اگزوزوم‌ها می‌توانند محتویات مختلفی شامل مولکول‌های کوچک، siRNA، miRNA، DNA، پروتئین‌ها و داروهای شیمی درمانی را حمل کنند و به ویژه در هدف گیری بیماری‌هایی چون سرطان‌های مغز، اختلالات سیستم عصبی مرکزی و سایر بیماری‌های نورو دژنراتیو، مورد استقبال قرار گرفته‌اند. سیستم دارو رسانی بر اساس اگزوزوم دارای مزایای خاصی از جمله اختصاصیت، ایمنی و پایداری است. همچنین ویژگی لانه گزینی اگزوزوم‌ها، موجب انتقال محموله به اهداف در فواصل دور دست می‌شود (۲۱ و ۲۲). از سویی دیگر چون اگزوزوم‌ها اندازه کوچک داشته و از خود بدن مشتق می‌شوند، این عوامل مانع فاگوسیتوز آن‌ها و همین‌طور اتصال به غشاء سلولی و جلوگیری از جذب آن‌ها توسط لیزوزوم‌ها می‌شود (۲۳).

واقعیت دیگر که موجب افزایش مزایای اگزوزوم‌ها می‌شود این است که اگزوزوم‌ها محصول طبیعی بدن هستند و منجر به کاهش پاسخ‌های ایمنی 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 دارای یک مرکز آب دوست هستند که به منظور بارگذاری داروهای آب دوست گزینه مناسبی می‌باشند (۲۴). تاکنون، داروهای شیمی درمانی مانند دوکسوروبیسین (Doxorubicin)، پاکلی تاکسول (Paclitaxel)، سلاتسترو (Celastrol) و کورکومین (Curcumin) به درون اگزوزوم‌ها بارگذاری شده‌اند. مطالعات مختلفی نشان داده است که بارگذاری دارو به طرز کارآمدی، باعث افزایش اثرات این داروها شده است. ظرفیت اگزوزوم‌ها برای هدف گیری سلول‌های سرطانی در حدود ۱۰ برابر بیشتر از لیپوزوم‌هایی با همان اندازه است و اکثراً به علت برهمکنش‌های لیگاند-پذیرنده بر روی سلول گیرنده، موجب هدف گیری قدرتمندتر سلول‌های سرطانی می‌گردد (۲۷-۲۵).

اثرات ضد توموری کورکومین در مطالعات برون تنی نشان داده شده است اما حلالیت ضعیف آن مانع و محدودیت بزرگی برای اثرات بالینی مناسب آن، در نظر گرفته شده است. پس از انکپسولاسیون (Encapsulation) کورکومین درون اگزوزوم‌ها، دسترسی زیستی دارو (bioavailability) افزایش یافت و در ادامه، اثرات ضد توموری آن نیز بهبود یافتند. کار آزمایشی بالینی فاز I برای سنجش فارماکوسیتیک و فارماکودینامیک اگزوزوم‌های بارگذاری شده با کورکومین به شماره NCT01294072 در حال انجام است (۲۸). همچنین اگزوزوم‌ها با لیگاندهای ویژه، می‌توانند مهندسی شده و تولید شوند تا در آزمایش‌های برون تنی برای هدف گیری سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار بگیرند. برای مثال،

از جمله اگزوزوم‌ها گردیده است (۷۸). نکته جالب توجه در مورد پیوند سلول‌ها این می‌باشد که حدوداً ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از زمان پیوند، این سلول‌ها از محل پیوند پاک می‌شوند و از سوی دیگر درصد بسیار زیادی از سلول‌ها در حین تزریق سیستمیک در ریه به دام می‌افتند (۹). لذا در سال‌های اخیر، اثرات پاراکرائینی سلول‌های بنیادی و به خصوص اگزوزوم‌های ترشحی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مورد توجه قرار گرفته است و در بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری نقص حاد کبدی، بیماری نقص حاد کلیوی، سکته قلبی، ترمیم زخم و نیز بیماری‌های مربوط به سیستم ایمنی نظیر بیماری آرتریت روماتوئید استفاده شده است (۱۳-۱۰).

اگزوزوم‌ها ذراتی با اندازه تقریبی ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر بوده که از انواع سلول‌های مختلف به محیط خارج سلولی ترشح می‌شوند. این وزیکول‌ها ماهیت غشای پایه‌ای لیپیدی داشته و می‌تواند با غشای سلول ادغام شود و این وزیکول‌ها غنی از ترانسپونین‌ها (Tetraspanins)، CD81، CD9، CD63، لیپیدهای سرامیدی و اسفنگومیلین هستند و در ارتباطات سلولی، تنظیم عملکرد ایمنی، مهاجرت توموری و تعدیل واکنش‌های دارویی نقش دارند. امروزه از اگزوزوم‌ها جهت اهداف درمانی و کاربردی بسیاری استفاده می‌شود که هنوز در مرحله تحقیق هستند. به عنوان مثال اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن (Antigen Presenting Cell = APC) می‌توانند در ایمنی درمانی سرطان استفاده شوند (۱۴).

با توجه به اینکه اگزوزوم‌ها می‌توانند نشانه‌هایی از سلول ترشح‌کننده خود را حمل کنند، در نتیجه می‌توانند برای حمل دارو، RNA و یا پروتئین به عنوان سیستم دارو رسانی نیز استفاده شوند. سلول‌های مختلفی از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی قادر به ترشح اگزوزوم‌ها می‌باشند (۱۵ و ۱۶). به علت منشأ داخلی و مارکرهای سطحی ویژه اگزوزوم‌ها، این وزیکول‌های لیپیدی دارای پایداری بالاتری نسبت به پلیمرهای سنتتیک و لیپوزوم‌ها می‌باشند و می‌توانند به مدت طولانی‌تری در بدن باقی بمانند و از این رو یک راهبرد جایگزین برای انتقال هدفمند دارو می‌باشند (۱۷ و ۱۸). این ذرات نانومتری و حبابی شکل می‌توانند برای انتقال پروتئین‌ها، siRNA، microRNA، داروهای کوچک و بیولوژیک به کار گرفته شوند، چرا که پراکنش وسیع و گردش طولانی مدت آن‌ها، بالطبع کارایی بالاتری را برای انتقال داروها ایجاد خواهد کرد و نیز می‌توانند از سدهای فیزیولوژیک عبور کرده و از طریق پروتئین‌های سطحی آن‌ها برای هدف گیری بافت‌های خاص استفاده شوند (۱۹ و ۱۱).

در اکثریت مطالعات، از اگزوزوم‌ها جهت انتقال siRNA استفاده شده است و مطالعات کمتری به بررسی پتانسیل بارگیری اگزوزوم‌ها توسط سایر عوامل درمانی پرداخته شده است (۲۰). بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی امکان استفاده از اگزوزوم‌ها به عنوان حامل دارو در حیطه درمان تومور گلیوبلاستوما می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان با کد IR.SEMUMS.REC.1399.048، در بانک‌های اطلاعاتی گوگل اسکولار (Google Scholar) و پای مد (Pub Med) با استفاده از کلید واژه‌های اگزوزوم (Exosome)، گلیوبلاستوما (Glioblastoma) و سیستم‌های دارو رسانی (Drug delivery)، جستجو انجام شد. محدودیت زمانی

هر چند، زیست سازگاری پایین آن‌ها و نیز پاک سازی سریع توسط سیستم فاگوسیتی موجب محدود شدن کاربرد آن‌ها شده است. از سویی پگایلاسیون (PEGylation) این ترکیبات به منظور کاهش پاک سازی، موجب کاهش توزیع زیستی آن‌ها در بافت مغز شده است (۳۴). در سال‌های اخیر، به علت ایمونونژنسیته پایین، اگزوزوم‌ها توجهات بسیاری را به خود معطوف داشته‌اند، همچنین اندازه کوچک اگزوزوم‌ها موجب تسهیل در نفوذ آن‌ها به سد خونی مغزی می‌شود. Yuan و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که اگزوزوم‌های مشتق از ماکروفاژ می‌توانند از طریق برهمکنش با مولکول‌های اتصال بین سلولی ICAM-1) بر سلول‌های اندوتلیوم عروق ریز مغزی که موجب ایجاد سد خونی مغزی می‌شود، موجب نفوذ بالاتر اگزوزوم‌ها به درون بافت مغز و بهبود اثرات درمانی آن در شرایط التهابی شوند، چرا که در شرایط التهاب، میزان بالاتری از بیان این مولکول مشاهده می‌شود (۳۵).

بر اساس میل ذاتی اگزوزوم‌ها، محققین، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را به درون اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های ماکروفاژ بارگذاری نمودند تا برای هدف‌گیری بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی از آن‌ها بهره گیرند. در مطالعه درون تنی، اگزوزوم‌های بارگذاری شده توانستند در شرایط التهابی به نسبت شرایط سلامت، ۳ برابر سریع‌تر وارد مغز شده و ۵/۸ برابر بیشتر در بافت مغزی تجمع کردند. این نتایج نشان‌دهنده این مطلب است که اگزوزوم‌ها نانو حامل‌های امیدوار کننده و مناسبی برای هدف‌گیری بیماری‌های مغزی می‌باشند (۳۶). در مطالعه دیگری، Haney و همکاران برای هدف‌گیری و درمان بیماری پارکینسون از اگزوزوم‌های بارگذاری شده با کاتالاز استفاده کردند. در پایان مشخص شد که اگزوزوم‌ها توانسته‌اند باعث حفظ فعالیت کاتالازی دارو شده همچنین دارو به صورت آهسته رهايش از اگزوزوم‌ها می‌گردد، این در حالی است که اگزوزوم‌های بارگذاری شده به مدت طولانی در گردش خون باقی ماندند. پس از به کارگیری اگزوزوم‌های حاوی کاتالاز در مطالعه درون تنی و به صورت تجویز داخل بینی (Intranasal)، اثرات قابل توجهی در حفاظت نورونی از خود نشان دادند. این نتایج به خوبی نشان می‌دهد که اگزوزوم‌های جدا سازی شده از مونوسیت‌های خون محیطی و بارگذاری شده با عوامل دارویی، می‌توانند برای درمان بیماری‌های التهابی و نورو دژنراتیو مغزی مورد استفاده قرار بگیرند (۳۷).

Qu و همکاران نیز اگزوزوم‌های خون محیطی را از موش جداسازی کرده و برای انتقال دوپامین و به منظور درمان بیماری پارکینسون استفاده نمودند. پس از تزریق داخل وریدی اگزوزوم‌های بارگذاری شده با دوپامین، توزیع دوپامین در بافت مغز ۱۵ برابر بیشتر از داروی آزاد بود و اگزوزوم‌های بارگذاری شده، کارایی درمانی بالاتری را در مدل موشی پارکینسون به نمایش گذاشتند. محققین با بررسی میزان ورود اگزوزوم به درون سلول‌ها دریافتند که حضور دایمرهای ترانسفرین بر روی اگزوزوم‌های خون موجب تجمع بالاتر اگزوزوم‌های دارویی درون مغز و به دنبال آن برهمکنش اختصاصی بین ترانسفرین و گیرنده ترانسفرین شده است (۳۸). بنابراین اگزوزوم‌ها می‌توانند بدون هیچ تغییری و با قابلیت ذاتی هدف‌گیری برای درمان اختلالات سیستم عصبی مرکزی، مورد توجه قرار گیرند.

در مجموع، تمامی این تحقیقات نشان داده است که اگزوزوم‌ها قابلیت ذاتی برای عبور از سد خونی مغزی را دارد. Taghdiri Nooshabadi و همکاران در مطالعه خود از اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی آندومتر برای انتقال داروی آنوراستاتین در کشت سه بعدی رده سلول توموری گلیوبلاستوما انسانی

پیتید iRGD که مختص اینتگرین αv است برای انتقال دوکسوروبیسین به سلول‌های سرطان پستان مورد استفاده قرار گرفت. نتایج به دست آمده حاکی از آن بود که در مطالعه درون تنی، اگزوزوم‌های بارگذاری شده با داروی دوکسوروبیسین، اثرات ضد سرطانی را در سلول‌های سرطان سینه که دارای بیان مثبت پروتئین اینتگرین بودند به نسبت گروه داروی آزاد، بهبود بخشیدند (۲۹). افزایش قدرت هدف‌گیری و کشندگی اگزوزوم‌های بارگذاری شده موجب گشایش باب نوینی در مطالعات سرطان شده است. به‌عنوان نمونه، Kim و همکاران، داروی پاکلی تاکسول را درون اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های ماکروفاژ بارگذاری نمودند تا برای درمان سرطان‌های مقاوم به درمان‌های دارویی متعدد (Multiple drug resistance= MDR) مورد استفاده قرار دهند. این نانو ذرات دارویی ۵۰ برابر بیشتر از داروی آزاد، قدرت از بین بردن سلول‌های سرطانی 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 (Confocal)، مشخص گردید که اگزوزوم‌های حاوی داروی دوکسوروبیسین در نزدیکی سلول‌های سرطانی جاگیری کرده‌اند.

این نتایج پیشنهاد می‌کند که اگزوزوم‌های دارویی دوکسوروبیسین، قدرت مهار بالایی برای رشد تومورهای مقاوم به درمان‌های دارویی متعدد و نیز متاستازهای ریوی دارند که احتمالاً به دلیل وجود پروتئین‌های ویژه بر روی سطح اگزوزوم‌ها می‌باشد. توانایی آن‌ها برای غلبه بر مقاومت دارویی می‌تواند با توجه به ورود از طریق اندوسیتوز باشد که در نتیجه مانع از بیرون انداخته شدن عوامل درمانی توسط گلیکوپروتئین-P می‌گردد. چنین مطالعاتی به‌خوبی توانمندی اگزوزوم‌ها را برای انتقال داروهای شیمی درمانی به سلول‌های سرطانی، سلول‌های سرطانی مقاوم به درمان‌های مختلف نشان می‌دهد و از سویی دیگر، افزایش قابلیت داروهای بارگذاری شده در از بین بردن سلول‌های سرطانی را در مقایسه با داروهای آزاد، اثبات می‌کند (۳۰).

کاربرد اگزوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌های مناسبی در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی: بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مانند بیماری‌های نورودژنراتیو (Neurodegenerative disease)، تومورهای مغزی و بیماری‌های عروقی-مغزی از جمله معضلات جهانی در حوزه سلامت هستند. اکثریت داروها و عوامل درمانی، نمی‌توانند از طریق سد خونی مغزی وارد مغز شوند و از این رو درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی با این چالش بزرگ روبرو است (۳۱). سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی دارای اتصالات محکمی هستند و تنها مولکول‌های کوچک‌تر از ۵۰۰ کیلو دالتون و بسیار چربی دوست می‌توانند از طریق سد خونی مغزی عبور کنند. لذا، سیستم‌های دارو رسانی با استفاده از نانو حامل‌ها برای انتقال عوامل درمانی به مغز مورد استقبال پژوهشگران قرار گرفته‌اند (۳۲).

یک سیستم ایده آل برای دارو رسانی به مغز می‌بایست دارای ویژگی‌هایی مانند زیست تخریب پذیری و عدم سمیت باشد. همچنین به سد خونی مغزی آسیب وارد نکند و به طور انتخابی پس از تزریق سیستمیک، داروها را از سد خونی مغزی عبور دهد و میزان کافی از دارو را با غلظت درمانی مناسب به بافت هدف تحویل دهد (۳۳ و ۳۲). سیستم‌هایی که غالباً برای دارو رسانی به مغز مورد استفاده قرار می‌گیرند مانند لیپوزوم‌ها، نانو ذرات لیپیدی جامد (Solid lipid Nanoparticles= SLN) و میسل‌های لیپید-پلیمری، بر پایه لیپید هستند،

بیشتری دارند. برای تولید اگزوزوم ها در مقیاس انبوه نیازمند روش های استاندارد و تکرار پذیر برای تولید انبوه و خالص اگزوزوم ها هستیم تا بتوانیم نانو حامل های مناسب و با خلوص بسیار مناسب را برای به کارگیری در سیستم های دارو رسانی تولید کنیم. علاوه بر این، باید رویکردهای نوآورانه برای بهینه سازی راندمان بارگذاری اگزوزوم ها، برای ارزیابی پایداری عامل بارگذاری شده و اصلاح ویژگی های اگزوزوم و بهره برداری از پتانسیل کامل اگزوزوم ها برای تحویل دارو تدوین شود. علاوه بر این، توسعه اگزوزوم مصنوعی با ایمنی بالاتر و خواص مطلوب تر موجب گسترش بیشتر راهبردهای دارو رسانی مبتنی بر اگزوزوم گشته و پیشبرد آن ها به سمت کاربردهای بالینی را موجب شده است. می توان نتیجه گرفت که نانو حامل های مبتنی بر اگزوزوم پتانسیل قابل توجهی را به عنوان وسایل نقلیه دارویی، DNA، الیگونیوکلوئیدها، پروتئین ها، پپتیدها و غیره نشان داده اند که با توجه به این موضوعات و محدودیت ها، نانو ذرات مبتنی بر اگزوزوم ها باعث پیشرفت در سیستم های مؤثر انتقال دارویی می شوند و می توانند به عنوان یک حامل بالقوه با مزایای بسیار جالب و جذاب در امر دارورسانی و انتقال عوامل دارویی جهت درمان تومورهای مغزی از جمله گلیوبلاستوما مولتی فرم مورد استفاده قرار گیرند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان جهت حمایت مالی از این تحقیق و نیز اعضای محترم شورای پژوهشی مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی دانشگاه علوم پزشکی سمنان تقدیر و تشکر می گردد.

U87 استفاده کردند. این روش دارو رسانی موجب افزایش ورود دارو با غلظت مؤثر به درون سلول های توموری گردید و به دنبال آن آپتوز در این سلول ها افزایش یافت (۳۹). بنابراین به نظر می رسد اگزوزوم ها می توانند حامل بسیار مناسبی برای انتقال داروهایی از قبیل مولکول های کوچک، ماکرو مولکول های زیستی، عوامل شیمی درمانی به منظور درمان بیماری ها و تومورهای مغزی قلمداد گردند.

بحث و نتیجه گیری

نانو حامل ها به عنوان سیستم انتقال دارو طی چند سال گذشته شاهد رشد چشمگیر بوده اند. از مهم ترین موانع عمده ورود این نانو ذرات به بالین، ایمنی نامناسب و انتقال ضعیف و ناکارآمد است. در طول دهه های اخیر، اگزوزوم ها به عنوان نانو ذرات طبیعی، پتانسیل زیادی در تحویل داروهای متنوع و غلبه بر محدودیت های نانو ذرات مصنوعی نشان داده اند که این باعث شکاف بین تحقیقات علمی و درمان بالینی می شود. اگزوزوم ها فرصتی را برای دانشمندان ایجاد می کنند که بتوانند نانو ساختارهایی با سازگاری، ثبات و زمان گردش طولانی تر داشته باشند. مزایای اگزوزوم ها نسبت به سایر حامل های مصنوعی در اندازه های کوچک، سمیت کم، توانایی هدف گذاری طبیعی، انکپسولاسیون انواع مولکول های فعال زیستی اندوژن و توانایی عبور از بسیاری از موانع فیزیکی نهفته است؛ بنابراین نانو حامل های مبتنی بر اگزوزوم ها ممکن است آینده ای روشن را به عنوان نسل جدیدی از سیستم های دارو رسانی داشته باشد. با این حال، برای ایجاد یک سیستم تحویل داروهای مبتنی بر اگزوزوم تجاری، باید چندین چالش و مانع برطرف شود. مکانیسم های دقیق برهمکنش بین اگزوزوم ها و سلول های هدفمند نیاز به توضیح

Exosomes: Novel Bio-Inspired Nanocarriers for Efficient Targeting of Glioblastoma Tumor Cells

V. Taghdiri Nooshabadi (PhD)¹, S. Arab (PhD)^{*1}, Z. Taghdiri Nooshabadi (BSc)²

1.Nervous System Stem Cells Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R.Iran

2.Department of Biology, Faculty of Science, Tehran University, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 16-22

Received: Mar 19th 2020, Revised: Aug 23rd 2020, Accepted: Sep 1st 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Glioblastoma is a highly malignant brain tumor that is characterized by poor prognosis and high recurrence rate in patients. Surgery, chemotherapy and radiotherapy are considered as standard methods of glioblastoma treatment. However, these methods have not been able to completely kill cancer cells. One of the most important barriers to the treatment of glioblastoma is the blood-brain barrier, which prevents drugs from reaching the brain tissue. The aim of this study was to investigate the possibility of using exosomes as drug carriers in the treatment of glioblastoma tumor.

METHODS: In this review article, we searched Google Scholar and Pub Med databases using the keyword “exosomes”, “glioblastomas”, and “drug delivery systems” to provide an overview of exosomes as an opportunity for the delivery of drug into the central nervous system through the blood-brain barrier.

FINDINGS: In the initial search, 14400 articles were found, and after an initial review and removal of unrelated studies, 40 articles were finally reviewed. Exosomes are natural nanoparticles that are secreted from different cells. Using exosomes in drug delivery systems is an efficient approach for transferring various contents to cancer cells. These particles are also able to transfer biological and drug molecules from the blood-brain barrier to brain cells. These natural nanoparticles are stable with long circulations that do not cause immune rejection responses.

CONCLUSION: According to the results of this study, as a potential carrier with very interesting and attractive advantages in drug delivery and transfer of drug agents, exosome-based nanocarriers can be used to treat brain tumors such as glioblastoma multiforme.

KEY WORDS: Exosome, Nanocarrier, Glioblastoma.

Please cite this article as follows:

Taghdiri Nooshabadi V, Arab S, Taghdiri Nooshabadi Z. Exosomes: Novel Bio-Inspired Nanocarriers for Efficient Targeting of Glioblastoma Tumor Cells. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 16-22.

^{*}Corresponding Author: S. Arab (PhD)

Address: Nervous System Stem Cells Research Center, Semnan University of Medical Science, Semnan, I.R.Iran

Tel: +98 23 33654162

E-mail: : samaneh.arab@gmail.com

References

1. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review. *Curr Med Chem*. 2017;24(27):3002-9.
2. Kartik R, Lee GR, Lee CC, Tang P-Y, Grace K, Chua LMK, et al. Clinical Prognostic Factors of Survival in Glioblastoma Multiforme (2593). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement).
3. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsins N, Neamati N. Current challenges and opportunities in treating glioblastoma. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):412-45.
4. Ozdemir-Kaynak E, Qutub AA, Yesil-Celiktas O. Advances in glioblastoma multiforme treatment: new models for nanoparticle therapy. *Front Physiol*. 2018;9:170.
5. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-50.
6. Muir M, Gopakumar S, Traylor J, Lee S, Rao G. Glioblastoma multiforme: novel therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(7):605-14.
7. Vakhshiteh F, Atyabi F, Ostad SN. Mesenchymal stem cell exosomes: a two-edged sword in cancer therapy. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:2847-59.
8. Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, Movassaghpour A, Yousefi M. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A novel therapeutic paradigm. *J Cell Physiol*. 2020;235(2):706-17.
9. Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(8):739-48.
10. Kooijmans S, Vader P, van Dommelen SM, van Solinge WW, Schiffelers RM. Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1525-41.
11. Taghdiri Nooshabadi V, Mardpour S, Yousefi-Ahmadipour A, Allahverdi A, Izadpanah M, Daneshimehr F, et al. The extracellular vesicles-derived from mesenchymal stromal cells: A new therapeutic option in regenerative medicine. *J Cell Biochem*. 2018;119(10):8048-73.
12. Taghdiri Nooshabadi V, Khanmohamadi M, Valipour E, Mahdipour S, Salati A, Veisi Malekshahi Z, et al. Impact of exosome-loaded chitosan hydrogel in wound repair and layered dermal reconstitution in mice animal model. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(11):2138-49.
13. Shafei S, Khanmohammadi M, Heidari R, Ghanbari H, Taghdiri Nooshabadi V, Farzamfar S, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(3):545-56.
14. Saleh R, Elkord E. Exosomes: Biological Carriers and Promising Tools for Cancer Immunotherapy. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):390.
15. Petersen KE, Manangon E, Hood JL, Wickline SA, Fernandez DP, Johnson WP, et al. A review of exosome separation techniques and characterization of B16-F10 mouse melanoma exosomes with AF4-UV-MALS-DLS-TEM. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(30):7855-66.
16. Taghdiri Nooshabadi V, Verdi J, Ebrahimi-Barough S, Mowla J, Atlasi MA, Mazoochi T, et al. Endometrial Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Promote Endothelial Cell Angiogenesis in a Dose Dependent Manner: A New Perspective on Regenerative Medicine and Cell-Free Therapy. *Arch Neurosci*. 2019;6(4):e94041.
17. Yang T, Martin P, Fogarty B, Brown A, Schurman K, Phipps R, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio rerio. *Pharm Res*. 2015;32(6):2003-14.
18. Marleau AM, Chen C-S, Joyce JA, Tullis RH. Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer. *J Transl Med*. 2012;10:134.
19. Morris DR, Bounds SE, Liu H, Ding W-Q, Chen Y, Liu Y, et al. Exosomal MiRNA Transfer between Retinal Microglia and RPE. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3541.

- 20.Lai RC, Yeo RWY, Tan KH, Lim SK. Exosomes for drug delivery-a novel application for the mesenchymal stem cell. *Biotechnol Adv.* 2013;31(5):543-51.
- 21.Chinnappan M, Srivastava A, Amreddy N, Razaq M, Pareek V, Ahmed R, et al. Exosomes as drug delivery vehicle and contributor of resistance to anticancer drugs. *Cancer Lett.* 2020;486:18-28.
- 22.Narayanan E. Exosomes as Drug Delivery Vehicles for Cancer Treatment. *Curr Nanosci.* 2020;16(1):15-26.
- 23.Hu Q, Su H, Li J, Lyon C, Tang W, Wan M, et al. Clinical applications of exosome membrane proteins. *Precis Clin Med.* 2020;3(1):54-66.
- 24.Bunggulawa EJ, Wang W, Yin T, Wang N, Durkan C, Wang Y, et al. Recent advancements in the use of exosomes as drug delivery systems. *J Nanobiotechnology.* 2018;16(1):81.
- 25.Aqil F, Kausar H, Agrawal AK, Jeyabalan J, Kyakulaga A-H, Munagala R, et al. Exosomal formulation enhances therapeutic response of celestrol against lung cancer. *Exp Mol Pathol.* 2016;101(1):12-21.
- 26.Kanchanapally R, Deshmukh SK, Chavva SR, Tyagi N, Srivastava SK, Patel GK, et al. Drug-loaded exosomal preparations from different cell types exhibit distinctive loading capability, yield, and antitumor efficacies: a comparative analysis. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:531-41.
- 27.Qiao L, Hu S, Huang K, Su T, Li Z, Vandergriff A, et al. Tumor cell-derived exosomes home to their cells of origin and can be used as Trojan horses to deliver cancer drugs. *Theranostics.* 2020;10(8): 3474-87.
- 28.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.* 2020.
- 29.Tian Y, Li S, Song J, Ji T, Zhu M, Anderson GJ, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials.* 2014;35(7):2383-90.
- 30.Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, Mahajan V, Deygen I, Klyachko NL, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine.* 2016;12(3):655-64.
- 31.Hanif S, Muhammad P, Chesworth R, Rehman FU, Qian R-j, Zheng M, et al. Nanomedicine-based immunotherapy for central nervous system disorders. *Acta Pharm Sinic.* 2020;41:936-53.
- 32.Jena L, McErlean E, McCarthy H. Delivery across the blood-brain barrier: nanomedicine for glioblastoma multiforme. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(2):304-18.
- 33.Khan AR, Liu M, Khan MW, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *J Control Release.* 2017;268:364-89.
- 34.Sun C, Ding Y, Zhou L, Shi D, Sun L, Webster TJ, et al. Noninvasive nanoparticle strategies for brain tumor targeting. *Nanomedicine.* 2017;13(8):2605-21.
- 35.Yuan D, Zhao Y, Banks WA, Bullock KM, Haney M, Batrakova E, et al. Macrophage exosomes as natural nanocarriers for protein delivery to inflamed brain. *Biomaterials.* 2017;142:1-12.
- 36.Batrakova EV, Kim MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. *J Control Release.* 2015;219:396-405.
- 37.Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release.* 2015;207:18-30.
- 38.Qu M, Lin Q, Huang L, Fu Y, Wang L, He S, et al. Dopamine-loaded blood exosomes targeted to brain for better treatment of Parkinson's disease. *J Control Release.* 2018;287:156-66.
- 39.Taghdiri Nooshabadi V, Khanmohammadi M, Shafei S, Banafshe HR, Malekshahi ZV, Ebrahimi-Barough S, et al. Impact of atorvastatin loaded exosome as an anti-glioblastoma carrier to induce apoptosis of U87 cancer cells in 3D culture model. *Biochem Biophys Rep.* 2020;23:100792.