مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۴۰۰، دوره ۲۳، صفحه ۲۲-۱۶

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

وجیهه تقدیری نوش‌آبادی (PhD)[۱]، سمانه عرب (PhD)[۱*]، زهرا تقدیری نوش‌آبادی (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 می‌شود. جراحی، شیمی درمانی و رادیو درمانی به عنوان روش‌های استاندارد درمان گلیوبلاستوما، در نظر گرفته می‌شود. اگرچه، این روش‌ها قادر نبوده‌اند تا سلول‌های سرطانی را به صورت کامل از بین ببرند. یکی از مهم‌ترین موانع درمان گلیوبلاستوما، سد خونی مغزی است که مانع از رسیدن داروها به بافت مغزی می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی امکان استفاده از اگزوزوم ها به عنوان حامل دارو در حیطه درمان تومور گلیوبلاستوما می باشد.

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

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. اگزوزوم ها، نانو ذرات طبیعی هستند که از سلول‌های مختلف ترشح می‌شوند. کاربردهای اگزوزوم در سیستم‌های دارو رسانی به عنوان یک رویکرد کارآمد برای انتقال محتویات مختلف به سلول‌های سرطانی است. همچنین این ذرات قادر هستند، مولکول‌های زیستی و دارویی را از سد خونی مغزی به سلول‌های مغزی منتقل کنند. این نانو ذرات طبیعی پایدار با گردش طولانی مدت هستند که پاسخ‌های رد ایمنی را ایجاد نمی‌کنند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، نانو حامل های مبتنی بر اگزووم 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.

واژه‌های کلیدی: اگزوزوم، نانوحامل، گلیوبلاستوما.

مقدمه

گلیوبلاستوما (Glioblastoma Multiform= GBM)، تومور گلیومای مرحله چهار محسوب شده و این تومور یکی از شایع‌ترین تومورهای اولیه مغزی است و سالیانه ۱۳۰۰۰ انسان، جان خود را به سبب ابتلا به این بیماری از دست می‌دهند. تومورهای مغزی دامنه وسیعی از آستروسایتومای پیلوسیتیک (Astrocytoma pilocitico) خوش‌خیم تا گلیوبلاستوما مولتی فرم بسیار بدخیم و پیش رونده را شامل می‌شوند. در مقایسه با تومورهای متاستازی مغزی که از ارگان ها و بافت‌های دیگر ایجاد می‌شوند، تومورهای اولیه مغزی مانند گلیوما در اصل از سلول‌های مغزی منشأ می‌گیرند (۲و۱). شایع‌ترین محل تومور گلیوبلاستوما درون بافت مغز است و به علت توان مهاجرتی بالای این سلول‌ها، یکی از بدخیم‌ترین سرطان‌های مغزی به شمار می‌آید. این تومور بدترین پیش‌آگهی و نتایج کلینیکی را داشته و با وجود ادغام راهکارهای مختلف درمانی که شامل جراحی، رادیو درمانی و شیمی درمانی است، متوسط طول عمر بیماران مبتلا، در حدود ۱۲ تا ۱۴ ماه می‌باشد (۴و۳). درمان این بیماری با چالش‌های متعددی روبرو است و علی‌رغم روش‌های درمانی موجود، سمیت نورونی این روش‌ها نیز، خود چالشی بزرگ در درمان این بیماری محسوب می‌گردد (۶و۵). ابداع روش‌های 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 قرارگرفته است. کاربرد سلول‌های بنیادی به‌عنوان حامل در درمان سرطان‌ها یکی از این روش‌های درمانی است. اما کاربرد این سلول‌ها به علت پذیرش پایین آن‌ها در محل پیوند، مشکلات اخلاقی تهیه و جداسازی آن‌ها، موانع ایمونولوژی، رد پیوند و نیز خطرات و نگرانی‌هایی در مورد تشکیل تومور توسط این سلول‌ها، موجب گشایش باب جدیدی در تحقیقات سلول درمانی با استفاده از محصولات سلول‌های بنیادی

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۱۷۵۹ دانشگاه علوم پزشکی سمنان می‌باشد.
*مسئول مقاله: دکتر سمانه عرب
آدرس: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی. تلفن: ۰۲۳-۳۳۶۵۴۱۶۲
E-mail: samaneh.arab@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.3.2]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.16]

از جمله اگزوزوم‌ها گردیده است (۸و۷). 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 پار اکراینی 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 استفاده‌شده است (۱۳-۱۰).

اگزوزوم ها 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 تتراسپونین ها (Tetraspanins)، CD63، CD9، CD81، لیپیدهای سرامیدی و اسفنگومیلین هستند و در ارتباطات سلولی، تنظیم عملکرد ایمنی، مهاجرت توموری و تعدیل واکنش‌های دارویی نقش دارند. امروزه از گزوزوم ها 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 اگزوزوم ها 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 اگزوزوم ها می‌باشند (۱۶و۱۵). به علت منشأ داخلی و مارکرهای سطحی ویژه اگزوزوم ها، این وزیکول های لیپیدی دارای پایداری بالاتری نسبت به پلیمرهای سنتتیک و لیپوزوم ها می‌باشند و می‌توانند به مدت طولانی‌تری در بدن باقی بمانند و از این رو یک راهبرد جایگزین برای انتقال هدفمند داروها می‌باشند (۱۸و۱۷). این ذرات نانومتری و حبابی شکل می‌توانند برای انتقال پروتئین‌ها، microRNA، siRNA، 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 (۱۹و۱۱).

در اکثریت مطالعات، از اگزوزوم ها 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 می باشد.

مواد و روش ها

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 پاب مد (Pub Med) با استفاده از کلید واژه‌های اگزوزوم (Exosome)، گلیوبلاستوما (Glioblastoma) و سیستم‌های دارو رسانی (Drug delivery)، جستجو انجام شد. محدودیت زمانی 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، miRNA، siRNA، 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 قرارگرفته‌اند. 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 (۲۲و۲۱). از سویی دیگر چون اگزوزوم‌ها اندازه کوچک داشته و از خود بدن مشتق می‌شوند، این عوامل مانع فاگوسیتوز آن‌ها و همین طور 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 داری یک مرکز آب دوست هستند که به منظور بارگذاری داروهای آب دوست گزینه مناسبی می باشند (۲۴). تاکنون، داروهایی شیمی درمانی مانند دوکسوروبیسین (Doxorubicin)، پاکلی تاکسول (Paclitaxel)، سلاتسترول (Celastrol) و کورکومین (Curcumin) به درون اگزوزوم‌ها بارگذاری شده‌اند. مطالعات مختلفی نشان داده است که بارگذاری داروها به طرز کارآمدی، باعث افزایش اثرات این داروها شده است. ظرفیت اگزوزوم ها برای هدف گیری سلول‌های سرطانی در حدود ۱۰ برابر بیشتر از لیپوزوم هایی 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 آزمایی بالینی فاز I برای سنجش فارماکوسینتیک و فارماکودینامیک اگزوزوم های بارگذاری شده با کورکومین به شماره NCT01294072 در حال انجام است (۲۸). همچنین اگزوزوم ها 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،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.3.2]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.16]

پپتید iRGD که مختص اینتگرین αv است برای انتقال دوکسوروبیسین به سلول‌های سرطان پستان مورداستفاده قرار گرفت. نتایج به دست آمده حاکی از آن بود که در مطالعه درون تنی، اگزوزوم‌های بارگذاری شده با داوری 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) مورداستفاده 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 اگزوزوم های 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 اگزوزوم های دارویی دوکسوروبیسین، قدرت مهاری 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 اگزوزوم ها 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 اگزوزوم ها 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 (۳۳و۳۲). سیستم‌هایی که غالباً برای دارو رسانی به مغز مورد استفاده قرار می‌گیرند مانند لیپوزوم ها، نانو ذرات لیپیدی جامد (Solid lipid Nanoparticles= SLN) و میسل های لیپید- پلیمری، بر پایه لیپید هستند، هر چند، زیست سازگاری پایین آن‌ها و نیز پاک سازی سریع توسط سیستم فاگوسیتی موجب محدود شدن کاربرد آن‌ها شده است. از سویی پگیلاسیون (PEGylation) این ترکیبات به منظور کاهش پاک سازی، موجب کاهش توزیع زیستی آن‌ها در بافت مغز شده است (۳۴). در سال‌های اخیر، به علت ایمونوژنیسیته پایین، اگزوزوم‌ها توجهات بسیاری را به خود معطوف داشته‌اند، همچنین اندازه کوچک اگزوزوم ها موجب تسهیل در نفوذ آن‌ها به سد خونی مغزی می‌شود. Yuan و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که اگزوزوم های مشتق از ماکروفاژ می‌توانند از طریق برهمکنش با مولکول‌های اتصالی بین سلولی -۱ (ICAM-1) بر سلول‌های اندوتلیوم عروق ریز مغزی که موجب ایجاد سد خونی مغزی می‌شود، موجب نفوذ بالاتر اگزوزوم ها 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 اگزوزوم های مشتق شده از سلول‌های ماکروفاژ بارگذاری نمودند تا برای هدف‌گیری بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی از آن‌ها بهره گیرند. در مطالعه درون تنی، اگزوزوم های 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 اگزوزوم ها نانو حامل‌های امیدوار کننده و مناسبی برای هدف گیری بیماری‌های مغزی می‌باشند (۳۶). در مطالعه دیگری، Haney و همکاران برای هدف گیری و درمان بیماری پارکینسون از اگزوزوم های بارگذاری شده با کاتالاز استفاده کردند. در پایان مشخص شد که اگزوزوم ها توانسته‌اند باعث حفظ فعالیت کاتالازی دارو شده همچنین دارو به صورت آهسته رهایش از اگزوزوم ها رها می‌گردد، این در حالی است که اگزوزوم های بارگذاری شده به مدت طولانی در گردش خون باقی ماندند. پس از به کارگیری اگزوزوم های 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 اگزوزوم های جدا سازی شده از مونوسیت های 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 اگزوزوم های خون محیطی را از موش جداسازی کرده و برای انتقال دوپامین و به منظور درمان بیماری پارکینسون استفاده نمودند. پس از تزریق داخل وریدی اگزوزوم های بارگذاری شده با دوپامین، توزیع دوپامین در بافت مغز ۱۵ برابر بیشتر از داروی آزاد بود و اگزوزوم های 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 اگزوزوم های خون موجب تجمع بالاتر اگزوزوم های دارویی درون مغز و به دنبال آن برهمکنش اختصاصی بین ترانسفرین و گیرنده ترانسفرین شده است (۳۸). بنابراین اگزوزوم ها می‌توانند بدون هیچ تغییری و با قابلیت ذاتی هدف گیری 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 آتورواستاتین در کشت سه بعدی رده سلول توموری گلیوبلاستومای انسانی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.3.2]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.16]

U87 استفاده کردند. این روش دارو رسانی موجب افزایش ورود دارو با غلظت مؤثر به درون سلول‌های توموری گردید و به دنبال آن آپوپتوز در این سلول‌ها افزایش یافت (۳۹). بنابراین به نظر می‌رسد اگزوزوم‌ها می‌توانند حامل بسیار مناسبی برای انتقال داروهایی از قبیل مولکول‌های کوچک، ماکرو مولکول‌های زیستی، عوامل شیمی درمانی به منظور درمان بیماری‌ها و تومورهای مغزی قلمداد گردند.

بحث و نتیجه گیری

نانو حامل‌ها به عنوان سیستم انتقال دارو طی چند سال گذشته شاهد رشد چشمگیر بوده‌اند. از مهم‌ترین موانع عمده ورود این نانو ذرات به بالین، ایمنی نامناسب و انتقال ضعیف و ناکارآمد است. در طول دهه‌های اخیر، اگزوزوم‌ها به عنوان نانو ذرات طبیعی، پتانسیل زیادی در تحویل داروهای متنوع و غلبه بر محدودیت‌های نانو ذرات مصنوعی نشان داده‌اند که این باعث شکاف بین تحقیقات علمی و درمان بالینی می‌شود. اگزوزوم‌ها فرصتی را برای دانشمندان ایجاد می‌کنند که بتوانند نانو ساختارهایی با سازگاری، ثبات و زمان گردش طولانی‌تر داشته باشند. مزایای اگزوزوم ها نسبت به سایر حامل‌های مصنوعی در اندازه‌های کوچک، سمیت کم، توانایی هدف‌گذاری طبیعی، انکپسولاسیون انواع مولکول‌های فعال زیستی اندوژن و توانایی عبور از بسیاری از موانع فیزیکی نهفته است؛ بنابراین نانو حامل‌های مبتنی بر اگزوزوم‌ها ممکن است آینده‌ای روشن را به عنوان نسل جدیدی از سیستم‌های دارو رسانی داشته باشد. با این حال، برای ایجاد یک سیستم تحویل داروهای مبتنی بر اگزوزوم تجاری، باید چندین چالش و مانع برطرف شود. مکانیسم‌های دقیق برهمکنش بین اگزوزوم‌ها و سلول‌های هدفمند نیاز به توضیح بیشتری دارند. برای تولید اگزوزوم ها در مقیاس انبوه نیازمند روش‌های استاندارد و تکرار پذیر برای تولید انبوه و خالص اگزوزم‌ها هستیم تا بتوانیم نانو حامل های مناسب و با خلوص بسیار مناسب را برای به کارگیری در سیستم‌های دارو رسانی تولید کنیم. علاوه بر این، باید رویکردهای نوآورانه برای بهینه سازی راندمان بارگذاری اگزوزوم‌ها، برای ارزیابی پایداری عامل بارگذاری شده و اصلاح ویژگی‌های اگزوزوم و بهره برداری از پتانسیل کامل اگزوزوم‌ها برای تحویل دارو تدوین شود. علاوه بر این، توسعه اگزوزوم مصنوعی با ایمنی بالاتر و خواص مطلوب‌تر موجب گسترش بیشتر راهبردهای دارو رسانی مبتنی بر اگزوزوم گشته و پیشبرد آن‌ها به سمت کاربردهای بالینی را موجب شده است. می‌توان نتیجه گرفت که نانو حامل‌های مبتنی بر اگزوزوم پتانسیل قابل توجهی را به عنوان وسایل نقلیه دارویی، DNA، الیگونوکلئوتیدها، پروتئین‌ها، پپتیدها و غیره نشان داده‌اند که با توجه به این موضوعات و محدودیت‌ها، نانو ذرات مبتنی بر اگزوزوم‌ها باعث پیشرفت در سیستم‌های مؤثر انتقال دارویی می‌شوند و می‌توانند 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 سلول‌های بنیادی سیستم عصبی دانشگاه علوم پزشکی سمنان تقدیر و تشکر می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.3.2]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.16]

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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.3.2]

[DOI: 10.22088/jbums.23.1.16]

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, Muangsin 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.3.2]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.16]

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 celastrol 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.3.2]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.16]