Strategies for Application of Extracellular Vesicles in Solid Cancer Therapy

Jamal Majidpoor[1], Fardin Fathi[2], Keywan Mortezaee[3]

1. Assistant professor, Department of Anatomy, School of Medicine, Infectious Diseases Research Center, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9133-2670
2. Professor, Department of Anatomy, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4648-5598
3. Assistant professor, Department of Anatomy, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
(Corresponding Author). Tel:08733664645. Email: keywan987@yahoo.com & mortezaee.k@muk.ac.ir. ORCID ID: 0000-0003-2004-3465

ABSTRACT

Background and Aim: Extracellular vesicles (EVs) are key players in cellular communication and signaling in the health status and diseases. EVs have rather small size and long half-life upon secretion into circulation. This long half-life along with their immune privileged profile and the ability to carry biotherapeutics to the target cells have made EVs an issue of prominent current interest among scientists as an alternative schedule in cancer therapy.

Materials and Methods: PubMed and Google scholar were searched for relevant articles from journals with high impact factor. Among 400 articles found, 40 articles met the criteria for interpretation and were selected for descriptive review. Original and review articles published in the last ten years were used in this study.

Results: Tumor-derived EVs can be targeted for reducing cancer cell survival and increasing their apoptosis. They are also applicable for drug delivery to primary or metastatic tumors. An effective approach is to load nanoparticles into EVs for targeting a specific cell type in tumor ecosystem. Their application in nano delivery systems for cancer therapy has been the focus of attention.

Conclusion: The current studies have focused on the possibility of using EVs as biomarkers in several diseases, as targets to be removed for recovery of the patient health, and as vehicles for immunotherapy. In this review article, we discussed the importance of EV suppression or EV-based strategy for targeting solid cancers.

Keywords: Extracellular vesicle (EV), Exosome, Cancer, Therapy

Received: Oct 25, 2022 **Accepted:** Jan 1, 2023

How to cite the article: Jamal Majidpoor, Fardin Fathi, Keywan Mortezaee. Strategies for Application of Extracellular Vesicles in Solid Cancer Therapy .ŚJKU 2023;28(4):160-173.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و هشت /مهر و آبان ۱۴۰۲/۱۷۳-۱۶۰

استراتژی‌های مبتنی بر استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی در درمان سرطان‌های توپر

جمال مجیدپور[۱]، فردین فتحی[۲]، کیوان مرتضایی[۳]

۱. استادیار، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۱۳۳-۲۶۷۰

۲. استاد، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۴۶۴۸-۵۵۹۸

۳. استادیار، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. پست الکترونیک: keywan987@yahoo.com ، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۰۰۴-۳۴۶۵

چکیده

زمینه و هدف: وزیکول‌های خارج سلولی (Extracellular Vesicles) نقش‌های کلیدی را در پیام‌رسانی و ارتباطات سلولی در وضعیت سلامتی و همچنین در بیماری‌ها ایفا می‌کنند. EV ها اندازه‌ای نسبتاً کوچک داشته و به محض ترشح به درون جریان خون، دارای نیمه عمر طولانی مدت می باشند. این نیمه عمر طولانی مدت، همراه با ویژگی‌های ممتاز و ویژه‌ی ایمونولوژیکی آن‌ها و توانایی حمل و انتقال مواد درمانی زیستی به سلول‌های هدف، EV ها را به موضوع مورد علاقه ی دانشمندان تبدیل کرده است؛ این دانشمندان به فکر استفاده از این قبیل وزیکول ها به عنوان یک روش جایگزین در درمان سرطان می باشند.

مواد و روش‌ها: PubMed و Google scholar برای مقالات مرتبط از ژورنال هایی با ضریب تأثیرگذاری بالا جستجو شدند. از ۴۰۰ مقاله یافت شده، حدود ۴۰ مقاله با معیارهای تفسیر بیشتر مطابقت داشتند و برای مطالعه مروری به روش بیانی انتخاب شدند. در این تحقیق مقالات اورجینال و مروری که در ده سال اخیر منتشر شده است، مورد استفاده قرار گرفته اند.

یافته‌ها: EV های مشتق از تومور را می‌توان جهت کاهش بقای سلول‌های سرطانی و افزایش آپوپتوز آن‌ها مورد هدف قرار داد. آن ها همچنین جهت انتقال دارو به تومورهای اولیه یا متاستاتیک قابل استفاده می باشند. یک رویکرد مؤثر، بارگذاری نانو ذرات بر روی EV ها جهت هدف گذاری یک نوع سلول خاص در اکوسیستم تومور است. کاربرد این وزیکول‌ها در سیستم‌های انتقالی نانو برای درمان سرطان اخیراً مورد تمرکز دانشمندان است.

نتیجه‌گیری: تحقیقات اخیر بر روی احتمال استفاده از EV ها به عنوان بیومارکرهایی در بیماری‌های مختلف، حذف این وزیکول‌ها به عنوان هدف هایی جهت بازیابی بیماران و نیز به عنوان ابزارهایی در ایمونوتراپی متمرکز است. در این مقاله مروری، ما در مورد اهمیت سرکوب EV ها یا استراتژی های مبتنی بر EV جهت هدف گذاری سرطان های توپر بحث کرده‌ایم.

کلمات کلیدی: وزیکول خارج سلولی (EV)، اگزوزم، سرطان، درمان

وصول مقاله:۱۴۰۱/۸/۳ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۱/۹/۱۳ پذیرش:۱۴۰۱/۱۰/۱۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

مقدمه

ناهمگنی یا هتروژنیسیته ی تومورها به طور قابل توجهی درمان سرطان را پیچیده کرده است. تنوع ژنتیکی بین سلول‌های موجود در سرطان، یکی از دلایل ناهمگنی درون تومور است. ریز محیط تومور (Tumor microenvironment, TME) متشکل از چندین نوع سلول، همراه با فاکتورهای رشد و دیگر فاکتورهای محلول یا غیرمحلول است (۱). بخشی از این قبیل ناهمگنی ها به‌واسطه‌ی وجود وزیکول‌های خارج سلولی (Extracellular vesicles, EVs) نمایان می‌گردد (۲). پروتئین های EV درون مایعات زیستی پایدار بوده و ترکیب پروتئومیکی آن ها نشان دهنده ی تنوع در آن ها است. این امر حاکی از آن است که EV ها می‌توانند در رویکردهای تشخیصی و درمانی مورد استفاده قرار گیرند (۳) و به عنوان عوامل مطلوب در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرند؛ بنابراین سرکوب EV های موجود در گردش خون می تواند یک استراتژی جدید در درمان سرطان باشد (۴). به عنوان مثال در مورد سرطان پستان، پاسخ های درمانی را می‌توان از طریق ردیابی EV ها پایش کرد و این وزیکول ها می‌توانند به عنوان یک مارکر پیش آگهی مستقل جهت مشخص نمودن بقای بیماران بدون پیشرفت بیماری، در بیماران مبتلا به یک سرطان متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرند (۵). EV ها همچنین به عنوان ناقلین دارویی یا وکتورهایی جهت انتقال مواد درمانی زیستی (۶) و ترکیبات کاتالیتیکی به یک نوع خاص از سلول های سرطانی طراحی شده اند (۷). این ویژگی وزیکول‌های خارج سلولی متکی بر پتانسیل آن‌ها جهت حمل و انتقال مخازن متنوع از اطلاعات ژنتیکی از یک سلول به سلول دیگر است (۸). تحقیقات اخیر بر روی احتمال استفاده از EV ها به عنوان بیومارکرهایی در بیماری‌های مختلف، حذف این وزیکول ها به عنوان هدف هایی جهت بازیابی بیماران و نیز به عنوان ابزارهایی در ایمونوتراپی متمرکز است (۹).

مواد و روش ها

در این مقاله مروری، ما در مورد اهمیت سرکوب EV ها یا استراتژی های مبتنی بر EV جهت هدف گذاری سرطان‌های توپر بحث کرده‌ایم. در این تحقیق، منابع تحقیقاتی PubMed و Google scholar و برخی دیگر از وبگاه‌های مرتبط، به منظور به دست آوردن مقالات مرتبط با موضوع تحقیق از ژورنال هایی با ضریب تأثیرگذاری بالا و دارای نمره‌ی استنادی بالا (Cite Score) جستجو شدند و در نهایت ۴۰۰ مقاله بر اساس معیارهای ورودی انتخاب شدند. از ۴۰۰ مقاله یافت شده، حدود ۴۰ مقاله با معیارهای تفسیر بیشتر مطابقت داشتند و برای مطالعه مروری به روش بیانی انتخاب شدند که این مقالات، تحقیقات اصیل و مروری بوده که در ده سال اخیر منتشر شده اند.

وزیکول‌های خارج سلولی در سرطان

در اواخر دهه‌ی ۱۹۶۰، برای نخستین بار وزیکول‌های مجاور سلولی توصیف شدند؛ اما اصطلاح «وزیکول‌های خارج سلولی» در سال ۲۰۱۱ به منظور تشریح ساختارهای خارج سلولیِ محصور شده درون یک دولایه ی لیپیدی به کار گرفته شد (۱۰). EV ها، وزیکول‌های غشایی در مقیاس نانو بوده که به طور فعال از سلول ها آزاد می‌گردند. EV ها بر اساس اندازه، بیوژنز و ویژگی‌های بیوفیزیکی طبقه‌بندی می‌گردند. این قبیل وزیکول‌ها در ابتدا مورد توجه قرار نگرفتند چون تصور بر این بود که بقایای سلولی می‌باشند؛ اما امروزه آن‌ها به عنوان پیامبرهای بین سلولی کلیدی و همچنین بیومارکرهای مهم موجود در گردش خون، در تشخیص و پیش‌آگهی بیماری‌ها شناخته شده اند. EV ها عموماً دارای اندازه‌ی ۲۰۰-۵۰ نانومتری بوده و در مقایسه با سلول‌ها (۳۰-۱۰ میکرومتر)، بسیار کوچک‌تر می‌باشند (۱۱). اگزوزم ها وزیکول های غشایی کوچک بوده که به محض ادغام اجسام چند وزیکولی (Multivesicular bodies, MVBs) با غشایی پلاسمایی، به درون محیط خارج سلولی آزاد می‌گردند؛ درنتیجه آن‌ها منشأ اندوزومی دارند (۱۲). اگزوزم ها از اتصال اجسام چند وزیکولی به

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

غشای پلاسمایی و ترشح آن‌ها از طریق اگزوسیتوز به محیط خارج سلولی ایجاد می شوند. اجسام چند وزیکولی خود از بلوغ و ادغام اندوزوم های سیتوزولی ایجاد می شوند. تشکیل این اندوزوم ها به صورت تورفتگی غشای پلاسمایی به سمت سیتوزول می باشد (۱۳). وزیکول های بزرگ تر، میکروزیکول هایی بوده که به‌واسطه‌ی جوانه زنی غشای پلاسمایی به سمت خارج ایجاد می‌گردند؛ این امر برخلاف تشکیل اگزوزم ها بوده که جهت تشکیل آن ها غشای پلاسمایی باید به سمت داخل جوانه زنی پیدا کند. اخیراً نانوپارتیکل هایی به‌اندازه‌ی ۳۵ نانومتر به نام اگزومر هم تشخیص داده شده است. در نهایت اجسام اپوپتوزی وزیکول هایی با اندازه ی ۵-۱ میکرومتر هستند که از سلول های در فاز آپوپتوزی به صورت جوانه زنی از غشا آزاد می شوند (۱۲). تحقیقات متعدد صورت گرفته در حیطه‌ی EV ها در طی چند سال اخیر، درک بیش تر ویژگی های بیولوژیکی آن ها و استفاده‌ی آن‌ها در تشخیص و درمان را امکان پذیر کرده است (۱۴). مقادیر زیادی از EV ها از سلول های توموری سرطان هایی مانند گلیوبلاستوماها (Glioblastoma, GMB) به درون جریان خون آزاد می‌گردند که از این وزیکول ها می توان به عنوان بیومارکرهایی در ردیابی پاسخ های درمانی استفاده نمود (۱۵). اگزوزم ها را می‌توان از مایعات بیولوژیک مختلف از جمله بزاق، پلاسما و ادرار استخراج کرد. همچنین اگزوزم ها را می توان از نمونه‌های بافتی استخراج کرد. از بین منابع مختلف، استخراج از پلاسما و نمونه‌های بافتی دو نوع معمول جداسازی اگزوزمی می‌باشند. در مقایسه با نمونه‌گیری بافتی، استخراج اگزوزم از پلاسما روشی کمتر تهاجمی بوده و ما را قادر به ردیابی پروتئین‌هایی می‌کند که امکان بررسی آن‌ها از طریق نمونه‌گیری بافتی مقدور نیست. میزان اعتبار اگزوزم های جداسازی شده از پلاسما و نمونه‌گیری بافتی جهت تشخیص سرطان از بافت نرمال به ترتیب ۹۰٪ و ۹۴٪ است که با توجه به مزیت های قید شده، روش جداسازی از پلاسما به نمونه گیری بافتی ترجیح داده می شود. وزیکول های خارج سلولی از جمله اگزوزم ها حاوی تنوعی از مولکول‌ها از جمله نوکلئیک اسیدها، پروتئین ها و لیپیدها می باشند و تقریباً در تمام مراحل تومورزایی (از تشکیل تومور اولیه تا فاز تهاجم و در نهایت متاستاز) نقش دارند (۱۲). در مطالعه‌ی حاضر توجه ویژه بر روی نقش اگزوزم ها در درمان سرطان می باشد.

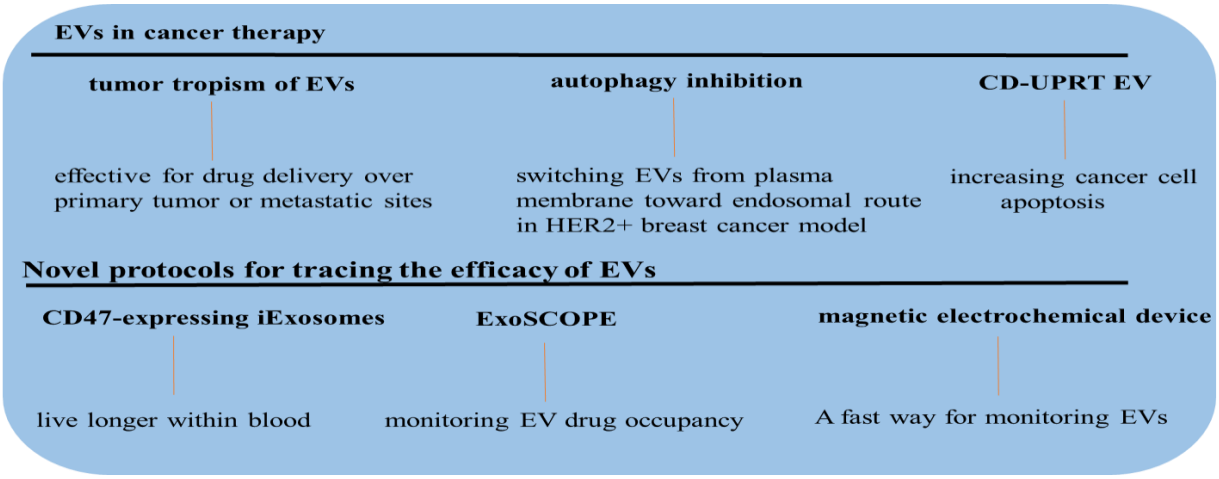
ویژگی ها و مزایای استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی در درمان سرطان

دو ویژگی بارز EV ها که آن‌ها را به عواملی مطلوب جهت درمان سرطان تبدیل کرده است شامل کارایی بالای آن‌ها جهت عبور از سدهای بیولوژیکی و پایداری آن ها جهت اعمال اثرات پایدار و طولانی مدت بر روی سلول های هدف می باشد؛ بنابراین EV ها را می توان جهت حمل و انتقال ترکیبات مورد نظر دستکاری کرد و یا آن ها را می توان با استفاده از گیرنده های مورد نظر تغییر داد، به نحوی که بر روی سلول های مورد نظر عمل کنند؛ همچنین پایداری EV ها، ذخیره ی طولانی مدت محتویات آن‌ها را بدون ایجاد تغییرات فنوتیپی قابل توجه در داخل TME تومور امکان پذیر می کند (۶). ماهیت طبیعی EV ها باعث شده است که آن‌ها از نظر ایمنی دارای ویژگی های ممتازی باشند. این امر یک مزیت برای EV ها در قیاس با نانومواد پگیله شده (PEGylated nanomaterials) در درمان سرطان محسوب می شود؛ زیرا EV ها سبب کاهش پاسخ های ایمنی و پاکسازی دارویی می‌گردند؛ بنابراین ریز ذرات مشتق شده از منشأهای سلولی مختلف می‌توانند برای انتقال و رساندن داروهای شیمی درمانی، یا انتقال RNA های کوچک مداخله گر در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرند (۱۶). درنتیجه توانایی بارگذاری و هدف گذاری اگزوزم های مشتق از بیمار بدون تغییر در سطوح اگزوزمی، کلیدی برای رمزگشایی قابلیت درمانی این فاکتورهای بیولوژیکی است. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، اگزوزم های درمانی هنگامی که از بیمار جداسازی می‌گردند، پاسخ های ایمنی را تحریک نمی کنند و تعدیلات و تغییرات بیشتر و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

بعدی آن ها به میزان زیادی ساختار سطحی آن ها را تحت تأثیر قرار نمی دهد (۱۷). اگزوزم ها را می توان برای انتقال پروتئین های فعال از نظر بیولوژیکی و عبور آن ها از خلال سد خونی-مغزی (blood-brain barrier, BBB) جهت رسیدن به ناحیه مغز مهندسی کرد. این امر جهت درمان بیماری هایی از قبیل سرطان مغز بسیار مؤثر است (۱۸). در این مقاله ما در مورد EV ها به عنوان عوامل درمانی ضد سرطانی بحث کرده ایم؛ شکل ۱ به طور خلاصه نقش EV ها در درمان سرطان و پروتکل‌های جدید مورد استفاده جهت بررسی تأثیر درمانی آن‌ها را نشان داده است.



شکل ۱. وزیکول‌های خارج سلولی (EV ها) در درمان سرطان و بررسی میزان تأثیر آن‌ها... میکرووزیکول ها را می‌توان با گنجاندن سیتوزین دِآمیناز متصل به یوراسیل فسفوریبوزیل ترانسفراز (CD-UPRT) جهت تحریک آپوپتوز سلول های توموری تعدیل کرد. از طریق ExoSCOPE می‌توان محتوای پروتئینی EV ها به همراه حجم دارویی حمل شده توسط این وزیکول ها را ردیابی نمود.

هدف گذاری اگزوزم در بقای سلول سرطانی

اگزوزم ها را می‌توان در مراحل مختلف تومورزایی به عنوان یک هدف درمانی مورد استفاده قرار داد (جدول ۱). miR-451a یک سرکوب‌کننده‌ی تکثیر سلولی و القاگر آپوپتوز در سلول‌های سرطانی است. miR-451a در EV های موجود در سرم بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا کاهش پیدا می‌کند. وجود آن می تواند یک رویکرد درمانی جدید برای این قبیل سرطان ها باشد (۱۹).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

جدول ۱. استفاده از وزیکول های خارج سلولی (EV) در فرایندهای مختلف تومور زایی.

محتوای وزیکولی	ویژگی کلی	نوع سرطان - عملکرد	منبع
مقابله با بقا و تکثیر سلول سرطانی			
EV های حاوی miR-451a	miR-451a به عنوان مهارگر تومور مطرح بوده که میزان آن در EV های استخراج شده از بیماران سرطانی کاهش می‌یابد.	سرطان کیسه صفرا- القاگر آپوپتوز و مهارکننده‌ی تکثیر سلول‌های سرطانی	(۱۹)
EV های حاوی miR-26a	miR-26a به عنوان مهارگر آزاد سازی اگزوزم از سلول های سرطانی مطرح است.	سرطان پروستات- اضافه کردن miR-26a به وزیکول می‌تواند از تکثیر سلول سرطانی جلوگیری نماید	(۴)
مقابله با رگ زایی سلول‌های سرطانی			
EV های حاوی miR-4488	miR-4488 به عنوان مهارگر رگ زایی تومور مطرح بوده که فعالیت آن در EV های استخراج شده از بیماران سرطانی کاهش است.	سرطان پستان- مهار رگ زایی و کولونیزاسیون سلول‌های سرطانی	(۲۱)
مقابله با ایمنی گریزی سرطان			
EV های حاوی آنتی چک پوینت آنتی بادی	چک پوینت های مهار گر سیستم ایمنی شامل PD-1, PD-L1 و CTLA-4 می‌باشند که مسبب ایمنی گریزی سرطان هستند.	سرطان‌های خنثی*- تحریک سلول‌های T تومور ساپرسور و مهار Treg	(۲۵)
مقابله با مقاومت دارویی سرطان			
EV های حاوی ماسپین	ماسپین مهارگر HDAC1 است و به عنوان رگولاتور مهاری گیرنده اندروژن مطرح است.	سرطان پروستات- حساسیت فزاینده‌ی سلول‌های توموری به ADT	(۲۴)

PD-1, programmed death-1; PD-L1, programmed death-ligand 1; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4; Treg, regulatory T cell; HDAC 1, histone deacetylase 1; ADT, androgen deprivation therapy

* سرطان خنثی نوعی از سرطان است که دارای سیستم ایمنی ضد توموری ضعیف است.

هدف گذاری اگزوزم در آنژیوژنز

سرطان هایی مانند GMB اگزوزم هایی را آزاد کرده که غنی از فاکتورهای آنژیوژنیک جهت تحریک سلول های اندوتلیال برای تشکیل لوله های عروقی می باشند (۲۰). miR-4488 یک نوع mRNA مشتق از EV بوده که به عنوان سرکوب کننده ی آنژیوژنز عمل می‌کند. در مدل‌های حیوانی سرطان پستان مشخص شده است که فعالیت EV های حاوی miR-4488 منشأ گرفته از سلول‌های سرطانی، توسط تک‌برهای کلسیم میتوکندریایی (mitochondrial calcium uniporters) سرکوب می‌گردد (۲۱).

هدف گذاری اگزوزم در مقاومت دارویی

سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان توپر است. در اکثر موارد، اختلال در تنظیم فعالیت گیرنده ی اندروژن سبب تومورزایی در این نوع سرطان می‌گردد. درمان محرومیت از آندروژن تنها در مراحل اولیه این سرطان مؤثر است؛ اما تومور در نهایت به این قبیل درمان ها مقاومت نشان می دهد و به سمت تومورهای بسیار تهاجمی به نام سرطان پروستات مقاوم به عقیمی (castration resistant prostate cancer, CRPC) پیشرفت می‌کند (۲۲). یک مهارکننده‌ی سرین پروتئاز پستانی به نام Maspin پروتئینی است که در اگزوزم های سرطان پروستات شناسایی شده (۲۳) و به عنوان یک سرکوب کننده ی تومور فعالیت می‌کند. Maspin یک مهارکننده‌ی هیستون دِاستیلاز-۱ (histone

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

deacetylase-1, HDAC 1) بوده که به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی منفی گیرنده‌ی آندروژن عمل می‌کند؛ بنابراین Maspin می‌تواند به عنوان یک مکمل جهت حساس کردن سرطان پروستات به درمان محرومیت از آندروژن مورد استفاده قرار گیرد (۲۴).

هدف گذاری وزیکول های خارج سلولی مشتق از سلول های تومور در شیمی درمانی سرطان

ریز ذرات منشأ گرفته از سلول‌های تومور می‌توانند جهت انتقال دارو علیه سرطان مورد استفاده قرار گیرند. سلول‌های توموری اتولوگ می توانند به دلایل زیر برای نیل به این هدف مورد استفاده قرار گیرند: (۱) کاربرد ریز ذرات مشتق از سلول‌های توموری امکان هدف‌گذاری سرطان‌های ویژه را میسر می‌کند. این امر که ناشی از ویژگی‌های ذاتی چسبندگی هوموتیپیک آنتی ژن‌های سطحیِ متعلق به غشای منبع سلولی است، به طور اختصاصی انتقال دارو را بر روی آن ها امکان پذیر می کند(۲). ریز ذرات مشتق از سلول های توموری می توانند پاسخ های ایمنی ضدتوموری قوی را تحریک کنند. این امر ناشی از این است که آن ها مولکول‌ها هم تحریکی (co-stimulatory) و مخازن آنتی ژنی را همراه با قطعات DNA منشأ گرفته از سلول‌های والد خود حمل می‌کنند (۱۶).

هدف گذاری اگزوزم در ایمنی درمانی سرطان

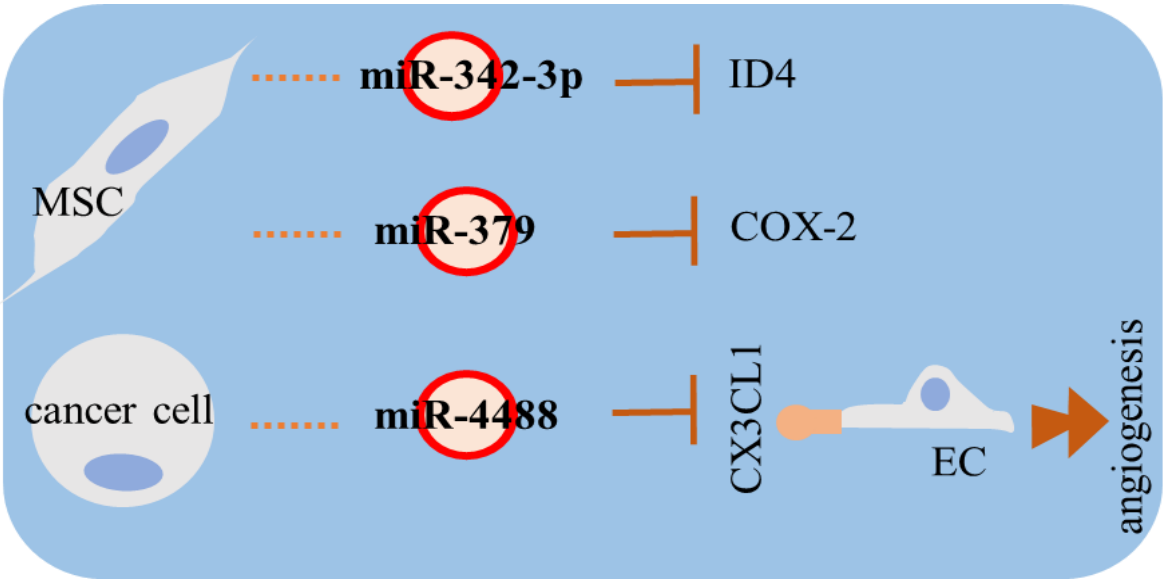
یک مزیت منحصر به فرد، بکارگیری اگزوزم های جدا شده بر علیه خود تومور این است که این اگزوزم ها چون گیرنده‌های تومور را دارند موقع تزریق سیستمیک کاملاً جذب ناحیه تومور می شوند و در نتیجه بیشترین تأثیر درمانی را شاهد خواهیم بود. نکته‌ی شایان توجه دیگر این است که چون داروی مورد نظر دارای پوشش است (همان پوشش اگزوزمی)، در نتیجه تأثیر دارو ماندگارتر است و در جریان تزریق سیستمیک کارایی آن تقلیل پیدا نمی‌کند. ذکر این نکته ضروری است که وقتی اگزوزم ها جداسازی شدند، در محیط آزمایشگاه دستکاری می شوند و محتویات تومورزایی آن‌ها حذف شده و مواد درمانی به آن ها تزریق می شود. نکته دیگر این است که می‌توانیم همین اگزوزم ها را از سلول های سیستم ایمنی تومور (مثلا سلول های دندریتی) برداشت کرده و در واکسیناسیون سرطان استفاده کرد. اخیراً از همین اگزوزم های جدا شده از خود تومور در ایمونوتراپی سرطان استفاده می شود؛ به این شیوه که آنتی بادی های مونوکلونال انسانی علیه نقاط وارسی ایمنی (نوبل ۲۰۱۸ پزشکی)، به داخل اگزوزم هایی که از سلول‌های دندریتی جداسازی شده اند، تزریق شده و از آن ها جهت تحریک سلول‌های T مهارکننده‌ی تومور استفاده می شود (۲۵).

فعالیت ضد توموری اگزوزم های منشأ گرفته از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی(Mesenchymal stem cells, MSCs) جمعیتی از سلول های بنیادی بوده که به طور طبیعی حدود ۰/۰۰۱٪ تا ۰/۰۱٪ از سلول های موجود در داخل مغز استخوان را تشکیل می دهند. miR-379 موجود در EV های مشتق از MSC اگر در ناحیه‌ی تومور قرار داده شوند، به عنوان یک سرکوب‌کننده‌ی تومور عمل می‌نمایند (۲۶). MSC ها همچنین miR-342-3p را ترشح می کنند که به عنوان یک سرکوب کننده ی متاستاز و مقاومت دارویی در سرطان پستان عمل می نماید. miR-342-3p از طریق تنظیم ID_4 (inhibitor of differentiation 4) عمل می کند (۲۷) (شکل ۲).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]



شکل ۲. فعالیت ضد توموری وزیکول های خارج سلولی (EV ها). mir-379 اگزوزمی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)، فعالیت سیکلوژناز-۲ (COX-2) را کاهش می دهد. MSC ها همچنین miR-342-3p را جهت ممانعت از مقاومت شیمیایی و متاستاز ترشح می‌کنند؛ این فرآیند از طریق تنظیم مهار تمایز ۴ (ID_4) صورت می‌گیرد. آنژیوژنز توسط اثر مهاری miR-4488 بر روی CX_3CL_1 موجود در سلول های اندوتلیال (ECs) سرکوب می گردد.

اختلال در ترشح یا باز جذب وزیکول‌های خارج سلولی توسط سلول‌های تومور

یک استراتژی در درمان ضد سرطان، یافتن شبکه‌ی تنظیمی مؤثر بر ترشح EV در سرطان و هدف‌گذاری میانجی‌های مرتبط با این فرآیند است. در سرطان پروستات، miR-26a آزادسازی EV را از سلول‌های سرطانی مهار می‌کند. miR-26a این اثر را به‌واسطه‌ی هدف گذاری $PFDN_4$، SHC4 و $CHORDC_1$ میانجی‌گری می‌نماید؛ بنابراین تقویت فعالیت miR-26a می‌تواند رشد سرطان پروستات را سرکوب کند (۴). القای فرآیند ISG کننده (ISGylation) تعداد MVB ها را کاهش داده و آزادسازی اگزوزم را مختل می نماید. کونژوگه کردن با ISG15 باعث متمرکز شدن MVB ها در کنار لیزوزوم ها، ورود آن ها به لیزوزوم ها و درنتیجه افزایش تخریب آن‌ها می‌گردد (۱۳). اگزوزم های تخلیص شده، غنی از سرامیدها می‌باشند. به نظر می‌رسد که سرامیدها به ترشح وزیکول های داخل لومنی به شکل اگزوزم کمک می نمایند، درنتیجه سرامیدها می توانند مورد هدف قرار گیرند (۲۸).

وجود پروتئوگلیکان های حاوی هپاران سولفات (heparan sulphate proteoglycan, HSPGs) بر روی سطح سلول‌های سرطانی، بازجذب یا ورود اگزوزم ها را تحریک می کند؛ بنابراین HSPG ها به عنوان گیرنده هایی برای اگزوزم های مشتق از سلول‌های سرطانی عمل می‌نمایند. همین مکانیسم برای ورود ذرات ویروسی به یک سلول هدف صدق می‌کند. برداشت اگزوزم به‌واسطه‌ی سرکوب بیوژنز PG های درون زا، سرکوب می گردد (۲۹). جوانه زنی درون لومنی و تشکیل اگزوزم ها نیز به واسطه‌ی HSPG ها القا می‌گردد. یک نوع HSPG به نام سیندکان و پروتئین اداپتور آن تحت عنوان سینتنین در بیوژنز اگزوزم نقش ایفا می‌کنند و درنتیجه می‌توانند مورد هدف قرار گیرند (۳۰). روش تکامل سیستماتیک لیگاندها به‌واسطه‌ی غنی‌سازی نمایی (Systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)، فرآیندی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]
[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

جهت انتخاب و جداسازی آپتامرهای نوکلئیک اسیدی است. Exo-SELEX یک رویکرد مورد استفاده جهت جداسازی آپتامرهای مقاوم به نوکلئاز می‌باشند. ex-50.T یک آپتامر با کارآیی و میل ترکیبی بالا بوده که قادر است به طور اختصاصی اگزوزم های مشتق از بیماران سرطانی را شناسایی کند و یک سرکوب‌کننده‌ی کلیدی برداشت اگزوزم به‌واسطه‌ی سرطان‌های سرطانی می باشد؛ درنتیجه با مهاجرت سلولی ناشی از اگزوزم مخالف می کند (۳۱).

وزیکول‌های خارج سلولی مهندسی شده از لحاظ ژنتیکی در درمان سرطان

EV ها را می‌توان از لحاظ ژنتیکی مهندسی کرد و از آن‌ها به عنوان یک سیستم انتقال دهنده برای حمل mRNA/پروتئین به سمت ناحیه ی توموری به منظور درمان سرطان استفاده کرد. در مدل های حیوانی گزارش شده، تغییر و تعدیل EV با ژن های خودکشی یا انتحاری (suicide genes) از قبیل سیتوزین دِآمیناز متصل به فسفوریبوزیل ترانسفراز (CD-UPRT) یک استراتژی مؤثر برای درمان شوانوما (۳۲) و GMB (۸) است. CD-UPRT حاوی MV ها را می‌توان همراه با پیش داروی ۵-فلوروویوراسیل تجویز کرد و سیستم انتقال آن می‌تواند سبب مختل کردن تکثیر DNA و درنتیجه آپتوتوز سلول های توموری و کاهش رشد تومور شود (۸).

استفاده از وزیکول های خارج سلولی مشتق از شیر در درمان سرطان

EV ها در شیر به میزان فراوانی وجود دارند. اخیراً EV های مشتق از شیر برای مدل‌های حیوانی سرطان به کار گرفته‌شده‌اند و نتایج به دست آمده متناقض می باشند. EV های مشتق از شیر سبب کاهش رشد تومور اولیه می شوند؛ اما نرخ متاستاز را افزایش می‌دهند (۳۳).

تأثیر مهار اتوفاژی بر روی وزیکول های خارج سلولی در درمان سرطان

اتوفاژی فرآیندی است که به منظور پاکسازی محتویات سیتوزولی مورد استفاده قرار می گیرد (۳۴)؛ این فرآیند همچنین راهی جهت حمایت از افزایش تقاضای متابولیکی در سرطان است (۳۵). نقص در اتوفاژی در چندین بیماری از جمله سرطان روی می‌دهد. در مدل سرطان پستان HER2+، مهار FIP200 (یکی از میانجیگرهای اتوفاژی)، آزادسازی HER_2 را از طریق EV های کوچک (به جای تجمع در سطح سلول توموری) افزایش داده و بدین ترتیب یک نوع درمان را علیه این نوع سرطان پستان ارائه می کند. مشخص شده است که سرکوب اتوفاژی مسیر انتقال و جابه جایی HER_2 را از گلژی به سمت مسیر اندوسیتی تغییر می‌دهد؛ این تغییر منجر به بسته‌بندی HER_2 درون اندوزوم ها و سپس آزادسازی آن از طریق EV های کوچک می‌گردد؛ بنابراین، HER_2 حاوی EV ها، در سطح سلول‌های توموری تجمع پیدا نمی‌کنند تا سرطان زایی را تقویت کنند (۳۴).

پروتکل‌های جدید جهت افزایش دوام و ردیابی کارایی وزیکول‌های خارج سلولی اگزوزم های مهندسی شده

اگزوزم های مهندسی شده (iExosomes) می توانند جهت بیان CD_{47} به منظور سرکوب پاکسازی آن ها از جریان خون طراحی شوند. CD47 یک لیگاند بوده که به پروتئین تنظیم گر پیام رسانی آلفا (signal regulatory protein alpha, SIRPα) متصل شده تا پیام «من را نبلع» توسط اگزوزم ها را آغاز کند و درنتیجه اگزوزم ها را از فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها محافظت نماید (۳۶). سیگنال «من را نبلع» یا همان CD47 توسط سلول های سرطانی بیان می شود و برهمکنش CD47/SIRPα در این قبیل سلول‌ها از فاگوسیتوز آن‌ها توسط ماکروفاژها جلوگیری می نماید (۳۷). نمونه های خون می توانند جهت پایش اشغال دارو توسط EV ها به کار گرفته شوند. اگزوسکوپ (ExoSCOPE) یک ابزار آزمایشی است که به منظور پایش تغییرات در ترکیب پروتئینی EV ها و ویژگی های اشغال دارویی آن ها که قابل اندازه‌گیری است، مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگزوسکوپ طبقه بندی دقیق وضعیت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

بیماری را امکان پذیر کرده و امکان ارزیابی سریع نتایج درمان هدفمند سرطان را فراهم می نماید (۳۸).

ابزار الکتروشیمیایی مغناطیسی

ابزار الکتروشیمیایی مغناطیسی وسیله‌ای جهت شناسایی سریع EV ها از نمونه های خون است. در این روش، دانه‌های مغناطیسی متصل به EV به‌واسطه‌ی آنتی‌بادی‌ها نشان‌دار می‌شوند و بر روی پلیت های ۹۶ خانه قرار داده می شوند و به‌واسطه‌ی یک ابزار الکتروشیمیایی شناسایی می‌گردند. این روش، یک روش سریع برای آنالیز EV ها می‌باشد (۳۹).

استفاده از تراشه‌ی تحلیل‌کننده‌ی EV به منظور ردیای پاسخ های درمانی

پروتئین های داخل اگزوزمی نقش های مهمی را در مقاومت دارویی ایجاد شده در بیماران مبتلا به سرطان ایفا می‌کنند (۴۰). تراشه تحلیل‌کننده‌ی فنوتیپ EV (EV phenotype analyzer chip, EPAC) یک روش جهت آنالیز فنوتیپ EV در داخل پلاسما و ابزاری جهت پایش پاسخ های صورت گرفته به درمان در طول زمان است. استراتژی ادغام نانوی (Nanomixing) صورت گرفته در EPAC، به علت کاهش جذب غیراختصاصی، امکان گرفتن و دریافت مستقیم EV ها از نمونه های بیولوژیکی پیچیده را فراهم می‌کند. در این روش، EV های هدف با استفاده از نانوتگ طیف سنجی رامان تقویت شده ی سطحی (surface enhanced Raman spectroscopy, SERS) نشان دار می شوند. این روش جهت پایش تغییرات فنوتیپی EV در رده های سلولی ملانومای تیمار شده با مهارکننده‌ی BRAF مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این راستا چهار بیومارکر EV شناسایی شده اند: گیرنده فاکتور رشد عصبی با میل ترکیبی پایین (low-affinity nerve growth factor receptor, LNGFR)، مولکول چسبندگی سلولی ملانوما (melanoma cell adhesion molecule, MCAM)، پروتئوگلیگان حاوی کندروئیتین سولفات ملانوما (melanoma chondroitin sulfate proteoglycan, MCSP) و گیرنده ی پروتئینی تیروزین کیناز (receptor tyrosine protein kinase, ErbB3). ردیابی تغییراتی که در بیان این چهار مارکر در زمان درمان روی می دهد، کارایی داروهای مورد هدف علیه سرطان را مشخص می کند. یک مزیت استفاده از EPAC، کاربست پذیری یا قابلیت اجرای اندازه‌گیری EV های دارای فراوانی کمِ مختص به یک نوع تومور در داخل مایعات بیولوژیکی پیچیده بوده، بدون آنکه نیاز به مراحل غنی سازی یا تخلیص آن‌ها باشد.

ارزیابی مبتنی بر تراشه ی mRNA ها در اگزوزم ها به منظور پیش بینی مقاومت دارویی در بیماران سرطانی مفید می باشد. RNA اگزوزمی ایمونومغناطیسی (iMER) یک پلتفرم میکروسیال حساس بوده که ارزیابی سریع روی تراشه محتوای RNA خاص سرطان از اگزوزم های خون را امکان پذیر می‌کند. این قبیل تکنولوژی ها می توانند جهت مقایسه پروفایل mRNA در اگزوزم های مشتق از سرطان با mRNA به دست آمده از منشأ سلولی آن ها، مورد استفاده قرار گیرند. به عنوان مثال در بیماران مبتلا به GBM این قبیل پلتفرم ها می توانند جهت بررسی mRNA های اگزوزمی مورد استفاده قرار گیرند تا بدین وسیله مقاومت نسبت به شیمی درمانی با تموزولومید پیش بینی گردد. آسیب به DNA القا شده با تموزولومید، به‌واسطه‌ی آنزیم‌های آلکیل پورین N-DNA-گلیکوزیلاز (alkylpurine-DNA-N-glycosylase, APNG) و O6-متیل گوانین DNA متیل ترانسفراز (O6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT) ترمیم می‌گردد؛ درنتیجه سطح این آنزیم ها با کارایی درمانی این داروی شیمی درمانی ارتباط معکوس دارد. سطوح mRAN این قبیل آنزیم ها در اگزوزم های مترشحه از تومور به درون جریان خون بسیار زیاد می باشد و ارزیابی آن ها به واسطه ی تراشه های میکروسیال می تواند پاسخ دارویی را در بیماران مبتلا به GMB پیش بینی کند (۴۰).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

پاسخ در هدف دور یا پاسخ آبسکوپال باواسطه‌ی وزیکول‌های خارج سلولی در درمان سرطان

پاسخ آبسکوپال (Abscopal response) یک اثر سیستماتیک یا دیستال بوده که با پاسخ های موضعی مرتبط است؛ این پاسخ به عنوان مکانیسمی برای کنترل کردن لزیون های موضعی در نظر گرفته می شود. فعال سازی سیستمیک پاسخ های ایمنی مکانیسمی برای این قبیل پاسخ های ضد توموری می باشد (۶). اندازه ی EV ها بسیار مشابه اندازه‌ی ذرات آدنوویروس است. وجود آدنوویروس OBP-301 در EV های مشتق از تومور به دنبال درمان با OBP-301 یافت شده است. این EV های حاوی OBP-301 دارای فعالیت های سیتوتوکسیکی مشابه با فعالیت های OBP-301 می باشند. تروپیسم یا گرایش تومور را می توان در ارتباط با EV های مشتق از تومور پس از درمان با OBP-301 مورد بحث قرار داد. این امر از نظر درمانی حائز اهمیت است؛ زیرا در آن ترکیبات درمانی می‌توانند از طریق EV های مشتق از تومور، از تومور اولیه به سمت نواحی متاستاتیک منتقل گردند.

وزیکول های خارج سلولی در نانومدیسین

جهت‌گیری RNA های موجود در وزیکول های خارج سلولی با استفاده از نانو ذرات

تغییر در جهت‌گیری RNA های مرتبط با EV با استفاده از سیستم های نانوتکنولوژی، جهت کنترل نمایان شدن لیگاند بر روی غشاهای EV مفید است. این امر یک استراتژی مؤثر برای هدف‌گذاری یک نوع سلول خاص است. EV های نمایان کننده‌ی فولات که توسط siRNA های مربوط به survivin بارگذاری شده اند، جهت سرکوب کردن زنوگراف سرطان کولورکتال مشتق از بیمار (patient-derived colorectal cancer, CRC) مؤثر می باشند.

استفاده از وزیکول های خارج سلولی جهت افزایش دادن کارایی ضد سرطان نانوحامل ها

پاکسازی سریع نانوحامل ها به وسیله‌ی سیستم فاگوسیت کننده‌ی تک‌هسته‌ای (mononuclear phagocytic system, MPS) مشکل اصلی برای کاربرد نانوپزشکی مرسوم در درمان سرطان است. EV ها می‌توانند جهت حل این مشکل مورد استفاده قرار گیرند. رویکردی که در این مورد می توان مورد استفاده قرار داد، رویکرد «من را ببلع/من را نبلع» می باشد؛ در این رویکرد EV های تغییر شکل یافته با استفاده از مانان (mannan) کاتیونیزه شده، برای اولین بار به منظور دنبال کردن استراتژی «من را ببلع» و اشباع MPS تجویز می‌گردند؛ بنابراین نانو حامل های ادغام شده با اگزوزم جهت تحریک استراتژی «من را نبلع» و فرار از MPS تجویز می شوند. این قبیل نانو حامل‌ها می‌توانند توسط داروهای ضد سرطان بارگذاری شوند و عملکردی ساختن آن‌ها به‌واسطه‌ی پپتیدهای خودی، سبب تجمع آن‌ها در بافت توموری و تحریک استراتژی «من را ببلع» توسط سلول‌های سرطانی می‌گردد. در مقایسه با نانو پزشکی مرسوم، توزیع این قبیل نانوحامل ها در تومور نشان دهنده ی حدود ۱۲۵٪ افزایش است که این عدد فوق‌العاده زیاد است. این استراتژی می‌تواند برای افزایش اثربخشی درمان هدفمند نانو دارویی از طریق ارسال میزان مناسبی از داروهای فعال به درون ناحیه‌ی تومور مورد استفاده قرار گیرد.

EV های منشأ گرفته از منبع سلول‌های بنیادی می‌توانند به عنوان ابزارهای انتقال کارآمد برای سیستم های انتقال نانو مورد استفاده قرار گیرند. در اینجا، سلول های بنیادی توسط نانو ذرات توخالی طلای پگیله شده (HGNs) انکوبه می شوند و EV های کوچک بارگذاری شده با EV های کوچک، به‌واسطه‌ی سانتریفیوژ برداشت می گردند. سپس این قبیل وزیکول‌ها به ناحیه تومور اولیه تزریق شده و به دنبال آن پرتودهی با لیزر انجام می‌گردد. مشخص شده است که کاربرد آن ها در مدل های توموری زنوگرافت باعث بهبود کامل تومور می شود. جالب توجه است که EV های کوچک بارگذاری شده با HGN پگیله شده، قادر خواهند بود که به نواحی مولتی ندولار برسند و بسیاری از مکان‌های رشد تومور را در این نواحی ریشه‌کن کنند ؛ بنابراین این استراتژی می‌تواند برای تومورهای متاستاتیک نیز مؤثر باشد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

نتیجه‌گیری

EV های مشتق از تومور را می توان جهت کاهش بقای سلول های سرطانی و افزایش آپوپتوز آن ها مورد هدف قرار داد. آن ها همچنین جهت انتقال دارو به تومورهای اولیه یا متاستاتیک قابل استفاده می باشند. یک رویکرد مؤثر، بارگذاری نانوذرات بر روی EV ها جهت هدف گذاری یک نوع سلول خاص در اکوسیستم تومور است. اخیراً توجه بر روی استفاده از این وزیکول‌ها در ایمنی درمانی سرطان است. قابلیت‌های مختلف از جمله ثبات آن ها به همراه قابلیت عبور از سد های بیولوژیک مختلف و ذخیره‌ی طولانی مدت محتویات، این وزیکول ها را به فاکتورهای مؤثر در انتقال دارو به بافت آسیب دیده تبدیل کرده است و از این قابلیت می توان در درمان سرطان از جمله سرطان های پیشرونده ی توپر استفاده کرد. در آینده شاهد مطالعات بیشتر در رابطه با نقش درمانی این وزیکول ها در سرطان های با سیستم ایمنی خنثی خواهیم بود. این نوع سرطان ها پاسخ کمی به ایمونودرمانی دارند و همین پاسخ ضعیف درمانی به همراه مقاومت درمانی به عنوان دو مشکل اصلی در رابطه با درمان های دارویی مطرح است که می‌توان از طریق دستکاری های ژنتیکی EV های مشتق از تومور با این سد مقابله کرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کردستان صورت گرفته است و کد اخلاق آن IR.MUK.REC.1401.358 است. بین نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافع یا تضارب آراء وجود ندارد.

منابع

1. Zomer A, Maynard C, Verweij FJ, Kamermans A, Schäfer R, Beerlinget E, et al. In vivo imaging reveals extracellular vesicle-mediated phenocopying of metastatic behavior. Cell. 2015;161(5):1046-1057. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.042.
2. Liu Y, Fan J, Xu T, Ahmadinejad N, Hess K, Lin SH, et al. Extracellular vesicle tetraspanin-8 level predicts distant metastasis in non–small cell lung cancer after concurrent chemoradiation. Sci Adv. 2020;6(11):eaaz6162. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaz6162.
3. Wang S, Kojima K, Mobley JA, West AB. Proteomic analysis of urinary extracellular vesicles reveal biomarkers for neurologic disease. EBioMedicine. 2019;45:351-361. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.021.
4. Urabe F, Kosaka N, Sawa Y, Yamamoto Y, Ito K, Yamamoto T, et al. miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4, and CHORDC1. Sci Adv. 2020;6(18):eaay3051. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aay3051.
5. Tian F, Zhang S, Liu C, Han Z, Liu Y, Deng J, et al. Protein analysis of extracellular vesicles to monitor and predict therapeutic response in metastatic breast cancer. Nat Commun. 2021;12(1):1-13. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-021-22913-7.
6. Najafi M, Majidpoor J, Toolee H, Mortezaee K. The current knowledge concerning solid cancer and therapy. J Biochem Mol Toxicol. 2021;35(11):e22900. Available from: https://doi.org/10.1002/jbt.22900.
7. Sancho-Albero M, Rubio-Ruiz B, Pérez-López AM, Sebastián V, Martín-Duque P, Arruebo M, et al. Cancer-derived exosomes loaded with ultrathin palladium nanosheets for targeted bioorthogonal catalysis. Nat Catal. 2019;2(10):864-872. Available from: https://doi.org/10.1038/s41929-019-0333-4.
8. Erkan E, Senfter D, Madlener S, Jungwirth G, Ströbel T, Saydam N, et al. Extracellular vesicle-mediated suicide mRNA/protein delivery inhibits glioblastoma tumor growth in vivo. Cancer Gene Ther. 2017;24(1):38-44. Available from: https://doi.org/10.1038/cgt.2016.78.
9. Kowal J, Arras G, Colombo M, Jouve M, Morath JP, Primdal-Bengtson B, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]
[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

subtypes. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(8):E968-E977. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.1521230113.
10. Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. Nat Cell Biol. 2019;21(1):9-17. Available from: https://doi.org/10.1038/s41556-018-0250-9.
11. Shao H, Im H, Castro CM, Breakefield X, Weissleder R, Lee H, et al. New technologies for analysis of extracellular vesicles. Chem Rev. 2018; 118(4):1917-1950. Available from: https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00534.
12. Mortezaee K, Majidpoor J, Fathi F. Extracellular vesicle isolation, purification and evaluation in cancer diagnosis. Exp Rev Mol Med. 2022;24:e41. Available from: https://doi.org/10.1017/erm.2022.34.
13. Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Mittelbrunn M, Fernández-Delgado I, Torralba D, Moreno-Gonzalo O, et al. ISGylation controls exosome secretion by promoting lysosomal degradation of MVB proteins. Nat Commun. 2016;7(1):1-11. Available from: https://doi.org/10.1038/ncomms13588.
14. Geeurickx E, Tulkens J, Dhondt B, Van Deun J, Lippens L, Vergauwen G, et al. The generation and use of recombinant extracellular vesicles as biological reference material. Nat Commun. 2019;10(1):1-12. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-019-11182-0.
15. Shao H, Chung J, Balaj L, Charest A, Bigner DD, Carter BS, et al. Protein typing of circulating microvesicles allows real-time monitoring of glioblastoma therapy. Nat Med. 2012;18(12):1835-1840. Available from: https://doi.org/10.1038/nm.2994.
16. Guo M, Wu F, Hu G, Chen L, Xu J, Xu P, et al. Autologous tumor cell–derived microparticle-based targeted chemotherapy in lung cancer patients with malignant pleural effusion. Sci Transl Med. 2019;11(474):eaat5690. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aat5690.
17. Gao X, Ran N, Dong X, Zuo B, Yang R, Zhou Q, et al. Anchor peptide captures, targets, and loads exosomes of diverse origins for diagnostics and therapy. Sci Transl Med. 2018;10(444):eaat0195. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aat0195.
18. Sterzenbach U, Putz U, Low LH, Silke J, Tan SS, Howitt J. Engineered exosomes as vehicles for biologically active proteins. Mol Ther. 2017;25(6):1269-1278. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.030.
19. Ueta E, Tsutsumi K, Kato H, Matsushita H, Shiraha H, Fujii M, et al. Extracellular vesicle-shuttled miRNAs as a diagnostic and prognostic biomarker and their potential roles in gallbladder cancer patients. Sci Rep. 2021;11(1):1-13. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-021-91804-0.
20. Skog J, Würdinger T, Van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Sena-Esteves M, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. Nat Cell Biol. 2008;10(12):1470-1476. Available from: https://doi.org/10.1038/ncb1800.
21. Zheng X, Lu S, He Z, Huang H, Yao Z, Miao Y, et al. MCU-dependent negative sorting of miR-4488 to extracellular vesicles enhances angiogenesis and promotes breast cancer metastatic colonization. Oncogene. 2020;39(46):6975-6989. Available from: https://doi.org/10.1038/s41388-020-01514-6.
22. Majidpoor J, Mortezaee K. The efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in cold cancers and future perspectives. Clin Immunol. 2021;226:108707. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108707.
23. DeRita RM, Sayeed A, Garcia V, Krishn SR, Shields CD, Sarker S, et al. Tumor-derived extracellular vesicles require β1 integrins to promote anchorage-independent growth. iScience. 2019;14:199-209. Available from: https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.03.022.
24. Tang S, Lian X, Jiang J, Cheng H, Guo J, Huang C, et al. Tumor suppressive maspin-sensitized prostate cancer to drug treatment through negative regulating androgen receptor expression. Front Cell Dev Biol. 2020;8:573820. Available from: https://doi.org/10.3389/fcell.2020.573820.
25. Mortezaee K, Majidpoor J. Extracellular vesicle- based checkpoint regulation and immune state in cancer. Med Oncol. 2022:39(12):225. Available from: https://doi.org/10.1007/s12032-022-01837-2.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]

26. O'brien K, Khan S, Gilligan KE, Zafar H, Lalor P, Glynn C, et al. Employing mesenchymal stem cells to support tumor-targeted delivery of extracellular vesicle (EV)-encapsulated microRNA-379. Oncogene. 2018;37(16):2137-2149. Available from: https://doi.org/10.1038/s41388-017-0116-9.
27. Yu S, Zhou Y, Niu L, Qiao Y, Yan Y. Mesenchymal stem cell-derived exosome mir-342-3p inhibits metastasis and chemo-resistance of breast cancer through regulating ID4. Genes Genomics. 2022;44(5):539-550. Available from: https://doi.org/10.1007/s13258-021-01200-1.
28. Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, Rajendran L, Wenzel D, Wieland F, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. Science. 2008;319(5867):1244-1247. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1153124.
29. Christianson HC, Svensson KJ, Van Kuppevelt TH, Li JP, Belting M, et al. Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(43):17380-17385. Available from: https://doi.org/10.1073/pnas.1304266110.
30. Baietti MF, Zhang Z, Mortier E, Melchior A, Degeest G, Geeraerts A, et al. Syndecan–syntenin–ALIX regulates the biogenesis of exosomes. Nat Cell Biol. 2012;14(7):677-685. Available from: https://doi.org/10.1038/ncb2502.
31. Esposito CL, Quintavalle C, Ingenito F, Rotoli D, Roscigno G, Nuzzo S, et al. Identification of a novel RNA aptamer that selectively targets breast cancer exosomes. Mol Ther Nucleic Acids. 2021;23:982-994. Available from: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.012.
32. Mizrak A, Bolukbasi MF, Ozdener GB, Brenner GJ, Madlener S, Erkan EP, et al. Genetically engineered microvesicles carrying suicide mRNA/protein inhibit schwannoma tumor growth. Mol Ther. 2013;21(1):101-108. Available from: https://doi.org/10.1038/mt.2012.161.
33. Samuel M, Fonseka P, Sanwlani R, Gangoda L, Chee SH, Keerthikumar S, et al. Oral administration of bovine milk-derived extracellular vesicles induces senescence in the primary tumor but accelerates cancer metastasis. Nat Commun. 2021;12(1):1-16. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-021-24273-8.
34. Hao M, Yeo SK, Turner K, Harold A, Yang Y, Zhang X, et al. Autophagy blockade limits HER2+ breast cancer tumorigenesis by perturbing HER2 trafficking and promoting release via small extracellular vesicles. Dev Cell. 2021;56(3):341-355.e5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.12.016.
35. Sang H, Zhang W, Peng L, Wei S, Zhu X, Huang K, et al. Exosomal circRELL1 serves as a miR-637 sponge to modulate gastric cancer progression via regulating autophagy activation. Cell Death Dis. 2022;13(1):1-11. Available from: https://doi.org/10.1038/s41419-021-04364-6.
36. Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, Yang S, Ruivo CF, Melo SA, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. Nature. 2017;546(7659):498-503. Available from: https://doi.org/10.1038/nature22341.
37. Rao L, Wu L, Liu Z, Tian R, Yu G, Zhou Z, et al. Hybrid cellular membrane nanovesicles amplify macrophage immune responses against cancer recurrence and metastasis. Nat Commun. 2020;11(1):1-13. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-020-18626-y.
38. Pan S, Zhang Y, Natalia A, Lim CZJ, Ho NRY, Chowbay B, et al. Extracellular vesicle drug occupancy enables real-time monitoring of targeted cancer therapy. Nat Nanotechnol. 2021;16(6):734-742. Available from: https://doi.org/10.1038/s41565-021-00872-w.
39. Park J, Park JS, Huang CH, Jo A, Cook K, Wang R, et al. An integrated magneto-electrochemical device for the rapid profiling of tumour extracellular vesicles from blood plasma. Nat Biomed Eng. 2021;5(7):678-689. Available from: https://doi.org/10.1038/s41551-021-00752-7.
40. Shao H, Chung J, Lee K, Balaj L, Min C, Carter BS, et al. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma. Nat Commun. 2015;6(1):1-9. Available from: https://doi.org/10.1038/ncomms7999.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

[DOI: 10.61186/sjku.28.4.160]