

Exosome Proteins and their Importance in Diseases

Eksozom Proteinleri ve Hastalıklarda Önemi

Hüsamettin VATANSEV^a, Muteber Gizem KESER^{b*}^a Professor Doctor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Türkiye. [ROR](#)^a Profesör Doktor, Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye. [ROR](#)^b Assist.Prof., Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, KTO Karatay University, Konya, Türkiye. [ROR](#)^b Dr. Öğr. Üyesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, KTO Karatay Üniversitesi, Konya, Türkiye. [ROR](#)^{*} Corresponding Author / İletişimden Sorumlu Yazar, E-mail: mgizemkeser@gmail.com

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 13.09.2024

Accepted: 08.12.2024

Publication: 23.12.2024

Citation:

Vatansev, H., and Keser, M.G. (2024). Exosome proteins and their importance in diseases. *Artuklu Health*, 10, 59-65. <https://doi.org/10.58252/artukluhealth.1549406>

ABSTRACT

Introduction: Exosomes are extracellular vesicles derived from endosomes and measuring approximately 30–150 nanometer in diameter. Exosomes, identified in the extracellular space towards the end of the 1980s, were initially suggested to be cellular waste resulting from cell damage or byproducts of cell homeostasis and had no significant effect on neighboring cells. Later, it was observed that these extracellular vesicles became complex and functional tools that provide intercellular communication. It is thought that they may play a role in the diagnosis and treatment of various diseases due to their different functions. The aim of this study is to compile the importance of exosome proteins in different diseases in the light of current studies.

Methods: In this review, exosome proteins and their importance in different diseases were examined with the help of current studies in databases.

Results: Exosomes are one of the extracellular vesicles that are increasingly important in wound healing, thrombosis formation, central nervous system-related diseases, inflammation, autoimmunity and cancer to monitor disease progression and evaluate response to treatment.

Conclusion: The cell-targeting properties of exosomes, their stability in circulation, and their ability to protect internal biomolecules from degradation make them an alternative drug delivery vehicle. When the literature is examined, it is thought that the use of exosomes in the diagnosis and treatment of many diseases will be especially effective in the future.

Keywords: Exosomes, Extracellular vesicles, Diseases

MAKALE BİLGİLERİ

Makale Geçmişi:

Geliş Tarihi: 13.09.2024

Kabul Tarihi: 08.12.2024

Yayın Tarihi: 23.12.2024

Atıf Bilgisi:

Vatansev, H., ve Keser, M.G. (2024). Eksozom proteinleri ve hastalıklarda önemi. *Artuklu Health*, 10, 59-65. <https://doi.org/10.58252/artukluhealth.1549406>

ÖZET

Giriş: Eksozomlar, endozomlardan temel alan ve çapı yaklaşık 30-150 nanometre olan hücre dışı veziküllerdir. 1980'lerin sonlarına doğru hücre dışı boşlukta tanımlanan eksozomların, başlangıçta hücre hasarından kaynaklanan hücre atık veya hücre homeostazisinin yan ürünleri olduğu ve komşu hücreler üzerinde önemli bir etkisi olmadığı öne sürülmüştür. Daha sonra bu hücre dışı keseciklerin; hücrelerarası iletişimi sağlayan karmaşık ve fonksiyonel araçlar haline geldiği görülmüştür. Sahip oldukları farklı fonksiyonlar nedeniyle çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı eksozom proteinlerinin farklı hastalıklardaki önemini güncel çalışmalar ışığında derlemektir.

Yöntem: Bu derlemede; eksozom proteinleri ve bu proteinlerin farklı hastalıklardaki önemi veri tabanlarındaki güncel çalışmalar eşliğinde incelenmiştir.

Bulgular: Eksozomlar; yara iyileşmesinde, tromboz oluşumunda, merkezi sinir sistemi ile ilişkili hastalıklarda, inflamasyon, otoimmünitede ve kanserde hastalığın ilerleyişini takip etmek ve tedaviye olan yanıtı değerlendirmek için önemi artan hücre dışı veziküllerden birisidir.

Sonuç: Eksozomların hücreleri hedefleme özellikleri; dolaşımdaki stabiliteyi ve iç biyomolekülleri bozulmadan korumalarından dolayı alternatif bir ilaç dağıtım aracı haline gelmektedir. Literatür incelendiğinde; eksozomların pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanımının söz konusu olabileceği ve gelecekte etkinleşebileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Eksozom, Hücre dışı vezikül, Hastalıklar

1. Giriş

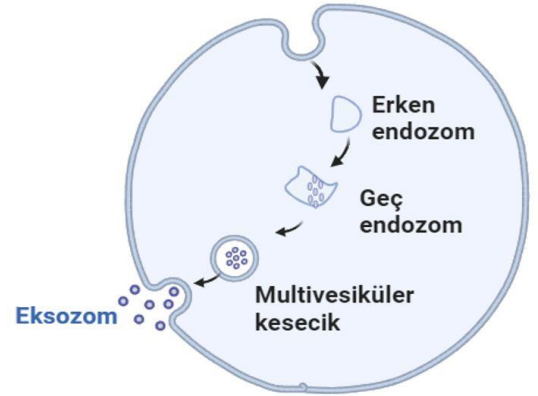
Eksozomlar, multiveziküler cisimlerin plazma zarı ile füzyonu sonucu sekrete edilen ve çapı yaklaşık 30-150 nanometre (nm) olan hücre dışı keseciklerdir (Crescitelli ve ark., 2021). 1980'lerin sonlarına doğru hücre dışı boşlukta tanımlanan ekzosomların; başlangıçta hücre hasarından kaynaklanan hücrel atık veya hücre homeostazisinin yan ürünleri olduğu ve komşu hücreler üzerinde önemli bir etkisi olmadığı öne sürülmüştür. Sonrasında bu hücre dışı keseciklerin; protein, lipid ve nükleik yardımcıardan oluşan, kargo taşıyıcısı oldukları ve bu kargoları, hedef hücrelere iletebilen karmaşık ve fonksiyonel araçlar haline geldiği görülmüştür (Waldenstrom ve ark., 2012). Kanda, anne sütünde, amniyotik sıvıda, plazmada bulunmaktadır (Xu ve ark., 2016). Genellikle mesajcı ribonükleik asid (mRNA), mikro RNA ve/veya protein içermektedir (Kalluri ve LeBleu, 2020). Neredeyse tüm ökaryotik hücreler tarafından salgılanmaktadır. Eksozomların içeriği ise köken aldığı hücreye ve hücrenin patofizyolojik özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir (Saunderson ve ark., 2014). Bu nedenle eksozomların; kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, lipid metabolizma hastalıkları ve tümörler gibi pek çok hastalıkta önemli göreve sahip olduğu bilinmektedir (Lasser C, O'Neil ve ark., 2016; Howitt ve ark., 2016). Son yıllarda hücre dışı veziküllerin içeriğinin ve görevlerinin tanımlanmasına ilişkin yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Vesiclepedia (<http://microvesicles.org>) ve ExoCarta (<http://www.exocarta.org>) tüm hücre dışı veziküllerin tanımlandığı iki veritabanıdır (Arenaccio ve Federico, 2017).

Eksozomlar; luminal kargo olarak tanımlanan makromoleküllerin heterojen bir dizisini içeren, çift katmanlı bir lipid membranı tarafından oluşturulmaktadır (Mathivanan ve ark., 2010; Théry ve ark., 2009). Protein, RNA, Deoksiribonükleik Asit (DNA), seramid, kolesterol, fosfatidilserin ve sfingolipidler gibi lipid türevlerini içermektedir. Yapılan son çalışmalar; eksozomların protein içeriğine ilişkin bazı eksozom proteinlerinin hücreye özgü, bazılarının ise köken aldığı hücreden bağımsız olarak eksozomların değişmez parçaları olduğunu göstermektedir. Eksozomlarda bulunan tipik proteinler arasında multivesiküler cisim oluşumunda (örneğin; apoptoz bağlantılı gen 2- etkileşimli protein X-Alix, tümör duyarlılık geni 101-TSG101), membran taşınmasında ve füzyonda yer alan proteinler (örneğin; annexinler, flotilinler, guanin nükleotid-bağlayıcı proteinler-GTPazlar), yapışma (örneğin; integrinler), antijen sunumunda yer alan moleküller (Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC)

sınıf I ve II molekülleri) yer almaktadır. Eksozomlarda ısı-şok proteinleri (örneğin; HSP70, HSP90), hücre iskelet sistemi proteinleri ve tetraspaninler (yüzey farklılaşma antijenleri-CD9, CD63, CD81, CD82) de bulunmaktadır (Conde-Vancells ve ark., 2008; Subra ve ark., 2010). Eksozomların köken aldıkları kaynaklar, içerikleri ve fonksiyonları birbirinden farklı olsa da çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı eksozom proteinlerinin farklı hastalıklardaki önemini güncel çalışmalar ışığında derlemektir.

2. Eksozomların Oluşumu

Eksozomların, endozomlardan temel aldığı bilinmektedir. Öncelikle erken endozom olgunlaşarak geç endozoma dönüşmekte, endozom membranı içeri doğru girintiler ve kesecikler oluşturarak büyümektedir. Ardından bu keseciklerin kapanması ile intraluminal kesecikler oluşmaktadır. Keseciklerin çoğalması sonucunda çoklu kesecik yapıları ve bu çoklu keseciklerin hücre zarı membranı ile birleşmesi sonucu eksozom, hücre dışı sıvıya salınmaktadır (Outtara ve ark., 2018).



Şekil 1. Eksozomların oluşumu

3. Eksozomların Hedef Hücre Tarafından Hücreye Alınması

Eksozomların, hedef hücre tarafından tutularak hücreye alınmasına ilişkin 4 mekanizma bulunmaktadır. Bunlar;

1. Eksozom lipidleri ve trans-membran proteinlerinin hedef hücrenin plazma membranı üzerindeki reseptörlerle doğrudan etkileşimi ve hücre içi sinyalleşme basamaklarının indüklenmesi;
2. Eksozom zarının plazma zarı ile füzyonu, lümen yükünün doğrudan sitozole iletilmesi;
3. Eksozomların fagositozu, makropinositozu ve ardından diğer endozomal yapılarla füzyonu;

4. Spesifik reseptörlerle bağlanma üzerine kaveolin salınımını içermektedir (Arenaccio ve Federico, 2017).

4. Eksozomların Görevleri

Hücreler arası iletişimi sağlayan veziküllerden olan eksozomların, biyolojik pek çok süreçte rolü olduğu düşünülmektedir. Eksozomlar; yara iyileşmesinde, antijen sunumunda, nöronal iletişimde, kan pıhtılaşmasında, sperm olgunlaşmasında ve hamilelik sırasında fetüse karşı bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca kanser, otoimmün hastalıklar, inflamasyon, enfeksiyon ve metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere patojenik süreçlerin tanı ya da tedavilerinde de eksozomların etkili olabileceği öne sürülmektedir (Angela ve ark., 2015; Emanuelli ve ark., 2015). Yakın zamanda ilaç dağıtım aracı olarak da kullanımlarına ilişkin umut vadeden eksozomların, hücreleri hedefleme özellikleri, dolaşımdaki stabiliteleri ve iç biyomolekülleri bozulmadan korumaları onları alternatif bir ilaç dağıtım aracı haline getirmektedir (Zhang ve ark., 2019).

4.1. Eksozomlar ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma gibi üç farklı fazdan oluşan kompleks bir süreçtir. Bu üç farklı fazda çeşitli büyüme faktörleri üretilmektedir. Kök hücre uygulaması, yara iyileşmesinin üç aşamasını da optimize etmek için kullanılan ve önemi giderek artan bir yöntemdir. Kutanöz yara iyileşmesi sırasında kök hücreler inflamasyonu azaltma, çoğalma aşamasını hızlandırma ve doku yeniden modellenmesine yardımcı olma yetenekleriyle bilinmektedir (El Ayadi ark., 2020). Yürütülen bir meta-analizde; yara iyileşme modellerinde göbek kök hücrelerinden elde edilen eksozomlar, embriyonik kök hücreler, insan plateletçe zengin plazma (PRP), fibroblastlar, keratinositler ve makrofajlar dahil olmak üzere diğer kaynaklardan elde edilen eksozomlar kullanılmıştır. Meta-analiz sonucunda; kök hücrelerin terapötik etkilerini öncelikle eksozomlar üzerinden gösterdiği, büyüme faktörleri ve hücre dışı veziküllerin serbest bırakılarak parakrin mekanizmalar yoluyla sergilendiği belirtilmiştir (Prasai ve ark., 2022). Yürütülen çalışmalar, eksozomların yara iyileşmesinde her aşamayı etkileyerek terapötik etki gösterdiğini vurgulamaktadır. İnflamasyon fazı sırasında, eksozomların çeşitli bağışıklık hücrelerini ve yerleşik doku hücrelerini etkileyerek inflamatuvar yanıtı azalttığı bildirilmiştir (Li ve ark., 2019, Shi ve ark., 2019). Proliferasyon fazı sırasında; eksozomlar, endotel hücrelerini ve fibroblastları aktive ederek yaranın kapanmasına yardımcı olmakta ve proliferasyon

sağlamaktadır (Xu ve ark., 2020). Yeniden yapılanma fazı sırasında ise eksozomlar, olumlu yara iyileşmesi sonuçları için matris metaloproteinazların ve matris metaloproteinazların doku inhibitörlerinin oranını değiştirmektedir (Yang ve ark., 2020). Zhang ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada protein kinaz B (AKT)/hipoksiyle indüklenen faktör 1-alfa (HIF1 α) sinyal yolunu aktive ederek adipoz doku mezenkimal kök hücre eksozomlarının uygulandığı grupta keratinosit çoğalmasının önemli ölçüde hızlandığı ve böylece yaranın daha hızlı kapandığı belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2020).

4.2. Eksozomlar ve Tromboz

Eksozomlar, mRNA'lar/miRNA'lar açısından zengindir. Seçici kargo transferi yoluyla hedef hücreler üzerinde hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahip olabilmektedir (Alexander ve ark., 2015).

Kan akışı damar hasarı veya inflamasyona bağlı endotel disfonksiyon nedeniyle bozulabilmektedir (Ye ve ark., 2022). Dolaşım sistemi hücreleri (örneğin; trombositler, eritrositler, lökositler ve endotel hücreleri) tarafından salınan eksozomlar, trombozun patolojik mekanizmasında rol oynayabilmektedir. Salınan eksozomlar seçici olarak hedef hücrelere yapışmakta ve onları doğrudan uyarmaktadır (Del Conde ve ark., 2005). Tan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada mikro RNA içeren, trombinle stimüle edilmiş trombosit türevi eksozom düzeyindeki artışın öncelikle venöz tromboz ile ilişkili olduğu ve aterotromboz tanısı öncesinde biomarker olarak kullanılabilmesi sonucuna ulaşılmıştır (Tan ve ark., 2016). Farklı çalışmalar dentrik hücrelerdeki ve endozomal salgı hücrelerinden türetilen eksozomların hedef hücrelere aktardığı araşidonik asit ve lipoksijenaz ürünlerinin, trombozun düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir (Alexander ve ark., 2015; Ye ve ark., 2022). Yürütülen başka bir çalışmada ise endotelial progenitör hücre kaynaklı eksozomların; dinlenme endotel hücrelerinin anjiyogenezini destekleyen spesifik mRNA'lar/miRNA sağlayabildiği, olgun megakaryositlerden salındığında ise fonksiyonel megakaryositlerin progenitör farklılaşmasını teşvik edebildiği gözlenmiştir (Sun ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017).

4.3. Eksozomlar ve Sinir Sistemi

Son yıllarda hücreler arası iletişimi kolaylaştırma potansiyelleri nedeniyle ilgi uyandıran eksozomlar, lipofilik özellikleriyle kan-beyin bariyerini geçerek beyin fonksiyonlarını etkileyebilmektedirler (Isaac ve ark., 2021). Çalışmalar eksozomların nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda önemli

rollere sahip olduğunu ve bunların çeşitli nörolojik hastalıklarda anjiyogenez ve nörojenezin kontrolüyle yakından ilişkili olabileceğini göstermektedir (Han ve ark., 2023; Fan ve ark., 2022). Ayrıca vücudun periferik bölgelerinde üretilen eksozomların; merkezi sinir sisteminde sitokinlerin, insülinin ve irisinin ortaya çıkmasını sağlayabileceği bilinmektedir (Isaac ve ark.,2021). İnme veya travmatik beyin hasarı gibi durumlarda eksozomların; mikroglial aktivasyonu sınırlandırırken sinaptik aktiviteyi, nöral hayatta kalmayı ve nörojenezini artırabildiği, böylece nöroprotektif etki sağlayabildiği bilinmektedir (Han ve ark., 2023).

Yapılan bir çalışmada; meme kanseri hüresinden türetilen eksozomların, kan beyin bariyeri bütünlüğünü azaltmak için sıkı bağ proteinlerinden olan (Tight junctions-TJ proteini) Zonula Occludens-1'i (ZO-1) hedefleyebilen miR-105'i spesifik olarak eksprese edebildiği saptanmıştır. Beyni hedef alan fonksiyonel grupların yüzey modifikasyonu ve yüklenmesi, eksozomların beyne girişini kolaylaştırabilmektedir (Han ve ark., 2023). Qi ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada; beyne verilen serbest kuarsetin ve kuarsetin yüklü eksozomların Alzheimer modeli üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kuarsetin yüklü eksozomların; beyin parankimal dokuları arasındaki geçirgenlik ve bilişsel işlev gelişimi açısından serbest kuarsetinden daha etkili olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada, antioksidan olan protein katalaz ile yüklenen eksozomların kan beyin bariyeri boyunca etkili bir şekilde iletebileceğini ve Parkinson hastalığında pozitif bir etkiye yol açabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak; katalaz yüklü eksozomların intranasal uygulanması parkinson hastası farelerinde beyin substantia nigra pars kompaktadaki dopamin nöronlarını oksidatif strese etkili bir şekilde koruduğu gözlenmiştir (Qi ve ark., 2020).

4.4. Eksozomlar ve İnflamasyon

İnflamasyon; akut, kronik, nöroinflamasyon ve sistemik inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli tiplerde sınıflandırılmaktadır. Akut inflamasyon, uyarılara verilen ilk tepkidir. Bu tür bir inflamasyon etkili bir şekilde tedavi edilmezse düşük dereceli, uzun süreli kronik inflamasyon gelişebilmektedir. İnflamasyon ilerledikçe bağışıklık hücresi etkileşimleri ve süreçte katılan sinyal molekülleri olan sitokinlerin etkisi artmaktadır (Fullerton ve ark., 2016).

Eksozomların buldukları yerlerden birisi de üst solunum yollarıdır (Lässer ve ark., 2011). Nazal eksozomlar, üst solunum yolundaki bağışıklık hücreleri arasındaki iletişime katılabilmekte

ve bunların protein yükleri ile bağışıklık düzenlemesinde rol oynayabilmektedirler. Çalışmalar, eozinofillerin eksozom salgılayabildiğini, astım hastalarındaki eozinofillerin ise sağlıklı bireylerden daha fazla eksozom salgıladığını göstermektedir. Eozinofillerden türetilen eksozomlar, eozinofillerde reaktif oksijen türlerinin ve nitrik oksit üretimini indüklemektedir. Ayrıca bu eksozomların eozinofiller tarafından üretilen kemokinleri içerebildiği, hücre adezyonunu arttırabildiği ve astımın gelişiminde rol oynayan adezyon moleküllerinin (hücre içi adezyon molekülü-1-ICAM-1 ve integrin $\alpha 2$ gibi) spesifikliğinde artışa yol açabildiği bilinmektedir (Mazzeo ve ark., 2015; Cañas ve ark., 2017).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinin, bağırsak mukozasında doğuştan gelen edinilmiş bağışıklık yetersizliği veya anormal yanıtlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Kaplan ve ark., 2016). Anti-inflamatuvar ve inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması, bağırsak mukozasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ya da makrofaj aktivasyonu bağırsak lezyonlarına yol açabilmekte ve hastalığa zemin oluşturabilmektedir.

Eksozomların kolon dokusu hasarını hafifletebileceği ve makrofaj fonksiyonlarını inhibe ederek inflamatuvar bağırsak hastalığının ilerleyişini engelleyebileceği düşünülmektedir (Jones ve ark., 2018). İnsan göbek kordonu mezankimal kök hücreleri tarafından salınan eksozomların dekstran sülfat sodyum kaynaklı inflamatuvar bağırsak hastalığı üzerindeki terapötik etkilerini araştırmak için yapılan hayvan deneylerinde, fare makrofajlarının sayısının azaldığı ve makrofajlarda interlökin-7 (IL-7) ekspresyonunun inhibe edilerek inflamatuvar yanıtın hafiflediği gözlenmiştir (Mao ve ark., 2017). Yürütülen başka bir çalışmada ise dendritik hücreden türetilen eksozomların, bağışıklık tepkisini modüle ettiği ve otoimmün hastalıkların gelişimini önlediği saptanmıştır (Yang ve ark., 2010). Wang ve arkadaşları (2017) *Staphylococcus enterotoksin A* ile tedavi edilen dentrik hücrelerden elde edilen eksozomların, akut dekstran sülfat sodyum kaynaklı kolitli farelerde inflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenleyebildiğini, bunun da proinflamatuvar sitokinlerden olan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a), interferon (IFN)- γ , interlökin ekspresyonunu azaltabildiğini belirtmiştir (Wang ve ark., 2017).

Eksozomlardaki spesifik miRNA'lar veya proteinlerin, gastrointestinal sistemdeki inflamatuvar hastalıkların tanısında potansiyel biyo-belirteç olarak görev yapabileceği ve hastalık teşhisine yardımcı olabileceği öngörülmektedir. Ancak eksozomların hastalıkların tanı ve tedavisinde etkili olabileceğine dair çalışma sayısı oldukça sınırlı olduğundan, klinik

uygulamalarda pratik kullanımına ilişkin yaygın kanıtlar bulunmamaktadır (Wu ve ark., 2022).

Protein, mRNA ve DNA parçaları gibi önemli biyolojik habercileri taşıyan bu hücre dışı veziküller; bağışıklık hücreleri arasında bilgi alışverişi, bağışıklık hücresi aktivasyonu ve inhibisyonu gibi çeşitli bağışıklık tepkisi olaylarını düzenlemektedir. Bu nedenle eksozomların otoimmün hastalıklarda potansiyel terapötik etkiye sahip olacağı düşünülmektedir. Ren ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada; dolaşımdaki düzenleyici T hücrelerindeki azalmanın romatoid artrit bir belirtici olabileceğini düşünülmektedir (Ren ve ark., 2023). Benzer olarak Lee ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada; sistemik lupus eritematozus hastalarında serum eksozom düzeyleri sağlıklı popülasyona kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş, eksozom yokluğunda sistemik lupus eritematozlu hastaların serumunda anlamlı bir sitokin üretiminin olmadığı görülmüştür. Çalışmalar sistemik lupus eritematozusa özgü eksozomların; influenza A virüsü (INF-a), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi çeşitli sitokinlerin salgılanmasını destekleyebildiğini göstermiştir (Lee ve ark., 2016; Liu ve ark., 2020).

Eksozomların inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar süreçlerdeki rolüne ilişkin bu farklılık, proinflamatuvar sitokinleri içeren eksozomları salgılayan sinovyal sıvı veya sinovyal fibroblastlar gibi farklı hücre kaynaklarından gelen eksozomların farklı içeriklerinden kaynaklıdır. Örneğin; kök hücre kaynaklı eksozomların eklem onarımı için yararlı moleküller içerebildiği bilinmektedir (Wang ve ark., 2018).

4.5. Eksozomlar ve Kanser

Bağışıklık hücreleri; kanser gelişimi sırasında tümör hücrelerinin tanınmasında ve yok edilmesinde önemli roller oynamaktadır. Ancak tümör hücreleri, bağışıklık hücrelerinden kaçmak için çevredeki bağışıklık hücrelerini bağışıklık baskılayıcı olmaya yönlendirerek hastalığın ilerlemesine neden olabilmektedir. Bu nedenle bağışıklık hücrelerinin hem anti-tümöral hem de pro-tümöral fonksiyonları vardır (Wang ve ark., 2022; Li ve ark., 2022).

Son yıllarda eksozom bazlı kanser tedavisinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Eksozomlardaki immün hücrelerden doğal olarak salgılanan kanser baskılayıcı hücrelerin üretimi; eksozomların gen taşıyıcıları olarak kullanılması ve anti-kanser özellikleri ile eksozomların kanser tedavisinde de rol oynayabileceği araştırılmaktadır. Biyo-uyumlulukları nedeniyle

eksozomlar; antikanser ilaç dağıtım aracı olarak görev yapabilmekte ve azaltılmış ilaç toksisitesi ile kanser tedavisini etkinliğinin artmasına yardımcı olabilmektedir (Yang ve ark., 2015). Ancak bazı çalışmalar; tümörden türetilen eksozomların kanser anjiyogenezini teşvik edebildiğini, kanserin başlamasını ve ilerlemesini teşvik etmek için hedef hücreler üzerinde etkili olabileceği belirtmektedir (Png ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2014). Dolaşımda eksozomal belirteçlerin (CD63, CD81, CD9) ve bazı tümör antijenleri (karsinoembriyonik antijen -CEA, kanser antijeni 125-CA125) içeren eksozomların seviyesinin yükselmesi kanser prognozunda eksozomların da etkin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Sun ve ark., 2020; Rodriguez Zorrilla ve ark., 2019; Lee ve ark., 2018; Guney Eskiler ve ark., 2023).

5. Sonuç

Eksozomlar; köken aldıkları hücelere göre içeriği değişen hücreler arası iletişimi sağlayan veziküllerdir. Bu hücre dışı veziküllerin kargolarını farklı hücre uyaranlarına göre değiştirme yeteneği sayesinde bazı hastalıkların tanısında biyo-belirteç olarak da kullanılabilirliği öngörülmektedir. Yara iyileşmesinde, tromboz oluşumunda, merkezi sinir sistemi ilişkili hastalıklarda, inflamasyon ve kanserde rolü olduğu düşünülmektedir. Eksozomların hücreleri hedefleme özellikleri, dolaşımdaki stabilite ve iç biyomolekülleri bozulmadan korumaları onları alternatif bir ilaç dağıtım aracı haline getirmektedir. Ancak eksozomların tanı ya da tedavide kullanımına ilişkin çalışma sayısı halen oldukça sınırlıdır. Eksozom proteinlerinin gelecekte sağlık alanında farklı başlıklarda kullanımına ilişkin güncel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Article Information / Makale Bilgileri

Evaluation: Two External Reviewers / Double Blind

Değerlendirme: İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körleme

Ethical Consideration: Ethics committee approval is not required for this study.

Etik Beyan: Bu çalışma için etik kurul onayına gerek yoktur.

Similarity Screening: Done – iThenticate and intihal.net

Benzerlik Taraması: Yapıldı – iThenticate ve intihal.net

Ethical Statement / Etik Bildirim: health@artuklu.edu.tr

Authorship Contribution/ Yazar Katkıları:


Araştırmanın Tasarımı (CRediT 1)	HV (%60) - MGK (%40)
Veri Toplanması (CRediT 2)	HV (%40) - MGK (%60)
Araştırma - Veri Analizi - Doğrulama (CRediT 3-4-6-11)	HV (%50) - MGK (%50)
Makalenin Yazımı (CRediT 12-13)	MGK (%70) - HV (%30)
Metnin Geliştirilmesi ve Tashihi (CRediT 14)	MGK (%100)


Conflict of Interest: No conflict of interest declared.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Financing: No external funding was used to support this research.

Finansman: Bu çalışma sırasında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Copyright & Licence: The authors own the copyright of their work published in the journal and their work is published under the CC BY-NC 4.0 licence. 

Telif Hakkı & Lisans: Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır. 

Kaynaklar

- Alexander, M., Hu, R., Runtsch, M.C., Kagele, D.A., Mosbrugger, T.L., and Tolmachova, T., et al. (2015). Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin. *Nat. Commun*, 6, 7321. <https://doi.org/10.1038/ncomms8321>.
- Angela, S., Meyering, S.S., Ben, L., Sergey, I., Van, H.M.L., Hakami, R.M., Fatah, K. (2015). Extracellular vesicles from infected cells: potential for direct pathogenesis. *Front Microbiol*, 6, 1132. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01132>.
- Arenaccio, C., and Federico, M. (2017). The Multifaceted Functions of Exosomes in Health and Disease: An Overview. *Adv Exp Med Biol*, 2017,998,3-19. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4397-0_1.
- Cañas, J.A., Sastre, B., Mazzeo, C., Fernández-Nieto, M., Rodrigo-Muñoz, J.M., and González-Guerra, A, et al. (2017). Exosomes from eosinophils autoregulate and promote eosinophil functions. *J Leukoc Biol*, 101(5),1191-9. <https://doi.org/10.1189/jlb.3AB0516-233RR>.
- Conde-Vancells, J., Rodriguez-Suarez, E., Embade, N., Gil, D., Matthesen, R., and Valle, M, et al. (2008). Characterization and comprehensive proteome profiling of exosomes secreted by hepatocytes. *J Proteome Res*, 7(12),5157-5166. <https://doi.org/10.1021/pr8004887>.
- Crescitelli, R., Lasser, C., and Lotvall, J. (2021). Isolation and characterization of extracellular vesicle subpopulations from tissues. *Nat Protoc*, 16(3),1548-80. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-00466-1>.
- Del Conde, I., Shrimpton, C.N., Thiagarajan, P., and López, J.A. (2005). Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*, 1,106(5),1604-11. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1095>.
- El Ayadi A, Jay JW, and Prasai A. (2020). Current approaches targeting the wound healing phases to attenuate fibrosis and scarring. *Int J Mol Sci*, 21,1105. <https://doi.org/10.3390/ijms21031105>
- Emanueli, C., Shearn, A.I., Angelini, G.D., and Sahoo, S. (2015). Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. *Vasc Pharmacol*, 71,24-30. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.008>.
- Exocarta. Erişim adresi: <http://www.exocarta.org>. Erişim tarihi: 10.07.2024
- Fan, Y., Chen, Z., and Zhang, M. (2022). Role of exosomes in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of central nervous system diseases. *J Transl Med*,20(1),291. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03493-6>.
- Fullerton, J.N., and Gilroy, D.W. (2016). Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier. *Nat. Rev. Drug Discov*, 15, 551-567. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.39>.
- Guney Eskiler, G., Kazan, N., Haciefendi, A., Deveci Ozkan, A., Ozdemir, K., and Ozen, M, et al. (2023). The prognostic and predictive values of differential expression of exosomal receptor tyrosine kinases and associated with the

PI3K/AKT/mTOR signaling in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*, 25(2),460-472. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02959-9>.

Han, W., Zhang, H., Feng, L., Dang, R., Wang, J., and Cui, C, et al. (2020).The emerging role of exosomes in communication between the periphery and the central nervous system. *MedComm*, 30,4(6):e410. <https://doi.org/10.1002/mco.2410>.

Howitt, J., and Hill, A.F. (2016). Exosomes in the pathology of neurodegenerative diseases. *J Biol Chem*, 291(52),26589-97. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.757955>.

Isaac, R., Reis, F.C.G., Ying, W., and Olefsky, J.M. (2021). Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab*, 33(9),1744-1762. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>.

Jiang, N., Xiang, L., He, L., Yang, G., Zheng, J., and Wang, C, et al. (2017). Exosomes mediate epithelium-mesenchyme crosstalk in organ development. *ACS nano*, 11(8), 7736-7746. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b01087>.

Jones, G.R., Bain, C.C., Fenton, T.M., Kelly, A., Brown, S.L., and Ivens, A.C, et al. (2018). Dynamics of colon monocyte and macrophage activation during colitis. *Front Immunol*, 9,2764. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02764>.

Kalluri, R., and LeBleu, V.S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 367(6478), eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>.

Kaplan, G.G., and Ng, S.C. (2016). Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 1(4),307-16. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2).

Lasser, C., O'Neil, S.E., Shelke, G.V., Sihlbom, C., Hansson, S.F., and Gho, Y.S, et al. (2016). Exosomes in the nose induce immune cell trafficking and harbour an altered protein cargo in chronic airway inflammation. *J Transl Med*, 14(1),181. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0927-4>.

Lässer, C., O'Neil, S.E., Ekerljung, L., Ekström, K., Sjöstrand, M., and Lötvall, J. (2011). RNA-containing exosomes in human nasal secretions. *Am J Rhinol Allergy*, 25(2),89-93. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3573>.

Lee, J.Y., Park, J.K., Lee, E.Y., Lee, E.B., and Song, Y.W. (2016). Circulating exosomes from patients with systemic lupus erythematosus induce an proinflammatory immune response. *Arthritis Res Ther*, 18,264. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1159-y>.

Lee, Y.T., Tan, Y.J., and Oon, C.E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*, 834,188-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>.

Li, M., Wang, T., Tian, H., Wei, G., Zhao, L., and Shi, Y. (2019). Macrophage-derived exosomes accelerate wound healing through their anti-inflammation effects in a diabetic rat model. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 47,3793-80. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1669617>.

Li, X., Xu, J., Xie, J., and Yang, W. (2022). Research progress in targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer. *Chin Med J*, 135(11),1299-313. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002185>.

Liu, D.F., Wang, A.F., and He, H.Z. (2020). Bone marrow mesenchymal stem cell exosomes miR-10a-5p regulates systemic lupus erythematosus cells by down-regulating expression of UVRAG. *Chin J Immunol*, 36,2142-2147. <https://doi.org/10.4110/in.2024.24.e12>.

Mao, F., Wu, Y., Tang, X., Kang, J., Zhang, B., and Yan, Y, et al. (2017). Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieve inflammatory bowel disease in mice. *Biomed Res Int*, 2017,5356760. <https://doi.org/10.1155/2017/5356760>.

Mathivanan, S., Ji, H., and Simpson, R.J. (2010). Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteome*, 73(10),1907-1920. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.006>.

- Mazzeo, C., Cañas, J.A., Zafra, M.P., Rojas Marco, A., Fernández-Nieto, M., and Sanz, V., et al. (2015). Exosome secretion by eosinophils: A possible role in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*,135(6),1603–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.026>.
- Microvesicles. Erişim adresi: <http://microvesicles.org>. Erişim tarihi: 10.07.2024
- Ouattara, L.A., Anderson, S.M., and Doncel, G.F. (2018). Seminal exosomes and HIV-1 transmission. *Andrologia*, 2018,50:e13220. <https://doi.org/10.1111/and.13220>.
- Png, K.J., Halberg, N., Yoshida, M., and Tavazoie, S.F.A. (2011). microRNA regulon that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells. *Nature*, 481(7380),190–4. <https://doi.org/10.1038/nature10661>.
- Prasai, A, Jay JW, Jupiter D, Wolf SE, and El Ayadi A. (2022). Role of Exosomes in Dermal Wound Healing: A Systematic Review. *J Invest Dermatol*,142(3 Pt A),662-678.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.07.167>
- Qi, Y., Guo, L., Jiang, Y., Shi, Y., Sui, H., and Zhao, L. (2020). Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles. *Drug Deliv*, 27(1),745-755. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1762262>.
- Ren, Z., Liu, X., Abdollahi, E., and Tavasolian, F.(2023). Genetically engineered exosomes as a potential regulator of Th1 cells response in rheumatoid arthritis. *Biopreserv Biobank*, 21,355-366. <https://doi.org/10.1089/bio.2022.0003>.
- Rodríguez Zorrilla, S., Pérez-Sayans, M., Fais, S., Logozzi, M., Gallas Torreira, M., and García García, A. (2019). A Pilot Clinical Study on the Prognostic Relevance of Plasmatic Exosomes Levels in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Cancers (Basel)*, 11, E429. <https://doi.org/10.3390/cancers11030429>.
- Saunderson, S.C., Dunn, A.C., Crocker, P.R., and Mclellan, A.D. (2014). CD169 mediates the capture of exosomes in spleen and lymph node. *Blood*, 123(2),208–216. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-489732>.
- Shi, Z., Wang, Q., and Jiang, D.(2019). Extracellular vesicles from bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells regulate inflammation and enhance tendon healing. *J Transl Med*,17,211. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1960-x>.
- Subra, C., Grand, D., Laulagnier, K., Stella, A., Lambeau, G., and Paillasse, M, et al. (2010). Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins. *J Lipid Res*, 51(8),2105. <https://doi.org/10.1194/jlr.M003657>.
- Sun, J., Zhang, Z., Ma, T., Yang, Z., Zhang, J., and Liu, X, et al. (2018). Endothelial progenitor cell-derived exosomes, loaded with miR-126, promoted deep vein thrombosis resolution and recanalization. *Stem Cell Res. Ther*, 9, 223. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0952-8>.
- Sun, N., Lee, Y.T., Zhang, R.Y., Kao, R., Teng, P.C., and Yang, Y, et al. (2020). Purification of HCCspecific extracellular vesicles on nanosubstrates for early HCC detection by digital scoring. *Nat Commun*,11,4489. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18311-0>.
- Tan, M., Yan, H.B., Li, J.N., Li, W.K., Fu, Y.Y., and Chen, W, et al. (2016). Thrombin stimulated platelet-derived exosomes inhibit platelet-derived growth factor receptor-beta expression in vascular smooth muscle cells. *Cell. Physiol. Biochem*, 38, 2348–2365. <https://doi.org/10.1159/000445588>.
- Théry, C., Ostrowski, M., and Segura, E. (2009). Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol*, 9(8),581. <https://doi.org/10.1038/nri2567>.
- Waldenstrom, A., Genneback, N., Hellman, U., and Ronquist, G. (2012). Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS ONE*, 7(4),e34653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034653>.
- Wang, L., Wang, C., Jia, X., and Yu, J. (2018). Circulating exosomal miR-17 inhibits the induction of regulatory T cells via suppressing TGFBR II expression in rheumatoid arthritis. *Cell Physiol Biochem*, 50,1754-1763. <https://doi.org/10.1159/000494793>.
- Wang, L., Yu, Z., Wan, S., Wu, F., Chen, W., and Zhang, B. et al. (2017). Exosomes derived from dendritic cells treated with schistosoma japonicum soluble egg antigen attenuate DSS-induced colitis. *Front Pharmacol*, 8,651. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00651>.
- Wang, X., Tian, L., Lu, J., and Ng, I.O. (2022). Exosomes and cancer - Diagnostic and prognostic biomarkers and therapeutic vehicle. *Oncogenesis*, 15,11(1):54. <https://doi.org/10.1038/s41389-022-00431-5>.
- Wu., X., Xu, X., Xiang, Y, Fan, D., An, Q., and Yue, G. et al. (2022). Exosome-mediated effects and applications in inflammatory diseases of the digestive system. *Eur J Med Res*, 27, 163. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00792-y>.
- Xu, J., Bai, S., Cao, Y., Liu, L., Fang, Y., and Du, J, et al. (2020). MiRNA-221–3p in endothelial progenitor cell-derived exosomes accelerates skin wound healing in diabetic mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*,13,1259–70. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S243549>.
- Xu, W., Yang, Z., and Lu, N. (2016). From pathogenesis to clinical application: insights into exosomes as transfer vectors in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 35, 156-168. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0429-5>.
- Yang, C., Luo, L., Bai, X., Shen, K., Liu, K., and Wang, J, et al. (2020). Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/AKT pathway. *Arch Biochem Biophys*, 681,108259. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108259>.
- Yang, T., Martin, P., Fogarty, B., Brown, A., Schurman, K., and Phipps, R, et al. (2015). Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Daniorerio. *Pharm Res*, 32, 2003-14. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1593-y>.
- Yang, X., Meng, S., Jiang, H., Chen, T., and Wu, W. (2010). Exosomes derived from interleukin-10-treated dendritic cells can inhibit trinitrobenzene sulfonic acid-induced rat colitis. *Scand J Gastroenterol*, 45(10),1168–77. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.490596>.
- Ye, S-L., Li, W-D., Li, W-X, Xiao, L., Ran, F., and Chen, M-M., et al. (2022). The regulatory role of exosomes in venous thromboembolism. *Front. Cell Dev. Biol*, 10,956880. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.956880>.
- Zhang, Y., Liu, Y., Liu, H., and Tang, W-H. (2019). Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci*, 9, 19. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2>
- Zhang, Y., Han, F., Gu, L., Ji, P., Yang, X., and Liu, M., et al. (2020). Adipose mesenchymal stem cell exosomes promote wound healing through accelerated keratinocyte migration and proliferation by activating the AKT/HIF-1alpha axis. *J Mol Histol*, 51,375–83. <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09887-4>.
- Zhou, W., Fong, M.Y., Min, Y., Somlo, G., Liu, L., and Palomares, M.R., et al. (2014). Cancer-secreted mir-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell*, 25(4),501–15. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.007>