

## نقش اگزوزوم‌ها در بدخیمی‌های خونی میلوئیدی و لنفوئیدی: مقاله مروری نظام‌مند

اسما ملکی<sup>۱</sup>، زهرا کاشانی خطیب<sup>۲</sup>، شعبان علیزاده<sup>۳</sup>، امیرعلی حمیدیه<sup>۴</sup>،

علی اکبر پورفتح اله<sup>۵\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** بدخیمی‌های خونی به‌عنوان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های جهان، سالانه موجب مرگ و میر تعداد فراوانی از بیماران می‌شوند. عوامل ارثی و اکتسابی زیادی در ایجاد این بیماری دخیل می‌باشند. اگزوزوم‌ها مدل بسیارکوچکی از سلول‌ها هستند که توسط اکثر سلول‌های بدن در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک ترشح می‌شوند. از طرفی به‌دلیل ساختار بسیارکوچک و زیست‌پذیری که دارند، در درمان این بیماری نیز جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده‌اند.

**روش بررسی:** این پژوهش یک مقاله‌ی مروری نظام‌مند است. به‌منظور انجام این مطالعه، پایگاه‌های الکترونیکی PubMed، Scopus و Web of Science بررسی گردید و تعداد ۱۱۰ مقاله‌ی مروری و اصیل در بازه‌ی سال‌های ۲۰۲۰-۲۰۰۰ میلادی مطالعه گردید. از کلمات کلیدی اگزوزوم، بدخیمی‌های خونی و ایمونوتراپی به‌عنوان کلمات کلیدی اصلی همراه با تعدادی از اصطلاحات مرتبط دیگر همچون ریزمحیط تومور، لوکمی میلوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی مزمن و مالتیپل میلوما (Exosome AND Cancer، Leukemia AND Immunotherapy، Exosome AND Leukemia، AML AND Exosome) برای جستجو در این پایگاه‌ها استفاده گردید. در نهایت، تعداد ۵۱ مقاله‌ی مرتبط با اگزوزوم و بدخیمی‌های خونی میلوئیدی و لنفوئیدی مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در شرایط بیماری پروفایل ژنومی سلول‌های بدخیم و ریزمحیط تومور تغییر می‌کند. محتویات اگزوزوم‌های آزاد شده توسط سلول‌های لوکمیک از جمله پروتئین‌های آنتی‌آپتوتیک، میکروRNAهای مختلف، عوامل آنژیوژنیک، پروتئین‌های شوک حرارتی و آنکوژن‌ها که در ایجاد یک فنوتایپ التهابی در سلول‌های هدف نقش دارند، به‌عنوان عوامل دخیل در پاتوژنز لوکمی شناخته می‌شوند. تنوعی از مواد درمانی از قبیل داروهای ضدالتهاب، پروتئین‌های نوترکیب، siRNA و مهارکننده‌ی میکروRNAهای مختلف نیز می‌توانند به شکل اگزوزوم از چندین روش مختلف بسته‌بندی و در درمان لوکمی مورد استفاده قرار گیرند.

**نتیجه‌گیری:** اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بدخیم با تغییر ریزمحیط تومور نقش مهمی در رشد و تکثیر، آنژیوژنز، متاستاز، مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی و نیز فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. نقش اگزوزوم‌ها در ایجاد و کمک به رشد و پیشرفت بدخیمی‌های خونی اثبات شده است. بنابراین استفاده از آن‌ها در درمان این اختلالات در شکل‌های مختلف، احتمالاً بسیار کمک‌کننده و امیدبخش خواهد بود.

**واژه‌های کلیدی:** اگزوزوم، لوکمی، ایمونوتراپی

دریافت مقاله: اسفند ۱۳۹۹

پذیرش مقاله: اردیبهشت ۱۴۰۰

\*نویسنده مسئول:

علی اکبر پورفتح اله؛

دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

Email:

pourfa@modares.ac.ir

۱ دانشجوی کارشناسی ارشد خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ دانشجوی دکتری خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی انتقال خون، تهران، ایران

۳ استاد گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ استاد گروه پیوند مغز استخوان کودکان، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵ استاد گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

سلول‌های توموری حاوی مولکول‌های دخیل در سرکوب سیستم ایمنی از جمله TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand)، FasL و TGF $\beta$  و نیز آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشند. محتویات ذکر شده در داخل و یا بروی سطح آگزوزومها واقع شده‌اند (۶ و ۷).

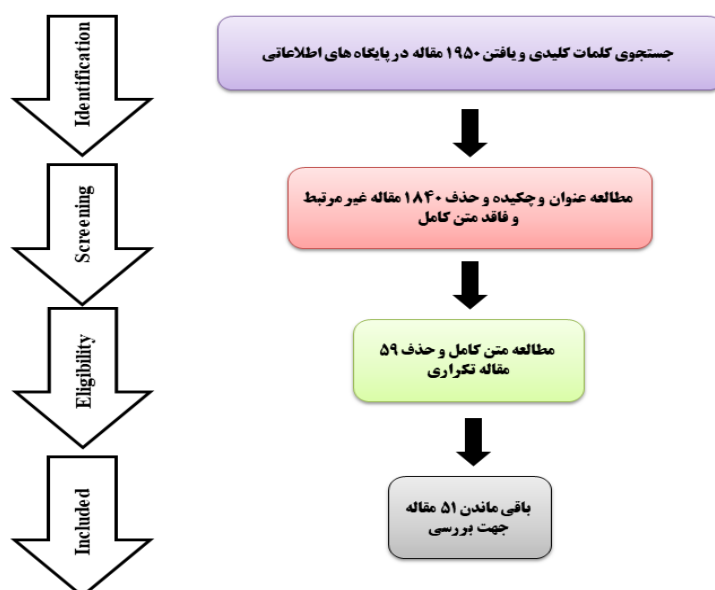
لوکمی یک چالش بزرگ برای هماتولوژیست‌ها و انکولوژیست‌ها بوده و درک بهتر این بیماری در پیداکردن روش‌های درمانی جدید بسیار کمک‌کننده خواهد بود. با توجه به نقش بسیار مهم آگزوزومها در ایجاد و پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها، هدف ما در این مطالعه بررسی نقش این وزیکول‌های خارج سلولی در پاتوژنز لوکمی‌های میلوئیدی و لنفوئیدی می‌باشد.

### روش بررسی

این پژوهش یک مقاله مروری نظام‌مند است. به منظور انجام این مطالعه، پایگاه‌های الکترونیکی Scopus، Pubmed و Web of Science بررسی گردید و تعداد ۱۱۰ مقاله مروری و اصیل انگلیسی در بازه سال‌های ۲۰۲۰-۲۰۰۰ میلادی مورد مطالعه قرار گرفت. از کلمات کلیدی آگزوزوم، بدخیمی‌های خونی و ایمونوترابی به‌عنوان کلمات کلیدی اصلی همراه با تعدادی از اصطلاحات مرتبط دیگر همچون ریزمحیط تومور، لوکمی میلوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی حاد، لوکمی لنفوئیدی مزمن و مالتیپل میلوما (Exosome AND Leukemia)، Exosome AND Cancer، Leukemia AND Immunotherapy برای جست‌وجو در این پایگاه‌ها استفاده گردید. در نهایت تعداد ۵۱ مقاله مرتبط با آگزوزوم و بدخیمی‌های خونی میلوئیدی و لنفوئیدی مورد استفاده قرار گرفت.

لوکمی یکی از بیماری‌های بدخیم مشتق شده از سلول‌های خونی یا مغز استخوان است که به‌عنوان پنجمین یا ششمین سرطان شایع در مرگ‌ومیر مردان و زنان مطرح بوده و شامل لوکمی میلوئیدی حاد (AML)، لوکمی میلوئیدی مزمن (CML)، لوکمی لنفوئیدی حاد (ALL)، لوکمی لنفوئیدی مزمن (CLL) و ... می‌باشد. پیش‌آگهی این بیماری به نوع لوکمی و سن بیمار بستگی دارد (۱). یکی از عوامل مهم و اساسی در رشد و پیشرفت تومورها، ارتباطات بین سلولی است که موجب تبدیل شرایط نرمال فیزیولوژیک به نفع سرطان می‌شود و نقش آگزوزومها در این ارتباطات بسیار مهم است (۲). مطالعات مختلف نشان می‌دهند که میزان آگزوزوم در مایعات بیولوژیک بیماران لوکمیک اغلب بالاست (۳-۵).

آگزوزومها وزیکول‌های خارج سلولی در اندازه‌های ۱۵۰-۳۰ نانومتر بوده که منشا درونی داشته و تقریباً از تمام سلول‌های بدن ترشح می‌شوند. این وزیکول‌های خارج سلولی به‌طور کلی حاوی انواع متنوعی از RNAها از جمله mRNA و میکروRNAها (miRNAs) متفاوت به‌همراه پروتئین‌هایی از جمله ترانسپانین‌ها، لاکتادهرین، اینتگرین (دخیل در چسبندگی)، آنکسین، Rab، اکتین، توبولین (به‌عنوان پروتئین‌های اسکلت سلولی)، Alix، Tsg101، کلاترین (دخیل در شکل‌گیری مولتی‌وزیکولارادی‌ها)، چاپرون‌های Hsp70 و Hsp90، آنزیم‌هایی از جمله لاکتات‌دهیدروژناز، پراکسیداز و گلیسرآلدهید فسفات‌دهیدروژناز و پروتئین‌های انتقال‌دهنده از جمله پروتئین هتروتریمریک G، پروتئین‌کینازها و پروتئین‌های ۳-۳-۱۴ می‌باشند. آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن همچنین محتوی مولکول‌های MHC I و MHC II و نیز مولکول‌های تحریک‌کننده هستند. این در حالی است که آگزوزوم‌های ترشح شده از



نمودار ۱: فرآیند جست‌وجو و ورود مقالات نهایی به مطالعه

احتمالا در بسیاری از فرایندهای سلولی از جمله: پاسخ ایمنی، انتقال سیگنال و عرضه آنتی‌ژن نقش بسیار مهمی ایفا می‌کنند. این نانوزیکول‌ها تقریباً از تمام سلول‌های یوکاریوتی ترشح می‌شوند و دارای محتویات گوناگونی نیز می‌باشند که بسته به منشأ سلول و محل آن‌ها متفاوت است. بنابراین اگزوزوم‌ها نقش بسیار مهمی را در پیش‌آگهی بسیاری از بیماری‌ها از جمله التهاب مزمن، بیماری‌های قلبی‌عروقی، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های تخریب‌کننده عصب، بیماری‌های متابولیک لیپیدی و تومورها ایفا می‌کنند (۹).

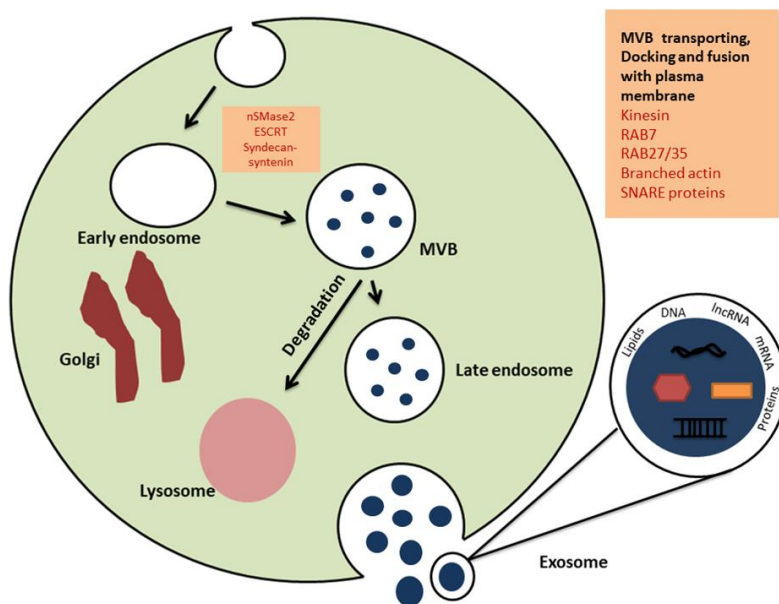
#### • بیوستز اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌های استاندارد، شکل مقعرالطرفین یا شبیه فنجان داشته و زمانی که به شکل مصنوعی تولید می‌شوند، به هنگام بررسی با میکروسکوپ الکترونی به شکل اسفروئید در محلول دیده می‌شوند. به‌طور معمول محدوده‌ی چگالی آن‌ها بر اساس شیب سوکروز از  $1.13 \text{ g/ml}$  (اگزوزوم‌های مشتق از لنفوسیت‌های B) تا  $1.19 \text{ g/ml}$  (اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های اپیتلیال) متغیر است. تاکنون فرضیه‌های گوناگونی برای سنتز اگزوزوم‌ها مطرح شده است. به داخل برگشتگی غشای اندوزوم‌های تاخیری منجر به شکل‌گیری وزیکول‌های اینترالومینال (ILVs) در داخل مولتی‌وزیکولاریت‌های بزرگ می‌شود. در طول این فرایند پروتئین‌های مشخصی به غشای داخلی متصل گشته و همزمان اجزای سیتوپلاسمی در داخل این وزیکول‌ها محصور می‌گردند. اگزوزوم‌ها در واقع از ترشح وزیکول‌های اینترالومینال ادغام شده با غشا حاصل می‌شوند؛ از سوی دیگر این اجزا برای تخریب به لیزوزوم منتقل می‌شوند (۱۱-۹) (شکل ۱).

#### • تکامل و پیدایش اگزوزوم‌ها

آزمایش‌های دو دانشمند به نام‌های West و Chargaff بر روی پلاسمای انسان در سال ۱۹۴۶ میلادی نشان داد که حذف قسمتی از پلاسمای گلوله‌شده پس از سانتریفیوژ کردن با سرعت بالا از لخته شدن پلاسمای جلوگیری می‌کند. سال‌ها بعد دانشمندی دیگر به نام Peter Wolf بیان کرد که این مهارکننده‌ها در واقع وزیکول‌هایی با اندازه ۵۰-۲۰ نانومتر هستند که از پلاکت‌ها آزاد می‌شوند. در سال ۱۹۸۳ میلادی دو مقاله‌ی تقریباً همزمان در مجلات *Journal of Cell Biology* و *Cell* منتشر گشت که نتایج آن‌ها حاکی از ارتباط گیرنده‌های ترانسفرین موجود بر روی رتیکولوسیت‌ها با وزیکول‌های فعال ترشح‌شده از رتیکولوسیت‌های بالغ به داخل محیط خارج سلولی بود. وزیکول‌های خارج سلولی را بر اساس خصوصیات مرفولوژیک و محتویات آن‌ها به سه گروه متفاوت اگزوزوم، میکرووزیکول و اجسام آپاپتوتیک تقسیم می‌کنند (۸).

در اواخر دهه ۱۹۸۰ میلادی اگزوزوم‌ها را در فضای خارج سلولی شناسایی کردند. در ابتدا تصور بر این بود که این وزیکول‌های خارج سلولی، زباله‌های سلولی ناشی از آسیب سلول‌ها و یا محصولات تولیدی ناشی از هموستاز سلول‌ها هستند که هیچ تأثیری نیز بر روی سلول‌های مجاور ندارند. درحالی‌که امروزه به‌عنوان وزیکول‌های عملکردی حاوی پروتئین، لیپید و نوکلئیک اسید شناخته می‌شوند که توانایی انتقال این محتویات را به سلول هدف دارند، حتی اگر سلول هدف در محلی دور از محل ترشح آن‌ها باشد و هنگام رسیدن به آن موجب برنامه‌ریزی مجدد سلول می‌گردند. اگزوزوم‌ها نشان‌دهنده‌ی یک حالت جدید از ارتباطات بین سلولی هستند که



شکل ۱: بیوستز اگزوزوم‌ها؛ فرایندی که منجر به ترشح اگزوزوم‌ها می‌شود از سه مرحله کلی تشکیل شده است: سنتز اگزوزوم، انتقال مولتی‌وزیکولاریت‌ها به غشای پلاسمایی و ادغام آن‌ها با غشای پلاسمایی (۱۲)

چندین روش اختصاصی برای طبقه‌بندی مولکول‌های مختلف به داخل آگروزومها وجود دارد که شامل مکانیسم‌های وابسته و یا مستقل از کمپلکس پروتئین ESCRT (Endosomal sorting complexes required for transport) می‌باشد که به منشا سلول بستگی دارد. کمپلکس اندوزومی ESCRT از چهار پروتئین جدا از هم (ESCRT-0, I, II, III) تشکیل شده است. این ساختمان در شکل‌گیری مولتی‌وزیکولاریتی، جوانه‌زنی و طبقه‌بندی و مرتب‌سازی محتویات پروتئینی آن نقش دارد. یکی از پروتئین‌های معمول آگروزوم به نام Alix در تعامل با فاکتور syndecan در انتخاب محتویات آگروزوم دخالت داشته و همچنین در جوانه‌زنی غشا نیز نقش مهمی ایفا می‌کند (شکل ۱). یک مسیر مستقل از ESCRT نیز برای طبقه‌بندی محتویات آگروزوم به داخل مولتی‌وزیکولاریتی‌ها وجود دارد که به شکل میکرودمین‌های شناور برای انتقال افقی محتویات به داخل اندوزوم ترسیم می‌گردد. این میکرودمین‌ها بسیار غنی از اسفنگومیلیناز بوده و موجب شکل‌گیری سرآمید ناشی از تجزیه هیدرولیتیک فسفوکولین می‌شوند. سرآمید موجب انتقال افقی و تلفیق میکرودمین‌ها با غشاهای مدل می‌گردد. علاوه بر این، ساختار مخروطی سرآمید موجب شکل‌گیری خودبه‌خودی انحنای منفی غشای اندوزوم گشته که در پی آن جوانه شکل می‌گیرد. پروتئین‌هایی همچون تراسپانین نیز در شکل‌گیری آگروزوم و محتویات پروتئینی آن دخیل می‌باشند. به نظر می‌رسد که میکرودمین‌های غنی شده از تراسپانین همراه با تراسپانین CD81 در طبقه‌بندی گیرنده‌ها و اجزای درون سلولی به شکل آگروزوم نقش کلیدی دارند (۹-۱۱).

#### • ریز محیط لوکمی

نیچ (Niche)، یک ریز محیط محلی در بافت می‌باشد. نیچ سلول‌های بنیادی خون‌ساز را می‌توان در بافت‌های متفاوتی یافت. بعد از تولد، مغزاستخوان اولین مکانی است که به حفظ و نگاه‌داری و هماتوپوئز سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs) کمک می‌کند. جایگاه غالب سلول‌های بنیادی خون‌ساز در نزدیکی رگ‌های خونی است و به عبارتی دیگر در داخل نیچ پریواسکولار قرار گرفته‌اند و توسط سلول‌های اندوتلیال و پریواسکولار حمایت می‌شوند. اما باید این نکته را مورد توجه قرار داد که سلول‌های بنیادی خون‌ساز متحرک بوده و دائماً به جریان خون داخل و خارج می‌شوند (۱۳). سلول‌های استرومال مزانشیمی مثبت از نظر Nestin<sup>+</sup>، سلول مزانشیمی بیان‌کننده‌ی گیرنده‌ی لپتین، سلول‌های استرومال مثبت از نظر Mx1<sup>+</sup> و سلول‌های رتیکولار جزو سلول‌های

استرومال پریواسکولار محسوب می‌شوند. فعالیت سلول‌های بنیادی خون‌ساز به میزان زیادی از سلول‌ها و مولکول‌های ریز محیط اطراف آنها تاثیر می‌گیرد. فعالیت‌های موجود در یک نیچ نرمال به منظور کمک به هماتوپوئز را می‌توان در شکل‌های مختلف مشاهده کرد. سلول‌های استرومال اطراف عروق منبع اصلی تولید فاکتورهای SCF و CXCL12 در مغزاستخوان بوده که از این طریق در کنترل هماتوپوئز نقش دارند (۳). از دیگر عوامل تنظیم‌کننده‌ی نیچ سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌توان به سلول‌های استئوکلاست، ماکروفاژها، رشته‌های عصبی، سلول‌های شوآن غیرمیلینه، ماتریکس خارج سلولی و کلسیم اشاره نمود (۱۳). سلول‌های استئوبلاست نقش مستقیمی در حفظ و نگاه‌داری سلول‌های بنیادی خون‌ساز ندارند؛ اما می‌توانند با ترشح تیروزین‌کیناز به همراه TIE2 (EGF homology domains-2) در حفظ و نگاه‌داری سلول‌های بنیادی خون‌ساز در فاز خاموشی و با ترشح فاکتورهایی از جمله CXCL12 در حفظ و نگاه‌داری و تمایز پروژنیوتورهای خاصی از رده لنفوئیدی درگیر باشند (۱۴ و ۱۳ و ۳).

در این بین نباید از نقش نیچ واسکولار نیز غافل گشت. سلول‌های عروقی سینوزوئیدال و آرتریولار نقش‌های متفاوتی دارند. سلول‌های آرتریولار به نگاه‌داری سلول‌های بنیادی خون‌ساز در فاز خاموشی کمک می‌کنند در حالی که سلول‌های سینوزوئیدال در تکثیر سلول‌های بنیادی خون‌ساز دخیل هستند. این موارد نمونه کوچکی از تاثیر سلول‌های یک نیچ نرمال بر سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشد. در مجموع تمام این موارد در جهت کمک به خودنوسازی و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز شکل گرفته است (۳).

اما شرایط یک نیچ لوکمیک کاملاً متفاوت است. محتویات آگروزوم در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک کاملاً با یکدیگر متفاوت است. به عنوان مثال آگروزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های توموری حاوی مولکول‌های دخیل در سرکوب سیستم ایمنی مانند TRAIL، TGFβ و FasL و همچنین آنتی‌ژن‌های توموری هستند (۶). این وزیکول‌های خارج سلولی با انتقال پروتئین‌ها، میکرو RNAها و نیز رونوشت‌های مختلف به سلول‌های نیچ موجب تغییر این سلول‌ها به نفع حمایت بیشتر از سلول‌های لوکمیک و جلوگیری از عملکرد طبیعی سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌شوند. با کمک آگروزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های بدخیم و تاثیر آن بر روی سلول‌های ایمنی، سرکوب سلول‌های ایمنی و همچنین با تاثیر نامطلوب بر روی سلول‌های اندوتلیال، افزایش آنژیوژنز رخ می‌دهد. از سوی دیگر، سلول‌های استرومال نیز پس از تغییرات ناخواسته، بر روی سلول‌های لوکمیک تاثیر گذاشته و موجب افزایش خودنوسازی، افزایش

را از طریق مسیر سیگنال‌رسانی CXCR4-CXCL12 تسهیل نمایند. از طرفی جذب آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های توموری توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان منجر به تولید فاکتورهای رشد توسط این سلول‌ها می‌شود (۵). آگزوزوم‌های ترشح شده توسط بلاست‌های لوکمیک با تاثیر بر روی سلول‌های اندوتلیال موجب افزایش آنژیوژنز می‌شوند (۳). Wang و همکاران نشان دادند که آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوکمی میلو بلاستیک حاد موجب افزایش گلیکولیز در سلول‌های HUVECs (Human umbilical vein endothelial cells) می‌شوند. در واقع این آگزوزوم‌ها حاوی رونوشت ژن‌های *VEGF* و *VEGFR* می‌باشند که با انتقال به سلول‌های HUVECs موجب سیگنال‌رسانی مسیر *VEGF* شده که به دنبال آن افزایش گلیکولیز و آنژیوژنز و مقاومت به شیمی‌درمانی رخ می‌دهد (۱۸).

آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیم (MSC) افراد مبتلا به AML دارای میکرو RNAهایی هستند که نقش خود را در ایجاد و پیشرفت بیماری از طریق ایجاد اختلال در شبکه تنظیمی ژن‌های دخیل در لوکوموژنز ایفا می‌کنند. سطوح افزایش یافته *miR-101-3p* و *miR-26a-5p* و *miR-339-3P*، *miR-425-5P* و *miR-23b-5p* در آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیم افراد مبتلا به AML دیده می‌شود. از طرفی *miR-101-3P* موجب مهار و کاهش بیان ژن *EZH2*، *miR-26a-5p* موجب کاهش بیان ژن *GSK-3β* و *miR-339-3* موجب افزایش بیان ژن‌های *KRBA2*، *RRBP1* و *HISTZH 2BE* می‌گردد (۱۹). یکی از فاکتورهای مهم رونویسی در جریان لوکوموژنز c-MYC می‌باشد. مطالعات انجام گرفته در شرایط *in vivo* و *in vitro* نشان می‌دهند که میزان بالای بیان c-MYC با پیشرفت بیماری AML مرتبط است. فاکتورهای *GSK-3β* و *Phosphatase pro-* و *PP2A* (2A tein) از تنظیم‌کننده‌های اصلی c-MYC هستند. غیرفعال شدن فاکتور *PP2A* در بسیاری از تومورهای توپر و بدخیمی‌های خونی گزارش شده است که نتیجه آن بقای پایدار و آپوپتوز سرکوب شده می‌باشد (۵). در یک مطالعه مشخص شد که *miR-4532* که در سلول‌های لوکمی میلوئیدی حاد و آگزوزوم‌های مشتق از آن افزایش می‌یابد، ژن *LDOC1* (*lecine-zipper downregulated cancer1*) را هدف قرار داده و موجب تنظیم کاهشی آن می‌گردد. در واقع فسفریلاسیون ژن *LDOC1* موجب مهار آن می‌شود و در ادامه این فرایند مهار *JAK* و نیز فسفریلاسیون و فعال شدن *STAT3* نیز رخ می‌دهد و در نهایت افزایش

مقاومت دارویی و خاموشی آن‌ها می‌شوند (۳). نقش نیچ در پیشرفت بیماری بسیار مهم و اساسی است و می‌توان آن را به عنوان یکی از اهداف درمان بیماری در نظر گرفت. یکی از دلایل مقاومت به شیمی‌درمانی سلول‌های لوکمیک، تاثیر ریز محیط اطراف این سلول‌ها می‌باشد. به عنوان مثال فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ (*FGF2*) که در آگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های استرومال وجود دارد، بعد از اندوسیتوز توسط سلول‌های لوکمیک، این سلول‌ها را در مقابل مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز (TKIs) محافظت می‌کند (۱۵). از طرفی سلول‌های استرومال از طریق تولید فاکتورهای آنتی‌آپتوتیک موجب کاهش آپتوز در سلول‌های لوکمیک می‌شوند. بقای سلول‌های لوکمیک وابسته به برقراری یک ارتباط مناسب با ریز محیط مغز استخوان است. فاکتور *CXCL12* تولید شده توسط سلول‌های اندوتلیال، در لانه‌گزینی سلول‌های لوکمیک نقش بسیار مهمی دارد. البته باید این نکته را نیز در نظر گرفت که انواع مختلف لوکمی پاسخ‌های متفاوتی به ویژگی‌های ریز محیط ایجاد شده می‌دهند. در این بین مطالعاتی نیز وجود دارند که به نقش ریز محیط در شروع بیماری می‌پردازند. با توجه به شواهد موجود، هدف قرار دادن ریز محیط لوکمی، یکی از روش‌های درمانی جدید است که در این صورت باید تلاش کنیم تا ارتباط بین سلول‌های لوکمیک و ریز محیط را قطع کرده و یا مانع ایجاد تغییرات در ریز محیط شویم (۳).

#### • لوکمی میلو بلاستیک حاد (AML)

نکته مهم در پیشرفت بدخیمی و گاه شروع آن، تغییر در ریز محیط اطراف سلول‌های بدخیم به عنوان مثال بلاست‌های لوکمی میلو بلاستیک حاد می‌باشد. آگزوزوم‌های مشتق از این سلول‌ها نقش اصلی و مهمی را در ایجاد این تغییرات برعهده دارند. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که میزان آگزوزوم در پلاسمای بیماران مبتلا نسبت به افراد کنترل بسیار بیشتر است. از طرفی این آگزوزوم‌ها حاوی مولکول‌های مهم سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی از جمله *FasL*، *TGF-β1*، *PD-1/PDL-1*، *CD39/CD73*، *MICA/MICB* و همچنین رونوشت ژن‌های مهمی در پیشرفت لوکمی از جمله *GATA-1*، *SHIP1*، *FOX3*، *CEBP-α*، *CEBP-β*، *MYC*، *IFN-γ*، *IL-6*، *IL-8*، *IL-10*، *IL-13*، *IL-15*، *IL-17*، *IL-18*، *IL-21*، *IL-22*، *IL-23*، *IL-24*، *IL-25*، *IL-26*، *IL-27*، *IL-28*، *IL-29*، *IL-30*، *IL-31*، *IL-32*، *IL-33*، *IL-34*، *IL-35*، *IL-36*، *IL-37*، *IL-38*، *IL-39*، *IL-40*، *IL-41*، *IL-42*، *IL-43*، *IL-44*، *IL-45*، *IL-46*، *IL-47*، *IL-48*، *IL-49*، *IL-50*، *IL-51*، *IL-52*، *IL-53*، *IL-54*، *IL-55*، *IL-56*، *IL-57*، *IL-58*، *IL-59*، *IL-60*، *IL-61*، *IL-62*، *IL-63*، *IL-64*، *IL-65*، *IL-66*، *IL-67*، *IL-68*، *IL-69*، *IL-70*، *IL-71*، *IL-72*، *IL-73*، *IL-74*، *IL-75*، *IL-76*، *IL-77*، *IL-78*، *IL-79*، *IL-80*، *IL-81*، *IL-82*، *IL-83*، *IL-84*، *IL-85*، *IL-86*، *IL-87*، *IL-88*، *IL-89*، *IL-90*، *IL-91*، *IL-92*، *IL-93*، *IL-94*، *IL-95*، *IL-96*، *IL-97*، *IL-98*، *IL-99*، *IL-100*، *IL-101*، *IL-102*، *IL-103*، *IL-104*، *IL-105*، *IL-106*، *IL-107*، *IL-108*، *IL-109*، *IL-110*، *IL-111*، *IL-112*، *IL-113*، *IL-114*، *IL-115*، *IL-116*، *IL-117*، *IL-118*، *IL-119*، *IL-120*، *IL-121*، *IL-122*، *IL-123*، *IL-124*، *IL-125*، *IL-126*، *IL-127*، *IL-128*، *IL-129*، *IL-130*، *IL-131*، *IL-132*، *IL-133*، *IL-134*، *IL-135*، *IL-136*، *IL-137*، *IL-138*، *IL-139*، *IL-140*، *IL-141*، *IL-142*، *IL-143*، *IL-144*، *IL-145*، *IL-146*، *IL-147*، *IL-148*، *IL-149*، *IL-150*، *IL-151*، *IL-152*، *IL-153*، *IL-154*، *IL-155*، *IL-156*، *IL-157*، *IL-158*، *IL-159*، *IL-160*، *IL-161*، *IL-162*، *IL-163*، *IL-164*، *IL-165*، *IL-166*، *IL-167*، *IL-168*، *IL-169*، *IL-170*، *IL-171*، *IL-172*، *IL-173*، *IL-174*، *IL-175*، *IL-176*، *IL-177*، *IL-178*، *IL-179*، *IL-180*، *IL-181*، *IL-182*، *IL-183*، *IL-184*، *IL-185*، *IL-186*، *IL-187*، *IL-188*، *IL-189*، *IL-190*، *IL-191*، *IL-192*، *IL-193*، *IL-194*، *IL-195*، *IL-196*، *IL-197*، *IL-198*، *IL-199*، *IL-200*، *IL-201*، *IL-202*، *IL-203*، *IL-204*، *IL-205*، *IL-206*، *IL-207*، *IL-208*، *IL-209*، *IL-210*، *IL-211*، *IL-212*، *IL-213*، *IL-214*، *IL-215*، *IL-216*، *IL-217*، *IL-218*، *IL-219*، *IL-220*، *IL-221*، *IL-222*، *IL-223*، *IL-224*، *IL-225*، *IL-226*، *IL-227*، *IL-228*، *IL-229*، *IL-230*، *IL-231*، *IL-232*، *IL-233*، *IL-234*، *IL-235*، *IL-236*، *IL-237*، *IL-238*، *IL-239*، *IL-240*، *IL-241*، *IL-242*، *IL-243*، *IL-244*، *IL-245*، *IL-246*، *IL-247*، *IL-248*، *IL-249*، *IL-250*، *IL-251*، *IL-252*، *IL-253*، *IL-254*، *IL-255*، *IL-256*، *IL-257*، *IL-258*، *IL-259*، *IL-260*، *IL-261*، *IL-262*، *IL-263*، *IL-264*، *IL-265*، *IL-266*، *IL-267*، *IL-268*، *IL-269*، *IL-270*، *IL-271*، *IL-272*، *IL-273*، *IL-274*، *IL-275*، *IL-276*، *IL-277*، *IL-278*، *IL-279*، *IL-280*، *IL-281*، *IL-282*، *IL-283*، *IL-284*، *IL-285*، *IL-286*، *IL-287*، *IL-288*، *IL-289*، *IL-290*، *IL-291*، *IL-292*، *IL-293*، *IL-294*، *IL-295*، *IL-296*، *IL-297*، *IL-298*، *IL-299*، *IL-300*، *IL-301*، *IL-302*، *IL-303*، *IL-304*، *IL-305*، *IL-306*، *IL-307*، *IL-308*، *IL-309*، *IL-310*، *IL-311*، *IL-312*، *IL-313*، *IL-314*، *IL-315*، *IL-316*، *IL-317*، *IL-318*، *IL-319*، *IL-320*، *IL-321*، *IL-322*، *IL-323*، *IL-324*، *IL-325*، *IL-326*، *IL-327*، *IL-328*، *IL-329*، *IL-330*، *IL-331*، *IL-332*، *IL-333*، *IL-334*، *IL-335*، *IL-336*، *IL-337*، *IL-338*، *IL-339*، *IL-340*، *IL-341*، *IL-342*، *IL-343*، *IL-344*، *IL-345*، *IL-346*، *IL-347*، *IL-348*، *IL-349*، *IL-350*، *IL-351*، *IL-352*، *IL-353*، *IL-354*، *IL-355*، *IL-356*، *IL-357*، *IL-358*، *IL-359*، *IL-360*، *IL-361*، *IL-362*، *IL-363*، *IL-364*، *IL-365*، *IL-366*، *IL-367*، *IL-368*، *IL-369*، *IL-370*، *IL-371*، *IL-372*، *IL-373*، *IL-374*، *IL-375*، *IL-376*، *IL-377*، *IL-378*، *IL-379*، *IL-380*، *IL-381*، *IL-382*، *IL-383*، *IL-384*، *IL-385*، *IL-386*، *IL-387*، *IL-388*، *IL-389*، *IL-390*، *IL-391*، *IL-392*، *IL-393*، *IL-394*، *IL-395*، *IL-396*، *IL-397*، *IL-398*، *IL-399*، *IL-400*، *IL-401*، *IL-402*، *IL-403*، *IL-404*، *IL-405*، *IL-406*، *IL-407*، *IL-408*، *IL-409*، *IL-410*، *IL-411*، *IL-412*، *IL-413*، *IL-414*، *IL-415*، *IL-416*، *IL-417*، *IL-418*، *IL-419*، *IL-420*، *IL-421*، *IL-422*، *IL-423*، *IL-424*، *IL-425*، *IL-426*، *IL-427*، *IL-428*، *IL-429*، *IL-430*، *IL-431*، *IL-432*، *IL-433*، *IL-434*، *IL-435*، *IL-436*، *IL-437*، *IL-438*، *IL-439*، *IL-440*، *IL-441*، *IL-442*، *IL-443*، *IL-444*، *IL-445*، *IL-446*، *IL-447*، *IL-448*، *IL-449*، *IL-450*، *IL-451*، *IL-452*، *IL-453*، *IL-454*، *IL-455*، *IL-456*، *IL-457*، *IL-458*، *IL-459*، *IL-460*، *IL-461*، *IL-462*، *IL-463*، *IL-464*، *IL-465*، *IL-466*، *IL-467*، *IL-468*، *IL-469*، *IL-470*، *IL-471*، *IL-472*، *IL-473*، *IL-474*، *IL-475*، *IL-476*، *IL-477*، *IL-478*، *IL-479*، *IL-480*، *IL-481*، *IL-482*، *IL-483*، *IL-484*، *IL-485*، *IL-486*، *IL-487*، *IL-488*، *IL-489*، *IL-490*، *IL-491*، *IL-492*، *IL-493*، *IL-494*، *IL-495*، *IL-496*، *IL-497*، *IL-498*، *IL-499*، *IL-500*، *IL-501*، *IL-502*، *IL-503*، *IL-504*، *IL-505*، *IL-506*، *IL-507*، *IL-508*، *IL-509*، *IL-510*، *IL-511*، *IL-512*، *IL-513*، *IL-514*، *IL-515*، *IL-516*، *IL-517*، *IL-518*، *IL-519*، *IL-520*، *IL-521*، *IL-522*، *IL-523*، *IL-524*، *IL-525*، *IL-526*، *IL-527*، *IL-528*، *IL-529*، *IL-530*، *IL-531*، *IL-532*، *IL-533*، *IL-534*، *IL-535*، *IL-536*، *IL-537*، *IL-538*، *IL-539*، *IL-540*، *IL-541*، *IL-542*، *IL-543*، *IL-544*، *IL-545*، *IL-546*، *IL-547*، *IL-548*، *IL-549*، *IL-550*، *IL-551*، *IL-552*، *IL-553*، *IL-554*، *IL-555*، *IL-556*، *IL-557*، *IL-558*، *IL-559*، *IL-560*، *IL-561*، *IL-562*، *IL-563*، *IL-564*، *IL-565*، *IL-566*، *IL-567*، *IL-568*، *IL-569*، *IL-570*، *IL-571*، *IL-572*، *IL-573*، *IL-574*، *IL-575*، *IL-576*، *IL-577*، *IL-578*، *IL-579*، *IL-580*، *IL-581*، *IL-582*، *IL-583*، *IL-584*، *IL-585*، *IL-586*، *IL-587*، *IL-588*، *IL-589*، *IL-590*، *IL-591*، *IL-592*، *IL-593*، *IL-594*، *IL-595*، *IL-596*، *IL-597*، *IL-598*، *IL-599*، *IL-600*، *IL-601*، *IL-602*، *IL-603*، *IL-604*، *IL-605*، *IL-606*، *IL-607*، *IL-608*، *IL-609*، *IL-610*، *IL-611*، *IL-612*، *IL-613*، *IL-614*، *IL-615*، *IL-616*، *IL-617*، *IL-618*، *IL-619*، *IL-620*، *IL-621*، *IL-622*، *IL-623*، *IL-624*، *IL-625*، *IL-626*، *IL-627*، *IL-628*، *IL-629*، *IL-630*، *IL-631*، *IL-632*، *IL-633*، *IL-634*، *IL-635*، *IL-636*، *IL-637*، *IL-638*، *IL-639*، *IL-640*، *IL-641*، *IL-642*، *IL-643*، *IL-644*، *IL-645*، *IL-646*، *IL-647*، *IL-648*، *IL-649*، *IL-650*، *IL-651*، *IL-652*، *IL-653*، *IL-654*، *IL-655*، *IL-656*، *IL-657*، *IL-658*، *IL-659*، *IL-660*، *IL-661*، *IL-662*، *IL-663*، *IL-664*، *IL-665*، *IL-666*، *IL-667*، *IL-668*، *IL-669*، *IL-670*، *IL-671*، *IL-672*، *IL-673*، *IL-674*، *IL-675*، *IL-676*، *IL-677*، *IL-678*، *IL-679*، *IL-680*، *IL-681*، *IL-682*، *IL-683*، *IL-684*، *IL-685*، *IL-686*، *IL-687*، *IL-688*، *IL-689*، *IL-690*، *IL-691*، *IL-692*، *IL-693*، *IL-694*، *IL-695*، *IL-696*، *IL-697*، *IL-698*، *IL-699*، *IL-700*، *IL-701*، *IL-702*، *IL-703*، *IL-704*، *IL-705*، *IL-706*، *IL-707*، *IL-708*، *IL-709*، *IL-710*، *IL-711*، *IL-712*، *IL-713*، *IL-714*، *IL-715*، *IL-716*، *IL-717*، *IL-718*، *IL-719*، *IL-720*، *IL-721*، *IL-722*، *IL-723*، *IL-724*، *IL-725*، *IL-726*، *IL-727*، *IL-728*، *IL-729*، *IL-730*، *IL-731*، *IL-732*، *IL-733*، *IL-734*، *IL-735*، *IL-736*، *IL-737*، *IL-738*، *IL-739*، *IL-740*، *IL-741*، *IL-742*، *IL-743*، *IL-744*، *IL-745*، *IL-746*، *IL-747*، *IL-748*، *IL-749*، *IL-750*، *IL-751*، *IL-752*، *IL-753*، *IL-754*، *IL-755*، *IL-756*، *IL-757*، *IL-758*، *IL-759*، *IL-760*، *IL-761*، *IL-762*، *IL-763*، *IL-764*، *IL-765*، *IL-766*، *IL-767*، *IL-768*، *IL-769*، *IL-770*، *IL-771*، *IL-772*، *IL-773*، *IL-774*، *IL-775*، *IL-776*، *IL-777*، *IL-778*، *IL-779*، *IL-780*، *IL-781*، *IL-782*، *IL-783*، *IL-784*، *IL-785*، *IL-786*، *IL-787*، *IL-788*، *IL-789*، *IL-790*، *IL-791*، *IL-792*، *IL-793*، *IL-794*، *IL-795*، *IL-796*، *IL-797*، *IL-798*، *IL-799*، *IL-800*، *IL-801*، *IL-802*، *IL-803*، *IL-804*، *IL-805*، *IL-806*، *IL-807*، *IL-808*، *IL-809*، *IL-810*، *IL-811*، *IL-812*، *IL-813*، *IL-814*، *IL-815*، *IL-816*، *IL-817*، *IL-818*، *IL-819*، *IL-820*، *IL-821*، *IL-822*، *IL-823*، *IL-824*، *IL-825*، *IL-826*، *IL-827*، *IL-828*، *IL-829*، *IL-830*، *IL-831*، *IL-832*، *IL-833*، *IL-834*، *IL-835*، *IL-836*، *IL-837*، *IL-838*، *IL-839*، *IL-840*، *IL-841*، *IL-842*، *IL-843*، *IL-844*، *IL-845*، *IL-846*، *IL-847*، *IL-848*، *IL-849*، *IL-850*، *IL-851*، *IL-852*، *IL-853*، *IL-854*، *IL-855*، *IL-856*، *IL-857*، *IL-858*، *IL-859*، *IL-860*، *IL-861*، *IL-862*، *IL-863*، *IL-864*، *IL-865*، *IL-866*، *IL-867*، *IL-868*، *IL-869*، *IL-870*، *IL-871*، *IL-872*، *IL-873*، *IL-874*، *IL-875*، *IL-876*، *IL-877*، *IL-878*، *IL-879*، *IL-880*، *IL-881*، *IL-882*، *IL-883*، *IL-884*، *IL-885*، *IL-886*، *IL-887*، *IL-888*، *IL-889*، *IL-890*، *IL-891*، *IL-892*، *IL-893*، *IL-894*، *IL-*

بیان ژن سرکوب‌کننده هماتوپوئیک *DKK1* مشاهده می‌شود (۲۰). آگروزوم‌های سلول‌های بدخیم می‌توانند در سرکوب سیستم ایمنی میزبان نیز دخیل باشند که از جمله آن می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: تحریک سلول‌های T تنظیمی (Treg) و پولاریزاسیون ماکروفاژها، جلوگیری از تمایز سلول‌های دندریتیک از سلول‌های پیش‌ساز، تولید سایتوکاین  $TGF\beta$  توسط سلول‌های بنیادی مزانشیم و آگروزوم‌های  $Fas^+$  که می‌توانند منجر به مرگ سلول‌های T به وسیله لیگاند Fas شوند (۵). آگروزوم‌های مشتق از پلاسمای افراد مبتلا به AML یا مدل موشی PDX مبتلا به AML باعث تنظیم کاهش بی‌انگیزنده NKG2D در سلول‌های NK می‌شود و همچنین آپاتوز سلول‌های  $TCD8^+$  در همکشتی با آگروزوم‌های مشتق از موش‌های PDX و یا پلاسمای افراد مبتلا به AML رخ می‌دهد (۲۱). علاوه بر آگروزوم‌ها، میکروویکول (MV)‌های مشتق از سرم افراد مبتلا به AML نیز در کاهش سایتوتوکسیستی سلول‌های NK و کاهش بیان گیرنده NKG2D در آن‌ها نقش دارند ولی تفاوت با اهمیتی در بیان گیرنده‌های شبه‌آنتی‌بادی مانند NKG2C و NKG2A یا گیرنده‌های سایتوتوکسیک مانند NKP30 و NKP46 دیده نمی‌شود. این میکروویکول‌ها حاوی مارکرهای بلاست‌های میلوئیدی مانند CD117، CD33، CD34 و نیز  $TGF\beta 1$  و MICA/MICB می‌باشند. AML به‌عنوان یکی از سایتوکاین‌های فراوان در سرم افراد مبتلا به AML مطرح می‌باشد که موجب فسفریلاسیون پروتئین‌های SMAD1/5/8 در سلول‌های NK می‌شود و به دنبال آن کاهش گیرنده NKG2D و اختلال در عملکرد سلول‌های NK رخ می‌دهد (۲۲). افزایش ترشح وزیکول‌های خارج سلولی از سلول‌های اندوتلیال بیماران مبتلا به AML که فعالیت پروکوآگلوانتی دارند، موجب ایجاد شرایط هائپرکوآگلوانت در این بیماران می‌گردد. این وزیکول‌ها، پروتئین‌های غشایی سلول‌های بلاست را بیان کرده و می‌توانند به‌عنوان یک بیومارکر در (Minimal residual disease) (MRD) بیماری نیز مورد بررسی قرار گیرند (۴). سلول‌های لوکمیک AML بر روی ریزمحیط اطراف خود تاثیر گذاشته و نتیجه‌ی آن مقاومت به شیمی‌درمانی در این بیماری می‌باشد. به عبارتی سلول‌های استرومال مغزاستخوان از طریق تولید فاکتورهای محلول موجب جلوگیری از تاثیر داروها در مرگ سلول‌های توموری می‌شوند. در این مسیر، آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های لوکمیک موجب تنظیم ترشح سایتوکاین IL-8 در سلول‌های استرومال از طریق خانواده پروتئینی Snail می‌گردند. به‌گونه‌ای که جلوگیری از ترشح آگروزوم یا IL-8 و یا حذف فاکتور Snail در سلول‌های استرومال می‌تواند سلول‌های لوکمیک را نسبت به شیمی‌درمانی حساس نماید. به عبارتی مقاومت دارویی سلول‌های لوکمیک میلوئیدی حاد

از طریق آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های استرومال و نیز سایتوکاین IL-8 کنترل می‌شود. در بیماران AML که مقاومت به اتوپوزاید را نشان می‌دهند، میزان آگروزوم و سایتوکاین IL-8 بالاست (۲۴ و ۲۳).

#### • لوکمی میلوستیک مزمن (CML)

لوکمی میلوئیدی مزمن نخستین بار توسط فردی به نام John Hughes Bennett در سال ۱۸۴۵ میلادی در بیمارستان سلطنتی ادینبورگ معرفی گشت. لوکمی میلوئیدی مزمن یک بدخیمی میلوپرولیفراتیو کلونال است که اکثراً در بزرگسالی رخ داده و جابه‌جایی (t(9;22)(q34;q11) یکی از ویژگی‌های بسیار مهم این بیماری است، به گونه‌ای که در ۹۰٪ افراد مبتلا دیده می‌شود. پروتئین حاصل یعنی BCR-ABL1 فعالیت کینازی داشته و فعالیت غیرقابل کنترل آن موجب تکثیر بی‌رویه سلول‌ها و نیز کاهش آپاتوز و نیز تغییراتی در چسبندگی سلول‌ها می‌شود (۲۷-۲۵). مطالعات جدید به نقش مهم آگروزوم‌ها در پیشرفت این بیماری اشاره می‌کنند. وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های لوکمیک منجر به افزایش سطوح مولکول‌های چسبندگی سلول از جمله ICAM-1 و VCAM-1 و نیز بیان سایتوکاین IL-8 بر روی سلول‌های اندوتلیال ورید بند ناف انسانی می‌شوند که در نهایت، افزایش مهاجرت سلول‌ها در نتیجه‌ی این تغییرات رخ می‌دهد. وزیکول‌های مشتق از سلول‌های K562 در لوکمی میلوئیدی مزمن توسط سلول‌های اندوتلیال اینترنالیزه شده و منجر به شکل‌گیری تیوب از طریق فعالیت مسیر سیگنال‌رسانی SRC می‌شوند که با سلول‌های بدخیم مرتبط می‌باشد. این شواهد نشان‌دهنده‌ی نقش آگروزوم‌ها در آنژیوژنز ایجاد شده در روند لوکمی است (۴). یکی از نکات قابل توجه تاثیر اتوکراین آگروزوم‌های ترشح شده از سلول‌های لوکمیک در رشد تومور است (۲۸).

این وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بدخیم به‌صورت همزمان موجب تغییر در نیچ مغزاستخوان شده و نیز افزایش رشد سلول‌های لوکمیک را موجب می‌شوند. افزایش و کاهش برخی از میکرو RNAها در آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های لوکمیک نیز گزارش شده است. در واقع میکرو RNAهای مشخص با موتیف‌های خاص به داخل آگروزوم‌های لوکمیک وارد می‌شوند. به‌عنوان مثال فاکتور HNRNPA1 به‌صورت نابه‌جا در سلول‌های لوکمیک و آگروزوم‌های این سلول‌ها بیان می‌شود که نقش مهمی در انتقال miR-320 به داخل آگروزوم‌های لوکمیک داشته و از طریق موتیف *AGAGGG* در میکرو RNAهای هدف، موجب انتقال آن‌ها به داخل آگروزوم‌ها می‌گردد. تغییر ریزمحیط تومور از طریق miR-320 نیز رخ می‌دهد که به دنبال آن افزایش تکثیر سلول‌های دهنده و نیز ممانعت از استئوژنیزاس از طریق مهار بتاکاتین در سلول‌های بنیادی

### • لوکمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)

این نوع بدخیمی ناشی از تکثیر پروژنیوتورهای لنفوئیدی در خون، مغزاستخوان و یا سایر نواحی خارج از مغز استخوان می‌باشد. این بیماری در کودکان و بزرگسالان دیده می‌شود. با این حال اغلب بیماران را کودکان شامل می‌شوند و تقریباً ۶۰٪ بیماران را سنین کمتر از بیست سال تشکیل می‌دهند. سن یکی از عوامل تاثیرگذار بر روی پیش‌آگهی بیماری است. به گونه‌ای که میزان بقای کودکان در حدود ۹۰٪ بوده و پیش‌آگهی آن در سنین بالا چندان مطلوب نمی‌باشد. عوامل مختلفی از جمله اشعه یونیزه‌کننده، سموم دفع آفات، حلال‌های مختلف و یا ویروس‌هایی مانند اپشتین‌بار و ویروس نقص ایمنی انسان در ایجاد این بدخیمی نقش دارند. با این حال در اغلب موارد یک بدخیمی *de novo* در افراد سالم موجب بروز این بیماری می‌شود. انحرافات کروموزومی نقش بسیار مهمی را در ایجاد لوکمی لنفوبلاستیک حاد برعهده دارند اما برای ایجاد آن کافی نیستند. از جمله جابه‌جایی‌های شاخص این بیماری می‌توان به [ETV6-RUNX1] (12,21)t، [TCF3-PBX1] (1;19)t، [BCR-ABL1] (9;22)t و بازآرایی‌های ژن MLL اشاره نمود. در کنار عوامل ذکر شده، برخی از سندروم‌های ژنتیکی از جمله سندروم داون، آنمی فانکونی، سندروم بلوم، آتاکسی تلانژکتازیا و سندروم Nijmegen breakdown نیز می‌توانند موجب رخداد این لوکمی حاد شوند (۳۱ و ۳۰).

در بررسی پاتوژنز ایجادشده به واسطه‌ی اگزوزوم‌ها می‌توان به نقش *miR-181a-5p* در تکثیر سلول‌های لوکمیک اشاره نمود. اگزوزوم‌های مشتق از سرم کودکان مبتلا به ALL افزایش بیان *miR-181a* را در مقایسه با سرم افراد سالم نشان می‌دهند. افزایش تکثیر سلولی در این بدخیمی ناشی از افزایش بیان ژن‌های دخیل در بقا و تکثیر از جمله *BCL-2*، *MCL1*، *PCNA*، *Ki-67*، *miR-181a-5p* از جمله *BAX* و *BAD* می‌باشد. استفاده از مهارکننده‌های *miR-181a-5p* در جهت مهار تکثیر سلولی، به‌عنوان یکی از اهداف درمانی جدید این لوکمی حاد موردتوجه قرار گرفته است (۳۲).

### • لوکمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)

تعاملات بین سلول‌های بدخیم و ریزمحیط اطراف آن نقش بسیار مهم و ضروری را در پیشرفت انواع بدخیمی ایفا می‌کند. سلول‌های بدخیم CLL بین خون محیطی و ارگان‌های لنفوی ثانویه در گردش می‌باشند و در مکان‌های خاصی به نام سودوفولیکول تکثیر پیدا می‌کنند. مهاجرت سلول‌ها به بافت به تعامل کاملاً تنظیم شده‌ای از کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی موجود بر روی سلول‌های بدخیم و لیگاندهای موجود بر روی

سلول‌های بافت هدف بستگی دارد. به‌عنوان مثال تولید کموکاین‌های CXCL12 و CXCL13 توسط سلول‌های NLCs با منشا مونوسیتی و سلول‌های استرومال مزانسیمی که در ریزمحیط تومور دیده می‌شوند، در کموتاکسی سلول‌های بدخیم و لانه‌گزینی آن‌ها نقش دارند. سلول‌های استرومال همچنین در بقا و نیز مقاومت دارویی سلول‌های بدخیم از طریق سنتز گلوکاتیون و تحریک گلیکولیز دخیل هستند. سلول‌های بدخیم CLL از طریق آزادسازی میکروویزیکول‌هایی که سرشار از پروتئین‌های سیگنال‌رسانی فعال‌شده هستند، می‌توانند مسیر AKT را در سلول‌های استرومال مغزاستخوان فعال کنند. تعاملات بین سلول‌های بدخیم و سایر سلول‌های موجود در ریزمحیط اطراف سلول‌ها به شکل لیگاندها-رسپتور در بقا و مقاومت دارویی این سلول‌ها مشاهده می‌شود. به‌عنوان مثال ارتباط سلول‌های CLL و سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) از طریق CXCR5-CXCL13 و مسیر سیگنال‌رسانی  $LT\alpha\beta/LT\beta R$  (Lymphotoxin alpha beta/ Lymphotoxin beta receptor) برای قرارگرفتن سلول‌های لوکمیک در داخل فولیکول‌های لنفوی و پیشرفت لوکمی در شرایط *in vivo* در مدل موشی لوکمی لنفوسیتیک مزمن E $\mu$ TCL1 مشاهده شده است و یا اشغال اندوتلین ۱ (ET-1) بروی سلول‌های بدخیم CLL به‌وسیله ETAR (Endothelin subtype A receptor) که بر روی سلول‌های اندوتلیال موجود است، به بقای سلول‌های لوکمیک و مقاومت دارویی آن‌ها کمک می‌کند (۳۳).

اگزوزوم‌های مشتق از پلاسمای بیماران مبتلا به CLL در شرایط مختلف بیماری حاوی محتویات پروتئومیکس متفاوتی است. یکی از پروتئین‌هایی که در طی پیشرفت بیماری در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL افزایش بیان دارد، S100-A9 می‌باشد. این پروتئین فعال‌کننده مسیر NF-KB بوده و در روند التهاب نقش بسیار مهمی دارد. مطالعات انجام‌گرفته در شرایط *in vitro* نشان می‌دهند که EMMPRIN (CD147, Extracellular matrix metalloproteinase inducer) در سلول‌های CLL بیان شده و می‌تواند با S100-A9 باند شود (۳۴).

یکی از دلایل اصلی رشد و پیشرفت بیماری تغییر ریزمحیط اطراف سلول‌های بدخیم CLL با کمک اگزوزوم‌های ترشح‌شده از این سلول‌هاست (۳۵).

در مطالعه‌ای انجام‌گرفته توسط Paggetti و همکاران اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL در شرایط *in vivo* و *in vitro* توسط سلول‌های میلوئیدی، سلول‌های بنیادی مزانسیمی مغزاستخوان و سلول‌های اندوتلیال جذب شد. این اگزوزوم‌ها حاوی میکرو RNAهای مختلفی از جمله

miR-21، miR-155، miR-146a، miR-148a و let-7g و نیز پروتئین‌های آنتی‌آپتوتیک، پروتئین‌های دخیل در پردازش RNA، عوامل آنژیوژنیک، انکوژن‌ها و پروتئین‌های شوک حرارتی بودند که در ایجاد یک فنوتایپ التهابی در سلول‌های گیرنده نقش داشتند. در واقع محتویات این آگروزوم‌ها موجب فسفریلاسیون کینازهایمانند AKT، ERK، CREB و GSK3 $\alpha/\beta$  گشته که نتیجه آن تغییر فعالیت فاکتورهای رونویسی و فعال‌شدن مسیر سیگنال‌رسانی NF-KB و در نهایت تغییر در بیان ژن‌هایی مانند سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها (IL-6، BAFF، CXCL1)، فاکتورهای آنتی‌آپتوتیک (c-IAP2)، فاکتورهای دخیل در مهاجرت و تهاجم (ICAM1، CLDN1)، MMP1 و EPSTI1 می‌باشد. به نظر می‌رسد که پاسخ به آگروزوم‌های سلول‌های بدخیم در فرم‌های مختلف لوکمی متفاوت است (۳۶). به‌عنوان مثال آگروزوم‌های مشتق از بیماران مبتلا به B-CLL در فعال‌کردن مسیر AKT/m-TOR/p70S6K/HIF-1 $\alpha$  در سلول‌های استرومال مغزاستخوان بیماران نقش داشته و در تولید فاکتور VEGF به‌عنوان یک فاکتور بقا برای سلول‌های B-CLL فعالیت می‌کنند (۵).

از طرفی وزیکول‌های خارج سلولی مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بیماران مبتلا به لوکمی موجب کاهش آپتوز، افزایش مقاومت دارویی و نیز افزایش مهاجرت سلول‌ها می‌شوند (۳۷).

آگروزوم‌های مشتق از پلاسمای بیماران CLL به‌طور قابل‌توجهی CD37+، CD63+، CD9+، CD3-، CD56-، CD41- می‌باشند که می‌توان این‌گونه استنباط نمود که این آگروزوم‌ها عمدتاً توسط سلول‌های B-CLL ترشح می‌شوند (۴۰). مارکر CD20 نیز بر روی آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL گزارش شده است (۳۶). مسیر سیگنال‌رسانی BCR در CLL، ترشح آگروزوم و بیان میکرو RNAهای آگروزومی را تنظیم می‌کند. به‌عنوان مثال تحریک Igm- $\alpha$  موجب افزایش بیان miR-150 و miR-155 در آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم CLL می‌شود (۳۸).

#### • مالتیپل میلوما (MM)

بدخیمی پلاسماسل‌ها منجر به ایجاد این بیماری می‌گردد. این بیماران با افزایش پلاسماسل‌های در گردش و نسبت بالایی از زنجیره‌های سبک مونوکلونال (FLCs) در سرم شناسایی می‌شوند. درد پشت یکی از علائم شایع در این بیماران می‌باشد. از دیگر علائم بالینی شاخص آن می‌توان به آنمی، دهیدراسیون، نارسایی کلیه، پروتئینوری و ضایعات استخوانی

استئولیتیک در اسکن‌های استخوانی اشاره نمود. تمام مشاهدات بالینی تقریباً به علت تولید بیش از حد و نابه‌جای آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و زنجیره‌های سبک رخ می‌دهند. در کنار دلایل اصلی ژنتیکی شناخته‌شده، ریزمحیط مغزاستخوان نیز نقش بسیار برجسته‌ای را نه تنها در پاتوژنز مالتیپل میلوما و مقاومت به عوامل شیمی‌درمانی بلکه در بدخیم شدن چندین فرم کمتر پاتوژنیک آن مانند گاماپاتی مونوکلونال با اهمیت ناشناخته (MGUS) و smoldering multiple myeloma (SMM) به مالتیپل میلوما ایفا می‌کند (۳۹). آگروزوم‌های ترشح شده توسط پلاسماسل‌های بدخیم و سایر سلول‌ها خصوصاً سلول‌های استرومال مغز استخوان در داخل ریزمحیط تنظیم‌نشده مغزاستخوان بیماران با کمک محتویات مختلف و طیف گسترده‌ای از مکانیسم‌ها موجب پیشرفت بیماری می‌شوند. محتویات آگروزومی را می‌توان به RNAهای غیرکدشونده، پروتئین‌های محلول و لیگاند‌های سطحی باندشونده تقسیم نمود. همان‌طور که پیش‌تر نیز اشاره شد، محتویات آگروزومی یک سلول طبیعی و غیرطبیعی بسیار با یکدیگر متفاوت هستند. به‌عنوان مثال می‌توان به تنظیم کاهش RNAهای غیرکدشونده سرکوب‌کننده‌ی تومور مانند miR-15a و افزایش سایتوکاین، کموکاین و پروتئین‌های کمک‌کننده به رشد تومور مانند IL-6، CCL2، CD146 در سلول‌های توموری و آگروزوم‌های مشتق از آن‌ها اشاره نمود. از طرفی آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های بدخیم میلومایی به‌طور منفی بر روی پاسخ‌های ایمنی ایجادشده توسط سلول‌های NK از طریق رها نمودن لیگاند‌های NKG2D تاثیر می‌گذارند (۳۹).

در شرایط مالتیپل میلوما پروفایل ژنومی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و به دنبال آن سایتوکاین‌های ترشح‌شده از آن‌ها بسیار متفاوت می‌باشد. به‌عنوان مثال در شرایط بیماری miR-146a از طریق آگروزوم‌های ترشح‌شده توسط سلول‌های میلومایی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی منتقل گشته و به دنبال آن ترشح سایتوکاین‌هایی از قبیل CXCL1، IL-6، IL-8، IP-10، MCP-1 و CCL-5 رخ می‌دهد که در رشد، تکثیر و مهاجرت سلول‌های میلومایی نقش بسیار مهمی ایفا می‌کنند (۴۰).

آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های میلومایی موجب تحریک ترشح سایتوکاین IL-6 از سلول‌های استرومال مغز استخوان از طریق مسیر Ape1/NF-KB می‌شوند. سایتوکاین IL-6 نقش بسیار مهمی در تکثیر و مهاجرت و مقاومت دارویی سلول‌های میلومایی برعهده دارد (۴۱). سطح فاکتور LINC00461 در پلاسماسل بیماران مبتلا به MM بسیار بالاست و از طرفی بیان بالای LINC00461 با بقای پایین بیماران مرتبط است که نشان‌دهنده‌ی نقش پاتولوژیک آن در ایجاد و پیشرفت بیماری می‌باشد. از

دیگر نقش‌های LINC00461 می‌توان به سرکوب آپاتوز با کمک تنظیم بیان BCL-2 از طریق miR-15a و miR-16 اشاره نمود (۴۲). استئولیز یکی از ویژگی‌های اصلی این بیماری است که در نتیجه‌ی اختلال در شکل‌گیری و جذب استخوان‌ها رخ می‌دهد. در سال ۲۰۱۸ میلادی Faict و همکاران تاثیر آگروزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های میلومایی را بر روی جنبه‌های مختلف استئولیز در مدل موشی 5TGM1 ارزیابی نمودند. طبق نتایج به‌دست‌آمده توسط این گروه وزیکول‌های خارج سلولی مدل موشی 5TGM1 از جمله آگروزوم‌ها نه تنها موجب افزایش فعالیت سلول‌های استئوکلاست شدند بلکه تمایز سلول‌های استئوبلاست را نیز مهار نمودند. انتقال فاکتور DKK-1 موجب کاهش بیان ژن‌های *Runx2*، *Osterix* و *Collagen IAI* در سلول‌های استئوبلاست می‌شود. جلوگیری از ترشح آگروزوم با استفاده از مهارکننده اسفنگومیلیناز GW4869 نه تنها موجب افزایش حجم قشر استخوانی می‌شود بلکه می‌تواند سلول‌های میلومایی را نسبت به بورترومیب حساس نماید که در نهایت یک پاسخ آنتی‌توموری قوی در ترکیب این دو دیده می‌شود. نتایج این تحقیق از نقش آگروزوم‌ها در ریز محیط مغز استخوان و یک درمان جدید خبر می‌دهد (۴۳).

**• آگروزوم در درمان لوکمی**

آگروزوم‌ها نانوزیکول‌های غشایی همراه با توانایی ویژه در انتقال مواد ژنتیکی مختلف بین سلول‌ها هستند. این توانایی موجب استفاده از آنها در اصلاح فعالیت‌های بیولوژیک سلول‌های هدف شده است. سازگاری زیستی عالی آگروزوم‌ها موجب کاهش پاکسازی آنها توسط سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای بدن می‌شود. بنابراین موضوع ایمنی‌زایی نادیده گرفته شده و می‌توان از آنها به‌عنوان انتقال‌دهنده‌ی عوامل درمانی بدون پاکسازی سریع و سمیت استفاده نمود (۴۴). در یک مطالعه مشخص شد که آگروزوم‌های بارگیری شده با یک عامل ضدالتهاب مانند کورکومین موجب محافظت موش‌ها در مقابل التهابات مغزی ایجادشده توسط لیپوپلی‌ساکاریدها می‌شوند. وجود کورکومین در آگروزوم‌ها موجب افزایش انحلال‌پذیری، افزایش زمان در گردش، حفظ فعالیت درمانی دارو و افزایش عبور دارو از سد خونی-مغزی نیز می‌گردد (۴۵). به‌طور معمول تنوعی از مواد درمانی از قبیل siRNA، مهارکننده‌ی میکرو RNAهای مختلف (Antagomirs)، پروتئین‌های نوترکیب و داروهای ضدالتهاب می‌توانند به شکل آگروزوم از چندین روش مختلف بسته‌بندی شوند: ۱- استخراج آگروزوم‌ها از محیط کشت سلول‌های دهنده و گنجاندن دارو در داخل آگروزوم، ۲- بسته‌بندی سلول‌های دهنده همراه با عوامل درمانی و سپس جمع‌آوری آگروزوم‌ها، ۳- انتقال داروی کدکننده DNA به داخل

سلول‌های دهنده که پس از بیان‌شدن در داخل آگروزوم‌ها قرار می‌گیرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌هایی مولتی‌پوتنت با ویژگی‌های ضدالتهابی و سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی هستند که در درمان بسیاری از بیماری‌ها نقش دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی بارگیری شده با PTX از طریق تولید مقدار قابل توجهی آگروزوم‌های حاوی PTX باعث فعالیت قوی ضدتوموری می‌شوند. روش درمانی دیگر تغییرات ژنتیکی سلول دهنده می‌باشد. آگروزوم‌های آزادشده از ماکروفاژهای اصلاح‌شده با انتقال یک پلاسمید DNA دار (pDNA)، آنزیم آنتی‌اکسیدانی قوی کاتالاز را کد می‌کنند که می‌تواند منجر به موفقیت در ژن‌تراپی بیماری پارکینسون شود. این آگروزوم‌های اصلاح‌شده حاوی مواد ژنتیکی کاتالاز شامل mRNA، pDNA، کاتالاز فعال و نیز NFkB می‌باشند (۴۶ و ۴۷). سلول‌های دندریتیک، سلول‌های ایمنی هستند که شروع‌کننده‌ی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی به واسطه‌ی عرضه‌ی کمپلکس پپتید MHC- به لئوسیت‌های T بکر می‌باشند. از آگروزوم می‌توان به‌عنوان یک ابزار جدید در ایمونوتراپی به منظور واکسیناسیون در جهت نابودی سرطان استفاده نمود. این اطلاعات بر پایه وجود پپتیدهای مرتبط با مولکول MHC در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) است. شواهد نشان‌دهنده‌ی نقش آگروزوم در فرار تومور از سیستم ایمنی میزبان است که به نفع رشد تومور عمل می‌کند. آگروزوم‌های مشتق از تومور حاوی مولکول‌های سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی می‌باشند که طبق گزارش‌ها موجب کاهش تکثیر لئوسیت‌های CD8+، TCD4+، سلول‌های NK و یا موجب تقویت تمایز سلول‌های دخیل در سرکوب سیستم ایمنی مانند T تنظیم‌کننده یا سلول‌های میلوئیدی می‌شوند. در یکی از روش‌های درمانی پیشنهادی با مهار ترشح آگروزوم‌های توموری حاوی miR-21 و miR-29a که موجب تحریک تولید سایتوکاین‌های IL-6 و TNF $\alpha$  در سلول‌های ایمنی می‌شوند، می‌توان از رشد و متاستاز تومور جلوگیری نمود (۴۴). سلول‌های بنیادی ابزار قدرتمندی برای پزشکی بازساختی محسوب می‌شوند و در درمان‌هایی که نیاز به جایگزینی، بازسازی و یا ترمیم بافتی دارند، از جایگاه ویژه‌ای برخوردار هستند. سلول‌های بنیادی به‌عنوان سلول‌هایی که قابلیت خودنوسازی و تمایز دارند، به دو نوع بزرگسال و امبریونیک طبقه‌بندی می‌شوند. سلول‌های بنیادی بزرگسال در هموستاز بافتی و ترمیم ارگان‌ها دخیل هستند و هنگام تمایز به یک رده خاص به‌عنوان سلول‌های پروژنیاتور شناخته می‌شوند. شواهد حاکی از نقش مهم آگروزوم‌ها در بیولوژی سلول‌های بنیادی بوده و فرضیه‌ای مبنی بر نقش آگروزوم‌ها در خودنوسازی و تکثیر سلول‌های بنیادی پلوری‌پوتنت و مولتی‌پوتنت در شرایط *in vitro* وجود دارد و گزارش شده است که

این وزیکولها قادر به تغییر فنوتایپ سلول کناری بوده و می‌توانند آن‌ها را به سلول‌های تولیدکننده‌ی وزیکول شبیه کنند (۴۷ و ۴۸). آگروزومها به دلیل اندازه‌ی بسیار کوچکی که دارند می‌توانند از بعضی موارد نظارتی که سلول‌های بنیادی را احاطه کرده‌اند، اجتناب کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی تمایز به آدیپوسایت، استئوسیت و کندروسیت را دارند و می‌توان این سلول‌ها را از منابع مختلفی از جمله مغزاستخوان، خون، چربی و ... جداسازی نمود (۴۸ و ۴۷). از آگروزوم‌های مشتق از این سلول‌ها می‌توان برای درمان بیماری‌های مختلف مانند دیابت، آلزایمر، پارکینسون و سرطان که مسیرهای سیگنال‌رسانی مختلفی را درگیر می‌کند، استفاده نمود (۴۴). سوختگی و صدمات شدید موجب شکل‌گیری اسکار در نتیجه تجمع میزان زیادی میوفیبروبلاست در بافت می‌شود. از طرفی آگروزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجب مهار تشکیل اسکار می‌گردد. فعالیت آنتی‌اسکاری این آگروزومها تا حد زیادی با میکرو RNAهای مختلف حمل‌شده توسط آن‌ها مرتبط است. بعضی از میکرو RNAهای خاص مانند miRNA-125b, miRNA-23a, miRNA-21 و miRNA-145 که در داخل آگروزوم‌های hucMSC بسته‌بندی شده‌اند، می‌توانند موجب مهار تمایز و تجمع بیش‌ازحد میوفیبروبلاست‌ها و در نتیجه موجب کاهش فیبروبلاست‌های اضافی و تشکیل اسکار از طریق مهار مسیر  $\beta$ /SMAD2 (TGF) در طی بهبود زخم شوند (۴۹).

## بحث

لوکمی نام معمول چندین اختلال بدخیم است که با افزایش تعداد لوکوسیت‌ها در خون و یا مغزاستخوان مشخص می‌شود. عوامل ارثی و اکتسابی مختلفی از جمله قرارگرفتن در مقابل تشعشعات محیطی و حلال‌های مختلف در ایجاد این بیماری نقش دارند. این بدخیمی‌ها می‌توانند تمامی سنین از نوزادی تا بزرگسالی را درگیر نمایند، با این تفاوت که توزیع انواع آن‌ها بسیار متفاوت می‌باشد (۵۰).

نقش آگروزوم‌ها را در ایجاد و پیشرفت لوکمی در شکل‌های مختلفی مانند کمک به فرار سلول‌های توموری از سیستم ایمنی میزبان، رشد و تکثیر تومور، کمک به آنژیوژنز و ... می‌توان دید. یکی از ویژگی‌های شاخص بدخیمی، فرار سلول‌های لوکمیک از سیستم ایمنی میزبان می‌باشد. سلول‌های بدخیم از چندین مکانیسم مختلف ایمونولوژیک مانند تنظیم کاهشی آنتی‌ژن‌های سلول هدف، عملکرد سلول‌های T تنظیم‌کننده و یا ترشح تعدادی از واسطه‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بدن میزبان بدین منظور

استفاده می‌کنند. به عنوان مثال آگروزوم‌های جداشده از سرم بیماران مبتلا به لوکمی میلوئیدی حاد و مزمن حاوی سایتوکاین  $TGF\beta 1$  می‌باشد که موجب کاهش فعالیت سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK cells) از طریق کاهش بیان گیرنده  $NKG2D$  و فعال کردن مسیر سیگنال‌رسانی SMAD می‌گردد (۱). همچنین آگروزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های لوکمی میلوئیدی حاد حاوی رونوشت ژن‌های مهمی از جمله  $GATA1$ ,  $CEBP-\beta$ ,  $CEBP-\alpha$ ,  $E2F1$ ,  $ID1$ ,  $SHIP1$ ,  $FOX3$ ,  $MEF2C$  و  $Myc$  می‌باشند که در پیشرفت لوکمی نقش بسیار مهمی دارند (۱). یکی از نقش‌های مهم آگروزوم در ریزمحیط تومور، کمک به آنژیوژنز و مقاومت به شیمی‌درمانی سلول‌های بدخیم به دلیل بسته‌بندی عوامل شیمی‌درمانی در قالب آگروزوم و خارج کردن آن‌ها از سلول‌های توموری است. آگروزوم‌های آزادشده توسط سلول‌های لوکمیک حاوی مولکول‌های پروآنژیوژنیک هستند که به سلول‌های اندوتلیال منتقل شده و نتیجه‌ی آن، ایجاد یک ریزمحیط مناسب برای تکثیر و بقای سلول‌های لوکمیک می‌باشد (۸ و ۱).

در بررسی نقش آگروزوم‌ها در رخداد ارگانو تراپیسم تومور که به معنی تهاجم یک تومور خاص به یک ارگان می‌باشد می‌توان مشاهده نمود که آگروزوم‌های مشتق‌شده از تومور اینترگرین‌های خاصی مانند  $a_6b_3$ ,  $a_6b_4$ ,  $a_6b_5$  و  $a_6b_1$  را بیان می‌کنند که در ارتباط با مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی از جمله لامینین، فیرونکتین و انواعی از سلول‌های خاص ارگان هدف می‌باشند. همچنین مولکول‌های دخیل در چسبندگی و نیز محتویاتی دیگر از جمله لیپید نیز برسطح وزیکول‌ها دیده می‌شوند که در فرایند ارگانو تراپیسم و متاستاز نقش دارند. آگروزوم‌های مشتق شده از تومور توانایی ارتباط با رگ‌های خونی، سلول‌های ایمنی و اجزای استرومال را داشته و می‌توانند موجب انتقال سیگنال و تغییر ریزمحیط‌هایی که در فاصله دوری از آن‌ها قرار گرفته‌اند، شوند و در نهایت نیچ پریمتاستاتیک را شکل دهند (۵۱ و ۲). در یکی دیگر از مکانیسم‌های حمایت‌کننده‌ی آگروزوم‌ها در متاستاز تومورها می‌توان به حضور  $CD39$  و  $CD73$  در آگروزوم‌ها اشاره نمود که اکتونوکلئوتیداز کاتالیزکننده‌ی محصولات آدنوزین می‌باشند. آدنوزین یک فاکتور مهم سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی و تقویت‌کننده‌ی آنژیوژنز و نیز تغییردهنده‌ی استرومال است که موجب تسهیل فرایند مهاجرت سلول‌های توموری و ورود آن‌ها به غدد لنفاوی می‌شود (۲). در کنار بررسی نقش آگروزوم‌ها به عنوان عوامل تاثیرگذار در روند ایجاد و پیشرفت بدخیمی، استفاده از آن‌ها در

ایمنی، به منظور تسهیل کردن متاستاز، بقا و رشد تومور دارند. بنابراین شناخت بهتر نقش آگزوزوم‌های مشتق از تومور در پاتوژنز بدخیمی‌های خونی به منظور استفاده از آن‌ها در درمان و تشخیص این بیماری اهمیت دارد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد رشته هماتولوژی با کد اخلاق IR.TUMS.SPH.REC.1398.187 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است. بدین منظور از همکاری دانشکده پیراپزشکی و دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می‌شود.

بحث بهبود بیماری‌های مختلف از جمله لوکمی نیز بسیار چشمگیر می‌باشد. توانایی ویژه انتقال محتویات در بین سلول‌ها توسط آگزوزوم‌ها و کاهش پاکسازی آن‌ها توسط سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای بدن یکی دیگر از نکات قابل توجه این نانوزیکول‌ها می‌باشد که استفاده از آن‌ها را به‌عنوان انتقال‌دهنده‌ی عوامل درمانی بدون پاکسازی سریع و سمیت ممکن کرده است (۴۴).

### نتیجه‌گیری

ساختار و محتویات آگزوزوم‌ها بسیار مشابه سلولی است که از آن مشتق می‌شوند. تعامل پیچیده‌ی سلول‌ها از طریق آگزوزوم‌ها موجب ایجاد اثرات مختلفی در ریزمحیط تومور می‌شود. این نانوزیکول‌های خارج سلولی قابلیت انتقال اثراتی را بر روی سیستم

## References

- Zhou J, Wang S, Sun K & Chng WJ. The emerging roles of exosomes in leukemogenesis. *Oncotarget* 2016; 7(31): 50698-707.
- Whiteside TL. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression. *Advances in Clinical Chemistry* 2016; 74(1): 103-41.
- Kumar B, Garcia M, Murakami JL & Chen CC. Exosome-mediated microenvironment dysregulation in Leukemia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2016; 1863(3): 464-70.
- Nomura S. Extracellular vesicles and blood diseases. *International Journal of Hematology* 2017; 105(4): 392-405.
- Mudgapalli N, Nallasamy P, Chava H, Chava S, Pathania AS, Gunda V, et al. The role of exosomes and MYC in therapy resistance of acute myeloid Leukemia: Challenges and opportunities. *Molecular Aspects of Medicine* 2019; 70(1): 21-32.
- Yang C & Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. *Clinical and Developmental Immunology* 2011; 2011(1): 842849.
- Blackwell RH, Foreman KE & Gupta GN. The role of cancer-derived exosomes in tumorigenicity & epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancers* 2017; 9(8): 105.
- Mashouri L, Yousefi H, Aref AR, Ahadi AM, Molaei F & Alahari SK. Exosomes: Composition, Biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. *Molecular Cancer* 2019; 18(75): 1-14.
- Zhang Y, Liu Y, Liu H & Tang WH. Exosomes: Biogenesis, Biologic function and clinical potential. *Cell and Bioscience* 2019; 9(19): 1-18.
- Whitford W & Guterstam P. Exosome manufacturing status. *Future Medicinal Chemistry* 2019; 11(10): 1225-36.
- Hessvik NP & Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cellular and Molecular Life Sciences (GMLS)* 2018; 75(2): 193-208.
- Bebelmann MP, Smit MJ, Pegtel DM & Baglio SR. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacology and Therapeutics* 2018; 188(1): 1-11.
- Morrison SJ & Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014; 505(7483): 327-34.
- Pinho S & Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2019; 20(5): 303-20.

15. Javidi Sharifi N, Martinez J, English I, Joshi SK, Scopim Ribeiro R, Viola SK, et al. FGF2-FGFR1 signaling regulates release of Leukemia-Protective exosomes from bone marrow stromal cells. *Elife* 2019; 8(1): e40033.
16. Boyiadzis M & Whiteside TL. Exosomes in acute myeloid Leukemia inhibit hematopoiesis. *Current Opinion in Hematology* 2018; 25(4): 279-84.
17. Kumar B, Garcia M, Weng L, Jung X, Murakami JL, Hu X, et al. Acute myeloid Leukemia transforms the bone marrow niche into a Leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. *Leukemia* 2018; 32(3): 575-87.
18. Wang B, Wang X, Hou D, Huang Q, Zhan W, Chen C, et al. Exosomes derived from acute myeloid Leukemia cells promote chemoresistance by enhancing glycolysis-mediated vascular remodeling. *Journal of Cellular Physiology* 2019; 234(7): 10602-14.
19. Barrera Ramirez J, Lavoie JR, Maganti HB, Stanford WL, Ito C, Sabloff M, et al. Micro-RNA profiling of exosomes from marrow-derived mesenchymal stromal cells in patients with acute myeloid Leukemia: Implications in leukemogenesis. *Stem Cell Reviews and Reports* 2017; 13(6): 817-25.
20. Zhao C, Du F, Zhao Y, Wang S & Qi L. Acute myeloid Leukemia cells secrete microRNA-4532-containing exosomes to mediate normal hematopoiesis in hematopoietic stem cells by activating the LDOC1-dependent STAT3 signaling pathway. *Stem Cell Research and Therapy* 2019; 10(1): 1-12.
21. Hong CS, Danet Desnoyers G, Shan X, Sharma P, Whiteside TL & Boyiadzis M. Human acute myeloid Leukemia blast-derived xenograft mice mediate immune suppression. *Experimental Hematology* 2019; 76(1): 60-6.
22. Szczepanski MJ, Szajnik M, Welsh A, Whiteside TL & Boyiadzis M. Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid Leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor- $\beta$ 1. *Haematologica* 2011; 96(9): 1302-9.
23. Konopleva M, Konoplev S, Hu W, Zaritskey AY, Afanasiev BV & Andreeff M. Stromal cells prevent apoptosis of AML cells by up-regulation of anti-apoptotic proteins. *Leukemia* 2002; 16(9): 1713-24.
24. Chen T, Zhang G, Kong L, Xu S, Wang Y & Dong M. Leukemia-derived exosomes induced IL-8 production in bone marrow stromal cells to protect the Leukemia cells against chemotherapy. *Life Sciences* 2019; 221(1): 187-95.
25. Braekeleer E, Douet Guilbert N, Rowe D, Bown N, Morel F, Berthou C, et al. ABL1 fusion genes in hematological malignancies: A review. *European Journal of Haematology* 2011; 86(5): 361-71.
26. Rodriguez Abreu D, Bordoni A & Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Annals of Oncology* 2007; 18(S 1): i3-i8.
27. Deininger MW, Goldman JM & Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid Leukemia. (*Blood*) *The Journal of the American Society of Hematology* 2000; 96(10): 3343-56.
28. Raimondo S, Saieva L, Corrado C, Fontana S, Flugy A, Rizzo A, et al. Chronic myeloid Leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism. *Cell Communication and Signaling* 2015; 13(8): 1-12.
29. Gao X, Wan Z, Wei M, Dong Y, Zhao Y, Chen X, et al. Chronic myelogenous Leukemia cells remodel the bone marrow niche via exosome-mediated transfer of miR-320. *Theranostics* 2019; 9(19): 5642-56.
30. Inaba H, Greaves M & Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 2013; 381(9881): 1943-55.
31. Terwilliger T & Abdul Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7(6): e577.
32. Haque S & Vaiselbuh SR. Silencing of exosomal miR-181a reverses pediatric acute lymphocytic Leukemia cell proliferation. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2020; 13(9): 241.
33. Ten Hacken E & Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2016; 1863(3): 401-13.
34. Prieto D, Sotelo N, Seija N, Sernbo S, Abreu C, Duran R, et al. S100-A9 protein in exosomes from chronic lymphocytic

Leukemia cells promotes NF- $\kappa$ B activity during disease progression. (Blood) The Journal of the American Society of Hematology 2017; 130(6): 777-88.

35. Van Attekum MH, Eldering E & Kater AP. Chronic lymphocytic Leukemia cells are active participants in microenvironmental cross-talk. *Haematologica* 2017; 102(9): 1469-76.

36. Paggetti J, Haderk F, Seiffert M, Janji B, Distler U, Ammerlaan W, et al. Exosomes released by chronic lymphocytic Leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts. (Blood) The Journal of the American Society of Hematology 2015; 126(9): 1106-17.

37. Crompot E, Van Damme M, Pieters K, Vermeersch M, Perez Morgia D, Mineur P, et al. Extracellular vesicles of bone marrow stromal cells rescue chronic lymphocytic Leukemia B cells from apoptosis, enhance their migration and induce gene expression modifications. *Haematologica* 2017; 102(9): 1594-604.

38. Yeh YY, Ozer HG, Lehman AM, Maddocks K, Yu L, Johnson AJ, et al. Characterization of CLL exosomes reveals a distinct microRNA signature and enhanced secretion by activation of BCR signaling. (Blood) The Journal of the American Society of Hematology 2015; 125(21): 3297-305.

39. Moloudizargari M, Abdollahi M, Asghari MH, Zimta AA, Neagoe IB & Nabavi SM. The emerging role of exosomes in multiple myeloma: An update. *Blood Reviews* 2019; 38(1): 100595.

40. Veirman K, Wang J, Xu S, Leleu X, Himpe E, Maes K, et al. Induction of miR-146a by multiple myeloma cells in mesenchymal stromal cells stimulates their pro-tumoral activity. *Cancer Letters* 2016; 377(1): 17-24.

41. Liu Z, Liu H, Li Y, Shao Q, Chen J, Song J, et al. Multiple myeloma-derived exosomes inhibit osteoblastic differentiation and improve IL-6 secretion of BMSCs from multiple myeloma. *Journal of Investigative Medicine* 2020; 68(1): 45-51.

42. Deng M, Yuan H, Liu S, Hu Z & Xiao H. Exosome-transmitted LINC00461 promotes multiple myeloma cell proliferation and suppresses apoptosis by modulating microRNA/BCL-2 expression. *Cytotherapy* 2019; 21(1): 96-106.

43. Faict S, Muller J, Veirman K, Bruyne E, Maes K, Vrancken L, et al. Exosomes play a role in multiple myeloma bone disease and tumor development by targeting osteoclasts and osteoblasts. *Blood Cancer Journal* 2018; 8(11): 1-12.

44. Urbanelli L, Buratta S, Sagini K, Ferrara G, Lanni M & Emiliani C. Exosome-based strategies for diagnosis and therapy. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 2015; 10(1): 10-27.

45. Batrakova EV & Kim MS. Development and regulation of exosome-based therapy products. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2016; 8(5): 744-57.

46. Yamashita T, Takahashi Y & Takakura Y. Possibility of exosome-based therapeutics and challenges in production of exosomes eligible for therapeutic application. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2018; 41(6): 835-42.

47. Kolios G & Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration* 2013; 85(1): 3-10.

48. Ding DC, Shyu WC & Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant* 2011; 20(1): 5-14.

49. Wu P, Zhang B, Shi H, Qian H & Xu W. MSC-exosome: A novel cell-free therapy for cutaneous regeneration. *Cytotherapy* 2018; 20(3): 291-301.

50. Juliusson G & Hough R. Leukemia. *Progress in Tumor Research* 2016; 43(1): 87-100.

51. Wortzel I, Dror S, Kenific CM & Lyden D. Exosome-mediated metastasis: Communication from a distance. *Developmental Cell* 2019; 49(3): 347-60.



# The Role of Exosomes in Myeloid and Lymphoid Blood Malignancies: A Systematic Review Article

Asma Maleki<sup>1</sup> (B.S.), Zahra Kashani Khatib<sup>2</sup> (M.S.), Shaban Alizadeh<sup>3</sup> (Ph.D.),  
Amir Ali Hamidieh<sup>4</sup> (Ph.D.), Ali Akbar Pourfatollah<sup>5\*</sup> (Ph.D.)

1 Master of Sciences Student in Laboratory Hematology and Blood Banking, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Ph.D. Candidate in Laboratory Hematology and Blood Banking, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

3 Professor, Department of Hematology, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Professor, Department of Pediatric Stem Cell Transplant, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 Professor, Department of Medical Immunology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

## Abstract

Received: Feb 2021  
Accepted: Apr 2021

**Background and Aim:** Blood malignancies, one of the most common cancers in the world, cause a large number of deaths each year. Many inherited and acquired factors are involved in the development of this disease. Exosomes are a very small model of cells that are secreted by most cells in the body under physiological and pathological conditions. On the other hand, they have found a special place in the treatment of these diseases because of their very small structure and biodegradability.

**Materials and Methods:** This study is a systematic review article. For this study, the electronic databases such as PubMed, Scopus and Web of Science were reviewed and 110 original and review articles were studied from 2000 to 2020. Exosome, blood malignancies and immunotherapy were used as keywords along with a number of other related terms such as tumor microenvironment, acute myeloid leukemia, acute lymphoid leukemia, chronic lymphoid leukemia and multiple myeloma (Exosome AND Leukemia, Leukemia AND Immunotherapy, Exosome AND Cancer, AML AND Exosome) to search in these databases. Finally, 51 sources that related to exosomes and myeloid and lymphoid blood malignancies were used.

**Results:** The genomic profile of malignant cells and tumor microenvironment changes in the conditions of the disease. The contents of exosomes released by leukemic cells, including anti-apoptotic proteins, various microRNAs, angiogenic agents, heat shock proteins and oncogenes involved in the development of inflammatory phenotype in the target cells, are known as factors involved in the pathogenesis of leukemia. A variety of therapeutic materials such as anti-inflammatory drugs, recombinant proteins, siRNA and the inhibitor of various microRNAs can also be packaged in the exosomes with several ways and used to treat leukemia.

**Conclusion:** Exosomes derived from malignant cells play the important role in the growth and proliferation, angiogenesis, metastasis, resistance to chemotherapeutic agent, and the escape of cancer cells from the immune system by the modification of tumor microenvironment. The role of exosomes in the creation and development of blood malignancies has been proven. Therefore, using of them will probably be very helpful and promising in the treatment of these disorders with various forms.

**Keywords:** Exosome, Leukemia, Immunotherapy

\*Corresponding Author:

Pourfatollah A A

Email:

pourfa@modares.ac.ir