

EKSTRASELLÜLER VEZİKÜLLER VE OBEZİTE

Mustafa ÖZTATLICI¹
Hülya BİRİNCİ²

Obezite

Obezite, enerji alımı ile kullanımı arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkmaktadır ve özellikle adipoz doku olmak üzere birçok organda enerjinin yağ olarak depolamasında artışa neden olmaktadır. Vücut kitle indeksi (BMI) 15-24.9 kg/m² aralığında normal ağırlık olarak tanımlanırken obezitede > 30 kg/m² olarak tanımlanmaktadır (1). Genetik, epigenetik ve yaşam tarzı gibi birçok faktör obezite patogeneğinde rol oynamaktadır ve çoğu durumda, obezitenin gelişmesinde tek bir faktör sorumlu değildir (2). Obezite prevalansı tüm dünyada dramatik bir şekilde artmaktadır. 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğu tahmin edilmektedir ve bunların 650 milyonu obezdir. Obezite, çocuklarda da önemli bir sorundur ve 2016 yılında aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilen 5 yaş altı 41 milyon çocuk ve 5-19 yaş arası 340 milyonun üzerinde çocuk ve ergenin olduğu bildirilmiştir. Mevcut eğilim devam ederse fazla kilolu veya obez küçük çocukların sayısı-

nın 2025 yılına kadar 70 milyona ulaşması beklenmektedir. Obezite, prevalansındaki hızlı artış ve komplikasyonlarının insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle 21. yüzyılda ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (3). Aşırı yağ birikimi genellikle; insülin direnci (IR), tip 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolik sendrom, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklara yol açmakta ve bu da yaşam kalitesi ve süresinde önemli bir düşüşe neden olmaktadır (1, 3). Son epidemiyolojik araştırmalarda, T2DM'ye sahip yetişkinlerin % 85'inin aynı zamanda obez olduğu gösterilmiştir ve dünya çapında 2025 yılına kadar, 300 milyondan fazla kişinin obezitenin bir komplikasyonu olarak T2DM'ye sahip olması beklenmektedir (2, 4). Obezite, kanser insidansını ve progresyonunu indükleyen bir faktör olarak tanımlanmaktadır (5).

¹ Dr. Mustafa Öztatlıcı Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD mustafa.oztatlici@cbu.edu.tr

² Dr. Hülya Birinci Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD hulyabrnc@gmail.com

sitokin sekresyonunu arttırdığını bildirmektedir (38). Heterojen bir denek grubundan (% 33 fazla kilolu ve % 20 obez) alınan adipoz doku eksplantlarından elde edilen EV'lerin, hepatosit hücre hattı HepG2 ile inkübasyonu sonrasında; HepG2 hücrelerindeki insülin sinyal yolağının bozulduğu gözlenmiştir. EV'lerin obezitedeki inflamasyonda potansiyel rolü, hayvan modellerinde de rapor edilmiştir. Obez farelerden elde edilen adipoz kökenli EV'lerin sağlıklı normal kilodaki farelere enjeksiyonu sonrası, normal kilodaki farelerin kan dolaşımında daha yüksek seviyede TNF- α ve IL-6 ifade edildiği, glikoz intoleransı ve insülin direncinin gözlemlendiği saptanmıştır (1). AT kökenli EV'lerin, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), matris metaloproteinaz (MMP) -7 ve doku inhibitör metaloproteinaz (TIMP)-1 aracılığıyla karaciğerde hücre dışı matris (ECM) birikimi ile karaciğer fibrogenezine katkıda bulunduğu gözlenmiştir (3). Bununla birlikte, ADMSC EXO'larının anti-inflamatuar etkilere sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Song ve arkadaşları, ADMSC'lerin salgıladıkları EXO'ların adipoz doku makrofajlarının (ATM) M2 polarizasyonunu tetiklediğini ve ardından obezitenin ilerlemesini, hepatik steatozu ve diyabetik koşulları önleyerek adipoz doku infiltrasyonunu azalttığını tespit etmişlerdir (38).

Sonuç

Hayvanlarda ve yetişkinlerde yapılan çalışmalar ile elde edilen veriler, EV'lerin obezite ve bununla ilişkili metabolik komplikasyonlarda önemli bir aracı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, son on yılda yapılan çalışma sayısının hızla artmasına rağmen bu alanda zorluklar hala bulunmaktadır. EV'lerin insan plazmasından izole edilmesi ve ölçülmesinde hala teknik zorluklar bulunmaktadır. Çünkü kan serumu ve plazmasından EV izolasyonu yoğun emek gerektirmesine rağmen elde edilen EV verimi oldukça düşüktür. EV'lerin işlevlerini hem in vivo hem de in vitro test etmek amacıyla tekrarlanabilir deneysel protokoller yeni yeni ortaya çıkmaktadır.

Son yıllarda affiniteye dayalı EV izolasyon teknikleri yeni geliştirilmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlara rağmen, pediatrik popülasyondaki EV'ler hakkında çok az şey bilinmektedir. EV'lerin klinik araştırmalardaki uygulamaları oldukça sınırlıdır. Bugüne kadar yapılan metabolik EV çalışmaları, büyük ölçüde EV miRNA veya EV proteomuna odaklanmıştır ancak hastalık durumlarındaki kombine EV RNA-proteomunun hem in vivo hem de in vitro koşullarda araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Pardo F, Villalobos-Labra R, Sobrevia B et al. Extracellular vesicles in obesity and diabetes mellitus. *Molecular Aspects of Medicine*. 2018; 60: 81-91. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.11.010>
2. Longo M, Zatterale F, Naderi J et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20, 2358; doi:10.3390/ijms20092358.
3. Li CJ, Fang QH, Liu ML et al. Current understanding of the role of Adipose-derived Extracellular Vesicles in Metabolic Homeostasis and Diseases: Communication from the distance between cells/tissues. *Theranostics*. 2020; 10(16): 7422-7435. doi: 10.7150/thno.42167
4. Chait A, Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7, Article 22, doi: 10.3389/fcvm.2020.00022.
5. Clement E, Lazar I, Attané C, et al. Adipocyte extracellular vesicles carry enzymes and fatty acids that stimulate mitochondrial metabolism and remodeling in tumor cells. *The EMBO Journal*. 2020; 39:e102525, DOI 10.15252/embj.2019102525.
6. Kisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2019; 75:1-10. <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0658-5>.
7. Gao X, Salomon C, Freeman DJ. Extracellular Vesicles from Adipose Tissue-A Potential Role in Obesity and Type 2 Diabetes?. *Frontiers in Endocrinology*. 2017; 8, Article 202. doi: 10.3389/fendo.2017.00202.
8. Råfols ME. Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(2):100-112.

9. Reiss AB, Glass DS, Voloshyna I et al. Obesity and atherosclerosis: the exosome link. *Vessel Plus*. 2020; 4:19. DOI: 10.20517/2574-1209.2020.04.
10. Camino T, Lago-Baameiro L, Martis-Sueiro A et al. Deciphering Adipose Tissue Extracellular Vesicles Protein Cargo and Its Role in Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21, 9366; doi:10.3390/ijms21249366.
11. Choi DS, Kim DK, Kim YK et al. Proteomics of Extracellular Vesicles: Exosomes and Ectosomes. *Mass Spectrometry Reviews*. 2015; 34(4):474-90. doi: 10.1002/mas.21420.
12. Vader P, Mol EA, Pasterkamp G et al. Extracellular vesicles for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 106, 148-156.
13. Ha D, Yang N, Nadiathe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2016; 6 (4), 287-296.
14. Kim SM, Kim HS. Engineering of extracellular vesicles as drug delivery vehicles. *Stem Cell Investig*. 2017; 4 (74), 1-12.
15. Jenjaroenpun P, Kremenska Y, Nair VM et al. Characterization of RNA in exosomes secreted by human breast cancer cell lines using next-generation sequencing. *PeerJ PrePrints*. 2013; 1-34. <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.56v1>.
16. Milosevits G, Szebeni J, Krol S. Exosomes: potential model for complement- stealth delivery systems. *Eur. J. Nanomed*. 2015; 7 (3), 207-218.
17. Prorerzi F, Logozzi M, Fais S. Exosomes: the future of biomarkers in medicine. *Biomarkers Med*. 2013; 7 (5), 769-778.
18. Munson P, Shukla A. Exosomes: Potential in Cancer Diagnosis and Therapy. *Medicines*. 2015; 2, 310-327. doi:10.3390/medicines2040310.
19. Goh WJ, Zou S, Ong W et al. Bioinspired Cell-Derived Nanovesicles versus Exosomes as Drug Delivery Systems: a Cost-Effective Alternative. *Scientific Reports*. 2017; 7, 14322, 1-10.
20. Yeo RWY, Lai RC, Zhang B et al. Mesenchymal stem cell: An efficient mass producer of exosomes for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013; 65, 336-341.
21. Machtinger R, Laurent LC, Baccarelli AA. Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation. *Human Reproduction Update*. 2016;22(2):182-193.
22. Andrade GM, Collado MD, Meirelles FV et al. Interfollicular barriers and cellular interactions during ovarian follicle development. *Anim. Reprod*. 2019; 16(3):485-496.
23. Yang Y, Hong Y, Cho E et al. Extracellular vesicles as a platform for membrane-associated therapeutic protein delivery. *Journal Of Extracellular Vesicles*. 2018;7(1) 1-15.
24. Kowal J, Arras G, Colombo M et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *PNAS*. 2016;113(8) E968-E977.
25. Hong P, Yang H, Wu Y et al. The functions and clinical application potential of exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells: a comprehensive review. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019; 10:242.
26. Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M et al. Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes. *Cells*. 2019; 8, 307; doi:10.3390/cells8040307.
27. Lunavat TR, Cheng L, Kim DK et al. Small RNA deep sequencing discriminates subsets of extracellular vesicles released by melanoma cells – Evidence of unique microRNA cargos. *RNA Biology*. 2015; 12(8): 810-823.
28. He Chuanjiang, Zheng S, Luo Y et al. Exosome Theranostics: Biology and Translational Medicine. *Theranostics*. 2018; 8(1): 237-255.
29. Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *Journal of Controlled Release*. 2015; 207, 18-30.
30. Jang H, Hong K, Choi Y. Melatonin and Fertoprotective Adjuvants: Prevention against Premature Ovarian Failure during Chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18, 1221; doi:10.3390/ijms18061221.
31. Jiang XC, Gao JQ. Exosomes as novel bio-carriers for gene and drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017; 521, 167-175.
32. Jang SC, Kim OY, Yoon CM et al. Bioinspired Exosome-Mimetic Nanovesicles for Targeted Delivery of Chemotherapeutics to Malignant Tumors. *ACS Nano*, 2013; 7 (9), 7698-7710.
33. Fang Y, Zhang Y, Zhou J et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes: a novel pathway for tissues repair. *Cell Tissue Bank*. 2019; 20:153-161.
34. Baharloo H, Azimi M, Salehi Z et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Promising Therapeutic Ace Card to Address Autoimmune Diseases. *International Journal of Stem Cells*. 2020; 13:13-23.

35. Huang B, Lu J, Ding C et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018; 9:216.
36. Akbar N, Azzimato V, Choudhury RP et al. Extracellular vesicles in metabolic disease. *Diabetologia* (2019) 62:2179–2187, <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05014-5>.
37. Hubal MJ, Nadler EP, Ferrante SC et al. Circulating adipocyte-derived exosomal microRNAs associated with decreased insulin resistance after gastric bypass. *Obesity*. 2017; 25(1):102–110, <https://doi.org/10.1002/oby.21709>.
38. Kim A, Shah AS, Nakamura T. Extracellular Vesicles: A Potential Novel Regulator of Obesity and Its Associated Complications. *Children*. 2018; 5, 152; doi:10.3390/children5110152