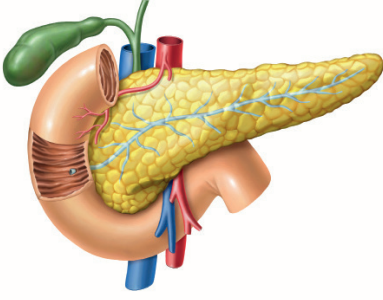


BÖLÜM 48



PANKREAS HASTALIKLARINDA EKSOZOMLAR

Özden UZUN¹

GİRİŞ

Eksozomlar (EXO'lar), boyut olarak 30-200 nm arasında değişen, heterojen, hücreye özgü, küçük çift membranlı, farklı hücre tipleri tarafından üretilen, hücre dışı mikroveziküllerdir (1). Sınıflandırmaları büyüklüklerine, yoğunluklarına, morfolojilerine (elektron mikroskobu ile gözlemlenen tipik "kup şekli") göre yapılmaktadır. Bunlara ek olarak CD63, CD81 ve CD9 gibi tetraspaninler, füzyon proteinleri (Flotilin, Annexins, GTPazlar), endozomla ilişkili proteinler (Alix, TSG101) ve ısı şok proteinleri (Hsc70, Hsp 90) gibi ortak yüzey belirteçlerinin varlığına dayanmaktadır. Şimdiye kadar farklı organizmalarda analiz edilen tüm biyolojik sıvılarda bulunmuşlardır ve kültüre edildiklerinde çoğu hücre tarafından ortama salınmaktadırlar. EXO'ların üretimi için ileri sürülen mekanizma, multi veziküler cisimlerin plazma zarı ile ekzositik bir şekilde füzyonudur. Artan kanıtlar, rRNA hariç tutulmak üzere bazı mRNA'lar, miRNA'lar ve diğer ncRNA'lar gibi belirli RNA türlerince zenginleştirildiğini göstermektedir. Ayrıca, proteomik analiz, menşe doku ve fizyolojik durumla ilgili belirli bileşimlerin varlığını işaret etmektedir. Bu anlamda, belirli yüzey belirteçlerinin varlığı, yönlendirilmiş hücre-hücre iletişim süreçleri ve

hastalığın gelişimi ile bağlantılıdır. Bu nedenle, belirli EXO kargoları, patolojik süreçlerin moleküler imzalarını temsil eder.

PANKREAS HASTALIKLARININ PATOGENEZİNDE EKSOZOMLAR

Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri en ölümcül insan kanserlerinden biridir ve hastaların prognozu çok kötüdür. Ayrıca pankreas kanseri spesifik olmayan bir klinik prezentasyona sahiptir ve bu nedenle sıklıkla ileri evrede teşhis edilir. Hasta sağkalımını iyileştirebilecek erken tanı testleri ve etkili tedavilere ihtiyaç güncelliğini korumaktadır. Bu anlamda, pankreas hücrelerinden türetilen eksozomlar, hastalık durumu sensörleri olarak hizmet etme potansiyeline sahiptir. Pankretik hücreler için spesifik yüzey belirteçleri ve iyileştirici tedavi molekülleri tanımlandıktan sonra terapötik taşıyıcılar olarak da kullanılabilir.

Yumurtalık ve meme kanseri dahil olmak üzere diğer kanser türlerinde, kanser gelişimi, progresyonu ve ilaç direncindeki rol, EXO'ların varlığıyla ilişkilendirilmiştir (2). Paradoksal olarak, pankreas tümöründen derive edilen eksozomların, tümör hücreleri üzerinde anti-pro-

¹ Uzm. Dr., TOGÜ İç Hastalıkları AD, drozdenuzun@gmail.com

nozunun değerlendirilmesi için ideal bir kaynak gibi görünmektedir. EXO'ların miRNA/protein profillerinin daha fazla karakterizasyonu, bunların etki mekanizmaları ve pankreastaki farklı hastalık evreleri ile ilişkileri, şüphesiz EXO'ların pankreas hastalığı patogenezindeki rolünün daha derinden anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu durum pankreas hastalıkları olan hastalarda EXO'ların olası yararı için daha derin bir anlayışa temel sağlayacaktır. Son olarak, EXO tabanlı klinik yaklaşımlar oluşturmak için bunların izolasyonu, karakterizasyonu ve manipülasyonu için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Schorey JS, Bhatnagar S. Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology. *Traffic*. 2008;9(6):871-881.
- Yang C, Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:842849.
- Ristorcelli E, Beraud E, Mathieu S, et al. Essential role of Notch signaling in apoptosis of human pancreatic tumoral cells mediated by exosomal nanoparticles. *Int J Cancer*. 2009;125(5):1016-1026.
- Ristorcelli E, Beraud E, Verrando P, et al. Human tumor nanoparticles induce apoptosis of pancreatic cancer cells. *FASEB J*. 2008;22(9):3358-3369.
- Gastpar R, Gehrman M, Bausero MA, et al. Heat shock protein 70 surface-positive tumor exosomes stimulate migratory and cytolytic activity of natural killer cells. *Cancer Res*. 2005;65(12):5238-5247.
- Yang C, Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. *Clinical Developmental Immunology*. 2011;2011.
- Gesierich S, Berezovskiy I, Ryschich E, et al. Systemic induction of the angiogenesis switch by the tetraspanin D6.1A/CO-029. *Cancer Res*. 2006;66(14):7083-7094.
- Nazarenko I, Rana S, Baumann A, et al. Cell surface tetraspanin Tspan8 contributes to molecular pathways of exosome-induced endothelial cell activation. *Cancer Res*. 2010;70(4):1668-1678.
- Jung T, Castellana D, Klingbeil P, et al. CD44v6 dependence of premetastatic niche preparation by exosomes. *Neoplasia*. 2009;11(10):1093-1105.
- Rachagani S, Kumar S, Batra SK. MicroRNA in pancreatic cancer: pathological, diagnostic and therapeutic implications. *Cancer Lett*. 2010;292(1):8-16.
- Zöllner M. Pancreatic cancer diagnosis by free and exosomal miRNA. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2013;4(4):74.
- Que R, Ding G, Chen J, et al. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013;11(1):219.
- Navas C, Hernández-Porrás I, Schuhmacher AJ, et al. EGF receptor signaling is essential for k-ras oncogene-driven pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer cell*. 2012;22(3):318-330.
- Adamczyk KA, Klein-Scory S, Tehrani MM, et al. Characterization of soluble and exosomal forms of the EGFR released from pancreatic cancer cells. *Life Sci*. 2011;89(9-10):304-312.
- Kahlert C, Melo SA, Protopopov A, et al. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(7):3869-3875.
- Jimenez-Alesanco A, Marcuello M, Pastor-Jimenez M, et al. Acute pancreatitis promotes the generation of two different exosome populations. *Sci Rep*. 2019;9(1):19887.
- Palmisano G, Jensen SS, Le Bihan M-C, et al. Characterization of membrane-shed microvesicles from cytokine-stimulated β -cells using proteomics strategies. *Molecular cellular proteomics*. 2012;11(8):230-243.
- Lei H, Venkatakrisnan A, Yu S, et al. Protein kinase A-dependent translocation of Hsp90 alpha impairs endothelial nitric-oxide synthase activity in high glucose and diabetes. *J Biol Chem*. 2007;282(13):9364-9371.
- Wieckowski EU, Visus C, Szajnik M, et al. Tumor-derived microvesicles promote regulatory T cell expansion and induce apoptosis in tumor-reactive activated CD8+ T lymphocytes. *J Immunol*. 2009;183(6):3720-3730.

20. Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest*. 2010;120(2):457-471.
21. Wang GJ, Liu Y, Qin A, et al. Thymus exosomes-like particles induce regulatory T cells. *J Immunol*. 2008;181(8):5242-5248.
22. Sheng H, Hassanali S, Nugent C, et al. Insulinoma-released exosomes or microparticles are immunostimulatory and can activate autoreactive T cells spontaneously developed in non-obese diabetic mice. *The journal of immunology*. 2011;187(4):1591-1600.
23. Bashratyan R, Sheng H, Regn D, et al. Insulinoma-released exosomes activate autoreactive marginal zone-like B cells that expand endogenously in pre-diabetic NOD mice. *European journal of immunology*. 2013;43(10):2588-2597.
24. Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2009;58(11):2498-2505.
25. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436(7049):356-362.
26. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2552-2563.
27. Ramachandran S, Venugopal A, Charles S, et al. Proteomic profiling of high glucose primed monocytes identifies cyclophilin A as a potential secretory marker of inflammation in type 2 diabetes. *Proteomics*. 2012;12(18):2808-2821.
28. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, et al. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(3):526-533.
29. Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;110(1):13-21.
30. Salomon C, Sobrevia L, Ashman K, et al. The role of placental exosomes in gestational diabetes mellitus. *Gestational Diabetes-Causes, Diagnosis and Treatment*. 2013:29-47.
31. Taylor DD, Gercel-Taylor C, editors. *Exosomes/microvesicles: mediators of cancer-associated immunosuppressive microenvironments*. Seminars in immunopathology; 2011: Springer.
32. Hedlund M, Stenqvist A-C, Nagaeva O, et al. Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function. *The Journal of Immunology*. 2009;183(1):340-351.
33. Frängsmyr L, Baranov V, Nagaeva O, et al. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level. *Molecular human reproduction*. 2005;11(1):35-41.
34. Stenqvist AC, Nagaeva O, Baranov V, et al. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus. *J Immunol*. 2013;191(11):5515-5523.
35. Sabapatha A, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Specific Isolation of Placenta-Derived Exosomes from the Circulation of Pregnant Women and Their Immunoregulatory Consequences 1. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006;56(5-6):345-355.
36. Lee H, Han KH, Lee SE, et al. Urinary exosomal WT1 in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):317-320.
37. Kalani A, Mohan A, Godbole MM, et al. Wilm's tumor-1 protein levels in urinary exosomes from diabetic patients with or without proteinuria. *PLoS one*. 2013;8(3):e60177.
38. Jiang H, Guan G, Zhang R, et al. Identification of urinary soluble E-cadherin as a novel biomarker for diabetic nephropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009;25(3):232-241.
39. Alvarez ML, Khosroheidari M, Ravi RK, et al. Comparison of protein, microRNA, and mRNA yields using different methods of urinary exosome isolation for the discovery of kidney disease biomarkers. *Kidney international*. 2012;82(9):1024-1032.
40. Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2013;8(11):e73798.

41. Kannan R, Sreekumar PG, Hinton DR. Novel roles for alpha-crystallins in retinal function and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(6):576-604.
42. Hajrasouliha AR, Jiang G, Lu Q, et al. Exosomes from retinal astrocytes contain antiangiogenic components that inhibit laser-induced choroidal neovascularization. *Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(39):28058-28067.
43. Hoorn EJ, Pisitkun T, Zietse R, et al. Prospects for urinary proteomics: exosomes as a source of urinary biomarkers. *Nephrology.* 2005;10(3):283-290.
44. Shin SJ, Smith JA, Rezniczek GA, et al. Unexpected gain of function for the scaffolding protein plectin due to mislocalization in pancreatic cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(48):19414-19419.
45. Lau C, Kim Y, Chia D, et al. Role of pancreatic cancer-derived exosomes in salivary biomarker development. *J Biol Chem.* 2013;288(37):26888-26897.
46. Karolina DS, Armugam A, Tavintharan S, et al. MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011;6(8):e22839.
47. Chim SS, Shing TK, Hung EC, et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem.* 2008;54(3):482-490.
48. Zhao C, Dong J, Jiang T, et al. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011;6(8):e23925.
49. Zubiri I, Posada-Ayala M, Sanz-Maroto A, et al. Diabetic nephropathy induces changes in the proteome of human urinary exosomes as revealed by label-free comparative analysis. *Journal of proteomics.* 2014;96:92-102.
50. Cantaluppi V, Biancone L, Figliolini F, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells enhance neoangiogenesis of human pancreatic islets. *Cell Transplant.* 2012;21(6):1305-1320.
51. Gaddy DF, Riedel MJ, Bertera S, et al. dsAAV8-mediated gene transfer and beta-cell expression of IL-4 and beta-cell growth factors are capable of reversing early-onset diabetes in NOD mice. *Gene Ther.* 2012;19(8):791-799.
52. Ruffner MA, Robbins PD. Dendritic cells transduced to express interleukin 4 reduce diabetes onset in both normoglycemic and prediabetic non-obese diabetic mice. *PloS one.* 2010;5(7):e11848.