



BÖLÜM 5

Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Eksozomal MikroRNA'ların Rollerini

Nazan ERAS¹

Giriş

Çok hücreli organizmalar, vücuttaki farklı organları koordine etmek ve homeostazı sürdürmek için hücreler arası haberleşme sistemlerine ihtiyaç duyarlar. Hücreler arası haberleşme, hücrelerin birbirleriyle iletişim kurduğu ve çeşitli mesajları ilettiği farklı yolları ifade eder (1). Gittikçe artan bir öneme sahip olan haberleşme, vücutta çeşitli moleküllerle sağlanmaktadır (2). Hücreler arası bilgi ve iletişimde; çözünebilir faktörler (büyüme faktörleri, nörotransmitterler, sitokinler/kemokinler), gap bağlantılar ve tünelleme nanotüpleri rol oynamaktadır (3). Ayrıca ekstrasellüler veziküllerin de bu patofizyolojik süreçte rol oynadığı ileri sürülmüştür (4). Nano boyutlu veziküller olarak bilinen ekstrasellüler veziküller, kanser hücreleri de dahil olmak üzere hemen hemen tüm hücre türleri tarafından salgılanır. Ekstrasellüler veziküller hem (immün modülasyon, doğuştan ve/veya

kazanılmış bağışıklık, kan pıhtılaşması, oto-faji ve doku rejenerasyonu gibi) fizyolojik süreçlerde hem de (tümör başlangıcı, invazyon, anjiyogenez, metastaz, kemorezistans, nüks ve immünosupresyon gibi) patolojik durumlarda proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipidlerin taşıyıcıları olarak işlev görür (5).

Ekstrasellüler veziküller; mikroveziküller, apoptotik cisimler ve eksozomlar olarak üç gruba ayrılmaktadır (6). Mikroveziküller, plazma membranından tomurcuklanarak üretilen 50-1.000 nm çapındaki membranöz veziküller iken, apoptotik cisimler programlanmış hücre ölümü geçiren hücreler tarafından salınan ve makrofajlar tarafından fagositoz ile yok edilen 800-5.000 nm çapındaki veziküllerdir (6-8). Eksozomlar ise çeşitli hücreler tarafından salgılanan, 30-150 nm çapında ve çift fosfolipid tabaka ile çevrili membran vezikülleridir (9). Hücre zarının invajinasyonu ile ilk olarak erken endozomlar oluşmaktadır. Daha sonra endozomlar kendi içlerine doğru to-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., nazaneras@gmail.com

Sonuç

Eksozomal miRNA'lar çeşitli kanserlerde teşhis, tedavi izleme ve prognoz için biyobelirteçler olarak büyük potansiyel haline gelmiştir. Geleneksel ilaçlarla karşılaştırıldığında eksozom bazlı ilaç verme, ilaç direncinin üstesinden gelinmesine ve istenmeyen yan etkilerin hafifletilmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, ekstrasellüler veziküllerin izolasyonunun modifikasyonu, miRNA'ların daha hızlı tespiti, farklı kanserlerde veritabanının geliştirilmesi, duyarlılık ve özgüllüğün iyileştirilmesi, sonuçların yorumlanması ve klinik ortamlarda exoRNA'ların uygulanması için hala uzun bir yol vardır. Numune hazırlama, spesifikasyon ve çevresel destek açısından engellerin üstesinden gelmek için zamana ve kaynaklara ihtiyaç duyulsa da, eksozomal RNA'ların gelecekte kanser teşhisi, prognozu ve tedavi etkinliği için yeni bir non-invaziv biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fafián-Labora JA, O'Loughlen A. Classical and Nonclassical Intercellular Communication in Senescence and Ageing. *Trends Cell Biol.* 2020;30(8):628-639. doi: 10.1016/j.tcb.2020.05.003.
2. Cansu İnanır, Lütfiye Ekici Eksozomlar: Kompozisyonları, Biyolojik Fonksiyonları ve Biyoaktif Bileşiklerin Taşınmasındaki Potansiyelleri. *Akademik Gıda* 18(4) (2020) 421-432.
3. Ariazi J, Benowitz A, De Biasi V, et al. Tunneling Nanotubes and Gap Junctions-Their Role in Long-Range Intercellular Communication during Development, Health, and Disease Conditions. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:333. doi: 10.3389/fnmol.2017.00333.
4. Bolkent S. Kanserde Yeni Hedef: Mikroveziküller ve Eksozomlar. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;84(1):130-134.
5. Tang S, Yu S, Cheng J, et al. The versatile roles and clinical implications of exosomal mRNAs and microRNAs in cancer. *Int J Biol Markers.* 2020;35(2):3-19. doi: 10.1177/1724600820920293.
6. Crescitelli R, Lässer C, Szabó TG, et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes. *J Extracell Vesicles.* 2013;2. doi: 10.3402/jev.v2i0.20677.
7. Kalra H, Simpson RJ, Ji H, et al. Vesiclepedia: a compendium for extracellular vesicles with continuous community annotation. *PLoS Biol.* 2012;10(12):e1001450. doi: 10.1371/journal.pbio.1001450.
8. Simpson RJ, Mathivanan S. Extracellular microvesicles: the need for internationally recognised nomenclature and stringent purification criteria. *J Proteomics Bioinform.* 2012;5:2. doi: 10.4172/jpb.10000e10.
9. Xu K, Zhang C, Du T, et al. Progress of exosomes in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111111. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111111.
10. Morvan J, Rinaldi B, Friant S. Pkh1/2-dependent phosphorylation of Vps27 regulates ESCRT-I recruitment to endosomes. *Mol Biol Cell.* 2012;23(20):4054-4064. doi: 10.1091/mbc.E12-01-0001.
11. Mittelbrunn M, Sánchez-Madrid F. Intercellular communication: diverse structures for exchange of genetic information. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(5):328-335. doi: 10.1038/nrm3335.
12. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, et al. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem.* 2010;285(23):17442-17452. doi: 10.1074/jbc.M110.107821.
13. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-383. doi: 10.1083/jcb.201211138.
14. Li LM, Liu H, Liu XH, et al. Clinical significance of exosomal miRNAs and proteins in three human cancers with high mortality in China. *Oncol Lett.* 2019;17(1):11-22. doi: 10.3892/ol.2018.9631.
15. Kok VC, Yu CC. Cancer-Derived Exosomes: Their Role in Cancer Biology and Biomarker Development. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:8019-8036. doi: 10.2147/IJN.S272378.
16. Mohammadi M, Goodarzi M, Jaafari MR, et al. Circulating microRNA: a new candidate for diagnostic biomarker in neuroblastoma. *Cancer Gene Ther.* 2016;23(11):371-372. doi: 10.1038/cgt.2016.45.
17. Akbari A, Majd HM, Rahnama R, et al. Cross-talk between oxidative stress signaling and microRNA regulatory systems in carcinogenesis: Focused on gastrointestinal cancers. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110729. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110729.
18. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136(2):215-233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
19. Mansoori B, Mohammadi A, Shirjang S, et al. MicroRNAs in the diagnosis and treatment of cancer. *Immunol Invest.* 2017;46(8):880-897. doi: 10.1080/08820139.2017.1377407.
20. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med.* 2009;60:167-179. doi: 10.1146/annurev.med.59.053006.104707.
21. Manterola L, Guruceaga E, Gállego Pérez-Larraya J, et al. A small noncoding RNA signature found in exo-

- mes of GBM patient serum as a diagnostic tool. *Neuro Oncol.* 2014;16(4):520-527. doi: 10.1093/neuonc/not218.
22. Farlow EC, Vercillo MS, Coon JS, et al. A multi-analyte serum test for the detection of non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2010;103:1221-1228. doi: 10.1038/sj.bjc.6605865.
 23. Chi KR. The tumour trail left in blood. *Nature.* 2016;532:269-271. doi: 10.1038/532269a.
 24. Giannopoulou L, Zavridou M, Kasimir-Bauer S, et al. Liquid biopsy in ovarian cancer: the potential of circulating miRNAs and exosomes. *Transl Res.* 2019;205:77-91. doi: 10.1016/j.trsl.2018.10.003.
 25. Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature.* 2015;523:177-182. doi: 10.1038/nature14581.
 26. Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One.* 2014;9(4):e92921. doi: 10.1371/journal.pone.0092921.
 27. Li T, Leong MH, Harms B, et al. MicroRNA-21 as a potential colon and rectal cancer biomarker. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5615-5621. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5615.
 28. Shan L, Ji Q, Cheng G, et al. Diagnostic value of circulating miR-21 for colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Biomark.* 2015;15(1):47-56. doi: 10.3233/CBM-140437.
 29. Xu F, Xu L, Wang M, et al. The accuracy of circulating microRNA-21 in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2015;17(5):O100-O107. doi: 10.1111/codi.12917.
 30. Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(12):849-859. doi: 10.1093/jnci/djt101.
 31. Tang S, Cheng J, Yao Y, et al. Combination of Four Serum Exosomal MiRNAs as Novel Diagnostic Biomarkers for Early-Stage Gastric Cancer. *Front Genet.* 2020;11:237. doi: 10.3389/fgene.2020.00237.
 32. Wang M, Zhao C, Shi H, et al. Deregulated microRNAs in gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells: novel biomarkers and a mechanism for gastric cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(5):1199-1210. doi: 10.1038/bjc.2014.14.
 33. Letelier P, Riquelme I, Hernández AH, et al. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):791. doi: 10.3390/ijms17050791.
 34. Bach DH, Hong JY, Park HJ, et al. The role of exosomes and miRNAs in drug-resistance of cancer cells. *Int J Cancer.* 2017;141(2):220-230. doi: 10.1002/ijc.30669.
 35. Choi YH, Yu AM. ABC transporters in multidrug resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. *Curr Pharm Des.* 2014;20(5):793-807. doi: 10.2174/138161282005140214165212.
 36. Ma X, Chen Z, Hua D, et al. Essential role for Trp-C5-containing extracellular vesicles in breast cancer with chemotherapeutic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(17):6389-6394. doi: 10.1073/pnas.1400272111.
 37. Lv MM, Zhu XY, Chen WX, et al. Exosomes mediate drug resistance transfer in MCF7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of P-glycoprotein. *Tumour Biol.* 2014;35(11):10773-10779. doi: 10.1007/s13277-014-2377-z.
 38. Milman N, Ginini L, Gil Z. Exosomes and their role in tumorigenesis and anticancer drug resistance. *Drug Resist Updat.* 2019;45:1-12. doi: 10.1016/j.drup.2019.07.003.
 39. Ning K, Wang T, Sun X, et al. UCH-L1-containing exosomes mediate chemotherapeutic resistance transfer in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2017;115(8):932-940. doi: 10.1002/jso.24614.
 40. Binenbaum Y, Fridman E, Yaari Z, et al. Transfer of miRNA in macrophage-derived exosomes induces drug resistance in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2018;78:5287-5299. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0124.
 41. Zheng P, Chen L, Yuan X, et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017;36:53. doi: 10.1186/s13046-017-0528-y.
 42. Au Yeung CL, Co NN, Tsuruga T, et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016;7:11150. doi: 10.1038/ncomms11150.
 43. Wang J, Yeung BZ, Cui M, et al. Exosome is a mechanism of intercellular drug transfer: Application of quantitative pharmacology. *J Control Release.* 2017;268:147-158. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.10.020.
 44. Stranford DM, Leonard JN. Delivery of biomolecules via extracellular vesicles: a budding therapeutic strategy. *Adv Genet.* 2017;98:155-175. doi: 10.1016/bs.adgen.2017.08.002.
 45. Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine.* 2016;12:655-664. doi: 10.1016/j.nano.2015.10.012.
 46. Tian Y, Li S, Song J, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials.* 2014;35:2383-2390. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.083.
 47. Mao L, Li X, Gong S, et al. Serum exosomes contain ECRG4 mRNA that suppresses tumor growth via inhibition of genes involved in inflammation, cell proliferation, and angiogenesis. *Cancer Gene Ther.* 2018;25:248-259. doi: 10.1038/s41417-018-0032-3.
 48. Peng ZY, Gu RH, Yan B. Downregulation of exosome-encapsulated miR-548c-5p is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J Cell Biochem.* 2018. doi: 10.1002/jcb.27291.
 49. Fesler A, Jiang J, Zhai H, et al. Circulating microRNA testing for the early diagnosis and follow-up of colore-

- ctal cancer patients. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(3):303-308. doi: 10.1007/s40291-014-0089-0.
50. Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(1):e61–e67. doi: 10.1016/j.canep.2011.05.002.
 51. Lan J, Sun L, Xu F, et al. M2 Macrophage-Derived Exosomes Promote Cell Migration and Invasion in Colon Cancer. *Cancer Res.* 2019;79(1):146-158. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0014.
 52. Zhang Z, Li X, Sun W, et al. Loss of exosomal miR-320a from cancer-associated fibroblasts contributes to HCC proliferation and metastasis. *Cancer Lett.* 2017; 397:33–42. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.004.
 53. Wang X, Luo G, Zhang K, et al. Hypoxic Tumor-Derived Exosomal miR-301a Mediates M2 Macrophage Polarization via PTEN/PI3K γ to Promote Pancreatic Cancer Metastasis. *Cancer Res.* 2018;78(16):4586-4598. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3841.