اگزوزوم‌ها: ابزاری نوین در تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی عروقی

محسن قیاسی[1*]، عبدالرضا دیانی[2]

۱- دکترای تخصصی بیولوژی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، انستیتو قلب و عروق شهید رجایی، تهران، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق شهید رجایی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، انستیتو قلب و عروق شهید رجایی، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۷ / شماره ۱ / بهار ۱۴۰۴ / مسلسل ۱۰۳

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۵/۱۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۵

مقدمه: بیماری‌های قلبی عروقی عامل اصلی مرگ و میر در جهان محسوب می‌شوند. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، در سال ۲۰۲۲ این بیماری‌ها موجب مرگ نزدیک به ۱۹/۸ میلیون نفر در سراسر جهان شده است. یکی از اصلی‌ترین چالش‌های پیش رو در مدیریت این بیماری‌ها تشخیص زود هنگام و درمان به موقع این بیماری‌ها است. به طور کلی برخی از نشانگرهای مورد استفاده در حال حاضر اختصاصیت چندانی ندارند، لذا نیاز به نشانگرهای اختصاصی‌تری در این بیماری‌ها به شدت احساس می‌گردد. اگزوزوم‌ها، به عنوان یکی از ویزیکول‌های خارج سلولی تقریباً در تمامی سلول‌های یوکاریوتی تولید می‌شوند. این میکرووزیکول‌ها با یک غشای دولایه فسفولیپیدی پوشیده شده‌اند و پروتئین ها، اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها و... را حمل می‌کنند.

مواد و روش‌ها: مطالعات انجام شده در این زمینه از طریق یک مقاله مرور روایی مورد بررسی قرار گرفتند و مقالات موجود در پایگاه‌های بین‌المللی **PubMed**، **Scopus** و **Web of Science** را در بر می‌گیرد.

یافته‌ها: عوامل متعددی از جمله استرس، آسیب سلولی، داروها و سموم بر تولید و ترشح اگزوزوم‌ها تأثیر می‌گذارند. اگزوزوم‌ها نقش مهمی در ارتباطات بین سلولی ایفا می‌کنند و می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی برای استراتژی‌های تشخیصی و پیش آگهی عمل کنند. همچنین اگزوزوم‌ها دارای پتانسیل درمانی هستند و به عنوان ناقل‌های زیستی برای ارائه داروها به شیوه هدفمند به قلب عمل می‌کنند.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از اگزوزوم‌ها در تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی عروقی می‌تواند به مدیریت بهتر این بیماری‌ها کمک کند، اما این کاربرد با چالش‌هایی در زمینه بالینی مواجه است. این مقاله به بررسی پتانسیل اگزوزوم‌ها به عنوان ابزاری نوین در این زمینه می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: بیماری‌های قلبی عروقی، اگزوزوم، نشانگر زیستی، درمان هدفمند.

*آدرس مکاتبه: خیابان ولیعصر (عج)، جنب پارک ملت، نبش نیایش، انستیتو آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی.

پست الکترونیک: m_ghiasi@rhc.ac.ir

مقدمه

سیستم قلبی عروقی یک شبکه پویا را در بدن تشکیل می دهد که موجب گردش خون در سراسر بدن می‌گردد (۱). بیماری قلبی عروقی (Cardiovascular disease: CVD) به اختلالات قلب و عروق خونی اطلاق می‌گردد که با تنگی، انسداد یا آسیب به رگ‌ها و عضلات قلب مشخص می‌شود. بیماری‌های قلبی، از جمله نارسایی قلبی (Heart failure: HF)، یکی از چالش‌های اساسی نظام سلامت در سطح جهانی به شمار می‌روند (۲). مطابق آخرین آمار، بیماری قلبی عروقی در سال ۲۰۲۲ موجب مرگ نزدیک به ۱۹/۸ میلیون در سرتاسر جهان شده است و انتظار می رود که این بیماری و عوارض آن بخش قابل توجهی از موارد مرگ و میر را در سراسر جهان به خود اختصاص دهد، برآورد می شود تا سال ۲۰۳۰ در حدود ۲۳/۶ میلیون مورد مرگ مربوط به بیماری های قلبی و عروقی باشد (۳،۴).

قلب انسان بیشتر توسط کاردیومیوسیت ها تشکیل شده است. با این حال، انواع سلول های غیر میوسیتی، مانند فیبروبلاست های قلبی و سلول های اندوتلیال، نیز نقش‌های مرتبطی در هموستاز قلبی دارند (۵). تنوع سلولی در بافت قلب انسان باعث ایجاد یک شبکه پیچیده از مسیرهای سیگنال‌دهی هماهنگ بین سلولی می‌شود. این‌ها شامل تماس های سلول-سلول، برهمکنش‌های سلول-ماتریکس خارج سلولی، و اثرات پاراکرین، اتوکرین و غدد درون ریز مولکول‌های بیولوژیکی و/یا شیمیایی خارج سلولی است (۶).

وزیکول‌های خارج سلولی (Extracellular vesicles: EVs) به این ارتباطات بین سلولی کمک می‌کنند، اگرچه اطلاعات کمی در مورد تنظیم آن در قلب های سالم و بیمار وجود دارد (۷). در طول دهه گذشته، نقش EVs به عنوان واسطه های حیاتی ارتباطات بین سلولی، دخالت آن ها در انتقال سیگنال های بیولوژیکی بین سلول های پروکاریوتی و یوکاریوتی برای تنظیم انواع فرآیندهای بیولوژیکی، شناسایی شده است (۸). EVsها ساختارهای غشایی در اندازه نانو هستند که در فضای خارج سلولی ترشح می شوند. آن‌ها اندازه‌ها، محتویات و نشانگرهای سطحی متفاوتی دارند و در شرایط عادی و پاتولوژیک به طور مداوم از سلول‌ها آزاد می‌شوند. این وزیکول‌ها اجزای مختلف سلولی مانند پروتئین‌ها، میکرو RNAها (microRNA)، DNA و لیپیدها را در فواصل مختلف منتقل می‌کنند و بر روی رویدادهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک متعددی از جمله موارد درون ریزمحیط تومور (Tumor microenvironment) تأثیر می گذارند (۹).

انواع اصلی EVها شامل اگزوزوم‌ها، میکرووزیکول ها و اجسام آپوپتوز هستند (۱۰) که به لحاظ اندازه و منشا با هم تفاوت دارند (جدول۱). نقش اگزوزوم‌ها در بافت های مختلف از جمله بافت قلب بسیار مهم است، اگزوزوم‌ها با حمل اطلاعات بیولوژیکی بین سلول ها به ارتباط بین سلولی کمک می کنند. سلول‌ها می‌توانند به لطف مولکول‌هایی که اگزوزوم ها انتقال می‌دهند، که شامل: پروتیین‌ها، مواد ژنتیکی مانند RNAها و سایر بیومولکول‌ها هستند، ارتباط بین سلولی برقرار کرده و عملکرد خود را هماهنگ نمایند (۱۱،۱۲). بررسی های اخیر نشان داده است اگزوزوم ها برای بازسازی و ترمیم بافت ها از جمله بافت قلبی بسیار ضروری هستند. این ساختارها ممکن است حاوی مواد احیا کننده ای باشند که سلول های پیش ساز قلب را برای تکثیر و تمایز تحریک می کنند و به ترمیم بافت آسیب دیده قلب پس از آسیب یا بیماری کمک می کند (۱۳). همچنین ثابت شده است که اگزوزوم ها می توانند استرس اکسیداتیو، پاسخ التهابی و مرگ سلولی را در بافت قلب کاهش دهند و عملکرد قلب را حفظ کرده و بهبود عملکرد قلبی را افزایش دهند (۱۴،۱۵). در چند سال اخیر مشخص شده است اگزوزوم‌های تولید شده توسط سلول‌های بنیادی

مزانشیمی جایگزین مناسبی برای درمان‌های مبتنی بر سلول در نظر گرفته می‌شوند (۱۶).

مقاله حاضر به بررسی پیشرفت‌های اخیر در کاربرد اگزوزوم‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص بیماری‌های قلبی می‌پردازد و همچنین تلاش دارد کاربردهای درمانی آن‌ها را در بیماری‌های قلبی ارزیابی مورد ارزیابی قرار دهد تا افق‌های جدیدی برای تحقیقات آینده ارائه گردد. در این راستا، ابتدا به ساختار و عملکرد اگزوزوم‌ها و نحوه تولید آن‌ها خواهیم پرداخت. سپس، روش‌های جداسازی اگزوزوم‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد و در ادامه، به بررسی کاربردهای تشخیصی و درمانی اگزوزوم‌ها در بیماری‌های قلبی عروقی پرداخته می‌شود. نهایتاً، چالش‌های پیش‌رو در استفاده از اگزوزوم‌ها مورد تحلیل و بررسی قرار خواهد گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعات انجام شده در این زمینه از طریق یک مقاله مرور روایی مورد بررسی قرار گرفتند و مقالات موجود در پایگاه‌های بین‌المللی PubMed، Scopus و Web of Science را در بر می‌گیرد.

ساختار و عملکرد اگزوزوم‌ها

EVها به طور گسترده ای در بدن حضور دارند و در تمام مایعات بدن انسان، از جمله شیر مادر، مایع مغزی نخاعی، ادرار، بزاق و خون شناسایی شده اند (۹). سلول‌ها در اطراف خود یک ریزمحیط (Microenvironment) ایجاد می نمایند، این ریزمحیط جهت برقراری ارتباط با سلول‌های مجاور است، این محیط حاوی فاکتورهای ترشح شده سلولی و همچنین EVها از جمله اگزوزوم‌ها است. تحقیقات نشان داده است که پیام‌های موجود در این ریزمحیط می‌تواند موجب القاء تمایز در سلول‌های بنیادی گردد (۱۷). اگزوزوم‌ها نانووزیکول‌هایی هستند که در نتیجه رویدادهای پاتوفیزیولوژیکی از سلول‌ها آزاد می‌شوند. این نانوساختارها در برابر تخریب متابولیک مقاومت بالایی دارند (۱۸). برای اولین بار در سال ۱۹۸۳ اگزوزوم‌ها در سلول های رتیکولوسیت گوسفندی شناسایی شدند و ۴ سال بعد توسط جانستون رسما اگزوزوم نامگذاری شدند (۱۹،۲۰). بیوژنز اگزوزوم در دو مرحله مجزا اتفاق می‌افتد، ابتدا وزیکول های غشایی از طریق جوانه زدن به درون اندوزوم‌ها تشکیل می شوند و سپس این وزیکول ها در ساختارهایی به نام اجسام چندوزیکولی آزاد می شوند (۲۱). اگزوزوم‌ها می‌توانند اجزای غشایی و سیتوپلاسمی را انتقال دهند. بیومولکول‌های متنوعی از جمله پروتئین‌ها، RNA پیام‌رسان (mRNA)، میکروRNAها، RNA طولانی غیرکدکننده (Long noncoding RNAs: lncRNA)، RNAهای حلقوی (Circular RNAs: CircRNAs)، لیپیدها، متابولیت‌ها و حتی قطعات DNA، می‌توانند به وسیله اگزوزوم‌ها منتقل شوند (۲۱-۲۳). جدول ۱ پارامترهای طبقه بندی انواع EVs را نشان می دهد.

جدول ۱. پارامترهای مشخصه انواع EVs

ویژگی	اگزوزوم‌ها	میکرووزیکول‌ها	اجسام آپوپتوزی	منابع
اندازه	۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر	۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر	۵۰۰ تا ۴۰۰۰ نانومتر	**(۲۴، ۲۵)**
چگالی	۱/۱۳ تا ۱/۱۹ گرم/میلی لیتر	نامشخص	۱/۱۶ تا ۱/۲۸ گرم/میلی لیتر	
مورفولوژی میکروسکوپ الکترونی	به شکل فنجان	ناهمگون	ناهمگون	
منشاء سلولی	اکثر انواع سلول	اکثر انواع سلول	همه انواع سلول	
منشاء ترکیب بندی	اندوزوم های غشای پلاسمایی ترکیب بیوشیمیایی آن شناخته شده است، اما بیشتر پروتئین ها و لیپیدها برای اگزوزوم ها منحصر به فرد نیستند	غشای پلاسمایی ترکیب آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است	شبکه آندوپلاسمی غشای پلاسمایی هیستون ها و DNA	

روش‌های جداسازی اگزوزوم‌ها

جداسازی دقیق اگزوزوم‌ها در ارزیابی عملکرد بیولوژیکی آن ها بسیار مهم است. جداسازی اگزوزوم‌ها به دلیل محتوای متنوع، اندازه‌های متفاوت، منابع زیاد و عملکردهای متمایز آن‌ها چالش‌های زیادی را به همراه دارد. در حال حاضر تکنیک های جداسازی شامل: اولتراسانتریفیوژ (Ultracentrifugation) و سانتریفیوژ گرادیان چگالی، کروماتوگرافی حذف اندازه (Sizeexclusion chromatography)، ایمونوفینیتی، فیلتراسیون بن بست (Dead-end filtration)، و فیلتراسیون جریان میکروسیالی (میکروفلوییدی) است (۲۶). البته بسیاری از تکنیک‌های جداسازی فعلی با محدودیت‌هایی در دستیابی و جداسازی کامل اگزوزوم‌ها و وزیکول‌های خارج سلولی به دلیل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن‌ها روبرو هستند. به همین دلیل است که ممکن است خلوص اگزوزوم‌ها کاهش یابد (۲۷). بطور کلی اولتراسانتریفیوژ یک تکنیک متداول در زمینه استخراج اگزوزوم است که به دلیل کارایی بالای آن در جداسازی و استخراج اگزوزوم‌ها بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد، اساس این روش استفاده از تفاوت در چگالی و اندازه ویزیکول‌های خارج سلولی است (۲۸). روش دیگر اولترافیلتراسیون است که این تکنیک متکی به استفاده از غشایی است که منافذی با قطر مشخص ایست که به منظور جداسازی ذرات بر اساس اندازه آن‌ها استفاده می گردد، از این رو این تکنیک به عنوان یک روش جداسازی وابسته به اندازه عمل می‌کند (۲۹). روش رسوب پلیمری، رویکرد دیگری است که معمولاً در استخراج و خالص سازی اگزوزوم استفاده می شود. این روش بر اساس کاهش حلالیت اگزوزوم‌ها با اعمال شرایط سانتریفیوژ خاص، با استفاده از ترکیباتی نظیر پلی اتیلن گلیکول (Polyethylene glycol) در محیط است (۳۰). این تکنیک در ابتدا برای جداسازی ویروس‌ها استفاده می‌گردید و امروزه در جداسازی اگزوزوم‌ها نیز کاربرد دارد (۳۱). یکی از چالش‌های استفاده از این روش این است که ممکن است خلوص اگزوزوم‌های بدست آمده ممکن است نسبتاً کم باشد، همچنین وجود پلیمرهای باقیمانده ممکن است باعث نتایج مثبت کاذب شود و تجزیه و تحلیل عملکردی بعدی را مختل کند. تکنیک دیگر جداسازی ماکرومولکول‌ها بر اساس توانایی آن‌ها برای عبور از منافذ است، که یک استراتژی رایج، ترکیب جداسازی بر اساس اندازه (SEC) با اولترافیلتراسیون است. این روش آسان، سریع و مقرون به صرفه است و برای جداسازی اگزوزوم‌ها می‌توان از ستون‌های تجاری استفاده نمود (۳۲،۳۳). جدول ۲ مزایا و معایب روش‌های رایج جداسازی اگزوزوم ها را نشان می‌دهد.

جدول ۲. مزایا و معایب اصلی روش های مختلف جداسازی اگزوزومی

روش جداسازی	مزایای اصلی	معایب اصلی	منابع
اولتراسانتریفیوژ با گرادیان چگالی ساکارز	پروتکل آسان، نیاز به تخصص فنی زیادی ندارد	زمان بر بودن، خطر آسیب وارد شدن و از دست رفتن اگزوزوم‌ها، برای جداسازی به حجم زیادی از نمونه نیاز است	(۳،۲۵)
روش های مبتنی بر اندازه:			
۱- اولترافیلتراسیون.	روش سریع بدون نیاز به تجهیزات خاص	خطر پارگی و آسیب به اگزوزوم	
۲- کروماتوگرافی حذف اندازه (کروماتوگرافی جداسازی اندازه)	جداسازی اگزوزوم با خلوص بالا و قابلیت تکرار پذیری خوبی دارد	روش پر زحمت و احتمال ایجاد آلودگی با لیپوپروتئین ها	
روش رسوب گذاری	روش آسان، حداقل هزینه بدون نیاز به تجهیزات خاص	خطر آلودگی با لیپوپروتئین‌ها	
روش های مبتنی بر ایمونوفینیتی	ساختار اگزوزومی را با خلوص بالا حفظ می کند، به حجم کمی از نمونه ها با زمان آزمایش کم نیاز دارد	برچسب گذاری اگزوزومی باید ایجاد شود	
روش‌های مبتنی بر میکروفلوییید (میکروسیال)	ساختار و ترکیبات اگزوزومی را حفظ می‌کند، به حجم کمی از نمونه‌ها نیاز است و نسبتا هزینه‌ی کمی دارد	عدم اعتبارسنجی روش، نیازمندی به استانداردسازی	

کاربرد تشخیصی اگزوزوم‌ها در بیماری های قلبی عروقی

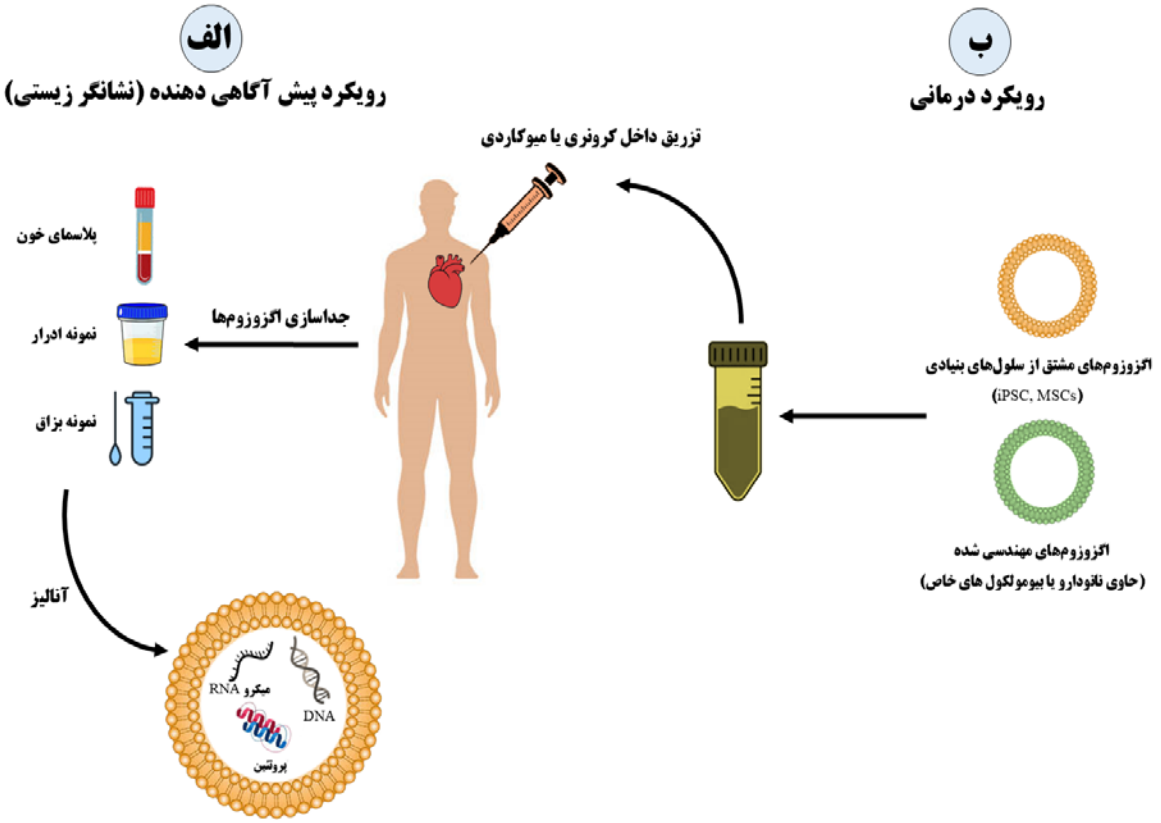
به منظور مداخلات درمانی به موقع، تشخیص زودهنگام و دقیق CVD در بیماران بسیار ضروری است. اگزوزوم ها یکی از واسطه‌های کلیدی به منظور ارزیابی سلامت و بیماری در نظر گرفته می‌شوند و ممکن است بتوان از آن‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی برای بیماری‌های استفاده نمود (۳۴).

در انفارکتوس حاد میوکارد (Acute Myocardial Infarction: AMI)، بسیاری از نشانگرها اختصاصیت چندانی ندارند زیرا افزایش سطح آن‌ها به دنبال شیمی درمانی، آمبولی ریه، نارسایی مزمن کلیه و جراحی غیر قلبی نیز تغییر می‌نماید (۳۵). بنابراین، نیاز به وجود نشانگرهای زیستی جدید برای کمک به تشخیص سریع در بیماری‌های قلبی و عروقی بسیار حس می‌گردد. در سال‌های اخیر اگزوزوم‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند، زیرا سطح ترشحی آن‌ها در پاسخ به محرک‌های سلولی مختلف تغییر می‌نماید (۳۶). با توجه به این موضوع که بیوژنز اگزوزوم‌ها به طور ذاتی با فرآیندهای سلولی بیماری مرتبط است، پس می‌توان از اگزوزوم‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی برای نظارت بر پیشرفت بیماری و ارزیابی پاسخ درمان‌های مختلف در بیماری‌هایی نظیر سرطان (۳۷،۳۸)، آلزایمر (۳۹)، پارکینسون (۴۰) و... استفاده نمود. اگزوزوم‌ها به راحتی قابل تجزیه و تحلیل و در دسترس هستند، و این ویژگی به آن‌ها اجازه می‌دهد تا نشانگرهای زیستی جذابی برای تشخیص و پیش آگهی بیماری بالینی باشند، همانطور که توسط مجموعه‌ای از مطالعات در مورد بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده شده است (۴۱) (شکل ۱ بخش الف). تحقیقات نشان داده است اگزوزوم‌های حاوی میکروRNAهای مشتق شده از قلب را می‌توان در ادرار شناسایی کرد که نشان دهنده پیشرفت قابل توجهی در پزشکی قلب و عروق است (۴۲-۴۴). تغییر پروفایل‌های بیان میکروRNAها با بیماری‌های قلبی عروقی، از جمله تصلب شرایین، انفارکتوس میوکارد، بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی و آریتمی‌های قلبی نشان داده شده است (۴۵-۴۷). بسیاری از میکروRNAها شناسایی شده‌اند که در تنظیم رشد و عملکرد قلب شرکت می‌کنند. سطح این میکروRNAها در پلاسمای بیماران مبتلا به AMI به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. در یک بررسی مشخص شد غلظت سرمی miR-۱۹۲ در بیماران مبتلا به AMI حاد که متعاقباً به نارسایی ایسکمیک قلب (HF) مبتلا می‌شوند، افزایش قابل توجهی را نشان می‌دهد (۴۸). همچنین مشخص شده است که به طور همزمان، سطوح miR-۱۹۴ و miR-۳۴a نیز همزمان با miR-۱۹۲، به ویژه در اگزوزوم‌ها، افزایش می‌یابد که این موضوع نشان دهنده نقش جمعی آن‌ها به عنوان واسطه‌های گردشی در پاتوژنز HF از طریق مسیر سیگنالینگ p۵۳ است. مطالعه دیگری نشان داد که سطح miRNA واکنش‌پذیر p53 در EVs در گردش در بیماران مبتلا به AMI در فاز تحت حاد (تقریباً ۱۸ روز پس از انفارکتوس میوکارد) افزایش یافته است. یک مطالعه متفاوت گزارش داد که سطوح miR-۵-۴۲۳p، miR-۲۲، miR-۳۲۰a و miR-۹۲b در اگزوزوم‌های سرمی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی سیستولیک افزایش یافته است و این میکروRNAها پارامترهای مهم پیش آگهی بالینی هستند (۴۹). همچنین می‌توان از پروتئین‌های موجود در اگزوزوم‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی برای ارزیابی ریسک بیماری‌های قلبی عروقی بهره برد. EC نشانگر CD31 به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل رویدادهای قلبی عروقی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر پایدار (Stable coronary artery disease) است (۴۸). تحقیقات نشان داده است که بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد افزایش سطح

اگزوزوم‌ها را نشان می‌دهند (۵۰). اخیرا یک مطالعه نشان داد که miR-۵۰ اگزوزومی در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد دچار اختلال می‌شود. همچنین، بیان miR-۱۸۳ در این بیماران قلبی و عروقی در مقایسه با افراد گروه کنترل به طور قابل‌توجهی تنظیم می‌شود و بیان آن با میزان آسیب میوکارد ارتباط مثبت دارد (۵۱). با توجه به این موضوع، احتمالاً اگزوزوم‌ها در فیبروز قلبی و بازسازی بدن پس از انفارکتوس میوکارد نقش مهمی دارند و شاید بتوانند به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص زودهنگام بیماری‌های هیپرتروفیک قلبی مورد استفاده قرار گیرند (۴۴،۵۲). جدول ۳ لیستی از میکروRNAهای اگزوزومی شاخص که به عنوان نشانگرهای زیستی در CVD عمل می‌کنند را نشان می‌دهد.

جدول ۳. میکروRNAهای اگزوزومی شاخص به عنوان نشانگرهای زیستی در CVD

میکروRNAهای اگزوزومی	ارتباط با CVD	منابع
miR-۹, miR-۱۲۴, miR-۱۲۵b-۲-۳p, miR-۱۳۴, miR-۲۲۳, miR-۴۲۲a	حمله قلبی	(۵۳-۵۶)
miR-۳۰e, miR-۹۲a	تصلب شرایین (آترواسکلروز)	(۴۲، ۵۷)
miR-۱, miR-۱۳۳b, miR-۱۸۳, miR-۲۰۸, miR-۲۰۸b, miR-۴۹۹	انفارکتوس میوکارد	(۴۲، ۵۱، ۵۷)
miR-۲۱, miR-۹۲a, miR-۱۲۶, miR-۱۴۳, miR-۱۸۱b, miR-۲۲۱	بیماری‌های شریان محیطی	(۵۹)
miR-۵۱۷-۵p, miR-۵۲۰a-۵p, miR-۵۲۵-۵p	فشار خون بارداری و مسمومیت حاملگی (Preeclampsia)	(۶۰)



شکل ۱. الف) نقش اگزوزوم ها به عنوان یک نشانگر زیستی در پیش آگاهی بیماری‌های قلبی و عروقی. ب) نقش اگزوزوم‌ها در درمان بیماری‌های قلبی و عروقی

کاربرد درمانی اگزوزوم‌ها در بیماری‌های قلبی عروقی

اگزوزوم‌ها به طور طبیعی وزیکول‌های نانومتری محصور در غشای دولایه لیپیدی ترشح می‌شوند که آن‌ها را قادر می‌سازند از غشاء بیولوژیکی سلول به راحتی عبور کنند و محموله‌های خود را با کارایی بسیار بالا شبیه ویروس‌ها به سلول‌های گیرنده تحویل دهند. علاوه بر این، اگزوزوم‌ها در مقایسه با سایر وسایل انتقال ژن مبتنی بر ویروس یا لیپوزوم، ایمنی‌زایی کمتری دارد و همچنین غیر سیتوتوکسیک بوده و جهش‌زا نمی‌باشد. این ویژگی‌ها نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها می‌توانند به عنوان وسیله‌ای ایده‌آل برای تحویل داروها به بافت قلب توسعه یابند (۶۱). استفاده از اگزوزوم‌ها یک گزینه درمانی موثر برای بیماری‌های قلبی عروقی است. مطالعات نشان می دهد که در مقایسه با سلول درمانی، استفاده از اگزوزوم‌ها می‌تواند احتمال ایجاد پاسخ ایمنی را در بافت کاهش داده و میزان بقا را بهبود بخشد (۴۱). چون در سلول درمانی یا باید سلول‌ها را بطور تمایز نیافته (بنیادی) در بافت ایمپلنت نمود (۶۲) یا یک پیش تمایز با استفاده از فاکتورهای شیمیایی مختلف در سلول های بنیادی ایجاد کرد (۶۳،۶۴) و در ادامه شبه سلول‌های (Like cells) تخصص یافته بدست آمده را به بافت پیوند زد. که در هر دو حالت ممکن است شاهد ایجاد تراتوم و یا عوارض ناخواسته در بافت تحت درمان باشیم (۶۵). میکروRNAها و پروتئین‌هایی که در اگزوزوم‌های مختلف آزاد می‌شود توسط کاردیومیوسیت جذب می‌گردد و بیان ژن‌های هدف و عملکرد سلولی را تنظیم می‌کنند. علاوه بر این مشخص شده است که ترشحات پاراکرینی موجب کاهش هیپرتروفی قلب، فیبروز و بهبود ترمیم میوکارد پس از انفارکتوس می‌شوند (۶۶). در سال‌های اخیر امکان استفاده از اگزوزوم‌ها به عنوان جایگزینی برای سلول درمانی مورد توجه قرار گرفته است. اگزوزوم‌ها دارای چندین مزیت نسبت به سلول‌ها هستند که برای اهداف درمانی استفاده می‌شوند. اگزوزوم‌ها می‌توانند در سراسر بدن گردش کنند و توانایی عبور از سد خونی مغزی (BBB) را دارند (۶۷). علاوه بر این، اگزوزوم‌ها می‌توانند برای حمل مواد درمانی مورد استفاده قرار گیرند (مهندسی اگزوزوم) و نسبت به سلول در برابر روش‌های انجماد و ذوب بسیار مقاوم‌تر هستند، بنابراین این موضوع سبب می‌شود اگزوزوم‌ها برای نگهداری طولانی‌مدت مناسب‌تر از سلول‌ها باشند (۶۸). به منظور بررسی اثرات محافظتی اگزوزوم‌ها بر روی بافت قلب و همچنین ترمیم آن پژوهشگران اگزوزوم‌ها را از منابع مختلف سلول‌های بنیادی جدا سازی کرده‌اند (۶۹). بررسی‌ها نشان داده است اگزوزوم‌های جداسازی شده از سلول‌های پیش ساز قلب (Cardiac progenitor cells: CPC) دارای پتانسیل بازسازی هستند که به بازسازی قلب پس از انفارکتوس میوکارد کمک می‌نمایند. همچنین این اگزوزوم‌ها می‌توانند آپوپتوز سلولی را در کاردیومیوسیت‌ها (CM) سرکوب کنند و در نتیجه عملکرد قلب را بهبود بخشند (۷۰). علاوه بر این تایید شده است که سطح بیان ژن‌های CM و EC (Endothelial cells) در CPC هنگامی که توسط اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) تحریک می‌شود، افزایش می‌یابد. تزریق CPCهای از پیش تحریک شده (pre-stimulated CPCs) عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد و اندازه انفارکتوس را به حداقل می‌رساند، در حالی که تزریق مستقیم میکروزیکول‌های سلول بنیادی جنینی (ESMVs) و اگزوزوم‌ها، تراکم عروق خونی را افزایش می‌دهد و عملکرد میوکارد را بهبود می‌دهد. علاوه بر این، پیش تیمار سلول‌های بنیادی با استفاده از اگزوزوم‌ها می‌تواند اثرات درمانی آن‌ها را افزایش دهد. تحقیقات برای کشف روش‌های دیگری برای وارد کردن داروها در اگزوزوم‌های سلول‌های بنیادی به منظور گسترش پتانسیل درمانی آن‌ها فراتر از نقش طبیعی‌شان در حال انجام است.

ایـن رویکردهـا شـامل کپسوله‌سـازی محمولـه درون‌زا و غیرفعال یا فعال برون‌زا است. این روش‌ها بـه مـرور زمـان لایه‌های لیپیدی اگزوزوم‌ها را مختل می‌کنند و بـه داروهـا اجازه ورود می‌دهنـد (۷۱). اگرچـه مزایـای زیـادی بـرای استفاده بالقوه از اگزوزوم‌هـا در درمـان بیماری‌هـای قلبـی عروقی وجود دارد، اما یک عامل تعیین کننده در دستیابی به این هدف، یافتن روش مناسب برای تحویـل اگزوزوم‌هـا به منظور اثربخشـی آن‌هـا اسـت (۷۲). در درمـان قلـب و عروق، روش ایده‌آل تحویل اگزوزوم‌هـا بـه صـورت داخـل وریدی است. مقایسه تزریق اگزوزوم داخل میوکـارد (IM) و داخل کرونری (IC) نشان داد که تزریق عضلانی کـارایی بـالاتری نسـبت بـه تزریـق IC نشـان می‌دهـد (۷۳). در بررسی که بر روی موش مدل سکته قلبی حاد انجـام شـد مشخص گردید، تزریق وزیکول های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به درون میوکـارد منجـر بـه بهبود قابل توجه جریان خون شـده اسـت کـه بـا کـاهش انـدازه انفـارکتوس و حفـظ عملکـرد سیسـتولیک و دیاستولیک قلب همراه بـود (۷۴). یافتـه‌های اخیـر نشـان می‌دهد که اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سـلول‌های بنیـادی پرتوان القایی (iPSCs) می‌توانند miRNAهای محـافظ قلبی را به کاردیومیوسـیت‌ها منتقـل کننـد. سـطوح ۲۱-miR و miR-۲۱۰ به طور قابل توجهی در اگزوزوم‌هـای iPSC افـزایش می‌یابنـد و انتقـال اگـزوزوم iPSC بـه سلول‌های H_9C_2 از طریق مهار فعال‌سازی کاسـپاز ۳ و ۷ از سلول‌ها در برابـر اسـترس اکسـیداتیو ناشـی از H_2O_2 محافظت می‌کند. این اثرات ضد آپوپتوتیـک اگزوزوم‌هـای iPSC در مدل موش ایسکمی/پرفیوژن تأیید شـده اسـت (۷۵). همچنین ثابت شده است این اگزوزوم‌های مشـتق از سلول های بنیادی مزانشـیمی بنـد نـاف انسـان (HUC-MSCs) قادر به محافظت از سلول‌های میوکـارد در برابـر آپوپتوز و افزایش رگ‌زایـی هسـتند کـه منجـر بـه بهبـود عملکرد سیستولیک قلب در مدل انفارکتوس حاد میوکارد می‌شود (۷۶). تحقیقات دیگر نشان داده‌اند کـه اگزوزوم‌هـا این پتانسیل را دارند که به رگ‌زایـی در قلـب آسـیب‌دیده کمک نماینـد و سـلول‌های انـدوتلیال را بـا مـوادی ماننـد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) تغذیـه کننـد کـه این موضوع باعـث می‌شـود رشـد رگ‌هـای خـونی جدیـد افزایش پیدا کند (۷۷). ایـن موضـوع سـبب می‌شـود کـه جریان گـردش خـون در بافـت قلـب بهبـود پیـدا کنـد و دسترسی مـواد مغـذی و اکسـیژن بـه بافت‌هـای در حـال بازسازی آسان‌تر گردد. همچنین نشان داده شده است کـه اگزوزوم‌ها می‌توانند موجـب افـزایش زنـده مـانی و تکثیـر کاردیومیوسـیت‌ها شـوند (۷۸). در شـکل ۱ بخـش (ب) کاربرد اگزوزوم‌ها در درمان بیماری‌های قلبی را به نمـایش گذاشته است.

چالش‌های پیش رو در استفاده از اگزوزوم‌ها

هنگـامی کـه اگزوزوم‌هـا بـه طـور سیسـتماتیک در مدل‌های حیوانی تجویز می شـدند، ماننـد هـر نـانوداروی دیگر، ترجیحاً در کبد، کلیه و طحال تجمع می‌یابند که به سرعت توسط دفع صفرا، فیلتراسیون کلیوی یا فاگوسـیتوز در سیستم رتیکولواندوتلیال از بین می‌روند که این موضوع منجر به حداقل تاثیر گذاری آن‌ها در بافت‌ها یـا انـدام‌های مورد نظر (۷۹) و یا تحویل بی‌رویه به بافت‌های ناخواسـته می‌گردد (۸۰). پس یکـی از بزرگتـرین معایـب مـرتبط بـا دارورسانی هدفمند توسط اگزوزوم‌ها، احتباس زیاد در کبد است و اگزوزوم‌هایی که قلب را هدف قرار می‌دهند از ایـن چالش مستثنی نیستند. با این وجـود، بـه نظـر مـی رسـد مهندسی اگزوزوم به نوعی بر این چالش غلبه کرده است و اگزوزوم‌های مهندسی شده به طور قابل توجهی می‌تواننـد سلول‌هایی که به عنوان سلول هدف در قلب از قبـل بـرای آن هـا تعریـف شـده اسـت را هـدف‌گیری نماینـد (۵). در مهندسی اگزوزوم می‌توان سبب شد اگزوزوم‌ها پپتیدها یـا لیگاندهای خاصـی را روی سـطح خـود نشـان دهنـد، کـه قابلیت هـدف‌گیری را ایجـاد می‌کنـد و در نتیجـه کـارایی

درمانی آن‌ها را بهبود ببخشد. چالش دیگری که در کاربرد اگزوزوم‌ها چه در پیش آگاهی و چه در درمان وجود دارد نیمه عمر ذاتی کوتاهی آن‌هاست، که منجر به مشکلاتی در انتقال موثر اگزوزوم‌ها به محل‌های آسیب دیده و همچنین حفظ حضور اگزوزوم‌ها در محل هدف می‌گردد (۸۱،۸۲). بررسی‌ها نشان داده شده است که ماکروفاژها اگزوزوم‌هایی را که وارد گردش خون می‌شوند را شناسایی و پاکسازی می‌کنند و همچنین عواملی مانند مسیر کمپلمان در حذف سریع اگزوزوم‌های تزریق شده بصورت وریدی نقش دارند (۸۳). به منظور غلبه بر این چالش مهم یک استراتژی جدید تعریف می شود که آن تغییر یا مهندسی اگزوزوم‌های تزریق شده برای جلوگیری از شناسایی توسط ماکروفاژها پس از تجویز وریدی (IV) است. همچنین با تزریق مستقیم اگزوزوم‌ها به اندام‌های انتهایی (اندام هدف) می‌توان بر محدودیت ایجاد شده توسط سیستم ایمنی غلبه کرد، اما مسیر بهینه تجویز اگزوزوم‌ها به تحقیقات بیشتری نیاز دارد (۸۴،۸۵). اخیرا یک روش خلاقانه دور زدن تشخیص اگزوزوم‌های تزریق شده توسط سیستم ایمنی و نیمه عمر کوتاه اگزوزوم‌ها طراحی و اجرا شده است. در این روش با جفت کردن اگزوزوم‌ها با نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس یک راه را فراهم می‌کنند تا امکان اعمال میدان مغناطیسی خارجی برای هدف قرار دادن سلول‌های گیرنده فراهم شود (۸۶). یکی دیگر از موضوعات پیش رو در کاربرد درمانی اگزوزوم‌ها فرآیند تجمع و رسوب اگزوزوم‌ها است. اگزوزوم‌ها پتانسیل زتا ضعیفی دارند که نشان می‌دهد به راحتی تجمع پیدا می‌کنند و ناپایدار هستند، این مشکل سبب می‌شود که در تحویل اگزوزوم‌ها و رسیدن آن‌ها به مکان‌های هدف اختلال ایجاد گردد (۸۷). تجمع در بدن همچنین می‌تواند منجر به پاسخ ایمنی سریع‌تر به اگزوزوم‌ها شود، علاوه بر این تجمع اگزوزوم‌ها هنگام تزریق داخل وریدی موجب ایجاد مسمومیت می‌شود. در یک بررسی مشخص شد موش‌هایی که با اگزوزوم بیش از حد درمان شده بودند در اثر تجمع اگزوزوم‌ها دچار آمبولی ریوی و خفگی شدند (۷۹). یکی دیگر از نکات بسیار مهم در استفاده از اگزوزوم‌ها ارتباط بین آن‌ها و انکوژن‌ها است. نکته‌ای که باید قبل از استفاده بالینی از اگزوزوم بررسی گردد. همانطور که قبلا اشاره شد اگزوزوم‌ها می‌توانند میکروRNAها را حمل کنند که برخی از این بیومولکول‌ها می‌توانند باعث ایجاد سرطان یا تکثیر سلول‌های سرطانی شوند. علاوه براین انکوپروتئین‌ها و انکوژن‌ها همچنین می‌توانند با تأثیر بر محتویات اگزوزوم و در نتیجه افزایش سیگنال‌دهی پاراکرینی، اثرات تومورزایی ایجاد کنند (۸۷).

یافته‌ها

عوامل متعددی از جمله استرس، آسیب سلولی، داروها و سموم، نقش بسزایی در تولید و ترشح اگزوزوم‌ها دارند. اگزوزوم‌ها که به عنوان میکروووزیکول‌های خارج سلولی، می‌توانند اطلاعات هویتی و بیوشیمیایی سلول را در محیط خارج از سلول منتقل کنند. این ذرات به طور طبیعی در تمام مایعات بدن مثل خون، ادرار و مایع مغزی-نخاعی یافت می‌شوند و به دلیل قابلیت بالای آن‌ها در انتقال مولکول‌های زیستی، بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. به همین دلیل، اگزوزوم‌ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی برای استراتژی‌های تشخیصی و پیش‌آگهی بیماری‌ها عمل کنند. بر اساس ترکیبات خاص موجود در اگزوزوم‌ها، این میکروووزیکول‌ها دارای پتانسیل درمانی هستند و به عنوان ناقل‌های زیستی برای ارائه داروها به شیوه هدفمند به قلب عمل می‌کنند.

بحث و نتیجه‌گیری

از زمان شناسایی اگزوزوم‌ها تا به امروز افق‌های امیدوارکننده برای ورود یک شناساگر زیستی جدید به منظور تشخیص زود هنگام بیماری‌ها بوجود آمده است. تحقیقات در مورد بیولوژی، عملکرد پاتوفیزیولوژیک و

کاربرد بالینی بالقوه اگزوزوم‌ها در سال‌های گذشته به طور تصاعدی افزایش یافته است و پژوهشگران اگزوزوم‌ها را به عنوان منابعی از نشانگر زیستی بالقوه برای چندین فرآیند پاتولوژیک در نظر گرفته اند. با توجه به این موضوع که اگزوزوم‌ها در بیشتر مایعات بدن پایدار هستند و از مولکول‌های زیستی در برابر تخریب محافظت می‌کنند، لذا جداسازی اگزوزوم‌ها می‌تواند جهت پیش آگاهی و تشخیص به موقع بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی مورد استفاده قرار گیرند. به طور کلی با توجه به این موضوع که اگزوزوم‌ها از سلول‌های والد خود نشات می گیرند و شامل طیف گسترده ای از بیومولکول‌های مختلف از جمله پروتئین‌ها، RNA پیام‌رسان (mRNA)، میکروRNAها، RNA طولانی غیرکدکننده (LncRNA)، RNAهای حلقوی (CircRNAs)، لیپیدها، متابولیت‌ها و حتی قطعات DNA هستند می‌توان از محتویات اگزوزوم‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی استفاده نمود. یکی از این بیومولکول RNAهای حلقوی هستند که برخلاف سایر RNAها انتهای آزاد ندارند و در مقایسه با رونوشت‌های خطی از ساختار پایدارتری برخوردار می‌باشند. این ویژگی‌های منحصربه فرد باعث شده است که RNAهای حلقوی تبدیل به کاندیدای ایده‌آل جهت استفاده به عنوان نشانگرهای زیستی در بیماری‌های قلبی و عروقی نظیر ایسکمی قلبی، فشار خون شریانی، بیماری عروق کرونر، نارسایی و آریتمی قلبی گردند (۲۳). از سوی دیگر RNA طولانی غیرکدکننده یکی دیگر از بیومولکول‌های مهم موجود در اگزوزوم‌ها محسوب می شوند. تعداد فزاینده ای از تحقیقات نشان می دهد که این RNAها نقش مهمی در اکثر مسیرهای پاتوفیزیولوژیکی دارند. بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد که تغییرات در بیان RNA طولانی غیرکدکننده با بیماری‌های مهم از جمله بیماری‌های قلب و عروق، بیماری‌های کبدی و انواع سرطان‌ها در انسان ارتباط ویژه‌ای دارد (۹۰-۸۸). بنابراین می‌توان از این دو RNA در کنار میکروRNAها به عنوان ابزارهای قدرتمند تشخیصی و پیش آگاهی در بیماری‌های قلبی عروقی بهره برد.

از سوی دیگر استفاده از اگزوزوم‌ها برای تحویل دقیق داروها و درمان دقیق نه تنها در CVD بلکه در طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها مورد توجه محققین قرار گرفته است. مطالعات متعدد تأثیر مثبت اگزوزوم‌ها را در بهبود عملکرد قلب پس از انفارکتوس میوکارد و آسیب ایسکمیک علاوه بر نقش گسترده‌تر اگزوزوم‌ها در پزشکی بازساختی نشان داده است. با این حال، درمان‌های اگزوزومی هنوز به واقعیت بالینی روزمره در مراکز درمانی در سرتاسر جهان تبدیل نشده اند. همانطور که در این بررسی اشاره گردید استفاده از این تکنولوژی جدید چه در عرصه تشخیص و چه در زمینه درمان هنوز با چالش های فراوانی روبرو است؛ اما این موضوع به معنای توقف تحقیقات در زمینه اگزوزوم‌ها نیست و دانش ما هر روز در حال پیشرفت مداوم است. با بررسی سایت ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/) مشخص می شود کاربردهای اصلی مد نظر پژوهشگران در سرتاسر جهان برای اگزوزوم‌ها استفاده از آن ها به ترتیب به عنوان نشانگرهای زیستی، اگزوزوم درمانی، طراحی سیستم‌های دارورسانی هدفمند و واکسن‌های سرطان است (۹۱). امروزه آزمایش‌های بالینی به منظور استفاده از اگزوزوم‌ها برای ارائه عوامل درمانی در حال انجام است برای مثال، چندین کارآزمایی بالینی ثبت‌شده وجود دارد (۹۲). در یک کارآزمایی بالینی، هدف محققین کپسوله کردن کورکومین (Curcumin) در اگزوزوم‌ها برای درمان سرطان کولون و بیماری روده تحریک‌پذیر است. علاوه براین، سه کارآزمایی بالینی با هدف اصلاح سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به منظور افزایش تولید اگزوزوم‌ها صورت پذیرفته است(۹۳). اما هنوز هیچ یک از

این کارآزمایی ها به طور کامل تمامی مراحل را پشت سر نگذاشته است و نتایج دقیقی از آن‌ها در دسترس نیست.

با وجود پتانسیل امیدوارکننده اگزوزوم‌ها به عنوان ابزار تشخیصی و درمانی در CVD، چالش ترجمه بالینی آن‌ها با محدودیت‌های فنی روبرو است. جداسازی استاندارد اگزوزوم‌ها بدون آلودگی جهت آنالیز مولکولی ضروری است و امکان سنجی کاربرد آن‌ها در درمان‌های بالینی روزانه هنوز نیازمند تحقیقات گسترده جهت تضمین و تایید نهایی دارد. نشانگرهای زیستی اگزوزومی هنوز در مراحل اولیه کشف هستند، اما امید این است که در آینده نزدیک، آن‌ها به یک نشانگر تشخیصی قدرتمند برای تعیین پیشرفت بیماری قلبی عروقی در مراحل اولیه باشند، همچنین کاربرد درمانی اگزوزوم‌ها در تحقیقات بالینی هنوز به مراحل نهایی خود نرسیده است و احتمالا در آینده نزدیک شاهد حضور این ابزار قدرتمند درمانی در دستان پزشکان متخصص قلب و عروق خواهیم بود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین‌وسیله از کلیه همکاران محترم پژوهشکده قلب و عروق شهید رجایی تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آورند.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله حاضر هیچ گونه تضاد منافعی را اعلام نمی‌نمایند.

حمایت مالی

نویسندگان در پژوهش حاضر از هیچ حمایت مالی استفاده نکرده‌اند.

مشارکت نویسندگان

طراحی مطالعه و ایده اولیه: محسن قیاسی، عبدالرضا دیانی، گردآوری داده‌ها: محسن قیاسی، عبدالرضا دیانی. نگارش دستنویس اولیه: محسن قیاسی، عبدالرضا دیانی، تائید نسخه نهایی مقاله: محسن قیاسی.

ملاحظات اخلاقی

با توجه به اینکه این پژوهش یک مقاله مروری است، ملاحظات اخلاقی موضوعیت ندارد.

References

1. Gao H, Zhang L, Wang Z, Yan K, Zhao L, Xiao W. Research progress on transorgan regulation of the cardiovascular and motor system through cardiogenic exosomes. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(10):5765.
2. Ghiasi M. Investigating the NF-κB signaling pathway in heart failure: Exploring potential therapeutic approaches. Heliyon. 2024;10.(23).
3. Pang J-L, Shao H, Xu X-G, Lin Z-W, Chen X-Y, Chen J-Y, et al. Targeted drug delivery of engineered mesenchymal stem/stromal-cell-derived exosomes in cardiovascular disease: recent trends and future perspectives. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2024;12:1363742.
4. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The heart of the world. Global heart. 2024;19(1.(
5. Bellin G, Gardin C, Ferroni L, Chachques JC, Rogante M, Mitrečić D, et al. Exosome in cardiovascular diseases: a complex world full of hope. Cells. 2019;8(2):166.
6. Aghabozorgi AS, Ahangari N, Eftekhaari TE, Torbati PN, Bahiraee A, Ebrahimi R, et al. Circulating exosomal miRNAs in cardiovascular disease pathogenesis: New emerging hopes. Journal of cellular physiology. 2019;234(12):21796-809.
7. Gartz M, Strande JL. Examining the paracrine effects of exosomes in cardiovascular disease and repair .Journal of the American Heart Association. 2018;7(11):e007954.
8. El Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. Nature reviews Drug discovery. 2013;12(5):347-57.
9. Kumar MA, Baba SK, Sadida HQ, Marzooqi SA, Jerobin J, Altemani FH, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases. Signal transduction and targeted therapy. 2024;9(1):27.
10. Urabe F, Kosaka N, Ito K, Kimura T, Egawa S, Ochiya T. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2019.
11. Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, Volarevic V. Therapeutic use of mesenchymal stem cell-derived exosomes: from basic science to clinics. Pharmaceutics. 2020;12(5):474.
12. Lu J, Wu J, Tian J, Wang S. Role of T cell-derived exosomes in immunoregulation. Immunologic research. 2018;66:313-22.
13. Liu H, Deng S, Han L, Ren Y, Gu J, He L, et al. Mesenchymal stem cells, exosomes and exosome-mimics as smart drug carriers for targeted cancer therapy. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2022;209:112163.
14. Cosme J, Liu PP, Gramolini AO. The cardiovascular exosome: current perspectives and potential. Proteomics. 2013;13(10-11):1654-9.

15. Dayani A, Ghiasi M. New Methods in Cardiac Regenerative Medicine: The Use of Induced Pluripotent Stem Cells, Exosomes, and Cardiac Patch Technology. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2024;34(236):158-76.
16. Deng S, Ge Z, Song Y, Wang H ,Liu X, Zhang D. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cardiac damage after myocardial infarction by activating S1P/SK1/S1PR1 signaling and promoting macrophage M2 polarization. The international journal of biochemistry & cell biology. 2019;114:105564.
17. Ghiasi M, Hashemi M, Salimi A, Jadidi K, Tavallaie M, Aghamollaei H. Combination of natural scaffolds and conditional medium to induce the differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells into keratocyte-like cells and its safety evaluation in the animal cornea. Tissue and Cell. 2023;82:102117.
18. Sharma V, Mukhopadhyay CD. Exosome as drug delivery system: Current advancements. Extracellular Vesicle. 2024;3:100032.
19. Pan B-T, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. Cell. 1983;33(3):967-78.
20. Johnstone RM, Adam M, Hammond J, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). Journal of Biological Chemistry. 1987;262(19):9412-20.
21. H. Rashed M, Bayraktar E, K. Helal G, Abd-Ellah MF, Amero P, Chavez-Reyes A, Rodriguez-Aguayo C. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets. International journal of molecular sciences. 2017;18(3):538.
22. Konečná B, Tóthová Ľ, Repiská G. Exosomes-associated dna-new marker in pregnancy complications? International journal of molecular sciences. 2019;20(12):2890.
23. Ghiasi M, Kheirandish Zarandi P, Dayani A. Circular RNAs: New and Exciting Biomarkers in the Prognosis of Cardiovascular Disease. Studies in Medical Sciences. 2024;35(7):586-603.
24. Lin Q, He P, Tao J, Peng J. Role of Exosomes in Cardiovascular Diseases. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2024;25(6):222.
25. Dilsiz N. A comprehensive review on recent advances in exosome isolation and characterization: Toward clinical applications. Translational Oncology. 2024;50:102121.
26. Chen J, Li P, Zhang T, Xu Z, Huang X, Wang R, Du L. Review on strategies and technologies for exosome isolation and purification. Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2022;9:811971.
27. Nguyen H-Q, Lee D, Kim Y, Paek M, Kim M, Jang K-S, et al. Platelet factor 4 as a novel exosome marker in MALDI-MS analysis of exosomes from human serum. Analytical chemistry. 2019.
28. Shirejini SZ, Inci F. The Yin and Yang of exosome isolation methods: conventional

practice, microfluidics, and commercial kits. Biotechnology Advances. 2022;54:107814.
29. Kurian TK, Banik S, Gopal D, Chakrabarti S, Mazumder N. Elucidating methods for isolation and quantification of exosomes: a review. Molecular biotechnology. 2021;63:249-66.
30. Oh DK, Hyun CK, Kim JH, Park YH. Production of penicillin in a fluidized-bed bioreactor: control of cell growth and penicillin production by phosphate limitation. Biotechnology and bioengineering. 1988;32(4):569-73.
31. Le M-CN, Fan ZH. Exosome isolation using nanostructures and microfluidic devices. Biomedical Materials. 2021; 022005:(2)16.
32. Böing AN, Van Der Pol E, Grootemaat AE, Coumans FA, Sturk A, Nieuwland R. Single-step isolation of extracellular vesicles by size-exclusion chromatography. Journal of extracellular vesicles. 2014;3(1):23430.
33. Benedikter BJ, Bouwman FG ,Vajen T, Heinzmann AC, Grauls G, Mariman EC, et al. Ultrafiltration combined with size exclusion chromatography efficiently isolates extracellular vesicles from cell culture media for compositional and functional studies. Scientific reports. 2017;7(1):1-5297.
34. Meng X, Yang J, Dong M, Zhang K, Tu E, Gao Q, et al. Regulatory T cells in cardiovascular diseases. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(3):167-79.
35. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. Heart. 2006;92(7):93-987.
36. Xie Y, Zhang H, Huang T. Quantitative proteomics reveal three potential biomarkers for risk assessment of acute myocardial infarction. Bioengineered. 2022;13(3):4939-50.
37. Zhong D, Wang Z, Ye Z, Wang Y, Cai X. Cancer-derived exosomes as novel biomarkers in metastatic gastrointestinal cancer. Molecular Cancer. 2024;23(1):67.
38. Ihlamur M, Kelleci K, Zengin Y, Allahverdiyev MA, Abamor ET. Applications of Exosome Vesicles in Different Cancer Types as Biomarkers. Current Molecular Medicine. 2. 97-281:(3)24;024.
39. Kandimalla R, Saeed M, Tyagi N, Gupta RC, Aqil F. Exosome-based approaches in the management of Alzheimer’s disease. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2023;144:104974.
40. Kim KY, Shin KY, Chang K-A. Potential Exosome Biomarkers for Parkinson’s Disease Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(10):5307.
41. Wernly B, Mirna M, Rezar R, Prodinger C, Jung C, Podesser BK, et al. Regenerative cardiovascular therapies: stem cells and beyond. International journal of molecular sciences. 2019;20(6):1420.
42. Ma D, Guan B, Song L, Liu Q, Fan Y, Zhao L, et al. A bibliometric analysis of exosomes in cardiovascular diseases from

2001 to 2021. Frontiers in cardiovascular medicine. 208:734514;021.
43. Weber B, Franz N, Marzi I, Henrich D, Leppik L. Extracellular vesicles as mediators and markers of acute organ injury: current concepts. European journal of trauma and emergency surgery. 2022;48(3):1525-44.
44. Zarà M, Amadio P, Campodonico J, Sandrini L, Barbieri SS. Exosomes in cardiovascular diseases. Diagnostics. 2020;10(11):943.
45. Tian J, An X, Niu L. Role of microRNAs in cardiac development and disease. Experimental and therapeutic medicine. 2017;13(1):3-8.
46. Sanoudou D, Tousoulis D, Cokkinos DV. The role of microRNAs in cardiovascular disease. Introduction to Translational Cardiovascular Research. 2015:143-65.
47. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA, Torre-Amione G, Diwan A, Eschenbacher WH, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. Circulation. 2009;119(9):1263-71.
48. Matsumoto S, Sakata Y, Suna S, Nakatani D, Usami M, Hara M, et al. Circulating p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction. Circulation research. 2013;113(3):322-6.
49. Goren Y, Kushnir M, Zafrir B, Tabak S, Lewis BS, Amir O. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. European journal of heart failure. 2012;14(2):147-54.
50. Cheow ESH, Cheng WC, Lee CN, De Kleijn D, Sorokin V, Sze SK. Plasma-derived extracellular vesicles contain predictive biomarkers and potential therapeutic targets for myocardial ischemic (MI) injury .Molecular & Cellular Proteomics. 2016;15(8):2628-40.
51. Zhao X, Jia Y, Chen H, Yao H, Guo W. Plasma-derived exosomal miR-183 associates with protein kinase activity and may serve as a novel predictive biomarker of myocardial ischemic injury. Experimental and therapeutic medicine. 2019;18(1):179-87.
52. Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2011;4(4):446-54.
53. Chen Y, Song Y, Huang J, Qu M, Zhang Y, Geng J, et al. Increased circulating exosomal miRNA-223 is associated with acute ischemic stroke. Frontiers in neurology. 2017;8:57.
54. Ji Q, Ji Y, Peng J, Zhou X, Chen X, Zhao H, et al. Increased brain-specific MiR-9 and MiR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients. PloS one. 2016;11(9):e0163645.
55. Li D-B, Liu J-L, Wang W, Li R-Y, Yu D-J, Lan X-Y, et al. Plasma exosomal miR-422a and miR-125b-2-3p serve as

biomarkers for ischemic stroke. Current neurovascular research. 2017;14(4):330-7.
56. Zhou J, Chen L, Chen B, Huang S, Zeng C, Wu H, et al. Increased serum exosomal miR-134 expression in the acute ischemic stroke patients. BMC neurology. 2018;18:1-9.
57. Wang Z, Zhang J, Zhang S, Yan S, Wang Z, Wang C, Zhang X. MiR-30e and miR-92a are related to atherosclerosis by targeting ABCA1. Molecular medicine reports. 2019;19(4):3298-304.
58. Deddens JC, Vrijsen KR, Colijn JM, Oerlemans MI, Metz CH, van der Vlist EJ, et al. Circulating extracellular vesicles contain miRNAs and are released as early biomarkers for cardiac injury. Journal of cardiovascular translational research. 2016;9:291-301.
59. Sorrentino TA, Duong P, Bouchareychas L, Chen M, Chung A, Schaller MS, et al. Circulating exosomes from patients with peripheral artery disease influence vascular cell migration and contain distinct microRNA cargo. JVS-vascular science. 2020;1:28-41.
60. Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, Krofta L. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs. International journal of molecular sciences. 2019;20(12):2972.
61. J O'Loughlin A, A Woffindale C, JA Wood M. Exosomes and the emerging field of exosome-based gene therapy. Current gene therapy. 2012;12(4):262-74.
62. Aghamollaei H, Hashemian H, Safabakhsh H, Halabian R, Baghersad M, Jadidi K. Safety of grafting acellular human corneal lenticule seeded with Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells in an experimental animal model. Experimental Eye Research. 2021;205:108451.
63. Masoumi N, Ghollasi M, Halabian R, Eftekhari E, Ghiasi M. Carbachol, along with calcium, indicates new strategy in neural differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. Regenerative Therapy. 2023;23:60-6.
64. Hemati S, Hatamian-Zarmi A, Halabian R, Ghiasi M, Salimi A. Schizophyllan promotes osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. Molecular Biology Reports. 2023;50(12):10037-45.
65. Cunningham JJ, Ulbright TM, Pera MF, Looijenga LH. Lessons from human teratomas to guide development of safe stem cell therapies. Nature biotechnology. 2012;30(9):849-5.۷
66. He C, Zheng S, Luo Y, Wang B. Exosome theranostics: biology and translational medicine. Theranostics. 2018;8(1):237.
67. Yang T, Martin P, Fogarty B, Brown A, Schurman K, Phipps R, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio rerio. Pharmaceutical research. 2015;32:2003-14.
68. Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery

vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2016;6(4):287-96.
69. Yaghoubi Y, Movassaghpour A, Zamani M, Talebi M, Mehdizadeh A, Yousefi M. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment. Life sciences. 2019;233:116733.
70. Aguilar S, García-Olloqui P, Amigo-Morán L, Torán JL, López JA, Albericio G, et al. Cardiac Progenitor Cell Exosomal miR-935 Protects against Oxidative Stress. Cells. 2023;12(18):2300.
71. Liang Y, Duan L, Lu J, Xia J. Engineering exosomes for targeted drug delivery. Theranostics. 2021;11(7):3183.
72. Kimiz-Gebologlu I, Oncel SS. Exosomes: Large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake. Journal of Controlled Release. 2022;347:533-43.
73. Gallet R, Dawkins J, Valle J, Simsolo E, De Couto G, Middleton R, et al. Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodelling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. European heart journal. 2017;38(3):201-11.
74. Bian S, Zhang L, Duan L, Wang X, Min Y, Yu H. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. Journal of molecular medicine. 2014;92:387-97.
75. Wang Y, Zhang L, Li Y, Chen L, Wang X, Guo W, et al. Exosomes/microvesicles from induced pluripotent stem cells deliver cardioprotective miRNAs and prevent cardiomyocyte apoptosis in the ischemic myocardium. International journal of cardiology. 2015;192:61-9.
76. Zhao Y, Sun X, Cao W, Ma J, Sun L, Qian H, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieve acute myocardial ischemic injury. Stem cells international. 2015;2015(1):761643.
77. Wang X, Gu H, Huang W, Peng J, Li Y, Yang L, et al. Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice. Diabetes. 2016;65(10):3111-28.
78. Garcia NA, Ontoria-Oviedo I, González-King H, Diez-Juan A, Sepúlveda P. Glucose starvation in cardiomyocytes enhances exosome secretion and promotes angiogenesis in endothelial cells. PloS one. 2015;10(9):e0138849.
79. Smyth T, Kullberg M, Malik N, Smith-Jones P, Graner MW, Anchordoquy TJ. Biodistribution and delivery efficiency of unmodified tumor-derived exosomes. Journal of Controlled Release. 2015;199:145-55.
80. Kooijmans SA, Vader P, van Dommelen SM, van Solinge WW, Schiffelers RM. Exosome mimetics: a novel class of drug

delivery systems. International journal of nanomedicine. 2012:1525-41.
81. Rank A ,Nieuwland R, Crispin A, Grützner S, Iberer M, Toth B, et al. Clearance of platelet microparticles in vivo. Platelets. 2011;22(2):111-6.
82. Lai CP, Mardini O, Ericsson M, Prabhakar S, Maguire CA, Chen JW, et al. Dynamic biodistribution of extracellular vesicles in vivo using a multimodal imaging reporter. ACS nano. 2014;8(1):483-94.
83. Imai T, Takahashi Y, Nishikawa M, Kato K, Morishita M, Yamashita T, et al. Macrophage-dependent clearance of systemically administered B16BL6-derived exosomes from the blood circulation in mice. Journal of extracellular vesicles. 2015;4(1):26238.
84. Loibl M, Wuertz-Kozak K, Vadala G, Lang S, Fairbank J, Urban JP. Controversies in regenerative medicine: Should intervertebral disc degeneration be treated with mesenchymal stem cells? JOR spine. 2019;2(1):e1043.
85. Forsberg MH, Kink JA, Hematti P, Capitini CM. Mesenchymal stromal cells and exosomes: progress and challenges. Frontiers in cell and developmental biology. 2020;8:551810.
86. Zhuang M, Chen X, Du D, Shi J, Deng M, Long Q, et al. SPION decorated exosome delivery of TNF-α to cancer cell membranes through magnetism. Nanoscale. 2020;12(1):173-88.
87. Tzng E, Bayardo N, Yang PC. Current challenges surrounding exosome treatments. Extracellular Vesicle. 2023;2:100023.
88. Zarandi PK, Ghiasi M, Heiat M. The role and function of lncRNA in ageing-associated liver diseases. RNA biology. 2025;22(1):1-8.
89. Fang Y, Xu Y, Wang R, Hu L, Guo D, Xue F, et al. Recent advances on the roles of LncRNAs in cardiovascular disease . Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2020;24(21):12246-57.
90. Hara T, Meng S, Arao Y, Saito Y, Inoue K, Rennie S, et al. Recent advances in noncoding RNA modifications of gastrointestinal cancer. Cancer Science. 2025;116(1):8-20.
91. Rezaie J, Feghhi M, Etemadi T. A review on exosomes application in clinical trials: perspective, questions, and challenges. Cell Communication and Signaling. 2022;20(1):145.
92. Lee BC, Kang I, Yu KR. Therapeutic features and updated clinical trials of mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes. Journal of clinical medicine. 2021 Feb 11;10(4):711.
93. Miller D, Dunn K. Study investigating the ability of plant exosomes to deliver curcumin to normal and colon cancer tissue. Clinical. Trials. gov [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine. Available from: https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT01294072. ClinicalTrials. gov Identifier: NCT01294072. 2011.

Exosomes: A Novel Tool in the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases

***Ghiasi M*[1*], *Dayani Ar*[2]**

1. Ph.D. in Cellular and Molecular Biology, Cardiovascular Research Center, Rajaie Cardiovascular Institute, Tehran, Iran, m_ghiasi@rhc.ac.ir

2. Assistant Professor, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: *2024/8/6* Accepted: *2024/12/25*

Abstract

Background: Cardiovascular diseases (CVD) are considered the leading cause of mortality worldwide. According to World Health Organization statistics in 2022, these diseases resulted in the deaths of nearly 19.8 million people globally. The early diagnosis and timely treatment are among the main challenges in managing these diseases. Generally, since some of the currently used biomarkers lack specificity; therefore, a stronger need for more specific markers in this area is felt. Exosomes, as one of the extracellular vesicles, are produced in almost all eukaryotic cells. These microvesicles are covered with a bilayer phospholipid membrane and carry proteins, nucleic acids, lipids, etc.

Materials and Methods: The current narrative review research included studies available in the international databases of PubMed, Scopus, and Web of Science.

Results: Various factors, including stress, cellular damage, medications, and toxins can influence the production and secretion of exosomes. Exosomes play a crucial role in intercellular communications and can serve as biological markers for diagnostic and prognostic strategies. Additionally, exosomes have therapeutic potential and act as biological carriers for targeted drug delivery to the heart.

Conclusion: Based on the findings obtained, the use of the exosomes in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases could aid in the better management of these conditions; however, its application may be clinically challenging. Moreover, the present study explores the potential of using exosomes as a novel tool in the medical field.

Keywords: Biomarker, Cardiovascular diseases, Exosomes, Targeted therapy.

Citation: Ghiasi M, Dayani Ar. Exosomes: A Novel Tool in the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases. Yafte. 2025; 27(1):86-104.