



Glioblastoma Gelişimi, Tanı ve Tedavisinde Eksozomların Rolü

The Role of Exosomes in Glioblastoma Development, Diagnosis, and Treatment

Varol GÜLER^{1,2}, Sacide PEHLİVAN²

VG: 0000-0002-8726-330X SP: 0000-0003-1272-5845

¹ İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Glioblastoma multiforme (GBM) yetişkinlerde görülen en agresif ve tedaviye dirençli primer beyin tümörlerinden biridir. Son yıllarda, hücreler arası iletişimde rol oynayan küçük hücre dışı veziküller olan eksozomlar, kanser ilerlemesi ve tedavi direncindeki rolleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Glioblastoma kaynaklı eksozomlar, tümör hücreleri, stromal hücreler ve bağışıklık hücreleri arasında çift yönlü sinyalleşmeyi kolaylaştırarak, tümör mikroçevresinde hücreler arası iletişimin kilit araçları olarak ortaya çıkmaktadır. Bu eksozomlar, tümör biyolojisinin çeşitli yönlerini kolektif bir şekilde modüle eden proteinler, nükleik asitler ve lipidler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif molekül kargoları taşır. Bu moleküllerin eksozom yolu ile transferi hedef hücrede proliferasyonunu, invazyonunu, anjiyogenezi, immün baskılanmayı ve tedavi direncini teşvik eder. Bununla birlikte, glioblastomadan elde edilen eksozomlar, tanısız ve prognostik öneme sahip zengin bir biyomolekül repertuarı barındırır. Ayrıca, eksozomlar glioblastoma tedavisi için umut verici terapötik yollar da sunmaktadır. Küçük moleküllü ilaçlar, nükleik asitler ve immünomodülatör moleküller de dahil olmak üzere terapötik kargoları tümör hücrelerine hedefli olarak iletmek üzere tasarlanabilirler. Sonuç olarak, eksozomların glioblastom ilerlemesi, teşhisi ve tedavisindeki rollerinin anlaşılması, kişiselleştirilmiş tıp için yeni terapötik stratejiler ve biyobelirteçler hakkında bir bilgi birikimi sağlar ve nihayetinde bu zorlu hastalıkta hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlar. Bu derleme, glioblastoma ve eksozomlar arasındaki çok yönlü etkileşimin tümör ilerlemesi, tanı ve terapötik stratejilere katkılarını ışık tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, eksozom, glioma, ilaç direnci

Abstract

Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most aggressive and treatment-resistant primary brain tumors observed in adults. In recent years, exosomes, which are small extracellular vesicles involved in intercellular communication, have garnered significant interest due to their roles in cancer progression and treatment resistance. Exosomes derived from glioblastoma facilitate bidirectional signaling between tumor cells, stromal cells, and immune cells, emerging as key mediators of intercellular communication within the tumor microenvironment. These exosomes carry a variety of bioactive molecular cargos, including proteins, nucleic acids, and lipids, which collectively modulate various aspects of tumor biology. The transfer of these molecules via exosomes promotes proliferation, invasion, angiogenesis, immune suppression, and treatment resistance in the target cells. Besides, exosomes obtained from glioblastoma harbor a rich repertoire of biomolecules with diagnostic and prognostic significance. Moreover, exosomes offer promising therapeutic avenues for glioblastoma treatment. They can be engineered to deliver therapeutic cargos, including small molecule drugs, nucleic acids, and immunomodulatory molecules, specifically to tumor cells. Thus, understanding the roles of exosomes in glioblastoma progression, diagnosis, and treatment provides a wealth of knowledge on new therapeutic strategies and biomarkers for personalized medicine, ultimately aiming to improve patient outcomes in this challenging disease. This study explores the multifaceted interaction between glioblastoma and exosomes by shedding light on their contributions to tumor progression, diagnosis, and therapeutic strategies.

Keywords: Glioblastoma, exosome, glioma, drug resistance.



1. Giriş

Glioblastoma multiforme (GBM) olarak da bilinen glioblastoma, yetişkinlerde glial hücrelerden kaynaklanan en agresif ve malign primer beyin tümörüdür. Belirgin özellikleri arasında hızlı büyüme, çevre beyin dokusuna invaziv davranış, genetik ve moleküler heterojenite, kemoterapi ve radyasyon gibi geleneksel tedavilere direnç yer almaktadır. Glioblastoma, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yüksek derecede kötü huylu doğasını yansıtan Sınıf IV tümör olarak sınıflandırılmıştır (1). Tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık %15'ini ve tüm gliomların yaklaşık %50'sini oluşturur (2). Yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, nöbetler ve bilişsel eksiklikler yer alır ve tanı tipik olarak görüntüleme çalışmaları ve biyopsiyi içerir. Cerrahi rezeksiyon ve adjuvan tedavisine rağmen, glioblastomun prognozu kötüdür ve medyan sağkalım birkaç yıl ile sınırlıdır (3). Glioblastomun ilerlemesine ve tedavi direncine yol açan moleküler mekanizmaların anlaşılması, bu zorlu hastalık karşısında daha etkili tedaviler geliştirmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için çok önemlidir.

Eksozomlar, hücreler tarafından hücre dışı ortama salınan, boyutları 40 ila 160 nanometre arasında değişen küçük hücre dışı veziküllerdir. Bu veziküller hücreden hücreye iletişimde görev almakla birlikte çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rol oynar (4). Eksozomlar hücrelerin endozomal bölmesinden türetilir ve multiveziküler cisimlerin (MVB'ler) plazma membranı ile füzyonu yoluyla hücre dışı boşluğa salınır. Proteinler, lipidler, nükleik asitler (mRNA, mikroRNA ve diğer kodlamayan RNA'lar dahil) ve köken hücrelerinin moleküler bileşimini yansıtan diğer biyoaktif moleküllerden oluşan bir kargo içerirler (5). Eksozomlar serbest bırakıldıktan sonra alıcı hücreler tarafından alınabilir ve eksozom içeriğindeki moleküller alıcı hücrenin işlevleri ve sinyal yollarını modüle edebilir. Eksozomların biyomolekülleri hücreler arasında transfer etme yeteneği, hücreler arası iletişim, bağışıklık düzenlemesi, doku homeostazi ve hastalık patogenezindeki rollerine olan ilginin artmasına yol açmıştır (4).

Eksozomların biyolojisini ve işlevsel önemini anlamının kanser biyolojisi, sinirbilim, immünoloji ve rejeneratif tıp dahil olmak üzere çeşitli alanlar için önemli etkileri olacaktır. Bu derlemede, glioblastoma ve eksozomlar arasındaki etkileşimi inceleyerek, tümör gelişimi, tanı, prognoz ve tedavi stratejilerinde katkılarına ışık tutmak amaçlanmıştır.

2. Eksozom Biyogenezi

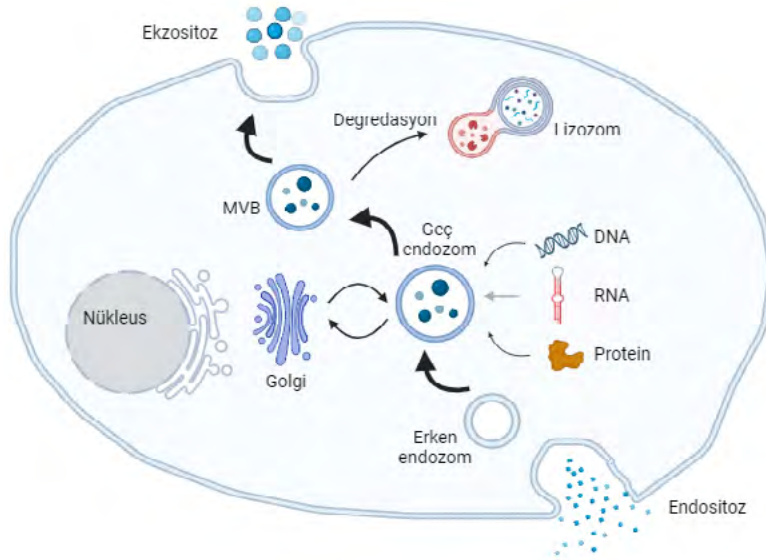
Hücre içinde hassas bir şekilde düzenlenmiş bir süreç olan eksozom biyogenezi, hücreler arası iletişimde ve hücrel eksozomun yayılmasında kritik bir rol oynar. Plazma membranının invajinasyonu ile başlatılan eksozom oluşumu, MVB olarak da bilinen geç endozomların öncüsü olarak hizmet eden erken endozomların oluşumu ile başlar. Oluşan geç endozomlar, membranlarının içe doğru tomurcuklanarak intralüminal vezikül (ILV) adı verilen endozom içi keseciklerin oluşumu ile bir dönüşüm geçirirler (4,5).

Kargonun ILV'lere ayrılması, eksozom biyogenezinde önemli bir adımı temsil eder ve moleküler mekanizmaların kompleks bir şekilde etkileşimi ile düzenlenir. Bu sürecin merkezinde, ESCRT-0, ESCRT-I, ESCRT-II ve ESCRT-III protein komplekslerinden oluşan ve kargonun ILV'lerde tanınmasını ve ayrıştırılmasını kolaylaştıran, taşıma için gerekli endozomal sıralama kompleksleri (ESCRT) mekanizması yer alır (5). Ek olarak, seramid aracılı ayırma ve tetraspanin bağımlı yollar gibi ESCRT'den bağımsız mekanizmalar, kargo seçimine ve paketlenmesine katkıda bulunarak eksozomlar içinde kapsüllenmiş çeşitli biyomolekül repertuarını sağlar (6).

Kargoyla yüklendikten sonra MVB'ler, lizozomlar içindeki parçalanma veya eksozomlar olarak salgılanma arasında önemli bir kararla karşı karşıya kalır. Yolağın belirlenmesi, hücre içi sinyalleşme basamakları, Rab GTPazlar ve MVB zarının lipid bileşimi dâhil olmak üzere sayısız düzenleyici faktör tarafından yönetilir. Eksozom salınımına yönlendirildiğinde, MVB'ler hücre zarı ile birleşerek kargo yüklü ILV'lerini hücre dışı ortama atar (5) (Şekil 1).

3. Glioblastoma Gelişiminde Eksozomların Rolü

Eksozomlar, tümör hücreleri, stromal hücreler ve bağışıklık hücreleri arasında çift yönlü sinyalleşmeyi kolaylaştırarak glioblastoma mikroçevresinde hücreler arası iletişimde önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur. Glioblastoma kaynaklı eksozomlar, proteinler, nükleik asitler ve lipidler de dahil olmak üzere sayısız biyoaktif molekülle zenginleştirilmiştir ve bunlar toplu olarak tümör büyümesine, invazyona, anjiyogeneze, immün kaçışa ve tedavi direncine katkıda bulunmaktadır (7). Bu eksozomal kargolar alıcı hücrelerdeki çeşitli hücrel süreçleri modüle edebilir ve böylece glioblastomaların agresif davranışını şekillendirebilir.



Şekil 1 Ekzozom biyogenezinin şematik gösterimi. Kargolar, endositoz yoluyla erken endozomlara ayrılır. Erken endozomlar, multiveziküler geç endozomların (MVB) oluşumuna yol açan endozomal olgunlaşma yoluna girer. Son olarak, MVB'ler plazma zarı ile birleşerek ekzozomların salınmasını sağlar.

3.1. Tümör Hücre Proliferasyonu ve İnvazyonu:

Glioblastoma hücrelerinden elde edilen ekzozomlar, tümör hücre çoğalmasını ve invazyonunu destekleyen onkojenik proteinler, büyüme faktörleri ve sinyal molekülleri taşır. Örneğin, glioblastomun ayırt edici özelliklerinden biri olan epidermal büyüme faktörü reseptörü varyant III (EGFRvIII), glioblastoma kaynaklı ekzozomlarda zenginleşir ve hücre çoğalması ve göçü ile ilişkili aşağı akış sinyallerini aktive edebilir. Buna ek olarak glioblastoma kökenli ekzozomlar hedef hücredeki EGFR yolağı aktivasyonunu taşıdığı miRNA'lar aracılığı ile aktive ederek hücre çoğalmasını tetikleyebilir (8,9). Ekzozomların taşıdığı kargoda bulunan matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve diğer proteazlar, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini ve tümör hücre invazyonunu kolaylaştırarak glioblastoma ilerlemesini teşvik eder (10,11).

3.2. Anjiyogenez ve Tümör Vaskülatürünün Yeniden Şekillenmesi:

Glioblastoma'dan türetilen ekzozomlar, tümör büyümesini ve metastazı desteklemek için yeni kan damarlarının oluştuğu süreç olan anjiyogenezin desteklenmesinde çok önemli bir rol oynar. Ekzozomlar, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve anjiyopoitin-2

(Ang-2) gibi pro-anjiyogenik faktörleri endotel hücrelerine aktarabilir, böylece kan damarı oluşumunu ve tümör mikroçevresinde yeniden yapılanmayı uyarabilir (12).

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada, glioblastoma kaynaklı ekzozomlar içinde yeni bir VEGF izoformunun tanımlanmışlardır. VEGF-C olarak doğrulanan bu 120-kDa izoform, VEGF reseptörü 2'ye (VEGFR2) bağlanarak ve aşağı akış yollarını modüle ederek anjiyogenez uyarılmaktadır. Spesifik olarak, Hippo sinyal yolunu inhibe ederek endotel hücrelerinde tafazzin (TAZ) ekspresyonunun artmasına yol açan bu izoform endotel hücre canlılığını, göçünü ve tübülasyonunu artırarak tümör mikroçevresinde yeni kan damarlarının oluşumunu teşvik eder (13).

Hipoksik koşullar, tümör mikroçevresinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalar, hipoksik koşullarda glioblastomalardan salınan ekzozom içeriğinin anjiyogenez ve vaskülerizasyonu teşvik edici moleküllerle daha zengin olduğunu göstermiştir. Buna örnek çalışmalardan bir tanesinde glioblastoma hücrelerinin hipoksik koşullar altında özellikle miR-182-5p içeriği yüksek ekzozomlar ürettiği gözlemlenmiştir. Bu miRNA doğrudan Kruppel benzeri faktör 2 ve 4'ü hedef alarak VEGFR seviyelerinin yükselmesine ve tümör anjiyogenezinin kolaylaşmasına neden olur. Ayrıca,

eksozomla iletilen miR-182-5p, ZO-1, okludin ve klaudin-5 gibi sıkı bağlantı ile ilişkili proteinleri inhibe ederek vasküler geçirgenliği artırır ve tümör trans endotelial göçünü kolaylaştırır (14). Buna ek olarak U251 hücrelerinde yapılan bir çalışmada eksozomların hedef hücrelerce alınmasını sağlayan hücreler arası bağlantı proteini olan konneksin-43'ün ekspresyonunun hipoksik koşullarda normal şartlara göre arttığı ve anjiyogenezi teşvik ettiği gösterilmiştir (15).

3.3. İmmün Baskılama ve Modülasyon:

Glioblastoma türevi eksozomlar, tümör immün kaçışına katkıda bulunan immünomodülatör özelliklere sahiptir. Bu eksozomlar T hücreleri, doğal öldürücü (*Natural Killer*=NK) hücreler ve dendritik hücreler dahil olmak üzere efektör immün hücrelerin işlevini engelleyen TGF- β , IL-10 ve PD-L1 gibi immünosupresif moleküller taşır (16). Ayrıca, glioblastoma türevi eksozomlar tümörle ilişkili makrofajların (TAM) immünosupresif M2 benzeri bir fenotipe doğru polarizasyonunu indükleyerek anti-tümör immün yanıtlarını daha da azaltmaktadır (17-19).

3.4. Terapi Direnci:

Glioblastoma hücreleri tarafından salınan eksozomlar, hücre sağkalımını, DNA onarımını ve ilaç akış pompalarının transferini teşvik ederek glioblastomun ayırt edici özelliği olan tedavi direncine aracılık etmede kritik bir rol oynamaktadır. Geleneksel tedavilere direnç göstermesiyle karakterize edilen glioblastoma, tedavide zorlu bir meydan okuma oluşturmaktadır. Bu eksozomlar, temozolomid (TMZ) gibi kemoterapi ajanlarına direnç kazandırarak ve radyasyon tedavisine direnci teşvik ederek tedavi direncine önemli ölçüde katkıda bulunur (20). Bunu, DNA hasar onarım mekanizmalarını güçlendirerek ve tümör hücreleri içinde "pro-survival" sinyal yollarını aktive ederek başarırlar. Ek olarak, biyoaktif moleküllerin transferi yoluyla, glioblastoma türevi eksozomlar hücre hayatta kalma yollarını destekleyerek tümör hücrelerinin kemoterapi ve radyasyon tedavisinin sitotoksik etkilerine dayanmasını sağlar (21). Eksozom aracılı tedavi direncinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, direncin üstesinden gelmek ve glioblastoma hastalarında tedavi sonuçlarını iyileştirmek için stratejiler geliştirmek için gereklidir.

4. Glioblastoma Tanı ve Prognozunda Eksozomlar

Glioblastoma kaynaklı eksozomlar, tümör mikroçevresi-

ni yansıtan çok çeşitli moleküler kargoları kapsamakta ve hastalığın ilerleyişi ve terapötik yanıt hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki eksozomların glioblastoma (GBM) tanısı ve prognozundaki gelişen rolü, nöro-onkolojide önemli bir adımı temsil etmekte, hastalık izleme ve risk sınıflandırması için yeni yollar sunmaktadır.

Glioblastoma kaynaklı eksozomlar, hastalığın tespiti ve takibi için potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet eden proteinler, nükleik asitler, lipidler ve metabolitler dahil olmak üzere çok sayıda biyomolekül barındırır. Eksozomların proteomik profili, hücre proliferasyonu, invazyon, anjiyogenez ve tedavi direnci gibi GBM patofizyolojisinin kritik yönleriyle ilişkili aday biyobelirteçleri tanımlamıştır. Benzer şekilde, eksozomal nükleik asitlerin, özellikle mikroRNA'ların (miRNA'lar) ve uzun kodlamayan RNA'ların (long non-coding RNAs=lncRNA'lar) analizi, hastalığın agresifliğini ve hasta prognozunu gösteren moleküler izleri ortaya çıkarmıştır. Glioblastoma kaynaklı eksozomların biyobelirteç potansiyeline yönelik son yıllarda yapılmış kayda değer çalışmalar Tablo 1'de belirtilmiştir.

Eksozomların, glioblastom tanı ve izlemesinde likit biyopsi temelli analizler geleneksel doku biyopsilerine kıyasla daha az invaziv bir seçenek sunmaktadır. Biyolojik sıvılarda glioblastoma kaynaklı eksozomların analizi, tümöre özgü biyobelirteçlerin profilinin çıkarılmasına olanak tanıyarak hastalık nüksünün erken tespitini, tedavi yanıtının değerlendirilmesini ve hastalığın ilerlemesinin dinamik olarak izlenmesini kolaylaştırır (33).

Eksozomal biyobelirteçler GBM'de prognostik önem göstermiş olup, hastalığın agresifliği, tedaviye yanıt ve hasta sağkalımı ile yakından ilişkilidir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü varyant III (EGFRvIII) gibi spesifik eksozomal proteinlerin yüksek seviyeleri ve eksozomal miRNA'ların değişmiş ekspresyon paternleri, GBM hastalarında kötü prognozun ve genel sağkalımın azaldığının göstergeleri olarak ortaya çıkmıştır (34,35). Bu biyobelirteçler, hastalığın moleküler manzarası hakkında değerli bilgiler sağlayarak klinisyenlere tedavi stratejilerini hastalara göre uyarlama konusunda yol göstermektedir. Ayrıca, eksozomal biyobelirteçlerin prognostik modellere entegrasyonu, GBM yönetiminde risk sınıflandırmasını geliştirmek ve klinik karar verme sürecini bilgilendirmek ve nihayetinde bu zorlu hastalıkta hasta sonuçlarını iyileştirmek için umut vaat etmektedir (36).

Tablo 1. Glioblastoma kaynaklı eksozomların biyobelirteç potansiyeline yönelik çalışmalar

| Çalışılan Örnek | Biyobelirteç | Etki | Referans |
|---|---|---|----------|
| Glioma hasta (beyin doku) ve in vitro (U87, U87MG, LN18, A172, U118, ve U138 hücre hatları) | circGLIS3 | Son evre gliomada yüksek ekspresyon, anjiyogenez ve invazyona katkı | (22) |
| In vivo (BALB/c nude fare), in vitro (U251 hücre hattı) ve glioma hasta (beyin doku) | lncRNA ROR1-AS1 | Tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu ile glioma ilerlemesini teşvik etme | (23) |
| In vitro (U251 ve U87 hücre hatları) ve Glioma hasta (beyin doku) | lncRNA AGAP2-AS1 | İmmün yanıt baskılama ve metaztas teşvik | (24) |
| Glioma hasta (serum) | miR-21, mir-222, mir-124-3p | İlaç direnci | (25) |
| Glioma hasta (serum) | miR-98-5p, miR-183-5p, miR-323-3p, miR-19b-3p | Tümör hücre sağ kalımını artırma ve hücre proliferasyonunu teşvik etme | (26) |
| Glioma hasta (beyin doku) ve in vitro (GSC11 ve GSC23 hücre hatları) | miR-6733-5p | M2 tip Tümör asosiyé makrofaj oluşumunu teşvik (immün yanıt baskılama) | (27) |
| Glioma hasta (serum örneği) | Ekstrakromozomal sirküler DNA (ctDNA) | Fonksiyonu ve tümör hücreden salınım mekanizması henüz bilinmemekle birlikte glioblastoma için biyobelirteç potansiyeli | (28,29) |
| Glioma hasta (serum) | lncRNA LINC00470 | PI3K/AKT/mTOR yolak aktivasyonu ile proliferasyonda artış ve otofajide baskılama | (30) |
| Glioma hasta (serum) | Mitokondriyal DNA (mtDNA) | mtDNA kopya sayısı, heteroplazmi ve mutasyonları prognozla ilişkili | (31) |
| in vitro (229, U87, A172, T98 ve U251 hücre hatları) | Sirküler RNA AHCY | Wnt/β-catenin sinyal yolağı aktivasyonu ile kanser hücre proliferasyonu tetikleme | (32) |

5. Glioblastoma için Eksozom Aracılı Tedavi

Eksozomların GBM için terapötik araçlar olarak kullanılması, bu zorlu hastalıkta tedavi stratejilerini ilerletmek için önemli potansiyele sahip yeni gelişen bir alanı temsil etmektedir. Eksozomlar, kan-beyin bariyeri (blood-brain barrier=BBB) gibi biyolojik bariyerleri aşma doğal yetenekleri ile beraber proteinler, nükleik asitler ve lipidler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif molekül yüklerini taşıma kapasiteleri dahil olmak üzere, dağıtım araçları olarak çeşitli avantajlar sunmaktadır (7). Glioblastoma tedavisi için eksozom temelli güncel çalışmalar Tablo 2'de derlenmiştir.

5.1. İlaç Taşıyıcı Eksozomlar:

Eksozomlar, küçük moleküllü ilaçlar, nükleik asitler (örneğin siRNA'lar, miRNA'lar) veya proteinler gibi terapötik kargoları kapsüllemek ve bunları özellikle GBM hücrelerine iletmek

üzere tasarlanabilir. GBM hücreleri için eksozomların doğal tropizminden yararlanılarak, hedef dışı etkileri potansiyel olarak en aza indiren ve terapötik etkinliği artıran hedefli ilaç dağıtımı sağlanabilir (37,38). Bununla beraber ilaç taşıyıcı eksozomlara hedef hücreye spesifik reseptör eklenmesi ile beraber terapide hedef hücre spesifitesi artırılmaktadır (39).

5.2. İmmünoterapi:

Dendritik hücreler veya T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinden türetilen eksozomlar, tümör antijenlerini veya immünomodülatör molekülleri taşıyacak şekilde tasarlanabilir ve bu da onları kanser immünoterapisi için umut verici adaylar haline getirir. Bu tasarlanmış eksozomlar anti-tümör immün yanıtlarını uyarabilir, sitotoksik T hücrelerini aktive edebilir ve GBM hücrelerine karşı immün gözetimi artırarak GBM'de immünoterapi için yeni bir yaklaşım sunar (40).

Tablo 2. Glioblastoma tedavisi için eksozom temelli çalışmalar

| Eksozom İçeriği | Eksozom Kaynağı | Etki | Referans |
|---|---|---|----------|
| Selumetinib | U-87 hücre hattı kaynaklı eksozom | Normal hücreler üzerinde sitotoksite göstermeden glioma üzerinde seçici etki | (37) |
| Prusian Blue Nanopartikül (PBNP) | U-87 hücre kaynaklı eksozom | Eksozom aracılığıyla seçici olarak tümör hücrelerine aktarılan PBNP'nin termal terapi ile tümör doku üzerindeki etkisinin sağlanması | (38) |
| Cytosine deaminase (CDA) ve miR-34a | Yüzeyinde anti-EGFRvIII taşıyan mezankimal kök hücre kaynaklı eksozom | U87EGFRvIII hücrelerinde seçici olarak apoptoz uyarımı | (39) |
| İnterferon gene stimülatör (STING) agonisti | Hibrid dentritik hücresi-tümör hücresi kaynaklı kimerik eksozom | Eksozom kargosu ve yüzeyindeki antijenler ile T hücre aracılı tümör yanıt oluşturma ve tümör immün yanıt baskılanmasını tersine çevirme | (40) |
| anti-miRNA-21 oligonükleotid (AMO21c) | C6 sıçan hücre hattı kaynaklı eksozom | Eksozom içinde kan beyin bariyerini geçen kargo oligonükleotid ile miR-21 baskılanması ve tümör boyutunda küçülme | (41) |
| cPLA2 siRNA ve Metformin | Hasta kanından izole Primer glioblastoma hücresi kaynaklı eksozom | Kişiselleştirilmiş tıp potansiyeli ile birlikte glioblastoma enerji metabolizması hedeflenerek oluşturulmuş antitümör etki | (42) |
| Temozolomid (TMZ) ve Kurkumin | U-87 hücre kaynaklı eksozom | U87 hücreleri üzerinde TMZ direncinde azalma ve apoptotik biyobelirteçlerin seviyesinde artma | (43) |

5.3. RNA Terapisi:

Eksozomlar, GBM hücrelerinde gen ekspresyonunu modüle etmek için küçük interferans RNA'lar (siRNA'lar) veya mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi RNA bazlı terapötiklerin iletilmesi için araç görevi görebilir (41,42). Eksozom aracılı RNA terapisi, tümör ilerlemesinde rol oynayan spesifik onkojenik yolları veya genleri hedefleyerek, GBM'de tümör büyümesini engelleme, tedavi direncinin üstesinden gelme ve hasta sonuçlarını iyileştirme konusunda umut vaat etmektedir.

5.4 Kombinasyon Terapisi (Sinerjik Etki):

Eksozom bazlı tedavinin kemoterapi veya radyasyon tedavisi gibi geleneksel tedavilerle birleştirilmesi, GBM'de sinerjik etkiler ve gelişmiş terapötik sonuçlar için potansiyel taşımaktadır. Eksozomlar, terapötik yükleri doğrudan tümör hücrelerine ileterek ve tümör mikroçevresini modüle ederek mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini artırabilir ve direnç mekanizmalarının üstesinden gelerek hasta yanıtlarının iyileşmesine yol açabilir (43).

6. Sonuç

Bu derleme, GBM bağlamında eksozomların rolünün altını çizmekle beraber tümör biyolojisi, tanı ve terapötik yaklaşımlara çok yönlü katılımlarını vurgulamaktadır. Glioblastoma kaynaklı eksozomlar, tümör mikroçevresinde çift yönlü sinyalizasyon yoluyla, proliferasyon, invazyon, anjiyogenez, bağışıklıktan kaçınma ve tedavi direnci dahil olmak üzere tümör ilerlemesinin kritik aşamalarını yönlendirir. Ayrıca, eksozomal biyobelirteçlerin tanımlanması, hastalığın agresifliği ve tedavi yanıtı hakkında değerli bilgiler sunarak hastalık dinamiklerinin invazif olmayan bir şekilde izlenmesini sağlar. İleriye bakıldığında, eksozomlar GBM'de hedefe yönelik ilaç dağıtımı, immünoterapi ve RNA tabanlı müdahaleler için umut verici yolları temsil etmekte, kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri ve iyileştirilmiş hasta sonuçları için potansiyel taşımaktadır. Eksozomların GBM'deki çeşitli rollerini kapsamlı bir şekilde anlayarak, araştırmacılar ve klinisyenler tanısal hassasiyeti, terapötik etkinliği ve nihayetinde bu zorlu hastalığın yönetimini ilerletebilirler.

Received/Geliş Tarihi: 07.06.2024

Accepted/Kabul Tarihi: 16.07.2024

Kaynaklar

1. Reuss DE. Updates on the WHO diagnosis of IDH-mutant glioma. *J Neurooncol*. 2023; 162(3):461–9. Doi: 10.1007/S11060-023-04250-5/FIGURES/2.
2. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 2412. 2022; 14(10):2412. doi: 10.3390/CANCERS14102412.
3. Luo C, Song K, Wu S, Hameed NUF, Kudulaiti N, Xu H, et al. The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study. *Br J Neurosurg*. 2021; 35(5):555–61. doi: 10.1080/02688697.2021.1907306.
4. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* (80-). 2020; 367(6478). doi: 10.1126/SCIENCE.AAU6977/ASSET/F5050DD7-9124-4A75-9FBE-2BCDF3F27CD8/ASSETS/GRAPHIC/367_AAU6977_F6.JPEG.
5. Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signaling. *Cell Commun Signal* 2021 191. 2021; 19(1):1–19. doi: 10.1186/S12964-021-00730-1.
6. Kenific CM, Zhang H, Lyden D. An exosome pathway without an ESCRT. *Cell Res* 2020 312. 2020; 31(2):105–6. doi: 10.1038/s41422-020-00418-0.
7. Luo M, Luan X, Jiang G, Yang L, Yan K, Li S, et al. The Dual Effects of Exosomes on Glioma: A Comprehensive Review. *J Cancer*. 2023; 14(14):2707. doi: 10.7150/JCA.86996.
8. Wang M, Zhao Y, Yu ZY, Zhang R De, Li SA, Zhang P, et al. Glioma exosomal microRNA-148a-3p promotes tumor angiogenesis through activating the EGFR/MAPK signaling pathway via inhibiting ERRFI1. *Cancer Cell Int*. 2020; 20(1):1–16. doi: 10.1186/S12935-020-01566-4/FIGURES/6.
9. Xu X, Liu Y, Li Y, Chen H, Zhang Y, Liu J, et al. Selective exosome exclusion of miR-375 by glioma cells promotes glioma progression by activating the CTGF-EGFR pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40(1):1–20. doi: 10.1186/S13046-020-01810-9/FIGURES/10.
10. Gu Q, Chen X, Zhou L, Liu X. Exosome EpCAM promotes the metastasis of glioma by targeting the CD44 signaling molecule on the surface of glioma cells. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29(11):1277. doi: 10.17219/ACEM/126051.
11. Colangelo NW, Azzam EI. Extracellular vesicles originating from glioblastoma cells increase metalloproteinase release by astrocytes: The role of CD147 (EMMPRIN) and ionizing radiation. *Cell Commun Signal*. 2020; 18(1):1–14. doi: 10.1186/S12964-019-0494-4/FIGURES/6.
12. Ahmadi M, Rezaie J. Tumor cells derived-exosomes as angiogenic agents: Possible therapeutic implications. *J Transl Med*. 2020; 18(1):1–17. Doi: 10.1186/S12967-020-02426-5/FIGURES/5.
13. Wang Z, Yuan Y, Ji X, Xiao X, Li Z, Yi X, et al. The Hippo-TAZ axis mediates vascular endothelial growth factor C in glioblastoma-derived exosomes to promote angiogenesis. *Cancer Lett*. 2021; 513:1–13. doi: 10.1016/J.CANLET.2021.05.002.
14. Li J, Yuan H, Xu H, Zhao H, Xiong N. Hypoxic Cancer-Secreted Exosomal miR-182-5p Promotes Glioblastoma Angiogenesis by Targeting Kruppel-like Factor 2 and 4. *Mol Cancer Res*. 2020; 18(8):1218–31. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0725.
15. Yang ZJ, Bi QC, Gan LJ, Zhang LL, Wei MJ, Hong T, et al. Exosomes Derived from Glioma Cells under Hypoxia Promote Angiogenesis through Up-regulated Exosomal Connexin 43. *Int J Med Sci*. 2022; 19(7):1205–15. doi: 10.7150/IJMS.71912.
16. Dai J, Jiang Y, Hu H, Zhang S, Chen Y. Extracellular vesicles as modulators of glioblastoma progression and tumor microenvironment. *Pathol Oncol Res*. 2024; 30:1611549.
17. Zhao G, Yu H, Ding L, Wang W, Wang H, Hu Y, et al. microRNA-27a-3p delivered by extracellular vesicles from glioblastoma cells induces M2 macrophage polarization via the EZH1/KDM3A/CTGF axis. *Cell Death Discov* 2022 81. 2022; 8(1):1–12. doi: 10.1038/s41420-022-01035-z.
18. Qian M, Wang S, Guo X, Wang J, Zhang Z, Qiu W, et al. Hypoxic glioma-derived exosomes deliver microRNA-1246 to induce M2 macrophage polarization by targeting TERF2IP via the STAT3 and NF-κB pathways. *Oncogene*. 2020; 39(2):428–42. doi: 10.1038/S41388-019-0996-Y.
19. Hong S, You JY, Paek K, Park J, Kang SJ, Han EH, et al. Inhibition of tumor progression and M2 microglial polarization by extracellular vesicle-mediated microRNA-124 in a 3D microfluidic glioblastoma microenvironment. *Theranostics*. 2021; 11(19):9687–704. doi: 10.7150/THNO.60851.
20. Liu X, Guo Q, Gao G, Cao Z, Guan Z, Jia B, et al. Exosome-transmitted circ-CABIN1 promotes temozolomide resistance in glioblastoma via sustaining

- ErbB downstream signaling. *J Nanobiotechnology*. 2023; 21(1). doi: 10.1186/S12951-023-01801-W.
21. Ma C, Nguyen HPT, Jones JJ, Stylli SS, Whitehead CA, Paradiso L, et al. Extracellular Vesicles Secreted by Glioma Stem Cells Are Involved in Radiation Resistance and Glioma Progression. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5). doi: 10.3390/IJMS23052770.
 22. Li Y, Chen J, Chen Z, Xu X, Weng J, Zhang Y, et al. CircGLIS3 Promotes High-Grade Glioma Invasion via Modulating Ezrin Phosphorylation. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:663207.
 23. Chai Y, Wu HT, Liang CD, You CY, Xie MX, Xiao SW. Exosomal lncrna ror1-as1 derived from tumor cells promotes glioma progression via regulating mir-4686. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15:8863–72. doi: 10.2147/IJN.S271795.
 24. Tian Y, Gao X, Yang X, Chen S, Ren Y. Glioma-derived exosome lncrna Agap2-As1 promotes glioma proliferation and metastasis by mediating Tgf- β 1 secretion of myeloid-derived suppressor cells. *Heliyon*. 2024; 10(9):29949. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29949.
 25. Olioso D, Caccese M, Santangelo A, Lippi G, Zagonel V, Cabrini G, et al. Serum Exosomal microRNA-21, 222 and 124-3p as Noninvasive Predictive Biomarkers in Newly Diagnosed High-Grade Gliomas: A Prospective Study. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 3006. 2021; 13(12):3006. doi: 10.3390/CANCERS13123006.
 26. Yang Q, Wei B, Peng C, Wang L, Li C. Identification of serum exosomal miR-98–5p, miR-183–5p, miR-323–3p and miR-19b–3p as potential biomarkers for glioblastoma patients and investigation of their mechanisms. *Curr Res Transl Med*. 2022; 70(1):103315.
 27. Huang S, Liu L, Xu Z, Liu X, Wu A, Zhang X, et al. Exosomal miR-6733-5p mediates cross-talk between glioblastoma stem cells and macrophages and promotes glioblastoma multiform progression synergistically. *CNS Neurosci Ther*. 2023; 29(12):3756–73. doi: 10.1111/CNS.14296.
 28. Jones JJ, Nguyen H, Wong SQ, Whittle J, Iaria J, Stylli S, et al. Plasma ctDNA liquid biopsy of IDH1, TERTp, and EGFRvIII mutations in glioma. *Neuro-Oncology Adv*. 2024; 6(1). doi: 10.1093/NOAJNL/VDAE027.
 29. Maire CL, Fuh MM, Kaulich K, Fita KD, Stevic I, Heiland DiH, et al. Genome-wide methylation profiling of glioblastoma cell-derived extracellular vesicle DNA allows tumor classification. *Neuro Oncol*. 2021; 23(7):1087–99. doi: 10.1093/NEUONC/NOAB012.
 30. Ma W, Zhou Y, Liu M, Qin Q, Cui Y. Long non-coding RNA LINC00470 in serum derived exosome: a critical regulator for proliferation and autophagy in glioma cells. *Cancer Cell Int*. 2021; 21(1):1–16. doi: 10.1186/S12935-021-01825-Y/FIGURES/8.
 31. Soltész B, Pös O, Wlachovska Z, Budis J, Hekel R, Strieskova L, et al. Mitochondrial DNA copy number changes, heteroplasmy, and mutations in plasma-derived exosomes and brain tissue of glioblastoma patients. *Mol Cell Probes*. 2022; 66:101875.
 32. Li Y, Zheng X, Wang J, Sun M, Li D, Wang Z, et al. Exosomal circ-AHcy promotes glioblastoma cell growth via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023; 10(6):865–78. doi: 10.1002/ACN3.51743.
 33. Khristov V, Lin A, Freedman Z, Staub J, Shenoy G, Mrowczynski O, et al. Tumor-Derived Biomarkers in Liquid Biopsy of Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2023; 170:182–94.
 34. Chi AS, Cahill DP, Reardon DA, Wen PY, Mikkelsen T, Peereboom DM, et al. Exploring Predictors of Response to Dacomitinib in EGFR-Amplified Recurrent Glioblastoma. *JCO Precis Oncol*. 2020; (4):593–613. doi: 10.1200/PO.19.00295/ASSET/IMAGES/LARGE/PO.19.00295TA7.JPEG.
 35. Shi R, Wang PY, Li XY, Chen JX, Li Y, Zhang XZ, et al. Exosomal levels of miRNA-21 from cerebrospinal fluids associated with poor prognosis and tumor recurrence of glioma patients. *Oncotarget*. 2015; 6(29):26971. doi: 10.18632/ONCOTARGET.4699.
 36. Ding M, Xu Q, Jin X, Han Z, Jiang H, Sun H, et al. Novel exosome-related risk signature as prognostic biomarkers in glioblastoma. *Front Immunol*. 2023; 14:1071023. doi: 10.3389/FIMMU.2023.1071023/BIBTEX.
 37. Lee H, Bae K, Baek AR, Kwon E Bin, Kim YH, Nam SW, et al. Glioblastoma-Derived Exosomes as Nanopharmaceutics for Improved Glioma Treatment. *Pharmaceutics*. 2022; 14(5):1002. doi: 10.3390/pharmaceutics14051002.
 38. Hill ML, Chung SJ, Woo HJ, Park CR, Hadrick K, Nafiujjaman M, et al. Exosome-Coated Prussian Blue Nanoparticles for Specific Targeting and Treatment of Glioblastoma. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024; 16. doi: 10.1021/ACSAMI.4C02364/ASSET/IMAGES/LARGE/AM4C02364_0006.JPEG.
 39. Rahmani R, Kiani J, Tong WY, Soleimani M, Voelcker NH, Arefian E. Engineered anti-EGFRvIII targeted exosomes induce apoptosis in glioblastoma multiforme. *J Drug Target*. 2023; 31(3):310–9. doi: 10.1080/1061186X.2022.2152819.
 40. Bao P, Gu HY, Ye JJ, He JL, Zhong Z, Yu AX, et al. Chimeric Exosomes Functionalized with STING Activation for Personalized Glioblastoma Immunotherapy. *Adv Sci*. 2024; 11(6):2306336. doi: 10.1002/ADVS.202306336.
 41. Lee Y, Kim M, Ha J, Lee M. Brain-targeted exosome-mimetic cell membrane nanovesicles with therapeutic oligonucleotides elicit anti-tumor effects in glioblastoma animal models. *Bioeng Transl Med*. 2023; 8(2):e10426. doi: 10.1002/BTM2.10426.
 42. Zhan Q, Yi K, Cui X, Li X, Yang S, Wang Q, et al. Blood exosomes-based targeted delivery of cPLA2 siRNA and metformin to modulate glioblastoma energy metabolism for tailoring personalized therapy. *Neuro Oncol*. 2022; 24(11):1871–83. doi: 10.1093/NEUONC/NOAC071.
 43. Mousavi SM, Hosseindoost S, Mahdian SMA, Vousooghi N, Rajabi A, Jafari A, et al. Exosomes released from U87 glioma cells treated with curcumin and/or temozolomide produce apoptosis in naive U87 cells. *Pathol - Res Pract*. 2023; 245:154427.