ژنتیک نوین
دوره بیستم، شماره۳، پاییز ۱۴۰۴
صفحه ۱۸۶-۱۷۱

مروری بر نقش RNAهای غیر کدکننده اگزوزوم‌ها در سرطان ریه

A Review of the Role of Exosomal Non-Coding RNAs in Lung Cancer

پرهام مقتدر منصوری[۱]، نادر فرساد اختر*[۲]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی گیاهی، سلولی و مولکولی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، ایران
۲- دانشیار، گروه زیست شناسی گیاهی، سلولی و مولکولی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، ایران

Moghtader Mansouri P[1], Farsad Akhtar N[*2]

1- MSC student, Department of Plant, Cell and Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Iran
2- Associate Professor, Department of Plant, Cell and Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی:Naderfarsad@yahoo.com

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۲۷ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۲۹)

چکیده

سرطان ریه یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جهان است و با چالش‌های عمده‌ای در تشخیص زودهنگام، درمان مؤثر و پیش‌آگهی مناسب روبرو است. اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های خارج‌سلولی ترشح‌شده توسط سلول‌ها، نقش کلیدی در انتقال اطلاعات بین‌سلولی ایفا می‌کنند. در سال‌های اخیر، اگزوزوم‌ها و RNAهای غیرکدکننده (ncRNA) مشتق از آن‌ها، به‌عنوان عوامل مؤثر در پیشرفت سرطان و نشانگرهای زیستی نوین توجه زیادی جلب کرده‌اند. این مقاله مروری بر نقش miRNAها، lncRNAها و circRNAهای اگزوزومی در فرآیندهای سرطان‌زایی سرطان ریه، از جمله رگ‌زایی، گذار اپیتلیال-مزانشیمی (EMT)، مقاومت دارویی، تعدیل سیستم ایمنی و متاستاز می‌پردازد. همچنین، پتانسیل بالینی ncRNAهای اگزوزومی در بهبود مدیریت سرطان ریه و افق‌های نوین در پزشکی شخصی‌سازی‌شده بررسی می‌شود. نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد که پروفایل بیان این ncRNAها در اگزوزوم‌های خون، پلاسما، بافت یا مایعات دیگر بیماران می‌تواند به‌عنوان نشانگرهای زیستی حساس و اختصاصی برای تشخیص زودهنگام، پیش‌بینی پاسخ به درمان (مانند شیمی‌درمانی یا ایمونوتراپی) و تعیین پیش‌آگهی بیماری استفاده شود. برای مثال، miRNAهایی مانند miR-21 و miR-96 در مقاومت دارویی نقش دارند، در حالی‌که lncRNAهایی مانند HOTAIR و circRNAهایی مانند circVMP1 تکثیر و متاستاز را تقویت می‌کنند. ریزمحیط تومور (TME) نیز تحت تأثیر اگزوزوم‌ها قرار می‌گیرد، جایی‌که ncRNAها تعاملات بین سلول‌های توموری، ایمنی و استرومایی را تنظیم می‌کنند. با این حال، چالش‌هایی مانند خلوص جداسازی اگزوزوم‌ها، ناهمگونی نمونه‌ها، محدودیت‌های روش‌شناختی (مانند اولتراسانتریفیوژ) و کاربرد بالینی محدود، نیازمند تحقیقات بیشتر است. در نهایت، ncRNAهای اگزوزومی می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی نوین، مانند حامل‌های دارو یا نشانگرهای پیش‌آگهی، در درمان شخصی‌سازی شده سرطان ریه نقش ایفا کنند.

واژه‌های کلیدی

سرطان ریه
اگزوزوم
RNAهای غیر کدکننده
نشانگرهای زیستی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

مقدمه

سرطان ریه یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جهان است که با میزان بالای بروز و مرگ‌ومیر همراه می‌باشد. بر اساس ویژگی‌های بافت‌شناسی سلول‌های سرطانی، سرطان ریه به‌طور کلی به دو نوع اصلی تقسیم می‌شود: سرطان سلول کوچک[1] (SCLC) و سرطان سلول غیر کوچک[2] (NSCLC). نوع NSCLC شایع‌ترین زیرگونه سرطان ریه است و حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد از کل موارد را شامل می‌شود. NSCLC خود شامل چندین زیرگونه بافت‌شناسی اصلی است، از جمله آدنوکارسینوم ریه[3] (LUAD)، کارسینوم سلول سنگفرشی[4] ریه و سرطان سلول بزرگ ریه[5]. درمان مراحل اولیه سرطان ریه (مرحله I یا II) معمولاً شامل برداشت تومور از طریق جراحی همراه با درمان کمکی است. در مقابل، زمانی که بیماری به مراحل پیشرفته‌تر (مرحله III یا IV) می‌رسد، درمان به سمت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی سوق پیدا می‌کند. با این حال، تقریباً تمام داروهای شیمی‌درمانی سنتی با محدودیت‌های مشابهی از جمله هدف‌گیری غیر اختصاصی، فراهمی زیستی[6] پایین، و بروز مقاومت دارویی مواجه هستند که اثربخشی داروها را کاهش می‌دهند (Y. Li, Yan, & He, 2023). در گذشته تومورها عمدتاً به‌صورت تجمعی ساده از سلول‌های سرطانی توصیف می‌شدند. با این حال در واقعیت، این تومورها مجموعه‌ای ناهمگن از سلول‌های توموری، ایمنی، استرومایی، مولکول‌های سیگنالینگ متنوع و ماتریکس خارج سلولی[7] (ECM) هستند که به‌طور کلی ریزمحیط تومور[8] (TME) نامیده می‌شوند.

TME به محیط چندسلولی پیچیده و گسترده‌ای اشاره دارد که توسط سلول‌های توموری شکل می‌گیرد و بقا و رشد آن‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد. در مراحل اولیه نئوپلازی، تعاملی پویا بین سلول‌های توموری و اجزای TME ایجاد می‌شود که منجر به نفوذ موضعی و متاستاز تومور می‌شود. برای مقابله با هیپوکسی که یکی از ویژگی‌های بارز TME در مقایسه با محیط طبیعی است، تومورها با تسریع رگ‌زایی، تأمین اکسیژن و مواد مغذی و دفع مواد زائد متابولیک را تضمین می‌کنند. امروزه، الگوی تحقیقات و درمان سرطان از مدل تومور–محور[9] به مدل TME–محور[10] تغییر یافته است (Anderson & Simon 2020). اگزوزوم‌ها، به‌عنوان زیرمجموعه‌ای از وزیکول‌های خارج سلولی[11] (EVs) ساختاری با غشای دولایه لیپیدی و منشأ اندوزومی دارند (R. Xu et al. 2018). علاوه بر پروتئین‌ها وDNA، اگزوزوم‌ها عموماً حاوی لیپیدها، mRNAها، RNAهای غیرکُدکننده[12] (ncRNA)، DNA و پروتئین‌ها هستند (Z. Sun, Yang, et al. 2018). اگرچه اگزوزوم‌ها ویژگی‌ها و ساختارهای مشترکی دارند، ترکیبات مولکولی اگزوزوم‌های ترشح‌شده توسط انواع مختلف سلول‌ها به‌طور چشمگیری متفاوت است. اگزوزوم‌ها به‌عنوان پیام‌رسان‌های قدرتمند ارتباط بین‌سلولی، نقش محوری در پیشرفت سرطان ایفا می‌کنند. اگزوزوم‌های آزادشده از سلول‌های توموری در انتقال مواد و تبادل اطلاعات درون‌بدنی مشارکت داشته و به‌عنوان معیاری برای ارزیابی رشد و پیشرفت سرطان عمل می‌کنند (Fan et al. 2018).

اگزوزوم‌ها

وزیکول‌های خارج سلولی[13] (EVs) ساختارهای غشایی کوچکی هستند که حاوی پروتئین‌ها، لیپیدها و مواد ژنتیکی می‌باشند و نخستین بار در سال ۱۹۸۳ در رتیکولوسیت‌های گوسفند شناسایی شدند. جانستون در سال ۱۹۸۷ آن‌ها را «اگزوزوم» نامید. در ابتدا ترشح EVs صرفاً مکانیزمی برای دفع ترکیبات غیرضروری سلول تصور می‌شد، اما بعدها مشخص شد که این وزیکول‌ها نقش مهمی در ارتباطات سلولی، تنظیم ایمنی و پیشرفت سرطان دارند. بر اساس بیوژنز و اندازه، EVs به دو دسته اگزوزوم‌ها و میکرووزیکول‌ها تقسیم می‌شوند (شکل ۱)؛ اگزوزوم‌ها (۳۰–۱۰۰ نانومتر) از مسیر اندوزومی و از ادغام اجسام چندوزیکولی[14] (MVBs) و میکرووزیکول‌ها (۱۰۰–۱۰۰۰ نانومتر) از جوانه‌زنی غشای پلاسمایی منشأ می‌گیرند (Y. Xie et al. 2019) (Kalluri

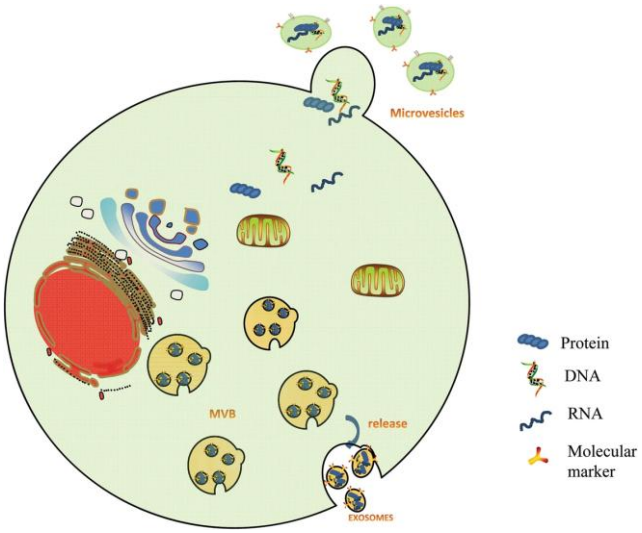
[1] Small cell cancer
[2] Non-small cell cancer
[3] Lung adenocarcinoma
[4] Lung squamous carcinoma
[5] Large-cell lung cancer
[6] Bioavailability
[7] Extracellular matrix
[8] Tumor microenvironment
[9] Tumor-centered model
[10] TME-centered model
[11] Extracellular vesicles
[12] Non-coding RNA
[13] extracellular vesicles
[14] Multivesiculer bodies

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

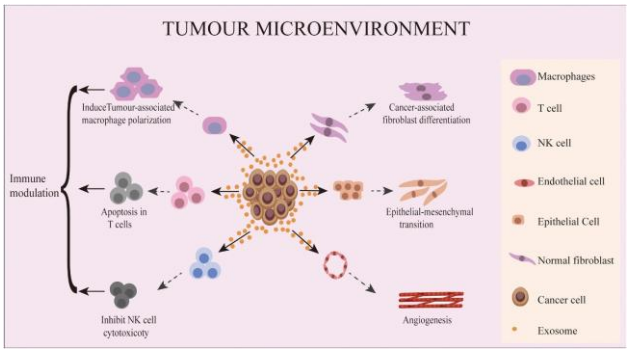
2016). اگزوزوم‌ها دارای غشای دولایه فسفولیپیدی همراه با پروتئین‌های غشایی بوده و حاوی پروتئین‌ها، mRNA، RNAهای غیرکُدکننده و لیپیدها هستند (Jeppesen et al. 2019). این ساختارها توسط اغلب سلول‌ها به‌ویژه سلول‌های توموری ترشح شده و در تعامل با ریزمحیط تومور به پیشرفت سرطان کمک می‌کنند (Kahlert & Kalluri 2013). اگزوزوم‌ها در اغلب مایعات زیستی از جمله خون، بزاق، ادرار، مایع مغزی‌نخاعی و شیر مادر یافت می‌شوند (Colombo, Raposo, & Théry 2014). آن‌ها همچنین RNAهای کوچک را در برابر تخریب محافظت کرده و به‌عنوان منبعی مناسب برای بیوپسی مایع مطرح هستند. از نظر بالینی، اگزوزوم‌ها در فاز I و II کارآزمایی‌های بالینی در سرطان ریه به‌کار رفته و نمایه‌ای ایمن نشان داده‌اند، اگرچه مطالعات بیشتری لازم است. علاوه بر این، ظرفیت بالایی به‌عنوان حامل داروهای شیمی‌درمانی و ترکیبات زیستی برای درمان سرطان ریه دارند (R. Chen et al. 2019). روش‌های جداسازی اگزوزوم شامل اولتراسانتریفیوژ، اولترافیلتراسیون، ایمونوافینیتی و کیت‌های تجاری مانند exoEasy Maxi kit (Qiagen) است. اگزوزوم‌های مشتق از سرطان ریه را می‌توان از سرم، پلاسما، مایع پلورال و لاواژ برونکوآلوئولار به‌دست آورد. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های سرطانی ریه نسبت به سلول‌های طبیعی، اگزوزوم‌های بیشتری آزاد می‌کنند که آن‌ها را به نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص سرطان ریه تبدیل می‌کند (R. Wang, Xu, Tong, Zhang, & Zhang 2024).

نقش TME در سرطان ریه

ریه سالم با ویژگی‌های آناتومیکی و سلولی خود به‌عنوان یک سد دفاعی در برابر عوامل بیماری‌زا و ذرات عمل می‌کند. اما در شرایط التهابی مانند بیماری مزمن انسدادی ریه، ریزمحیط ریوی می‌تواند شرایطی فراهم کند که به تومورزایی کمک کند (Houghton, 2013). سرطان ریه شامل زیرگونه‌های متنوع با ناهمگنی سلولی و جهشی است که نه تنها سلول‌های اپی‌تلیالی تومور، بلکه TME را نیز در بر می‌گیرد. TME شامل رگ‌های خونی، فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان[1] (CAFs)، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های ایمنی نفوذکننده است. در NSCLC، میزان نفوذ سلول‌های ایمنی وابسته به مرحله بیماری گزارش شده و نقش TME را در سرطان‌زایی و ارزش احتمالی آن به‌عنوان نشانگر پیش‌آگهی برجسته می‌سازد (Banat et al. 2015; Kargl et al. 2017).



شکل ۱- بیوژنز اگزوزوم‌ها و میکرووزیکول‌ها. اجسام چندوزیکولی (MVBs) از اندوزوم‌های دیررس مشتق می‌شوند که خود از طریق اندوسیتوز از اندوزوم‌های اولیه توسعه یافته‌اند. اگزوزوم‌ها پس از ادغام MVBs با غشای سلولی آزاد می‌شوند. میکرووزیکول‌ها (با قطر ۵۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر) از طریق جوانه‌زنی از غشای پلاسمایی ایجاد می‌شوند (Y. Xie et al. 2019).



شکل ۲- اگزوزوم‌ها در TME سرطان ریه ضروری هستند. اگزوزوم‌ها به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی ارتباطات بین سلولی در TME، از طریق برهمکنش با سلول‌های گیرنده، نقش تنظیمی بیولوژیکی چندوجهی در رگ‌زایی سرطان ریه، EMT و اختلال در تنظیم ایمنی ایفا می‌کنند (K. Xu et al. 2021).

سلول‌های بدخیم ریه می‌توانند سلول‌های استرومایی نظیر ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها را بازبرنامه‌ریزی کرده و فنوتیپ‌های

[1] Cancer-associated fibroblasts

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

پیش‌سرطانی در آن‌ها ایجاد کنند. این سلول‌ها با ترشح فاکتورهای مختلف به پیشرفت تومور کمک می‌کنند. در نتیجه، TME هدفی برای توسعه درمان‌های ضدسرطان شده است (Altorki et al. 2019). از سویی دیگر اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های تومور[1] (TEX) به‌عنوان اجزای کلیدی TME عمل کرده و تکثیر، مهاجرت، و پاسخ سلول‌های سرطانی به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سلول‌های توموری نیز با تنظیم بیوژنز و ترکیب TEX، رشد و پیشرفت تومور را تقویت می‌کنند. این تعامل دوسویه اهمیت TEX و TME را در سرطان‌زایی ریه برجسته می‌کند (شکل ۲) (X. Li, Wu, & Jin 2024).

عملکردهای زیستی ncRNAs در سرطان ریه

ncRNA که پیش‌تر به‌عنوان محصولات زائد رونویسی‌شده در نظر گرفته می‌شدند، اکنون به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های حیاتی بیان ژن و حفظ هموستاز سلولی شناخته شده‌اند (Hadjicharalambous & Lindsay 2019). از میان آن‌ها، microRNAها (miRNAs)، RNAهای بلند غیرکُدکننده[2] (lncRNAs) و RNAهای حلقوی[3] (circRNAs) در بروز انواع مختلفی از سرطان‌ها، از جمله سرطان ریه، نقش دارند (Verma, Ratre, Mazzone, Laurino, & Bhaskar 2020). این مولکول‌ها دارای الگوهای بیانی خاص بافتی هستند و پایداری بالایی در مایعات بدن دارند، که آن‌ها را به گزینه‌هایی جذاب برای نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی تبدیل می‌کند (Drula et al. 2020). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سطح بالای برخی ncRNAها در خون بیماران مبتلا به سرطان ریه، با مراحل پیشرفته بیماری و متاستاز مرتبط است (S. Xie, Wu, Qi, Wu, & Zhu 2021). این ارتباط نشان می‌دهد که ncRNAها می‌توانند نه‌تنها برای تشخیص اولیه، بلکه برای پایش پیشرفت بیماری و ارزیابی پاسخ به درمان نیز مورد استفاده قرار گیرند (Rapisuwon, Vietsch, & Wellstein 2016). نقش‌های متنوع ncRNAها در سرطان ریه را می‌توان در قالب دو دسته عملکردی اصلی تقسیم‌بندی کرد: ncRNAهای انکوژنیک که باعث تومورزایی می‌شوند، و ncRNAهای سرکوبگر تومور[4] که از پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کنند (Sonea et al. 2018). پژوهش‌های نوظهور همچنین به نقش ncRNAها در فرآیندهای کلیدی زیست‌شناسی سرطان ریه، از جمله تنظیم انتقال اپی‌تلیال به مزانشیمی[5] (EMT) که در متاستاز نقش دارد، اشاره کرده‌اند (Ying Chen et al. 2017). این مولکول‌ها از طریق تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی و تعامل با پروتئین‌ها، بر رفتار سلولی اثر می‌گذارند و بدین‌وسیله به درک بهتر از مکانیسم‌های مولکولی پیشرفت سرطان ریه کمک می‌کنند (Kiełbowski, Ptaszyński, Wojcik, & Wojtyś 2023). در ادامه، نقش انواع مختلف ncRNAها در سرطان ریه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

miRNAها

miRNAها نوعی RNA غیرکُدکننده کوتاه و درون‌زا هستند که عمدتاً از DNA به‌صورت RNAهای اولیه[6] (pri-miRNA) رونویسی و پس از پردازش به فرم بالغ تبدیل می‌شوند. این مولکول‌ها اغلب با ناحیه ′۳-UTR[7] در mRNAهای هدف برهم‌کنش کرده و باعث تخریب یا مهار ترجمه می‌گردند، هرچند تعامل با نواحی دیگر مانند ′۵-UTR[8] و پروموترها نیز گزارش شده است (Broughton, Lovci, Huang, Yeo, & Pasquinelli, 2016; Ha & Kim, 2014). miRNAها می‌توانند به مایعات خارج‌سلولی ترشح شده و از طریق اتصال به پروتئین‌ها یا درون اگزوزوم‌ها به سلول‌های هدف منتقل شوند. به‌دلیل نقش محوری در تنظیم بیان ژن و عملکرد سلولی، miRNAها یکی از اجزای کلیدی و پرمطالعه محتوای اگزوزوم‌ها هستند (Durendez-Saez et al., 2021). در بیماران مبتلا به سرطان ریه، غلظت اگزوزوم‌ها و miRNAهای آن‌ها در مقایسه با افراد سالم به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. به‌ویژه، سطوح miRNAهای اگزوزومی در پلاسما و برونکوآلوئولار[9] (BAL) بیماران NSCLC بالاتر از افراد بدون تومور گزارش شده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که miRNAهای اگزوزومی در فرآیندهای زیستی مختلف مرتبط با

[1] Tumor cell-derived exosomes
[2] Long non-coding RNAs
[3] Circular RNAs
[4] Tumor-suppressive
[5] Epithelial–mesenchymal transition
[6] Primary miRNAs
[7] 3'-UTR
[8] 5'-UTR
[9] Bronchoalveolar lavage

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

سرطان ریه از جمله تکثیر سلولی، رگ‌زایی، متاستاز و تنظیم متابولیسم نقش دارند. همچنین این miRNAها می‌توانند بر ریزمحیط تومور اثر گذاشته و به سیستم ایمنی سیگنال دهند. هرچند عملکرد آن‌ها مشابه miRNAهای سلول‌های طبیعی است، اما مسیرهای اثرگذاری در سرطان متفاوت بوده و اهمیت آن‌ها را در تومورزایی برجسته می‌کند (Hu, Meiners, Lukas, Stathopoulos, & Chen 2020).

نقش miRNAهای اگزوزومی در تکثیر سلولی در سرطان ریه

تکثیر سلولی، که با تغییر در بیان یا فعالیت پروتئین‌های مرتبط با چرخه‌ی سلولی مشخص می‌شود، نقش حیاتی در شکل‌گیری و پیشرفت سرطان ایفا می‌کند (Z. Sun, Shi, et al. 2018). اگزوزوم‌ها از طریق انتقال اطلاعات ژنتیکی به‌وسیله‌ی miRNAهای درون خود، ارتباط بین سلول‌ها در TME را برقرار می‌کند و به این طریق، موجب افزایش تکثیر سلول‌های سرطان ریه می‌شوند. برای مثال، Harel و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که miR-512 موجود در اگزوزوم‌ها با هدف قرار دادن پروتئین TEAD4 (عضو خانواده دامنه TEA[1])، تکثیر سلول‌های تومور ریه را متوقف می‌کند که این یافته نشان‌دهنده‌ی اثرات سرکوب‌گر تومور miR-512 است (Adi Harel et al. 2015). از سوی دیگر، مشخص شد که miR-208a که در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های NSCLC وجود دارد، به‌عنوان یک پیام‌رسان انتقالی عمل کرده و با هدف قرار دادن p21، مسیر سیگنال‌دهی AKT/mTOR را فعال می‌سازد. این مکانیسم منجر به افزایش تکثیر سلول‌های NSCLC و القای مقاومت به پرتودرمانی می‌شود (Y. Tang et al. 2016). علاوه بر این، اگزوزوم‌های حاوی miR-96 که از سلول‌های H1299 منشأ گرفته‌اند، با هدف قرار دادن مستقیم و مهار بیان پروتئین LMO7 (پروتئین تنها دارای یک دامنه LIM 7 منفرد)، باعث افزایش تکثیر سلولی شده و نقش تومورزایی خود را نشان می‌دهند (H. Wu et al. 2017).

نقش miRNAهای اگزوزومی در رگ‌زایی در سرطان ریه

رگ‌زایی تومور، که برای رشد و متاستاز تومور ضروری است، تحت تأثیر اگزوزوم‌هایی قرار دارد که توسط انواع مختلفی از سلول‌ها ترشح شده و به‌عنوان واسطه‌هایی برای ارتباط بین سلولی عمل می‌کنند (L. Zhang et al. 2015). در همین راستا، مطالعه Zhuang و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که miR-9 موجود در اگزوزوم‌ها با فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی JAK/STAT، فرآیند رگ‌زایی را تحریک می‌کند (Zhuang et al. 2012). همچنین، مهارکننده بافتی متالوپروتئینازها-۱[2] (TIMP-1) باعث افزایش سطح miR-210 در اگزوزوم‌های مشتق‌شده از نمونه‌های LUAD و در نهایت منجر به تحریک رگ‌زایی در سلول‌های استرومایی می‌شود (Cui et al. 2015). افزون بر این، Liu و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که miR-21 موجود در اگزوزوم‌ها موجب فعال‌سازی فاکتور انتقال پیام و فعال‌ساز رونویسی STAT3 شده، بیان VEGF[3] را افزایش می‌دهد و فرآیند رگ‌زایی و دگرگونی بدخیم سلول‌های اپی‌تلیالی نایژه‌ای انسان[4] (HBECs) را القاء می‌کند (Y. Liu et al. 2016).

نقش miRNAهای اگزوزومی در EMT و متاستاز در سرطان ریه

متاستاز یک فرآیند چندمرحله‌ای است که شامل تهاجم سلول‌های سرطانی به رگ‌های خونی یا لنفاوی، مهاجرت به محل‌های دوردست و تشکیل کلونی‌های ثانویه می‌باشد (Santos, Peixoto da Silva, Costa, Gil da Costa, & Medeiros 2018). EMT نقش کلیدی در این مسیر دارد؛ طی EMT، چسبندگی بین سلولی کاهش یافته و سلول‌ها ویژگی‌های تهاجمی و مهاجرتی کسب می‌کنند (Greening, Gopal, Mathias, et al. 2015). شواهد نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها و محموله‌های آن‌ها، به‌ویژه miRNAها، در مراحل مختلف متاستاز مؤثرند. به‌عنوان نمونه، miR-23a اگزوزومی پس از تحریک با TGF-β1 در سلول‌های A549 افزایش یافته و EMT را القا می‌کند (Kim et al. 2016). همچنین تغییرات پروفایل miRNAهای اگزوزومی در سلول‌های NSCLC پس از EMT گزارش شده است (Y.-T. Tang et al. 2018). هرچند مکانیسم‌های دقیق این پدیده هنوز کاملاً روشن نیست (Salido-Guadarrama, Romero-Cordoba, Peralta-Zaragoza, Hidalgo-Miranda, & Rodriguez-Dorantes 2014). به‌نظر

[1] Transcriptional Enhancer Activator

[2] Tissue inhibitor of metalloproteinases-1
[3] Vascular Endothelial Growth Factor
[4] Human bronchial epithelial cells

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

می‌رسد سه مکانیسم برای انتقال miRNA اگزوزومی در طی متاستاز سرطان ریه وجود دارد (S. Yu, Cao, Shen, & Feng 2015). نخست، اگزوزوم‌های سلول‌های تهاجمی می‌توانند miRNAهایی مانند miR-494 و miR-542-3p را به سلول‌های استرومایی یا فیبروبلاست‌ها منتقل کرده و سلول‌های پیش‌متاستاتیک ایجاد کنند (Rana, Malinowska, & Zöller 2013). همچنین miR-21 اگزوزومی در LUAD با هدف‌گیری PDCD4، استئوکلاستوژنز را افزایش می‌دهد (Z. Xu et al. 2018). دوم، سلول‌های سرطانی ریه با miR-21 و miR-29a اگزوزومی گیرنده‌های TLR7/8 را در سلول‌های ایمنی فعال کرده و رشد تومور را تقویت می‌کنند (Fabbri et al. 2012). در مقابل، miR-192 ترشح‌شده از سلول‌های سرطانی می‌تواند آنژیوژنز را مهار و کلونیزاسیون استخوانی را کاهش دهد (Valencia et al. 2014). سوم، گزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخوانی در شرایط هیپوکسیک، miRNAهایی از جمله miR-193a-3p را منتقل کرده و از طریق فعال‌سازی STAT3، EMT و متاستاز را افزایش می‌دهند (Qin, Yu, Xu, Shen, & Feng 2017).

نقش miRNAهای اگزوزومی در مقاومت دارویی در سرطان ریه

مقاومت دارویی یکی از چالش‌های اصلی در درمان سرطان ریه است، زیرا بیماران به‌سرعت در برابر شیمی‌درمانی و داروهای هدفمند، مانند مهارکننده‌های EGFR-TKI، مقاوم می‌شوند (Rotow & Bivona 2017). اگزوزوم‌ها از طریق انتقال افقی پروتئین‌ها و به‌ویژه miRNA ها، در ایجاد و انتشار مقاومت دارویی نقش مهمی دارند. مطالعات نشان داده‌اند که الگوی بیان miRNAهای اگزوزومی بین سلول‌های مقاوم و حساس تفاوت دارد. برای مثال، در سلول‌های A549 مقاوم به سیس‌پلاتین، miR-100-5p توسط اگزوزوم‌ها منتقل می‌شود و با هدف‌گیری mTOR، حساسیت سلول‌ها به دارو را تغییر می‌دهد (Qin, Yu, Zhou, et al. 2017). همچنین، miR-222-3p اگزوزومی در سلول‌های مقاوم به جم‌سیتابین با سرکوب SOCS3، باعث افزایش تهاجم و مقاومت به دارو می‌شود (F. Wei et al. 2017). miR-96 نیز در اگزوزوم‌های بیماران سرطانی افزایش یافته و از طریق سرکوب LMO7، حساسیت به شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهد (H. Wu et al. 2017). در مقابل، کاهش miR-146a-5p در بیماران NSCLC پیشرفته با عود بالاتر همراه بوده و نشان داده شده که این miRNA با مهار اتوفاژی و هدف‌گیری Atg2 در پاسخ به سیس‌پلاتین نقش دارد (Yuwen, Sheng, Liu, Wenyu, & Shu 2017). همچنین miR-512 و miR-373 اگزوزومی با افزایش حساسیت به سیس‌پلاتین و مهار پیشرفت تومور ارتباط دارند (Adi Harel et al. 2015). اگزوزوم‌ها در مقاومت به EGFR-TKIs نیز مؤثرند. miR-21 اگزوزومی می‌تواند از سلول‌های مقاوم به Gefitinib به سلول‌های حساس منتقل شده و از طریق فعال‌سازی مسیر AKT مقاومت ایجاد کند (Jing et al. 2018). علاوه بر این، افزایش miR-214 در اگزوزوم‌های سلول‌های مقاوم PC9GR با انتقال به سلول‌های حساس، مقاومت به Gefitinib را القا می‌کند. مهار miR-214 در این اگزوزوم‌ها توانست این مقاومت را معکوس نماید (B. Zhang, Fang, Deng, & Xia, 2018).

نقش miRNAهای اگزوزومی در ایمنی سرطان ریه

مولکول‌های نقطه وارسی ایمنی[1] نقش کلیدی در تنظیم سیستم ایمنی برای حفظ خود-تحملی[2] و جلوگیری از خودایمنی ایفا می‌کنند (Smolle, Prinz, Calin, & Pichler 2019). هدف‌گیری این مولکول‌ها، مانند PD-1 و PD-L1، بقای بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته را بهبود می‌بخشد (Arbour & Riely 2019). شبکه‌ای از miRNAها، از جمله miR-34 و miR-200، بیان PD-L1 را در سلول‌های سرطانی ریه تنظیم می‌کنند و بر پاسخ ایمنی اثر می‌گذارند (Cortez et al. 2016). همچنین مشخص شد که miR-200 بیان PD-L1 را کنترل می‌کند (L. Chen et al. 2014). تحقیقات فزاینده‌ای نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها با انتقال مولکول‌ها و عوامل سرکوب‌کننده ایمنی در پیشرفت تومور نقش دارند (Greening, Gopal, Xu, Simpson, & Chen 2015). miRNAهای اگزوزومی حامل‌های مهمی هستند که می‌توانند عملکرد سلول‌های ایمنی، از جمله سلول‌های دندریتیک[3] (DCs) و لنفوسیت‌های T، را در سرطان تحت تأثیر قرار دهند (Z. Sun,

[1] - Immune checkpoints
[2] - Self-tolerance
[3] - Dendritic cells

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

Shi, et al. 2018). به‌عنوان نمونه، miR-214 اگزوزومی از سلول‌های سرطانی ریه به سلول‌های T +CD4 منتقل شده و با کاهش PTEN، گسترش سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg) را افزایش داده و رشد تومور را تقویت می‌کند (Yin et al. 2014).

lncRNAها و circRNAها

شواهد روزافزون، نقش‌های محوری lncRNAهای اگزوزومی و circRNAها را در پیشرفت تومور، چه به‌عنوان انکوژن و چه به عنوان سرکوبگر، برجسته می‌کنند (Gilyazova et al. 2023).lncRNAها طبق تعریف، به RNAهایی با رونوشت‌های طولانی‌تر از ۲۰۰ نوکلئوتید اشاره دارند که هیچ چارچوب خواندن باز طولانی[1] (ORF، بیش از ۱۰۰ اسید آمینه) ندارند و توانایی کدگذاری پروتئین‌ها را ندارند. ثابت شده است که lncRNAها با تعامل با سایر ماکرومولکول‌های سلولی، از جمله DNA، RNA و پروتئین، بسیاری از فنوتیپ‌های مهم سرطان را هدایت می‌کنند. آن‌ها می‌توانند فرآیندهای سرطان را از طریق بازسازی کروماتین، رونویسی یا تنظیم ترجمه، ویرایش RNA، تخریب RNA، پیرایش RNA و اسفنج miRNA[2] تنظیم کنند.

lncRNAها مانند mRNAها، رونویسی، پیرایش، کلاهک‌گذاری و پلی‌آدنیله می‌شوند (Tian et al. 2024). circRNAها کلاس خاصی از lncRNAها هستند که ساختار حلقوی بسته کووالانسی دارند. تحقیقات نقش کلیدی آن‌ها را در فرآیندهای بیولوژیکی مانند تنظیم بیان ژن، اسپلایسینگ[3] RNA و پاسخ ایمنی نشان داده است. در سرطان، circRNAها به‌عنوان اسفنج مولکولی، قالب ترجمه و داربست پروتئینی، در تومورزایی، پیشرفت تومور و تنظیم TME نقش مهمی ایفا می‌کنند. شواهد نوظهور، پتانسیل آن‌ها را به‌عنوان بیومارکر توموری و هدف درمانی، به‌ویژه در ایمونوتراپی سرطان برجسته کرده است (Yan Wang et al. 2025). lncRNAها و circRNAها از طریق مکانیسم‌هایی مانند ادغام، اندوسیتوز و اتصال اختصاصی با واسطه گیرنده، عملکردهای تنظیمی کلیدی در ارتباط سلول–سلول در TME را تسهیل می‌کنند (Lu et al. 2021). در سرطان ریه، lncRNAهای اگزوزومی و circRNAها با واسطه‌گری تعاملات سلول به سلول و کنترل مسیرهای انتقال سیگنال، به طور قابل توجهی بر رشد، تهاجم، متاستاز و رگ‌زایی تأثیر می‌گذارند (جدول ۱) (Z. Sun, Shi, et al. 2018).

[1] Open reading frame
[2] miRNA sponge
[3] splicing

جدول ۱- نقش lncRNA های اگزوزومی و circRNA ها در بروز و پیشرفت سرطان ریه

نقش در سرطان ریه	محتوای اگزوزوم	میزان بیان	منبع
تکثیر، مهاجرت و تهاجم	LncRNA FOXD3-AS1	افزایش بیان	(Mao et al., 2021)
	LINC00662	افزایش بیان	(X. Lv et al., 2021)
	LncRNA UFC1	افزایش بیان	(Zang et al., 2020)
	LncRNA HOTAIR	افزایش بیان	(C. Zhang et al., 2023)
	LncRNA HOTAIR	افزایش بیان	(C. Zhang et al., 2020)
	HOTAIRM1	افزایش بیان	(Z. Chen et al., 2022)
	Lnc-MZT2A-5:1	افزایش بیان	(Song et al., 2021)
	CircVMP1	افزایش بیان	(H. Xie et al., 2022)
	CircSHKBP1	افزایش بیان	(W. Chen et al., 2022)
	LINC01356	افزایش بیان	(Geng, Tu, Bai, & Geng, 2022)
	LINC00273	افزایش بیان	(J. Chen et al., 2021)
	Lnc-MMP2-2	افزایش بیان	(D. Wu et al., 2021)
	CircSATB2	افزایش بیان	(N. Zhang et al., 2020)
	LncRNA-SOX2OT	افزایش بیان	(Ni et al., 2021)
رگ‌زایی	MFI2-AS1	افزایش بیان	(J. Xu et al., 2023)
	Circ_0008717	افزایش بیان	(H. Wang et al., 2022)
	LncRNA GAS5	کاهش بیان	(C. Li et al., 2019)
	LincRNA-p21	افزایش بیان	(Castellano et al., 2020)

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

مقاومت دارویی	lncRNA FOXD3-AS	افزایش بیان	(Mao et al., 2021)
	CircVMP1	افزایش بیان	(H. Xie et al., 2022)
	CircKIF20B	کاهش بیان	(S.-L. Wei et al., 2023)
	LOC85009	افزایش بیان	(Z. Yu et al., 2023)
	Hsa_circ_0002130	افزایش بیان	(Ma et al., 2020)
	Circ_PIP5K1A	افزایش بیان	(Shao et al., 2021)
	LncRNA MSTRG.292666.16	افزایش بیان	(Deng et al., 2020)
	LncRNA H19	افزایش بیان	(Pan & Zhou, 2020)
	LncRNA SNHG7	افزایش بیان	(K. Zhang et al., 2022)
	LncRNA UCA1	افزایش بیان	(X. Chen et al., 2020)
	LncRNA MEG3	افزایش بیان	(Y. Sun et al., 2022)
	CircDNER	افزایش بیان	(J. Li et al., 2022)
تنظیم ایمنی	CircUSP7	افزایش بیان	(S.-W. Chen et al., 2021)
	CircCPA4	افزایش بیان	(Hong et al., 2020)
	Lnc-ZFP3-3-TAF1-CCNB1	افزایش بیان	(Yue Wang et al., 2023)
	CircFARSA	افزایش بیان	(T. Chen et al., 2021)
	LncRNA FGD5-AS1	افزایش بیان	(J. Lv et al., 2021)

نقش lncRNAها و circRNAها در تکثیر، مهاجرت و تهاجم

مطالعات نشان می‌دهند که lncRNAها و circRNAهای اگزوزومی در سرطان ریه نقش حیاتی دارند و با تغییر فنوتیپ و عملکرد سلول‌های گیرنده، تکثیر، مهاجرت و تهاجم را تنظیم می‌کنند (He et al. 2023). نمونه‌هایی از lncRNAهای کلیدی شامل FOXD3-AS1 است که با افزایش ELAVL1 و فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt، تکثیر، تهاجم و مقاومت به ۵-فلورواوراسیل را تقویت می‌کند (Mao, Mu, & Wu 2021). به‌طور مشابه، LINC00662 و UFC1 نیز با مهار PTEN از طریق مسیر miR-320d/E2F1 یا اتصال به EZH2، رشد و مهاجرت سلول‌ها را در NSCLC افزایش می‌دهند (X. Lv et al. 2021; Zang et al. 2020). علاوه بر این، LINC00662 و UFC1 نیز با مهار PTEN از طریق مسیر miR-320d/E2F1 یا اتصال به EZH2، رشد و مهاجرت سلول‌ها را در NSCLC افزایش می‌دهند (C. Zhang et al. 2023). lncRNA اگزوزومی HOTAIRM1 که توسط تومور آزاد می‌شود، می‌تواند به سلول‌های CAF منتقل شده و با تنظیم بیان SPON2، پیشرفت LUAD را تقویت کند (Z. Chen et al. 2022). lncRNA اگزوزومی lnc-MZT2A-5:1 که در سلول‌های NSCLC مقاوم به AZD9291 بیان بالایی دارد، همچنان فعال‌سازی و مهاجرت سلول‌های MRC-5 را تسهیل می‌کند (Song, Qian, Huang, Chen, & Yang 2021). circRNAهای اگزوزومی مانند circVMP1 و circKIF20B نیز نقش مهمی دارند. circVMP1 در سلول‌های مقاوم به سیس‌پلاتین افزایش یافته و از طریق محور miR-524-5p-METTL3/SOX2 پیشرفت NSCLC و مقاومت دارویی را تقویت می‌کند (H. Xie, Yao, Wang, & Ni 2022). circKIF20B در بیماران مقاوم به gefitinib کاهش یافته و با اتصال به miR-615-3p، MEF2A را تنظیم کرده و چرخه سلولی، آپوپتوز و فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی[1] (OXPHOS) را تحت تأثیر قرار می‌دهد (S.-L. Wei et al. 2023). circSHKBP1 نیز با عملکرد اسفنجی miR-1294 و افزایش PKM2، تکثیر، متاستاز، گلیکولیز و جذب ماکروفاژها را در NSCLC تقویت می‌کند (W. Chen et al. 2022).

نقش lncRNAها و circRNAها در رگ‌زایی

تحقیقات متعددی، نقش lncRNAهای اگزوزومی و circRNAها را در رگ‌زایی تومور با تنظیم عوامل ترشح‌شده گزارش کرده‌اند و در نتیجه بر توسعه سرطان ریه تأثیر می‌گذارند. به‌عنوان مثال، اگزوزوم‌های آزاد شده توسط سلول‌های NSCLC حاوی سطوح بالایی از lncRNA MFI2-AS1 هستند. این lncRNA با اتصال به miR-107، بیان NFAT5، (یک پروتئین کلیدی مرتبط با رگ‌زایی

[1] Oxidative phosphorylation

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

در سرطان ریه) را افزایش می‌دهد (J. Xu et al. 2023). در همین حال، افزایش بیان circ0008717 در اگزوزوم‌های سرم و بافت‌های توموری بیماران سرطان ریه مشاهده شده است. سنجش‌های عملکردی که تشکیل میکروتوبول را ارزیابی می‌کنند، نشان می‌دهند که circ0008717 اگزوزومی باعث رگ‌زایی می‌شود. این یافته‌ها نقش‌های حیاتی lncRNAهای اگزوزومی و circRNAها را در رگ‌زایی روشن می‌کنند و اهداف بالقوه‌ای را برای درمان ضد رگ‌زایی در سرطان ریه آشکار می‌کنند (H. Wang et al. 2022).

نقش lncRNAها و circRNAها در EMT

lncRNAها و circRNA های اگزوزومی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی بیان ژن، نقش مهمی در فرآیند EMT و متاستاز سرطان ریه دارند. به‌عنوان مثال، lncRNA MALAT-1با تعامل با مسیرهای PI3K/Akt و Wnt/β-catenin EMT را تقویت می‌کند و به‌عنوان miRNA spongeمانع تعامل miRNA ها با ژن‌های هدف می‌شود (Hussein, Valinezhad, Adel, & Munirathinam 2024). همچنین، حذف PCAT6 تکثیر، مهاجرت، تهاجم و قطبش ماکروفاژهای M2 را در سلول‌های NSCLC کاهش می‌دهد و از طریق محور PCAT6/miR-326/KLF1 فرآیند EMT و تومورزایی را مهار می‌کند (Yun Chen, Hong, Qu, Chen, & Qin 2022). مشابه lncRNAها، circRNAهای اگزوزومی نیز عمدتاً از طریق تعدیل بیان میکروRNAها بر رشد سرطان و EMT تأثیر می‌گذارند (Z.-f. Zhou et al. 2020). برای مثال، افزایش سطح miR-5195-3p در سلول‌های NSCLC باعث افزایش نشانگرهای مزانشیمی مانند N-cadherin، Vimentin و β-catenin و القای EMT می‌شود، در حالی‌که circERBB2IP به‌عنوان اسفنجی برای miR-5195-3p عمل می‌کند و این اثر را کاهش می‌دهد (Peng et al. 2023). علاوه بر این، کاهش circZNF451 با تشکیل کمپلکس با TRIM56 و FXR1 به تحریک EMT کمک می‌کند (Gao et al. 2022).

نقش lncRNAها و circRNAها در مقاومت درمانی

lncRNAها و circRNAهای اگزوزومی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم مقاومت دارویی در سرطان ریه شناخته می‌شوند و با انتقال مولکول‌های زیستی، تکثیر، تهاجم، اتوفاژی و آپوپتوز سلول‌های سرطانی را تنظیم می‌کنند (Guo, Gao, Yang, & Li, 2023; T. Wu, Dong, Yang, Mo, & You 2024). به‌عنوان نمونه، lncRNA FOXD3-AS1 با افزایش ELAVL1 و فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt، تکثیر، تهاجم و مقاومت به ۵-فلوروواوراسیل را تقویت می‌کند (Mao et al. 2021). LOC85009 از طریق اگزوزوم‌ها به سلول‌های مقاوم به دوکتاکسل منتقل شده و با جداسازی USP5 و بی‌ثباتی USF1، رونویسی *ATG5* را غیرفعال کرده و مقاومت به دارو را کاهش می‌دهد (Z. Yu et al. 2023). circRNAها، hsa_circ_0002130 در سلول‌های مقاوم به اوزیمرتینیب افزایش یافته و با هدف‌گیری miR-498 ژن‌های *GLUT1*، *HK2* و *LDHA* را تنظیم می‌کند؛ وحذف آن مقاومت به دارو را کاهش می‌دهد (Ma, Qi, & Li 2020). circ_PIP5K1A با اسفنج کردن miR-101، ABCC1 را تنظیم کرده و حذف آن تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌ها را مهار و حساسیت به سیس‌پلاتین را افزایش می‌دهد (Shao, Song, & Sun 2021). circVMP1 از طریق محور miR-524-5p-METTL3/SOX2، پیشرفت و مقاومت به سیس‌پلاتین را تقویت می‌کند و قابلیت انتقال مقاومت به سلول‌های حساس را دارد (H. Xie et al. 2022). circKIF20B نیز با محور circKIF20B/miR-615-3p/MEF2A چرخه سلولی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را مهار کرده و حساسیت به Gefitinib را بازیابی می‌کند (S.-L. Wei et al. 2023).

نقش lncRNAها و circRNAها در تنظیم ایمنی

تحقیقات نشان می‌دهند که اگزوزوم‌ها با تنظیم عملکرد سلول‌های ایمنی، از جمله DCs، ماکروفاژها و سلول‌های T تنظیم‌کننده، نقش مهمی در پیشرفت سرطان ریه ایفا می‌کنند (Baig et al. 2020). اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور به‌عنوان پیام‌رسان‌های پاراکرینی[1]، سیگنال‌های پیش‌التهابی یا سرکوب‌کننده ایمنی را منتقل کرده و پاسخ ضدتومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به‌عنوان نمونه، ترشح circUSP7 از سلول‌های NSCLC عملکرد سلول‌های CD8+ T را مختل کرده و مقاومت به ایمونوتراپی ضد PD-1 را ایجاد می‌کند (S.-W. Chen et al. 2021). همچنین، PD-L1 ترشح‌شده توسط سلول‌های NSCLC از طریق فعال‌سازی

[1] Paracrine messengers

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

مسیرهای مرگ سلولی، CD8+ T را غیرفعال کرده و به فرار ایمنی کمک می‌کند، در حالی که حذف circ-CPA4 از طریق محور let-7/PD-L1 رشد سلولی و مقاومت دارویی را کاهش می‌دهد (Hong, Xue, Jiang, Zhang, & Gao 2020). مطالعات دیگر ارتباط بیان بالای CCNB1 با lnc-CENPH-1/lnc-CENPH-2 و محور lnc-ZFP3-3/TAF1/CCNB1 را در مقاومت اولیه به ایمونوتراپی نشان داده‌اند و کاهش IL6R پس از درمان می‌تواند هدف بالقوه‌ای برای طراحی درمان‌های جدید باشد (Yue Wang et al. 2023). افزون بر این، اگزوزوم‌های حاوی lncRNAها و circRNAها مانند circFARSA و FGD5-AS1 با قطبش ماکروفاژها به فنوتیپ M2 و فعال‌سازی مسیرهای PI3K/AKT و microRNA-944/MACC1، EMT، مهاجرت و متاستاز سلول‌های NSCLC را تقویت می‌کنند (T. Chen et al. 2021; J. Lv et al. 2021).

نقش ncRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی در سرطان ریه

تشخیص زودهنگام سرطان ریه برای موفقیت درمان حیاتی است و ncRNAهای اگزوزومی به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه اهمیت دارند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که miRNAهای اگزوزومی می‌توانند LUAD و SCC را از افراد سالم یا بیماران با بیماری‌های غیرسرطانی تمایز دهند. برای نمونه، miR-378a، miR-379، miR-200b-5p و miR-139-5p برای تشخیص LUAD و miR-10b-5p، miR-15b-5p و miR-320b برای تشخیص SCC کاربرد دارند (Cazzoli et al. 2013; Jin et al. 2017; Shan et al. 2018; X. Zhou et al. 2016). همچنین miR-96، miR-126، miR-23a و miR-30b/30c پتانسیل تشخیصی در NSCLC نشان می‌دهند و miR-let-7b-5p، miR-let-7e-5p، miR-23a-3p و miR-486-5p در مراحل اولیه NSCLC اهمیت دارند (Grimolizzi et al. 2017; Y. Hsu et al. 2017; Rolfo, Chacartegui, Giallombardo, Alessandro, & Peeters 2016; H. Wu et al. 2017). پروفایل‌های اگزوزومی lncRNA و circRNA نیز حساسیت و ویژگی بالایی دارند و می‌توانند نشانگرهای تشخیصی و پیش‌آگهی دو منظوره باشند. برای مثال، lncRNA LINC01614 جذب گلوتامین را در LUAD افزایش داده و با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است، و LOC85009 مقاومت به دوکتاکسل را از طریق محور USP5/USF1 تعدیل می‌کند (T. Liu et al. 2022; Z. Yu et al. 2023). همچنین lnc-MLETA1 و circSATB2، hsa_circ_0069313 در بیماران با سرطان ریه متاستاتیک یا بقای کوتاه‌تر افزایش بیان نشان می‌دهند، که ارزش آن‌ها به‌عنوان شاخص‌های پیش‌آگهی را تأیید می‌کند (Yinfeng Chen et al. 2022; X.-R. Hsu et al. 2023; N. Zhang et al. 2020). علاوه بر این، circRNAهای hsa_circ_0001492، hsa_circ_0001439 و hsa_circ_0000896 حساسیت و ویژگی تشخیصی LUAD را بهبود می‌بخشند (Kang et al. 2022).

چالش‌ها و مسیرهای آینده برای استفاده بالینی از اگزوزوم‌ها

تشخیص غیرتهاجمی و دقیق سرطان ریه هنوز چالشی اساسی است و روش‌های فعلی مبتنی بر نمونه‌برداری تهاجمی می‌توانند به بیماران آسیب برسانند. توسعه روش‌های غیرتهاجمی و مؤثر برای کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان ریه ضروری است. اگزوزوم‌ها به‌عنوان وزیکول‌های کوچک غشایی، حامل miRNA و ncRNA، پتانسیل بالینی زیادی برای تشخیص و پیش‌آگهی بیماری دارند، اما استفاده از آن‌ها هنوز محدود به پژوهش‌های پیش‌بالینی است. سانتریفیوژ فوق‌سریع رایج‌ترین روش جداسازی اگزوزوم‌هاست، اما هزینه بالا، سنگینی دستگاه و طولانی بودن فرآیند از محدودیت‌های آن است. روش‌های جایگزین مانند اولترافیلتراسیون، رسوب‌گذاری ساده و فناوری‌های ایمونوافینیتی مزایا و معایب خود را دارند؛ اولی سریع است اما احتمال از دست رفتن اگزوزوم‌ها وجود دارد، دومی ساده است ولی آلاینده‌ها را نیز ته‌نشین می‌کند، سومی با خلوص بالا همراه است اما هزینه‌بر و با بازده کم است (Cheruvanky et al. 2007; Gardiner et al. 2016; Jakobsen et al. 2015; Lane, Korbie, Anderson, Vaidyanathan, & Trau 2015; Oksvold, Neurauter, & Pedersen 2014). فناوری‌های نوظهور مانند نانوکوب‌های Au-NPFe$_2$O$_3$NC و نانوذرات سوپرپارامغناطیسی امکان جداسازی سریع، کم‌هزینه و حساس را فراهم می‌کنند، اما نیازمند بررسی پایداری و سازگاری زیستی هستند (Boriachek et al. 2019; Masud et al. 2019; Oeyen et al. 2018).

چالش دوم خلوص اگزوزوم‌هاست، زیرا جداسازی همواره با آلودگی پروتئینی همراه است. انتخاب روش به نوع نمونه،

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

سرعت، هزینه و روش‌های پایین‌دستی مانند توالی‌یابی بستگی دارد (P. Li, Kaslan, Lee, Yao, & Gao 2017). چالش سوم، منبع اگزوزوم‌هاست؛ اگزوزوم‌ها از سلول‌های مختلف ترشح می‌شوند و تعیین منشأ توموری دشوار است (Kuo, Tigges, Toxavidis, & Ghiran 2017; McDonald et al. 2014). همچنین، بی‌نظمی در بیان miRNAها، مانند miR-21 که در چندین نوع سرطان بیش‌ازحد بیان می‌شود، محدودیت‌هایی برای اختصاصی‌سازی نشانگرها ایجاد می‌کند (Cao et al. 2019; Q. Li et al. 2018). اکثر مطالعات ارزیابی miRNA و ncRNAهای اگزوزومی را با RT-qPCR انجام می‌دهند، اما چالش‌های فنی شامل جمع‌آوری، نگهداری نمونه و تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی است (Boriachek et al. 2018). با وجود این محدودیت‌ها، اگزوزوم‌ها نقش مهمی در ارتباطات بین‌سلولی، انتقال miRNA و پیشرفت بیماری‌های ریوی دارند. تحقیقات پایه نشان داده‌اند که ncRNAهای اگزوزومی، به‌ویژه miRNA و lncRNA، در مسیرهای بیماری دخیل‌اند، اما کاربرد بالینی و درمانی آن‌ها هنوز در مراحل اولیه قرار دارد. توسعه روش‌های بهینه برای استخراج، افزایش خلوص و شناسایی مولکولی این وزیکول‌ها، می‌تواند استفاده از آن‌ها را در تشخیص غیرتهاجمی و درمان سرطان ریه تسهیل کند و پتانسیل بالینی آن‌ها را محقق سازد (J. Wu & Shen 2020).

منابع

Adi Harel S, Bossel Ben-Moshe N, Aylon Y, Bublik D, Moskovits N, Toperoff G, Wilder S (2015) Reactivation of epigenetically silenced miR-512 and miR-373 sensitizes lung cancer cells to cisplatin and restricts tumor growth. Cell Death & Differentiation 22:1328-1340.

Altorki NK, Markowitz GJ, Gao D, Port JL, Saxena A, Stiles B, Mittal V (2019) The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. Nature Reviews Cancer 19:9-31.

Anderson NM, Simon MC (2020) The tumor microenvironment. Current Biology 30:R921-R925.

Arbour KC, Riely GJ (2019) Systemic therapy for locally advanced and metastatic non‐small cell lung cancer: a review. JAMA 322:764-774.

Baig MS, Roy A, Rajpoot S, Liu D, Savai R, Banerjee S, Saqib U (2020) Tumor-derived exosomes in the regulation of macrophage polarization. Inflammation Research 69:435-451.

Banat GA, Tretyn A, Pullamsetti SS, Wilhelm J, Weigert A, Olesch C, Seeger W (2015) Immune and inflammatory cell composition of human lung cancer stroma. PLoS One 10:e0139073.

Boriachek K, Islam MN, Möller A, Salomon C, Nguyen NT, Hossain MSA, Shiddiky MJ (2018) Biological functions and current advances in isolation and detection strategies for exosome nanovesicles. Small 14:1702153.

Boriachek K, Masud MK, Palma C, Phan HP, Yamauchi Y, Hossain MSA, Shiddiky MJ (2019) Avoiding preisolation step in exosome analysis: direct isolation and sensitive detection of exosomes using gold-loaded nanoporous ferric oxide nanozymes. Analytical Chemistry 91:3827-3834.

Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE (2016) Pairing beyond the seed supports microRNA targeting specificity. Molecular Cell 64:320-333.

Cao LQ, Yang XW, Chen YB, Zhang DW, Jiang XF, Xue P (2019) Exosomal miR-21 regulates the TETs/PTENp1/PTEN pathway to promote hepatocellular carcinoma growth. Molecular Cancer 18:148.

Castellano JJ, Marrades RM, Molins L, Vinolas N, Moises J, Canals J, Monzo M (2020) Extracellular vesicle lincRNA-p21 expression in tumor-draining pulmonary vein defines prognosis in NSCLC and modulates endothelial cell behavior. Cancers 12:734.

Cazzoli R, Buttitta F, Di Nicola M, Malatesta S, Marchetti A, Rom WN, Pass HI (2013) microRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 8:1156-1162.

Chen J, Zhang K, Zhi Y, Wu Y, Chen B, Bai J, Wang X (2021) Tumor-derived exosomal miR-19b-3p facilitates M2 macrophage polarization and exosomal LINC00273 secretion to promote lung adenocarcinoma metastasis via Hippo pathway. Clinical and Translational Medicine 11:e478.

Chen L, Gibbons DL, Goswami S, Cortez MA, Ahn YH, Byers LA, Lin W (2014) Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression. Nature Communications 5:5241.

Chen R, Xu X, Qian Z, Zhang C, Niu Y, Wang Z, Yu Y (2019) The biological functions and clinical applications of exosomes in lung cancer. Cellular and Molecular Life Sciences 76:4613-4633.

Chen SW, Zhu SQ, Pei X, Qiu BQ, Xiong D, Long X, Wu YB (2021) Cancer cell-derived exosomal circUSP7 induces CD8+ T cell dysfunction and anti-PD1 resistance by regulating the miR-934/SHP2 axis in NSCLC. Molecular Cancer 20:144.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

of circular RNAs in lung cancer. Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA 11:e1592.
Durendez-Saez E, Torres-Martinez S, Calabuig-Farinas S, Meri-Abad M, Ferrero-Gimeno M, Camps C (2021) Exosomal microRNAs in non-small cell lung cancer. Translational Cancer Research 10:3128.
Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, Nuovo GJ (2012) MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. Proceedings of the National Academy of Sciences 109:E2110-E2116.
Fan Q, Yang L, Zhang X, Peng X, Wei S, Su D, Li H (2018) The emerging role of exosome-derived non-coding RNAs in cancer biology. Cancer Letters 414:107-115.
Gao J, Ao YQ, Zhang LX, Deng J, Wang S, Wang HK, Ding JY (2022) Exosomal circZNF451 restrains anti-PD1 treatment in lung adenocarcinoma via polarizing macrophages by complexing with TRIM56 and FXR1. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 41:295.
Gardiner C, Vizio DD, Sahoo S, Théry C, Witwer KW, Wauben M, Hill AF (2016) Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: results of a worldwide survey. Journal of Extracellular Vesicles 5:32945.
Geng S, Tu S, Bai Z, Geng Y (2022) Exosomal lncRNA LINC01356 derived from brain metastatic nonsmall-cell lung cancer cells remodels the blood‐brain barrier. Frontiers in Oncology 12:825899.
Gilyazova I, Gimalova G, Nizamova A, Galimova E, Ishbulatova E, Pavlov V, Khusnutdinova E (2023) Non-coding RNAs as key regulators in lung cancer. International Journal of Molecular Sciences 25:560.
Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, Liu L, Sheng J, Zhu HJ, Simpson RJ (2015) Emerging roles of exosomes during epithelial‐mesenchymal transition and cancer progression. Seminars in Cell & Developmental Biology.
Greening DW, Gopal SK, Xu R, Simpson RJ, Chen W (2015) Exosomes and their roles in immune regulation and cancer. Seminars in Cell & Developmental Biology.
Grimolizzi F, Monaco F, Leoni F, Bracci M, Staffolani S, Bersaglieri C, Rubini C (2017) Exosomal miR-126 as a circulating biomarker in nonsmall-cell lung cancer regulating cancer progression. Scientific Reports 7:15277.
Guo X, Gao C, Yang DH, Li S (2023) Exosomal circular RNAs: a chief culprit in cancer chemotherapy resistance. Drug Resistance Updates 67:100937.
Ha M, Kim VN (2014) Regulation of microRNA biogenesis. Nature Reviews Molecular Cell Biology 15:509-524.
Hadjicharalambous MR, Lindsay MA (2019) Long non-coding RNAs and the innate immune response. Non-coding RNA 5:34.
He X, Huang Y, Liu Y, Zhang X, Wang Q, Liu Y, Lei H (2023) Astrocyte-derived exosomal lncRNA 4933431K23Rik modulates microglial phenotype and

Chen T, Liu Y, Li C, Xu C, Ding C, Chen J, Zhao J (2021) Tumor-derived exosomal circFARSA mediates M2 macrophage polarization via the PTEN/PI3K/AKT pathway to promote non-small cell lung cancer metastasis. Cancer Treatment and Research Communications 28:100412.
Chen W, Tang D, Lin J, Huang X, Lin S, Shen G, Dai Y (2022) Exosomal circSHKBP1 participates in non-small cell lung cancer progression through PKM2-mediated glycolysis. Molecular Therapy‐Oncolytics 24:470-485.
Chen X, Wang Z, Tong F, Dong X, Wu G, Zhang R (2020) RETRACTED: lncRNA UCA1 promotes gefitinib resistance as a ceRNA to target FOSL2 by sponging miR-143 in non-small cell lung cancer. Molecular Therapy–Nucleic Acids 19:643-653.
Chen Y, Hong C, Qu J, Chen J, Qin Z (2022) Knockdown of lncRNA PCAT6 suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells by inhibiting macrophages M2 polarization via miR-326/KLF1 axis. Bioengineered 13:12834-12846.
Chen Y, Lou C, Ma X, Zhou C, Zhao X, Li N, Meng X (2022) Serum exosomal hsa_circ_0069313 has a potential to diagnose more aggressive non-small cell lung cancer. Clinical Biochemistry 102:56-64.
Chen Y, Lu L, Feng B, Han S, Cui S, Chu X, Wang R (2017) Non-coding RNAs as emerging regulators of epithelial to mesenchymal transition in nonsmall cell lung cancer. Oncotarget 8:36787.
Chen Z, Bian C, Huang J, Li X, Chen L, Xie X, Wang J (2022) Tumor-derived exosomal HOTAIRM1 regulates SPON2 in CAFs to promote progression of lung adenocarcinoma. Discover Oncology 13:92.
Cheruvanky A, Zhou H, Pisitkun T, Kopp JB, Knepper MA, Yuen PS, Star RA (2007) Rapid isolation of urinary exosomal biomarkers using a nanomembrane ultrafiltration concentrator. American Journal of Physiology-Renal Physiology 292:F1657-F1661.
Colombo M, Raposo G, Théry C (2014) Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annual Review of Cell and Developmental Biology 30:255-289.
Cortez MA, Ivan C, Valdecanas D, Wang X, Peltier HJ, Ye Y, Giri DK (2016) PDL1 regulation by p53 via miR-34. Journal of the National Cancer Institute 108:djv303.
Cui H, Seubert B, Stahl E, Dietz H, Reuning U, Moreno-Leon L, Mari B (2015) Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 induces a pro-tumourigenic increase of miR-210 in lung adenocarcinoma cells and their exosomes. Oncogene 34:3640-3650.
Deng Q, Fang Q, Xie B, Sun H, Bao Y, Zhou S (2020) Exosomal long non-coding RNA MSTRG.292666.16 is associated with osimertinib (AZD9291) resistance in non-small cell lung cancer. Aging (Albany NY) 12:8001.
Drula R, Braicu C, Harangus A, Nabavi SM, Trif M, Slaby O, Berindan-Neagoe I (2020) Critical function

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

improves post-traumatic recovery via SMAD7 regulation. Molecular Therapy 31:1313-1331.
Hong W, Xue M, Jiang J, Zhang Y, Gao X (2020) Circular RNA circ-CPA4/let-7 miRNA/PD-L1 axis regulates cell growth, stemness, drug resistance and immune evasion in non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 39:149.
Houghton AM (2013) Mechanistic links between COPD and lung cancer. Nature Reviews Cancer 13:233-245.
Hsu XR, Wu JE, Wu YY, Hsiao SY, Liang JL, Wu YJ, Yang PC (2023) Exosomal long noncoding RNA MLETA1 promotes tumor progression and metastasis by regulating the miR-186-5p/EGFR and miR-497-5p/IGF1R axes in non-small cell lung cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 42:283.
Hsu Y, Hung J, Chang W, Lin Y, Pan Y, Tsai P, Kuo P (2017) Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1. Oncogene 36:4929-4942.
Hu C, Meiners S, Lukas C, Stathopoulos GT, Chen J (2020) Role of exosomal microRNAs in lung cancer biology and clinical applications. Cell Proliferation 53:e12828.
Hussein MA, Valinezhad K, Adel E, Munirathinam G (2024) MALAT-1 is a key regulator of epithelial‐mesenchymal transition in cancer: a potential therapeutic target for metastasis. Cancers 16:234.
Jakobsen KR, Paulsen BS, Bæk R, Varming K, Sorensen BS, Jørgensen MM (2015) Exosomal proteins as potential diagnostic markers in advanced nonsmall cell lung carcinoma. Journal of Extracellular Vesicles 4:26659.
Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, Higginbotham JN, Zhang Q, Zimmerman LJ, Evans R (2019) Reassessment of exosome composition. Cell 177:428-445.e418.
Jin X, Chen Y, Chen H, Fei S, Chen D, Cai X, Zhao L (2017) Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. Clinical Cancer Research 23:5311-5319.
Jing C, Cao H, Qin X, Yu S, Wu J, Wang Z, Feng J (2018) Exosome mediated gefitinib resistance in lung cancer HCC827 cells via delivery of miR-21. Oncology Letters 15:9811-9817.
Kahlert C, Kalluri R (2013) Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. Journal of Molecular Medicine 91:431-437.
Kalluri R (2016) The biology and function of exosomes in cancer. The Journal of Clinical Investigation 126:1208-1215.
Kang Y, You J, Gan Y, Chen Q, Huang C, Chen F, Chen L (2022) Serum and serum exosomal circRNAs hsa_circ_0001492, hsa_circ_0001439, and hsa_circ_0000896 as diagnostic biomarkers for lung adenocarcinoma. Frontiers in Oncology 12:912246.
Kargl J, Busch SE, Yang GH, Kim KH, Hanke ML, Metz HE, McIntosh MW (2017) Neutrophils dominate the immune cell composition in non-small cell lung cancer. Nature Communications 8:14381.
Kiełbowski K, Ptaszyński K, Wojcik J, Wojtyś ME (2023) The role of selected non-coding RNAs in the biology of non-small cell lung cancer. Advances in Medical Sciences 68:121-137.
Kim J, Kim TY, Lee MS, Mun JY, Ihm C, Kim SA (2016) Exosome cargo reflects TGF-β1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) status in A549 human lung adenocarcinoma cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 478:643-648.
Kuo WP, Tigges JC, Toxavidis V, Ghiran I (2017) Red blood cells: a source of extracellular vesicles. Extracellular Vesicles: Methods and Protocols 15-22.
Lane RE, Korbie D, Anderson W, Vaidyanathan R, Trau M (2015) Analysis of exosome purification methods using a model liposome system and tunable-resistive pulse sensing. Scientific Reports 5:7639.
Li C, Lv Y, Shao C, Chen C, Zhang T, Wei Y, Song Y (2019) Tumor-derived exosomal lncRNA GAS5 as a biomarker for early-stage non-small-cell lung cancer diagnosis. Journal of Cellular Physiology 234:20721-20727.
Li J, Zhu T, Weng Y, Cheng F, Sun Q, Yang K, Ma H (2022) Exosomal circDNER enhances paclitaxel resistance and tumorigenicity of lung cancer via targeting miR-139-5p/ITGB8. Thoracic Cancer 13:1381-1390.
Li P, Kaslan M, Lee SH, Yao J, Gao Z (2017) Progress in exosome isolation techniques. Theranostics 7:789.
Li Q, Li B, Li Q, Wei S, He Z, Huang X, Li Z (2018) Exosomal miR-21-5p derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via mesothelial-to-mesenchymal transition. Cell Death & Disease 9:854.
Li X, Wu Y, Jin Y (2024) Exosomal lncRNAs and circRNAs in lung cancer: Emerging regulators and potential therapeutic targets. Non-coding RNA Research 9:1069-1079.
Li Y, Yan B, He S (2023) Advances and challenges in the treatment of lung cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy 169:115891.
Liu T, Han C, Fang P, Ma Z, Wang X, Chen H, Zhang E (2022) Cancer-associated fibroblast-specific lncRNA LINC01614 enhances glutamine uptake in lung adenocarcinoma. Journal of Hematology & Oncology 15:141.
Liu Y, Luo F, Wang B, Li H, Xu Y, Liu X, Lu L (2016) STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells. Cancer Letters 370:125-135.
Lu L, Fang S, Zhang Y, Jin L, Xu W, Liang Z (2021) Exosomes and exosomal circRNAs: the rising stars in the progression, diagnosis and prognosis of gastric cancer. Cancer Management and Research 13:8121-8129.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

Qin X, Yu S, Zhou L, Shi M, Hu Y, Xu X, Feng J (2017) Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. International Journal of Nanomedicine 12:3721-3733.
Rana S, Malinowska K, Zöller M (2013) Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. Neoplasia 15:281-IN231.
Rapisuwon S, Vietsch EE, Wellstein A (2016) Circulating biomarkers to monitor cancer progression and treatment. Computational and Structural Biotechnology Journal 14:211-222.
Rolfo C, Chacartegui J, Giallombardo M, Alessandro R, Peeters M (2016) 71P Exosomes isolated in plasma of non-small cell lung cancer patients contain microRNA related to the EGFR pathway: Proof of concept. Journal of Thoracic Oncology 11:S85.
Rotow J, Bivona TG (2017) Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. Nature Reviews Cancer 17:637-658.
Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, Hidalgo-Miranda A, Rodriguez-Dorantes M (2014) MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. OncoTargets and Therapy 7:1327-1338.
Santos JM, Peixoto da Silva S, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R (2018) The role of microRNAs in the metastatic process of high-risk HPV-induced cancers. Cancers 10:493.
Shan X, Zhang H, Zhang L, Zhou X, Wang T, Zhang J, Liu P (2018) Identification of four plasma microRNAs as potential biomarkers in the diagnosis of male lung squamous cell carcinoma patients in China. Cancer Medicine 7:2370-2381.
Shao N, Song L, Sun X (2021) Exosomal circ_PIP5K1A regulates the progression of non-small cell lung cancer and cisplatin sensitivity by miR-101/ABCC1 axis. Molecular and Cellular Biochemistry 476:2253-2267.
Smolle MA, Prinz F, Calin GA, Pichler M (2019) Current concepts of non-coding RNA regulation of immune checkpoints in cancer. Molecular Aspects of Medicine 70:117-126.
Sonea L, Buse M, Gulei D, Onaciu A, Simon I, Braicu C, Berindan-Neagoe I (2018) Decoding the emerging patterns exhibited in non-coding RNAs characteristic of lung cancer with regard to their clinical significance. Current Genomics 19:258-278.
Song L, Qian G, Huang J, Chen T, Yang Y (2021) AZD9291-resistant non-small cell lung cancer cell-derived exosomal lnc-MZT2A-5:1 induces the activation of fibroblasts. Annals of Translational Medicine 9:1593.
Sun Y, Hao G, Zhuang M, Lv H, Liu C, Su K (2022) MEG3 lncRNA from exosomes released from cancer-associated fibroblasts enhances cisplatin chemoresistance in SCLC via a miR-15a-5p/CCNE1 axis. Yonsei Medical Journal 63:229.
Lv J, Li Q, Ma R, Wang Z, Yu Y, Liu H, Jiang S (2021) RETRACTED: Long noncoding RNA FGD5-AS1 knockdown decrease viability, migration, and invasion of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells by regulating the microRNA-944/MACC1 axis. Technology in Cancer Research & Treatment 20:1533033821990090.
Lv X, Lian Y, Liu Z, Xiao J, Zhang D, Yin X (2021) Exosomal long non-coding RNA LINC00662 promotes non-small cell lung cancer progression by miR-320d/E2F1 axis. Aging (Albany NY) 13:6010.
Ma J, Qi G, Li L (2020) A novel serum exosomes-based biomarker hsa_circ_0002130 facilitates osimertinib resistance in non-small cell lung cancer by sponging miR-498. OncoTargets and Therapy 13:5293-5307.
Mao G, Mu Z, Wu D (2021) Exosomal lncRNA FOXD3-AS1 upregulates ELAVL1 expression and activates PI3K/Akt pathway to enhance lung cancer cell proliferation, invasion, and 5-fluorouracil resistance. Acta Biochimica et Biophysica Sinica 53:1484-1494.
Masud MK, Na J, Younus M, Hossain MSA, Bando Y, Shiddiky MJA, Yamauchi Y (2019) Superparamagnetic nanoarchitectures for disease-specific biomarker detection. Chemical Society Reviews 48:5717-5751.
McDonald MK, Tian Y, Qureshi RA, Gormley M, Ertel A, Gao R, Fortina P (2014) Functional significance of macrophage-derived exosomes in inflammation and pain. Pain 155:1527-1539.
Ni J, Zhang X, Li J, Zheng Z, Zhang J, Zhao W, Liu L (2021) Tumour-derived exosomal lncRNA SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts. Cell Death & Disease 12:662.
Oeyen E, Van Mol K, Baggerman G, Willems H, Boonen K, Rolfo C, Cho WC (2018) Ultrafiltration and size exclusion chromatography combined with asymmetrical-flow field-flow fractionation for the isolation and characterisation of extracellular vesicles from urine. Journal of Extracellular Vesicles 7:1490143.
Oksvold MP, Neurauter A, Pedersen KW (2014) Magnetic bead-based isolation of exosomes. In: RNA Interference: Challenges and Therapeutic Opportunities. Springer, pp 465-481.
Pan R, Zhou H (2020) Exosomal transfer of lncRNA H19 promotes erlotinib resistance in non-small cell lung cancer via miR-615-3p/ATG7 axis. Cancer Management and Research 12:4283-4297.
Peng X, Zhao L, Yao L, Dong J, Wu W, Luo T (2023) Exosomal ERBB2IP contributes to tumor growth via elevating PSAT1 expression in non-small cell lung carcinoma. Thoracic Cancer 14:1812-1823.
Qin X, Yu S, Xu X, Shen B, Feng J (2017) Comparative analysis of microRNA expression profiles between A549, A549/DDP and their respective exosomes. Oncotarget 8:42125.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

Sun Z, Shi K, Yang S, Liu J, Zhou Q, Wang G, Yuan W (2018) Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. Molecular Cancer 17:147.
Sun Z, Yang S, Zhou Q, Wang G, Song J, Li Z, Chang Y (2018) Emerging role of exosome-derived long non-coding RNAs in tumor microenvironment. Molecular Cancer 17:82.
Tang YT, Huang YY, Li JH, Qin SH, Xu Y, An TX, Zheng L (2018) Alterations in exosomal miRNA profile upon epithelial-mesenchymal transition in human lung cancer cell lines. BMC Genomics 19:802.
Tang Y, Cui Y, Li Z, Jiao Z, Zhang Y, He Y, Zhou X (2016) Radiation-induced miR-208a increases the proliferation and radioresistance by targeting p21 in human lung cancer cells. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 35:7.
Tian H, Tang L, Yang Z, Xiang Y, Min Q, Yin M, Shen J (2024) Current understanding of functional peptides encoded by lncRNA in cancer. Cancer Cell International 24:252.
Valencia K, Luis-Ravelo D, Bovy N, Antón I, Martínez-Canarias S, Zandueta C, Rebmann V (2014) miRNA cargo within exosome-like vesicle transfer influences metastatic bone colonization. Molecular Oncology 8:689-703.
Verma HK, Ratre YK, Mazzone P, Laurino S, Bhaskar L (2020) MicroRNA facilitated chemoresistance in gastric cancer: A novel biomarkers and potential therapeutics. Alexandria Journal of Medicine 56:81-92.
Wang H, Tang Z, Duan J, Zhou C, Xu K, Mu H (2022) Cancer-released exosomal circular RNA circ_0008717 promotes cell tumorigenicity through microRNA-1287-5p/P21-activated kinase 2 (PAK2) axis in non-small cell lung cancer. Bioengineered 13:8937-8949.
Wang R, Xu Y, Tong L, Zhang X, Zhang S (2024) Recent progress of exosomal lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA axis in lung cancer: implication for clinical application. Frontiers in Molecular Biosciences 11:1417306.
Wang Y, Cao S, Li J, Zhang Y, Ling X, Zhang L, Zhong H (2023) The predictive value of plasma exosomal lncRNAs/mRNAs in NSCLC patients receiving immunotherapy. Advances in Medical Sciences 68:86-93.
Wang Y, Cui Y, Li X, Jin SH, Wang H, Gaipl US, Zhou JG (2025) CircRNAs: functions and emerging roles in cancer and immunotherapy. BMC Medicine 23:477.
Wei F, Ma C, Zhou T, Dong X, Luo Q, Geng L, Li N (2017) Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p. Molecular Cancer 16:132.
Wei SL, Ye JJ, Sun L, Hu L, Wei YY, Zhang DW, Fei GH (2023) Exosome-derived circKIF20B suppresses gefitinib resistance and cell proliferation in non-small cell lung cancer. Cancer Cell International 23:129.
Wu D, Deng S, Li L, Liu T, Zhang T, Li J, Xu Y (2021) TGF-β1-mediated exosomal lnc-MMP2-2 increases blood-brain barrier permeability via the miRNA-1207-5p/EPB41L5 axis to promote non-small cell lung cancer brain metastasis. Cell Death & Disease 12:721.
Wu H, Zhou J, Mei S, Wu D, Mu Z, Chen B, Liu J (2017) Circulating exosomal microRNA-96 promotes cell proliferation, migration and drug resistance by targeting LMO7. Journal of Cellular and Molecular Medicine 21:1228-1236.
Wu J, Shen Z (2020) Exosomal miRNAs as biomarkers for diagnostic and prognostic in lung cancer. Cancer Medicine 9:6909-6922.
Wu T, Dong Y, Yang X, Mo L, You Y (2024) Crosstalk between lncRNAs and Wnt/β-catenin signaling pathways in lung cancers: from cancer progression to therapeutic response. Non-Coding RNA Research 9:667-677.
Xie H, Yao J, Wang Y, Ni B (2022) Exosome-transmitted circVMP1 facilitates the progression and cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by targeting miR-524-5p-METTL3/SOX2 axis. Drug Delivery 29:1257-1271.
Xie S, Wu Z, Qi Y, Wu B, Zhu X (2021) The metastasizing mechanisms of lung cancer: Recent advances and therapeutic challenges. Biomedicine & Pharmacotherapy 138:111450.
Xie Y, Dang W, Zhang S, Yue W, Yang L, Zhai X, Lu J (2019) The role of exosomal noncoding RNAs in cancer. Molecular Cancer 18:37.
Xu J, Wang H, Shi B, Li N, Xu G, Yan X, Xu L (2023) Exosomal MFI2-AS1 sponge miR-107 promotes non-small cell lung cancer progression through NFAT5. Cancer Cell International 23:51.
Xu K, Zhang C, Du T, Gabriel ANA, Wang X, Li X, Zhang Y (2021) Progress of exosomes in the diagnosis and treatment of lung cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy 134:111111.
Xu R, Rai A, Chen M, Suwakulsiri W, Greening DW, Simpson RJ (2018) Extracellular vesicles in cancer—implications for future improvements in cancer care. Nature Reviews Clinical Oncology 15:617-638.
Xu Z, Liu X, Wang H, Li J, Dai L, Li J, Dong C (2018) Lung adenocarcinoma cell-derived exosomal miR-21 facilitates osteoclastogenesis. Gene 666:116-122.
Yin Y, Cai X, Chen X, Liang H, Zhang Y, Li J, Yokoyama S (2014) Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: a major link between immune evasion and tumor growth. Cell Research 24:1164-1180.
Yu S, Cao H, Shen B, Feng J (2015) Tumor-derived exosomes in cancer progression and treatment failure. Oncotarget 6:37151.
Yu Z, Tang H, Chen S, Xie Y, Shi L, Xia S, Chen D (2023) Exosomal LOC85009 inhibits docetaxel resistance in lung adenocarcinoma through regulating

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

ATG5-induced autophagy. Drug Resistance Updates 67:100915.
Yuwen DL, Sheng BB, Liu J, Wenyu W, Shu YQ (2017) MiR-146a-5p level in serum exosomes predicts therapeutic effect of cisplatin in non-small cell lung cancer. European Review for Medical & Pharmacological Sciences 21.
Zang X, Gu J, Zhang J, Shi H, Hou S, Xu X, Qian H (2020) Exosome-transmitted lncRNA UFC1 promotes non-small-cell lung cancer progression by EZH2-mediated epigenetic silencing of PTEN expression. Cell Death & Disease 11:215.
Zhang B, Fang C, Deng D, Xia L (2018) Research progress on common adverse events caused by targeted therapy for colorectal cancer. Oncology Letters 16:27-33.
Zhang C, Xu L, Deng G, Ding Y, Bi K, Jin H, Wang Z (2020) Exosomal HOTAIR promotes proliferation, migration and invasion of lung cancer by sponging miR-203. Science China Life Sciences 63:1265-1268.
Zhang C, Yang J, Zhu Z, Qin J, Yang L, Zhao X, Wang F (2023) Exosomal lncRNA HOTAIR promotes osteoclast differentiation by targeting TGF-β/PTHrP/RANKL pathway. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 132:242-252.
Zhang K, Chen J, Li C, Yuan Y, Fang S, Liu W, Chen F (2022) Exosome-mediated transfer of SNHG7 enhances docetaxel resistance in lung adenocarcinoma. Cancer Letters 526:142-154.
Zhang L, Zhang S, Yao J, Lowery FJ, Zhang Q, Huang WC, Zhang C (2015) Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. Nature 527:100-104.
Zhang N, Nan A, Chen L, Li X, Jia Y, Qiu M, Zhang H (2020) Circular RNA circSATB2 promotes progression of non-small cell lung cancer cells. Molecular Cancer 19:101.
Zhou X, Wen W, Shan X, Zhu W, Xu J, Guo R, Chen Y (2016) A six-microRNA panel in plasma was identified as a potential biomarker for lung adenocarcinoma diagnosis. Oncotarget 8:6513.
Zhou ZF, Wei Z, Yao JC, Liu SY, Wang F, Wang Z, Zheng QF (2020) CircRNA_102179 promotes the proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer cells by regulating miR-330-5p/HMGB3 axis. Pathology-Research and Practice 216:153144.
Zhuang G, Wu X, Jiang Z, Kasman I, Yao J, Guan Y, Sampath D (2012) Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. The EMBO Journal 31:3513-3523.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]