Exoszomális mikro-RNS asztmában: kórmechanizmus és terápiás lehetőségek

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

Az asztma a légutak krónikus gyulladásos betegsége: genetikai, környezeti és immunológiai tényezők összetett kölcsönhatása jellemzi, amelyek hozzájárulnak a kórkép kialakulásához és progressziójához egyaránt. A legújabb kutatási eredmények rávilágítottak az exoszomális mikro-RNS-ek (miRNS) alapvető szerepére az asztma patogenezisében és kialakulásában. Az exoszómák nanoméretű extracelluláris vezikulák, amelyek különféle bioaktív molekulák, köztük a miRNS-ek szállításával elősegítik az intercelluláris kommunikációt, és döntő szerepük van az asztma hátterében álló gyulladásos folyamatokban központi szerepet játszó gének expressziójának és az immunválasznak a szabályozásában. Az exoszomális miRNS-ek kulcsszerepet játszanak az asztmában, mivel részt vesznek a betegség különböző folyamataiban, beleértve a gyulladás, a légúti túlérzékenység és a remodelling szabályozását. Az a képességük, hogy befolyásolják a célsejtek és szövetek viselkedését, értékessé teszi őket mind diagnosztikai biomarkerként, mind pedig potenciális terápiás célpontként. Ennek az összefoglaló közleménynek az a célja, hogy átfogó áttekintést nyújtson az exoszómák biogeneziséről, az exoszomális miRNS-ek funkcionális szerepéről asztmában, valamint a klinikai alkalmazásuk lehetőségeiről. Feltárja azokat a mechanizmusokat, amelyek révén ezek a miRNS-ek hozzájárulnak az asztma patofiziológiájához, megvitatja hasznosságukat a betegség diagnosztizálásában és monitorozásában, és rávilágít a terápiás potenciáljuk kiaknázására irányuló, folyamatban lévő kutatásokra.

BEVEZETÉS

Az asztma világszerte több mint 300 millió embert érint. A légúti áramlás időszakosan fellépő akadályozottsága, a hörgők fokozott érzékenysége és a légutak mögöttes gyulladása jellemzi[1,2]. Tünetei közé tartozik a zihálás, a légszomj, a mellkasi szorító érzés és a köhögés, melyeknek az intenzitása és a gyakorisága változhat[3]. A kórmechanizmus megértésében elért előrelépések és az új terápiás stratégiák kidolgozása ellenére továbbra is jelentős hiányosságok vannak a hatékony betegségkezelésben, különösen a súlyos asztmás betegeknél[4]. Az asztma heterogén betegség különböző fenotípusokkal, melyeket a genetikai hajlam és a környezeti tényezők közötti összetett kölcsönhatások alakítanak ki[5,6]. Ez a komplexitás szükségessé teszi a diagnózis és a kezelés személyre szabott megközelítését. A legújabb tanulmányok egyre inkább az extracelluláris vezikulák asztmában betöltött szerepére összpontosítanak, különösen az exoszómákra. Ezek olyan nanoméretű (30–150 nm átmérőjű) vezikulák, amelyek a sejtek endoszomális részéből származnak[7,8], és akkor kerülnek az extracelluláris környezetbe, amikor a multivezikuláris testek egyesülnek a plazmamembránnal. Rakományként fehérjéket, lipideket és nukleinsavakat hordoznak, beleértve a mikro-RNS-eket (miRNS) is. Ezek rövid, nem kódoló RNS-molekulák, melyek a génexpressziót szabályozzák a poszttranszkripciós folyamatok során[9,10]. A miRNS-ek különféle biológiai folyamatokban (fejlődés, differenciálódás, proliferáció, apoptózis) vesznek részt[11]. Szabályozási zavaruk számos betegségben szerepet játszik, beleértve a rosszindulatú daganatos megbetegedéseket, a szív- és érrendszeri betegségeket és a gyulladásos állapotokat,

köztük az asztmát[12]. Asztmában az exoszomális miRNS-ekről kiderült, hogy az immunreakciók és a légúti remodelling kulcsfontosságú szabályozói. Megkönnyítik a kommunikációt a légúti mikrokörnyezet különböző sejttípusai (hámsejtek, immunsejtek, fibroblasztok) között, amelyek alapvető fontosságúak a gyulladásos válaszok elindításában és továbbterjedésében, valamint a szöveti homeosztázis fenntartásában[13-15]. Befolyásolják a különböző immunsejt-alcsoportok, a T-limfociták, a B-sejtek és a makrofágok differenciálódását és aktiválódását, ezáltal alakítják a betegség immunológiai arculatát[16-18].

Tekintettel a biológiai folyadékokban való stabilitásukra és azon képességükre, hogy tükrözik a szülősejtek élettani állapotát, az exoszomális miRNS-ek az asztma non-invazív biomarkereivé válhatnak[19]. Az exoszomális miRNS profil segítségével javítható a korai diagnózis, nyomon követhető a betegség aktivitása, és előre jelezhető a kezelésre adott válasz, ami lehetővé teszi az asztma precízebb és személyre szabottabb kezelését.

Egybevetve más publikációkkal[7,15,18], ez a közlemény a molekuláris útvonalak részletes leírásán keresztül hangsúlyozza az exoszomális miRNS-ek paradox szerepét asztmában, és a mezenchimális őssejtekből származó exoszomális miRNS-ekben rejlő új terápiás lehetőségekre fókuszál. Röviden tárgyalja az asztma kórmechanizmusait és az exoszomális miRNS-ek keletkezését, de rámutat azokra a hiányosságokra is, amelyeket még orvosolni kell ahhoz, hogy ezek az új ismeretek a klinikai gyakorlatban is alkalmazhatóak legyenek.

AZ ASZTMA PATOGENEZISE

Az asztma patogenezise során több jelenség (a bronchiális hiperreaktivitás, a reverzibilis hörgőszűkület, a gyulladás és a légúti remodelling) együttes hatásait látjuk[20]. A gyulladásos sejtek, mint például a limfociták, a makrofágok, az eozinofil sejtek és a hízósejtek döntő szerepet játszanak a légúti remodelling és a légúti hámkárosodás létrejöttében[21]. Ezen túlmenően különböző immunsejtek – a 2. csoportú veleszületett limfoid sejtek (ILC2) és a helper-2 T-limfociták (Th2) – közrehatása az interleukin (IL)-4, IL-5 és IL-13 felszabadulásában, tovább fokozza a gyulladásos választ és a bronchiális hiperreaktivitást[22]. Az asztmában zajló légúti gyulladás összetett folyamat, amely különféle proinflammatorikus citokineket és azok kaszkádszerű egymásra hatását foglalja magában, és együtt jár az eozinofil sejtek számának, valamint az immunglobulin E és frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid mennyiségének növekedésével, amelyek ily módon a légúti gyulladás biomarkereiként szol-


Victor Ambros (1953–) Gary Ruvkun (1952–)

2024-ben két amerikai kutató, Victor Ambros fejlődésbiológus és Gary Ruvkun molekuláris biológus kapta az élettani-orvosi Nobel-díjat „a mikro-RNS felfedezéséért és a poszttranszkripciós génszabályozásban betöltött szerepének feltárásáért”.

Genomunk a testünk összes sejtjére vonatkozó használati utasításhoz hasonlítható. Jóllehet minden sejt ugyanazt az utasításkészletet tartalmazza, ennek ellenére a különböző sejttípusok nagyon eltérő tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek a különbségek a génszabályozásból adódnak, amely lehetővé teszi, hogy minden sejt csak a megfelelő utasításokat válassza ki.
1993-ban Victor Ambros és Gary Ruvkun felfedezte a mikro-RNS-t, az RNS-molekulák új osztályát, amely döntő szerepet játszik a génszabályozásban. A génszabályozásnak ez az új dimenziója alapvetően fontos az organizmusok fejlődése és működése szempontjából.

gálnak[23]. A légúti gyulladás kórmechanizmusára mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszer hatással van, ami további remodellinghez, váladéktermelődéshez és szöveti károsodáshoz vezet[24].

Az asztmában megfigyelt krónikus gyulladás a légutak szerkezetének megváltozásával jár, amit légúti remodellingnek nevezünk[25]. Ez a jelenség magában foglalja a hámsérülést, a nyálkahártya váladéktermelő mirigyeinek megnagyobbodását, kollagén lerakódását a szubmukózában, valamint a légúti simaizomsejtek fokozott proliferációját[26-28]. Ezek az elváltozások szerepet játszanak a légáramlás tartós korlátozottságában és a bronchiális hiperreaktivitásban egyaránt[29]. A légúti remodelling folyamatát számos tényező befolyásolja, amelyek közül a legjelentősebb a transzformáló növekedési faktor-béta (TGF-β)[30], amit túlnyomórészt a hörgőhámsejtek és az eozinofil sejtek választanak ki. A TGF-β serkenti a fibroblasztok, a CD4+ T-sejtek és a Th2-sejtek differenciálódását, miközben egyidejűleg gátolja a regulatorikus T-sejtek (Treg-sejtek) aktiválódását[31-33]. Ennek következtében a bronchiális hiperreaktivitást és légúti gyulladást egyaránt fokozza.

Az asztma kialakulásában számos jelátviteli út játszik szerepet. A nukleáris faktor-kappaB (NF-κB) útvonalat, ami a légúti gyulladás kulcsfontosságú szabályozója, különféle ingerek aktiválják, például proinflammatorikus faktorok, vírusok, gyógyszerek és a cigarettafüst[34,35]. Az NF-κB az aktiválódását követően a sejtmagba transzlokálódik, ahol fokozza a gyulladásos gének expresszióját[36]. Az asztmában egy másik kulcsfontosságú jelátviteli út az ún. toll-like receptor 4 (TLR4)/mieloid differenciálódási elsődleges válasz 88 (MyD88) útvonal, amely a gyulladásos válasz beindításáért felelős[37]. A lipopoliszacharid (LPS) hatásos proinflammatorikus ágens asztma esetén: az immunreakciók aktiválásával hozzájárul a betegség kialakulásához és súlyosbodásához egyaránt, serkenti a Th2-válaszreakciókat, fokozza a remodellinget és a bronchiális hiperreaktivitást[38]. Az LPS kötődése a TLR4-hez kiváltja a MyD88 aktiválódását, ami az NF-κB nukleáris transzlokációjához vezet, és súlyosbítja a gyulladást[39]. Ezenkívül a foszfatidil-inozitol 3-kináz (PI3K)/Akt és a Wnt/β-katenin útvonalak is összefüggésben állnak a légúti remodellinggel és a bronchiális hiperreaktivitással[40,41]. Ezek az útvonalak szerepet játszanak a légúti simaizomsejtek proliferációjában, migrációjában és az epiteliális-mezenchimális átmenetben, végső soron hozzájárulva a remodellinghez[42,43].

AZ EXOSZOMÁLIS MIKRO-RNS KELETKEZÉSE

Az exoszómák az extracelluláris vezikulumok egyik alcsoportját képezik, amelyek az endoszomális rendszerből keletkeznek[44]. Kialakulásuk és szekréciójuk számos kulcsfontosságú lépést foglal magában, beleértve az endocitózist, a multivezikuláris test képzést és az exoszóma felszabadulását. Ennek során szabályozzák az exoszómák keletkezését és a miRNS-ek szelektív beépülését vezikulákba[45].

Az exoszómák biogenezise a plazmamembrán apró bedomborodásaival, „rügyezésével" kezdődik, aminek során korai endoszómák keletkeznek[46]. Ez az endocitózis néven ismert folyamat akkor indul be, amikor a sejtmembrán bemélyed, hogy körbefogjon és elnyeljen valamilyen extracelluláris anyagot. Ez a folyamat vezet az endocitikus vezikulák képződéséhez. Ezek a vezikulák azután korai endoszómákká érnek, amelyek dinamikus struktúrák, és részt vesznek az internalizált molekulák kiválogatásában és továbbszállításában[47]. A korai endoszómák további érésen esnek át és késői endoszómákká, másnéven multivezikuláris testekké válnak. Ezekre jellemzőek az intraluminális vezikulák, melyek az endoszomális membrán bedomborodásával és lefűződésével jönnek létre[48]. Ennek a folyamatnak az irányításában az endoszomális válogató komplexek vesznek részt, amelyek szükségesek ahhoz a transzport mechanizmushoz, amely döntő szerepet játszik a mindenütt megtalálható „rakományok" felismerésében, az endoszomális membrán deformálásában és elősegíti a hólyagok lefűződését[49].

A mikro-RNS-ek szelektíven épülnek be az intraluminális vezikulákba, és ennek következtében az exoszómákba. A specifikus RNS-kötő fehérjék (argonaute 2, ALG-2 interakciós fehérje X) részt vesznek a miRNS-ek felismerésében és az intraluminális vezikulákba történő beválogatásában[50]. Ezenkívül a miRNS-eken belüli specifikus szekvencia-motívumok is befolyásolhatják a miRNS-ek exoszómákba kerülését. Ez a szelektivitás biztosítja, hogy az exoszómák specifikus miRNS-eket hordozzanak, amelyek tükrözik a szülősejt fiziológiás vagy patológiás állapotát[51,52]. Miután kialakultak a multivezikuláris testek, vagy a lizoszómákkal olvad-

nak össze, hogy azok lebontsák a tartalmukat, vagy a plazmamembránnal egyesülnek, és az intraluminális vezikuláikat exoszómákként az extracelluláris térbe bocsátják ki[53,54]. A multivezikuláris testek plazmamembránnal való egyesülését elősegítik a Rab GTPázok (Rab 27a és Rab27b), amelyek a vezikulák dokkolásának és fúziójának fontos szabályozói[55]. A fúzió során az intraluminális vezikulák exoszómák formájában szabadulnak fel és viszik magukkal a rakományukat (fehérjéket, lipideket és nukleinsavakat, beleértve a miRNS-eket is) az extracelluláris környezetbe[11].

Az exoszómák áthaladnak a testnedveken, majd felveszik őket a recipiens sejtek, ahol a rakományuk a sejtek működését módosító hatásokat fejt ki. A recipiens sejtek általi felvételük történhet endocitózissal, fagocitózissal és közvetlen membránfúzióval egyaránt[56]. A befogadó sejtekbe jutva az exoszomális miRNS-ek módosíthatják a gén expresszióját azáltal, hogy a cél-mRNS-ek 3' nem transzlálódó régióiban lévő komplementer szekvenciákhoz kötődnek, ami az mRNS degradációjához vagy transzlációs represszió jához vezet[57]. Az exoszomális miRNS-ek számos biológiai folyamatban szerepet játszanak, beleértve az immunmodulációt, a gyulladást és a szövetek átépülését[58].

Az exoszomális miRNS-ek keletkezésének megértése kritikus fontosságú a terápiás stratégiák kidolgozásához. Az asztmával összefüggésben az exoszomális miRNS-ek kulcsszerepet játszanak a gyulladásos válasz finomhangolásában és a remodelling szabályozásában. A kutatásoknak a miRNS-ek exoszómákba válogatását meghatározó molekuláris tényezők feltárására kell összpontosítaniuk, optimalizálni kell az exoszómatisztítási technikákat, és ki kell fejleszteni az exoszóma alapú beviteli módokat a terápiás miRNS-ek számára. Az exoszomális miRNS-ek szerepének vizsgálata az asztma korai szakaszától a krónikus betegség kialakulásáig mélyebb betekintést nyújthat abba, miként használhatók diagnosztikai biomarkerként és terápiás célpontként.

AZ EXOSZOMÁLIS MIKRO-RNS-EK ÉS AZ ASZTMA

Az asztma patogenezise összetett kölcsönhatásokat foglal magában a genetikai és a környezeti tényezők között, ami szabályozatlan immunválaszokhoz és krónikus gyulladáshoz vezet[59,60]. Exoszomális miRNS-ek fontos szabályozóként működnek ezekben a folyamatokban, befolyásolva az immunsejtek működését, az epiteliális-mezenchimális átmenetet és a remodellinget[61]. Az egészséges kontrollokkal összehasonlítva, enyhe asztmás betegeknél az eltérően expresszálódó exoszomális miRNS-ek különböző immunológiai jellemzőkkel járnak együtt, például a Th1 és Th2 differenciálódás, valamint az IL-10 és az IL-13 felszabadulása tekintetében, amely befolyásolja az asztma fenotípusait és a tüdő működését egyaránt[62].

Asztmás betegek hörgőhámsejtjeinek exoszomális miRNS-profilját elemezve kimutatták, hogy a hatásaikat az ún. mechanistic target of rapamycin (mTOR) és a mitogén-aktivált protein kinase (MAPK) jelátviteli útvonalakon keresztül fejtik ki, valamint a T- és B-sejt receptor jeleken keresztül szabályozzák az immunfunkciókat[63]. Érdekes, hogy az anyatejből származó extracelluláris vezikuláris miRNS-ek hatással lehetnek a gyermek anyai asztmával és atópiával összefüggő egészségi állapotára, ami a TGF-β jelátvitel befolyásolása és az extracelluláris mátrix-receptorokkal való kölcsönhatás révén valósul meg[64]. Az exoszomális miRNS-eknek paradox szerepük van az asztma patogenezisében. Hatásaikat a betegség progressziójára – kiemelve a közelmúltbeli tanulmányok és kutatások kulcsfontosságú eredményeit – az 1. táblázatban foglaljuk össze.

AZ ASZTMA PROGRESSZIÓJÁNAK ELŐSEGÍTÉSE

Az exoszomális miRNS-ek részt vesznek az asztma esetén megfigyelhető diszregulált immunválaszokban. Számos immunsejt, köztük a T-sejtek, a B-sejtek, a makrofágok és a dendritikus sejtek differenciálódását és működését befolyásolják[65,74-76]. Asztmában ezeknek a miRNS-eknek a működési zavara az immunválaszt egy gyulladásra hajlamosabb állapot felé tolhatja el, súlyosbítva ezzel a betegség lefolyását[77,78]. Például bizonyos miRNS-ek (miR-34a, miR-92b, miR-210) szekréciója a légúti hámból szabályozza a Th2 polarizációt és a dendritikus sejtek érését a légutakban, így részt vesznek az asztma korai kifejlődésében[68]. Ezenkívül a beszűrődő immunsejtekből származó miRNS-ek, köztük a miR-223 és a miR-142a, képesek megváltoztatni a helyi extracelluláris környezetet a gyulladt szövetekben, és hozzájárulnak az allergiás légúti gyulladáshoz[79]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az exoszomális miRNS-ek modulálhatják az immunsejtek differenciá-

1. táblázat: Az exoszomális mikro-RNS-ek paradox szerepe asztmában

Származási hely	Exoszomális mikro-RNS	Célpontok	Kifejtett hatások	Hatás a kórkép progressziójára	A kísérlet formája	Irodalom
légúti hámsejtek	miR-381-3p	TGF-β3	gátolja a légúti simaizomsejtek proliferációját csökkenti az α-simaizom aktin és a kollagén-1 expresszióját légúti simaizomsejtekben	gátolja	PCI-34051 előkezelt légúti hámsejttenyészet	[13]
M2 makrofág	miR-30b-5p	NLRP3 kaszpáz-1, IL-1β és IRF7	a légúti hámsejtekben gátolja a mitokondriumok duzzadását és a piroptózist	gátolja	OVA-szenzitizált egerek	[14]
dendritikus sejtek	miR-493-5p	FOXO1	gátolja a Th9 sejtek differenciálódását és az asztma kialakulását	gátolja	OVA-szenzitizált egerek	[16]
M2 makrofág	miR-370	FGF1/MAPK/STAT1	gátolja a hörgő simaizomsejtek proliferációját és inváziójátt a tüdőben mérsékli a gyulladást és a fibrózist	gátolja	PDGF-előkezelt hörgő-izom-sejttenyészet OVA-szenzitizált egerek	[65]
hízósejtek	miR-146a	IL-33/ST2	csökkenti az IL-6 expresszióját és az asztmás gyulladást	gátolja	IL-33 előkezelt egerek	[66]
neutrofil sejtek	miR-21	ismeretlen	mérsékli a hörgő simaizomsejtek proliferációját és a hörgőfal megvastagodását	gátolja	asztmás lovak LPS-előkezelt hörgő-izom-sejttenyészet	[67]
légúti hámsejtek	miR-92b miR-210 miR-34a	ismeretlen	szabályozza a Th2-polarizációt és a dendritikus sejtek érését	serkenti	IL-13 stimulált légúti hámsejtek	[68]
bronchoalveoláris mosófolyadék	54 miRNS	IL-13, IL-5Ra	részt vesz a légutak allergiás gyulladásában	serkenti	háziporatka-szenzitizált egerek	[69]
hízósejtek	miR-21	DDAH1/Wnt/β-katenin	csökkenti az antioxidáns enzimek expresszióját és fokozza a gyulladásos sejtes infiltrációt	serkenti	LPS-stimulált hörgő-izom-sejttenyészet OVA-indukált egerek	[70]
neutrofil sejtek	miR-155	extracelluláris csapdák	elősegíti a kettősszálú DNS extracelluláris térbe jutását és fokozza a tüdő allergiás gyulladását	serkenti	három allergénnel indukált egerek	[71]
perifériás vér	miRNS-126	DNMT1	részt vesz az asztma patogenezisében	serkenti	asztmás betegek OVA-indukált egerek	[72]
makrofágok	miR-21-5p	TGF-β-1/Smad	serkenti a tracheális hámsejtekben az epiteliális-mezenchimális átmenetet és a remodellinget	serkenti	OVA-indukált patkányok LPS-stimulált makrofágok	[73]

Rövidítések DDAH1: dimetilarginin-dimetilaminohidroláz-1; DNMT1: DNS-metiltranszferáz-1; FGF1: fibroblaszt növekedési faktor-1; FOXO1: forkhead box O1; IL: interleukin; IRF: interferon szabályozó faktor család; LPS: lipopoliszacharid; MAPK: mitogén-aktivált protein kináz; NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain-containing 3; OVA: ovalbumin; PDGF: vérlemezke eredetű növekedési faktor; STAT1: signal transducer and activator of transcription 1; TGF-β: transzformáló növekedési faktor-béta ; Th: T-helper

lódását, aktiválódását és működését, ezáltal befolyásolják a gyulladásos választ asztmában.

Háziporatka-érzékeny egerek bronchoalveoláris mosófolyadékában (BALF) megnő az exoszomális miRNS-ek mennyisége, ami befolyásolja az IL-13 és az IL-5Ra expresszióját, és fokozza a gyulladásos tüdőkárosodást és súlyosbítja az allergiás légúti gyulladást[69]. Hasonlóképpen a lipopoliszachariddal kezelt légúti hámsejtekben és az asztmás egerek hízósejtjeiben az emelkedett **miR-21** szint csökkenti az antioxidáns enzimek expresszióját, valamint a DDAH1 gátlása révén és a Wnt/β-katenin jelátvitel stimulálásával elősegíti a gyulladásos sejtek beszűrődését, fokozva ezzel az oxidatív stresszt és a gyulladást[70]. Emellett a neutrofil sejtekből felszabaduló extracelluláris csapdák kettősszálú DNS-ből, hisztonokból és a granulumok anyagából

állnak, amelyek hozzájárulnak az asztma kórtani folyamataihoz[71].

További vizsgálatok azt mutatták, hogy az exoszomális **miR-155** felelős a kettősszálú DNS (dsDNS) extracelluláris térbe történő leadásáért, ami súlyosbítja a tüdő allergiás gyulladását és elősegíti a neutrofil asztma fenotípus kialakulását. Mindez arra utal, hogy a dsDNS-felszabadulás befolyásolása ígéretes terápiás célpont lehet súlyos asztma esetén[71]. Ezenkívül az exoszomális miRNS-ek a remodellingre is hatással vannak, mert szabályozzák a simaizom hipertrófiában, az extracelluláris mátrix termelésben és a szöveti gyógyulásban szerepet játszó gének expresszióját. Például az exoszomális miRNS-ek átvihetők a légúti hámsejtek között és mucin hiperszekréciót okoznak, ami fontos szerepet játszik a légutak biológiájában és az asztmában zajló remodellingben[80].

Beszámoltak arról, hogy az allergiás asztmában szenvedő betegek perifériás vérének exoszómáiban megnövekedett a **miR-126** szint, ami összefügg a beszűkült hörgőlumennel, a hörgőfal megvastagodásával, valamint a hörgőkben és perifériás erekben látható gyulladásos sejtes infiltrációval. Mindez a miR-126 kóroki szerepét jelzi a légúti remodellingben[72].

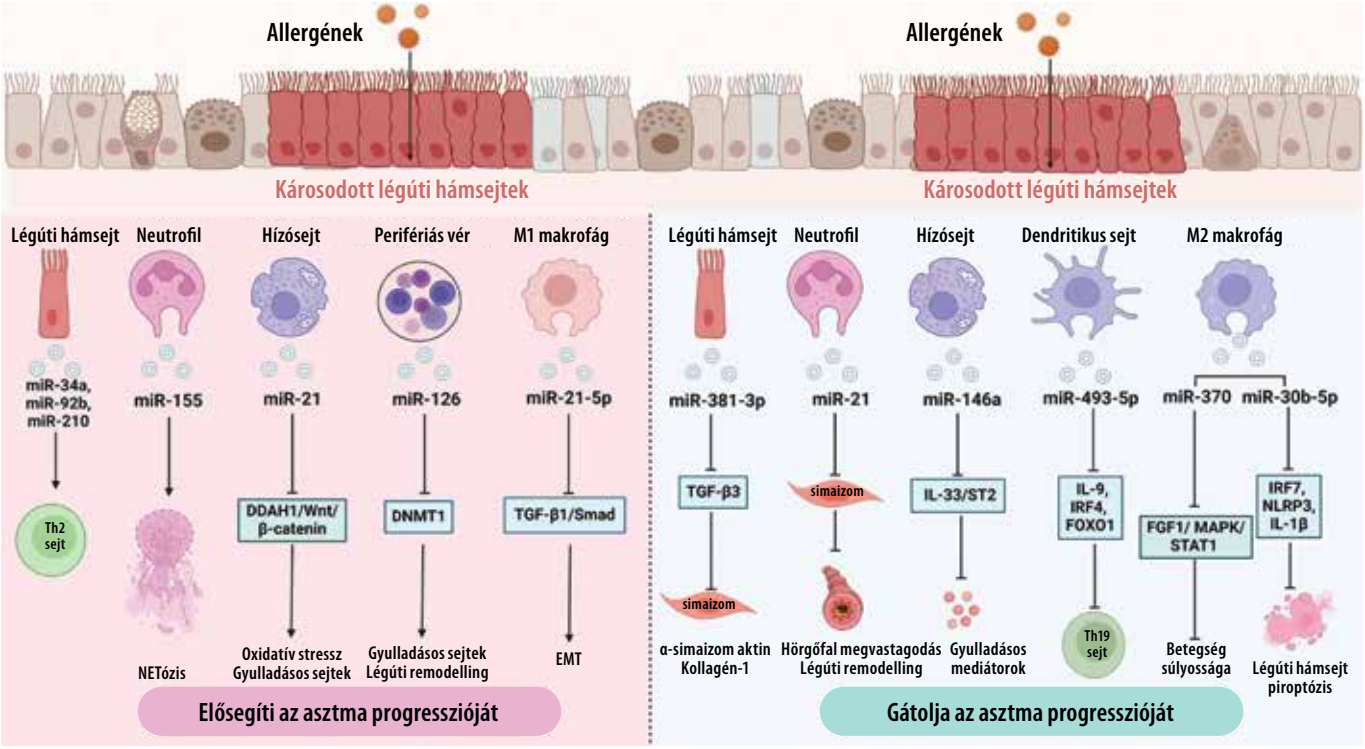
Az előbbiekhez hasonlóan, patkányoknál ovalbumin-indukált asztma esetén a makrofágokban megemelkedik az exoszomális **miR-21-5p** szintje, ami a légcső hámsejtjeiben – a TGF-β1/Smad jelátviteli útvonalon keresztül, a Smad7 gátlásával – elősegíti az epiteliális-mezenchimális átmenetet[73], ami az asztmás légutakban fokozott kollagénlerakódáshoz és fibrózishoz vezethet.

Összefoglalva, az exoszomális miRNS-ek az immunreakciók, a gyulladás és a remodelling befolyásolásával döntő szerepet játszanak az asztma progressziójában (1. ábra). Stabilitásuk és a sejtek közötti kommunikációban betöltött szerepük vonzó terápiás célponttá teszi őket. Ez az asztma kezelésének teljesen új megközelítése lesz, ami csökkenti a gyulladást és visszafordítja a légúti remodellinget. Jövőbeli kutatásoknak arra kell fókuszálniuk, hogy mi az a pontos mechanizmus, aminek révén az exoszomális miRNS-ek hozzájárulnak az asztma patogeneziséhez, és olyan célzott terápiákat kell kidolgozni, amelyek hatékonyan módosíthatják az exoszomális miRNS-ek szintjét asztmás betegeknél. Fejlesztés alatt állnak olyan innovatív asztma kezelési módok, amelyeknek célja az exoszomális miRNS-szintek csökkentése olyan miRNS-inhibitorok alkalmazásával, amelyeket specifikus sejttípusokba juttatnak el mesterséges exoszómákon keresztül.

AZ ASZTMA PROGRESSZIÓJÁNAK GÁTLÁSA

Kiderült, hogy asztmában a miRNS-ek az immunválasz és a légúti remodelling kulcsfontosságú szabályozói[81,82]. A miRNS-ek exoszómákba csomagolhatók és a befogadó sejtekbe szállíthatók, ahol befolyásolják a sejtfunkciókat: többek között szabályozzák az immunsejtek differenciálódását és aktiválódását, a gyulladásos faktorok expresszióját, valamint az extracelluláris mátrix összetételét[78,83,84]. Az exoszomális miRNS-ek immunmoduláló hatásai kulcsfontosságúak az asztma kezelésében. Például a dendritikus sejtekből származó exoszomális **miR-493-5p** gátolja a Th9 differenciálódását és működését azáltal, hogy csökkenti az IL-9, az interferon szabályozó faktorcsalád (IRF) 4 és a FOXO1 expresszióját, és kritikus szerepet játszik az immunrendszer hemosztázisának fenntartásában[16]. Ezenkívül az exoszomális miRNS-ek egy csoportjáról kimutatták, hogy gyulladáscsökkentő hatást is kifejtenek, ami kulcsfontosságú az asztma progressziójának mérséklésében. Az M2 makrofág eredetű exoszómákban lévő **miR-30b-5p** csökkenti a piroptózishoz vezető fehérjék (IRF7, NLRP 3, kaszpáz-1, IL-1β) szintjét, ezáltal gátolja a mitokondriális duzzanatot és a légúti hámsejtek piroptózisát, végső soron pedig enyhíti a súlyos asztmát[14]. A **miR-370**, egy másik M2 makrofág eredetű exoszomális miRNS gátolja a fibroblaszt növekedési faktor 1 expresszióját, továbbá inaktiválja a MAPK/STAT1 jelátviteli útvonalat, ily módon csökkenti az asztma progresszióját az ovalbuminnal indukált asztmás egerekben[65]. Hasonlóképpen, a csontvelői eredetű hízósejtekből származó exoszomális **miR-146a** gátolja az IL-33/ST2 jelátvitelt, ami a gyulladásos válaszok kulcsfontosságú szabályozója asztmában, ezáltal csökkenti a gyulladásos citokinek és kemokinek termelését[66].

Ezenkívül az exoszomális miRNS-ek gátolhatják a légúti remodellinget a kulcsfontosságú jelátviteli útvonalra kifejtett hatásaikkal. Például a légúti hámsejtekből származó exoszomális **miR-381-3p** gátló hatást fejt ki a TGF-β3 útvonalra, amely részt vesz a fibroblasztok aktiválásában és az extracelluláris mát-



1. ábra: Az exoszomális miRNS-ek paradox szerepe asztmában. Néhány exoszomális miRNS (miR-34a, miR-155, miR-21, miR-126, miR-21-5p) meghatározó szerepet játszik az asztma progressziójában azáltal, hogy fokozza a Th2 sejtek proliferációját, a NETózist, az oxidatív stresszt, a gyulladásos infiltrációt és az epiteliális-mezenchimális átmenetet; míg más exoszomális miRNS-ek (miR-381-3p, miR-21, miR-146a, miR-493-5p, miR-370, miR-30b-5p) gátolják az asztma progresszióját azáltal, hogy visszaszorítják a légúti simaizmok proliferációját, a Th19 aktivációt, a gyulladásos citokinek termelését és a légúti hámsejtek piroptózisát. (Rövidítések: DDAH1: dimetilarginin-dimetilaminohidroláz-1; DNMT1: DNS-metiltranszferáz-1; FGF1: fibroblaszt növekedési faktor-1; FOXO1: forkhead box O1; IL: interleukin; IRF: interferon szabályozó faktor család; LPS: lipopoliszacharid; MAPK: mitogén-aktivált protein kináz; NETosis: neutrofil extracelluláris csapda képződés; NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain-containing 3; STAT1: signal transducer and activator of transcription 1; TGF-β: transzformáló növekedési faktor-béta ; Th: T-helper)

rix termelésében. Az exoszomális **miR-381-3p** a légúti simaizomsejtekben az α-simaizom aktin és a kollagén-1 szintjének csökkentésével mérsékli a fibrózist és a hörgőfal megvastagodását[13]. A neutrofil eredetű exoszomális **miR-21** csökkenti a hörgőfal megvastagodását és a légúti remodellinget. Megfigyelték, hogy a lovak súlyos asztmája esetén a szintje csökken[67].

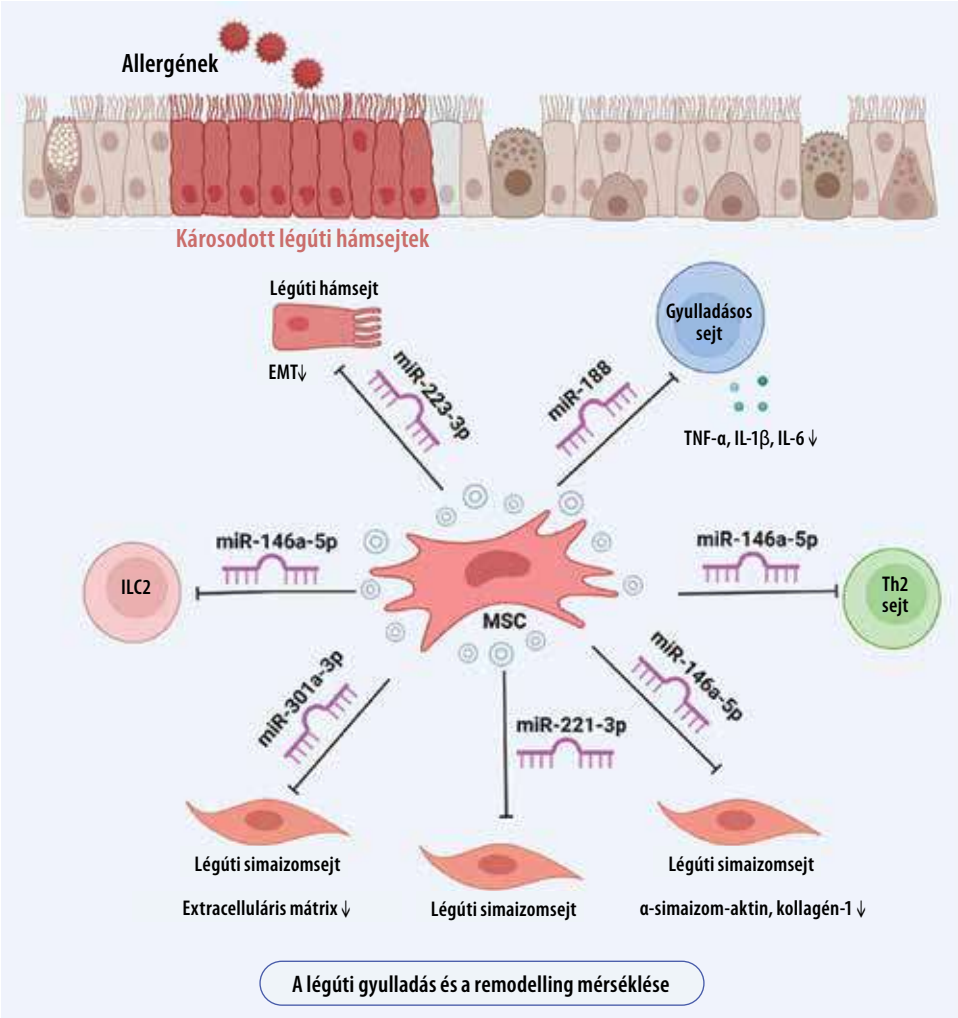
Összefoglalva, az exoszomális miRNS-ek új és ígéretes megközelítést kínálnak az asztma progressziójának befolyásolására. Nagy a terápiás potenciáljuk: gyulladáscsökkentő hatásuk van, képesek módosítani az immunválaszt és gátolni a légúti remodellinget (1. ábra). A kutatások előrehaladtával az exoszomális miRNS-alapú terápiák hatékonyak lehetnek az asztma célzott kezelésére. Például gyulladásgátló miRNS-ekkel feltöltött exoszómák adhatók be a betegeknek a légúti gyulladás csökkentésére és a légzésfunkció javítására. Ezenkívül az exoszomális miRNS-terápia kombinálása a meglévő asztma kezelési módokkal – a kortikoszteroidokkal és a hörgőtágítókkal – fokozhatja a terápiás hatékonyságot és csökkentheti a mellékhatásokat. Ezért az exoszomális miRNS-ek gátló hatásainak feltárása és hasznosítása utat nyithat az innovatív és személyre szabott terápiás stratégiáknak.

EXOSZOMÁLIS MIKRO-RNS-EK AZ ASZTMA DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Az exoszomális miRNS-ek jól használhatók különböző betegségek – köztük az asztma – diagnosztikai biomarkereiként, mert a testfolyadékokban stabilak, jól tükrözik a betegség állapotát és non-invazív módszerekkel vizsgálhatók[85-87]. A miRNS-ek eltérő expressziós mintázatot mutatnak asztmás betegekben az egészségesekhez képest, és a szintjük korrelál a betegség súlyosságával, illetve a fenotípusával[88,89]. Például az asztmás betegek bronchoalveoláris mosófolyadékából nyert exoszomális miRNS-ek száma jelentősen eltér az egészséges kontrolloktól nyert mintáétól, ami lehetővé teszi az enyhe, tünetmentes asztmás betegek elkülönítését

az egészséges populációtól[90]. Az elhízással összefüggő alacsony T2-es típusú asztma esetén olyan exoszomális miRNS profilokat azonosítottak, amelyek összefüggenek a légzésfunkció károsodásával, és a terápiára adott válasz mérésének alapjául szolgálhatnak[91].

Az asztma egy heterogén betegség többféle fenotípussal, beleértve az allergiás asztmát, a nem allergiás asztmát és a súlyos asztmát[92]. Az exoszomális miRNS-profilok segíthetnek a különböző fenotípusok elkülönítésében, lehetővé téve a még jobban személyre szabott kezelést. Például az emelkedett exoszomális miR-21-5p és miR-126-3p szintek a magas T2-es típusú atópiás asztmára jellemzőek, míg a csökkent miR-21-5p, miR-126-3p és miR-146a-5p szintek neutrofil asztmára utalnak[93]. Arról is beszámoltak, hogy az exoszomális miR-122-5p megnövekedett a súlyos asztmában szenvedő betegek vérplazmájában és a köpetük felülúszójában, aminek segítségével tovább differenciálhatók az asztma különböző fenotípusai, például a neutrofil és az eozinofil asztma[94]. Az asztma súlyosságának meghatározása elengedhetetlen a terápiás stratégiák optimalizálásához. Az exoszomális miRNS-szintek változásai jól jelzik a betegség súlyosságát, és segíthetnek a terápia beállításában[85]. A miR-125b expresszió mértéke a szérum exoszómáiban az intermittáló, az enyhe perzisztáló, a közepesen súlyos és súlyos perzisztáló asztma esetén szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrolloknál, ami arra utal, hogy a szérum exoszomális miR-125b szint magas diagnosztikai hatékonysággal bír, és az asztma súlyosságának non-invazív diagnosztikai markere lehet[95]. Közepesen súlyos asztmás betegeknél a plazma exoszomális miR-223 és miR-21 szintje meg-



2. ábra: Terápiás lehetőségek a mezenchimális őssejt (MSC) eredetű exoszomális miRNS-ek alkalmazásával asztmában. Az MSC-eredetű exoszomális miRNS-ek (miR-146a-5p, miR-223-3p, miR-188, miR-221-3p, miR-301a-3p) mérséklik a légúti gyulladást és a remodellinget a gyulladásos citokinek szekréciójának, az ILC2, a Th2-sejtek és a légúti simaizomsejtek proliferációjának, valamint az extracelluláris mátrix, az α-simaizom-aktin és a kollagén-1 termelésének gátlásával (EMT: epiteliális-mezenchimális átmenet; IL: interleukin; Th: T-helper)

emelkedett az egészséges kontrollokéhoz képest, ami arra utal, hogy ezek biomarkerként használhatók[88]. A súlyos asztmás betegeknél az exoszomális miR-124, miR-133b és miR-130a szintje csökken, a miR-125b szintje viszont nő, ami összefügg a gyulladásos reakciókkal. Ez arra utal, hogy ez a miRNS-profil hasznos a klinikai fenotípusok diagnosztizálására és az asztma klinikai fenotípusainak megkülönböztetésére[96].

Az exoszomális miRNS-eket biomarkerként lehet használni a korai diagnózishoz, a betegség fenotipizálásához és a terápiás válasz nyomon követésére. Ezért a folyamatban lévő kutatásoknak arra kell összpontosítaniuk, hogy az exoszomális miRNS-ek diagnosztikus hasznosságát nagyobb és változatosabb betegcsoportokban is validálják. Emellett komoly erőfeszítések vannak az exoszóma izolálási és miRNS-elemzési módszerek szabványosítására annak érdekében, hogy biztosítsák a reprodukálhatóságot és a pontosságot a klinikai gyakorlatban. Technológiai fejlesztéseket, például a nagy átviteli képességű szekvenálást és a digitális PCR-t használják az exoszomális miRNS kimutatás érzékenységének és specificitásának fokozására. A közeli jövőben megtörténhet az exoszomális miRNS profilalkotás integrálása más omics-technológiákkal, mint például a proteomikával és a metabolomikával, ami még átfogóbb képet adhat az asztma patogenezisről és új biomarkereket azonosíthat. A járóbetegellátás során használható diagnosztikus eszközök kifejlesztése az exoszomális miRNS gyors kimutatására forradalmasíthatja az asztma kezelését azáltal, hogy lehetővé teszi a valós idejű monitorozást és a kezelés személyre szabott beállítását.

A MEZENCHIMÁLIS ŐSSEJT EREDETŰ EXOSZOMÁLIS MIKRO-RNS-BEN REJLŐ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Ma már ismert, hogy a mezenchimális őssejtek (MSC) szinte minden születés utáni szervben és szövetben jelen vannak, beleértve a csontvelőt, a zsírszövetet, köldökzsinórt és a placentát[97,98]. Megfelelő körülmények között az MSC-k oszteoblasztokká, zsírsejtekké, illetve kondroblasztokká differenciálódhatnak, és ez a nagy plaszticitásuk ígéretes jelöltté teszi őket a terápiás alkalmazásokhoz[99,100]. Az MSC-eredetű exoszómáknak kritikus szerepük van az MSC-k terápiás hatásainak közvetítésében. Az MSC-kből származó exoszómák elősegítik a szöveti reparációt és a regenerációt olyan növekedési faktorok és a miRNS-ek átvitelével, amelyek fokozzák a sejtproliferációt és differenciálódást[101,102]. Asztmában az MSC-eredetű exoszomális miRNS-ek immunmoduláló hatást fejtenek ki, és gátolják a betegségek progresszióját. Az exoszomális **miR-146a-5p** bizonyítottan gátolja a Th2-sejtek differenciálódását azáltal, hogy csökkenti a a plazminogén aktivátor inhibitor-2 expresszióját, és ezzel elnyomja az immunrendszer túlzott aktiválódását[103]. Az MSC-eredetű exoszómákban lévő miR-1470 kapcsán megerősítették, hogy az elősegíti a CD4+CD25+FOXP3+ Treg sejtek differenciálódását asztmás betegekben, és mindez a p27kip1 (egy ciklinfüggő kináz szabályozó) hatásának felerősítésével történik, ami a sejtek differenciálódási programját irányítja[104,105]. Ezenkívül arról is beszámoltak, hogy az MSC-eredetű exoszomális miR-146a-5p gátolja az ILC2-k működését, továbbá csökkenti a gyulladásos sejtes infiltrációt, a légúti váladéktermelődést és a Th2 citokinek szekrécióját, és ezáltal enyhíti a bronchiális hiperreaktivitást az ILC2-domináns egér asztmamodellben[106]. Az MSC-eredetű exoszómákból származó miR-188 a JARID2/ Wnt/β-catenin tengely gátlásával csökkenti a gyulladásos sejtek infiltrációját, a váladéktermelődést és a kollagénlerakódást az asztmás egerek tüdejében[107]. Hasonlóképpen csökkenti a zsírszöveti MSC-kből származó exoszomális **miR-301a-3p** a gyulladásos faktorok, köztük a TNF-α, IL-1β és IL-6 szekrécióját a vérlemezke eredetű növekedési faktorral kezelt légúti simaizomsejtekben, amivel együtt megfigyelhető a simaizomsejtek proliferációjának és migrációjának a gátlása is, így enyhítve a légúti gyulladást és a remodellinget az ovalbumin-indukált asztmás egérmodellben[108]. Ezek a tanulmányok rávilágítanak arra, hogy az MSC-eredetű exoszómák jelentős mértékben képesek befolyásolni a légúti gyulladást asztmában. Kimutatták azt is, hogy az emberi csontvelői MSC-kből származó exoszomális **miR-221-3p** képes gátolni a légúti simaizomsejtek proliferációját, migrációját és az extracelluláris mátrix lerakódását oly módon, hogy a 2-es fibroblaszt növekedési faktorra hat, és ezáltal gátolja az ERK1/2 jelátviteli útvonalat, ami csökkenti a bronchiális hiperreaktivitást és légúti hám károsodását az ovalbumin-indukált asztmás egérmodellben[109]. Hasonlóképpen, a hipoxiás körülmények között tenyésztett humán köldökzsinór MSC-kből

származó exoszomális **miR-146a-5p** képes csökkenteni a profibrogén markerek, például az α-SMA és a kollagén-1 expresszióját, amely a TGF-β1/Smad2/3 jeláviteli útvonal gátlásával jár, így mérsékelve a légúti remodellinget krónikus asztmás egerekben[110]. *Li és munkatársai* kimutatták, hogy a **miR-223-3p**, amely erősen expresszálódik a csontvelői MSC-eredetű exoszómákban, oly módon enyhíti a légúti gyulladást és a remodellinget, hogy az NLRP3-indukált ASC/Caspase-1/GSDMD jelátviteli útvonalat célozza meg[111], ami felgyorsítja az epiteliális barrier funkció helyreállítását és csökkenti a túlzott váladéktermelődést. Ezek az eredmények mind arra utalnak, hogy az MSC-eredetű exoszómák nagy terápiás potenciállal bírnak asztma esetén a légúti remodelling vonatkozásában.

Az MSC-eredetű exoszomális miRNS-ek gátló hatást fejtenek ki asztmában és új terápiás megközelítést kínálnak (2. ábra). Az exoszomális miRNS-aktivitás modulálására szolgáló stratégiák közé tartozik a miRNS-analógok használata a gátlás alá került miRNS funkciók helyreállítására, valamint a miRNS-inhibitorok alkalmazása a túlműködő miRNS-ek aktivitásának blokkolása érdekében. Ezenkívül a terápiás miRNS-eket meghatározott sejttípusokba eljuttató exoszómák biotechnológiai módszerekkel történő megtervezése ígéretes irányt jelent a célzott terápiák felé. Egy nemrég megjelent tanulmányban leírták, hogy a mannózzal kombinált exoszomális **miR-511-3p** RNS nanorészecskék képesek áthatolni a légúti nyálkahártyán, és működőképes miR-511-3p-t juttatnak el a tüdőben lévő makrofágokhoz, ami enyhíti a légúti gyulladást és védelmet nyújt az asztma ellen[17]. Ezért a terápiás miRNS-ek hatékony szállítása kritikus fontosságú klinikai sikerük szempontjából. Számos szállítási módszert vizsgálnak annak biztosítására, hogy a miRNS-ek elegendő mennyiségben elérjék a célsejteket, stabilitásuk és funkcionalitásuk megőrzése mellett. Az exoszomális miRNS-terápiák fejlesztésének egyik fő kihívása, hogy hatékony szállítást biztosítanak a célsejtekhez. A légzőrendszer biológiai barrierei, mint például a légúti váladék és sejtekbe való felvétel mechanizmusai, korlátozhatják az exoszomális szállítás hatékonyságát. A jövőbeli kutatásnak fókuszálnia kell a beviteli rendszerek optimalizálására, például nanorészecskék vagy liposzómák használatára az exoszomális miRNS-ek stabilitásának és biológiai hasznosulásának fokozása érdekében.

KÖVETKEZTETÉSEK

Asztma esetén az exoszomális miRNS-ek központi szerepet játszanak a gyulladás és a remodelling folyamatainak szabályozásában, kutatásuk értékes betekintést nyújt a betegség kórmechanizmusaiba, és számos innovatív lehetőséget kínál a diagnózis és a kezelés terén. Stabilitásuk, könnyű hozzáférhetőségük a testfolyadékokban és a betegség-specifikus expressziós profiljuk ideális jelöltté teszi őket a non-invazív biomarkerként való használatra. Az exoszomális miRNS-ek aktivitása módosítható, aminek révén célzott terápiás eljárásokat lehet kifejleszteni.

Noha az exoszomális miRNS-ek diagnosztikus és terápiás eszközként való alkalmazhatósága nagyon ígéretes, számos kihívással kell még megküzdeni. Szabványosított módszereket kell kidolgozni az exoszómák izolálására és tipizálására, fel kell tárni a miRNS-kiválasztás és szállítás mechanizmusait, és meg kell ismerni a miRNS-alapú terápiák kitűzött célon kívüli hatásait, azaz a mellékhatásokat. Jövőbeli a kutatásoknak tisztázni kell azokat a molekuláris mechanizmusokat, amelyek révén az exoszomális miRNS-ek befolyásolják az asztma patogenezisét, optimalizálni kell az exoszóma alapú beviteli rendszereket, továbbá klinikai vizsgálatokat kell végezni az exoszomális miRNS-alapú terápiák hatékonyságának és biztonságosságának meghatározására. Például további kutatást igényel az, hogy pontosan mi történik az exoszómákat befogadó sejtekben, miután a miRNS a sejten belül felszabadul és hatásokat fejt ki.

Ezeknek a folyamatoknak a megértése segíthet a hatékonyabb exoszóma alapú terápiák tervezésében. Az olyan kombinációs terápiák, amelyek integrálják az exoszomális miRNS-eket a meglévő asztmakezelésekkel (kortikoszteroidokkal vagy biológiai szerekkel), fokozhatják a terápiás hatékonyságot. Az exoszomális miRNS-ek módosíthatják a háttérben zajló molekuláris jelátviteli útvonalakat, fokozhatják a kortikoszteroidok gyulladáscsökkentő hatását és a biológiai szerek célzott hatását egyaránt. Vizsgálják annak a lehetőségét is, hogyan kombinálhatók az exoszomális miRNS-ek a legújabb terápiás ágensekkel, például a kismolekulájú inhibitorokkal vagy a génszerkesztéses technológiákkal (CRISPR/Cas9), amelyek teljesen új utakat nyithatnak az asztma kezelésében. ■

IRODALOM

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet* 2018; 391(10122): 783-800.

2. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy* 2021; 76(11): 3390-3407.

3. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 2022; 60(5): 2102583.

4. Olivieri B, Günaydın FE, Corren J, et al. The combination of allergen immunotherapy and biologics for inhalant allergies: exploring the synergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024. doi:10.1016/j.anai.2024.06.016

5. Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest* 2020; 157(3): 516-528.

6. Potaczek DP, Miethe S, Schindler V, et al. Role of airway epithelial cells in the development of different asthma phenotypes. *Cell Signal* 2020; 69: 109523.

7. Alashkar Alhamwe B, Potaczek DP, Miethe S, et al. Extracellular vesicles and asthma-more than just a co-existence. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4984.

8. Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, Gil-Martínez M, et al. Exosomes: a key piece in asthmatic inflammation. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2): 963.

9. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* 2020; 367(6478): 6977.

10. Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol* 2019; 21(1): 9-17.

11. Isaac R, Reis FCG, Ying W, Olefsky JM. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab* 2021; 33(9): 1744-1762.

12. Li C, Ni YQ, et al. Roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in human health and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6(1): 383.

13. Bai SY, Li ML, Ren Y, et al. HDAC8-inhibitor PCI-34051-induced exosomes inhibit human bronchial smooth muscle cell proliferation via miR-381-3p mediated TGFB3. *Pulm Pharmacol Ther* 2021; 71: 102096.

14. Tang B, Wu Y, Zhang Y, et al. Scorpion and centipede alleviates severe asthma through M2 macrophage-derived exosomal miR-30b-5p. *Aging* 2022; 14(9): 3921-3940.

15. van den Berge M, Tasena H. Role of microRNAs and exosomes in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2019; 25(1): 87-93.

16. Rao X, Dong H, Zhang W, et al. MiR-493-5p inhibits Th9 cell differentiation in allergic asthma by targeting FOXO1. *Respir Res* 2022; 23 (1): 286.

17. Tu W, Hu X, Wan R, et al. Effective delivery of miR-511-3p with mannose-decorated exosomes with RNA nanoparticles confers protection against asthma. *J Control Release* 2024; 365: 602-616.

18. Li Y, Yin Z, Fan J, et al. The roles of exosomal miRNAs and lncRNAs in lung diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4: 47.

19. Soccio P, Moriondo G, Tondo P, et al. EVs-miRNA: the new molecular markers for chronic respiratory diseases. *Life* 2022; 12(10): 1544.

20. Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB. Mechanisms and management of asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(4): 423-432.

21. Bao Y, Zhu X. Role of chemokines and inflammatory cells in respiratory allergy. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 1805-1822.

22. Busse WW, Viswanathan R. What has been learned by cytokine targeting of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150(2): 235-249.

23. Chen J, Deng L, Dreymüller D, et al. A novel peptide ADAM8 inhibitor attenuates bronchial hyperresponsiveness and Th2 cytokine mediated inflammation of murine asthmatic models. *Sci Rep* 2016; 6: 30451.

24. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res* 2022; 8(3): 00576-2021.

25. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy* 2022; 77(12): 3538-3552.

26. Jesenak M, Durdik P, Oppova D, et al. Dysfunctional mucociliary clearance in asthma and airway remodeling - new insights into an old topic. *Respir Med* 2023; 218: 107372.

27. Li Z, Cheng T, Guo Y, et al. CD147 induces asthmatic airway remodeling and activation of circulating fibrocytes in a mouse model of asthma. *Respir Res* 2024; 25(1): 6.

28. Defnet AE, Shah SD, Huang W, et al. Dysregulated retinoic acid signaling in airway smooth muscle cells in asthma. *FASEB J* 2021; 35(12): e22016.

29. Shimizu K, Tanabe N, Oguma A, et al. Parenchymal destruction in asthma: fixed airflow obstruction and lung function trajectory. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(3): 934-942.

30. Halwani R, Al-Muhsen S, et al. Role of transforming growth factor-β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44(2): 127-133.

31. Cheng WH, Chang PL, Wu YC, et al. Neutralization of CX3CL1 attenuates TGF-β-induced fibroblast differentiation through NF-κB activation and mitochondrial dysfunction in airway fibrosis. *Lung* 2024; 202(3): 343-356.

32. Musiol S, Alessandrini F, Jakwerth CA, et al. TGF-β1 drives inflammatory Th cell but not Treg cell compartment upon allergen exposure. *Front Immunol* 2021; 12: 763243.

33. Whitehead GS, Thomas SY, Nakano K, et al. A neutrophil/TGF-β axis limits the pathogenicity of allergen-specific CD4+ T cells. *JCI Insight* 2022; 7(4): e150251.

34. Lim JO, Kim WI, Pak SW, et al. Toll-like receptor 4 is a key regulator of asthma exacerbation caused by aluminum oxide nanoparticles via regulation of NF-κB phosphorylation. *J Hazard Mater* 2023; 448: 130884.

35. Athari SS. Targeting cell signaling in allergic asthma. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4: 45.

36. de Jesús TJ, Centore JT, Ramakrishnan P. Differential regulation of basal expression of inflammatory genes by NF-κB family subunits. *Cell Mol Immunol* 2019; 16(8): 720-723.

37. Shang L, Wang L, Shi X, et al. HMGB1 was negatively regulated by HSF1 and mediated the TLR4/MyD88/NF-κB signal pathway in asthma. *Life Sci* 2020; 241: 117120.

38. Michel O. Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *J Endotoxin Res* 2003; 9(5): 293-300.

39. Kuzmich NN, Sivak KV, Chubarev VN, et al. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis. *Vaccines (Basel)* 2017; 5(4): 34.

40. Liu JH, Li C, Zhang CH, et al. LncRNA-CASC7 enhances corticosteroid sensitivity via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway by targeting miR-21 in severe asthma. *Pulmonology* 2020; 26(1): 18-26.

41. Kwak HJ, Park DW, Seo JY, et al. The Wnt/β-catenin signaling pathway regulates the development of airway remodeling in patients with asthma. *Exp Mol Med* 2015; 47(12): e198.

42. Wang H, Zhong B, Geng Y, et al. TIPE2 inhibits PDGF-BB-induced phenotype switching in airway smooth muscle cells through the PI3K/Akt signaling pathway. *Respir Res* 2021; 22(1): 238.

43. Dai Y, Li Y, Cheng R, et al. TRIM37 inhibits PDGF-BB-induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 101: 24-29.

44. Wang J, Yue BL, Huang YZ, Lan XY, Liu WJ, Chen H. Exosomal RNAs: novel potential biomarkers for diseases – a review. *Int J Mol Sci* 2022; 23(5): 2461.

45. Krylova SV, Feng D. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake. *Int J Mol Sci* 2023; 24(2): 1337.

46. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013; 200(4): 373-383.

47. Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, et al. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal* 2021; 19(1): 47.

48. Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(2): 193-208.

49. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30: 255-289.

50. Ma L, Singh J, Schekman R. Two RNA-binding proteins mediate the sorting of miR223 from mitochondria into exosomes. *Elife* 2023; 12: e85878.

51. Ramón-Núñez LA, Martos L, Fernández-Pardo Á, et al. Comparison of protocols and RNA carriers for plasma miRNA isolation. Unraveling RNA carrier influence on miRNA isolation. *PLoS One* 2017; 12(10): e0187005.

52. Soccio P, Moriondo G, Lacedonia D, et al. MiRNA and exosomal miRNA as new biomarkers useful to phenotyping severe asthma. *Biomolecules* 2023; 13(10): 1542.

53. Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Mittelbrunn M, et al. ISGylation controls exosome secretion by promoting lysosomal degradation of MVB proteins. *Nat Commun* 2016; 7: 13588.

54. Wei D, Zhan W, Gao Y, et al. RAB31 marks and controls an ESCRT-independent exosome pathway. *Cell Res* 2021; 31(2): 157-177.

55. Ostrowski M, Carmo NB, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010; 12(1): 19-30.

56. Patil M, Saheera S, et al. Novel mechanisms of exosome-mediated phagocytosis of dead cells in injured heart. *Circ Res* 2021; 129(11): 1006-1020.

57. Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinf* 2015; 13(1): 17-24.

58. Gon Y, Shimizu T, et al. Molecular techniques for respiratory diseases: microRNA and extracellular vesicles. *Respirology* 2020; 25(2): 149-160.

59. Paciência I, Sharma N, Hugg TT, et al. The role of biodiversity in the development of asthma and allergic sensitization: a state-of-the-science review. *Environ Health Perspect* 2024; 132(6): 66001.

60. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(3): 183-192.

61. Tinè M, Padrin Y, Bonato M, et al. Extracellular vesicles (EVs) as crucial mediators of cell-cell interaction in asthma. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5): 4645.

62. Wang W, Sinha A, Lutter R, et al. Analysis of exosomal microRNA dynamics in response to rhinovirus challenge in a longitudinal case-control study of asthma. *Viruses* 2022; 14(11): 2444.

63. Schindler VEM, Alhamdan F, et al. Side-directed release of differential extracellular vesicle-associated microRNA profiles from bronchial epithelial cells of healthy and asthmatic subjects. *Biomedicines* 2022; 10(3): 622.

64. Bozack AK, Colicino E, Rodosthenous RS, et al. Breast milk-derived extracellular vesicle miRNAs are associated with maternal asthma and atopy. *Epigenomics* 2022; 14(12): 727-739.

65. Li C, Deng C, Zhou T, et al. MicroRNA-370 carried by M2 macrophage-derived exosomes alleviates asthma progression through inhibiting the FGF1/MAPK/STAT1 axis. *Int J Biol Sci* 2021; 17(7): 1795-1807.

66. Taruselli MT, Abdul Qayum A, Abebayehu D, et al. IL-33 induces cellular and exosomal miR-146a expression as a feedback inhibitor of mast cell function. *J Immunol* 2024; 212(8): 1277-1286.

67. Vargas A, Mainguy-Seers S, Boivin R, et al. Low levels of microRNA-21 in neutrophil-derived exosomes may contribute to airway smooth muscle hyperproliferation in horses with severe asthma. *Am J Vet Res* 2024; 85(4): 23.

68. Bartel S, La Grutta S, Cilluffo G, et al. Human airway epithelial extracellular vesicle miRNA signature is altered upon asthma development. *Allergy* 2020; 75(2): 346-356.

69. Gon Y, Maruoka S, Inoue T, et al. Selective release of miRNAs via extracellular vesicles is associated with house-dust mite allergen-induced airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(12): 1586-1598.

70. Zou Y, Zhou Q, Zhang Y. MicroRNA-21 released from mast cells-derived extracellular vesicles drives asthma in mice by potentiating airway inflammation and oxidative stress. *Am J Transl Res* 2021; 13(7): 7475-7491.

71. Kim JY, Stevens P, Karpurapu M, et al. Targeting ETosis by miR-155 inhibition mitigates mixed granulocytic asthmatic lung inflammation. *Front Immunol* 2022; 13: 943554.

72. Zhao M, Li YP, Geng XR, et al. Expression level of MiRNA-126 in serum exosomes of allergic asthma patients and lung tissues of asthmatic mice. *Curr Drug Metab* 2019; 20(10): 799-803.

73. Li X, Yang N, Cheng Q, et al. MiR-21-5p in macrophage-derived exosomes targets Smad7 to promote epithelial mesenchymal transition of airway epithelial cells. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 513-524.

74. Sufianov A, Bessonova M, Begliarzade S, et al. Studies on the role of noncoding RNAs in controlling the activity of T cells in asthma. *Noncoding RNA Res* 2023; 8(2): 211-217.

75. Li F, Huang Y, Huang YY, et al. MicroRNA-146a promotes IgE class switch in B cells via upregulating 14-3-3σ expression. *Mol Immunol* 2017; 92: 180-189.

76. Zech A, Ayata CK, Pankratz F, et al. MicroRNA-155 modulates P2R signaling and Th2 priming of dendritic cells during allergic airway inflammation in mice. *Allergy* 2015; 70(9): 1121-1129.

77. Pasca S, Jurj A, Petrushev B, et al. MicroRNA-155 implication in M1 polarization and the impact in inflammatory diseases. *Front Immunol* 2020; 11: 625.

78. Roffel MP, Bracke KR, et al. miR-223: a key regulator in the innate immune response in asthma and COPD. *Front Med Lausanne* 2020; 7: 196.

79. Pua HH, Happ HC, Gray CJ, et al. Increased hematopoietic extracellular RNAs and vesicles in the lung during allergic airway responses. *Cell Rep* 2019; 26(4): 933-944.e4.

80. Gupta R, Radicioni G, Abdelwahab S, et al. Intercellular communication between airway epithelial cells is mediated by exosome-like vesicles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019; 60(2): 209-220.

81. Lou L, Tian M, Chang J, et al. MiRNA-192-5p attenuates airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7. *Biomed Pharmacother* 2020; 122: 109692.

82. Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, Sastre B, et al. MicroRNAs as potential regulators of immune response networks in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol* 2020; 11: 608666.

83. Lai X, Zhong J, Zhang B, et al. Exosomal non-coding RNAs: novel regulators of macrophage-linked intercellular communication in lung cancer and inflammatory lung diseases. *Biomolecules* 2023; 13(3): 536.

84. Sastre B, Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Novel modulators of asthma and allergy: exosomes and microRNAs. *Front Immunol* 2017; 8: 826.

85. Heffler E, Allegra A, Pioggia G, et al. MicroRNA profiling in asthma: potential biomarkers and therapeutic targets. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 57(6): 642-650.

86. Guiot J, Struman I, Louis E, et al. Exosomal miRNAs in lung diseases: from biologic function to therapeutic targets. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1345.

87. Ariston Gabriel AN, Wang F, Jiao Q, et al. The involvement of exosomes in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2020; 19(1): 132.

88. Rostami Hir S, Alizadeh Z, et al. Exosomal microRNAs as biomarkers in allergic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2021; 20(2): 160-168.

89. Nagano T, Katsurada M, Dokuni R, et al. Crucial role of extracellular vesicles in bronchial asthma. *Int J Mol Sci* 2019; 20(10): 2589.

90. Levänen B, Bhakta NR, Torregrosa Paredes P, et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3): 894-903.

91. Alhamdan F, Greulich T, Daviaud C, et al. Identification of extracellular vesicle microRNA signatures specifically linked to inflammatory and metabolic mechanisms in obesity-associated low type-2 asthma. *Allergy* 2023; 78(11): 2944-2958.

92. McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy* 2020; 75(2): 302-310.

93. Vázquez-Mera S, Martelo-Vidal L, Miguéns-Suárez P, et al. Serum exosome inflamma-miRs are surrogate biomarkers for asthma phenotype and severity. *Allergy* 2023; 78(1): 141-155.

94. Bahmer T, Krauss-Etschmann S, Buschmann D, et al. RNA-seq-based profiling of extracellular vesicles in plasma reveals a potential role of miR-122-5p in asthma. *Allergy* 2021; 76(1): 366-371.

95. Zhao M, Juanjuan L, Weijia F, et al. Expression levels of MICRORNA-125b in serum exosomes of patients with asthma of different severity and its diagnostic significance. *Curr Drug Metab* 2019; 20(10): 781-784.

96. Atashbasteh M, Mortaz E, Mahdaviani SA, et al. Expression levels of plasma exosomal miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a and miR-125b-1-3p in severe asthma patients and normal individuals with emphasis on inflammatory factors. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17(1): 51.

97. Trigo CM, Rodrigues JS, et al. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: where do we stand? *J Adv Res* (in press) 2024.

98. van Griensven M, Balmayor ER. Extracellular vesicles are key players in mesenchymal stem cells' dual potential to regenerate and modulate the immune system. *Adv Drug Deliv Rev* 2024; 207: 115203.

99. Galgaro BC, Beckenkamp LR, van den MNM, et al. The adenosinergic pathway in mesenchymal stem cell fate and functions. *Med Res Rev* 2021; 41(4): 2316-2349.

100. Xie Q, Liu R, Jiang J, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Res Ther* 2020; 11(1): 519.

101. Yu H, Huang Y, Yang L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis. *Ageing Res Rev* 2022; 80: 101684.

102. Oveili E, Vafaei S, Bazavar H, et al. The potential use of mesenchymal stem cells-derived exosomes as microRNAs delivery systems in different diseases. *Cell Commun Signal* 2023; 21(1): 20.

103. Zhou J, Lu Y, Wu W, et al. HMSC-derived exosome inhibited Th2 cell differentiation via regulating miR-146a-5p/SERPINB2 pathway. *J Immunol Res* 2021; 2021: 6696525.

104. Zhuansun Y, Du Y, Huang F, et al. MSCs exosomal miR-1470 promotes the differentiation of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) Tregs in asthmatic patients by inducing the expression of P27KIP1. *Int Immunopharmacol* 2019; 77: 105981.

105. Bencivenga D, Stampone E, Roberti D, et al. p27(Kip1), an intrinsically unstructured protein with Scaffold properties. *Cells* 2021; 10(9): 2254.

106. Fang SB, Zhang HY, Wang C, et al. Small extracellular vesicles derived from human mesenchymal stromal cells prevent group 2 innate lymphoid cell-dominant allergic airway inflammation through delivery of miR-146a-5p. *J Extracell Vesicles* 2020; 9(1): 1723260.

107. Shan L, Liu S, Zhang Q, et al. Human bone marrow-mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-188 reduces bronchial smooth muscle cell proliferation in asthma through suppressing the JARID2/Wnt/β-catenin axis. *Cell Cycle* 2022; 21(4): 352-367.

108. Feng CY, Bai SY, Li ML, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-301a-3p regulates airway smooth muscle cells during asthma by targeting STAT3. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 99-110.

109. Liu W, Lin H, Nie W, et al. Exosomal miR-221-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells alleviates asthma progression by targeting FGF2 and inhibiting the ERK1/2 signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022; 2022: 5910874.

110. Dong L, Wang Y, Zheng T, et al. Hypoxic hUCMSC-derived extracellular vesicles attenuate allergic airway inflammation and airway remodeling in chronic asthma mice. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 4.

111. Li X, Yang N. Exosome miR-223-3p in the bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates the inflammation and airway remodeling through NLRP3-induced ASC/Caspase-1/GSDMD signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2023; 123: 110746.

Ez a közlemény
Xiaoxue Liu, Jiawei Gao, Liuxin Yang, Xingxing Yuan
Roles of Exosomal miRNAs in Asthma: Mechanisms and Applications
Journal of Asthma and Allergy 2024; 17: 935-947
munkájának – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) alapján készült – rövidített és átdolgozott változata.