Contents lists available at ScienceDirect, Molecular and Cellular Probes

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymcpr; https://doi.org/10.1016/j.mcp.2022.101861

Received 17 June 2022; Received in revised form 9 September 2022; Accepted 9 September 2022

The therapeutical effects of damage-specific stress induced exosomes on the cisplatin nephrotoxicity IN VIVO

Eser Oz Oyar[1], Aysegul Aciksari[2], Burcu Azak Pazarlar[3], Cansu Bilister Egilmez[4], Gokhan Duruksu[5], Selenay Furat Rencber[6], Melda Yardimoglu Yilmaz[7], Ahmet Ozturk[8], Yusufhan Yazir[9]

ÖZET. Sisplatin, katı kanser tedavileri için metal içeren ilaçlardan biridir. Ancak yan etkileri kanser tedavisinde kullanımını sınırlamaktadır. Kök hücre tedavisi, sisplatin gibi kemoterapötik ajanların neden olduğu doku hasarı için umut verici bir tedavidir. Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) tarafından salgılanan eksozomlar, hücresiz rejeneratif tedavi için kullanılabilir, ancak bunların potensi ve tekrarlanabilirliği şüphelidir. Bu çalışmada, renal tübüler epitel hücrelerinin mikro ortamı, endotelyal-, renal proksimal tübül epitelyal- ve fibroblast hücrelerinin birlikte kültürü ile taklit edilmiştir. Bu üç hücreli kültür modeline sisplatin uygulandı ve salgılanan kurtarma sinyalleri toplandı ve MSC'leri indüklemek için kullanıldı. Bu stres kaynaklı MSC'lerden (stres kaynaklı) eksozomlar toplandı ve akut böbrek hasarı olan sisplatin ile tedavi edilen sıçanların hücresiz terapötik tedavisi için kullanıldı. Strese neden olan eksozomların bileşimi, uyarılmamış eksozomlarla karşılaştırıldı ve hücre çoğalması, onarım mekanizması ve oksidatif stres için bazı kritik faktörlerin ekspresyonunun iyileştirildiğini buldu. Sisplatin hasarlı böbrek dokusu, stres kaynaklı eksozomlarla yapılan tedaviden sonra, uyarılmamış eksozomlarla yapılan tedaviye kıyasla önemli bir iyileşme gösterdi. İndüklenmemiş eksozomlar aktivitelerini çoğunlukla sitoprotektif olarak gösterse de, indüklenmiş eksozomlar ayrıca MSC'ler gibi doku rejenerasyonunda aktif olarak yer aldı. Eksozomların, hücresiz rejeneratif tıpta kullanılmak üzere terapötik etkilerini geliştirmek için yeniden programlanabileceği gösterildi. Ayrıca, böbrekte sisplatin kaynaklı doku hasarı etkili bir şekilde önlenebilir ve belirli bir hasar için oluşturulan indüklenmiş eksozomlar kullanılarak doku rejenerasyonu için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin; eksozom; Mezenkimal kök hücre; nefrotoksisite; Stres tepkisi; Wharton jölesi.

ABSTRACT. Cisplatin is one of the metal containing drugs for the solid cancer treatments. However, its side-effects limit its application in the cancer treatment. Stem cell therapy is a promising treatment for the tissue damage caused by the chemotherapeutic agents, like cisplatin. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells (MSCs) could be used for cell-free regenerative treatment, but their potency and reproducibility are questionable. In this study, the microenvironment of the renal tubular epithelial cells was mimicked by coculture of endothelial-, renal proximal tubule epithelial- and fibroblast cells. Cisplatin was applied to this tricell culture model, and the secreted rescue signals were collected and used to induce MSCs. From these stress-induced MSCs, the (stress-induced) exosomes were collected and used for the cell-free therapeutic treatment of cisplatin-treated rats with acute kidney injury. The composition of the stress-induces exosomes was compared with the non-induced exosomes and found that the expression of some critical factors for cell proliferation, repair mechanism and oxidative stress was improved. The cisplatin-damaged renal tissue showed substantial recovery after the treatment with stress-induced exosomes compared to the treatment with non-induced exosomes. Although, the non-induced exosomes showed their activity mostly as cytoprotective, the induced exosomes further involved actively in the tissue regeneration, like MSCs. It was shown that the exosomes could be reprogrammed to improve their therapeutic effect to be used in cell-free regenerative medicine. Further, cisplatin-induced tissue damage in the kidney might be effectively prevented and used for tissue regeneration by use of induced exosomes generated for a particular damage.

Keywords: Cisplatin; Exosome; Mesenchymal stem cell; Nephrotoxicity; Stress response; Wharton's jelly.