Mikropęcherzyki i granule eksosomalne i ich rola w makroorganizmie

PAULINA NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ, BEATA TOKARZ-DEPTUŁA, WIESŁAW DEPTUŁA*

Katedra Immunologii, *Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

Otrzymano 08.09.2016

Zaakceptowano 27.10.2016

Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.

Microvesicles and exosome granules and their role in macroorganism

Summary

In recent years, it has been discovered that many membrane elements in cells are crucial for homeostasis and constitute a pivotal, previously ignored, element of immunity. Such elements are microvesicles (MV) and exosome granules (EG), which for years have been confused with each other because of their similarity and imprecise nomenclature. Today, however, it is known, that these structures differ in their phenotypes and functions. MV are structures released by the morphotic elements of blood, thrombocytes, erythrocytes, monocytes, granulocytes, lymphocytes and vascular endothelium cells, and they play a role in blood clotting, adhesion, fibrinolysis and angiogenesis, as well as in inflammation and apoptosis. EG, on the other hand, belong to RNA granules, which protect genetic material in cells and are also involved in inflammation, immunity, autoimmune disorders, and cancer.

Keywords: microvesicles, exosome granules, immunity

Mikropęcherzyki i granule eksosomalne – ważne elementy dla homeostazy organizmu ssaków, są często mylone z powodu nieścisłości nomenklatury. W piśmiennictwie na określenie mikropęcherzyków stosuje się takie sformułowania, jak: microvesicles, microparticles, ectosomes, extracellular membrane vesicles, membrane vesicles, zaś na określenie granul eksosomalnych (eksosomów), stosuje się takie wyrażenia, jak: exosome granules, exosomes, microvesicles, exosome-like vesicles, exovesicles, nanoparticles, oncosomes, prostasomes (30). W polskich opracowaniach dla mikropęcherzyków proponuje się nazwę mikrocząstki (30), a inni nazywają je mikrofragmentami błonowymi (34). Niezależnie jednak od nieścisłości dotyczących nazewnictwa tych organelli, stwierdzić należy, że struktury te różnią się nie tylko pochodzeniem i sposobem powstawania, ale także budową, w tym wielkością i właściwościami fizycznymi oraz obecnością swoistych receptorów i markerów, jak i rolą biologiczną (tab. 1).

Charakterystyka mikropęcherzyków (microvesicles – MV)

Mikropęcherzyki to elementy błonowe, uwalniane przez elementy morfotyczne krwi, trombocyty, erytrocyty, monocyty, granulocyty, limfocyty, a także komórki śródbłonna naczyniowego (13, 30). Obecnie wyróżnia się MV pochodzące z płytek krwi (PMV – platelet-derived MV), MV pochodzące z erytrocytów (EMV

– erythrocyte-derived MV), MV pochodzące z monocytów (MMV – monocyte-derived MV) oraz MV pochodzące z komórek śródbłonna (EMV – endothelial MV), w obrębie których wyróżniono MV pochodzące z komórek śródbłonna naczyniowego ludzkiej pępowiny (HUVEC – human umbilical vein endothelial cells) (13). MV uwalniane są w wyniku działania samej komórki, poprzez jej aktywację lub dysfunkcję, jako że w przypadku komórek śródbłonna stan ten charakteryzuje się utratą biologicznych właściwości i uwalnianiem czynników antyagregacyjnych, proteolitycznych i przeciwzapalnych (14). Dla tworzenia się MV kluczowe jest także stężenie jonów Ca^{2+} , jako że elementy te formują się wewnątrz komórki w obecności wysokiego stężenia tych jonów, przy jednoczesnej obecności na powierzchni błony komórkowej fosfatydyloseryny (13, 30). Wykazano także (16), że podobną rolę jak jony wapnia, spełnia białkowa kinaza C. Warto zaznaczyć, że tworzenie się MV jest analogiczne do tworzenia się eferosomu w procesie eferocytozy, tj. usuwania przez makrofagi ciałek apoptotycznych (17). Innego rodzaju podobieństwem tego procesu do eferocytozy jest i to, że w procesie powstawania MV ważną rolę odgrywają kinazy Rho/ROCKII (Rho-associated protein kinase), które aktywowane są przez kaspazę 2 (28), czyli ścieżkę sygnałną związaną z apoptozą, a przez to także z eferocytozą. Ponadto wpływ na formowanie się MV mają takie enzymy, jak: gelsolina, translokazy aminofosfolipidów, flopaza, flipaza, skramblaza i kalpaina (13,

Tab. 1. Porównanie mikropęcherzyków (MV) i granul eksosomalnych (EG)

Cecha	Mikropęcherzyki (MV)	Granule eksosomalne (EG)
Stosowane określenia w języku angielskim	microvesicles, microparticles, ectosomes, extracellular membrane vesicles, membrane vesicles	exosome granules, exosomes, microvesicles, exosome-like vesicles, exovesicles, nanoparticles, oncosomes, prostasomes
Stosowane określenia w języku polskim	mikrocząstki, mikrofragmenty błonowe	eksosomy
Pochodzenie	MV pochodzące z płytek krwi (PMV – platelet-derived MV), MV pochodzące z erytrocytów (EMV – erythrocyte-derived MV), MV pochodzące z monocytów (MMV – monocyte-derived MV) oraz MV pochodzące z komórek śródbłónka (EMV – endothelial MV), w obrębie których wyróżniono MV pochodzące z komórek śródbłónka naczyńowego ludzkiej pępowiny (HUVEC – human umbilical vein endothelial cells)	tolerosomy – EG posiadające antygeny MHC klasy II
Czynniki niezbędne do wytworzenia MV i EG	jony Ca^{2+} , białkowa kinaza C kinazy Rho/ROCKII (Rho-associated protein kinase) gelsolina, translokazy aminofosfolipidów, flopaza, flipaza, skramblaza i kalpaina	brak danych
Wielkość (średnica)	100-1000 nm	50-100 nm
Wiązanie aneksyny V	tak	słabe lub brak
Gęstość	brak danych	1,13-1,21 g/mL
Sedymentacja	16 000-20 000 g	100 000-120 000 g
Filtracja	pory powyżej 200 nm	pory między 20-200 nm
Receptory	receptory dla integryny (β_3 , αIIb , $\alpha IIb\beta_3$), P i E-selektyny, CD14, 31, 42b, 41, 41a, 42a, 51, 61, 62P i E, 105, 144, 146, 235a, glikoforyna A, receptor dla LPS, PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule), GP 105-110, VE-kaderyna, endogлина	tertraspanina (CD63), flotillina, alix, TSG101 (tumor susceptibility gene 101 protein) i Rab5b
Rola	krzepnięcie krwi, adhezja, fibrynoliza, angiogeneza, apoptoza, procesy zapalne	procesy zapalne, choroby autoimmunizacyjne, nowotworowe, immunologiczne

30). Przyjmuje się, że średnica MV wynosi od 100 do 1000 nm, co czyni te struktury nawet 10 razy większymi od granul eksosomalnych (13, 30). Natomiast w zakresie ich właściwości fizycznych należy podać, że silnie wiążą do swojej powierzchni aneksynę V (14, 30), a ich sedymentacja przebiega w warunkach 16 000-20 000 g, zaś filtracja zachodzi przez pory powyżej 200 nm. Garnitur receptorowy MV łączy się z ich pochodzeniem, jako że na powierzchni MV pochodzących z płytek krwi występują receptory dla integryny (β_3 , αIIb , $\alpha IIb\beta_3$), P-selektyny oraz cząstek różnicowania CD42b, 41, 41a, 42a, 61, 62P, zaś na powierzchni MV pochodzących z erytrocytów – glikoforyna A i CD235a, a w przypadku MV pochodzących z monocytów – receptor dla LPS i CD14, zaś na powierzchni MV pochodzących z komórek śródbłónka specyficznymi receptorami są PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule), GP 105-110, E-selektyna, αv integryna, VE-kaderyna, endogлина i aneksyna V oraz receptory różnicowania CD31, 34, 62E, 51, 146, 144, 105 (13, 28).

Rola MV wiąże się nie tylko z krzepnięciem krwi, adhezją, fibrynolizą i angiogenezą, ale także z ich udziałem w procesach zapalnych (3, 4, 8, 13, 15, 21, 28, 30) oraz w regulacji apoptozy (2, 30). W przypadku MV pochodzących z płytek krwi wykazano, że zachowują one zdolność prokoagulacyjną, podobnie jak tromboplastyna (13, 30). Wykazano, że rola EMV związana z aktywacją procesu krzepnięcia krwi powiązana jest z czynnikiem tkankowym (tissue factor TF), którego ekspresja ma miejsce na EMV, a który jest aktywowany po zetknięciu się ze ścianą uszkodzonego naczynia (4). Rola MV w krzepnięciu krwi jest także istotna w warunkach fizjologicznych oraz patologicz-

nych, bo wykazano, że MV pozyskane z komórek nowotworowych wykazują zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, zdolności prokoagulacyjne, zależne od TF, co dowodzi ich roli w hiperkoagulacji – stanie typowym dla chorób nowotworowych (4). Udowodniono, że ekspresja P-selektyny na powierzchni MV wspomaga tworzenie się zakrzepu (28) i spełnia ona zasadniczą rolę w zwalczaniu stanu przedrzucawkowego, a także jest ważnym elementem diagnostycznym dla oceny tego schorzenia (11). Ważnymi cząsteczkami występującymi na powierzchni MV, głównie EMV i wpływającymi na przebieg procesu krzepnięcia krwi, są: trombomodulina, aktywne białko C i EPCR (endothelial protein C receptor) (7, 28). Inną ważną rolą MV jest ich udział w adhezji do innych komórek, np. komórek śródbłónka, który to proces modulowany jest dzięki obecności na powierzchni MV takich czynników, jak: PECAM-1, ICAM-1, E-selektyna, VE-kaderyna, S-endo i endogлина (21, 28). Wykazano (21), że MV wyposażone we wspomniane receptory niezbędne w procesie adhezji, zachowują się analogicznie jak płytki krwi i dość łatwo przylegają do śródbłónka. Na podobnej zasadzie struktury MV biorą udział w fibrynolizie, dzięki obecności na swojej powierzchni uPAR (urokinase plasminogen activator receptor) i uPA (urokinase-type plasminogen activator) (9, 28). Wykazano także (12), że MV mogą wpływać na wzmożenie adhezji komórek układu odpornościowego, np. leukocytów, poprzez zwiększoną produkcję kwasu arachidowego, fosfolipidów i chemokin. Ich rolę wykazano także w angiogenezie – w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych, bo stwierdzono ich udział w procesie nowotworzenia (3, 13, 28, 30). Na ten proces mikropęcherzyki wpływają dwójako

– albo poprzez indukowanie zmian w wydzielaniu substancji przez komórki *endothelium*, albo indukując produkcję czynników proangiogennych (3). Ponadto istnieją dowody na to, że MV mogą modulować nie tylko proces angiogenezy, ale także kaskadę reakcji, która wiedzie do tego procesu, poprzez pobudzenie komórek endotelialnych do proliferacji i degradację błony podstawnej oraz macierzy zewnątrzkomórkowej, co w efekcie prowadzi także do utworzenia nowego naczynia (3). Dowiedzono, że czynnikami, których aktywność może być modulowana w czasie tego procesu, są m.in.: VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), MMP (matrix metalloproteinase) oraz integryny (3, 28, 33). Rolę i udział MV wykazano także w procesach zapalnych, choć nie jest ona jednoznaczna. Stwierdzono jedynie, że we krwi u osób z chorobami infekcyjnymi i autoimmunologicznymi stężenie MV jest wyższe (28, 33). Na rolę MP w procesach immunologicznych wskazuje także wysoka ekspresja składowych dopełniacza C1q, C3 i C4 na ich powierzchni, co potwierdzałoby udział MV w aktywacji tego układu (15, 23). Elementy te biorą udział w apoptozie, co łączy się ze wzbudzaniem mechanizmu antyapoptotycznego za pośrednictwem fosfatydyloseryny, poprzez aneksynę 1 znajdującą się na powierzchni MV, które ulegają internalizacji do komórek śródbłónki (30). Udział MV w regulacji apoptozy wiąże się także z hamowaniem tego procesu poprzez aktywację fosfatazy MAPK (MKP-1) z jednoczesnym wstrzymywaniem aktywacji p38 i ekspresją cząsteczek miRNA na ich powierzchni (8). Wiadomo, że komórki endotelialne podlegające procesowi apoptozy zdolne są do uwalniania MV, których rolą jest przynajmniej czasowe ograniczenie apoptozy poprzez ich chwilową wzmożoną proliferację (8). By spełnić to zadanie, na powierzchni MV musi dojść do ekspresji miRNA-126, który wzbudza produkcję chemokinowego ligandu CXCL (chemokine C-X-C motif ligand 1), powodując, że mikropęcherzyki zachowują się jak elementy parakryne – chroniąc komórki endotelialne (3). Uważa się, że mikropęcherzyki bardzo dobrze spełniają rolę transporterów międzykomórkowych (10, 25), co może w przyszłości znaleźć swoje zastosowanie w diagnostyce chorób tła zapalnego, szczególnie układu krążenia (29), chorób autoimmunologicznych (5, 29, 30) oraz cukrzycy typu 1 (27).

Charakterystyka granul eksosomalnych (exosome granules – EG)

Granule eksosomalne są to struktury opisane jako jeden z rodzajów granul RNA (18), których tworzenie polega na powstawaniu skupisk materiału genetycznego – mRNA i przechowywaniu go do czasu polepszenia się warunków w komórce. Oprócz granul eksosomalnych opisano granule stresu (SG – stress granules), ciała degradujące (PB – processing bodies), granule wzbudzone promieniowaniem UV oraz granule EGP (glucose depletion P-bodies), które różnią się od siebie, ale spełniają wspólną rolę w makroorganizmie, bo

przechowują materiał genetyczny (18). Granule eksosomalne powstają zarówno w warunkach stresowych, jak też w warunkach braku stresu i tworzą się w wyniku tak spoczynkowej, jak i aktywowanej egzocytozy, czyli procesu polegającego na wydaleniu ziarnistości do przestrzeni pozakomórkowej (1, 30). EG syntetyzowane są przez niemal wszystkie komórki organizmu i zawierają swoiste dla komórki macierzystej elementy, z której wywodzą się m.in.: kwasy nukleinowe, białka, tłuszcze i mogą swobodnie przenikać do płynów ustrojowych (26). Ich wielkość wynosi około 50-100 nm, są więc one 10 × mniejsze od MV (30), zaś gęstość oceniana jest na 1,13-1,21 g/mL. Sedymentacja przebiega w warunkach 100 000-120 000 g, a filtracja zachodzi przy wielkości por 20-200 nm (30, 31). W odróżnieniu od MV nie wykazują lub wykazują słabe wiązanie aneksyny 5 (1). Do ich najbardziej charakterystycznych biomarkerów należą: tertraspanina (CD63), flotillina, alix, TSG101 (tumor susceptibility gene 101 protein) i Rab5b (30). EG są bardzo istotnymi strukturami w komunikacji międzykomórkowej – tak lokalnej, jak i systemowej, jako że są zdolne transferować swoistą zawartość pomiędzy komórkami (26). Granule te są również uważane za elementy mające zdolności zarezerwowane uprzednio jedynie dla SG i PB, tj. ochronę mRNA w warunkach stresowych dla komórki (1, 26). Według Zurla i wsp. (36), EG tworzą się w sytuacji, kiedy zagrożony transkrypt (odcinek RNA powstały w wyniku transkrypcji odcinka DNA) jest związany z siateczką śródplazmatyczną, co zarejestrowano w komórkach epitelialnych, w których mRNA związane z centrum organizującym mikrotubule MTOC (microtubule organizing center) tworzyły EG, zaś te związane z cytoszkieletem formują SG (36). Wykazano, że EG, podobnie jak SG, odgrywają rolę i biorą udział w procesach zapalnych, chorobach autoimmunizacyjnych i nowotworowych (31) oraz w procesach immunologicznych (26). Są one potrzebne dla prawidłowego różnicowania się immunoglobulin (22), jako że biorą udział w regulacji aktywności deaminazy cytydynowej – enzymu niezbędnego do syntezy pirymidyny. EG pochodzące z linii limfocytów B (26) biorą udział w reakcjach odpornościowych, bo posiadają na swej powierzchni antygeny MHC klasy II oraz szereg cząsteczek kostymulujących i adhezyjnych, co dowodzi, że mogą one stymulować limfocyty T z receptorem CD4+. Także EG uwalniane z komórek prezentujących antygen, wykazują na swej powierzchni antygeny MHC klasy I i II, przez co zdolne są do aktywacji limfocytów T CD8+ oraz T CD4+ (24, 26). Wykazano, że aktywacja limfocytów T CD8+ i CD4+ poprzez EG może być wzmacniana przez interakcję z komórkami dendrytycznymi i cząsteczkami adhezyjnymi CD54 (26). Ich rolę wykazano także w trakcie infekcji wirusem Epstein-Barr, cytomegalowirusem i wirusem grypy, podczas których aktywowały limfocyty T do syntezy IFN γ (26). EG również mogą stanowić rodzaj transportera dla komórek Treg poprzez supresję ich proliferacji i sekrecji IFN- γ (31). Ich rola jako swobodnego transportera mRNA, łączy się z „nosicielstwem” anty-

genów, co stwierdzono w przypadku chorób bakteryjnych i wirusowych; wskazywać może to na rolę ich jako nośników antygenów szczepionkowych (26). W przypadku wirusa Epstein-Barr stwierdzono (32), że EG zawierające glikoproteinę gp350 wykazują ochronną rolę w stosunku do komórek B, blokując zakażenie tym wirusem. Elementy te także biorą udział w promowaniu odpowiedzi immunologicznej, jako że wykazują efekt immunosupresyjny, bo wykazano, że doustne podanie albuminy (OVA) powoduje pojawienie się w surowicy EG posiadających antygeny MHC klasy II – określone jako tolerosomy, a które wykazywały zdolność hamowania reakcji specyficznych dla OVA (20). W przypadku zakażeń bakteryjnych zarejestrowano (19), że EG pochodzące z makrofagów tych organizmów, zawierają w swej budowie fragmenty bakteryjne, oddziałujące stymulująco na inne makrofagi i neutrofile w kontekście produkcji mediatorów prozapalnych, takich jak TNF- α lub CCL5. Wykazano także (6), że EG zawierają enzymy niezbędne do biosyntezy leukotrienów i promocji migracji granulocytów, a więc mogą spełniać bardzo istotne role w obronie przeciwdrobnoustrojowej. Podobnie jak w przypadku MV, elementem regulującym EG mogą być cząsteczki miRNA, co potwierdzono doświadczalnie w odniesieniu do nowotworu piersi (35). Według Tran i wsp. (31), EG może stać się swoistym biomarkerem dla diagnostyki nowotworowej i stanowić ważne narzędzie w ich leczeniu.

Reasumując należy stwierdzić, że mikropęcherzyki (MV) i granule eksosomalne (EG), to zdecydowanie różne struktury, których odmiennosć łączy się nie tylko z ich pochodzeniem i sposobem powstawania, ale także wynika z ich budowy i odmiennych cech, a przede wszystkim funkcji. Natomiast cechą wspólną, łączącą te dwie ważne dla makroorganizmu struktury, jest możliwość ich podobnego zastosowania w zakresie transportu komórkowego, w którym – choć na innych zasadach i poprzez inne mediatory, biorą udział i z powodzeniem mogą w nim uczestniczyć (34).

Piśmiennictwo

- Adjibade P., Mazroui R.: Control of mRNA turnover: implication of cytoplasmic RNA granules. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014, 34, 15-23.
- Bombeli T., Karsan A., Tait J. F., Harlan J. M.: Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997, 89, 2429-2442.
- Carmen Martinez M., Andriantsitohaina R.: Microparticles in angiogenesis. Therapeutic potential. *Circ. Res.* 2011, 109, 110-119.
- Davila M., Amirkhosravi A., Coll E., Desai H., Robles L., Colon J., Baker C. H., Francis J. L.: Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J. Thromb. Haemost.* 2008, 6, 1517-1524.
- Dignat-George F., Boulanger C. M.: The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011, 31, 27-33.
- Esser J., Gehrman U., D'Alexandri F. L., Hidalgo-Estévez A. M., Wheelock C. E., Scheynius A., Gabrielsson S., Rådmark O.: Exosomes form human macrophages and dendritic cells contain enzymes for leukotriene biosynthesis and promote granulocyte migration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, 1032-1040.
- Furie B., Zwicker J., Zarocca T., Kos C., Bauer B., Furei B. C.: Tissue factor-bearing microparticles and cancer-associated thrombosis. *Hematol. Rep.* 2005, 8, 5-8.
- Jansen F., Yang X., Hoyer F. F., Paul K., Heiermann N., Becher M. U., Abu Hussein N., Kebschull M., Bedorf J., Franklin B. S., Latz E., Nickening G., Werner N.: Endothelial microparticle uptake in target cells is annexin I/phosphatidylserine receptor dependent and prevents apoptosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 1925-1935.
- Lacroix R., Plawinski L., Robert S., Doeuvre L., Sabatier F., Martinez de Lizarrondo S., Mezzapesa A., Anfosso F., Leroyer A. S., Poullin P., Jourde N., Njock M. S., Boulanger C. M., Anglés-Cano E., Dignat-George F.: Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: a circulating source for fibrinolysis. *Haematologica* 2012, 97, 1864-1872.
- Lee T. H., D'Asti E., Magnus N., Al-Nedawi K., Meehan B., Rak J.: Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer – the emerging science of cellular “debris”. *Semin. Immunopathol.* 2011, 33, 455-467.
- Lok C. A., Nieuwland R., Sturk A., Hau C. M., Boer K., Vanbavel E., Vanderpost J. A.: Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets* 2007, 18, 68-72.
- Loyer X., Vion A. C., Tedgui A., Boulanger C. M.: Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2014, 114, 345-353.
- Maślanka K., Michur H., Smoleńska-Sym G.: Mikrocząstki błon komórkowych. *Acta Haematol. Pol.* 2009, 40, 481-491.
- Mause S. F., Weber C.: Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ. Res.* 2010, 107, 1047-1057.
- Nauta A. J., Trouw L. A., Daha M. R., Tijssma O., Nieuwland R., Schwaebler W. J., Gingras A. R., Mantovani A., Hack E. C., Roos A.: Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation. *Eur. J. Immunol.* 2002, 32, 1726-1736.
- Nguyen D. B., Thuy Ly T. B., Wesseling M. C., Hittinger M., Torge A., Devitt A., Perrie Y., Bernhardt I.: Characterization of microvesicles released from human red blood cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2016, 38, 1085-1099.
- Niedzwiedzka-Rystwek P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Efferocytosis – nowa funkcja makrofagów. *Med. Weter.* 2016 (w druku).
- Niedzwiedzka-Rystwek P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Granule RNA – nowe elementy odporności regulujące homeostazę organizmu. *Post. Mikrobiol.* 2016, 55, 284-288.
- O'Neill H. C., Quah B. J. C.: Exosomes secreted by bacterially infected macrophages are proinflammatory. *Sci. Signal.* 2008, 1, pe8.
- Ostman S., Taube M., Telemo E.: Tolerosome-induced oral tolerance is MHC dependent. *Immunol.* 2005, 116, 464-476.
- Owens M. R., Holme S., Cardinali S.: Platelet microvesicles adhere to sub-endothelium and promote adhesion of platelets. *Thromb. Res.* 1992, 66, 247-258.
- Pefanis E., Basu U.: RNA exosome regulates AID DNA mutator activity in the B cell genome. *Adv. Immunol.* 2015, 127, 257-308.
- Piccin A., Murphy W. G., Smith O. P.: Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev.* 2007, 21, 157-171.
- Raposo G., Nijman H. W., Stoorvogel W., Leijendekker R., Harding C. V., Melief C. J. M., Geuze H. J.: B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J. Exp. Med.* 1996, 183, 1161-1172.
- Ratajczak J., Wójciszynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M. Z.: Membran-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia* 2006, 20, 1487-1495.
- Robbins P. D., Morelli A. E.: Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat. Rev. Immunol.* 2014, 14, 195-208.
- Salem M. A., Adly A. A., Ismail E. A., Darwish Y. W., Kamel H. A.: Platelets microparticles as a link between micro- and macro-angiopathy in young patients with type 1 diabetes. *Platelets* 2015, 26, 682-688.
- Sierko E., Sokół M., Wójcikiewicz M. Z.: Mikropęcherzyki pochodzenia śród-błonkowego (EMP) rola w fizjologii i patologii. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2015, 69, 925-932.
- Stępień E., Stankiewicz E., Zalewski J., Godlewski J., Zmudka K., Wybrańska I.: Number of microparticles generated during acute myocardial infarction and stable angina correlates with platelet activation. *Arch. Med. Res.* 2012, 43, 31-35.
- Stępień E., Targosz-Korecka M.: Mikrocząstki w regulacji funkcji śródbłonka. *Post. Bioch.* 2013, 59, 395-404.
- Tran T. H., Matteolabakis G., Aldawsari H., Amiji M.: Exosomes as nanocarriers for immunotherapy of cancer and inflammatory diseases. *Clin. Immunol.* 2015, 160, 46-58.
- Vallhov H., Gutzeit C., Johansson S. M., Nagy N., Paul M., Li Q., Friend S., George T. C., Klein E., Scheynius A., Gabrielsson S.: Exosomes containing glycoprotein 350 released by EBV-transformed B cells selectively target B cells through CD21 and block EBV infection in vitro. *J. Immunol.* 2011, 186, 73-82.
- Wójcikiewicz M. Z., Sierko E., Rak J.: Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004, 30, 5-20.
- Wójciszynski A., Baj-Krzyworzecka M., Baran J.: Charakterystyka i znaczenie biologiczne mikropęcherzyków błonowych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2014, 68, 1421-1432.
- Yang M., Chen J., Su F., Yu B., Su F., Lin L., Liu Y., Huang J. D., Song E.: Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol. Cancer* 2011, 10, 117.
- Zurlo C., Lifland A. W., Santangelo P. J.: Characterizing mRNA interactions with RNA granules during translation initiation inhibition. *PLoS One* 2011, 6, e19727.

Adres autora: dr hab. Beata Tokarz-Deptuła, prof. US, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl