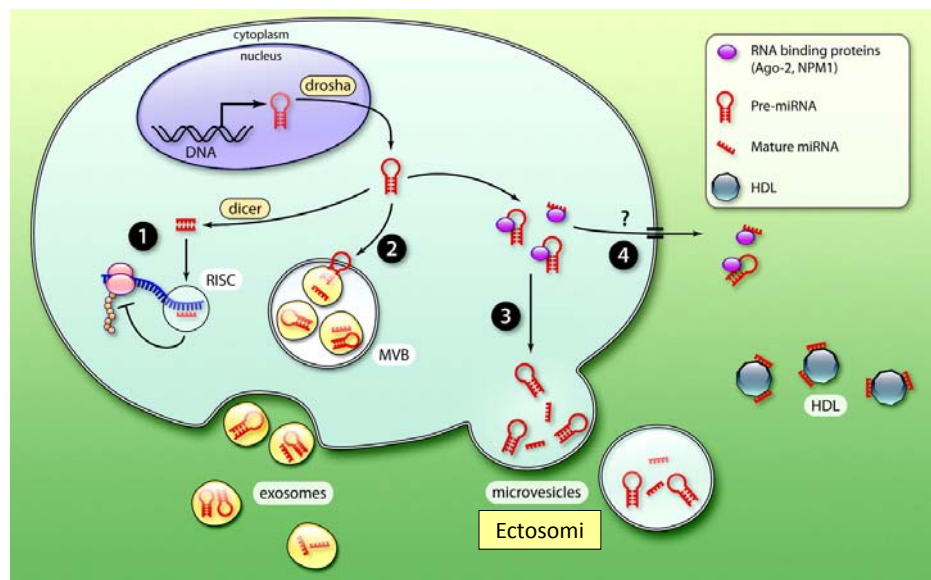


Vescicole extracellulari

2ª parte

RNA

Microvescicole



<http://circresearch.com/gallery/tag/exosomes/>

Carichi di RNA negli exosomi -1

- ✚ Gli exosomi contengono **RNA** che possono essere **incorporati nelle cellule riceventi**.
- ✚ Il trasferimento di vescicole cariche di RNA gioca un ruolo chiave in diversi contesti e patologie.
- ✚ Il contenuto in RNA è particolarmente ricco di piccoli RNA che includono **miRNA** funzionali nelle cellule riceventi.
- ✚ C'è sicuramente un sistema che regola quali miRNA verranno smistati negli exosomi dato che alcuni miRNA sono particolarmente concentrati mentre altri sono appena presenti.
- ✚ E' stato identificato un **motivo EXO-specifico** (GGAG) che **controlla il carico di questi miRNA negli exosomi**.
- ✚ Il motivo media il **legame ad una ribonucleoproteina eterogena A2B1 (hnRNPA2B1) che controlla il carico di questi miRNA negli exosomi**.

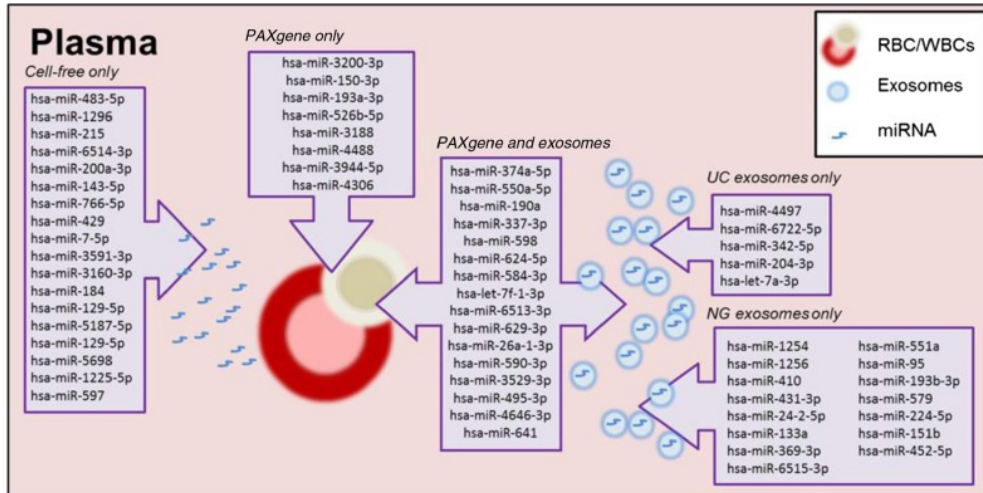
Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. Semin Cancer Biol. 2014 Oct;28:3-13.

Carichi di RNA negli exosomi -2

- ✚ Oltre ai miRNA, gli exosomi trasportano **mRNA**, che pure sembrano avere un arricchimento specifico.
- ✚ Gli mRNA presenti negli exosomi sono particolarmente **ricchi di frammenti non tradotti nell'estremità 3' (3'UTR)** che sembrano essere importanti per lo smistamento degli specifici mRNA in queste vescicole.
- ✚ Esami con metodologie più moderne (NGS) hanno rivelato che gli RNA più abbondanti non sono i miRNAs nè gli mRNA ma l'RNA ribosomale (rRNA), diversi RNA strutturali (v-RNA, Y-RNA e SRP-RNA) e tRNA.

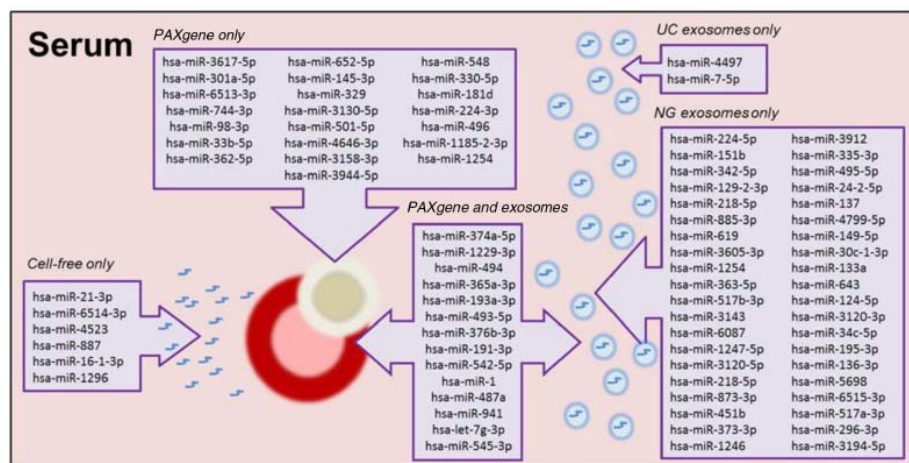
Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, Sánchez-Madrid F, Mittelbrunn M. Sorting it out: regulation of exosome loading. Semin Cancer Biol. 2014 Oct;28:3-13.

Riassunto schematico di miRNA caratteristici (“unique”) identificati in campioni intracellulari, “cell-free” ed exosomal preparati dal plasma (1)



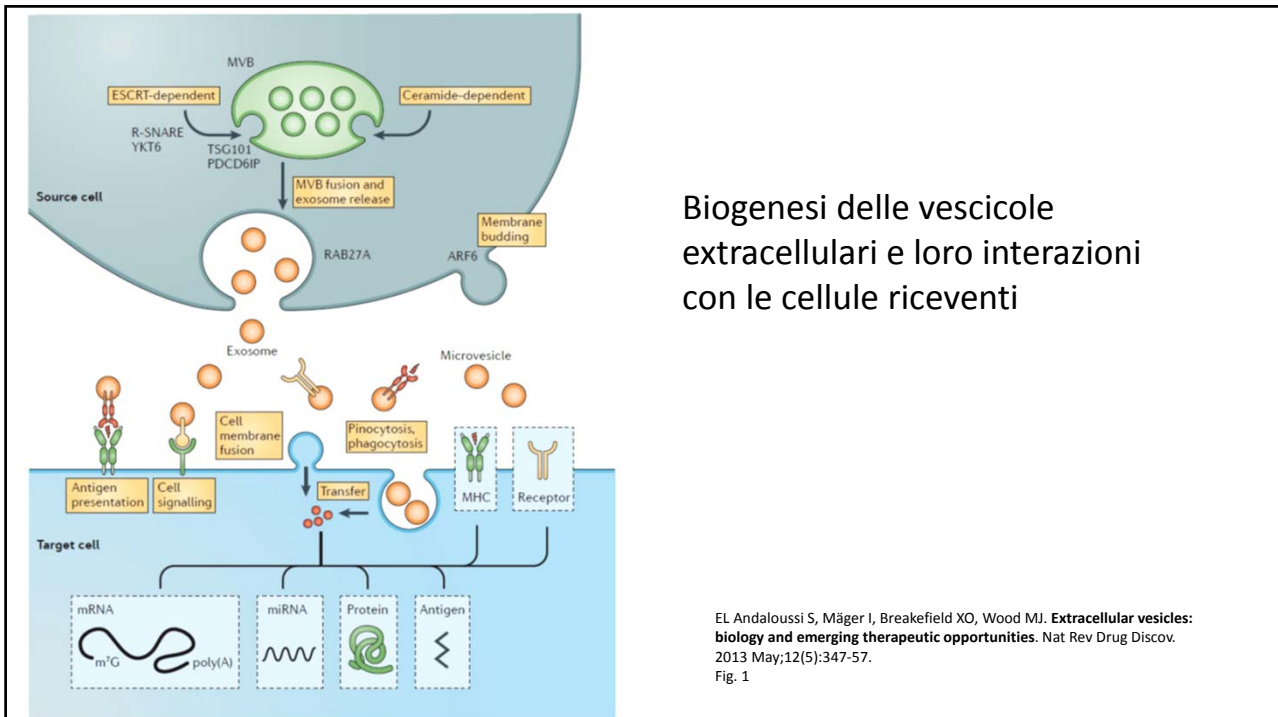
Cheng L, Sharples RA, Scicluna BJ, Hill AF. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood. *J Extracell Vesicles*. 2014 Mar 26;3. doi: 10.3402/jev.v3.23743.

Riassunto schematico di miRNA caratteristici (“unique”) identificati in campioni intracellulari, “cell-free” ed exosomal preparati dal plasma (2)

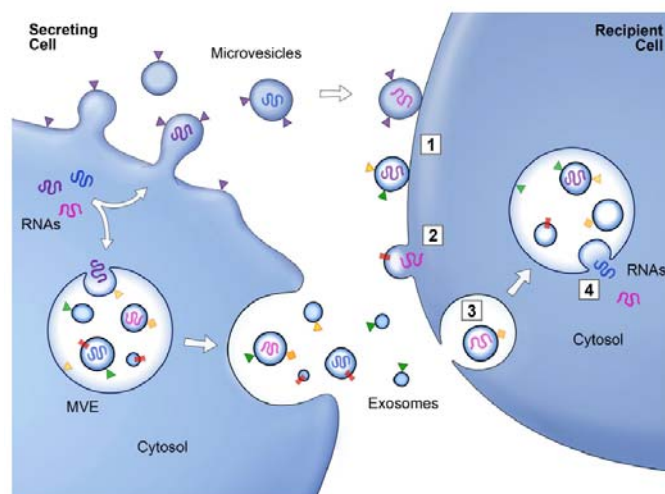


Cheng L, Sharples RA, Scicluna BJ, Hill AF. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood. *J Extracell Vesicles*. 2014 Mar 26;3. doi: 10.3402/jev.v3.23743.

Trasferimento delle vescicole e fusione con altre cellule



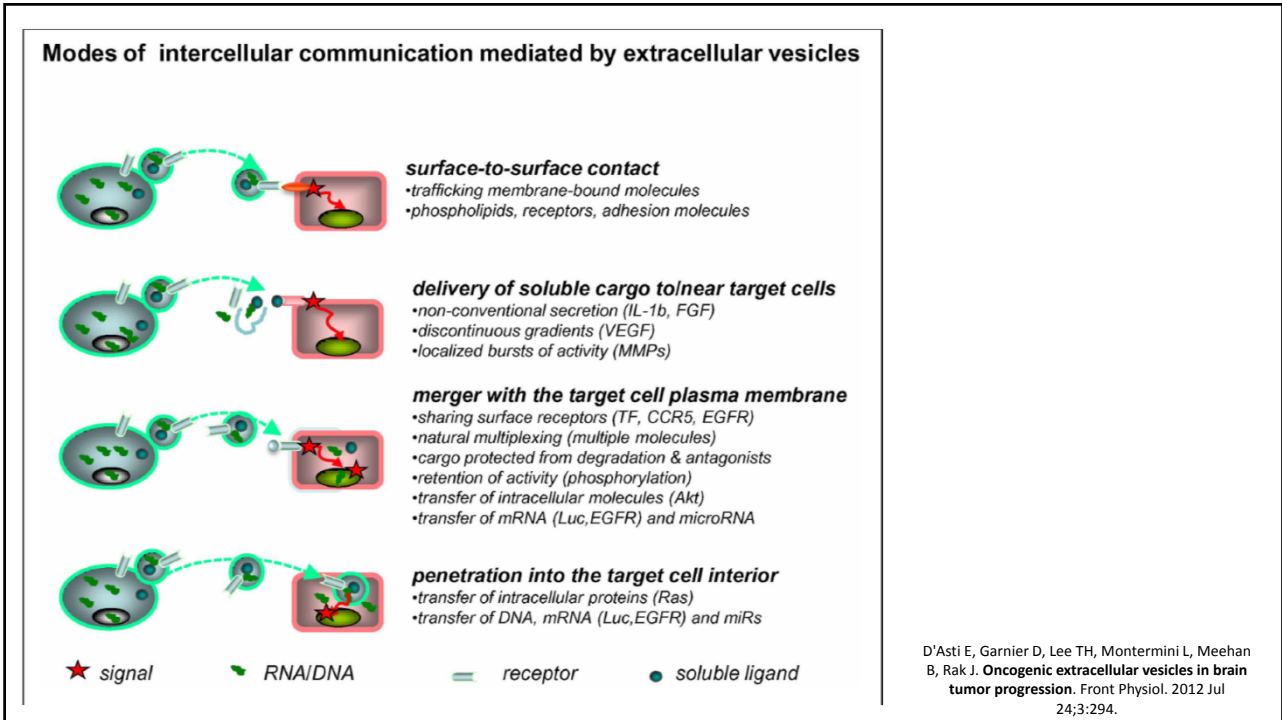
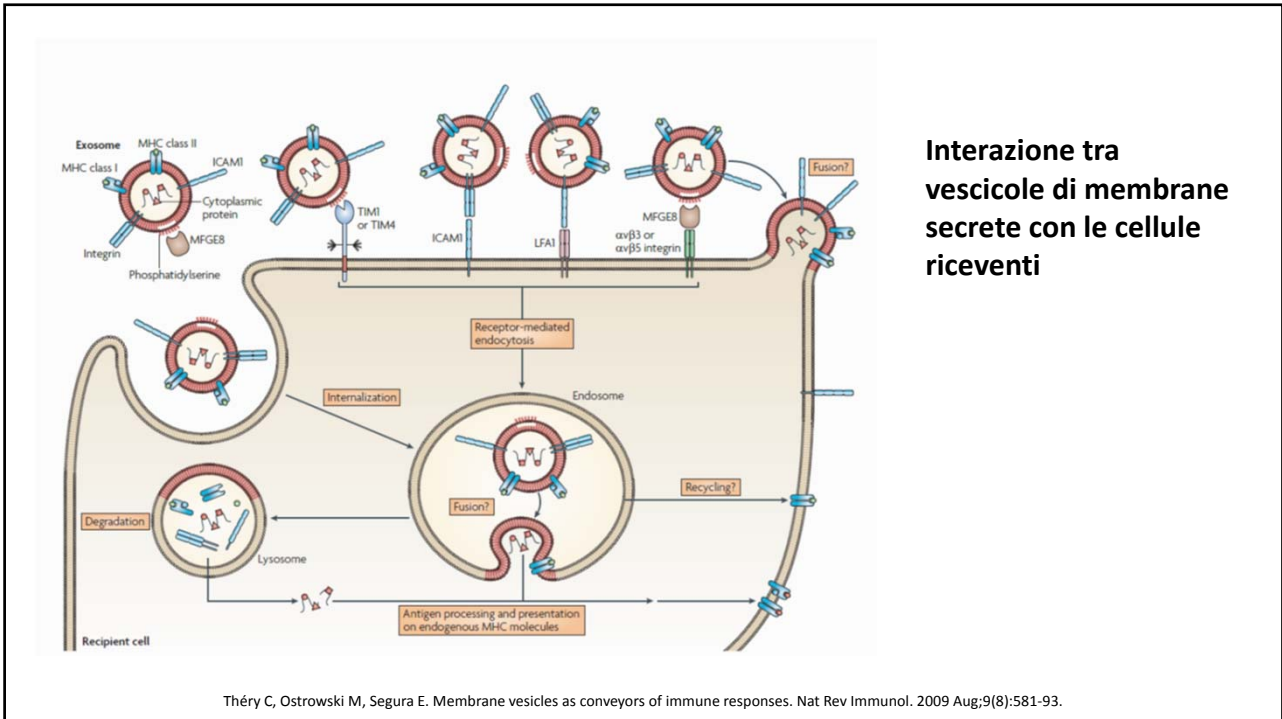
Schema del trasferimento di proteine e di RNA mediato da vescicole extracellulari (EVs)

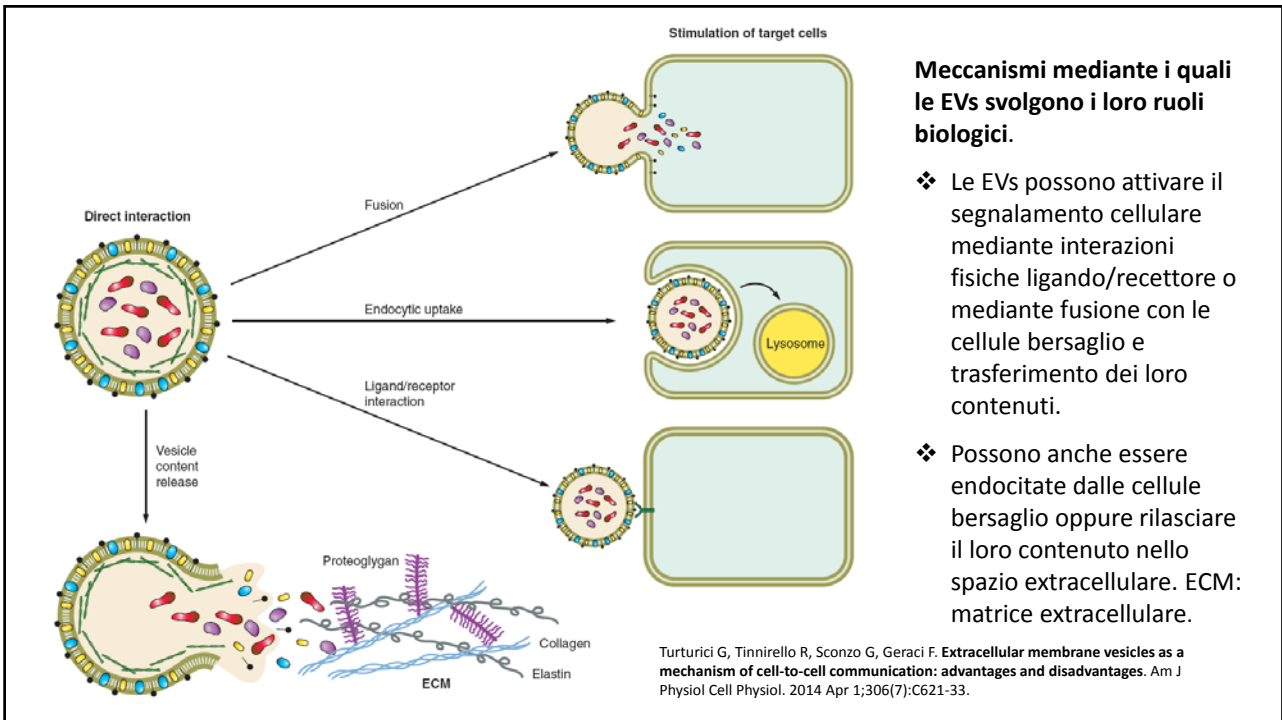
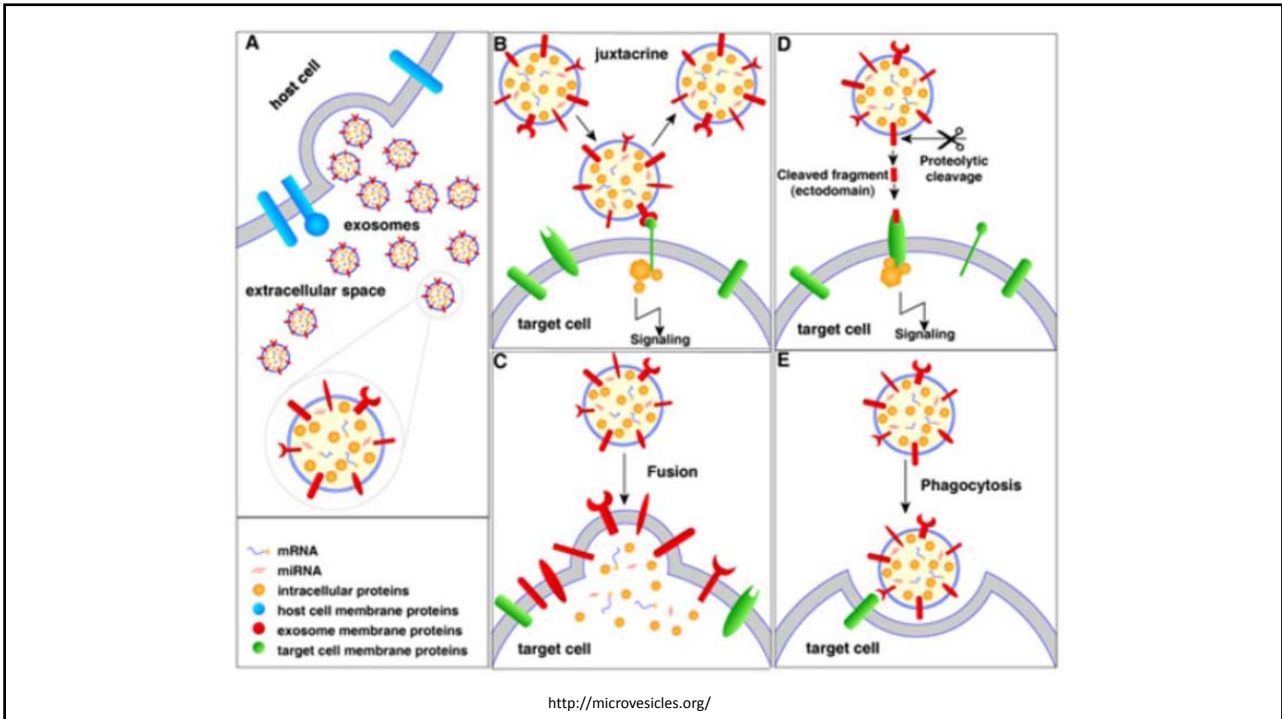


Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. J Cell Biol. 2013 Feb 18;200(4):373-83. **Fig. 3**

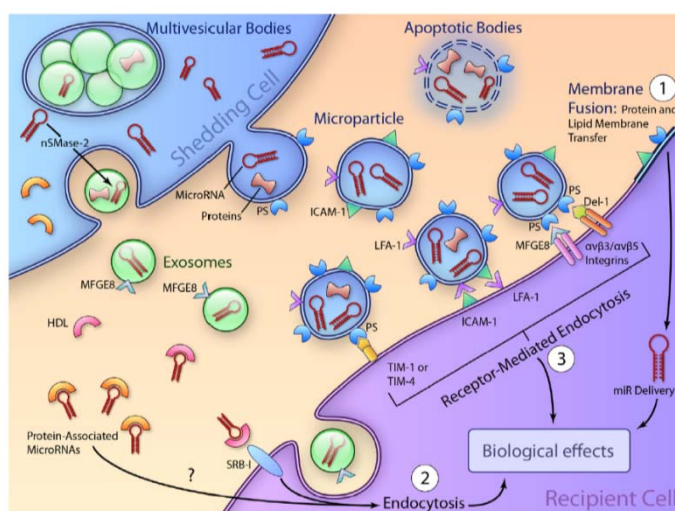
Didascalia Figura 3 Raposo & Stoorvogel

- ✚ Le proteine associate alle membrane (triangoli), le proteine transmembrana (rettangoli) e gli RNA (simboli curvi) sono incorporati selettivamente nelle vescicole intraluminali (ILVs) degli endosomi multivescicolari (MVEs) o in microvescicole che gemmano dalla membrane plasmatica.
- ✚ I MVEs si fondono con la membrana plasmatica per rilasciare gli esosomi nell'ambiente extracellulare.
- ✚ **Le microvescicole e gli esosomi possono ancorarsi alla membrana plasmatica della cellula bersaglio (1).**
- ✚ Le vescicole che si legano possono sia **fondersi direttamente con la membrana plasmatica (2)** oppure venire **endocitate (3)**.
- ✚ Le vescicole endocitate possono successivamente fondersi con la membrana delimitante di un compartimento endocitico (4).
- ✚ Entrambe le vie danno origine alla **consegna di proteine e di RNA alla membrana o al citosol della cellula bersaglio.**
- ✚ La fusione e l'endocitosi sono qui illustrati soltanto per le vescicole esosomiali, ma le MVs derivate dalla membrana plasmatica [ECTOSOMI] possono avere destini simili.





Microvescicole: Mediatori della comunicazione cellulare



Meccanismi che riguardano il ruolo delle vescicole extracellulari nella comunicazione cellula-cellula. Una volta rilasciati, exosomi, microparticelle e corpi apoptotici mirano ad alcune cellule riceventi e sono in grado di trasferire informazione (microRNAs, proteine, ecc.) mediante fusione di membrane (1), endocitosi (2), o legame mediato da recettori (3).

Loyer X, Vion AC, Tedgui A, Boulanger CM. Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. *Circ Res.* 2014 Jan 17;114(2):345-53.

Microvescicole come mediatori della comunicazione intercellulare - 1

- ✚ Le MVs prodotte dalle cellule **riconoscono le cellule bersaglio** mediante **molecole della superficie cellulare che permettono interazioni specifiche**.
- ✚ Alcune di queste molecole sono comuni a tutte le vescicole esfoliate mentre altre sono più selettive.
- ✚ Ad es. le MVs derivate dalle **cellule tumorali** e dai neutrofili presentano abbondanti **metalloproteasi** ed altri **enzimi proteolitici** che sono fondamentali nell'infiammazione e nella progressione tumorale.
- ✚ Le MVs derivate dalle **piastrine** sono arricchite di **integrine** e **P-selettina**, importanti per la coagulazione.
- ✚ Le vescicole derivate dai **macrofagi** esprimono **PSGL-1** (P-selectin glycoprotein ligand-1), fondamentale per il legame dei macrofagi con le piastrine.

Camussi G, Deregibus MC, Tetta C. **Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment**. Curr Mol Med. 2013 Jan;13(1):58-67.

Microvescicole come mediatori della comunicazione intercellulare - 2

- ✚ Il **comportamento delle cellule riceventi** può **modificarsi** dopo l'interazione in risposta a:
 - Stimolazione diretta mediata da recettori
 - Trasferimento di proteine, recettori, lipidi bioattivi o acidi nucleici.
- ✚ Esempio di stimolazione mediata da recettori: le MVs, derivate da piastrine, monociti e da cellule tumorali, esprimono il «tissue factor» sulle loro membrane. Queste MVs interagiscono con la P-selettina espressa dai macrofagi, neutrofili e piastrine.

Camussi G, Deregibus MC, Tetta C. **Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment**. Curr Mol Med. 2013 Jan;13(1):58-67.

Microvesicole come mediatori della comunicazione intercellulare - 3

- ✚ Es. stimolazione mediata da lipidi bioattivi: Molecole dell' aminofosfolipide pro-coagulante e la fosfatidilserina (PS), presente sulla superficie delle microvesicole sono responsabili dell'assemblaggio di fattori della coagulazione con conseguente attivazione della cascata di coagulazione.
- ✚ Mediante interazione mediata dalla superficie, le MVs rilasciate dalle piastrine possono direttamente attivare cellule endoteliali, infiammatorie, ed emopoietiche maligne.

Camussi G, Deregibus MC, Tetta C. **Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment**. Curr Mol Med. 2013 Jan;13(1):58-67.

Microvesicole come mediatori della comunicazione intercellulare - 3

- ✚ Un ulteriore ruolo per le MVs è il **trasferimento di recettori** e la **consegna di proteine** alle cellule bersaglio.
- ✚ Quando le MVs si fondono con le cellule riceventi possono **trasferire recettori e ligandi**: Es.:
 - La molecola CD41 («Integrin Alpha Chain 2B»; associata alla catena $\beta 3$ (CD61) costituisce il recettore per la fibronectina, fibrinogeno e fattore di von Willebrand, giocando ruoli cruciali nella coagulazione) può essere trasferita, mediante MVs, dalle piastrine alle cellule endoteliali o a cellule tumorali.
 - Il trasferimento del Fas-ligando dalle cellule tumorali a cellule T attivate può promuovere l'apoptosi delle cellule T e favorire la fuga del tumore dall'immunosorveglianza.
 - Il trasferimento dei recettori per le chemokine CXCR4 e CCR5 può favorire l'entrata del virus HIV nelle cellule non-linfoemopoietiche agendo come co-recettori.

Camussi G, Deregibus MC, Tetta C. **Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment**. Curr Mol Med. 2013 Jan;13(1):58-67.

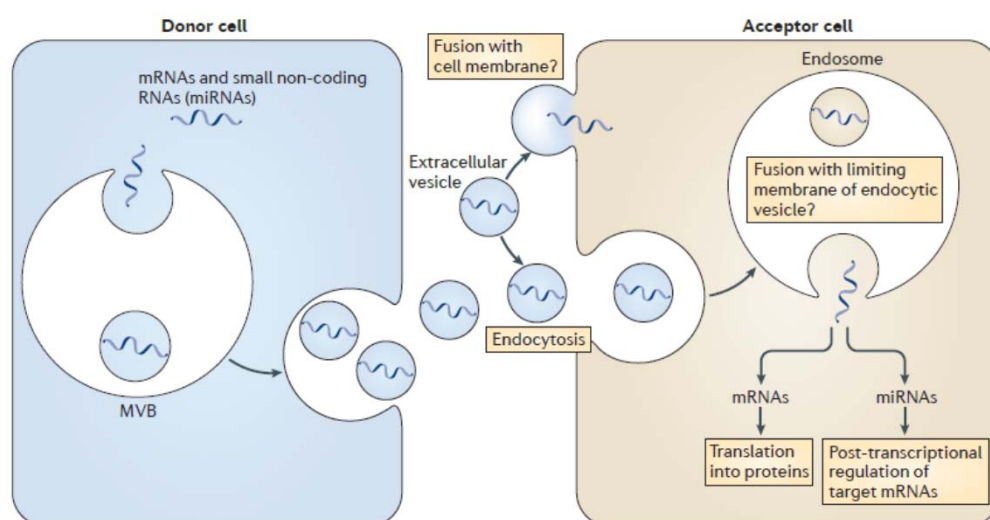
Microvescicole come mediatori della comunicazione intercellulare - 4

✚ Inoltre, il trasferimento mediato dalle MVs di proteine biologicamente attive può **modificare la funzione delle cellule riceventi**. Es:

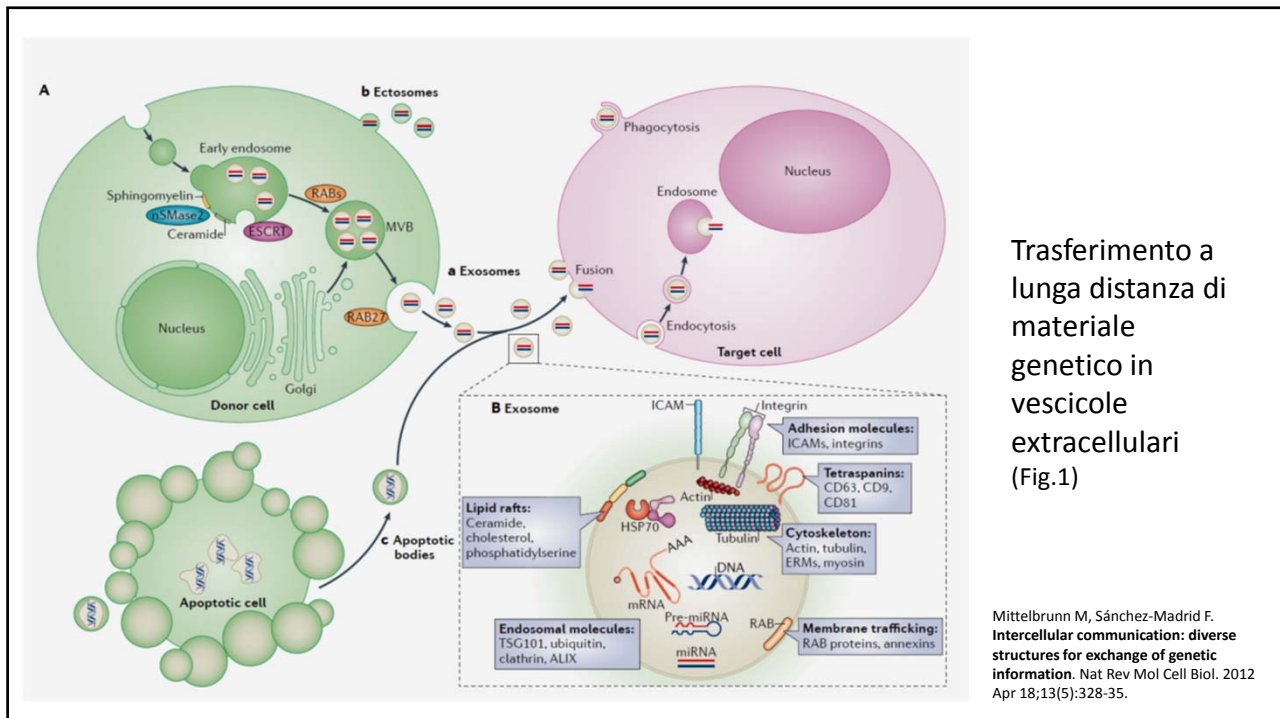
- ◆ La caspasi-1 incapsulata da MVs e rilasciata da monociti attivati da endotossina induce l'apoptosi nelle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni.
- ◆ MVs derivate dai tumori possono trasferire prodotti oncogenici alle cellule adiacenti, portando ad una alterazione del loro fenotipo.

Camussi G, Deregibus MC, Tetta C. Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment. *Curr Mol Med.* 2013 Jan;13(1):58-67.

Meccanismo di trasferimento di RNAs mediante navette exosomal tra cellule



Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol.* 2014 Mar;14(3):195-208.



Didascalia Figura 1 Mittelbrunn - 1

A. Le vescicole extracellulari derivano da almeno tre meccanismi:

A.a. Fusione di corpi multivescicolari (MVBs) con la membrana plasmatica e rilascio delle vescicole intraluminali (ILVs) sotto forma di exosomi. La sfingomielinasi neutra2 (nSMase 2) è essenziale per la formazione delle ILVs nell'endosoma precoce. Alcune proteine sono indirizzate dal macchinario ESCRT ("endosomal sorting complex required for transport") alla via dei MVBs. Proteine RAB quali RAB11, RAB27 e RAB35, che si sa partecipano al traffico di vescicole fra i compartimenti intracellulari, giocano un ruolo importante nella secrezione degli exosomi.

A.b. Gemmazione della membrana plasmatica (ectosomi).

A.c. Rottura delle cellule morenti in corpi apoptotici.

Le vescicole extracellulari, secrete nell'ambiente extracellulare, contengono **mRNA**, **microRNA** e **DNA funzionali** che possono essere catturati dalle cellule riceventi mediante meccanismi che includono la fusione con la membrana plasmatica, fagocitosi e endocitosi.

Didascalia Figura 1 Mittelbrunn - 2

B. Tutti gli **exosomi** contengono proteine **coinvolte nel trasporto e fusione di membrane** (quali le proteine RAB e le annessine), **proteine citoscheletriche**, **molecole di adesione** e **tetraspanine**, nonché **RNA** (soprattutto miRNA). Le membrane degli exosomi sono **arricchite dai lipidi tipici dei rafts**, quali colesterolo, ceramide e sfingolipidi.

ALIX: "apoptosis- linked gene 2-interacting protein X"; ERM: "ezrin–radixin–moesin"; HSP70: "heat shock protein 70"; ICAM: "intercellular cell adhesion molecule"; TSG101: "tumour susceptibility gene 101".

Trasferimento di materiale genetico - 1

- ✚ Dato che le MVs contengono quadri selezionati di mRNA e di microRNA (miRNA), esse possono **trasferire informazione genetica** fra le cellule.
- ✚ Questi acidi nucleici sono associati a ribonucleoproteine coinvolte nel traffico intracellulare di RNA.
- ✚ La concentrazione di specie selezionate di RNA nelle MVs suggerisce un processo regolamentato di compartimentazione di RNA.

Microvesicles Derived from Adult Human Bone Marrow and Tissue Specific Mesenchymal Stem Cells Shuttle Selected Pattern of miRNAs

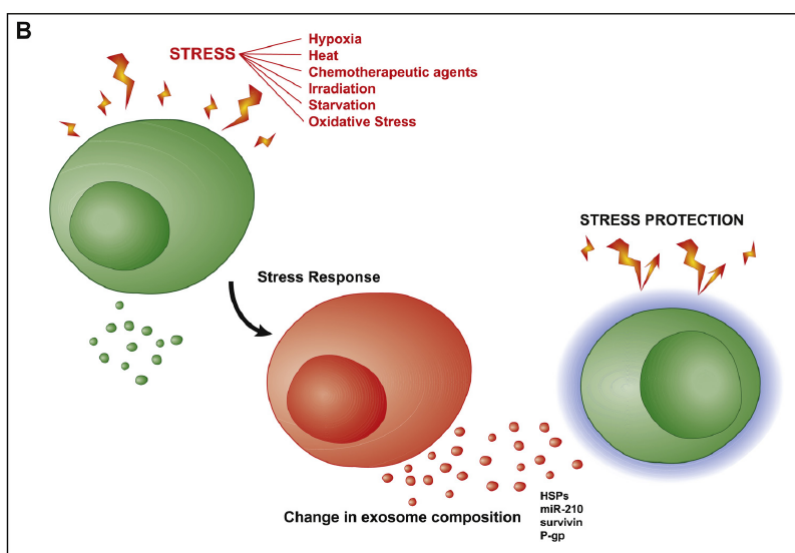
Federica Collino¹, Maria Chiara Deregibus¹, Stefania Bruno^{1,3}, Luca Sterpone², Giulia Aghemo¹, Laura Viltono¹, Ciro Tetta⁴, Giovanni Camussi^{1*}

¹ Department of Internal Medicine and Center for Molecular Biotechnology, University of Torino, Torino, Italy, ² Department of Automatic and Informatics, Politecnico, Torino, Italy, ³ SIS-Ter S.p.A., Palazzo Pignano, Crema, Italy, ⁴ Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany

Abstract

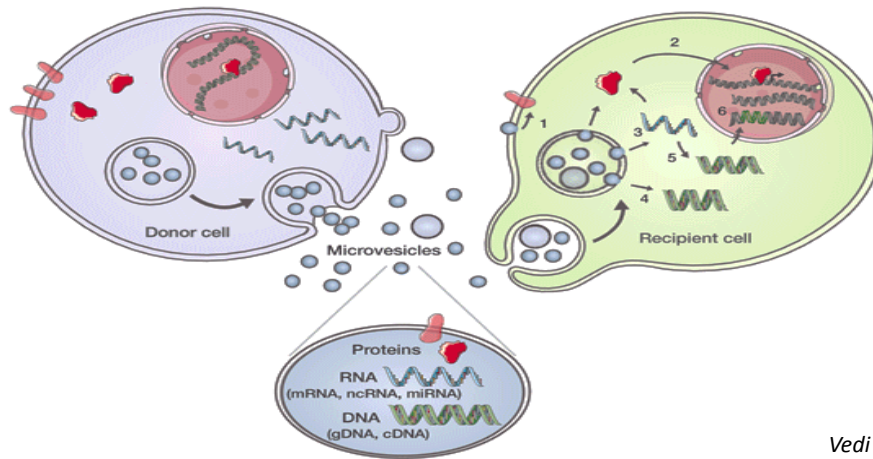
Background: Cell-derived microvesicles (MVs) have been described as a new mechanism of cell-to-cell communication. MVs after internalization within target cells may deliver genetic information. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSCs) and liver resident stem cells (HLSCs) were shown to release MVs shuttling functional mRNAs. The aim of the present study was to evaluate whether MVs derived from MSCs and HLSCs contained selected micro-RNAs (miRNAs).

Conclusions: This study demonstrated that MVs contained ribonucleoproteins involved in the intracellular traffic of RNA and selected pattern of miRNAs, suggesting a dynamic regulation of RNA compartmentalization in MVs. The observation that MV-highly expressed miRNAs were transferred to target cells, rises the possibility that the biological effect of stem cells may, at least in part, depend on MV-shuttled miRNAs. Data generated from this study, stimulate further functional investigations on the predicted target genes and pathways involved in the biological effect of human adult stem cells.



Le modificazioni, indotte da stress vari, alla composizione in proteine e RNA degli exosomi possono influenzare la risposta di cellule distanti agli stress inducendo segnali protettivi (sorveglianza immunitaria, resistenza ai chemoterapici, ecc.).

Comunicazione intercellulare mediata da microvescicole



Vedi didascalia

Breakfield XO, Frederickson RM, Simpson RJ. Gesicles: Microvesicle "cookies" for transient information transfer between cells. Mol Ther. 2011 Sep;19(9):1574-6.

Didascalia Fig. O'Breakfield - 1:

Comunicazione intercellulare mediata da microvescicole

- ✚ Componenti delle cellule donatrici sono incorporate in microvescicole (ad es. exosomi, microvescicole esfoliate [ectosomi] e corpi apoptotici) che contengono **proteine** (ad es. proteine di segnalamento, regolatori della trascrizione, trascrittasi inversa e proteine transmembrana), **RNA** (RNA messaggero (mRNA), RNA non-codificante (ncRNA) e microRNA (miRNA)) e **DNA** (DNA genomico (gDNA) e DNA complementare (cDNA)).
- ✚ Le microvescicole possono **iniziare la segnalazione** attraverso:
 - **Interazione tra ligandi presenti sulla loro superficie e recettori sulla cellula ricevente**
 - **Cattura dei loro contenuti da parte delle cellule riceventi tramite endocitosi o fusione con la membrana plasmatica.**

Breakfield XO, Frederickson RM, Simpson RJ. Gesicles: Microvesicle "cookies" for transient information transfer between cells. Mol Ther. 2011 Sep;19(9):1574-6.

Didascalìa Fig. O'Breakfield - 2:

Comunicazione intercellulare mediata da microvescicole

1. Le **proteine transmembrana** possono essere **trasferite alla membrana plasmatica** e scatenare il segnalamento.
2. I **regolatori della trascrizione** possono essere **trasferiti al nucleo** e regolare l'attività del promotore.
3. Gli **mRNA/miRNAs** possono essere trasferiti e **influenzare il profilo di trascrizione**.
4. I **cDNAs** derivati dalle cellule donatrici (e.g per c-Myc) possono essere consegnati al citoplasma ricevente oppure venire generati da mRNAs sottoposti a trascrizione inversa
5. **Retrotrasposoni e altri elementi di DNA** delle microvescicole possono integrarsi nel genoma ricevente.

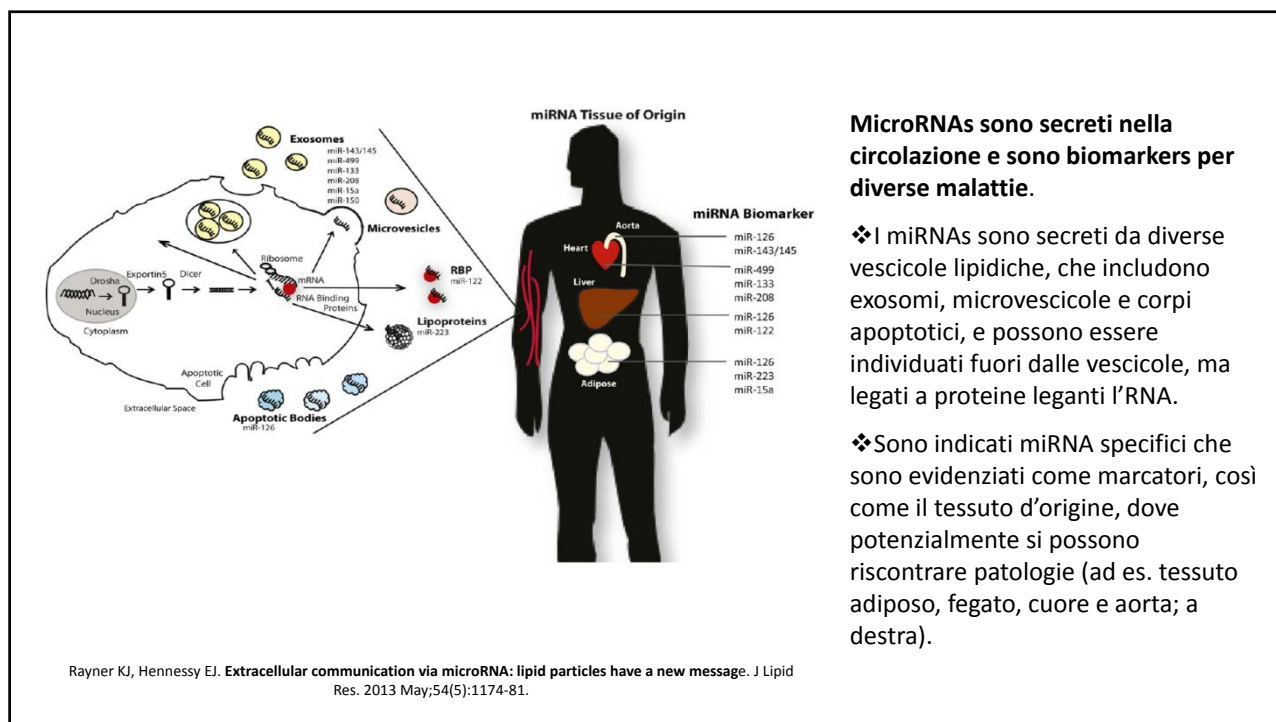
Breakfield XO, Frederickson RM, Simpson RJ. **Gesicles: Microvesicle "cookies" for transient information transfer between cells.** Mol Ther. 2011 Sep;19(9):1574-6.

Trasferimento di materiale genetico – 2

Esempi

- ✚ Sono in grado di indurre una **riprogrammazione epigenetica** delle cellule staminali emopoietiche adulte /cellule progenitrici mediante trasferimento orizzontale di mRNA.
- ✚ E' stato riportato un trasferimento di mRNA, mediato da exosomi, fra mast cells e la successiva traduzione in proteine.
- ✚ MVs derivate da «endothelial progenitor cells» (EPCs) umane possono attivare un programma angiogenico in cellule endoteliali quiescenti mediante trasferimento di insiemi selezionati di mRNA.
- ✚ Cellule del midollo osseo possono subire modificazioni tessuto-specifiche del mRNA, sia mediante consegna diretta di mRNA mediata da MVs, sia per induzione di mRNA tessuto-specifico. Questo fenomeno è stato attribuito a modificazioni stabili a lungo termine del fenotipo genetico delle cellule riceventi correlato a miRNA veicolati da MVs.
- ✚ Fenomeni simili sono stati osservati in cellule di cervello, cuore e fegato: fenomeno generale?

Camussi G, Deregibus MC, Tetta C. **Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment.** Curr Mol Med. 2013 Jan;13(1):58-67.



MicroRNAs sono secreti nella circolazione e sono biomarkers per diverse malattie.

❖ I miRNAs sono secreti da diverse vescicole lipidiche, che includono exosomi, microvescicole e corpi apoptotici, e possono essere individuati fuori dalle vescicole, ma legati a proteine leganti l'RNA.

❖ Sono indicati miRNA specifici che sono evidenziati come marcatori, così come il tessuto d'origine, dove potenzialmente si possono riscontrare patologie (ad es. tessuto adiposo, fegato, cuore e aorta; a destra).

Comunicazione extracellulare mediata da miRNA - 1

- ✚ Sono stati individuati miRNA nel plasma, urina e saliva e recentemente si è visto che sono trasportati da lipoproteine.
- ✚ Ciò ha portato all'ipotesi che i miRNAs circolanti potessero essere utili **biomarcatori** di diverse patologie, quali malattie cardiovascolari, diabete e altre forme di metabolismo sregolato.
- ✚ Nonostante siano incomplete le attuali conoscenze sulle strutture cellulari, responsabili della secrezione degli miRNA, è stato dimostrato che gli miRNA sono impacchettati in exosomi, microvescicole e corpi apoptotici da un'ampia gamma di tipi cellulari.

TABLE 1. An overview of the various types of extracellular miRNA carriers

Carrier	miRNA	Original Tissue Source	Target Tissue	Potential Target Gene	Functional Outcome
Apoptotic bodies	miR-126	ECs	SMCs	RGS16, VCAM-1, SPRED1, CXCL12	Decrease in miR-126 is associated with loss of vascular integrity and angiogenesis, increased atherosclerosis, high LDL
Exosomes	miR-143/145	ECs, upregulated during atheroprotective shear stress	SMCs	ELK1, KLF4, CAMK2d, SSH2, PHACTR4, CELF1	Protects ApoE ^{-/-} mice from atherosclerosis
Exosomes/ microvesicles	miR-499 miR-133 miR-208	Muscle specific, myocardium	Circulation		Result of tissue damage due to AMI
Exosomes	miR-122	Liver	Circulation		Result of tissue damage associated with hypercholesterolemia, NAFLD and CAD
HDL/microvesicles	miR-223	Monocytes?	Circulation	RhoB	Changes in expression detected before the onset of T2D
Exosomes/ microvesicles	miR-15a		Circulation		Changes in expression detected before the onset of T2d
Exosomes	miR-150	Monocytes and blood cells	ECs	c-Myb	Uptake by HMEC-1 cells altered expression of c-Myb to enhance their migration

Sono illustrati esempi di miRNAs specifici che si sa essere trasportati dai diversi tipi di vettori extracellulari, nonché il loro tessuto d'origine e i potenziali geni target e le conseguenze funzionali.

Rayner KJ, Hennessy EJ. Extracellular communication via microRNA: lipid particles have a new message. J Lipid Res. 2013 May;54(5):1174-81.

Comunicazione extracellulare mediata da miRNA - 2

- ✚ Curiosamente, **una grande quantità di miRNA extracellulare si trova fuori da qualsiasi vescicola lipidica** ed invece è **associata a proteine** quali argonauti 1 e 2, che potrebbero collaborare alla loro protezione contro le abbondanti nucleasi presenti nell'ambiente extracellulare.
- ✚ L'entusiasmo per i miRNAs come biomarcatori sta crescendo, in quanto sempre più abbondanti prove sperimentali sostengono l'ipotesi che questi RNA non codificanti vengono secreti attivamente da tessuti patologici, possibilmente **prima** della comparsa di patologia conclamata.

Rayner KJ, Hennessy EJ. Extracellular communication via microRNA: lipid particles have a new message. J Lipid Res. 2013 May;54(5):1174-81.

Table 1 | Extracellular vesicles

Type and size	Biogenesis	Composition	Induction of release	Inhibition of release
Exosomes (50–100 nm)	Exocytosis of multivesicular bodies	MHC molecules and tetraspanins (CD63, CD9, CD81, CD82), ^{1,2,4} Alix, HSPs, TSG101, actin, tubulin, transferrin receptor, ⁷ miRNA and mRNA ¹³	Ionophores, ¹⁰⁴ calcium heparanase, ¹⁰⁵ T-cell-receptor activation, ¹⁰⁶ and P2X purinoreceptor 7 ¹⁰⁷	Proton-pump inhibitors, ¹¹⁰ inhibition of neutral sphingomyelinase, ¹¹¹ and rab27a and rab27b silencing ¹¹⁴
Microvesicles (100–1,000 nm)	Budding of plasma membrane	Actin and tubulin, ² β 1 integrins and VAMP3 ⁷ and microRNA ¹¹⁶	Calcium ionophores, ² thrombin receptor, glycoprotein VI collagen receptor, ⁴⁶ P2X purinoreceptor 7, ¹⁰⁸ and ARF6 overexpression ¹¹⁵	Calpeptin, ¹⁰⁹ inhibition of ARF6, ¹¹⁵ high KCl, ¹¹² quinine, ¹¹² calpain inhibitor E-64d, ¹¹² and methyl cyclodextrin ¹¹³
Apoptotic vesicles (100–5,000 nm)	Budding of plasma membrane during apoptosis	Any cellular components, including DNA ² and rRNA ¹¹⁶	Inducers of apoptosis	Inhibitors of apoptosis

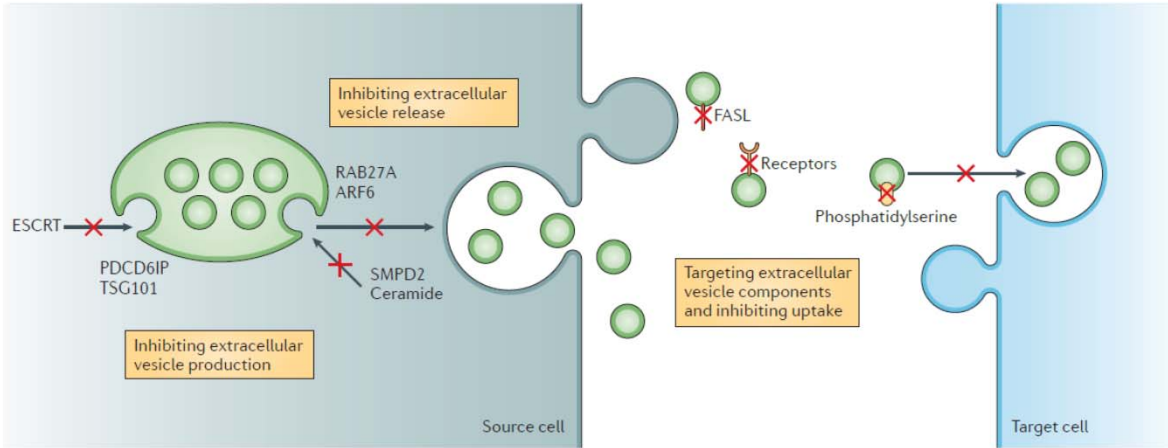
Abbreviations: ARF6, ADP-ribosylation factor 6; HSPs, heat shock proteins; miRNA, microRNA; rRNA; ribosomal RNA; TSG101, tumour susceptibility gene 101; VAMP3, vesicle-associated membrane protein 3.

Buzas EI, György B, Nagy G, Falus A, Gay S. **Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases.** Nat Rev Rheumatol. 2014 Feb 18. doi: 10.1038/nrrheum.2014.19. [Epub ahead of print]

Microvesicicole

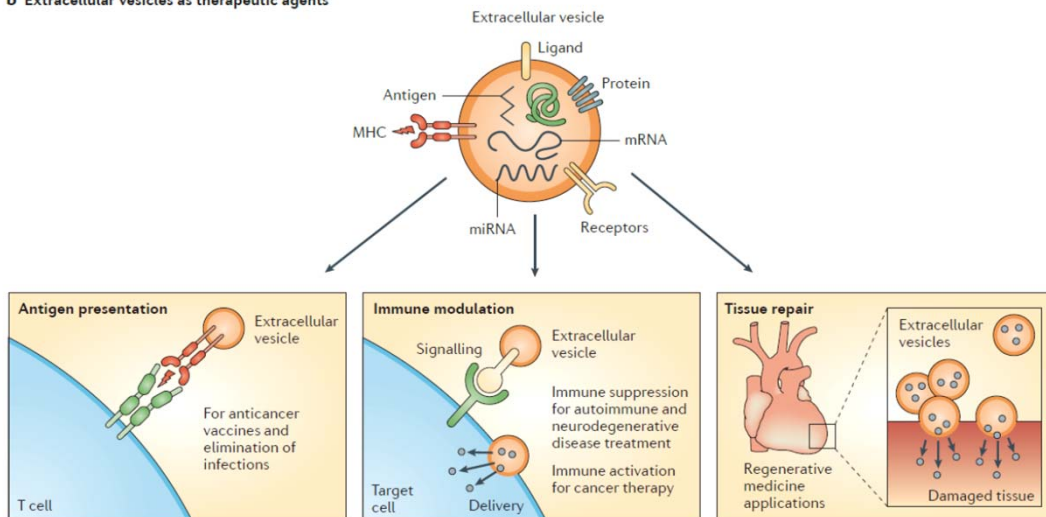
APPLICAZIONI

a Extracellular vesicles as therapeutic targets

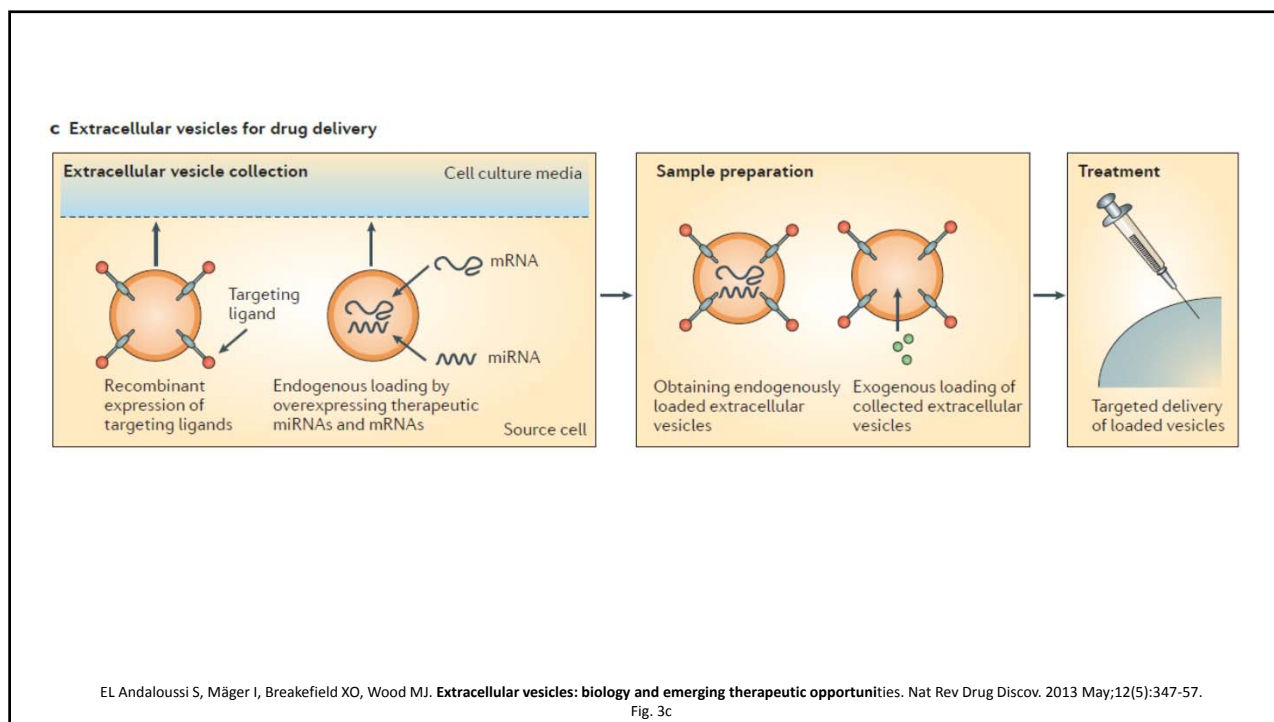


EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. **Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities.** Nat Rev Drug Discov. 2013 May;12(5):347-57. Fig. 3a

b Extracellular vesicles as therapeutic agents



EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. **Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities.** Nat Rev Drug Discov. 2013 May;12(5):347-57. Fig. 3b



respect to clinical application (van Rooij et al., 2012).

Microvesicles (MVs) are a heterogeneous population of membrane-covered vesicles ranging from 100 nm to 1 μm in diameter. They are secreted by almost all cell types **in vivo and in vitro** under both normal and pathological conditions (VanWijk et al., 2003; Valenti et al., 2006, 2007; Wieckowski and Whiteside, 2006). MVs have been shown to **transport mRNAs and miRNAs with lipids and proteins** (Hergenreider et al., 2012). **The structure of MVs is of primary importance in protecting, transporting, and delivering bioactive contents from parent cells to cells of other origins** (They et al., 2002; Cocucci et al., 2008). For example, THP-1 cells derived MVs containing miR-150 have been shown to suppress the target gene c-Myb resulting in enhanced migration capacity in a human microvascular endothelial cell line (HMEC-1; Zhang et al., 2010). Other experiments have shown that **MVs containing miR-223 released by macrophages can be internalized by co-cultivated breast cancer cells to promote the invasiveness of the recipient breast cancer cells** (Yang et al., 2011). **In view of their stability and high transport efficiency, MVs have the potential to serve as new drug delivery systems.** However, to our knowledge, there are no studies investigating whether miRNAs can be packaged into MVs and delivered to target cells to modulate adipogenesis and fat deposition through PPAR-γ. In the present study, we

Pan S, Yang X, Jia Y, Li R, Zhao R. Microvesicle-shuttled miR-130b reduces fat deposition in recipient primary cultured porcine adipocytes by inhibiting PPAR-γ expression. *J Cell Physiol*. 2014 May;229(5):631-9.