مروری بر پیشرفت‌های آینده اگزوزوم‌ها در درمان‌های بدون سلول: *مقاله مروری*

سید خلیل پسته‌ای[۱]، مهدیه قیاثی[۲*]، سید حسن امامی رضوی[۲]

۱- گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم اعصاب، مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی.
تلفن: ۶۶۵۸۱۷۰۱-۰۲۱
E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com.

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۸ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۵/۱۶ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۷/۰۱

اگزوزوم‌ها نشات گرفته از MSCs مشتق از بافت‌های مختلف، نویدبخش درمان‌های بدون سلول برای ترمیم آسیب‌های وارده به بافت‌ها می‌باشند. وزیکول‌های خارج‌سلولی نقش‌های کلیدی در زیست‌شناسی سلولی ایفا می‌کنند و ممکن است تشخیص‌ها و درمان‌های بالینی جدیدی ارایه دهند. آنها به سیگنال‌دهی بین‌سلولی کمک و هموستاز بافت را حفظ می‌کنند. بیوژنز اگزوزوم‌ها در سیستم اندوزومی شروع می‌شود. محققان ۹۷۶۹ پروتیین، ۲۸۳۸ miRNA، ۳۴۰۸ mRNA و ۱۱۱۶ لیپید که در محموله اگزوزومی وجود دارد را شناسایی کرده‌اند. این بسته به منشا EV، وضعیت فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی آن و حتی محل دقیق رهاسازی سلولی متفاوت است. جداسازی اگزوزوم‌ها از سلول‌ها، بافت‌ها و مایعات بدن از الگوی متفاوتی پیروی می‌کنند. فناوری‌های پیشرفته در پزشکی بازساختی، سبب شده است که محققین از اگزوزوم‌های جدا شده از MSCs با توانایی بازسازی بالا در بیماری‌ها استفاده نمایند. محموله اگزوزومی نقشی کلیدی در تشخیص و درمان با کنترل فرایند بیماری بازی می‌کنند. این مطالعه با جمع‌آوری داده‌ها از منابع معتبر علمی از شهریور ۱۴۰۱ تا مرداد ۱۴۰۲ در پژوهشکده علوم اعصاب، مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. مطالعات مختلف در شرایط آزمایشگاهی ایمنی اثربخشی و پتانسیل درمانی اگزوزوم‌ها در سرطان‌ها، نورودژنراتیو، قلبی–عروقی و بیماری‌های ارتوپدی را نشان داده‌اند. این مقاله نقش درمانی و پتانسیل اگزوزوم‌های مشتق از MSCs و همچنین تمهیدات لازم به جهت فرآوری آنها را بیان می‌کند.

کلمات کلیدی: اگزوزوم، جداسازی، سلول بنیادی مزانشیمی، بازسازی بافت.

تحولات معاصر شامل توسعه سیستم‌های دارورسان هدفمند در زمینه پزشکی، برای بهره‌برداری از پتانسیل کامل و استفاده موثر از محصولات درمانی با غلبه‌بر محدودیت‌های روش‌های موجود که پاتوژنز بیماری‌ها را موردبررسی قرار می‌دهند، توسعه یافته‌اند. در این زمینه، سیستم‌های حامل مختلف نانو پلیمری گسترش پیدا کرده‌اند.[۱] استفاده از وزیکول‌های خارج‌سلولی (Extra cellular vesicles, EcVs) به‌عنوان یک ابزار دارورسانی به‌دلیل ویژگی‌های ساده آنها که از سلول‌های والد یا میزبان مشتق شده‌اند، موردتوجه ویژه قرار گرفته است. علیرغم هموستاز سلولی طبیعی، EcVs نقش اصلی را در مداخله پاتوبیولوژی فرآیندهای بیماری از طریق آبشار سیگنال‌دهی بین‌سلولی ایفا می‌کنند. باتوجه به اندازه، اگزوزوم‌ها در زیر دسته EcVs قرار می‌گیرند، که اندوزوم مشتق‌شده از دو لایه لیپیدی، وزیکول‌های کروی با اندازه ۱۵۰–۴۰ نانومتر هستند. تقریبا تمام سلول‌ها، بافت‌ها و مایعات بدن مانند پلاسما، ادرار، بزاق، اشک، ترشحات گوارشی (GI)، مایع منی و شیر مادر اگزوزوم ترشح می‌کنند. اگزوزوم‌ها حاوی میکرو مولکول‌های زیستی شامل پروتیئن‌ها، لیپیدها، RNA و DNA می‌باشند که از سلول‌های والد ترشح شده‌اند. علاوه‌براین، ویژگی‌ها و رفتار اگزوزوم‌ها ارتباط نزدیکی با منشاء سلول والد دارد. باتوجه به اندازه و ویژگی مناسب و نقش آشکار آنها در بسیاری از فرآیندهای پاتوبیولوژیکی پتانسیل

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

درمانی اگزوزوم‌ها در مدیریت انواع اختلالات عصبی، بیماری‌های عفونی، اختلالات اسکلتی-عضلانی و اختلالات قلبی-عروقی حایز اهمیت است.

ترکیب یک وزیکول اگزوزوم (EV) شامل پروتیین‌ها، RNA، DNA و سایر مواد است. درحال‌حاضر، ۹۷۶۹ پروتیین، ۲۸۳۸ miRNA، ۳۴۰۸ mRNA و ۱۱۱۶ لیپیدها در ترکیب آنها شرح داده شده است. از بین این اجزا، پروتیین‌های اگزوزومی براساس ماهیت سلول‌ها یا بافت اولیه متفاوت هستند.

پروتیین‌ها مانند پروتیین‌های انتقالی و همجوشی غشایی، چاپرون‌ها، مولکول‌های چسبندگی، MHC ها، پروتیین‌های اسکلت سلولی و پروتیین‌های مرتبط با لیپید، پروتئین‌های اصلی اگزوزومی هستند. پروتیین X متقابل (ALIX) 2-ALG، پروتیین شوک حرارتی ۷۰ (HSP 70)، ژن حساسیت تومور ۱۰۱ (TSG101) و تتراسپانین‌ها (CD9، CD 63، CD 81 و CD 8) با غلظت بالاتری در اگزوزوم‌ها شناسایی شده‌اند.[۲]

علاوه‌براین، آنها به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای شناسایی اگزوزومی عمل می‌کنند. اگزوزوم‌ها همچنین غنی از مولکول‌های لایه‌بندی شده لیپیدی مانند پروتیین لنگردار با گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (LBPA) و فلوتیلین هستند.[۳]

جدا از آنزیم‌های متابولیک و مولکول‌های انتقالی سیگنال مانند پروتیین G و پروتیین کینازها، اگزوزوم‌ها حاوی mRNA ها، miRNA ها، RNA های غیرکدکننده (ncRNA) و DNA میتوکندریایی در ترکیبات آنها هستند. قابل‌توجه اینکه، اولین نوع ازاسیدهای نوکلئیک شناسایی شده در اگزوزوم‌ها mRNA و miRNA می‌باشند.

مشخصه‌یابی و جداسازی آنها یک پیش‌نیاز ضروری برای تایید پتانسیل درمانی آنها همراه با درک بهتر فیزیولوژی آنها است. اگزوزوم‌ها از مایع رویی کشت سلولی یا پلاسما با شناسایی آنها براساس خصوصیات فیزیکی و مورفولوژیکی به‌دست می‌آیند.

اگرچه جداسازی می‌تواند با چندین روش انجام گیرد مانند اولتراسانتریفیوژ، اولترافیلتراسیون، اولتراسانتریفیوژ گرادیان، رسوب‌گیری، کروماتوگرافی حذف اندازه، جذب ایمنی، ایمونواسی طیف سنجی جرمی، مرتب‌سازی سلول‌های فعال‌شده به‌صورت مغناطیسی و تکنیک‌های مبتنی‌بر میکروسیال که هر کدام مزایا و معایب خود را دارند.[۴]

اولتراسانتریفیوژ رایجترین روش مورداستفاده برای جداسازی اگزوزوم‌ها است. پروتیین‌های پیچیده در اگزوزوم‌ها توسط فرآیندهایی مانند وسترن بلات، فلوسایتومتری، و طیف‌سنجی جرمی آنالیز می‌شوند. علاوه‌براین، تجزیه‌وتحلیل نمونه با فلورسانس با دقت بالا در روش ردیابی نانوذرات ممکن است.[۵] پروفایل محتوای miRNA اگزوزوم‌ها با توالی‌یابی نسل بعدی، پردازش ریزآرایه و RT-PCR تعیین شده بود. تایید نمونه‌های جدا شده را می‌توان با میکروسکوپ‌های الکترونی انجام داد.[۶] کاربرد نامتجانس از روش‌های مختلف جداسازی، تایید، کمی‌سازی و تجزیه‌وتحلیل به‌وسیله محققین با مجموعه‌ای از مزایا و معایب خود، ناهمگونی بیشتری را در تحلیل و استانداردسازی به همراه دارد.

فیزیولوژی سلولی اگزوزوم‌ها شامل تو رفتگی غشای پلاسمایی و تشکیل داخل‌سلولی اجسام چند وزیکولی داخل‌سلولی همراه با ویزکول‌های اینترا لامینال می‌باشد. مسیر اندوسیتی سلول دهنده توسط انتقال پروتیین‌های غشایی و داخل وزیکولی از دستگاه گلژی ادامه می‌یابد و در نتیجه به تشکیل اندوزوم‌های اولیه منجر می‌شوند. پس از بلوغ و تمایز، آنها به اندوزوم‌های ثانویه تبدیل می‌شوند.[۷] آنها به‌وسیله ادغام با لیزوزوم‌ها یا غشای پلاسمایی یا اتوفاگوزوم‌هایی که وزیکول‌های داخل مجرایی را به‌عنوان اگزوزوم (با قطر ۱۵۰-۴۰ نانومتر) به‌داخل محیط خارج‌سلولی آزاد می‌کنند، تجزیه می‌شوند.

اگزوزوم‌ها با سلول‌های گیرنده از طریق مولکول‌های گیرنده سطحی و لیگاندها تعامل دارند. بعضی از اگزوزوم‌ها روی غشای سلولی اهداکننده پس از ترشح باقی می‌مانند درحالی که باقیمانده با سلول‌های گیرنده تعامل دارند. درونی‌سازی اگزوزوم‌ها از طریق فرآیند ادغام غشایی با واسطه آندوسیتوز وابسته به کاوئول یا کلاترین انجام می‌شود. میکروپینوسیتوز و فاگوسیتوز نیز به‌عنوان روشی برای درونی‌سازی اگزوزوم‌ها توسط سلول گیرنده شرح داده شده است. این فرآیند ادغام فیزیولوژیکی در مورد سلول‌های دریافت‌کننده هدف، دارای خاصیت درمانی می‌باشند و به‌عنوان یک سیستم تحویل هدفمند برای عملکردهای بیولوژیکی در نظر گرفته می‌شوند.[۸]

اگزوزوم‌ها بازیگران کلیدی در ارتباط‌های بین‌سلولی هستند و قابلیت تعیین پیشرفت بیماری را دارند. مطالعات درحال ظاهرسازی در جنبه‌های تشخیصی و درمانی اگزوزوم‌ها برای آسیب‌های مختلف سیستمیک هستند. تشخیص مواد (داخل‌سلولی و خارج‌سلولی) حمل

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

شده توسط این نانوذرات و ترویج جذب ایمنی آنها با پروتیین‌های سطحی به تشخیص پاتولوژیک کمک می‌کند. طیف بیماری‌هایی که در آن اگزوزوم‌ها نقش کلیدی در تشخیص آنها دارند شامل بیماری عروق مغزی، بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی‌مرکزی و نئوپلاسم همراه با بیماری کلیه، کبد و ریه‌ها می‌باشند.[۹] اگزوزوم‌ها دارای پتانسیل بالای درمانی برای انواع بیماری‌ها می‌باشند. تکنولوژی نانوپزشکی سبب کشف اهمیت کاربرد پاتوژنیکی ذرات اگزوزوم‌ها در بیماری‌های مختلف شده است.

سیستم دارورسانی هدفمند در نانوپزشکی روی آزادسازی مناسب اگزوزوم‌ها برای فعالیت بیولوژیکی در سایت مورد هدف تمرکز می‌کند. اگزوزوم‌ها به‌عنوان یک وکتور یا مولکول حامل استفاده می‌شوند که پاسخ‌های بیولوژیکی را استنباط کنند. EcVs مشتق‌شده از انواع سلول‌ها و بافت‌های مختلف هستند. هنگام رساندن بافت بیمارشده خاص، تحت شرایط خاص، EcVs باعث بازسازی بافت و هموستاز می‌شوند.

EcVs مشتق از سلول‌های استرومایی مزانشیمی، قابلیت زنده‌مانی، تغذیه‌ای، ضدالتهابی، تعدیل‌کنندگی ایمنی و درمانی نشان می‌دهند.[۱۰] آنها از نئوآنژیوژنز و تکثیرسلولی پشتیبانی می‌کنند.

برتری محموله‌های اگزوزومی نسبت به سلول‌های بنیادی بر پتانسیل بالینی و درمانی مشخص شده است که عبارت‌اند از، عدم‌وجود خطر ذاتی مرتبط با درمان‌های بر پایه سلول از جمله سلول‌های بنیادی، عدم‌وجود پتانسیل تکثیر و خطر تبدیل به بدخیمی‌ها، عدم‌پاسخ ایمنی نسبت به عفونت‌ها و سرطان‌ها، اقدام هدفمند در محل موردنظر.[۱۱]

تطبیق‌پذیری فوق‌الذکر EcVs قابلیت‌های سیگنال‌دهی درون‌سلولی و حرکت آنها در سراسر غشاهای سلولی برای بازیابی هموستاز میکرومولکولی را افزایش می‌دهد. جدا از این مزایا، اگزوزوم‌ها نیز محافظت و انعطاف‌پذیری عصبی را با عبور از عرض سدخونی–مغزی در بیماری‌های عصبی ارایه می‌دهند.[۱۲]

در مجموع ۷۷ کارآزمایی بالینی در میان محققان جهانی در آسیب شناسی‌های مختلف آنها ثبت شده است. از ۷۷ آزمایش، ۱۱ کارآزمایی بالینی تکمیل‌شده و اثرات مثبت تشخیصی و درمانی درمان مبتنی‌بر اگزوزوم در سرطان‌های مختلف، نورودژنراتیو و بیماری‌های خونی را ثابت کرده است.[۱۳]

اگزوزوم‌ها وزیکول‌های داخل مجرایی هستند و در بافت‌ها و مایعات مختلف بدن یافت می‌شوند.[۱۴] اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) به‌دلیل پتانسیل درمانی و ترمیمی از اهمیت بالایی برخوردار هستند. باتوجه به‌چالش‌های پیش روی جداسازی اگزوزوم‌ها از مایعات مختلف بدن، متخصصان طب ترمیمی از اگزوزوم‌های مشتق از MSCs برای درمان اختلالات مختلف استفاده می‌شود. محموله‌های اگزوزومی مشتق شده از MSCs، سیگنال‌دهی درون‌سلولی و ارتباط با بافت‌های هدف را نشان می‌دهند. منابع کلیدی اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی شامل مغزاستخوان، بافت چربی، سلول‌های جفت، سلول‌های ناف، مایع آندومتر و مایع آمنیوتیک می‌باشند. اگزوزوم‌های با منشا MSC دارای نشانگرهای سطح سلولی مانند CD 29، CD 44 و CD 73 هستند. آنها نقشی حیاتی در بیومکانیسم‌های درگیر در ترمیم و بازسازی، بیوانرژیک، تنظیم ایمنی، ارتباطات درون‌سلولی و متابولیسم بافتی بازی می‌کنند. در یک تجزیه‌وتحلیل پروتئومی، در مجموع ۷۳۰ مولکول پروتیین در اگزوزوم‌های مشتق از MSC از مغزاستخوان جدا شد. برخی از محققان به‌وجود فاکتورهای سیگنال‌دهی رونویسی در محموله‌های اگزوزومیپی بردند. اگزوزوم‌های مایع‌آمنیوتیک نسبت به اگزوزوم‌های مشتق‌شده از مغزاستخوان در کاربردهای بالینی ترجیح داده می‌شوند.

مسیرهای تحویل اگزوزوم‌ها، حالت‌های مختلف روش‌های عملی برای تحویل اگزوزوم‌ها به محل عمل آنها تجزیه‌وتحلیل شده و چالش‌های پیش روی آنها نشان داده شده‌اند. شایعترین مسیر داخل وریدی (IV) است با وجود پاکسازی آنها در کبد و کلیه این روش سریع می‌باشد. این روش به‌طور گسترده برای شرایطی شامل ارتوپدی، نئوپلاستیک و قلب و آسیب‌های عروق استفاده می‌شد. داخل عضلانی (IM) عمدتا در شرایط عصبی–عضلانی و اسکلتی‌عضلانی استفاده می‌شود، درحالی که از مسیر زیرجلدی (SC) در زیبایی استفاده می‌شود. مسیر IM یا SC به‌دلیل سهولت ناحیه قابل‌تزریق و حجم آن انتخاب می‌شود. مسیر داخل نخاعی در شرایط نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون و بیماری Creutzfeldt-Jakob ارجح است. از اسپری‌های آئروسل موضعی در بهبودی زخم‌ها استفاده می‌شود. برای رشد مو و جوانسازی در درمان‌های مرتبط با افزایش سن، این مسیر ارجح می‌باشد. در زمان شیوع بیماری

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

همه‌گیری ویروس کرونا ۲۰۱۹ (COVID-19)، مطالعات جالب در مورد نقش درمان اگزوزومی به‌عنوان یک کاندید درمانی امیدوارکننده وجود داشته است.[۱۵]

MSCs به‌عنوان منابع اگزوزوم، سلول‌های بنیادی مزانشیمی هم قابلیت خودتجدیدی (یعنی خودشان می‌توانند MSC های بیشتری تولید کنند) و هم پتانسیل تمایز (به انواع دیگر سلول‌ها) دارند. MSCs را می‌توان از طیف وسیعی از بافت‌ها و مایعات بدن، مانند بافت‌چربی، مغزاستخوان (BM)، پالپ دندان، مایع سینوویال (SF)، مایع‌آمنیوتیک (AF)، جفت (PL)، بندناف (UC)، خون بندناف (UCB) و وارتون ژله (WJ) به‌دست آورد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنین می‌توانند از سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) یا سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) استحصال شوند.[۱] سلول‌های بنیادی مزانشیمی، بسته به منشا خود، می‌توانند به انواع مختلفی از سلول‌ها تمایز پیدا کنند شامل سلول‌های چربی، کندروسیت‌ها، استئوبلاست‌ها و میوسیت‌ها. علاوه‌براین، MSCs دارای خواص تعدیل‌کننده ایمنی هستند که سلول‌های مختلف درگیر در پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کنند مانند سلول‌های دندریتیک (DCs)، لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و کشنده طبیعی (NK). براین اساس، در طول دهه‌های گذشته سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان یک کاندید سلول درمانی قوی برای بیماری‌های مختلف موردتوجه قرار گرفته اند.

در مطالعات پیش بالینی گزارش شده از اگزوزوم‌های MSCs، MSCs از بافت‌ها/سلول‌های مختلف جداسازی شدند، به‌ترتیب زیر مغزاستخوان BM (۵۱٪)، بافت ناف/جفت (۲۳٪)، بافت چربی (۱۳٪)، مشتق‌شده از ESC ها یا iPSC ها (۸٪) و دیگران (۵٪). از آنجایی که ویژگی‌ها و عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی به منشا آنها بستگی دارد، بدیهی است که اگزوزوم‌های MSCs براساس منشا MSCs متفاوت است. با این‌حال، مطالعات مقایسه‌ای اگزوزوم‌های MSCs براساس منشا بافتی آنها هنوز محدود است و فقط چند گزارش وجود دارد اگزوزوم‌های MSC مختلف را در همان مطالعه مقایسه کرده‌اند.[۱۶-۲۰] اگزوزوم‌های مشتق از سلول بنیادی مزانشیمی (Adipose derived stem cells, ASCs) بافت‌های چربی فعالیت بیشتری از نپری‌لیزین، آنزیم تخریب‌کننده پپتید آمیلوئید (A) را در مغز نسبت به اگزوزوم‌های MSCs مغزاستخوان انسان (Bone Marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs) نشان دادند، که ارتباط درمانی اگزوزوم‌های ASC در بیماری آلزایمر نشان می‌دهد، اگزوزوم‌ها مشتق از سلول بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان انسانی و اگزوزوم‌های مشتق از سلول بنیادی مزانشیمی وارتون ژلی تکثیر سلولی را کاهش دادند و آپوپتوز را القا کردند، درحالی‌که اگزوزوم‌ها مشتق از سلول بنیادی مزانشیمی بزرگسال ASC-exosomes تکثیر سلولی را افزایش دادند و هیچ اثر آپوپتوز در سلول‌های گلیوبلاستوم U87MG نداشتند.[۱۷] با این‌حال، اثرات اگزوزوم‌های MSCs بر روی سلول‌های سرطانی بحث برانگیز است. به‌عنوان مثال، ASC-exosomes گزارش شده است که فعالیت ضدسرطانی بر روی سرطان پروستات هم در شرایط in vitro و هم in vivo دارند. اگزوزوم‌های MSC مایع قاعدگی انسان (Mensc) و اگزوزوم‌های BM-MSCs هر دو باعث رشد نوریت در نورون‌های قشری و حسی شدند، درحالی‌که MSC-exosomes کوریون انسانی و UC-MSC-exosomes این‌طور نبودند. این نشان می‌دهد که انتخاب مناسب منابع MSCs ممکن است برای درمان بیماری‌های عصبی ضروری باشد.[۱۸] اگزوزوم‌های iPSC MSC و اگزوزوم‌های MSC غشای سینوویال انسانی SM-MSCs هر دو سبب تضعیف استئوآرتریت (OA) در مدل موش شدند، اما اگزوزوم‌های iPSC در مقایسه با اگزوزوم‌های SM-MSCs، اثر درمانی برتری داشتند. یک مطالعه با مقایسه سلول‌های بنیادی مزانشیمی سگ گزارش داد که BM-MSCs نسبت ASCs سطح بالاتری از ترشحات اگزوزومی را آزاد می‌کنند، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مایع‌آمنیوتیک انسانی (AF-MSCs) مقدار بیشتری از اگزوزوم‌ها را نسبت به BM-MSCs آزاد کردند. با این‌حال، مقایسه مستقیم نتایج بین مطالعات فوق دشوار است، زیرا که آنها با فرآیندها یا روش‌های مختلف جداسازی می‌شوند.[۶و۲۰] علاوه‌براین، تغییرات از اهدا کنندگان یا روش‌های مختلف آماده‌سازی برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنان یک چالش برجسته است. با این وجود پیشنهاد می‌شود که اگزوزوم‌های MSCs ممکن است بسته به منشا MSCs، ویژگی‌ها و کیفیت متفاوتی از خود نشان دهند. بنابراین، تفاوت‌های بیولوژیکی مانند منشا MSCs و کارایی اگزوزوم‌های آنها باید برای کاربردهای بالینی خاص درنظر گرفته شود. با افزایش طیف درمان‌های اگزوزومی، انجمن بین‌المللی وزیکول‌های خارج‌سلولی (ISEV) و شبکه اروپایی میکرووزیکول‌ها

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

و اگزوزوم در سلامت و بیماری (ME-HaD)، دستورالعمل‌های خاص و مشخصی را به جهت تقویت استفاده آنها تدوین کرده است. مقررات در مورد پروتکل‌های عملیاتی استاندارد توضیح داده شده است که باید در فرآیند جمع‌آوری، پردازش، آزمایش، کنترل‌کیفیت و ساخت اگزوزوم برای استفاده بالینی دنبال شوند. با کمک این سیاست‌ها، می‌توان از پتانسیل EVs با استانداردهای مناسب برای کاربردهای درمانی استفاده نمود. هر درمان جدید یا دارویی درحال توسعه به راهبردهای استانداردسازی فرآیند وابسته است که تمرکز بر اعتبارسنجی فناوری پیشنهادی دارد. درحال‌حاضر هیچ محصول اگزوزوم موردتایید سازمان غذا و دارو (FDA) برای استفاده انسانی در ایالات‌متحده وجود ندارد. طبق FDA، اگزوزوم‌ها نیاز به‌مطالعاتی دارد که به‌طور موثر ایمنی و کارایی، همراه با خلوص محصول و قدرت درمان بیماری را نشان می‌دهد. درمان‌های بر پایه اگزوزوم‌ها تحت مرحله توسعه داروی تحقیقاتی جدید (IND) هستند و نیاز به تایید آژانس‌های نظارتی پیش از شروع کارآزمایی بالینی دارند. چارچوب نظارتی به استانداردهای ایمنی برای آلودگی میکروبی و ویروسی می‌پردازد و به استانداردهای (GxP=GxP) تولید خوب/آزمایشگاه، خوب/توزیع، خوب/بالینی، خوب/عملکرد علمی خوب یا (GMP/GLP/GDP/GCP/GSP) برای تولید و کنترل‌کیفیت درمان‌های مربوطه نیاز دارد، آن قادر است که انجام آزمایشات بالینی را تنظیم کند.[۲۱و۲۲]

دسته دارویی آماده‌سازی EVs ، به گزارش مرکز تحقیقات و ارزیابی بیولوژیک (CBER)، اگزوزوم‌ها به‌عنوان محصولات بیولوژیکی درنظر گرفته می‌شوند.[۲۳] براساس انواع، چارچوبی که برای محصولات این دسته تعیین شد برای اگزوزوم‌ها اعمال می‌شود. به‌عنوان مثال، یک واکسن ضدتومور که از اگزوزوم‌ها استفاده می‌کند تحت تنظیم مقررات ارایه‌شده برای واکسن‌های درمانی سرطان کنترل می‌شود. بخش عملکردی در درمان مبتنی بر EVs نوع دارویی آن را تعیین می‌کند. از این رو، ISEV درمان مبتنی‌بر EVs را تحت داروهای بیولوژیکی با خواص زیر دسته‌بندی می‌کند، درمان‌های به‌دست آمده از سلول‌های اصلاح نشده، درمان‌های به‌دست آمده از سلول‌های دستکاری شده ژنتیکی (بدون ژن ترانس)، درمان‌های به‌دست آمده از اگزوزوم‌ها و سلول‌های اصلاح شده ژنی با ترانس ژن که به‌عنوان محصولات ژن‌درمانی طبقه‌بندی می‌شوند GTP، درمان‌های اگزوزومی بومی که به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی استفاده می‌شوند، به‌عنوان حامل برای ترکیبات شیمیایی و بیولوژیکی کاربرد دارند و به‌عنوان داروی بیولوژیکی درنظر گرفته می‌شوند.

از آنجایی که فرآورده‌های دارویی بیولوژیکی شامل طیفی از داروهای مختلف می‌باشند، اینها به‌عنوان محصولات دارویی درمانی پیشرفته (Advanced therapy medicinal products, ATMP) در سال ۲۰۰۷ طبقه‌بندی شدند.[۲۴] بیشتر به زیرگروه‌های فرآورده‌های دارویی بیولوژیکی به‌دلیل خواص بیولوژیکی، خواص فیزیکوشیمیایی و ایمونوشیمیایی تقسیم می‌شوند.[۲۳]

که شامل محصولات سلول‌درمانی، ژن‌درمانی و مهندسی بافت می‌باشند. درمان‌های ATMP شامل محصولاتی است که عبارتند از حداقل دستکاری مانند رشد و کشت سلولی، برای استفاده غیرهمولوگ مثلا استفاده از سلول‌های خونساز برای ارتوپدی، سلول‌های هسته‌دار و زنده‌موجود در محصول، محصولات با ترانس ژن فعال درمانی از سلول‌های دستکاری شده ژنتیکی به‌عنوان ATMP درنظر گرفته می‌شود، مستقل از وجود سلول هسته‌دار و زنده، درمان‌های مبتنی‌بر EVs طبقه‌بندی شده به‌عنوان ATMP از مواد انسانی تولید می‌شوند توسط یک فرآیند ساخت در مقایسه با تولید ATMP.

کنترل کیفیت EVs برای توسعه EVs های درمانی، تولید EVs با درجه بالینی با فرایندهای تولید خوب و کنترل کیفی (Quality control, QC) برای توسعه درمان‌های مبتنی‌بر EVs اهمیت دارد. QC مناسب همچنین برای مطالعات تکرارپذیر در محیط‌های دانشگاهی بسیار مهم است. اخیرا انجمن بین‌المللی وزیکول‌های خارج‌سلولی (International society for extracellular vesicles, ISEV) مجموعه‌ای از اطلاعات را برای مطالعات وزیکول‌های خارج‌سلولی (Minimal information for studies of extracellular vesicles, MISEV)، نهایی شده به‌عنوان MISEV2018 پیشنهاد داده است. وزارت غذا و داروی کره (Safety (MFDS اولین دستورالعمل جهان را برای محصولات درمانی EVs با عنوان دستورالعمل در موردارزیابی کیفیت، غیربالینی و بالینی بودن محصولات درمانی وزیکول‌های خارج‌سلولی منتشر کرد. معیارهای معمول QC شامل تعیین کمیت، اندازه، هویت و خلوص می‌باشد.[۲۵] کمیت و اندازه EVs، هر دو دستورالعمل MISEV 2018 و MFDS استفاده از حداقل دو روش

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

متفاوت را برای تعیین مقدار EVs توصیه می‌کنند.[۲۵] مقدار EV را می‌توان با اندازه‌گیری مقدار کل پروتیین‌ها، لیپیدها یا RNA ها به‌دست آورد، زیرا EVs از همه این مولکول‌ها تشکیل شده‌اند. این روش‌ها، با این‌حال، اطلاعاتی در مورد تعداد ذرات EVs ارایه نمی‌کنند. چندین روش برای اندازه‌گیری تعداد و اندازه ذرات موجود است، از جمله تجزیه‌وتحلیل ردیابی نانوذرات (Nanoparticle tracking analysis, NTA)، سنجش پالس مقاومتی (Resistive pulse sensing, RPS) و پراکندگی نوردینامیک (Dynamic light scattering, DLS). پرکاربردترین روش NTA است.[۲۶] NTA تعداد و اندازه ذرات را با ردیابی حرکت براونی تک ذرات در محلول آبی تعیین می‌کند. با این‌حال، NTA از سطح وضوح پایینی برای نمونه‌های پراکنده برخوردار است. علاوه‌براین، NTA نمی‌تواند EVs را از سایر نانوذرات مانند دانه‌های پروتیینی متمایز نمی‌کند.

اخیرا ابزارهایی برای NTA فلورسانس معرفی شده است که EVs نشاندار شده با فلورسنت با آنتی‌بادی‌های خاص را تشخیص می‌دهد. کمیت EVs، با این‌حال، همچنان بسیار چالش برانگیز است. فناوری‌ها و ابزارهای جدید معرفی شده‌اند سالانه، به‌ویژه در طول کنفرانس ISEV، مانند فلوسیتومتری نانو، میکروسکوپ بازسازی نوری تصادفی مستقیم، ExoCounter با فناوری دیسک‌نوری و فلوسیتومتری تصویری.[۲۷-۳۰]

اگرچه توسعه ابزارهای کاملا سازگار با GMP مدتی طول می‌کشد، انتظار می‌رود گام‌های بزرگ رو به جلو در روش‌های تعیین کمیت EVs در آینده نزدیک برداشته شود. هر دو دستورالعمل MISEV2018 و MFDS استفاده از حداقل دو روش متفاوت را برای تعیین مقدار EVs توصیه می‌کنند.[۲۵]

کمیت EVs را می‌توان با اندازه‌گیری مقدار کل پروتیین‌ها، لیپیدها یا RNA ها به‌دست آورد، زیرا EVs از همه این مولکول‌ها تشکیل شده‌اند. این روش‌ها، با این‌حال، اطلاعاتی در مورد تعداد ذرات EVs ارایه نمی‌کنند. چندین روش در دسترس برای اندازه‌گیری تعداد و اندازه ذرات هستند، از جمله تجزیه‌وتحلیل ردیابی نانوذرات (NTA)، سنجش پالس مقاومتی (RPS)، و پراکندگی نور پویا (DLS).

هویت EVs ، انواع پروتیین‌ها گزارش شده است که با EVs مرتبط هستند، به‌ویژه اگزوزوم‌ها، از جمله تتراسپانین‌ها (CD63،CD9 و CD81)، آنکسین‌ها، فلوتیلین، پروتیین ایکس با (ALG-2 Alix) و پروتیین تومور ژن حساسیت (TSG101101).[۳۱]

پروتیین‌هایی مانند CD9، CD63، CD81، TSG101 و Alix به‌عنوان نشانگرهای خاص برای اگزوزوم‌ها توصیه می‌شود زیرا آنها به‌شدت غنی از اگزوزوم‌ها در مقایسه با سلول‌های منشا هستند.[۳۱و۳۲]

علاوه‌براین، چون Alix و TSG101 در تشکیل اجسام چند وزیکولی (Multivesicular endosome biogenesis, MVBs) دخیل هستند، حضور این پروتیین‌ها به‌منظور حمایت از منشا آندوسیتی اگزوزوم‌ها ضروری است.[۳۱] برای QC، حداقل روش‌های نیمه‌کمی برای تشخیص این پروتیین‌ها در اگزوزوم‌ها توصیه می‌شود. سنجش ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم (ELISA) و آنالیز فلوسایتومتری هر کدام برای تسهیلات مطابق با GMP و آزمایشگاه‌های دانشگاهی عمومی مناسب هستند.

اگرچه وسترن بلات به‌طور گسترده‌ای در آزمایشگاه‌های دانشگاهی استفاده شده است، این روش به‌خاطر فقدان کمی‌سازی مناسب و اعتبارسنجی روش محدود است.[۳۳]

خلوص EVs نیز یک معیار حیاتی برای QC است. یک روش ساده برای نظارت بر خلوص EVs است که نسبت‌های ذره به پروتیین، پروتیین به لیپید یا RNA به ذره تعیین می‌کند. عدم‌وجود پروتیین‌های داخل‌سلولی، مانند هیستون‌ها، لامین A/C، GRP94 (HSP90B1)، GM130 (GOLGA2) سیتوکروم C (CYC1)، یکی دیگر از معیارهای مهم برای تعیین خلوص EVs یا اگزوزوم است، این پروتیین‌ها در اگزوزوم‌ها به‌دلیل محل سلولی دقیق آنها غنی نمی‌شوند. ناخالصی‌های حاصل از فرآیند کشت‌سلولی از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها و سرم نیز باید برای نظارت بر حذف مواد خطرناک بالقوه تجزیه‌وتحلیل شوند.[۲۵]

هر دسته‌ای از EVs باید به‌وسیله QC معمولی تایید شوند پیش از اینکه برای اهداف درمانی یا سنجش‌های عملکردی، حتی در آزمایشگاه‌های دانشگاهی استفاده شوند. سنجش‌های قدرت مهمترین معیار QC است که کارایی EVs در داخل بدن پیش‌بینی می‌کند. مقامات نظارتی مانند سازمان غذا و داروی ایالات‌متحده (FDA) استفاده مناسب از تست‌های قدرتی را برای محصولات سلولی و ژن درمانی توصیه می‌کنند.[۳۳] دستورالعمل‌های MISEV2018 و MFDS همچنین استفاده از سنجش قدرت برای EV QC را توصیه می‌کند.[۲۵]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

توانمندی به‌عنوان "توانایی خاص یا ظرفیت محصول" تعریف می‌شود، همان‌طور که نشان داده شده است توسط تست‌های آزمایشگاهی مناسب یا با کنترل کافی داده‌های بالینی به‌دست آمده از طریق تجویز محصول به روشی که درنظر گرفته شده است.[۳۴]

بسیاری از سنجش‌های بیولوژیکی و بیوشیمیایی نشان داده شده‌اند که قدرت EVs یا اگزوزوم‌ها را تعیین می‌کنند.[۳۵و۳۶] از آنجایی که تعیین کمیت EVs ها همچنان چالش برانگیز است، ایجاد یک سنجش قدرتی مناسب ابزار ارزشمندی برای نظارت بر سازگاری دسته‌به‌دسته خواهد بود و دوز EVs را تعیین می‌کند.[۳۷] اگرچه سنجش‌های قدرت ایده‌آل باید معرف MOA باشد، اما راه‌اندازی یک سنجش قدرت مناسب با روش‌های بیوشیمیایی تک یا مبتنی‌بر سلول‌های جدا شده به‌دلیل مشکل در شناسایی مواد فعال زیستی منفرد در محموله پیچیده EVs دشوار است. به‌عنوان مثال، تقلید پاسخ‌های ایمنی پیچیده در داخل بدن با سنجش سلولی آزمایشگاهی دشوار است.[۳۶-۳۹]

نتیجه‌گیری با تحقیقات اخیر، اگزوزوم‌های MSC اکنون به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان نسل بعدی درمان‌های بدون سلول برای بیماری‌های صعب‌العلاج پذیرفته شده‌اند.

هنوز هم چالش‌های زیادی در صنعتی شدن اگزوزوم‌ها وجود دارد مانند کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقیاس بزرگ، عرضه مداوم سلول‌های بنیادی مزانشیمی با اثرات درمانی مشابه و تعیین دقیق کمیت و کیفیت اگزوزوم. با این‌حال، پیشرفت‌های فنی در زمینه سلول درمانی MSC، با اولین تایید بازاریابی موردانتظار توسط FDA ایالات‌متحده در آینده نزدیک، نیز می‌توانند به زودی در صنعت اگزوزوم ادغام شوند.

کاربرد MSCs های با ثبات، با عملکردها و مشخصات ایمنی مشابه در مقایسه با MSCs معمولی، ممکن است یک استراتژی جایگزین برای تولید MSCs پایدار باشد. تجاری‌سازی موفقیت‌آمیز اگزوزوم‌های MSCs ممکن است یک برنامه درمانی کاملا جدید ارایه دهد.

References

1. Mehdizadeh M, Ghiasi M, khatib shad L. Development and Application of Mesenchymal Stem Cell derived Exosomes in Cartilage Tissue Repair. *Journal of Military Medicine* 2022;24 (5): 1319-1329.
2. Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1820(7):940-8.
3. Van Niel G, d'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature reviews Molecular cell biology* 2018; 19 (4):213-28.
4. Momen-Heravi F, Balaj L, Alian S, Mantel PY, Halleck AE, Trachtenberg AJ, Soria CE, Oquin S, Bonebreak CM, Saracoglu E, Skog J. Current methods for the isolation of extracellular vesicles. *Biological chemistry* 2013; 394 (10):1253-62.
5. Carnell-Morris P, Tannetta D, Siupa A, Hole P, Dragovic R. Analysis of extracellular vesicles using fluorescence nanoparticle tracking analysis. *Extracellular vesicles: methods and protocols* 2017:153-73.
6. Liu JJ, Bratkowski MA, Liu X, Niu CY, Ke A, Wang HW. Visualization of distinct substrate-recruitment pathways in the yeast exosome by EM. *Nature structural & molecular biology* 2014; 2 1(1):95-102.
7. Buschow SI, Van Balkom BW, Aalberts M, Heck AJ, Wauben M, Stoorvogel W. MHC class II- associated proteins in B- cell exosomes and potential functional implications for exosome biogenesis. *Immunology and cell biology* 2010; 88 (8):851-6.
8. Clayton A, Turkes A, Dewitt S, Steadman R, Mason MD, Hallett MB. Adhesion and signaling by B cell- derived exosomes: the role of integrins. *The FASEB journal* 2004; 18 (9):977-9.
9. Masyuk AI, Masyuk TV, LaRusso NF. Exosomes in the pathogenesis, diagnostics and therapeutics of liver diseases. *Journal of hepatology* 2013; 59 (3):621-5.
10. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Tan SS, Choo AB, Lim SK. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes. *Stem cells and development* 2014; 23 (11):1233-44.
11. Bunggulawa EJ, Wang W, Yin T, Wang N, Durkan C, Wang Y, Wang G. Recent advancements in the use of exosomes as drug delivery systems. *Journal of Nanobiotechnol* 2018; 16:81.
12. Jan AT, Malik MA, Rahman S, Yeo HR, Lee EJ, Abdullah TS, Choi I. Perspective insights of exosomes in neurodegenerative diseases: a critical appraisal. *Frontiers in aging neuroscience* 2017 Sep 29; 9:317.
13. ClinicalTrials.gov [Accessed on 23.07.2020. Available online :]https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=exosome s&Search=Apply&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt
14. Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2016; 6 (4):287-96.
15. .Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev* 2020; 15; 29 (12):747-754.
16. Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, Yoshioka Y, Takagaki K, Oki K, Takeshita F, Sakai Y, Kuroda M, Ochiya T. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Scientific reports* 2013; 3 (1):1197.
17. Del Fattore A, Luciano R, Saracino R, Battafarano G, Rizzo C, Pascucci L, Alessandri G, Pessina A, Perrotta A, Fierabracci A, Muraca M. Differential effects of extracellular vesicles secreted by mesenchymal stem cells from different sources on glioblastoma cells. *Expert opinion on biological therapy* 2015; 15 (4):495-504.
18. Lopez-Verrilli M.A, Caviedes A, Cabrera A, Sandoval S, Wyneken U, Khoury M. Mesenchymal stem cellderived exos-omes from different sources selectively promote neuritic

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

out growth. *Neuroscience* 2016; 21:320:129-39.
19. Zhu Y, Wang Y, Zhao B, Niu X, Hu B, Li Q, Zhang J, Ding J, Chen Y, Wang Y. Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis. *Stem cell research & therapy* 2017; 8 (1):1-1.
20. Villatoro AJ, Alcoholado C, Martín-Astorga MC, Fernández V, Cifuentes M, Becerra J. Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species. *Veterinary immunology and immunopathology* 2019; 208: 6-15.
21. GMP guidelines. [assessed on 28 July 2020]. Available online http://ec.europa.eu/health/ documents/ eudralex/ vol-4/index_ en. htm.
22. Clinical Trials Guidelines. [assessed on 28 July 2020]. Available online http://ec.europa.eu/health/documents/ eudralex/vol-10/index en.htm.
23. EMEA/CHMP/410869/2006. Guideline on human cell based medicinal products
24. REGULATION/EC/1394/2007. Regulation on advanced therapy medicinal products.
25. Cell and Gene Therapy Products Division, Biopharmaceutical and Herbal Medicine Evaluation Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety Guideline on Quality, Non-Clinical and Clinical Assessment of Extracellular Vesicles Therapy. Products. 2018 .Available online www. nifds. o. kr/brd/m _15/down. do? brd_id =167&seq=12625&data_tp=A&file_seq=1(accessed on 13 December 2019).
26. Van der Pol E, Coumans FA, Grootemaat AE, Gardiner C, Sargent IL, Harrison P, Sturk A, Van Leeuwen TG, Nieuwland R. Particle size distribution of exosomes and microvesicles determined by transmission electron microscopy, flow cytometry, nanoparticle tracking analysis, and resistive pulse sensing. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014; 12 (7):1182-92.
27. Danielson KM, Estanislau J, Tigges J, Toxavidis V, Camacho V, Felton EJ, Khoory J, Kreimer S, Ivanov Alexander, Mantel PY, Jones J, Akuthota P, Das S, Ghiran I. Diurnal variations of circulating extracellular vesicles measured by nano flow cytometry. *PLoS ONE* 2016; 11(1): e0144678.
28. Nizamudeen Z, Markus R, Lodge R, Parmenter C, Platt M, Chakrabarti L, Sottile V. Rapid and accurate analysis of stem cell-derived extracellular vesicles with super resolution microscopy and live imaging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2018; 1865 (12):1891-900.
29. Kabe Y, Suematsu M, Sakamoto S, Hirai M, Koike I, Hishiki T, Matsuda A, Hasegawa Y, Tsujita K, Ono M, Minegishi N. Development of a highly sensitive device for counting the number of disease-specific exosomes in human sera. *Clinical chemistry* 2018; 64 (10):1463-73.
30. Görgens A, Bremer M, Ferrer-Tur R, Murke F, Tertel T, Horn PA, Thalmann S, Welsh JA, Probst C, Guerin C, Boulanger CM. Optimisation of imaging flow cytometry for the analysis of single extracellular vesicles by using fluorescence-tagged vesicles as biological reference material. *Journal of extracellular vesicles* 2019; 8 (1):1587567.
31. Stuffers S, Sem Wegner C, Stenmark H, Brech A. Multivesicular endosome biogenesis in the absence of ESCRTs. *Traffic* 2009; 10 (7):925-37.
32. Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Human molecular genetics* 2012; 21 (R1):R125-34.
33. Butler TA, Paul JW, Chan EC, Smith R, Tolosa JM. Misleading westerns: common quantification mistakes in western blot densitometry and proposed corrective measures. *BioMed research international* 2019.
34. Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry, Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products.Available online www. fda.gov/ Biologics Blood Vaccines/Guidance Compliance Regulatory Information Guidances/default.htm (accessed on 21 December 2019).
35. Willis GR, Kourembanas S, Mitsialis SA. Toward exosome-based therapeutics: isolation, heterogeneity, and fit-for-purpose potency. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2017;4: 63.
36. Pacienza N, Lee R.H, Bae E.H, Kim DK, Liu Q, JProckop D, Yannarelli G. In vitro macrophage assay predicts the in vivo anti-inflammatory potential of exosomes from human mesenchymal stromal cells. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* 2018; 15:13:67-76.
37. Pacienza N, Lee RH, Bae EH, Kim DK, Liu Q, Prockop DJ, Yannarelli G. In vitro macrophage assay predicts the in vivo anti-inflammatory potential of exosomes from human mesenchymal stromal cells. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* 2019; 13: 67-76.
38. Conforti A, Scarsella M, Starc N, Giorda E, Biagini S, Proia A, Carsetti R, Locatelli F, Bernardo ME. Microvescicles derived from mesenchymal stromal cells are not as effective as their cellular counterpart in the ability to modulate immune responses in vitro. *Stem cells and development* 2014; 23 (21):2591-9.
39. .Gouveia de Andrade A.V, Bertolino G, Riewaldt J, Bieback K, Karbanová J, Odendahl M, Bornhäuser M, Schmitz M, Corbeil D, Tonn T. Extracellular vesicles secreted by bone marrow-and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells fail to suppress lymphocyte proliferation. *Stem Cells Dev*2015; 1; 24 (11):1374-6.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]

TUMJ Tehran University Medical Journal, October 2023; Vol. 81, No. 7: 486-494 Review Article

An overview of future developments of exosomes in cell-free therapies: *a review article*

Seyed Khalil Pestehei M.D., MPH.[1]
Mahdieh Ghiasi Ph.D.[2]*
Seyed-Hassan Emami-Razavi M.D.[2]

1- Department of Anesthesiology, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.
2- Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel:+98-21-66581701
E-mail: mahdieh.ghiasi@yahoo.com.

Abstract

Received: 30 July. 2023 Revised: 07 Aug. 2023 Accepted: 17 Sep. 2023 Available online: 23 Sep. 2023

Human mesenchymal stromal cells are multipotent cells capable of differentiating into the mesenchymal lineage that can be isolated from bone marrow and adipose tissue or from umbilical cord blood and fetal tissues. Among the widely characterized in vitro properties, MSCs show strong anti-proliferative and anti-inflammatory effects on immune responses Exosomes derived from mesenchymal stem cells derived from different tissues are promising cell-free treatments for tissue damage repair. Exosomes serve as a potential portal for cell-free drug delivery systems, as these drugs possess the properties of the parent cell from which they are derived. Extracellular vesicles (EVs) play key roles in cell biology and may provide new clinical diagnostics and therapies. Exosomes, called extracellular vesicles (EcVs), are present in almost all cells, tissues, and body fluids. They contribute to intercellular signaling and maintain tissue homeostasis. The biogenesis of exosomes starts in the endosomal system. Researchers have identified 9769 proteins, 2838 miRNAs, 3408 and 1116 lipids present in exosome of mRNA cargo. Isolation of exosomes from cells, tissues and body fluids follows a different pattern. Exosomes interact with receptor cells through their surface receptor molecules and ligands and are internalized into receptor cells through micropinocytosis and phagocytosis. This varies depending on the origin of the EV, its physiological and pathological state, and even the exact site of cellular release. The composition of the protein inside can also indicate the presence of disease pathologies such as cancer or inflammatory diseases; However, exosomes also contain a number of common proteins as well as proteins involved in vesicle formation. Advanced technologies in regenerative medicine have caused researchers to use exosomes isolated from mesenchymal stem cells (MSCs) with high regeneration ability in diseases. Exosome cargo plays a key role in diagnosis and treatment by controlling the disease process. Various studies in laboratory conditions have shown the effectiveness and therapeutic potential of exosomes in cancer, neurodegenerative, cardiovascular and orthopedic diseases. This article describes the therapeutic role and potential of exosomes derived from mesenchymal stem cells, as well as the necessary precautions for their processing.

Keywords: exosome, isolation, mesenchymal stem cell, tissue regeneration.

Copyright © 2023 Pestehei et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25]