Journal of Military Medicine
2022, Volume 24, Issue 5
Pages: 1319-1329
10.30491/JMM.24.5.1319

Development and Application of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes in Cartilage Tissue Repair

Mohammad Mehdizadeh [1], Mahdieh Ghiasi [2*], Liela khatib shad [2]

[1] *Dental and Oral Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran*
[2] *Iranian Tissue Bank & Research Center, Gene, Cell & Tissue Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 29 January 2022 **Accepted:** 31 August 2022

Abstract

Background and Aim: Cartilage defects treatment is one of the most common clinical challenges in orthopedics. The current management techniques help to control symptom and joint function. The cell-free approach to cartilage regeneration through paracrine action has been considered to accelerate and facilitate the healing process and the importance of its urgency in the recovery of military personnel. Exosomes, one of these paracrine mediators, are nanoscale extracellular vesicles.

Methods: An electronic search was performed on databases at PubMed and EMBASE with keywords such as stem cells, exosome cartilage and reconstructive medicine since 2000 to 2021.

Results: Functional cargos like miRNA and mRNA molecules, peptides, proteins, cytokines and lipids are transferred by exosomes from MSCs to the recipient cells. The use of exosomes as a cell-free method without creating an immune response can be promising in the treatment of joint diseases.

Conclusion: It has been found that exosomes are involved in intercellular communication events and due to their similarity to the plasma membrane, the lack of activation of the immune system and the secretion of large numbers of cells can be an important factor in the healing of damaged tissues and organs. Exosomes can also be used as a safe, high-availability treatment for the treatment of osteoartritis disease.

Keywords: Exosome, Mesenchymal stem cells, Cartilage defect, Regeneration.

*Corresponding author: **Mahdieh Ghiasi,** Email: mahdieh.ghiasi@yahoo.com

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

مجله طب نظامی
دوره ۲۴، شماره ۵، مرداد ۱۴۰۱
صفحات: ۱۳۲۹-۱۳۱۹
10.30491/JMM.24.5.1319

بررسی توسعه و کاربرد اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم بافت غضروفی

محمد مهدیزاده[۱]، مهدیه قیاثی[۲*]، لیلا خطیب شاد[۲]

[۱] گروه جراحی دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات بیماری های دهان و دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
[۲] پژوهشکده ژن، سلول و بافت، مرکز تحقیقات و بانک فرآورده های پیوندی ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: درمان نقایص غضروفی یکی از رایج‌ترین چالش‌های بالینی در نیروهای نظامی است که سبب کاهش بهره‌وری و آمادگی نیروهای رزمی می‌شود. این در حالی است که، تکنیک‌های مدیریت فعلی به کنترل علائم و عملکرد مفصل کمک می‌کنند. رویکرد درمانی بدون سلول برای بازسازی بافت غضروفی از طریق عمل پاراکرین به جهت تسریع و تسهیل فرآیندهای درمانی و اهمیت فوریت آن در بهبود افراد نظامی مورد توجه قرار گرفته است. اگزوزوم‌ها، یکی از این واسطه‌های پاراکرین، وزیکول‌های خارج سلولی در مقیاس نانو هستند.

روش‌ها: یک جستجوی الکترونیک در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Medscape، Google Scholar، MEDLINE و EMBASE از سال ۲۰۱۰ الی ۲۰۲۱ با کلمات کلیدی از قبیل سلول‌های بنیادی، اگزوزوم، غضروف و پزشکی بازساختی انجام شد.

یافته‌ها: محتویات عملکردی مانند مولکول‌های miRNA و mRNA، پپتیدها، پروتیین‌ها، سیتوکین‌ها و لیپیدها توسط اگزوزوم‌ها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells: MSCs) به سلول‌های گیرنده منتقل می‌شوند. کاربرد اگزوزوم‌ها به عنوان یک روش عاری از سلول و بدون ایجاد پاسخ ایمنی می‌تواند در درمان بیماری‌های مفصلی امیدوارکننده باشد.

نتیجه‌گیری: مشخص شده است که اگزوزوم‌ها در رویدادهای ارتباط بین سلولی نقش دارند و به دلیل شباهت به غشای پلاسمایی، عدم فعال‌سازی سیستم ایمنی و ترشح تعداد زیادی از سلول‌ها می‌توانند به عنوان یک عامل مهم در بهبود بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده باشند. همچنین اگزوزوم‌ها می‌توانند به عنوان یک راهکار درمانی ایمن با قابلیت دسترسی بالا به جهت درمان بیماری‌های غضروفی به‌کار برده شوند.

کلیدواژه‌ها: اگزوزوم، سلول بنیادی مزانشیمی، نقایص غضروفی، بازسازی.

*نویسنده مسئول: **مهدیه قیاثی.** پست الکترونیک: mahdieh.ghiasi@yahoo.com
دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۰۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۶/۰۹

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]
[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

مقدمه

استئوآرتریت (Osteoarthritis: OA) یک بیماری دژنراتیو مفصلی بسیار شایع است که بیش از ۳۰۰ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱). درد مزمن و اختلال حرکتی ناشی از OA کیفیت زندگی بیماران را به طور جدی کاهش می‌دهد. علاوه بر این، بار اجتماعی و اقتصادی OA بر بیماران و جامعه قابل توجه است. مدیریت فعلی OA به طور کلی به درمان‌های غیرفوکال و جراحی تقسیم میشود (۲،۳).

درمان‌های غیردارویی مانند ورزش، کاهش وزن و فیزیوتراپی به عنوان درمان مناسب برای بیماران مبتلا به OA در مراحل اولیه پیشنهاد می‌شود. هدف درمان‌های دارویی عمدتاً دستیابی به کنترل درد برای عملکرد بهتر و کیفیت زندگی روزمره است. درمان جراحی به طور گسترده برای بیماران مرحله نهایی با ناتوانی عملکردی جدی استفاده می‌شود. در حال حاضر، استراتژی‌های رضایت‌بخش کمی برای بهبود هموستاز مفصلی و به تاخیر انداختن پیشرفت OA وجود دارد (۲). درک مکانیسم‌های اساسی OA می‌تواند توسعه درمان‌های جدید را برای نیازهای بالینی آینده تسهیل کند. OA به عنوان تخریب غضروف مفصلی می‌باشد، اما شواهد زیادی نشان داده که OA یک بیماری با آسیب و اختلال عملکردی کل مفصل همراه است (۴). در طول پیشرفت استئوآرتریت، تغییرات پاتولوژیک در مفاصل شامل آسیب غضروف و استخوان زیر غضروفی، فعال شدن التهاب در سینوویوم، دژنراسیون رباط‌ها و منیسک‌ها و تغییرات در کپسول مفصلی، بورسا، عضلات اطراف مفصلی، اعصاب و پدهای چربی موضعی است. فاکتورهای متعددی با تغییرات پاتولوژیک در مفصل OA مرتبط هستند، از جمله افزایش سن، ضربه، بارگذاری مکانیکی، و اختلالات ژنتیکی و متابولیک (۳). علاوه بر این، بافت‌های مختلف در مفصل می‌توانند در طول دوره OA بر یکدیگر تأثیر بگذارند، که ممکن است به طور هم‌افزایی درآسیب‌شناسی OA و علائم بالینی کمک کند (۵). استخوان ساب کندرال لایه‌ای از استخوان زیر غضروف مفصلی و استخوان ترابکولار زیرین مفصل است که اخیراً پیشنهاد شده است که نقش مهمی در پاتوژنز OA ایفا می‌کند. استخوان زیر غضروفی می‌تواند از طریق تغییرات مکانیکی یا تاثیر متقاطع استخوان-غضروف با واسطه ترشحات پاراکرینی بر تخریب غضروف تأثیر بگذارد (۶،۷).

چنین مشکلاتی در بعضی از مشاغل مانند نیروهای رزمی به علت اهمیت حساسیت موقعیت کاری و نوع فعالیت بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد. اعضای نظامی دچار فشارهای جسمی فراوانی قرار دارند که این به خاطر ماهیت شغلی آن‌ها به سبب صدمات و اختلالات عضلانی ایجاد و در نهایت منجربه آسیب‌های اسکلتی و OA می‌شود. این قبیل از مشکلات باعث ناتوانی و کاهش کیفیت سبک زندگی و عملکرد شغلی و تحمیل هزینه‌های بهداشتی درمانی فراوانی می‌گردد و تبعات نامطلوب را به سیستم نظامی وارد می‌کند. بدین ترتیب وجود روش‌های درمانی غیرتهاجمی و ایمن برای درمان این نوع از بیماری ها لازم می باشد. اگزوزوم ها یکی از عواملی هستند که می توانند به عنوان یک راهکار مناسب برای درمان OA استفاده نمود (۸). اگزوزوم‌ها واسطه‌های مهم ارتباط سلول- سلول در نظر گرفته می‌شوند که در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک شرکت می‌کنند. اخیراً نقش و پتانسیل درمانی اگزوزوم‌ها در OA به طور فزاینده‌ای در این زمینه مورد توجه قرار گرفته است. چندین مطالعه پیش‌بالینی ثابت کرده‌اند که تزریق داخل مفصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells: MSCs) بازسازی غضروف و بافت منیسک را افزایش می‌دهند و با کاهش التهاب غشای سینوویال، پیشرفت OA را کند می‌کنند (۹). بسیاری از مقالات به طور خلاصه بیان کرده‌اند که مکانیسم اصلی اثر درمانی MSCs، سیگنال‌دهی پاراکرین از طریق وزیکول‌های خارج سلولی (Extera cellular Vesicles: EVs) است (۱۰،۱۱). استفاده از EV ها می‌تواند خطر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیوندی به سلول های غیر هدف را در پاسخ به محیط کاهش دهد و در عین حال اثرات درمانی مفیدی را که توسط ترشح پاراکرین اعمال می‌شود، حفظ کند. علاوه بر این، استفاده از EVs می‌تواند خطر رد سلول‌های بنیادی اهداکننده و تشکیل تومور به ویژه برای سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic Stem Cells: ESCs) و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced Pluripotent Stem Cells: iPSCs) را به حداقل برساند (۱۲). بنابراین اگزوزوم‌ها می‌توانند به عنوان یک راهکار درمانی مناسب برای آسیب‌ها و صدمات دستگاه اسکلتی در بیماران، به خصوص نیروهای نظامی به‌کار برده شوند.

روش‌ها

در این مطالعه مروری، ترکیبات مختلفی از واژگان کلیدی شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی، اگزوزوم و بازسازی غضروفی در پایگاه‌های نشریات علمی PubMed، Medscape، Google Scholar، MEDLINE و EMBASE به زبان انگلیسی مورد جستجو قرار گرفتند. بازه زمانی مقالات از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۱ لحاظ گردید. دو نویسنده به طور جداگانه به بررسی عناوین و خلاصه‌های مقالات شناسایی شده جهت ارزیابی تناسب آن‌ها با زمینه تحقیقاتی مورد نظر پرداختند. به منظور اطمینان از مرتبط بودن منابع با موضوع، تمامی منابع مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

کلیات اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها از انواع منابع سلولی استخراج می‌شوند. مطالعات متعددی از اگزوزوم‌های انسانی (۵۵-۱۲)، اگزوزوم‌های موش (۳۸-۲۹) و یک مطالعه از اگزوزوم‌های خرگوش (۱۴) استفاده کردند. با توجه به نوع سلول، ۲۵ مطالعه استفاده از اگزوزوم‌های سلول‌های

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

بنیادی، یعنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی جنینی (ESC-MSCs) (۱۸،۲۰،۲۵،۲۷)، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC MSCs) (۱۵،۲۹)، سلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک (Amniotic Fluid Stem Cells: AFSCs) (۲۴) و سایر سلول‌های بنیادی بالغ، از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان (BM-MSCs) (۱۳،۱۴،۱۶،۲۷،۲۸-۳۰،۳۹-۴۱) سلول‌های بنیادی مشتق شده از غشای سینوویال (SM-MSCs) (۱۷،۱۹،۲۹)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از پد چربی زیر کشکک (IPFP-MSCs) (۲۱)، سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف (UC-MSCs) (۲۲،۲۳) و MSCs تجاری با منشا بافتی ناشناخته را بررسی نمودند (۳۶). همچنین اگزوزوم از سلول‌های غضروفی اولیه (۳۸) پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) (۴۱)، سلول دندریتیک، (۳۴) و سرم (۳۷) نیز مورد مطالعه قرار گرفتند. از MSCs به عنوان منبع اگزوزوم‌ها استفاده می‌کنند، زیرا مزایای درمانی MSCs در ترمیم و بازسازی بافت بسیار قابل توجه است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای خواص خود نوسازی، تمایز، ضد آپوپتوز، ضد فیبروتیک، پرومیتوتیک، ضد اکسیداتیو و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند (۴۲،۴۴،۴۵). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از بسیاری از منابع بافتی با استفاده از تکنیک‌های کم تهاجمی جمع‌آوری کرد (۴۲). MSCs همچنین می‌توانند به راحتی برای پاسخ‌های مختلفی بدون تغییرات قابل توجهی در ویژگی‌ها و عملکرد آن‌ها گسترش یابند و اگزوزوم‌های بیشتری تولید کنند (۴۶،۴۷).

اگزوزوم ها با انتقال لیپیدها، پروتیین‌ها و RNAهای زیست فعال، از جمله mRNAها و RNAهای غیرکدکننده مانند miRNAs (microRNA) و RNAهای طولانی غیرکدکننده (lncRNAs) ارتباط سلول- سلول را واسطه‌گری می‌کنند (۴۸).

بررسی جنبه‌های ایمنی اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها ایمنی‌زایی پایین و خواص تنظیم‌کننده ایمنی قوی دارند (۵۶،۵۷). تاکنون، مطالعات درون‌تنی با استفاده از دزهای تک یا مکرر اگزوزوم‌ها، واکنش‌های ایمنی شدیدی را گزارش نکرده‌اند (۵۸،۵۹). از میان مطالعات وارد شده، ۸ مورد پیامد ایمنی را گزارش کردند (۱۷،۲۰،۲۴،۲۵،۲۷،۳۰،۳۴،۴۱). بدون توجه به منبع سلولی، یعنی اگزوزوم‌های مشتق شده از MSCs یا غیرMSCs، و روش تجویز، یعنی تزریق داخل مفصلی به شکل محلول یا محصور در داربست، هیچ عارضه جانبی یا پاسخ التهابی در آن مطالعات رخ نداد. Liang و همکاران از طریق رنگ‌آمیزی H&E نشان دادند که تزریق اگزوزوم مشتق از سلول دندریتیک باعث ایجاد سمیت در اندام‌های اصلی مانند قلب، کلیه، ریه و طحال نمی‌شود (۳۴).

انتخاب سلول یا اگزوزوم

پیش از این اعتقاد بر این بود که درمان با سلول‌های بنیادی مکانیسم ترمیم بافت خود را از طریق جایگزینی سلول‌های آسیب دیده اعمال می‌کند. با این حال، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که بیشتر سلول‌های بنیادی مزانشیمی تزریق شده در گردش خون به دام افتاده و پاک می‌شوند و تنها بخش کوچکی از سلول‌های پیوند شده به بافت‌های هدف می‌رسند (۶۰). علی‌رغم سکونت سلول کم به بافت‌های آسیب دیده، اثرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنان قابل توجه است و نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی از ترمیم و بازسازی بافت از طریق ترشح فاکتورهای پاراکرین پشتیبانی می‌کنند (۶۱). چندین مطالعه نشان داد که اگزوزوم‌ها اثرات درمانی قابل مقایسه‌ای با درمان مبتنی بر سلول در مدیریت OA دارند. Wang و همکاران گزارش کردند که اگزوزوم‌های مشتق شده از ESC-MSC به اندازه ESC-MSCs برای درمان مدل‌های حیوانی ناشی از OA DMM (بی ثبات‌سازی منیسک داخلی) موثر هستند (۱۸). با این حال، آزمایش‌ها به صورت متوالی انجام شد و مطالعه تزریق سوسپانسیون تک سلولی را در مقابل تزریق‌های اگزوزوم متعدد مقایسه کرد.

با توجه به مطالعات Cosenza و Zavatti، سلول درمانی با استفاده از BM-MSCs و AFSCs به ترتیب باعث بازسازی غضروف شد (۲۴،۳۱). Zavatti و همکاران بیان کردند که هم AFSCs و هم اگزوزوم‌های مشتق از AFSCs آستانه درد موش‌های مبتلا به OA را بهبود می‌بخشند، بنابراین نتایج با نتایج گروه سالم قابل مقایسه است (۲۴). با این حال، تجزیه و تحلیل بافت شناسی و ایمونوهیستوشیمی نشان داد که گروه تحت درمان با اگزوزوم، بازسازی غضروف بهتری در مقایسه با گروه تحت درمان با AFSCs دارد. اگزوزوم‌های مشتق‌شده از AFSCs نیز در مقایسه با AFSCs برای کاهش التهاب مفصل قوی‌تر بودند. با این وجود، حیوانات OA دو تزریق داخل مفصلی اگزوزوم دریافت کردند در حالی که AFSCs فقط یک بار تجویز شدند، زیرا نویسندگان فرض کردند که سلول‌های پیوند شده ممکن است اثرات درمانی خود را برای مدت طولانی‌تری، یعنی تا ۳ هفته، اعمال کنند. Cosenza و همکاران گزارش کردند که تزریق تک سلول‌های بنیادی مزانشیمی BM-MSCs، اگزوزوم‌های مشتق از BM-MSCs و میکرووزیکول‌های مشتق شده از BM-MSCs اثرات محافظتی غضروفی مشابهی را دارند (۳۱). با این حال، درمان اگزوزوم منجربه کاهش تشکیل استئوفیت در مقایسه با درمان‌های BM-MSCs و میکرووزیکول شد. این نتایج نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها ممکن است جایگزین موثرتر و ایمن تری برای درمان مبتنی بر سلول برای OA باشند.

به طور کلی، ناهمگونی سلول‌های زنده اغلب منجربه اثرات درمانی متناقض می‌شود. گسترش طولانی مدت در شرایط آزمایشگاهی ممکن است منجربه تمایز زدایی و پیری سلولی شود، بنابراین پتانسیل درمانی را به خطر می‌اندازد (۶۲). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی خطر جهش و تشکیل تومور را دارند (۶۳). تشکیل تومور مانعی برای غلبه بر استفاده بالینی از ESCs و iPSCs است (۶۴). درمان اگزوزوم یک گزینه درمانی بدون سلول

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

شکل-۱. فرآیند تهیه اگزوزوم از بافت‌های مختلف

برای غلبه بر معایب درمان مبتنی بر سلول است. حمل و نگهداری اگزوزوم‌ها آسان‌تر است و در مقایسه با سلول‌ها هزینه کمتر و زمان کمتری برای تولید دارند (۴۴،۵۶). علاوه بر این، بهینه‌سازی دز و قدرت اگزوزوم آسان‌تر است (۵۷). جدای از آن، اگزوزوم‌ها را می‌توان به عنوان حامل‌هایی در ابعاد نانو توسعه داد تا محتویات درمانی مورد نظر را به سلول هدف برساند (۵۸،۵۹). با این حال، برجسته‌ترین نقص اگزوزوم‌ها این است که نمی‌توانند در داخل بدن تکثیر شوند. همراه با نیمه عمر کوتاه آن‌ها، ممکن است دزهای متعدد برای دستیابی به نتایج درمانی مورد نظر مورد نیاز باشد (۶۰،۶۱).

Lai و همکاران دریافتند که اگزوزوم جزء فعال در محیط شرطی شده با MSCs است (۶۵). اگزوزوم‌ها وزیکول‌های داخل مجرایی نانوسایزی هستند که که توسط انواع سلول‌های مختلف ترشح می‌شوند (۶۶). آن‌ها با انتقال محتویات خود از جمله پروتیین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک نقش عمده‌ای در ارتباط سلول- سلول ایفا می‌کنند (۶۷). اگزوزوم‌های مشتق شده از MSCs اخیراً به دلیل تأثیر درمانی گسترده خود بر روی بیماری‌های مختلف مانند انفارکتوس میوکارد، فیبروز کبد، بهبود زخم های پوستی و OA توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (۷۲-۶۸). مطالعه اخیر گزارش داد که اگزوزوم‌ها به سیگنال‌دهی دو طرفه بین سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های کندروسیتی برای کندروژنز، شکل‌گیری ECM و تکثیر سلولی کمک می‌کنند، و نشان می‌دهد که آن‌ها در ارتباط بین جمعیت‌های سلولی ناهمگن بومی بافت غضروف مهم هستند و بنابراین عوامل پاراکرین بسیار مهمی در ترمیم غضروف می‌باشند (۷۳) (شکل ۱).

Zhu و همکاران از اگزوزوم‌های ترشح شده توسط iPSC-MSCs و SM-MSCs استفاده کردند و دریافتند که اگزوزوم‌های ترشح شده توسط iPSC-MSCs در فرایند بازسازی غضروف موثرتر هستند. شکل‌گیری بافت جدید در گروه تحت درمان با اگزوزوم مشتق از iPSC-MSCs، خصوصیات هیالین معمولی و کلاژن نوع II متراکم (توسط رنگ آمیزی) در مناطق سطحی و عمقی بافت غضروفی نشان داده شده با غضروف سالم در گروه کنترل قابل مقایسه بود (۲۹). از سوی دیگر، گروه تحت درمان با اگزوزوم مشتق از SM-MSCs ترمیم غضروف را به طور متوسط و رنگ‌آمیزی کلاژن نوع II بسیار ضعیف را در ناحیه غضروف سطحی نشان دادند، اما نتایج در مقایسه با غضروف درمان نشده در گروه OA بهتر بود. همچنین Zhu و همکاران گزارش کردند که اگزوزوم‌های ترشح شده توسط (Polydactyly BM-derived MSCs: pBMMSC) در تسهیل ترمیم غضروف در مقایسه با آن‌هایی که توسط BM-MSCs ترشح می‌شوند، قوی‌تر هستند (۲۸). اگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع بافتی مختلف، نتایج متمایزی را نشان می‌دهند، زیرا محتویات اگزوزومی بر اساس منشا بافت متفاوت است (۵۱-۴۹).

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]
[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

تمام اگزوزوم‌ها به طور ذاتی ترمیم و بازسازی غضروف آسیب دیده را حمایت می‌کنند. Zhang و همکاران گزارش کردند که CD73 اگزوزومی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی جنینی (ESC-MSCs) با القای فسفوریلاسیون AKT و ERK، به ترمیم غضروف کمک می‌کند (۲۶،۲۷). Chen و همکاران پیشنهاد کردند که اگزوزوم‌های مشتق از BM-MSCs اختلال عملکرد میتوکندری سلول‌های غضروفی تخریب شده را با مکمل‌های پروتیین‌های مرتبط با میتوکندری، بازسازی می‌کنند (۳۰). مطالعه دیگری اشاره کرد که اگزوزوم‌های مشتق شده از کندروسیت‌های طبیعی حاوی پروتیین‌هایی هستند که در عملکرد میتوکندری و فرآیند سیستم ایمنی نقش دارند که در کاهش پیشرفت OA مهم هستند (۳۸). محتویات اگزوزومی را می‌توان از طریق بهینه‌سازی سلول‌های ترشح‌کننده اگزوزوم اصلاح کرد. انکوبه کردن سلول‌های ترشح کننده اگزوزومی با محتویات درمانی (مانند داروها، پروتیین‌ها، RNAها، نانومواد)؛ ترانسفکشن سلول‌های ترشح‌کننده اگزوزوم؛ و درمان‌های فیزیکی مانند الکتروپوراسیون، فراصوت، اکستروژن، درمان سورفکتانت، دیالیز، و ذوب انجماد به اصلاح خصوصیات اگزوزوم ها کمک می‌کند (۵۲). مولکول‌های ژنومی درون اگزوزوم‌ها به تنظیم بیان ژن کمک می‌کنند (۵۳). Valadi و همکاران اولین کسانی بودند که حضور mRNAs و miRNAs را در اگزوزوم‌ها کشف کردند و نشان دادند که اگزوزوم‌ها می‌توانند تولید پروتیین و بیان ژن سلول‌های هدف را با انتقال mRNAs اگزوزومی miRNAs تغییر دهند (۵۴). Wang و همکاران اثر درمانی ژن فعال کننده ATF4 (Activating transcription factor 4) در بازسازی غضروف را با وارد کردن mRNA ATF4 به اگزوزوم‌ها از طریق الکتروپوراسیون بررسی کردند (۳۷). miRNAs نقش مهمی در تنظیم پس از رونویسی طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی، از جمله هموستاز غضروف، و فرآیندهای پاتولوژیک در اختلالاتی مانند OA دارند (۵۵،۷۴). در چند سال گذشته، تاکید فزاینده‌ای بر تعیین عملکرد بیولوژیکی miRNAs در پزشکی بازساختی شده است (۷۶،۷۵).

با توجه به نقش برجسته miRNAs در بازسازی غضروف، شش مطالعه ترانسفکشن را برای تنظیم مثبت miRNAs خاص یعنی miR-9-5p، miR26a-5p، miR-92a-3p، miR-136-5p، miR-140-5p، و miR155-5p در اگزوزوم‌ها استفاده کردند (۱۳،۱۴،۱۶،۱۷،۱۹،۳۳). همه اگزوزوم‌های بیان‌کننده بیش از حد miRNA، پتانسیل درمانی برتری را در مقایسه با اگزوزوم‌های بدن پیش تیمار با تنظیم ژن‌های هدف و مسیرهای سیگنال‌دهی پایین‌دست آن‌ها در سلول‌های گیرنده نشان دادند.

Mao و همکاران نشان دادند که miR92a-3p اگزوزومی مسیر سیگنال‌دهی Wnt را از طریق WNT5A تنظیم می‌کند و در نهایت باعث تخریب کمتر ECM می‌شود (۱۶). با مقایسه نتایج گروه‌های تحت درمان با اگزوزوم با حضور و بدون آنتاگومیر-miR-100-5p، Wu و همکاران گزارش کردند که اگزوزوم‌های مشتق شده از IPFP-MSCs آسیب غضروفی را با تحویل miR-100-5p به کندروسیت‌های گیرنده بهبود می‌بخشند (۲۱). سلول‌های غضروفی منجربه فعال شدن مسیر اتوفاژی mTOR با واسطه miR-100-5p می‌شود.

در مطالعه دیگری، miR-140 از طریق الکتروپوریشن به داخل اگزوزوم‌ها بارگذاری شد و اگزوزوم‌های با بیان بیش از حد miR-140 در مقایسه با اگزوزوم‌های ساده در سرکوب پیشرفت تخریب غضروف و افزایش بازسازی غضروف مؤثرتر بودند (۳۴). علاوه بر این، miR-135b در اگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی تحریک شده با فاکتور رشدTGF -β1 افزایش یافت (۳۶). اگزوزوم miR-135b بیان پروتیین Sp1 را کاهش داد و منجربه بازسازی بهتر غضروف در موش‌های مبتلا به OA شد (۳۶). در دو مطالعه نشان داده شد lncRNAs در تنظیم رونویسی و پس از رونویسی بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مربوط به پیشرفت، تخریب و بازسازی غضروف نقش دارند و می‌توانند توسط اگزوزوم‌ها به سلول‌های گیرنده منتقل شوند (۶۲،۷۷).

Yan و همکاران نقش lncRNA اگزوزومی H19 را در بازسازی غضروف مطالعه کردند (۲۲). lncRNA اگزوزومی H19 با افزایش تکثیر سلول‌های کندروسیتی و تولید ماتریکس و در عین حال سرکوب آپوپتوز، نقش مهمی در بازسازی غضروف دارد. در محیط درون‌تنی، تزریق اگزوزوم‌های غنی از lncRNA H19 منجربه بهبود بیشتر در ترمیم غضروف، با بافت یکنواخت و مقادیر T2 کمتر در مقایسه با بافت غضروفی تحت درمان با اگزوزوم‌های ترشح شده توسط UCMSCs ترانسفکت شده با RNA مداخله‌گر کوچک (siRNA) بر علیه H19 شد. این نتایج به وضوح نشان می‌دهد که محتویات اگزوزومی را می‌توان با اصلاح شرایط کشت تعدیل نمود. تغییرات در محتویات اگزوزومی، مانند بیان بالاتر miR-135b در اگزوزوم‌های مشتق شده از MSCs تحریک شده با TGF-β1 و بیان بالاتر lncRNA H19 در اگزوزوم‌های ترشح شده توسط UCMSCs در معرض محرک‌های مکانیکی، بازسازی غضروف را در داخل بدن افزایش می‌دهد (۳۵،۳۶). علاوه بر این، آماده سازی BM-MSCs با کارتوژنین و کورکومین، پتانسیل درمانی اگزوزوم‌های ترشح شده را برای درمان OA بهبود بخشید (۲۲،۳۶).

جدا از تعدیل محتویات اگزوزومی، آماده‌سازی سلولی می‌تواند ترشح اگزوزوم را نیز تحریک کند. Yan و Wu اگزوزوم‌های ترشح شده توسط UCMSCs را که در شرایط دو بعدی و سه بعدی کشت شده بودند، را جمع‌آوری کردند. همانطور که نشان داده شد، کشت ۳ بعدی تولید اگزوزوم را افزایش داد (۷/۵ برابر)، و اگزوزوم-های ترشح شده توسط UCMSCs با کشت سه بعدی، اثرات درمانی قوی‌تری در افزایش ترمیم غضروف در مقایسه با اگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی کشت دو بعدی

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

نشان دادند، که با نظم سطحی بیشتر و ضخامت بهتر غضروف OA در محیط برون‌تنی هم تایید شده است. مطابق با این، Yang و Cao در مطالعات خود بازده اگزوزومی بالاتری از سلول‌های کشت شده در شرایط سه بعدی را به‌دست آوردند و اگزوزوم‌ها پتانسیل درمانی بهتری را نشان دادند (۶۳،۶۴).

بحث

یافته‌های امیدوارکننده مطالعات درون‌تنی نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها باعث ترمیم و بازسازی غضروف می‌شوند و محیط پیش التهابی، بازسازی استخوان زیر غضروفی و رفتار درد را در مدل OA تعدیل می‌کنند. مهمتر از آن، هیچ یک از مطالعات وارد شده، عوارض جانبی را گزارش نکردند، که نشان دهنده ایمنی‌زایی کم و خاصیت تعدیل کننده ایمنی عالی اگزوزوم‌ها است. اصلاح محتوای اگزوزومی کارایی درمانی اگزوزوم‌ها را بیشتر افزایش داد. از سوی دیگر، علی‌رغم بسیاری از مطالعات پیش بالینی که گزارش می‌دهند اگزوزوم‌ها بازسازی غضروف را تقویت می‌کنند، تحقیقات در مورد اثربخشی درمانی اگزوزوم‌ها برای OA هنوز در مراحل اولیه است. مکانیسم دقیق و آبشار سیگنال‌دهی دقیق با واسطه اگزوزوم‌ها در ترمیم و بازسازی غضروف به طور کامل شناخته نشده است. از این رو، باید مطالعات بیشتری برای بررسی مکانیسم اثر وجود داشته باشد. علاوه بر این، اگزوزوم‌ها اثربخشی درمانی وابسته به دز را از نظر گسترش مهاجرت و تکثیر سلول‌های غضروفی، کاهش آپوپتوز سلول‌های غضروفی و نشانگرهای پیش التهابی، و بازگرداندن تعادل نشانگر آنابولیک-کاتابولیک غضروف در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهند. با این حال، منبع و دز بهینه اگزوزوم‌ها برای مدیریت OA در مدل‌های حیوانی تعیین نشده است. علاوه بر این، تزریق‌های متعدد داخل مفصلی اگزوزوم‌ها باعث درد و ناراحتی گیرندگان می‌شود و خطر سایر عوارض مانند التهاب، آرتریت و نوروپاتی را افزایش می‌دهد (۷۸). محصور کردن اگزوزوم‌ها در یک داربست ممکن است تعداد تزریق‌های مورد نیاز را کاهش دهد، زیرا امکان آزادسازی کنترل شده اگزوزوم‌ها را فراهم می‌کند. یک داربست همچنین یک ماتریس مناسب را فراهم می‌کند که بافت غضروف طبیعی را تقلید می‌کند تا بازسازی را تسهیل کند. با این حال، برای شناسایی یک داربست با تمام خواص بیولوژیکی و فیزیکوشیمیایی مطلوب که می‌تواند بازسازی غضروف آسیب‌دیده را بدون ایجاد عوارض جانبی تسریع بخشد، به مطالعات بیشتری نیاز است. در نهایت، اصطلاح "اگزوزوم" مورد استفاده در مطالعات بحث‌برانگیز است، زیرا هویت اگزوزوم‌ها را نمی‌توان از طریق اندازه، چگالی یا نشانگرهای پروتیینی به دلیل عدم وجود روش‌های جداسازی خاص و تکنیک‌های مشخصه تایید کرد و بیشتر به دلیل محبوبیت درک شده استفاده می شود (۷۹). به عبارت دقیق تر، EVs باید بر اساس ویژگی‌های فیزیکی، ترکیب بیوشیمیایی، شرایط کشت و سلول مبدا تعریف شوند (۸۰). عملکرد پایین تولید EV با روش‌های برداشت موجود، چالشی برای کاربرد بالینی است. تولید EV در مقیاس بزرگ را می‌توان با دستکاری شرایط کشت، مانند سیستم کشت سه بعدی مبتنی بر ریزحامل و مکمل‌های لیز پلاکت انسانی، به دست آورد (۸۱،۸۲). Chen و همکاران، ESC-MSCs انسانی را به سلول‌های فناناپذیر تبدیل کردند که امکان عرضه مداوم EVهای درمانی یا وزیکول‌های حامل را فراهم کرد (۸۳). علاوه بر این، Lian و همکاران پروتکلی را برای تولید ESC-MSCs انسانی که قابل تجدیدپذیری هستند و قادر به تولید دسته‌های ثابت سلول‌ها و محیط شرطی‌شده در مقیاس بزرگ هستند، پیشنهاد کردند (۸۴). iPSCs، نیز می‌توانند به دلیل پتانسیل تکثیر نامحدودشان، منابع جایگزین تولید EV پایان ناپذیر باشند (۸۵).

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، مطالعاتی که اثر درمانی اگزوزوم‌ها را بر بازسازی غضروف بررسی می‌کنند، به مدل‌های حیوانات کوچک محدود می‌شوند. بنابراین، مطالعاتی با استفاده از مدل‌های حیوانات بزرگ که از نظر بالینی مرتبط‌تر هستند، باید در آینده انجام شود تا ایمنی و اثربخشی درمان EV را تأیید کند. استانداردسازی EV درمانی برای دستیابی به نتایج درمانی سازگار و بهینه مورد نیاز است. تلاش‌های بیشتری برای شناسایی ایده‌آل‌ترین منبع سلولی، شرایط کشت، دز اگزوزوم و دفعات تجویز و همچنین روش تجویز برای دستیابی به بهترین نتایج درمانی بدون ایجاد عوارض جانبی مورد نیاز است.

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- با توجه به فعالیت‌های گسترده شاغلین در امور نظامی، نیاز به روش‌های کم تهاجم برای بهبودی سریع‌تر ضروری است.
- مشکلات حرکتی به سبب تخریب بافت غضروفی در نیروهای رزمی به کرات اتفاق می‌افتد که نیازمند روش‌های سریع و با تاثیرگذاری بالا می‌باشد.
- پزشکی بازساختی به عنوان یک راهکار جدید و کارآمد برای پرسنل نظامی به منظور درمان‌های بانقاهت کوتاه از اهمیت بسزایی برخوردار است.

تشکر و قدردانی: این مقاله حاصل از طرح انجام شده به شماره ۵۷۴۷۰-۱۴۰۱-۱-۱۱۶ در مرکز تحقیقات و بانک فرآورده‌های پیوندی ایران است. بدین وسیله از تمامی همکاران که در انجام آن کمک نمودند تشکر می‌نماییم.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

منابع

1. Ghiasi M, Farzaneh S, Bigdelo M. Assessment of human cartilage regeneration in a patient with knee osteoarthritis using autologous adipose-tissue-derived stem cells and Platelet-rich plasma: a case study. Journal of Surgery and Trauma. 2020;8(2):73-8. doi:10.32592/jsurgery.2020.8.1.104
2. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2019;27(11):1578-89. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011
3. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. Osteoarthritis and Cartilage. 2020;28(3):242-8. doi:10.1016/j.joca.2020.01.002
4. Chen DI, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. Bone Research. 2017;5(1):16044. doi:10.1038/boneres.2016.44
5. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet. 2015;386(9991):376-87. doi:10.1016/S0140-6736(14)60802-3
6. Lin C, Liu L, Zeng C, Cui ZK, Chen Y, Lai P, et al. Activation of mTORC1 in subchondral bone preosteoblasts promotes osteoarthritis by stimulating bone sclerosis and secretion of CXCL12. Bone Research. 2019;7(1):5. doi:10.1038/s41413-018-0041-8
7. Sharma AR, Jagga S, Lee SS, Nam JS. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. International Journal of Molecular Sciences. 2013;14(10):19805-30. doi:10.3390/ijms141019805
8. Knapik JJ, Reynolds KL, Harman E. Soldier load carriage: historical, physiological, biomechanical, and medical aspects. Military Medicine. 2004;169(1):45-56. doi:10.7205/MILMED.169.1.45
9. Desando G, Cavallo C, Sartoni F, Martini L, Parrilli A, Veronesi F, et al. Intra-articular delivery of adipose derived stromal cells attenuates osteoarthritis progression in an experimental rabbit model. Arthritis Research & Therapy. 2013;15(1):R22. doi:10.1186/ar4156
10. Asare-Werehene M, Nakka K, Reunov A, Chiu CT, Lee WT, Abedini MR, et al. The exosome-mediated autocrine and paracrine actions of plasma gelsolin in ovarian cancer chemoresistance. Oncogene. 2020;39(7):1600-16. doi:10.1038/s41388-019-1087-9
11. Zhao AG, Shah K, Cromer B, Sumer H. Mesenchymal stem cellderived extracellular vesicles and their therapeutic potential. Stem Cells International. 2020;2020:e8825771. doi:10.1155/2020/8825771
12. Maas SL, Breakefield XO, Weaver AM. Extracellular vesicles: unique intercellular delivery vehicles. Trends in Cell Biology. 2017;27(3):172-88. doi:10.1016/j.tcb.2016.11.003
13. Chen X, Shi Y, Xue P, Ma X, Li J, Zhang J. Mesenchymal stemcell-derived exosomal microRNA-136-5p inhibits chondrocyte degeneration in traumatic osteoarthritis by targeting ELF3. Arthritis Research & Therapy. 2020;22(1):256. doi:10.1186/s13075-020-02325-6
14. Jin Z, Ren J, Qi S. Human bone mesenchymal stem cells-derived exosomes overexpressing microRNA-26a-5p alleviate osteoarthritis via down-regulation of PTGS2. International Immunopharmacology. 2020;78:105946. doi:10.1016/j.intimp.2019.105946
15. Liu X, Yang Y, Li Y, Niu X, Zhao B, Wang Y, et al. Integration of stem cell-derived exosomes with in situ hydrogel glue as a promising tissue patch for articular cartilage regeneration. Nanoscale. 2017;9(13):4430-8. doi:10.1039/C7NR00352H
16. Mao G, Zhang Z, Hu S, Zhang Z, Chang Z, Huang Z, et al. Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation via targeting WNT5A. Stem Cell Research & Therapy. 2018;9(1):247. doi:10.1186/s13287-018-1004-0
17. Tao SC, Yuan T, Zhang YL, Yin WJ, Guo SC, Zhang CQ. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. Theranostics. 2017;7(1):180-95. doi:10.7150/thno.17133
18. Wang Y, Yu D, Liu Z, Zhou F, Dai J, Wu B, et al. Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix. Stem Cell Research & Therapy. 2017;8(1):189. doi:10.1186/s13287-017-0632-0
19. Wang Z, Yan K, Ge G, Zhang D, Bai J, Guo X, et al. Exosomes derived from miR-155-5p–overexpressing synovial mesenchymal stem cells prevent osteoarthritis via enhancing proliferation and migration, attenuating apoptosis, and modulating extracellular matrix secretion in chondrocytes. Cell Biology and Toxicology. 2021;37(1):85-96. doi:10.1007/s10565-020-09559-9
20. Wong KL, Zhang S, Wang M, Ren X, Afizah H, Lai RC, et al. Intra-articular injections of mesenchymal stem cell exosomes and hyaluronic acid improve structural and mechanical properties of repaired cartilage in a rabbit model. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery. 2020;36(8):2215-28. doi:10.1016/j.arthro.2020.03.031
21. Wu J, Kuang L, Chen C, Yang J, Zeng WN, Li T, et al. miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis. Biomaterials. 2019;206:87-100. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.03.022
22. Yan L, Liu G, Wu X. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells in mechanical environment show improved osteochondral activity

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

via upregulation of LncRNA H19. Journal of Orthopaedic Translation. 2021;26:111-20. doi:10.1016/j.jot.2020.03.005
23. Yan L, Wu X. Exosomes produced from 3D cultures of umbilical cord mesenchymal stem cells in a hollow-fber bioreactor show improved osteochondral regeneration activity. Cell Biology and Toxicology. 2020;36(2):165-78. doi:10.1007/s10565-019-09504-5
24. Zavatti M, Beretti F, Casciaro F, Bertucci E, Maraldi T. Comparison of the therapeutic effect of amniotic fluid stem cells and their exosomes on mon oiodoacetate-induced animal model of osteoarthritis. BioFactors. 2020;46(1):106-17. doi:10.1002/biof.1576
25. Zhang S, Chu WC, Lai RC, Lim SK, Hui JHP, Toh WS. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(12): 2135-40. doi:10.1016/j.joca.2016.06.022
26. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, Hui JHP, Lim SK, Toh WS. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. Biomaterials. 2018; 156:16-27. doi:10.1016/j.biomaterials.2017.11.028
27. Zhang S, Teo KYW, Chuah SJ, Lai RC, Lim SK, Toh WS. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. Biomaterials. 2019; 200:35-47. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.02.006
28. Zhou X, Liang H, Hu X, An J, Ding S, Yu S, et al. BMSC-derived exosomes from congenital polydactyly tissue alleviate osteoarthritis by promoting chondrocyte proliferation. Cell Death Discovery. 2020;6(1):142. doi:10.1038/s41420-020-00374-z
29. Zhu Y, Wang Y, Zhao B, Niu X, Hu B, Li Q, et al. 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):64. doi:10.1186/s13287-017-0510-9
30. Chen P, Zheng L, Wang Y, Tao M, Xie Z, Xia C, et al. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration. Theranostics. 2019;9(9):2439-59. doi:10.7150/thno.31017
31. Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. Science Reports. 2017;7(1):16214. doi:10.1038/s41598-017-15376-8
32. He L, He T, Xing J, Zhou Q, Fan L, Liu C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis. Stem Cell Research & Therapy. 2020;11(1):276. doi:10.1186/s13287-020-01781-w
33. Jin Z, Ren J, Qi S. Exosomal miR-9-5p secreted by bone marrow derived mesenchymal stem cells alleviates osteoarthritis by inhibiting syndecan-1. Cell Tissue Research. 2020;381(1):99-114. doi:10.1007/s00441-020-03193-x
34. Liang Y, Xu X, Li X, Xiong J, Li B, Duan L, et al. Chondrocyte-targeted microRNA delivery by engineered exosomes toward a cell-free osteoarthritis therapy. ACS Applied Materials & Interfaces. 2020;12(33):36938-47. doi:10.1021/acsami.0c10458
35. Liu C, Li Y, Yang Z, Zhou Z, Lou Z, Zhang Q. Kartogenin enhances the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells derived exosomes in cartilage repair. Nanomedicine. 2020;15(3):273-88. doi.:10.2217/nnm-2019-0208
36. Wang R, Xu B, Xu H. TGF-β1 promoted chondrocyte proliferation by regulating Sp1 through MSC-exosomes derived miR-135b. Cell Cycle. 2018;17(24):2756-65. doi:10.1080/15384101.2018.1556063
37. Wang Y, He SH, Liang X, Zhang XX, Li S-S, Li TF. ATF4- modifed serum exosomes derived from osteoarthritic mice inhibit osteoarthritis by inducing autophagy. International Union of Biochemistry and Molecular Biology. 2021;73(1):146-58. doi:10.1002/iub.2414
38. Zheng L, Wang Y, Qiu P, Xia C, Fang Y, Mei S, et al. Primary chondrocyte exosomes mediate osteoarthritis progression by regulating mitochondrion and immune reactivity. Nanomedicine. 2019;14(24): 3193-212. doi:10.2217/nnm-2018-0498
39. Qiu B, Xu X, Yi P, Hao Y. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/ NF-kB and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways. Journal Cellular and Molecular Medicine. 2020;24(18): 10855-65. doi:10.1111/jcmm.15714
40. Zhang J, Rong Y, Luo C, Cui W. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes prevent osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization. Aging. 2020;12(24):25138-52. doi:10.18632/aging.104110
41. Liu X, Wang L, Ma C, Wang G, Zhang Y, Sun S. Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/β-catenin signaling pathway. Journal of Orthopedics Surgery and Research. 2019;14(1):470. doi:10.1186/s13018-019-1529-7
42. Cai J, Wu J, Wang J, Li Y, Hu X, Luo S, et al. Extracellular vesicles derived from different sources of mesenchymal stem cells: therapeutic effects and translational potential. Cell & Bioscience. 2020; 10(1):69. doi:10.1186/s13578-020-00427-x
43. Liau LL, Al-Masawa ME, Koh B, Looi QH, Foo JB, Lee SH, et al. The potential of mesenchymal stromal cell as therapy in neonatal diseases. Frontiers in Pediatrics. 2020;8:591693. doi:10.3389/fped.2020.591693
44. Looi QH, Eng SP, Liau LL, Tor YS, Bajuri MY, Ng MH, et al. Mesenchymal stem cell therapy for sports injuries-From research to clinical practice. Sains Malaysiana. 2020;49(4):825-38. doi:10.17576/jsm-2020-4904-12

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

45. Gao F, Chiu SM, Motan DA, Zhang Z, Chen L, Ji HL, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. Cell Death & Disease. 2016;7(1):e2062. doi:10.1038/cddis.2015.327
46. Lian J, Lv S, Liu C, Liu Y, Wang S, Guo X, et al. Effects of serial passage on the characteristics and cardiac and neural differentiation of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells. Stem Cells International. 2016;2016: 9291013. doi:10.1155/2016/9291013
47. Liau LL, Looi QH, Chia WC, Subramaniam T, Ng MH, Law JX. Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells. Cell & Bioscience. 2020;10(1):112. doi:10.1186/s13578-020-00475-3
48. Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. Annual Review of Physiology. 2015; 77:13-27. doi:10.1146/annurev-physiol-021014-071641
49. Lopez-Verrilli MA, Caviedes A, Cabrera A, Sandoval S, Wyneken U, Khoury M. Mesenchymal stem cell-derived exosomes from different sources selectively promote neuritic outgrowth. Neuroscience. 2016;320:129-39. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.01.061
50. Del Fattore A, Luciano R, Saracino R, Battafarano G, Rizzo C, Pascucci L, et al. 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. doi:10.1517/14712598.2015.997706
51. Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, Yoshioka Y, Takagaki K, Oki K, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. Scientific Reports. 2013;3(1):1197. doi:10.1038/srep01197
52. Fu S, Wang Y, Xia X, Zheng JC. Exosome engineering: current progress in cargo loading and targeted delivery. Nano Impact. 2020;20:100261. doi:10.1016/j.impact.2020.100261
53. Gholami L, Nooshabadi VT, Shahabi S, Jazayeri M, Tarzemany R, Afsartala Z, et al. Extracellular vesicles in bone and periodontal regeneration: current and potential therapeutic applications. Cell & Bioscience. 2021;11(1):16. doi:10.1186/s13578-020-00527-8
54. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nature Cell Biology. 2007;9(6):654-9. doi:10.1038/ncb1596
55. Wu C, Tian BO, Qu X, Liu F, Tang T, Qin AN, et al. MicroRNAs play a role in chondrogenesis and osteoarthritis. International Journal of Molecular Medicine. 2014;34(1):13-23. doi:10.3892/ijmm.2014.1743
56. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science. 2020;367(6478):eaau6977. doi:10.1126/science.aau6977
57. Gomzikova MO, James V, Rizvanov AA. Therapeutic application of mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles for immune modulation. Frontiers in Immunology. 2019;10: 2663. doi:10.3389/fmmu.2019.02663
58. Elahi FM, Farwell DG, Nolta JA, Anderson JD. Preclinical translation of exosomes derived from mesenchymal stem/stromal cells. Stem Cells. 2020; 38(1):15-21. doi:10.1002/stem.3061
59. Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. Nature reviews Immunology. 2014;14(3):195-208. doi:10.1038/nri3622
60. Toma C, Wagner WR, Bowry S, Schwartz A, Villanueva F. Fate of culture-expanded mesenchymal stem cells in the microvasculature: in vivo observations of cell kinetics. Circulation Research. 2009;104(3):398-402. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.187724
61. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. Journal of Cellular Biochemistry. 2006;98(5):1076-84. doi:10.1002/jcb.20886
62. Zhang C, Wang P, Jiang P, Lv Y, Dong C, Dai X, et al. Upregulation of lncRNA HOTAIR contributes to IL-1β-induced MMP overexpression and chondrocytes apoptosis in temporomandibular joint osteoarthritis. Gene. 2016;586(2):248-53. doi:10.1016/j.gene.2016.04.016
63. Yang L, Zhai Y, Hao Y, Zhu Z, Cheng G. The regulatory functionality of exosomes derived from hUMSCs in 3D culture for Alzheimer's disease therapy. Small. 2020;16(3):1906273. doi:10.1002/smll.201906273
64. Cao J, Wang B, Tang T, Lv L, Ding Z, Li Z, et al. Three-dimensional culture of MSCs produces exosomes with improved yield and enhanced therapeutic efficacy for cisplatin-induced acute kidney injury. Stem Cell Research & Therapy. 2020;11(1):206. doi:10.1186/s13287-020-01719-2
65. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NS, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. Stem Cell Research. 2010;4(3):214-22. doi:10.1016/j.scr.2009.12.003
66. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2014;30(1):255-89. doi:10.1146/annurev-cellbio-101512-122326
67. Lo Cicero A, Stahl PD, Raposo G. Extracellular vesicles shuffling intercellular messages: for good or for bad. Current Opinion in Cell Biology. 2015;35:69-77. doi:10.1016/j.ceb.2015.04.013
68. Teng X, Chen L, Chen W, Yang J, Yang Z, Shen Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and antiinflammation. Cellular Physiology and Biochemistry. 2015;37(6):2415-24. doi:10.1159/000438594
69. Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. Stem

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]

Cells and Development. 2013;22(6):845-54. doi:10.1089/scd.2012.0395
70. Zhang J, Guan J, Niu X, Hu G, Guo S, Li Q, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. Journal of Translational Medicine. 2015;13(1):49. doi:10.1186/s12967-015-0417-0
71. Ni Z, Zhou S, Li S, Kuang L, Chen H, Luo X, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis. Bone Research. 2020;8(1):25. doi:10.1038/s41413-020-0100-9
72. Toh WS, Lai RC, Hui JHP, Lim SK. MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment. Seminars in Cell & Developmental Biology. 2017;67:56-64. doi:10.1016/j.semcdb.2016.11.008
73. Kim YG, Park U, Park BJ, Kim K. Exosome-mediated bidirectional signaling between mesenchymal stem cells and chondrocytes for enhanced chondrogenesis. Biotechnology and Bioprocess Engineering. 2019;24(5):734-44. doi:10.1007/s12257-019-0332-y
74. Mihanfar A, Shakouri SK, Khadem-Ansari MH, Fattahi A, Latifi Z, Nejabati HR, et al. Exosomal miRNAs in osteoarthritis. Molecular Biology Reports. 2020;47(6):4737-48. doi:10.1007/s11033-020-05443-1
75. Peng B, Chen Y, Leong KW. MicroRNA delivery for regenerative medicine. Advanced Drug Delivery Reviews. 2015;88:108-22. doi:10.1016/j.addr.2015.05.014
76. Schwarzenbach H, Gahan PB. MicroRNA shuttle from cell-to-cell by exosomes and its impact in cancer. Non-coding RNA. 2019;5(1):28. doi:10.3390/ncrna5010028
77. Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, Saieva L, Buccheri S, Dieli F, et al. CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA. Molecular Cancer. 2015;14(1):155. doi:10.1186/s12943-015-0426-x
78. Cheng J, Abdi S. Complications of joint, tendon, and muscle injections. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management. 2007;11(3):141-7. doi:10.1053/j.trap.2007.05.006
79. Witwer KW, Théry C. Extracellular vesicles or exosomes? On primacy, precision, and popularity influencing a choice of nomenclature. Journal of Extracellular Vesicles. 2019;8(1):1648167. doi:10.1080/20013078.2019.1648167
80. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. Journal of Extracellular Vesicles. 2018;7(1):1535750. doi:10.1080/20013078.2018.1535750
81. Haraszti RA, Miller R, Stoppato M, Sere YY, Coles A, Didiot MC, et al. Exosomes produced from 3D cultures of MSCs by tangential flow filtration show higher yield and improved activity. Molecular Therapy. 2018;26(12):2838-47. doi:10.1016/j.ymthe.2018.09.015
82. Pachler K, Lener T, Streif D, Dunai ZA, Desgeorges A, Feichtner M, et al. A Good Manufacturing Practice–grade standard protocol for exclusively human mesenchymal stromal cell–derived extracellular vesicles. Cytotherapy. 2017;19(4):458-72. doi:10.1016/j.jcyt.2017.01.001
83. Chen TS, Arslan F, Yin Y, Tan SS, Lai RC, Choo AB, et al. Enabling a robust scalable manufacturing process for therapeutic exosomes through oncogenic immortalization of human ESC-derived MSCs. Journal of Translational Medicine. 2011;9(1):47. doi:10.1186/1479-5876-9-47
84. Lian Q, Lye E, Suan Yeo K, Khia Way Tan E, Salto-Tellez M, Liu TM, et al. Derivation of clinically compliant MSCs from CD105+, CD24− differentiated human ESCs. Stem Cells. 2007;25(2):425-36. doi:10.1634/stemcells.2006-0420
85. Herrmann M, Diederichs S, Melnik S, Riegger J, Trivanović D, Li S, et al. Extracellular vesicles in musculoskeletal pathologies and regeneration. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2021;8:624096. doi:10.3389/fbioe.2020.624096

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-09-28]

[DOI: 10.30491/JMM.24.5.1319]