خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۴ شماره ۳ پاییز ۹۶ (۲۴۸-۲۳۷)

مقاله مروری

کاربرد وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در طب ترمیمی

داود پشوتن سرور[۱]، کریم شمس اسنجان[۲]، پروین اکبرزاده لاله[۳]، علی‌اکبر موثق‌پور[۴]، حمزه تیماری[۱]، سارا اقمشه[۱]

چکیده

سابقه و هدف

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌هایی پرتوان بوده که قابلیت خودنوزایی و تمایز به انواع مختلف سلول‌های استرومایی را دارند. این سلول‌ها به‌واسطه اتصال مستقیم سلول- سلول و هم چنین ترشح فاکتورهای مختلف رشد و سایتوکاین‌ها نقش بسیار مهمی در هموستاز بافتی، خون‌سازی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی دارند. وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی غنی از فاکتورهای رشد مختلف از قبیل پروتئین‌ها، سایتوکاین‌ها و میکروRNAهای متعددی بوده که تحت شرایط مختلف فیزیولوژیکی و یا پاتولوژیکی تولید و ترشح می‌شوند. قدرت بالای این وزیکول‌ها در ترمیم بافت‌های آسیب دیده و هم چنین تعدیل پاسخ‌های ایمنی باعث شده است که این وزیکول‌ها امروزه به عنوان ابزاری مناسب و کارآمد در طب ترمیمی مورد توجه قرار گیرند.

مواد و روش‌ها

در مطالعه مروری حاضر، مقالات منتشر شده طی دو دهه اخیر در زمینه وزیکول‌های خارج سلولی بررسی گردید. در این مطالعه، به بررسی ساختار و هویت، روش‌های آزمایشگاهی جداسازی وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و هم چنین اهمیت و کاربردهای این وزیکول‌ها در حوزه طب ترمیمی پرداخته شده است.

یافته‌ها

بررسی مقاله‌های مختلف نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات پاراکرینی خود را از طریق ترشح سایتوکاین‌ها و وزیکول‌های مختلف اعمال می‌کنند. وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات محافظتی از قبیل بازسازی بافت‌های آسیب دیده، القاء آنژیوژنز، تحریک عصب‌زایی، سرکوب پاسخ‌های التهابی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی را دارند.

نتیجه گیری

با توجه به این‌که وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی غنی از فاکتورهای مختلف رشد بوده و هم چنین توان بالایی در ترمیم بافتی دارند لذا، از این وزیکول‌ها می‌توان جهت ترمیم بافت‌های آسیب دیده ناشی از اختلالات تخریب بافتی استفاده کرد. هم چنین این وزیکول‌ها را می‌توان به‌عنوان ناقل دارو یا ژن به سلول مورد هدف به کار برد.

کلمات کلیدی: طب ترمیمی، سلول درمانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، وزیکول‌های خارج سلولی

تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۲۳
تاریخ پذیرش: ۹۶/۴/۲۰

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ تبریز ـ ایران
۲- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون ـ استادیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ تبریز ـ ایران ـ صندوق پستی: ۵۱۳۳۵
۳- PhD بیوتکنولوژی دارویی ـ استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ تبریز ـ ایران
۴- PhD هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون ـ دانشیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ تبریز ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مقدمه

سلول‌های بنیادی مزانشیمی(Mesenchymal Stem Cells; MSCs) به عنوان سلول‌های غیرهماتوپوئتیک حدود ۰/۰۰۱٪ – ۰/۰۱٪ از کل سلول‌های هسته‌دار مغزاستخوان را تشکیل می‌دهند(۲، ۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی به - طور غالب در مغز استخوان حضور دارند، هر چند که این سلول‌ها از منابع مختلفی از قبیل بافت چربی، کبد، طحال، تیموس، خون بند ناف، جفت، ژله وارتون، مغز، ریه، پولپ دندان، غدد بزاقی، خون محیطی و سایر بافت‌ها نیز جداسازی شده‌اند(۵-۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت‌های مختلف بدن از لحاظ فنوتیپ مشابه ولی از لحاظ عملکردی متفاوت می‌باشند(۶). سلول‌های بنیادی مزانشیمی بافت‌های مختلف مارکرهای سطحی یکسانی ندارند که احتمالاً به دلیل تنوع گونه‌ای، منابع مختلف بافتی و شرایط مختلف کشت باشد(۷). جامعه بین‌المللی سلول درمانی(The International Society for Cell Therapy; ISCT) چندین معیار به منظور تعیین هویت سلول‌های بنیادی مزانشیمی جداسازی شده از بافت‌های انسانی پیشنهاد می‌کند که شامل موارد زیر می‌باشند: ۱) قابلیت چسبندگی به پلاستیک تحت شرایط استاندارد کشت ۲) بیان مارکرهای سطحی CD105 ، CD90 و CD73 و فقدان مارکرهای CD34 ، CD14 یا CD11b ، CD79a یا CD19 ، HLA-DR و CD45 ۳) قابلیت تمایز به سلول‌های آدیپوسیت، کندروبلاست و استئوبلاست‌ها در شرایط آزمایشگاهی (۸). سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مغز استخوان از طریق تماس مستقیم سلول - سلول هم چنین ترشح طیف وسیعی از فاکتورهای رشد نقش خود را ایفا می‌کنند (جدول ۱)(۹، ۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی با مهاجرت به بافت‌های آسیب دیده باعث بازسازی بافت‌های آسیب دیده می‌شوند چرا که این سلول‌ها علاوه بر قابلیت تمایز به رده‌های سلولی مختلف، فاکتورهای رشد مختلفی را تولید و ترشح می‌کنند که در ترمیم و بازسازی بافتی نقش دارند(۱۱، ۱۰). سلول‌های بنیادی مزانشیمی به واسطه تولید فاکتورهای ضد فیبروتیک و آنژیوژنیک به ترتیب باعث مهار فیبروز بافتی و تحریک آنژیوژنز(عروق‌سازی) می‌شوند(۱۲). به علاوه، این سلول‌ها قابلیت ترمیم سیستم اعصاب و سرکوب سیستم ایمنی را دارند(۱۳، ۷).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی که به عنوان اجزای اصلی سلول‌های استرومای مغز استخوان شناخته می‌شوند، باعث حمایت از لانه‌گزینی، خودنوسازی، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز(Hematopoietic Stem Cells; HSCs) در مغز استخوان می‌شوند(۱۴، ۱۳). به علاوه، این سلول‌ها از آپوپتوز(مرگ فیزیولوژیک سلولی) سلول‌های بنیادی خون‌ساز جلوگیری می‌کنند (۱۵). اکثر موادی که توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی ترشح می‌شوند شامل فاکتورهای مختلف رشد، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، میکرو RNAها و وزیکول‌های خارج سلولی (میکروووزیکول‌ها و اگزوزوم‌ها) می‌باشند که علاوه بر ترمیم بافتی، قابلیت تمایز خود سلول‌های بنیادی مزانشیمی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند(۱۷، ۱۶، ۱۲).

امروزه تحقیقات در زمینه وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی(Mesenchymal Stem Cells-Extracellular Vesicles; MSC-EVs)، یکی از حوزه‌های مورد توجه در طب ترمیمی می‌باشد بدین جهت که این وزیکول‌ها اثرات پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی را اعمال می‌کنند و به نظر می‌رسد که در ارتباطات بین سلولی نقش داشته باشند. هدف از نگارش این مقاله، جمع‌بندی خصوصیات، محتویات و روش‌های جداسازی این وزیکول‌های خارج سلولی و هم چنین کاربردشان در طب ترمیمی بود.

وزیکول‌های خارج سلولی:

وزیکول‌های خارج سلولی(Extracellular Vesicles; EVs) یک اصطلاح عمومی برای انواع مختلف اجزای غشایی است که توسط سلول‌های مختلف از جمله سلول‌های بنیادی، لنفوسیت‌های B و T، دندرتیک سل‌ها، مست سل‌ها، آدیپوسیت‌ها، نورون‌ها، پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال به بیرون از سلول ترشح می‌شوند (۲۰-۱۸). البته اعمال وزیکول‌های خارج سلولی به محتوای درونی این وزیکول‌ها، به برهم‌کنش اختصاصی با سلول هدف و غیره بستگی دارد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

جدول ۱: فاکتورهای رشد مترشحه از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در شرایط *in vivo* و *in vitro*

فاکتور رشد	نقش
CXCL12 (SDF-1)	تنظیم فرآیند چسبندگی، تکثیر، مهاجرت و لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه، کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و کموکاین‌ها
فاکتور سلوهای بنیادی (SCF)	حفظ تکثیر، خودنوسازی و بقاء سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه، تنظیم پیوند پذیری سلول‌های بنیادی خون‌ساز، عامل تکثیر و تمایز و حتی فعال شدن مست سل‌ها
Flt-3 ligand (FL)	حفظ تکثیر و بقاء سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه و تنظیم رشد آن‌ها
ترومبوپوئتین (TPO)	تحریک تکثیر و تمایز رده مگاکاریوسیتی، تنظیم حالت سکون و تکثیر سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه
فاکتور محرک رشد مونوسیتی (M-CSF)	القاء تکثیر پیش‌سازهای مونوسیتی
فاکتور محرک رشد گرانولوسیتی–مونوسیتی (GM-CSF)	القاء تکثیر رده گرانولوسیتی و مونوسیتی، تنظیم پیوند پذیری سلول‌های بنیادی خون‌ساز اولیه
TNF-α	سایتوکاین التهابی، سایتوکاین مهاری قوی خون‌سازی
TGF-β1	مهار کننده عملکرد سایتوکاین‌های تحریکی تکثیر و تمایز سلول بنیادی خون‌ساز اولیه، تحریک و القاء آنژیوژنز
اینترلوکین ۱۱	تحریک تولید مگاکاریوسیت‌ها
اینترلوکین ۶	فاکتور رشد پلاسماسل‌های بدخیم، القاء ترشح ایمونوگلوبولین‌ها
اینترلوکین ۱۰	مهار کننده قوی خون‌سازی، مهار پاسخ‌های ایمنی و التهابی
اینترلوکین ۷	القاء تکثیر و مهار آپوپتوز پیش‌سازهای رده لنفوئیدی
اینترلوکین ۸	عامل کموتاکسی نوتروفیل‌ها از خون محیطی به بافت‌ها، نقش در آنژیوژنز
فاکتور مهاری لوسمی (LIF)	نقش اساسی در تنظیم خون‌سازی، استئوژنز، تکامل جنین و میلین‌سازی نورون‌ها
وزیکول‌های خارج سلولی	نقش در ترمیم بافتی، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و سرکوب پاسخ‌های التهابی

به علاوه، وزیکول‌های خارج سلولی از بسیاری از مایعات بدن از قبیل ادرار، سرم، مایع آمنیوتیک، بزاق، مایع مغزی- نخاعی، شیر و ترشحات بینی نیز جداسازی شده‌اند(۲۴-۲۱). سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی، سطوح بیشتری از این وزیکول‌ها را ترشح می‌کنند که نقش ضروری در تشخیص، پیشرفت و درمان اکثر سرطان‌ها دارند(۲۷-۲۵، ۲۳). وزیکول‌های خارج سلولی اندازه‌ای بین ۱۰۰۰-۲۰ نانومتر داشته که بر اساس اندازه و منبع ترشح به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند: ۱) اکتوزوم یا میکرووزیکول‌ها(MVs) که اندازه‌ای حدود ۱۰۰۰-۲۰۰ نانومتر داشته و از غشای پلاسمایی مشتق می‌شوند، ۲) اگزوزوم‌ها(۱۰۰-۴۰ نانومتر) که از جوانه زدن اندوزوم‌های ثانویه درون سلولی تشکیل شده و پس از ادغام شدن در غشای سلولی به خارج از سلول ترشح می‌شوند، و ۳) اجسام آپوپتوتیک که اندازه‌ای حدود ۵۰۰-۵۰ نانومتر داشته و از سلول‌هایی آزاد می‌شود که دچار آپوپتوز شده‌اند(۳۱-۲۸، ۱۹). از بین تمامی این وزیکول‌های خارج سلولی، اگزوزوم‌ها طی دو دهه اخیر بیشتر مورد

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

جدول ۲: خصوصیات اگزوزوم‌ها

اندازه	۱۰۰-۴۰ نانومتر
منشاء	اندوزوم
چگالی شناورسازی	g/mL ۱/۲۱-۱/۱۰ در محلول سوکروز
مارکرهای سطح سلولی	- تتراسپانین‌ها (CD9، CD63، CD81 و CD82) - مولکول‌های MHC-I و MHC-II - پروتئین‌های شوک حرارتی (Hspa8، Hspa60، Hspa70 و Hspa90) - GTPase ها (EEF1A1 و EEF2) - پروتئین‌های دخیل در بیوژنز اجسام مولتی وزیکولار مثل Alix و TSG101
پروتئین‌های مرتبط با اسکلت سلولی	- اکتین - میوزین - Syntenin
محتوای درون سلولی	- آنزیم‌های متابولیکی (GAPDH، LDHA، PGK1، PKM و آلدولاز) - پروتئین‌های ناقل مثل آلبومین - لیپیدها (فسفو گلیسریدها، کلسترول، سرآمید، اسفنگومیلین و زنجیره‌های اسیدهای چرب) - mRNA، microRNA، siRNA، قطعات tRNA و به‌ندرت DNA

توجه پژوهشگران قرار گرفته است.

اگزوزوم‌ها:

اگزوزوم‌ها دارای چگالی شناورسازی g/mL ۱/۲۱-۱/۱۰ در یک شیب محلول سوکروز هستند که می‌توانند به وسیله سانتریفوژ با نیروی g × ۱۰۰۰۰۰ رسوب داده شوند(۲۸، ۱۸). تمامی اگزوزوم‌ها به علت منشأ اندوزومی‌شان، دارای پروتئین‌های مرتبط با غشاء مثل تتراسپانین‌ها، مولکول‌های MHC ، پروتئین‌های شوک حرارتی و پروتئین‌های دخیل در بیوژنز اجسام مولتی وزیکولار مثل Alix و TSG101 هستند. هم چنین برخی از آنزیم‌های متابولیکی، پروتئین‌های مرتبط با اسکلت سلولی و پروتئین‌های ناقل مثل آلبومین نیز در اگزوزوم‌ها شناسایی شده‌اند(جدول ۲)(۳۲، ۲۸، ۱۹). اجزای پروتئینی خاص این وزیکول‌ها بستگی به منشا و سلول ترشح‌کننده این وزیکول‌ها دارد که تحت شرایط مختلف فیزیولوژیکی ممکن است نوسان داشته باشند.

اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تفاوتی از لحاظ مورفولوژیکی، جداسازی و شرایط ذخیره‌سازی با اگزوزوم‌های حاصل از سایر سلول‌ها ندارند. علاوه بر مارکرهای سطحی مشترک تمامی اگزوزوم‌ها(CD9 و CD81)، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مولکول‌های متعددی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مثل CD29 ، CD44 ، CD90 و CD73 را نیز بیان می‌کنند(۳۴، ۳۳).

علاوه بر پروتئین‌ها، اگزوزوم‌ها با مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها، برخی لیپیدهای خاص مانند فسفو گلیسریدها، کلسترول، سرآمید، زنجیره‌های اسیدهای چرب و انواع RNAها مانند mRNA ، microRNA ، siRNA ، قطعات tRNA و به ندرت DNA غنی شده‌اند(۳۷-۳۵، ۱۹). محتوای دقیق و جامع اگزوزوم‌ها به صورت آنلاین در پایگاه داده‌های http://exocarta.org و هم چنین http://microvesicles.org در دسترس می‌باشند.

ترشح وزیکول‌های خارج سلولی به محرک‌های شیمیایی، محیطی و مکانیکی بستگی دارد. اشعه گاما، یونوفورهای کلسیم، هپاراناز، داروهای استاتین، شرایط

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

هایپوکسی(کاهش اکسیژن)، شرایط اسیدی محیط و از هم گسیختگی ماتریکس خارج سلولی باعث افزایش ترشح این وزیکول‌ها در شرایط آزمایشگاهی می‌شوند (۳۸، ۳۵، ۱۹). به علاوه، فعال‌سازی TCR/CD3 در لنفوسیت‌ها، ایجاد شرایط هایپوکسی در محیط کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی جفت و دپولاریزاسیون وابسته به پتاسیم در سلول‌های عصبی نیز ترشح اگزوزوم‌ها را القاء می‌کنند (۴۱-۳۹). تودوکورو و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که بیان miR-210 در اگزوزوم‌های تولید شده در شرایط هایپوکسی نسبت به شرایط نورموکسی(فشار اکسیژن نرمال) افزایش می‌یابد که می‌تواند شاخص خوبی برای افتراق اگزوزوم‌های تولید شده در دو شرایط هایپوکسی و نورموکسی باشد(۴۲).

جداسازی وزیکول‌های خارج سلولی:

روش متداول و پایه‌ای برای جداسازی و تخلیص وزیکول‌های خارج سلولی از مایع رویی کشت سلولی و مایعات بیولوژیک بدن، روش سانتریفوژهای تفریقی با دور بالا(اولترا سانتریفوژ) می‌باشد که اغلب در ترکیب با شیب‌های مختلف محلول سوکروز با دانسیته‌های مختلف انجام می‌شود(۲۰). اعمال نیروهای مختلف سانتریفوژ باعث برطرف شدن سلول‌های مرده و پارتیکل‌های بزرگ و در نهایت رسوب وزیکول‌ها می‌شود(۴۳). به طور خلاصه در این روش پس از سانتریفوژ مایع رویی حاصل از کشت سلولی با دور g × ۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه جهت رسوب سلول‌ها و سلول‌های مرده، مایع رویی آن برداشته شده و سپس با دور g × ۱۰۰۰۰ به مدت ۳۰ دقیقه به منظور رفع بقایای سلولی سانتریفوژ می‌شوند. تا این مرحله برای جداسازی هر دو میکرووزیکول‌ها و اگزوزوم‌ها یکسان بوده ولی از این مرحله به بعد متفاوت می‌باشد. به منظور جداسازی میکرووزیکول‌ها، سوپرناتانت حاصل از مرحله قبل با بافر فسفات- سالین(PBS) سوسپانسه شده و دوباره با دور g × ۱۰۰۰۰ به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفوژ می‌گردد تا میکرووزیکول‌ها رسوب پیدا کنند. اما برای جداسازی اگزوزوم‌ها، مایع‌رویی حاصل از مرحله دوم که حاوی فاکتورهای رشد و اگزوزوم‌ها می‌باشد را با دور g × ۱۰۰۰۰۰به مدت ۱ ساعت سانتریفوژ کرده تا اگزوزوم-ها در ته لوله رسوب کنند. به منظور حذف پروتئین‌ها، رسوب با PBS سوسپانسه گردیده و دوباره با دور g × ۱۰۰۰۰۰ به مدت ۱ ساعت سانتریفوژ می‌گردد. رسوب سلولی حاصله اگزوزوم می‌باشد که در PBS سوسپانسه و حل می‌شود(۴۴، ۴۳).

سایر روش‌های جداسازی وزیکول‌های خارج سلولی شامل اولترافیلتراسیون، کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)، رسوب اگزوزوم‌ها توسط پلیمر پلی‌اتیلن گلیکول و روش تخلیص تمایلی توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر علیه آنتی‌ژن‌های CD9 ، CD63 ، CD81 و CD82 می‌باشد (۴۵، ۴۳). علاوه بر این روش‌های سنتی، امروزه کیت‌های جداسازی و محلول‌های رسوب‌دهی این وزیکول‌ها هم وجود دارند که توسط شرکت‌های مختلف در سال‌های اخیر گسترش یافته‌اند. این محصولات روش‌های مؤثر و قابل اعتمادی را برای جداسازی و تخلیص وزیکول‌های خارج سلولی فراهم کرده‌اند و شرایط اسیدی محیط جداسازی، تخلیص و پایداری اگزوزوم‌ها را بالا می‌برد (۴۶).

تعیین هویت وزیکول‌های خارج سلولی:

وزیکول‌های خارج سلولی پس از جداسازی و تخلیص باید حداقل توسط دو تا از روش‌های زیر تعیین هویت شوند. از روش‌های تعیین هویت وزیکول‌ها می‌توان میکروسکوپ نیروی اتمی، میکروسکوپ اسکن الکترونی، روش پراکندگی نور دینامیکی، فلوسایتومتری مارکرهای سطحی، ایمونوبلاتینگ(وسترن بلات)، نانوپارتیکل آنالایزر، میکروسکوپ الکترونی و الایزا را نام برد(۴۹-۴۷). البته روش ایمونوبلاتینگ با آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های اختصاصی وزیکول‌های خارج سلولی قبل از بررسی با میکروسکوپ الکترونی توصیه می‌شود. در نهایت وزیکول‌های خارج سلولی باید قبل از منجمد کردن تعیین غلظت شوند. غلظت پروتئینی وزیکول‌های خارج سلولی به روش برادفورد و یا با استفاده از کیت‌های تجاری تعیین می‌شود(۴۳).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

ذخیره‌سازی وزیکول‌های خارج سلولی:

در نهایت پس از جداسازی و تعیین هویت و غلظت، وزیکول‌های خارج سلولی به منظور کاربردهای آزمایشگاهی، تحقیقاتی و حتی بالینی باید فریز گردند چرا که این وزیکول‌ها در دمای اتاق و ۳۷ درجه سانتی‌گراد ناپایدار هستند. اگزوزوم‌ها می‌توانند به مدت ۶ ماه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد بدون هیچ گونه مواد نگه‌دارنده‌ای ذخیره و فریز گردند(۵۰). سوکولوا و همکارانش در سال ۲۰۱۱ پایداری اگزوزوم‌ها را در سه دمای ۲۰- ، ۴ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که در صورت نگه‌داری اگزوزوم‌ها در دمای ۴ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد علاوه بر کاهش در اندازه، تغییرات ساختاری نیز رخ می‌دهد. هم چنین نشان دادند که فریز و دفریز مجدد اگزوزوم‌ها(تا دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد) و حتی انجام اولتراسانتریفوژ تغییری در اندازه اگزوزوم‌ها ایجاد نمی‌کند. از اینرو، دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد و دماهای پایین‌تر برای نگهداری و فریز اگزوزوم‌ها برای مدت طولانی سالم مناسب می‌باشد که هیچ گونه تغییرات ساختاری و اندازه‌ای در آن رخ نمی‌دهد(۴۹).

کاربردهای درمانی وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی:

سلول‌های بنیادی مزانشیمی قابلیت ترمیم بافت‌های آسیب دیده و هم چنین تعدیل پاسخ‌های ایمنی را دارند. این اثرات سلول‌های بنیادی مزانشیمی به طور گسترده‌ای توسط قابلیت تمایز ذاتی این سلول‌ها، سیگنال‌های مستقیم سلول- سلول و هم چنین ترشح فاکتورهای رشد مختلف از قبیل سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و وزیکول‌های خارج سلولی واسطه‌گری می‌شوند(۵۲، ۵۱). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی نوعی از وزیکول‌های خارج سلولی بوده که طی دو دهه اخیر بیشتر مورد توجه و تحقیق پژوهشگران بوده است. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به علت غنی بودن از فاکتورهای رشد مختلف گمان می‌رود که در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی سلولی دخالت داشته باشند(۵۳، ۱۹). بنابراین جداسازی و تعیین هویت اگزوزوم‌ها از محیط‌های کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی و هم چنین بررسی اثرات این سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی و حتی بالینی می‌تواند این وزیکول‌ها را در آینده‌ای نه چندان دور وارد حوزه بالینی و طب ترمیمی جهت درمان بیماری‌های عصبی، قلبی، عضلانی، کلیوی، روماتولوژی و هماتولوژیکی کند.

تزریق داخل وریدی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسانی در مدل‌های موشی قابل تحمل است زیرا این اگزوزوم‌ها باعث کاهش وزن این موش‌ها می‌شوند و اثرات منفی بر عملکرد بافت‌های کلیوی یا کبدی ندارند(۵۴). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی نقش بسیار مهمی در تنظیم و حفظ هموستاز بافتی از طریق ریکاوری، ترمیم و بازسازی بافتی دارند(۵۵). این اگزوزوم‌ها هم چنین از طریق القاء تکثیر سلولی، تحریک آنژیوژنز، مهار آپوپتوز و هم چنین استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی در بافت قلبی دارند(۲). وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق القاء آنژیوژنز باعث محافظت بافت قلبی از آسیب‌های ایسکمیک می‌شوند(۵۶). به علاوه، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث کاهش آسیب‌های ناشی از ایسکمی/رپرفیوژن قلبی در مدل‌های موشی می‌شوند (۵۸، ۵۷).

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی با فعال کردن مسیر PI3K/Akt ، افزایش سطوح ATP و کاهش میزان استرس اکسیداتیو باعث افزایش عملکرد و دوام بافت قلبی طی آسیب‌های ناشی از ایسکمی/رپرفیوژن قلبی می‌شود. از این رو، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به عنوان یک ادجوان بالقوه برای رپرفیوژن استفاده شوند(۵۹).

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در موش‌ها باعث حفاظت کلیه‌ها در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی رپرفیوژن از طریق کاهش پاسخ‌های التهابی و آپوپتوز می‌شوند(۳۳). به علاوه، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بند ناف انسانی از طریق کاهش آپوپتوز و هم چنین کاهش آسیب اکسیداتیو ایجاد شده توسط سیس

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

پلاتین، تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال کلیوی را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهند(۶۰). در مدل‌های موشی ثابت شده که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، روده را در مقابل التهابات روده‌ای نکروزان (Necrotizing Enterocolitis: NEC) محافظت می‌کنند (۶۱).

میکروRNA ها گروهی از RNA های کوتاه غیر کد شونده به طول ۲۴–۱۸ نوکلئوتید بوده که بسیاری از فرآیندهای سلولی از قبیل رشد، تکثیر، تمایز، تکوین و مرگ سلولی را تنظیم و کنترل می‌کنند(۶۲). به علت این که وزیکول‌های خارج سلولی با طیف وسیعی از میکروRNA (miR) غنی شده‌اند، احتمالاً این وزیکول‌ها نقش بسیار حیاتی در فرآیندهای سلولی از قبیل هموستاز بافتی و خون‌سازی(Hematopoiesis) داشته باشند. miR-191 ، miR-222 ، miR-21 و let-7a موجود در اگزوزوم‌ها در تنظیم چرخه سلولی و پرولیفراسیون، miR-222 ، miR-21 و let-7f هم چنین در القاء آنژیوژنز نقش دارند و miR-6087 باعث القاء تمایز سلول‌های اندوتلیال می‌شود(۶۳). هم چنین miR-9 ، miR-125b ، miR-124 ، miR-128 ، miR-133b و miR-let7b موجود در اگزوزوم‌ها در القاء فرآیندهای آنژیوژنز و عصب‌زایی نقش دارند(۶۴).

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث ترمیم عضلات از طریق میوژنز و آنژیوژنز می‌شود که این اثر بیشتر به miR-494 وابسته است تا سایتوکاین‌های موجود در اگزوزوم‌ها(۶۵). وزیکول‌های خارج سلولی از طریق القاء بیان ژن در سلول‌های هدف ممکن است بر روی بازسازی استرومای مغز استخوان، عملکرد سلول‌های هدف، آنژیوژنز، پیشرفت و متاستاز بدخیمی‌های خونی تاثیر گذارند(۶۶). مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ نشان داد که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی با افزایش بیان فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال عروق(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) و متعاقب آن فعال شدن مسیر خارج سلولی سیگنال تنظیم کیناز ۱ و ۲ (Extracellular Signal-Regulated Kinase1/2: ERK1/2) در سلول‌های توموری، باعث تحریک رشد سلول‌های توموری می‌شود(۶۷). این در حالی است که لی و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که miR-16 موجود در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی با کاهش بیان VEGF در سلول‌های توموری باعث مهار آنژیوژنز و رشد تومور می‌گردد(۶۸).

حضور برخی از میکروRNAها در محتوای اگزوزوم‌ها می‌تواند به تشخیص برخی بیماری‌ها کمک کند. از میکروRNAهای غالب در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی سینه می‌توان miR-451 و miR-1246 را نام برد. هم‌چنین miR-494 و miR-542-3P در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های آدنوکارسینومای موشی، miR-21 و miR-29a در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی ریوی، miR-92a در اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوسمیک و غیره حضور دارند(۱۹).

زین و همکاران نشان دادند که تزریق داخل وریدی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی پس از سکته مغزی باعث القاء نورون‌سازی، ترمیم نورونی و آنژیوژنز می‌شود(۶۹). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های نورونی بر خلاف اکثر داروها از سد خونی- مغزی عبور کرده و اثرات ترمیمی سیستم اعصاب را از طریق محافظت از انواع نورون‌ها، حمایت از پیش‌سازهای الیگو دندریتیک و مهار پاسخ‌های التهابی سیستم عصبی اعمال می‌کنند (۷۰). به علاوه، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق انتقال میکروRNAها به جسم سلولی نورونی باعث القاء رشد آکسون‌ها می‌شوند که این می‌تواند یک رویکرد جدید در درمان بیماری‌های تحلیلی پیشرونده عصبی باشد(۷۱). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسانی با افزایش درصد سلول‌های T تنظیمی($CD4^+$ ، $CD25^+$ ، $FoxP3^+$) و کاهش تکثیر سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ ، خاصیت تعدیل پاسخ‌های ایمنی را دارند(۷۲). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی میزان ماندگاری پیوند آلوژنیک پوست را در موش‌ها تقویت می‌کنند و بروز واکنش پیوند بر علیه میزبان(Graft Versus Host Disease; GVHD) را به مدت دو روز به تأخیر می‌اندازند که این به دلیل شیفت سلول‌های $TCD4^+$ فعال به سمت سلول‌های T تنظیمی می‌باشد(۷۳).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

نتیجه‌گیری

وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بسیاری از شرایط آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی مختلف مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. این وزیکول‌های خارج سلولی، ناقلین(Vectors) ایده‌آلی برای تحویل دارو یا ژن به بافت مورد هدف هستند چرا که غنی از فاکتورهای رشد متعدد می‌باشند. طی دو دهه اخیر، بسیاری از مطالعه‌های انجام شده در زمینه وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی نشان داده‌اند که این وزیکول‌ها باعث ترمیم و بازسازی بافت‌های آسیب دیده، سرکوب پاسخ‌های التهابی و تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌شوند اما درباره اثرات‌شان بر روی رشد و پیشرفت تومور، ضد و نقیض‌هایی وجود دارد که نیازمند مطالعه‌های بیشتر می‌باشد. محتوا و میزان ترشح این وزیکول‌ها به نوع منبع سلول بنیادی مزانشیمی ترشح کننده و شرایط محیطی بستگی دارد. لذا، بهینه‌سازی روش‌های جداسازی و جمع‌آوری این وزیکول‌ها از محیط کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مختلف می‌تواند در آینده‌ای نزدیک باعث رویکرد جدید سلول درمانی بر مبنای وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در طب ترمیمی شود.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به واسطه مهار بلوغ سلول‌های ایمنی و هم چنین افزایش سلول‌های T تنظیمی، توانایی بسیار در سرکوب پاسخ‌های ایمنی دارند. هم چنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی خطر واکنش پیوند بر علیه میزبان را حین پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز افزایش می‌دهند که وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی این قابلیت‌ها را ندارند. از این‌رو، وزیکول درمانی می‌تواند جایگزین خوبی برای سلول درمانی مزانشیمی در طب ترمیمی باشد. شناخت مکانیسم‌های دقیق اثرات ترمیم بافتی وزیکول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، نیازمند پژوهش‌های بیشتر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری خانم سحر دهبیدی و آزاده مصلایی در جمع‌آوری اطلاعات و خانم زهرا کسرائیان، آقایان قاسم حسام پور رضوی، مهدی میرزا خانی، داود زارعی و علیرضا صلاح در مشخص نمودن کیت‌های غربالگری و تاییدی تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

1- Kariminekoo S, Movassaghpour A, Rahimzadeh A, Talebi M, Shamsasenjan K, Akbarzadeh A. Implications of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2016; 44(3): 749-57.
2- Gallina C, Turinetto V, Giachino C. A New Paradigm in Cardiac Regeneration: The Mesenchymal Stem Cell Secretome. Stem Cells Int 2015; 2015: 765846.
3- Wang M, Yang Y, Yang D, Luo F, Liang W, Guo S, *et al*. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells *in vitro*. Immunology 2009; 126(2): 220-32.
4- Gebler A, Zabel O, Seliger B. The immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells. Trends Mol Med 2012; 18(2): 128-34.
5- Lotfinegad P, Shamsasenjan K, Movassaghpour A, Majidi J, Baradaran B. Immunomodulatory Nature and Site Specific Affinity of Mesenchymal Stem Cells: a Hope in Cell Therapy. Adv Pharm Bull 2014; 4(1): 5-13.
6- Kellner J, Sivajothi S, McNiece I. Differential properties of human stromal cells from bone marrow, adipose, liver and cardiac tissues. Cytotherapy 2015; 17(11): 1514-23.
7- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol 2008; 8(9): 726-36.
8- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, *et al*. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy 2006; 8(4): 315-7.
9- Li T, Wu Y. Paracrine Molecules of Mesenchymal Stem Cells for Hematopoietic Stem Cell Niche. Differentiation 2011; 2011(29): 34-42.
10- Curley GF, Ansari B, Hayes M, Devaney J, Masterson C, Ryan A, *et al*. Effects of intratracheal mesenchymal stromal cell therapy during recovery and resolution after ventilator-induced lung injury. Anesthesiology 2013; 118(4): 924-32.
11- Reinshagen H, Auw-Haedrich C, Sorg RV, Boehringer D, Eberwein P, Schwartzkopff J, *et al*. Corneal surface reconstruction using adult mesenchymal stem cells in experimental limbal

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

stem cell deficiency in rabbits. Acta Ophthalmol 2011; 89(8): 741-8.
12- Djouad F, Bouffi C, Ghannam S, Noel D, Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2009; 5(7): 392-9.
13- Lotfinegad P, Shamsasenjan K, Movassaghpour A, Majidi J, Baradaran B. Immunomodulatory nature and site specific affinity of mesenchymal stem cells: a hope in cell therapy. Adv Pharm Bull 2014; 4(1): 5-13.
14- Li T, Wu Y. Paracrine molecules of mesenchymal stem cells for hematopoietic stem cell niche. Bone Marrow Res 2011; 2011: 353878.
15- Mehrasa R, Vaziri H, Oodi A, Khorshidfar M, Nikogoftar M, Golpour M, *et al*. Mesenchymal stem cells as a feeder layer can prevent apoptosis of expanded hematopoietic stem cells derived from cord blood. Int J Mol Cell Med 2014; 3(1): 1-10.
16- Bruno S, Collino F, Tetta C, Camussi G. Dissecting paracrine effectors for mesenchymal stem cells. Adv Biochem Eng Biotechnol 2013; 129: 137-52.
17- Wang KX, Xu LL, Rui YF, Huang S, Lin SE, Xiong JH, *et al*. The effects of secretion factors from umbilical cord derived mesenchymal stem cells on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. PLoS One 2015; 10(3): e0120593.
18- Breakefield XO, Frederickson RM, Simpson RJ. Gesicles: Microvesicle "cookies" for transient information transfer between cells. Mol Ther 2011; 19(9): 1574-6.
19- Hannafon BN, Ding WQ. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer. Int J Mol Sci 2013; 14(7): 14240-69.
20- Thery C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. Nat Rev Immunol 2002; 2(8): 569-79.
21- Admyre C, Johansson SM, Qazi KR, Filen JJ, Lahesmaa R, Norman M, *et al*. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. J Immunol 2007; 179(3): 1969-78.
22- Bruschi M, Ravera S, Santucci L, Candiano G, Bartolucci M, Calzia D, *et al*. The human urinary exosome as a potential metabolic effector cargo. Expert Rev Proteomics 2015; 12(4): 425-32.
23- Qiu S, Duan X, Geng X, Xie J, Gao H. Antigen-specific activities of CD8+ T cells in the nasal mucosa of patients with nasal allergy. Asian Pac J Allergy Immunol 2012; 30(2): 107-13.
24- Saman S, Kim W, Raya M, Visnick Y, Miro S, Saman S, *et al*. Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease. J Biol Chem 2012; 287(6): 3842-9.
25- Hyun KA, Kim J, Gwak H, Jung HI. Isolation and enrichment of circulating biomarkers for cancer screening, detection, and diagnostics. Analyst 2016; 141(2): 382-92.
26- Soung YH, Nguyen T, Cao H, Lee J, Chung J. Emerging roles of exosomes in cancer invasion and metastasis. BMB Rep 2016; 49(1): 18-25.
27- Tang H, Wu H, Yang Y, Zhao J, Chen J. Progress in study on the role of exosome-derived microRNA in diagnosis and treatment of diseases. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2015; 40(11): 1270-5. [Article in Chinese]
28- Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. J Proteomics 2010; 73(10): 1907-20.
29- Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, Simpson RJ. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. Nucleic Acids Res 2012; 40(D1): D1241-4.
30- Kalra H, Simpson RJ, Ji H, Aikawa E, Altevogt P, Askenase P, *et al*. Vesiclepedia: a compendium for extracellular vesicles with continuous community annotation. PLoS Biol 2012; 10(12): e1001450.
31- Wickman G, Julian L, Olson MF. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. Cell Death Differ 2012; 19(5): 735-42.
32- Zeringer E, Barta T, Li M, Vlassov AV. Strategies for isolation of exosomes. Cold Spring Harb Protoc 2015; 2015(4): 319-23.
33- Wang R, Lin M, Li L, Li L, Qi G, Rong R, *et al*. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosome protects kidney against ischemia reperfusion injury in rats. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2014; 94(42): 3298-303. [Article in Chinese]
34- Yang Y, Bucan V, Baehre H, von der Ohe J, Otte A, Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. Int J Oncol 2015; 47(1): 244-52.
35- Chen TS, Lai RC, Lee MM, Choo AB, Lee CN, Lim SK. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. Nucleic Acids Res 2010; 38(1): 215-24.
36- Subra C, Grand D, Laulagnier K, Stella A, Lambeau G, Paillasse M, *et al*. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins. J Lipid Res 2010; 51(8): 2105-20.
37- Yoon YJ, Kim OY, Gho YS. Extracellular vesicles as emerging intercellular communicasomes. BMB Rep 2014; 47(10): 531-9.
38- Savina A, Furlan M, Vidal M, Colombo MI. Exosome release is regulated by a calcium-dependent mechanism in K562 cells. J Biol Chem 2003; 278(22): 20083-90.
39- Blanchard N, Lankar D, Faure F, Regnault A, Dumont C, Raposo G, *et al*. TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex. J Immunol 2002; 168(7): 3235-41.
40- Salomon C, Ryan J, Sobrevia L, Kobayashi M, Ashman K, Mitchell M, *et al*. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis. PLoS One 2013; 8(7): e68451.
41- Faure J, Lachenal G, Court M, Hirrlinger J, Chatellard-Causse C, Blot B, *et al*. Exosomes are released by cultured cortical neurones. Mol Cell Neurosci 2006; 31(4): 642-8.
42- Tadokoro H, Umezu T, Ohyashiki K, Hirano T, Ohyashiki JH. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells. J Biol Chem 2013; 288(48): 34343-51.
43- Thery C, Amigorena S, Raposo G, Clayton A.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. Curr Protoc Cell Biol 2006; 3(22): 1-29.
44- Greening DW, Xu R, Ji H, Tauro BJ, Simpson RJ. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods. Methods Mol Biol 2015; 1295: 179-209.
45- Nordin JZ, Lee Y, Vader P, Mager I, Johansson HJ, Heusermann W, *et al*. Ultrafiltration with size-exclusion liquid chromatography for high yield isolation of extracellular vesicles preserving intact biophysical and functional properties. Nanomedicine 2015; 11(4): 879-83.
46- Ban JJ, Lee M, Im W, Kim M. Low pH increases the yield of exosome isolation. Biochem Biophys Res Commun 2015; 461(1): 76-9.
47- Ge M, Ke R, Cai T, Yang J, Mu X. Identification and proteomic analysis of osteoblast-derived exosomes. Biochem Biophys Res Commun 2015; 467(1): 27-32.
48- 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.
49- Sokolova V, Ludwig AK, Hornung S, Rotan O, Horn PA, Epple M, *et al*. Characterisation of exosomes derived from human cells by nanoparticle tracking analysis and scanning electron microscopy. Colloids Surf B Biointerfaces 2011; 87(1): 146-50.
50- Konala VB, Mamidi MK, Bhonde R, Das AK, Pochampally R, Pal R. The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: A new paradigm for cell-free regeneration. Cytotherapy 2016; 18(1): 13-24.
51- Maumus M, Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine applied to rheumatic diseases: role of secretome and exosomes. Biochimie 2013; 95(12): 2229-34.
52- Fierabracci A, Del Fattore A, Luciano R, Muraca M, Teti A, Muraca M. Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation: the role of microvesicles. Cell Transplant 2015; 24(2): 133-49.
53- Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, Cantaluppi V, Biancone L. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. Kidney Int 2010; 78(9): 838-48.
54- Sun L, Xu R, Sun X, Duan Y, Han Y, Zhao Y, *et al*. Safety evaluation of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cell. Cytotherapy 2016; 18(3): 413-22.
55- Lai RC, Yeo RW, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. Semin Cell Dev Biol 2015; 40: 82-8.
56- Bian S, Zhang L, Duan L, Wang X, Min Y, Yu H. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. J Mol Med (Berl) 2014; 92(4): 387-97.
57- 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 Res 2010; 4(3): 214-22.
58- 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 Cells Dev 2013; 22(6): 845-54.
59- Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Aguor EN, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. Stem Cell Res 2013; 10(3): 301-12.
60- Dorronsoro A, Robbins PD. Regenerating the injured kidney with human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes. Stem Cell Res Ther 2013; 4(2): 39.
61- Rager TM, Olson JK, Zhou Y, Wang Y, Besner GE. Exosomes secreted from bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect the intestines from experimental necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2016; 51(6): 942-7.
62- Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. Br J Cancer 2006; 94(6): 776-80.
63- Merino-González C, Zuñiga F, Escudero C, Ormazabal V, Reyes C, Nova-Lamperti E, *et al*. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Angiogenesis: Potencial Clinical Application. Front Physiol 2016; 7: 24.
64- Yang Y, Ye Y, Su X, He J, Bai W, He X. MSCs-Derived Exosomes and Neuroinflammation, Neurogenesis and Therapy of Traumatic Brain Injury. Front Cell Neurosci 2017; 11(5): 55.
65- Nakamura Y, Miyaki S, Ishitobi H, Matsuyama S, Nakasa T, Kamei N, *et al*. Mesenchymal-stem-cell-derived exosomes accelerate skeletal muscle regeneration. FEBS Lett 2015; 589(11): 1257-65.
66- Raimondo S, Corrado C, Raimondi L, De Leo G, Alessandro R. Role of Extracellular Vesicles in Hematological Malignancies. Biomed Res Int 2015; 2015: 821613-21.
67- Zhu W, Huang L, Li Y, Zhang X, Gu J, Yan Y, *et al*. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth *in vivo*. Cancer Lett 2012; 315(1): 28-37.
68- Lee JK, Park SR, Jung BK, Jeon YK, Lee YS, Kim MK, *et al*. Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. PLoS One 2013; 8(12): e84256.
69- Xin H, Li Y, Cui Y, Yang JJ, Zhang ZG, Chopp M. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33(11): 1711-5.
70- Jarmalavičiūtė A, Pivoriūnas A. Exosomes as a potential novel therapeutic tools against neurodegenerative diseases. Pharmacol Res 2016; 113(Pt B): 816-22.
71- Zhang Y, Chopp M, Liu XS, Katakowski M, Wang X, Tian X, *et al*. Exosomes Derived from Mesenchymal Stromal Cells Promote Axonal Growth of Cortical

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Neurons. Mol Neurobiol 2017; 54(4): 2659-73.
72- Liu M, Wang J, Liu M, Hu X, Xu J. Study of immunomodulatory function of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2015; 95(32): 2630-3. [Article in Chinese]
73- Zhang X, Jiao C, Zhao S. Role of mesenchymal stem cells in immunological rejection of organ transplantation. Stem Cell Rev 2009; 5(4): 402-9.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2017; 14(3): 237-248

Review Article

The Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Vesicles in Regenerative Medicine

Pashoutansarvar D.[1], Shamsasenjan K.[2], Akbarzadehlaleh P.[3], Movassaghpour A.A.[2], Timari H.[1], Aqmasheh S.[1]

[1]Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3]Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Abstract

Background and Objectives

Mesenchymal stem cells are pluripotent cells characterized by self-renewal and the stromal multilineage differentiation potency. These cells play an important role in tissue homeostasis through direct cell-cell interaction and release of various growth factors and cytokines. Vesicles derived from mesenchymal stem cells rich in various growth factors such as proteins, cytokines and microRNAs are produced under different physiological or pathological conditions. Differentiation capability of these vesicles in repairing damaged tissues, as well as immune response modulation, has caused the vesicles to be considered as useful and efficient tools in regenerative medicine.

Materials and Methods

In the present review study, the authors investigated many articles over the past two decades published on the isolation and characterization of vesicles derived from mesenchymal stem cells, as well as on the application of these vesicles in regenerative medicine.

Results

The review of various articles showed that mesenchymal stem cells exert their paracrine effects by secreting different cytokines and vesicles. Mesenchymal stem cell-derived vesicles have protective effects such as regenerating damaged tissues, angiogenesis, neurogenesis, suppression of inflammatory reactions and modulation of immune responses.

Conclusions

Since the vesicles derived stem cells are supplemented with various growth factors and have tissue repairing potency, these vesicles can be used to repair the damaged tissues. In addition, these vesicles can be used as carriers of drugs or genes.

Key words: Regenerative Medicine, Cell Therapy, Mesenchymal Stem Cells, Extracellular Vesicles

Received: 13 Nov 2016
Accepted: 11 Jul 2017

Correspondence: Shams Asenjan K., PhD of Hematology and Blood Banking. Assistant Professor of Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences.
P.O.Box: 51335, Tabriz, Iran. Tel: (+98411) 2871515; Fax: (+98411) 2871515
E-mail: *k.shams@ibto.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]