Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences No.140/ Dec-Jan 2025/143-158
DOI: 10.22034/30.5.110

Exosomes: Innovations and Challenges in Regenerative Medicine

Amir Hossein Kheirkhah[1], Fatemeh Kavakebian[2], Tahereh Zarei Taher[3], Negar Noorbakhsh[4], Shima Ababzadeh[5], Mahshid Saleh[6], Maria Kavianpour[7]

1. Ph.D. Candidate, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7285-8554
2. Ph.D. Candidate, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6510-9814
3. Ph.D. Candidate, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3428-0835
4. Department of Medical Biology, University of Quebec in Trois-Rivieres, Trois-Rivieres, Quebec, Canada. ORCID ID: 0000-0003-0412-9357
5. Associate Professor, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3481-9714
6. Postdoc Researcher, Wisconsin National Primate Research Center, University of Wisconsin Graduate School, Madison, Wisconsin, USA. ORCID ID: 0000-0002-8926-8999
7. Assistant Professor, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran. Email: Kavianpour.maria@gmail.com. Phone: 02531971150. ORCID ID: 0000-0002-8047-8754

ABSTRACT

Background and Aim: Exosomes are small vesicles that carry molecules such as miRNA, mRNA, and proteins. They are released by various types of cells and play a vital role in intercellular communication, material transfer, and the regulation of cell function.

Materials and Methods: Our research involved searching the PubMed and Scopus databases, collecting data from various articles, and comparing them to write this article.

Results: Exosomes secreted by regenerative medicine cells are responsible for the healing and regeneration properties. Using cells in cell therapy triggers the recipient's immune system and poses significant risks. A new approach in cell therapy, called cell-free therapy, involves using exosomes instead of cells, reducing the risk of rejection of transplanted cells and is a more cost-effective approach.

Conclusion: Exosomes can change gene expression and accelerate tissue regeneration. They are widely used in tissue engineering and cell therapy and have the potential to be a future horizon in regenerative medicine.

Keywords: Cell- Based Therapy, Exosome, MicroRNAs, Regenerative medicine.
Received: Feb 15, 2024 **Accepted:** May 26, 2025

How to cite the article: Amir Hossein Kheirkhah, Fatemeh Kavakebian, Tahereh Zarei Taher, Negar Noorbakhsh, Shima Ababzadeh, Mahshid Saleh, Maria Kavianpour. Exosomes: Innovations and Challenges in Regenerative Medicine. SJKU 2025;30(5):143-158. DOI: 10.22034/30.5.110

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره سی /آذر و دی ۱۴۰۴/۱۵۸-۱۴۳

DOI: 10.22034/30.5.110

اگزوزوم‌ها: نوآوری‌ها و چالش‌ها در پزشکی بازساختی

امیرحسین خیرخواه[۱]، فاطمه کواکبیان[۲]، طاهره زارعی طاهر[۳]، نگار نوربخش[۴]، شیما آب‌آب‌زاده[۵]، مهشید صالح[۶]، ماریا کاویانپور[۷]

۱. دانشجوی دکتری، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران. کد ارکید:۸۵۵۴-۷۲۸۵-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. دانشجوی دکتری، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران. کد ارکید: ۹۸۱۴-۶۵۱۰-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۳. دانشجوی دکتری، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران. کد ارکید:۰۸۳۵-۳۴۲۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۴. گروه زیست‌شناسی پزشکی، دانشگاه کبک در تروآ-ریویر، تروآ-ریویر، کبک، کانادا، کد ارکید: ۹۳۵۷-۰۴۱۲-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۵. دانشیار، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران. کد ارکید:۹۷۱۴-۳۴۸۱-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۶. محقق پسادکترا، مرکز ملی تحقیقات پستانداران ویسکانسین، دانشکده تحصیلات تکمیلی دانشگاه ویسکانسین، مدیسون، ویسکانسین، ایالات‌متحده آمریکا. کد ارکید: ۸۹۹۹-۸۹۲۶-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۷. استادیار، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران. پست الکترونیک:Kavianpour.maria@gmail.com، تلفن: ۰۲۵-۳۱۹۷۱۱۵۰،

چکیده

زمینه و هدف: اگزوزومها وزیکولهای کوچکی هستند که مولکولهایی مانند miRNA، mRNA و پروتئین‌ها را حمل می‌کنند. آن‌ها توسط انواع مختلفی از سلول‌ها آزاد می‌شوند و نقش حیاتی در ارتباطات بین سلولی، انتقال مواد و تنظیم عملکرد سلول ایفا می‌کنند.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر شامل جستجو در مراکز داده PubMed و Scopus، جمع‌آوری داده‌ها از مقالات مختلف و مقایسه آن‌ها برای نوشتن این مقاله بود.

یافته‌ها: اگزوزوم‌های ترشح‌شده توسط سلول‌ها در پزشکی احیا کننده مسئول خواص درمانی و بازسازی هستند. استفاده از سلول‌ها در سلول درمانی باعث تحریک سیستم ایمنی گیرنده و خطرات قابل‌توجهی می‌شود. یک پروژه جدید در سلول درمانی، به نام درمان بدون سلول، شامل استفاده از اگزوزوم به‌جای سلول، کاهش خطر رد سلول‌های پیوندی است و رویکرد مقرون به‌صرفه‌تری است.

نتیجه‌گیری: اگزوزوم‌ها می‌توانند بیان ژن را تغییر داده و بازسازی بافت را تسریع کنند. آن‌ها به‌طور گسترده در پزشکی بازساختی و سلول درمانی استفاده می‌شوند و این پتانسیل را دارند که افق آینده در پزشکی بازساختی باشند.

کلمات کلیدی: اگزوزوم، پزشکی بازساختی، سلول‌درمانی، MicroRNAs.

وصول مقاله:۱۴۰۲/۱۱/۲۶ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۴/۰۱/۳۱ پذیرش:۱۴۰۴/۰۳/۰۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

مقدمه

اگزوزوم‌ها در ابتدا به‌عنوان حاملی برای زباله‌های سلولی در نظر گرفته می‌شدند که انواع مولکول‌های غیرضروری را از سلول‌ها خارج می‌کنند؛ اما در دو دهه گذشته، اگزوزوم‌ها به‌عنوان عناصر مهم ارتباطات بین سلولی شناخته‌شده‌اند. ارتباطات بین سلولی به‌وسیله اگزوزوم‌ها برای اولین بار توسط دو دانشمند به‌نام‌های Pan و Johnston در سال ۱۹۸۳ تعریف شد. آن‌ها دریافتند که در طول بلوغ رتیکولوسیت‌های گوسفند به اریتروسیت‌ها، گیرنده‌های ترانسفرین در نانووزیکول‌هایی با منشأ اندوزومی محصور می‌شوند (۱). در طول این سال‌ها، دانشمندان برای این نانووزیکول‌ها که اندازه‌ای بین ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند، واژهٔ اگزوزوم را در نظر گرفتند (۲). در حال حاضر اگزوزوم‌ها زیرمجموعه‌ای از وزیکول‌های خارج سلولی (Extracellular Vesicles, EVs) معرفی می‌شوند که از سایر وزیکول‌های خارج سلولی مثل اجسام آپوپتوزی و میکرووزیکول‌ها مجزا هستند. اگزوزوم‌ها معمولاً حمل‌کننده انواع مختلفی از مولکول‌ها شامل miRNA، mRNA و پروتئین‌های مختلف هستند که نقش اساسی در ارتباطات سلولی، انعقاد، انتقال مواد مختلف، القاء تمایز و القاء مهاجرت دارند و حتی در سلول‌های توموری برای پیشرفت تومور مؤثرند. محموله‌های اگزوزوم‌ها از طریق پینوسیتوز، اندوسیتوز یا ترکیب مستقیم با غشای پلاسمایی به درون سلول وارد می‌شوند (۳).

اگزوزوم‌ها به دلیل داشتن ویژگی‌هایی مثل پایداری در مایعات بدن (مایع سینوویال و خون)، امکان هدف‌گیری یک سلول یا بافت و انتقال آسان از میان موانع بیولوژیکی، به‌عنوان منظومه‌ای برای تحویل و انتقال مولکول‌های مختلف دارویی یا به‌عنوان بیومارکر برای تشخیص زودهنگام بیماری‌های مختلف مثل انواع سرطان استفاده می‌شوند. اگزوزوم‌ها بسته به نوع سلولی که از آن آزاد می‌شوند، اثرات متفاوتی بر سلول‌های هدف‌دارند. ازجملهٔ این اثرات ارائهٔ آنتی‌ژن، تنظیم پاسخ ایمنی، القاء مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول و تنظیم ترشحات سلولی است. تأثیرگذاری اگزوزوم‌ها ازطریق فرایندهای مختلف در بهبود و بازسازی بافت‌ها شناخته‌شده است و انواع سلول‌ها اعم از سلول‌های بنیادی و تمایزیافته آن‌ها را آزاد می‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells, MSC) بافت‌های مختلف بدن (مغز استخوان، بافت چربی و سلول‌های بنیادی خون‌ساز)، سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی و سلول‌های سیستم ایمنی (دندریتیک‌سل‌ها و سلول‌های B و T) که در حوزه پزشکی بازساختی و سلول‌درمانی بسیار حائز اهمیت‌اند، اگزوزوم‌های مختلفی ترشح می‌کنند (۴).

به‌طورکلی مزایای استفاده از اگزوزوم‌ها در پزشکی بازساختی شامل موارد زیر است: ۱. خطرات مرتبط با درمان به‌وسیله اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های مختلف در مقایسه با سایر روش‌های سلول‌درمانی که در آن‌ها از خود سلول استفاده می‌شود، نسبتاً ناچیز است و بر این اساس، شاخه‌ای در حوزه سلول‌درمانی به‌نام درمان عاری از سلول به‌وجود آمده است که خطرات رد سلول‌های پیوند شده براثر واکنش سیستم ایمنی میزبان را کاهش می‌دهد (۵). ۲. به علت امکان ارتباط مستقیم اگزوزوم‌ها با سلول‌های هدف و توانایی هدف‌گیری، از آن‌ها به‌عنوان روشی ترجیحی نسبت به سایر روش‌ها استفاده می‌شود که سمیت کمتر و پاک‌سازی سریع‌تری در بدن دارند (۶). ۳. مطالعات پیش‌بالینی در داخل بدن نشان داده است که هدف‌گیری اگزوزوم‌ها به سلول‌های خاص می‌تواند غلظت مولکول‌های حمل‌شده را کاهش داده و همچنین موجب صرفه‌جویی در مواد و هزینه‌ها شود (۷). ما در این مقاله به بیوژنز اگزوزوم، مقایسهٔ استفادهٔ درمانی از اگزوزوم‌ها و سلول‌درمانی و کاربرد آن‌ها در مطالعات بالینی، دارورسانی با استفاده از اگزوزوم‌ها و همچنین چالش‌های موجود در این روش درمانی نوین می‌پردازیم. لازم به ذکر است باید به این نکته اشاره نمود که در این مطالعه، تلاش شده‌است منابع و مقالاتی را که پیش‌تر کمتر موردتوجه قرارگرفته‌اند و یا جدیدترین مطالعات در زمینه رویکردهای نوین استفاده از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

اگزوزوم‌ها و دستاوردهای آن‌ها موردبررسی قرار گیرد که می‌تواند به درک عمیق‌تری از مسائل و چالش‌های موجود در این زمینه کمک کند.

ساختار و بیوژنز اگزوزوم

سلول‌ها انواع مختلفی از EVs را ترشح می‌کنند که بر اساس اندازه، محتویات و مکانیسم‌های تشکیل آن‌ها متمایز می‌شوند. اجسام آپوپتوزی (۸۰۰ تا ۵۰۰۰ نانومتر) و میکرووزیکول‌ها (۲۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر) مستقیماً از غشای پلاسمایی جوانه می‌زنند، درحالی‌که اگزوزوم‌ها (۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر) از حباب‌های اندوسیتوز جوانه می‌زنند. به‌طورکلی، اگزوزوم‌ها از اندوزوم‌های تولیدشده ازطریق اندوسیتوز غشای سیتوپلاسمی مشتق می‌شوند؛ به این صورت که در طول اندوسیتوز، وارونگی غشای پلاسمایی به تشکیل اندوزوم‌های اولیه منجر می‌شود؛ سپس این فرایند با بلوغ اندوزومی اولیه ادامه می‌یابد تا اندوزوم‌های دیررس یا اجسام چندوزیکولی ایجاد شوند که در آن‌ها غشای اندوزوم به سمت داخل مقعر است و وزیکول‌های داخل مجرایی در حفره‌های اندامک وجود دارند (۸). تورفتگی غشای پلاسمایی سلول ساختار جام‌مانندی را تشکیل می‌دهد که پروتئین‌های سطح سلول و پروتئین‌های محلول مرتبط با محیط خارج سلولی را در خود محصور می‌کند. این پدیده به شکل‌گیری de novo دسته‌بندی اولیه اندوزوم‌ها منجر می‌شود. اجزای غشای اگزوزوم‌ها شامل قایق‌های لیپیدی است که خود حاوی اسفنگومیلین، کلسترول، سرامید و فسفاتیدیل سرین هستند و همچنین بیش از ۴هزار پروتئین اگزوزومی تابه‌حال شناسایی‌شده است (۹). پروتئین‌های معمول در تمامی اگزوزوم‌ها شامل پروتئین‌های انتقال‌دهنده مانند آنکسین، Rab GTPase، پروتئین‌های مربوط به بیوژنز اگزوزوم‌ها مانند Alix و TSG101، اکتین، میوزین و کوفیلین هستند. علاوه بر این، تتراسپانین‌هایی مانند CD9، CD63، CD81، CD82 و CD151 نیز در این وزیکول‌ها وجود دارند. MHCهای کلاس I و II نیز به‌عنوان مولکول‌های شناسایی در سطح اگزوزوم‌ها مشاهده می‌شوند (۱۰). گاهی روی غشای اگزوزوم‌ها گلیکوپروتئین‌های مربوط به هدف‌گیری به لیزوزوم‌ها به‌نام Lamp۱ یا Lamp۲ و همچنین اینتگرین‌ها و پروتئین‌های شوک حرارتی مثل HSP۹۰ و HSP۷۰ وجود دارد (۱۱). معمولاً اینتگرین‌ها و تتراسپانین‌ها نقش چسبندگی و هدف‌گیری را ایفا می‌کنند و به‌این‌ترتیب، اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌طور مؤثری به سلول‌های هدف متصل شده و محتویات خود را به آن‌ها منتقل کنند. این ویژگی‌ها، اگزوزوم‌ها را به‌عنوان ابزارهای مهم در ارتباطات بین سلولی و فرآیندهای بیولوژیکی مختلف، ازجمله تنظیم پاسخ‌های ایمنی و انتقال سیگنال‌های سلولی، معرفی می‌کند.

مزایای استفاده از اگزوزوم نسبت به سلول

استفاده از سلول در درمان مزایای مختلفی دارد؛ همچون: قابلیت پیوند طولانی‌مدت در بافت هدف، توانایی تمایز به انواع بافت‌های موردنظر، روش جداسازی آسان، توانایی تولید در مقیاس بالا و همچنین برای بعضی از سلول‌ها تصویب توسط سازمان غذا و داروی آمریکا و وجود دستورالعمل مشخص؛ اما این نوع درمان محدودیت‌هایی نیز به دنبال دارد که شامل عوارض تومورزایی، سمیت، ایمنی‌زایی و شرایط نگهداری و نگرانی‌های اخلاقی است (۱۲)؛ به‌همین دلیل، اگزوزوم‌درمانی به‌عنوان روش درمانی نوین در پزشکی بازساختی مطرح‌شده است که به‌دلیل اندازهٔ کوچک اگزوزوم (در حد نانومتر)، خطر کمتر در القا پاسخ ایمنی، تومورزایی، پایداری آن برای نگهداری، قابلیت فیلتراسیون برای استریل کردن محصولات اگزوزومی، روش‌های مختلف برای تزریق و امکان بارگذاری دارو برای درمان هدفمند کارایی خواهد داشت. از طرف دیگر، اگزوزوم‌ها توانایی خودنوزایی ندارند و این موضوع نگرانی ایجاد تومور در بدن فرد زنده را برطرف می‌کند. محصولات اگزوزومی قابلیت لیوفیلیزه‌شدن دارند؛ برای مثال می‌توان از اگزوزوم‌های لیوفیلیزهٔ مشتق از سلول‌های بنیادی ریه با روش

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

استنشاق برای بیماری‌های ریوی استفاده کرد (۱۳). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی ریه با دومین نوترکیب متصل به گیرندهٔ SARS-CoV-2 به‌عنوان واکسن استنشاقی COVID-19 بررسی و مطالعه شده‌اند؛ علاوه بر این، از اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های استرومایی مزانشیمی می‌توان در درمان سندرم طوفان سیتوکینی استفاده کرد که در بیماری COVID-19 شاهد آن هستیم (۱۴). در مقایسه با روش‌های سلول درمانی یا دارودرمانی، با توجه به عمده مزایای ذکرشده، اگزوزوم‌ها در درمان‌های نوین، با پتانسیل بیشتری وارد عمل شده و با توجه به هزینه‌های تولید و مقیاس‌پذیری در مقایسه با روش‌های مبنی بر سلول‌درمانی یا دارودرمانی، اثرات درمانی متعدد را نشان‌داده‌اند. اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های خارج سلولی در مقیاس نانو که توسط سلول‌ها ترشح می‌شوند، به‌دلیل فرآیندهای تولید زیستی ساده، جایگزین بالقوه مقرون‌به‌صرفه برای سلول‌درمانی هستند. برخلاف سلول درمانی‌ها که نیازمند کشت، گسترش و نگهداری انجماد سلول‌های زنده هستند که اغلب برای بیماران خاص شخصی‌سازی می‌شوند، اگزوزوم‌ها را می‌توان به‌صورت انبوه از خطوط سلولی جاودانه یا منظومه‌های مهندسی زیستی تولید کرد. با توجه به اینکه روش‌های جداسازی فعلی برای اگزوزوم ها (مانند اولتراسانتریفیوژ) هزینه‌بر هستند، پیشرفت‌ها در کروماتوگرافی میل ترکیبی و پلت‌فرم‌های میکروچیپ‌ها، هزینه‌های جداسازی را کاهش می‌دهند. جهت‌گیری طبیعی اگزوزوم‌ها برای بافت‌های خاص و توانایی عبور از موانع بیولوژیکی (به‌عنوان‌مثال، سدخونی‌مغزی) پتانسیل درمانی را افزایش می‌دهد که این امر به‌طور بالقوه دوزهای موردنیاز دارو را کاهش می‌دهد و اثرات خارج از هدف را در مقایسه با درمان‌های دارویی سیستمیک تقلیل می‌دهد. این تحویل هدفمند ممکن است با به حداقل رساندن عوارض جانبی و بهبود انطباق بیمار، هزینه‌های بلندمدت را کاهش دهد. درمان‌های سلولی، اغلب خطرات سندرم آزادسازی سیتوکین یا بیماری ردپیوند در مقابل میزبان را به همراه دارند و هزینه‌های مدیریت بالینی را افزایش می‌دهند. دارودرمانی یا سلول‌درمانی، به‌دلیل فرآیندهای تولید تحت نظر سازمان غذا و دارو و نظارت بر شرایط ایمنی‌زیستی بیمار، همچنین هزینه‌های بالا در هر درمان با چالش‌هایی مواجه است. اگزوزوم‌ها، به‌عنوان یک روش در حال ظهور، پتانسیل آن‌ها برای استفاده آلوژنیک و قابلیت استفاده برای دامنه زیادی از افراد می‌تواند هزینه‌های هر دوز را کاهش دهد. اگزوزوم‌ها ممکن است جایگاهی در پزشکی هدفمند ایجاد کنند (به‌عنوان‌مثال، درمان هدفمند سرطان) که در آن مزیت‌های منحصربه‌فرد آن‌ها، پذیرش بالینی گسترده‌تر را نشان داده است. درنتیجه استفاده از اگزوزوم‌ها به‌عنوان یک درمان نوین در پزشکی می‌تواند مزایای اقتصادی و علمی بسیاری داشته باشد که در سال‌های اخیر توجه زیادی را جلب کرده‌اند و در مقایسه با روش‌های سنتی مانند سلول‌درمانی و دارودرمانی، ویژگی‌های خاصی ازنظر هزینه و کارایی دارند. یکی از اصلی‌ترین جنبه‌های اقتصادی اگزوزوم‌ها، هزینه تولید آن‌ها است. فرآیند تولید اگزوزوم‌ها نسبت به سلول‌درمانی که شامل کشت و تکثیر سلول‌ها، پیوند آن‌ها و انجام فرآیندهای پیچیده پزشکی است، معمولاً ارزان‌تر است. اگزوزوم‌ها می‌توانند از منابع مختلفی استخراج شوند، مانند سلول‌های بنیادی یا حتی از سلول‌های خود بیمار که این امر تولید آن‌ها را مقرون به‌صرفه‌تر می‌کند. درحالی‌که تولید سلول‌های زنده برای درمان نیازمند تجهیزات پیشرفته و فرآیندهای پیچیده است، تولید اگزوزوم‌ها می‌تواند در مقیاس بزرگ‌تر و با هزینه‌های کمتری انجام شود. در مقایسه با سلول‌درمانی که معمولاً نیازمند تزریق‌های طولانی‌مدت و گاهی درمان‌های تکمیلی است، اگزوزوم‌ها می‌توانند در دفعات کمتری از درمان، مؤثر واقع شوند. این ویژگی ممکن است علاوه بر کاهش هزینه‌های درمانی، سبب بهبود رضایت بیمار نیز گردد، زیرا بیمار به تعداد کمتری از جلسات درمانی نیاز دارد. علاوه بر این، استفاده از اگزوزوم‌ها ممکن است مدت‌زمان درمان را کوتاه‌تر کند. این در حالی است که در روش‌های

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

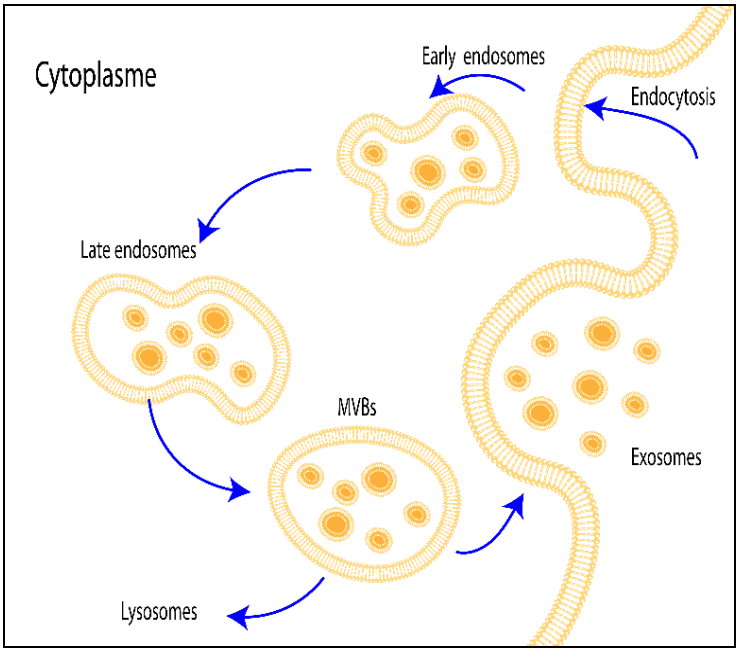
سلول‌درمانی، پیوند سلول‌های زنده و فرآیندهای مربوط به آن ممکن است شامل پیچیدگی‌ها و خطرات بیشتری باشد که می‌تواند هزینه‌های درمان را افزایش دهد. ازلحاظ کارایی، اگزوزوم‌ها می‌توانند نسبت به روش‌های سلول‌درمانی و دارودرمانی، مزایای خاصی ارائه دهند. داروها معمولاً اثرات جانبی و عوارض متعددی دارند که ممکن است نیاز به درمان‌های پشتیبان و هزینه‌های اضافی داشته باشند. در مقابل، اگزوزوم‌ها به‌طور طبیعی حاوی مولکول‌های بیولوژیکی هستند که می‌توانند به تنظیم فرآیندهای سلولی کمک کنند و به‌طور مؤثری در درمان بیماری‌های خاص نقش ایفا کنند. به‌عنوان‌مثال، اگزوزوم‌ها می‌توانند در درمان بیماری‌های خودایمنی، سرطانی و التهابی مؤثر باشند (۱۵). با توجه به اینکه اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌طور مؤثری در بیماری‌های خاص و پیچیده مانند سرطان، بیماری‌های عصبی و بیماری‌های خودایمنی کاربرد داشته باشند، در آینده ممکن است جایگزین‌های مناسب‌تری برای روش‌های سلول‌درمانی و دارودرمانی به‌شمار آیند. درنهایت، استفاده از اگزوزوم‌ها به‌عنوان درمان می‌تواند از نظر اقتصادی در مقایسه با روش‌های سلول‌درمانی و دارودرمانی، مزایای قابل‌توجهی داشته باشد. در حال حاضر، اگزوزوم‌ها در مراحل تحقیقاتی و بالینی هستند و باید تحقیقاتی بیشتر برای بهبود فرآیندهای تولید و ارزیابی دقیق‌تر هزینه‌ها و کارایی آن‌ها انجام شود. بااین‌حال، اگزوزوم‌ها نشان دادند که می‌توانند پتانسیل تبدیل‌شدن به یکی از روش‌های درمانی مؤثر در آینده را دارا باشند.

دارورسانی با استفاده از اگزوزوم‌ها

اگرچه استفاده از اگزوزوم‌ها به‌عنوان ابزار درمان بیماری‌ها گزارش‌شده است، خواص و عملکردهای زیستی جالب‌توجه اگزوزوم‌ها به مطالعات بیشتر در زمینه‌های علمی و بالینی منجر شده است؛ برای مثال، ویژگی‌های ذاتی اگزوزوم‌ها ازجمله ایمنی‌زایی کم، پایداری و توانایی عبور از موانع زیستی باعث شده است که از آن‌ها به‌عنوان وسیله‌ای درمانی برای تحویل محمولهٔ هدف استفاده شود (۱۶). اگزوزوم‌ها در مقایسه با لیپوزوم‌های مصنوعی که ساختار دولایه‌ای لیپیدی مشابهی دارند، منشأ زیستی داشته و به‌همین دلیل قابلیت بارگذاری بیشتری برای مولکول‌های زیستی در ورود به سلول‌های گیرنده دارند و در ارائه عوامل درمانی پس از تزریق کارآمدتر هستند (۱۷). ازجمله عوامل دارویی که اگزوزوم‌ها می‌توانند حمل کنند، مولکول‌های کوچک درمانی مانند پاکلیتاکسل، کورکومین و دوکسوروبیسین هستند (۱۸). در مطالعه‌ای، Sun و همکاران کورکومین را در اگزوزوم بارگذاری کردند و نشان دادند که کورکومین کپسوله‌شده با اگزوزوم توانست التهاب را کاهش داده و درنتیجه بقای بیشتر موش‌های مبتلابه شوک سپتیک ناشی از لیپوپلی‌ساکارید را افزایش دهد (۱۹). در مطالعهٔ Kim و همکاران نیز اگزوزوم‌های مشتق از ماکروفاژها که حامل داروی پاکلیتاکسل بودند، ۵۰برابر سمیت سلولی بیشتری برای سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو نشان دادند و اثر ضدنئوپلاستیک قوی‌تری را در موش‌های دارای متاستاز ریوی (در مقایسه با گروه کنترل) ایجاد کردند (۲۰) (شکل ۲).

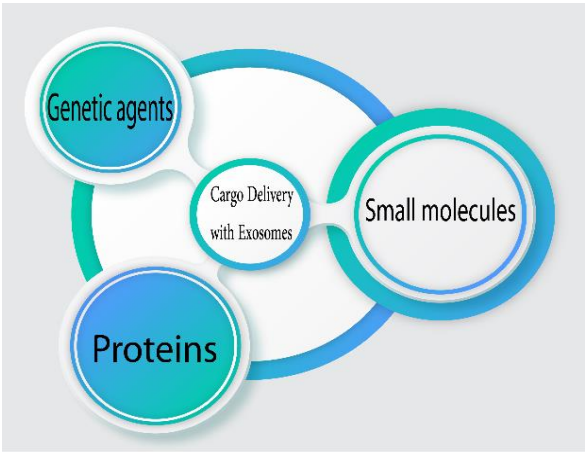
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]



شکل ۱. مکانیسم ایجاد و ترشح اگزوزوم. محموله‌ها ازطریق اندوسیتوز به‌صورت اندوزوم‌های اولیه دسته‌بندی می‌شوند. اندوزوم‌های اولیه به مسیر بلوغ اندوزومی متعهد هستند که به ایجاد اندوزوم‌های دیررس یا اجسام چندوزیکولی منجر می‌شود. درنهایت، اجسام چندوزیکولی با غشای پلاسمایی ترکیب می‌شوند تا اگزوزوم‌ها را آزاد کنند.

مطالعات مختلفی تحویل مولکول‌های زیستی بزرگ مانند پروتئین‌ها (آنزیم‌ها، آنتی‌ژن‌ها و پروتئین‌های اسکلت سلولی) را باواسطهٔ اگزوزوم‌ها بررسی کرده‌اند. برای درمان اختلالات التهابی و عصبی، Haney و همکاران از اگزوزوم‌های حاوی کاتالاز استفاده کردند که پس از تزریق داخل بینی به مغز موش مبتلابه بیماری پارکینسون واردشده و توسط سلول‌های عصبی جذب شدند (۲۱). Cho و همکاران پروتئین تنظیم‌کنندهٔ سیگنال پروتئین غشایی آلفا (Signal Regulatory Protein alpha, SIRPα) را برای درمان ضدتوموری در اگزوزوم‌ها بارگذاری کردند. در این مطالعه، فاگوسیتوز سلول‌های تومور و مهار رشد تومور افزایش یافت (۲۲) (شکل ۲).



شکل ۲. منظومه‌های تحویل پیشرفته با واسطهٔ اگزوزوم شامل مولکول‌های کوچک، پروتئین‌ها و مواد ژنتیکی برای کاربردهای مختلف درمانی.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

از طرف دیگر، اگزوزوم‌ها به این دلیل که قادر به محافظت از اسیدهای نوکلئیک و جلوگیری از تخریب آن‌ها هستند، حامل‌های ایده‌آلی برای اسیدهای نوکلئیک (مانند siRNAها و miRNAها) در کاربردهای ژن‌درمانی محسوب می‌شوند. Momen-Heravi و همکاران از اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول B برای تحویل مهارکنندهٔ miRNA-155 به‌منظور کاهش تولید عامل نکروز تومور آلفا تحریک‌شده با لیپوپلی‌ساکارید در ماکروفاژها استفاده کردند (۲۳). در مطالعه دیگری،Shabbir و همکاران دریافتند که اگزوزوم‌های مشتق‌شده از MSCها از اهداکنندگان نرمال و همچنین بیماران دارای زخم مزمن، به افزایش تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها برای بهبود زخم منجر می‌شود. این اگزوزوم‌ها مسیرهای مهم سیگنالینگ بهبود زخم مانند Akt، ERK و STAT3 را فعال کردند. آن‌ها همچنین بیان فاکتورهای رشد مختلف (عامل رشد هپاتوسیتی، عامل رشد شبه انسولینی، عامل رشد عصبی، عامل مشتق از سلول استرومال) را القا کردند (۲۴). علاوه‌بر این، اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی جنینی (۳) می‌توانند در رگ‌زایی، بقای کاردیومیوسیت‌ها و کاهش فیبروز نقش داشته باشند که عملکرد قلب پس از انفارکتوس میوکارد را بهبود می‌بخشد. اگزوزوم‌های مشتق‌شده از (Embryonic Stem Cells, ESC حاوی miRNA-290-295 برای ارتقا بقا و تکثیر در قلب هستند (۲۵)؛ علاوه‌بر این، مشاهده شده‌است که تحویل با واسطهٔ اگزوزوم siRNA یا miRNA در مقایسه با روش‌های ترانسفکشن مرسوم کارآمدتر است و سمیت سلولی کمتری دارد (شکل ۲).

فناوری CRISPR/Cas9 به‌عنوان یک ابزار ویرایش ژنوم، توانسته‌است انقلابی در علم ژنتیک ایجاد کند. یکی از چالش‌های اصلی در استفاده از این فناوری، تحویل مؤثر اجزای آن به سلول‌های هدف است. اگزوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌های طبیعی، پتانسیل بالایی برای این منظور دارند. دو استراتژی اصلی بارگذاری بررسی شده‌است: بارگذاری غیرسلولی و بارگذاری سلولی. بارگذاری غیرسلولی به‌طور مستقیم بار را به EVهای جداسازی‌شده وارد می‌کند، درحالی‌که بارگذاری سلولی شامل تولید EVهایی است که حاوی بار CRISPR/Cas9 از سلول‌های اهداکننده هستند. بارگذاری سلولی می‌تواند از طریق بسته‌بندی غیرفعال با استفاده از بیان بیش‌ازحد CRISPR/Cas9 یا بسته‌بندی فعال از طریق دیمریزه شدن پروتئین-پروتئین یا پروتئین-RNA انجام شود. این روش‌های بارگذاری در دستیابی به ویرایش ژن هم در آزمایشگاه و هم در بدن زنده نویدبخش بوده‌اند(۲۶). برای مثال، Kim و همکاران اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور را با CRISPR/Cas9 در مقابل پلی (ADP-ریبوز) پلیمراز-۱ (PAPR-1) بارگذاری کردند تا از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری کنند. نتایج نشان داد که اگزوزوم‌ها به‌عنوان حامل، تحویل کارآمدی از پلاسمیدهای CRISPR/Cas9 را با هدف‌گیری سلول‌های سرطانی ارائه می‌دهند و اگزوزوم‌های بارگذاری شده اثر ضدتوموری پیشرفته را داخل بدن تسهیل میکنند (۲۷). Luo و همکاران گزارش دادند که CRISPR-dCas9-VP64 با واسطهٔ اگزوزوم ازطریق فعال کردن بیان NHF42 در سلول‌های ستاره‌ای کبد، فیبروز کبدی را کاهش می‌دهد (۲۸). بااین‌حال، نیاز به بهبود و استانداردسازی این روش‌ها وجود دارد، ازجمله تصفیه EVها، افزایش کارایی بارگذاری و آزادسازی و بهبود هدف‌گذاری خاص بافت یا سلول، برای کاربرد مؤثر در درمان ژنی. بااین‌وجود، پتانسیل EVها در درمان ژنی، همراه با ظرفیت آن‌ها برای عبور از موانع بیولوژیکی و فرار از فاگوسیتوز، آن‌ها را به‌عنوان یک کاندیدای امیدوارکننده برای تحویل CRISPR/Cas9 معرفی می‌کند.

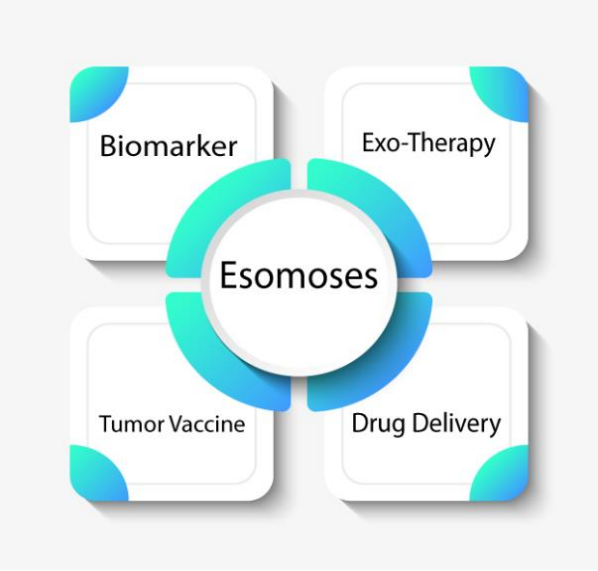
کاربرد اگزوزوم‌ها در پزشکی بازساختی

ترمیم بافت هدف اصلی در حوزهٔ پزشکی بازساختی است که از سلول‌های بنیادی برای رسیدن به آن استفاده می‌شود؛ اما همچنین موانعی مثل کاهش قابلیت حیات سلولی و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

ظرفیت بازسازی پس از پیوند، رد ایمنی و نگرانی‌های اخلاقی بر سر راه آن وجود دارد. اگزوزوم‌ها دارای ویژگی‌هایی مانند اثرات پاراکراین در مسیرهای پیام‌رسانی و دخالت در واکنش‌های ایمونولوژیک، رگ‌زایی، بهبود بافت و سایر فرایندهای بیولوژیکی هستند. به‌طورکلی در مطالعات بالینی استفاده‌های متعددی از اگزوزوم‌ها صورت گرفته است (۲۹). می‌توان از اگزوزوم‌ها به‌عنوان بیومارکر برای تشخیص زودهنگام بیماری‌ها استفاده کرد و همین مکانیسم می‌تواند در ایجاد واکسن‌های ضدتومور با استفاده از اگزوزوم‌های جداشده از سلول‌های توموری نقش داشته باشد. همچنین به‌دلیل اینکه اگزوزوم‌ها حاوی RNA و پروتئین سلول والد خود هستند، قادرند بدون نگرانی‌هایی که در ارتباط با سلول‌درمانی وجود دارد، اثرات آن سلول را تقلید کنند یا حامل دارویی درون خود را به سلول‌های هدف تحویل دهند (۳۰) (شکل ۳)؛ برای مثال، مطالعات بالینی روی حیوانات آزمایشگاهی تأثیر درمانی MSCها را در بهبود آسیب‌های غضروف نشان داده‌اند که علت اصلی این اثرات درمانی ترشح اگزوزوم‌های مختلف توسط این سلول‌هاست. مشخص‌شده است که تزریق داخل مفصلی اگزوزوم‌های مشتق از MSCها توانسته است نواقص پوکی استخوان را در موش‌های صحرایی مدل، بهبود ببخشد (۳۱). استفاده از اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی بافت چربی نیز اثرات بهبوددهندهٔ زیادی در درمان بیماری‌های دهان و دندان داشته و افق روشنی را برای درمان‌های دندان بدون نیاز به جراحی به‌روی محققان گشوده است. اگزوزوم‌ها را همچنین می‌توان از MSCهای بافت‌های دندانی جدا کرد. از جملهٔ این سلول‌ها سلول‌های بنیادی پالپ دندانی (Dental Pulp Stem Cells, DPSCs) هستند که از نوع سلول‌های چند توان بوده و قادرند مستقیماً در بازسازی پالپ دندان، استخوان، عضله، عصب، عروق و حتی کبد نقش داشته باشند (۳۲). تمایز ادنتوبلاستیک یک فرآیند تنظیم‌شده با چند ژن است که شامل فاکتورهای رشد و پروتئین‌های ماتریکس عاج و غیره است. در طول تمایز ادنتوژنیک و تشکیل عاج سوم، اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک تمایز سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک را به ادنتوبلاست القا می‌کند (۳۴).



شکل ۳. کاربردهای مختلف اگزوزوم‌ها در مطالعات بالینی

دربارهٔ نقش سلول‌ها و اگزوزوم‌های آن‌ها در تعدیل سیستم ایمنی نیز مطالعات نشان داده‌اند که توانایی اگزوزوم‌ها در تعدیل سیستم ایمنی و افزایش یا مهار التهاب، آن‌ها را به‌عنوان انتخابی جالب‌توجه برای روش درمانی معرفی کرده

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

است. اگزوزوم‌ها قابلیت انتقال آنتی‌ژن‌های متفاوت، بارگذاری روی کمپلکس‌های MHC کلاس I و II و تحریک پاسخ ایمنی ازطریق ارائه اپی‌توپ به‌وسیله آنتی‌ژن‌های ارائه‌شده سلول را دارند (۳۳). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های T تنظیم‌کننده (Regulatory T Cells, Treg)، نقش تعدیل‌کننده و گاهی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را ایفا می‌کنند. سلول‌های +TCD4، CD25+ و Foxp3+ توانایی فعال‌سازی گیرنده‌های موجود روی سلول‌های T (T-cell Receptor, TCR) را دارند (۳۴). اگزوزوم‌های تولیدشده به‌وسیله این نوع سلول‌های T ازنظر کمّی از سایر سلول‌های T بیشتر است. اگزوزوم‌های حاصل از Treg می‌توانند آزادسازی سیتوکین‌های التهابی از قبیل اینترلوکین II و اینترفرون گاما γ را کاهش دهند. مشخص‌شده که محتوای اگزوزوم‌هایی که بین سلول‌های Treg و سلول‌های T افکتور (Effector T Cells, Teffs) جابه‌جا می‌شوند، شامل miRNAهایی نظیر Let-7d، Let-7b و miR155 است که نشان‌دهنده عملکرد تعدیل‌کننده و مهارکننده این اگزوزوم‌ها است (۳۴). مطالعات بالینی نشان‌دهنده پتانسیل اگزوزوم‌ها هستند، به‌عنوان‌مثال، در یک مطالعه بالینی بر روی بیماران مبتلابه سرطان سینه، اگزوزوم‌های استخراج‌شده از سلول‌های سرطانی به‌عنوان حامل‌های داروهای شیمی‌درمانی مورداستفاده قرار گرفتند و نتایج نشان دادند که این اگزوزوم‌ها تأثیر بیشتری بر روی سلول‌های سرطانی دارند و عوارض جانبی کمتری ایجاد می‌کنند. در زمینه بیماری‌های قلبی، مطالعه‌ای نشان داد که اگزوزوم‌های استخراج‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به ترمیم بافت قلبی در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی کمک کنند. همچنین، در بیماران مبتلابه لوپوس، اگزوزوم‌ها به‌عنوان درمانی برای تنظیم پاسخ ایمنی استفاده شدند و نتایج کاهش التهاب و بهبود علائم بیماری را نشان دادند. درنهایت، در مطالعه‌ای بر روی بیماران دیابتی نوع ۲، اگزوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌هایی برای انتقال مولکول‌های درمانی به کار رفتند و به بهبود کنترل قند خون کمک کردند. این مطالعات نشان‌دهنده پتانسیل بالای اگزوزوم‌ها در درمان بیماری‌های مختلف و بهبود وضعیت سلامت بیماران هستند (۳۵). در جدول ۱ مطالعات کار آزمایی بالینی جمع‌آوری شده‌است که در آن‌ها از اگزوزوم‌ها به‌عنوان عامل درمانی و ترمیم بافت استفاده شده‌است.

جدول ۱. مطالعات بالینی اگزوزوم‌ها با هدف درمان بافت‌های مختلف بدن

سلول ترشح‌کنندهٔ اگزوزوم	فاز مطالعه	بیماری	کد مطالعه
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک	سالم	NCT04313647
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک اولیه	بیماران COVID-19	NCT05787288
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک	بیماران COVID-19	NCT04276987
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	بیماران COVID-19	NCT04491240
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	بیماران COVID-19	NCT04798716
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز دو و سه	بیماران COVID-19	NCT05216562
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک	پسوریازیس	NCT05523011
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	بیماری خشکی چشم	NCT05738629
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	فیستول	NCT05402748
سلول‌های بنیادی القایی پرتوان	فاز یک اولیه	درماتیت آتوپیک	NCT05969717
سلول‌های بنیادی القایی پرتوان	فاز یک اولیه	صرع	NCT05886205
سلول‌های دندریتیک	فاز دو	سرطان ریهٔ سلول غیرکوچک	NCT01159288
بافت چربی	-	ترمیم زخم	NCT05475418

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

سلول‌های استرومایی مزانشیمی	-	ریزش مو	NCT05658094
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز دو و سه	رتینیت پیگمانتوزا	NCT05413148
سلول‌های B توموری حاوی PDL-1	-	لنفوم‌های سلول B غیرهوچکین	NCT03985696
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	خشکی چشم در بیماران مبتلابه cGVHD	NCT04213248
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز دو	آسیب دژنراتیو مینیسک	NCT05261360
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	-	سندرم اختلال عملکرد ارگان‌های متعدد	NCT04356300
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز دو و سه	جوان‌سازی پوست	NCT05813379
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز دو	سیروز کبدی	NCT05871463
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	-	نوزادان با وزن کم هنگام تولد	NCT05490173
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک اولیه	سرفهٔ مزمن پس از COVID-19	NCT05808400
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	انفارکتوس میوکارد	NCT05669144
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک	سندرم دیسترس تنفسی مرتبط با COVID-19	NCT05387278
سلول‌های بنیادی القایی پرتوان	فاز یک	سکتهٔ مغزی ایسکمیک حاد	NCT06138210
سلول‌های استرومایی مزانشیمی حاوی KRAS G12D siRNA	فاز یک	سرطان پانکراس متاستاتیک	NCT03608631
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	اپیدرمولیز بولوزا	NCT04173650
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز سه	سندرم دیسترس تنفسی	NCT05354141
سلول‌های استرومایی مزانشیمی	فاز یک و دو	پیوند استخوان	NCT04998058

استفاده از اگزوزوم‌های گیاهی در درمان

اگزوزوم‌های مشتق از گیاه (Plant-derived exosomes, PLDEs) وزیکول‌های خارج سلولی کوچکی هستند که پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و لیپیدها را در خود محصور می‌کنند و معمولاً در ارتباطات بین سلولی و انتقال مولکولی در گیاهان نقش دارند. PLDEs به‌دلیل فراوانی و دسترسی آسان به‌طور گسترده در درمان بیماری‌ها استفاده می‌شوند. نقش‌های متنوع PLDEs که شامل حمل‌ونقل داروها، عمل به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص بیماری‌ها و نقش آن‌ها در درمان‌های مختلف است، نشان می‌دهد که نیاز به درک کامل همه مکانیسم‌های دخیل به‌منظور فراهم کردن شرایط بهینه برای استفاده درمانی آن‌ها وجود دارد. این بررسی بیوژنز، اجزا و عملکردهای PLDEs را خلاصه می‌کند و بر استفاده از آن‌ها به‌عنوان عوامل درمانی در درمان بیماری‌های التهابی تمرکز می‌کند (۱۵). همچنین ایده‌های جدیدی را برای رویکردهای جدید بررسی می‌کند که در آن PLDEs می‌تواند به‌طور بالقوه به بیماران مبتلابه بیماری‌های التهابی در آینده کمک کند. استفاده از PLDEs برای درمان بیماری‌های التهابی توجه بسیاری را به خود جلب کرده است؛ بنابراین، در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری اثرات درمانی و مکانیسم اگزوزوم‌ها از منابع مختلف گیاهی را بر شرایط مختلف مرتبط با التهاب گزارش کرده‌اند (۳۶, ۱۵). کارآزمایی‌های بالینی زیادی با استفاده از PLDEs در درمان‌های سرطان وجود دارد، اما استفاده از آن‌ها به‌عنوان عوامل ضدالتهابی هنوز در مراحل ابتدایی است. استفاده از PLDEs پتانسیل بالایی در پزشکی دارد. همچنین با توجه به مطالعات اشاره شده‌است که در سال‌های اخیر، اگزوزوم‌های گیاهان توانایی بارگیری دارو برای هدف قرار دادن روده را دارند و پتانسیل زیادی برای درمان بیماری‌های روده دارند. این سیستم انتقال هدف اگزوزوم

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

مشتق شده از گیاه می‌تواند داروهای شیمیایی یا اسید نوکلئیک را بارگیری کند و آن‌ها را به‌طور پایدار و کارآمد به محل‌های التهابی روده برساند. اگزوزوم‌های گیاهی به‌طور طبیعی با لیپیدهای زیست فعال، پروتئین‌ها، اسیدهای ریبونوکلئیک‌اسید و سایر مولکول‌های فعال دارویی به‌عنوان نانو حامل‌های طبیعی پر می‌شوند که ویژگی‌های ساختاری و ترکیبی منحصربه‌فردی دارند. آن‌ها نه تنها می‌توانند عوامل مختلف نکروز تومور را با دقت بسته‌بندی کنند، بلکه می‌توانند فلوروفورها، عوامل هدف، داروهای مولکول کوچک، پروتئین‌ها یا سایر داروهای درمانی را نیز بسته‌بندی کنند (۳۶). در مقایسه با نانو ذرات مصنوعی، انتظار می‌رود که اگزوزوم‌های مشتق شده طبیعی به‌طور اقتصادی تولید شوند و امکان تولید در مقیاس بزرگ را داشته باشند. با توجه به این واقعیت که تحویل همزمان دارو توسط اگزوزوم‌ها ممکن است مزایای بیشتری در درمان سرطان داشته باشد که ممکن است ایده جدیدی برای تحویل دارو باشد. درعین‌حال، ثابت‌شده است که اصلاح سطح اگزوزوم ها برای بهبود توانایی هدف‌گیری و پایداری آن‌ها مفید است. به‌منظور ساخت کامل سیستم دارورسانی هدفمند توسط اگزوزوم‌های گیاهی و یافتن نانو حامل‌های کارآمدتر و اقتصادی‌تر، گیاهان بیشتری باید موردمطالعه قرار گیرند. امروزه اگزوزوم‌های مشتق شده از گیاهان به‌عنوان یک حامل درمانی وارد مرحله رشد سریع شده‌اند و برخی از آن‌ها وارد مطالعات بالینی شده‌اند. بااین‌حال، قبل از اینکه آن‌ها به یک سیستم دارورسانی بالغ برای استفاده بالینی تبدیل شوند، هنوز چالش‌های جدی زیادی وجود دارد. تحقیقات بیشتری در مورد انتخاب منابع گیاهی مناسب و فناوری‌های تصفیه برای تولید انبوه موردنیاز است. در آینده نزدیک می‌توان انتظار داشت که دانشمندان بیشتری در این زمینه جدید شرکت کنند (۳۶, ۱۵).

بحث

استفاده از این روش جدید درمانی به‌دلیل بی‌پاسخ‌ماندن چندین چالش اساسی، محدود مانده است. برای جداسازی و خالص‌سازی اگزوزوم‌ها پروتکل‌های استانداردی وجود ندارد و این موضوع یکی از محدودیت‌های مهم تجربی در تحقیقات اگزوزوم است. در حال حاضر، سه روش عمده اولتراسانتریفیوژ، فنون بر پایه اندازه و روش‌های تمایل ایمنی، روش‌های اصلی در این حوزه هستند (۳۷)؛ بااین‌حال، هریک از این روش‌ها محدودیت‌های خود را دارند؛ برای مثال، روش اولتراسانتریفیوژ نمونه‌ها را از سایر میکروووزیکول‌های با اندازه و چگالی مشابه جداسازی نمی‌کند و همچنین درروش تمایل ایمنی، توانایی خالص‌سازی محدود است؛ زیرا برای اگزوزوم‌ها مارکر اختصاصی وجود ندارد. برای بهبود جداسازی و خالص‌سازی اگزوزوم‌ها، می‌توان از فنون نوین مانند نانوتکنولوژی و میکروفلوئیدیک بهره برد. همچنین، بهینه‌سازی پروتکل‌های استاندارد برای جداسازی اگزوزوم‌ها می‌تواند به کاهش تنوع نتایج کمک کند. ترکیب روش‌های مختلف جداسازی، مانند اولتراسانتریفیوژ و کروماتوگرافی، می‌تواند به افزایش خلوص و کیفیت اگزوزوم‌ها منجر شود (۳۸). درنهایت، انجام تحقیقات بیشتر برای درک بهتر ویژگی‌ها و رفتار اگزوزوم‌ها و توسعه روش‌های جدید جداسازی ضروری است.

چالش مهم دیگر در کار با اگزوزوم‌ها شرایط نگهداری آن‌هاست. درحالی‌که انجماد نمونه‌ها رویکرد استاندارد برای نگهداری نمونه در تحقیقات است، به علت اینکه ممکن است چرخه‌های انجماد و ذوب باعث تشکیل توده‌های اگزوزومی شود، به یافتن روشی جدید نیاز است. خشک‌کردن انجمادی یا افزودن تثبیت‌کننده‌های سرمایی می‌تواند کیفیت اگزوزوم را برای ذخیره‌سازی و حمل‌ونقل بهبود ببخشد؛ اما دربارهٔ اهمیت استفاده از این روش‌ها یا اثربخشی آن‌ها اطلاعات کمی وجود دارد (۳۹)؛ علاوه‌بر این، بین گروه‌های تحقیقاتی مختلف، تفاوت نام‌گذاری وجود دارد: «اگزوزوم» و «EVs» درحالی‌که همهٔ اگزوزوم‌ها

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

EVs هستند، همهٔ EVs اگزوزوم نیستند. ازآنجایی‌که ممکن است این دو اندازه مشابهی داشته باشند و ازآنجایی‌که اگزوزوم‌ها نشانگرهای سطحی متنوعی دارند، تعیین هویت دقیق ساختار به‌صورت EVs یا اگزوزوم دشوار است (۴۰).

نتیجه‌گیری

ویژگی‌های مطلوب اگزوزوم‌ها ازجمله اینکه ترکیبات آن‌ها از جنس غشاست و اندازه‌ای در محدودهٔ نانو دارند و همچنین مقدار سمیت کم، پایداری مناسب در مایعات بدن و قابلیت مهندسی برای هدف‌گیری به بافتی خاص (حتی بافت عصبی مانند مغز) باعث شده است که آن‌ها به‌عنوان حامل‌های مواد درمانی، به ابزاری پرکاربرد در حوزه داروررسانی، ژن‌درمانی، پزشکی بازساختی و حتی در حوزه تشخیص بیماری‌ها تبدیل شوند. اگزوزوم‌ها با هدف‌قراردادن مسیرهای پیام‌رسانی می‌توانند بیان ژن‌های مختلف را دستخوش تغییر قرار داده و به‌شکل بنیادی رفتارهای سلولی را تغییر دهند که این می‌تواند موجب تسریع در بازسازی بافت‌ها و ارگان‌های مختلف بدن شود. اگزوزوم‌ها امروزه در پزشکی بازساختی و حوزه سلول‌درمانی کاربرد فراوانی دارند و در پروژه سلول‌درمانی بدون استفاده از خود سلول‌ها، نقش اصلی را دارند و درنهایت انتظار می‌رود که درمان‌های بر پایه اگزوزوم آینده سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی باشند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله وابستگی به هیچ سازمانی (با منافع مالی مستقیم یا غیرمستقیم) در موضوع موردبحث در این مطالعه، ندارند. هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. Cell. 1983;33(3):967-78. DOI: 10.1016/0092-8674(83)90040-5
2. Hu G, Drescher KM, Chen X. Exosomal miRNAs: Biological properties and therapeutic potential. Front Genet. 2012;3:56. DOI: 10.3389/fgene.2012.00056
3. Dehghani L, Kheirkhah AH, Jalili A, Partan AS, Nikukar H, Sadeghian-Nodoushan F. Stem Cell Therapy and Its Products Such as Exosomes: Modern Regenerative Medicine Approach. Possibilities and Limitations in Current Translational Stem Cell Research: IntechOpen; 2023. DOI: 10.5772/intechopen.111574
4. Lamichhane TN, Sokic S, Schardt JS, Raiker RS, Lin JW, Jay SM. Emerging roles for extracellular vesicles in tissue engineering and regenerative medicine. Tissue Eng Part B Rev. 2015;21(1):45-54. DOI: 10.1089/ten.TEB.2014.0300
5. Urbanelli L, Buratta S, Sagini K, Ferrara G, Lanni M, Emiliani C. Exosome-based strategies for diagnosis and therapy. Recent Pat CNS Drug Discov. 2015;10(1):10-27. DOI: 10.2174/1574889810666150702124059
6. Lener T, Gimona M, Aigner L, Borger V, Buzas E, Camussi G, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials - an ISEV position paper. J Extracell Vesicles. 2015;4(1):30087. DOI: 10.3402/jev.v4.30087
7. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annu Rev Cell Dev Biol. 2014;30:255-89. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326
8. Hu Q, Su H, Li J, Lyon C, Tang W, Wan M, Hu TY. Clinical applications of exosome membrane proteins. Precis Clin Med. 2020;3(1):54-66. DOI: 10.1093/pcmedi/pbaa007

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

9. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. Nat Rev Immunol. 2002;2(8):569-79. DOI: 10.1038/nri855
10. Vabulas RM, Raychaudhuri S, Hayer-Hartl M, Hartl FU. Protein folding in the cytoplasm and the heat shock response. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(12):a004390. DOI: 10.1101/cshperspect.a004390
11. Conde-Vancells J, Rodriguez-Suarez E, Embade N, Gil D, Matthiesen R, Valle M, et al. Characterization and comprehensive proteome profiling of exosomes secreted by hepatocytes. J Proteome Res. 2008;7(12):5157-66. DOI: 10.1021/pr8004887
12. Perocheau D, Touramanidou L, Gurung S, Gissen P, Baruteau J. Clinical applications for exosomes: Are we there yet? Br J Pharmacol. 2021;178(12):2375-92. DOI: 10.1111/bph.15432
13. Popowski KD, López de Juan Abad B, George A, Silkstone D, Belcher E, Chung J, et al. Inhalable exosomes outperform liposomes as mRNA and protein drug carriers to the lung. Extracell Vesicle. 2022;1:100002. DOI: 10.1016/j.vesic.2022.100002
14. Kheirkhah AH, Shahcheraghi SH, Lotfi M, Lotfi M, Raeisi S, Mirani Z. Mesenchymal Stem Cell Derived-Exosomes as Effective Factors in Reducing Cytokine Storm Symptoms of COVID-19. Protein Pept Lett. 2021;28(8):945-52. DOI: 10.2174/0929866528666210222150347
15. Wei X, Li X, Zhang Y, Wang J, Shen S. Advances in the therapeutic applications of plant-derived exosomes in the treatment of inflammatory diseases. Biomedicines. 2023;11(6):1554. DOI: 10.3390/biomedicines11061554
16. Li T, Li X, Han G, Liang M, Yang Z, Zhang C, et al. The Therapeutic Potential and Clinical Significance of Exosomes as Carriers of Drug Delivery System. Pharmaceutics. 2022;15(1). DOI: 10.3390/pharmaceutics15010021
17. Sheykhhasan M, Heidari F, Eslami Farsani M, Azimzadeh M, Kalhor N, Ababzadeh S, et al. Dual role of Exosome in neurodegenerative diseases: a review study. Curr Stem Cell Res Ther. 2023. DOI: 10.2174/1574888X18666230726161035
18. Zhang Y, Liu Q, Zhang X, Huang H, Tang S, Chai Y, et al. Recent advances in exosome-mediated nucleic acid delivery for cancer therapy. J Nanobiotechnology. 2022;20(1):279. DOI: 10.1186/s12951-022-01472-z
19. Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. Mol Ther. 2010;18(9):1606-14. DOI: 10.1038/mt.2010.105
20. Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, Mahajan V, Deygen I, Klyachko NL, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. Nanomedicine. 2016;12(3):655-64. DOI: 10.1016/j.nano.2015.10.012
21. Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. J Control Release. 2015;207:18-30. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.033
22. Cho E, Nam GH, Hong Y, Kim YK, Kim DH, Yang Y, Kim IS. Comparison of exosomes and ferritin protein nanocages for the delivery of membrane protein therapeutics. J Control Release. 2018;279:326-35. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.04.037
23. Momen-Heravi F, Bala S, Bukong T, Szabo G. Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-155 inhibitor to macrophages. Nanomedicine. 2014;10(7):1517-27. DOI: 10.1016/j.nano.2014.03.014
24. Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, Salgado M, Van Badiavas E. Mesenchymal Stem Cell Exosomes Induce Proliferation and Migration of Normal and Chronic Wound

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

Fibroblasts, and Enhance Angiogenesis In Vitro. Stem Cells Dev. 2015;24(14):1635-47. DOI: 10.1089/scd.2014.0316
25. Mahindran E, Wan Kamarul Zaman WS, Ahmad Amin Noordin KB, Tan YF, Nordin F. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Hype or Hope for Skeletal Muscle Anti-Frailty. Int J Mol Sci. 2023;24(9). DOI: 10.3390/ijms24097833
26. Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. Nat Protoc. 2013;8(11):2281-308. DOI: 10.1038/nprot.2013.143
27. Kim SM, Yang Y, Oh SJ, Hong Y, Seo M, Jang M. Cancer-derived exosomes as a delivery platform of CRISPR/Cas9 confer cancer cell tropism-dependent targeting. J Control Release. 2017;266:8-16. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.013
28. Luo N, Li J, Chen Y, Xu Y, Wei Y, Lu J, et al. Hepatic stellate cell reprogramming via exosome-mediated CRISPR/dCas9-VP64 delivery. Drug Deliv. 2021;28(1):10-8. DOI: 10.1080/10717544.2020.1850917
29. Verdi J, Ketabchi N, Noorbakhsh N, Saleh M, Ebrahimi-Barough S, Seyhoun I, et al. Development and Clinical Application of Tumor-derived Exosomes in Patients with Cancer. Curr Stem Cell Res Ther. 2022;17(1):91-102. DOI: 10.2174/1574888X16666210622123942
30. Sharma A, Johnson A. Exosome DNA: Critical regulator of tumor immunity and a diagnostic biomarker. J Cell Physiol. 2020;235(3):1921-32. DOI: 10.1002/jcp.29153
31. Zhang S, Chu W, Lai R, Lim S, Hui J, Toh W. 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
32. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(25):13625-30. DOI: 10.1073/pnas.240309797
33. Lei J, Jiang X, Li W, Ren J, Wang D, Ji Z, et al. Exosomes from antler stem cells alleviate mesenchymal stem cell senescence and osteoarthritis. Protein & Cell. 2021;13(3):220-226. doi:10.1007/s13238-021-00860-9. DOI:10.1007/s13238-021-00860-9
34. Yu D, Rao S, Tsai LM, Lee SK, He Y, Sutcliffe EL, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. Immunity. 2009;31(3):457-68. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.07.002
35. Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. Nat Rev Immunol. 2014;14(3):195-208. DOI: 10.1038/nri3622
36. Cai Y, Zhang L, Zhang Y, Lu R. Plant-derived exosomes as a drug-delivery approach for the treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. Pharmaceutics. 2022;14(4):822. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040822
37. Royo F, Théry C, Falcón-Pérez JM, Nieuwland R, Witwer KW. Methods for separation and characterization of extracellular vesicles: Results of a worldwide survey performed by the ISEV rigor and standardization subcommittee. Cells. 2020;9(9):1955. doi:10.3390/cells9091955
38. Sansone P, Savini C, Kurelac I, Chang Q, Amato LB, Strillacci A, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(43):E9066-E75. DOI: 10.1073/pnas.1704862114
39. Karn V, Ahmed S, Tsai LW, Dubey R, Ojha S, Singh HN, et al. Extracellular Vesicle-Based Therapy for COVID-19: Promises, Challenges and Future Prospects. Biomedicines. 2021;9(10). DOI: 10.3390/biomedicines9101373

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]

40. Garcia-Martin R, Brandao BB, Thomou T, Altindis E, Kahn CR. Tissue differences in the exosomal/small extracellular vesicle proteome and their potential as indicators of altered tissue metabolism. Cell Rep. 2022;38(3):110277. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110277

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.110]