

Role of Exosomes in Multiple Sclerosis

Navideh Aghaei Amirkhizi¹Solmaz Asnaashari²Fatemeh Soltanmohammadi³Yousef Javadzadeh^{4,5}¹ Post Doctoral fellow in Pharmaceutical, Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran² Assistant Professor, Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran³ PhD Student in Pharmaceutical Nanotechnology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran⁴ Professor, Biotechnology Research Center, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran⁵ Professor, Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received March 9, 2026; Accepted June 13, 2026)

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system (CNS) in which autoreactive immune cells recognize myelin antigens, leading to demyelination and axonal damage. Pro-inflammatory CD4⁺ T cells reactive to myelin peptides primarily target myelin and oligodendrocytes. Under normal physiological conditions, regulatory CD4⁺ T (Treg) cells maintain immune homeostasis by suppressing the detrimental effects of inflammatory T cells. However, the number and/or function of Treg cells are reduced in patients with MS, although the underlying mechanisms remain unclear. Many aspects of MS pathogenesis, particularly the mechanisms responsible for the initiation of immune dysregulation, are still poorly understood. For instance, the mechanisms by which the peripheral immune system develops autoreactivity against CNS components remain unknown. This review highlights the emerging role of circulating exosomes in MS, with particular emphasis on their potential involvement in impairing Treg-cell differentiation and function. According to recent findings, exosomes are endosome-derived extracellular vesicles measuring 30-200 nm in diameter that carry specific proteins, lipids, and RNA molecules. They are secreted by a wide variety of cell types and mediate intercellular communication by transferring their molecular cargo to recipient cells. Their ability to interact with nearby and distant cells suggests that they play an important role in signalling between cells within the CNS and the peripheral immune system. In addition to forming myelin sheaths around axons, oligodendrocytes preserve axonal integrity through trophic support mechanisms that are not yet fully understood. Oligodendrocyte-derived exosomes have been shown to promote the differentiation of oligodendrocyte precursor cells into myelin-producing cells, thereby enhancing remyelination following injury. Furthermore, because exosomes are biocompatible and capable of crossing the blood-brain barrier, they represent promising therapeutic vehicles. A better understanding of exosome-dependent pathways in MS may provide new insights into disease pathophysiology and facilitate the development of novel diagnostic and therapeutic strategies. Moreover, exosomes and their molecular cargo have considerable potential as biomarkers for MS.

Keywords: Multiple Sclerosis, Exosomes, Immune System, Biomarkers**J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (258): 159-170 (Persian).****Corresponding Author:** Yousef Javadzadeh - Biotechnology Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (E-mail: Javadzadehy@yahoo.com)

نقش اگزوزوم ها در بیماری مولتیپل اسکلروزیس یا ام اس

نویده آقائی امیرخیزی^۱

سولماز اثنی عشری^۲

فاطمه سلطانمحمدی^۳

یوسف جوادزاده^{۴،۵}

چکیده

بیماری مولتیپل اسکلروزیس یا ام اس یک بیماری خودایمنی سیستم عصبی مرکزی است که در آن سلول های ایمنی خود واکنشگر، آنتی ژن های میلین را شناسایی کرده و باعث دمیالیناسیون و آسیب آکسونی می شوند. سلول های $CD4^+ T$ التهابی که به پپتیدهای میلین پاسخ داده و در ابتدا میلین و الیگودندروسیت ها را به عنوان اهداف خود تشخیص می دهند. سلول های تنظیمی $CD4^+ T$ یا (Treg) معمولاً با مسدود کردن اثرات منفی سلول های T التهابی، هموستاز سیستم ایمنی را حفظ می کنند. با این حال، به دلیلی ناشناخته تعداد سلول های Treg در این بیماران کم تر است. مکانیسم های مهم در پاتوژنز بیماران ام اس، به ویژه مکانیسم هایی که زمینه ساز شروع اختلال عملکرد سیستم ایمنی هستند، هنوز به طور کامل درک نشده اند. به عنوان مثال، مکانیسم سیستم ایمنی محیطی برای ایجاد واکنش پذیری به اجزای سیستم عصبی مرکزی ناشناخته است. این تفسیر بر روشی منحصر به فرد که اگزوزوم های موجود در جریان خون در بیماری ام اس عمل می کنند، تمرکز دارد؛ آن ها از تمایز سلول های Treg جلوگیری می کنند. طبق یافته های اخیر، اگزوزوم ها میکروویکول های مشتق شده از اندوزوم هستند که اندازه آن ها ۳۰ تا ۲۰۰ نانومتر بوده و حامل پروتئین و RNA تخصصی هستند. تصور می شود که این سلول ها، اگزوزوم ها را آزاد می کنند. این ایده که اگزوزوم ها می توانند بر سیگنال دهی بین سلول های مغزی تأثیر بگذارند و توزیع مواد زیست فعال را افزایش دهند، با این واقعیت مطرح می شود که اگزوزوم ها می توانند با سلول های مجاور تعامل داشته باشند. الیگودندروسیت ها علاوه بر میلین سازی آکسون ها، از طریق یک مکانیسم پشتیبانی تغذیه ای ناشناخته، یکپارچگی آکسون را نیز حفظ می کنند. این اگزوزوم ها پیش الیگودندروسیت ها را تحریک می کنند تا به سلول های تولید کننده میلین در مغز تبدیل شوند و میلین سازی را تا حد زیادی افزایش و دمیالیناسیون را پس از آسیب بهبود بخشند. آن ها همچنین از پتانسیل بالایی به عنوان یک درمان برخوردارند؛ زیرا غیر سمی بوده و به سرعت از سد خونی - مغزی عبور می کنند. این مقاله، مروری بر نقش اگزوزوم ها در این بیماری دارد.

واژه های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، ام اس، اگزوزوم ها، سیستم ایمنی، نشانگرهای زیستی

E-mail: Javadzadehy@yahoo.com

مفول مسئول: یوسف جواد زاده^{۵*} - دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۱. پژوهشگر پسادکترای داروسازی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی (زیست فناوری)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. استادیار مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی (زیست فناوری)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳. دانشجوی دکتری تخصصی نانوفناوری دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴. استاد فارماسیوتکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵. استاد مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی (زیست فناوری)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

* تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۱/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۳/۲۳

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس یا ام اس شایع ترین بیماری ناتوان کننده غیر تروماتیک است که افراد جوان را تحت تأثیر قرار می دهد. علت اصلی این بیماری هنوز ناشناخته است. علاوه بر متغیرهای محیطی متعدد و کاملاً مشخص، مانند کمبود ویتامین D یا نور ماوراء بنفش B یا (UVB)، عفونت ویروس / پشستین بار (EBV)، چاقی و سیگار کشیدن، ام اس یک بیماری پیچیده با چندین ژن است که می تواند بر آسیب پذیری در برابر سایر بیماری ها تأثیر بگذارد (۱). تجمع ناتوانی در بیماری ام اس و آسیب آکسونی به هم مربوط بوده و شدت آسیب آکسونی و سطح التهاب نیز به هم ربط دارند. با در نظر گرفتن مولتیپل اسکلروزیس به عنوان یک بیماری دو مرحله ای و با تکیه بر این احتمال، التهاب موضعی اولیه، رویداد کلیدی است که همه چیز از آن پیروی می کند (۲). علائم ام اس می تواند شامل مشکلات رفتاری نیز باشد. آن ها می توانند به طور قابل توجهی بر زندگی بیماران تأثیر بگذارند و عوارض و مرگ و میر مرتبط با این بیماری را افزایش دهند. این علائم از اختلالات خلقی و عاطفی مختلف تا مشخصات خاصی از اختلال شناختی متغیر است (۳). مولتیپل اسکلروزیس توزیع جغرافیایی خاصی دارد که تحت تأثیر متغیرهای محیطی است که در سطح جمعیت عمل می کنند. داده های اپیدمیولوژی ژنتیکی نشان می دهد که پیشینه ژنتیکی نقش مهمی ایفا می کند. به نظر می رسد احتمال این که حساسیت ناشی از تعامل مستقیم بین محیط و ژن ها باشد، بر احتمال این که این عوامل خطر جداگانه و افزایشی باشند، غلبه دارد (۴). احتمال دارد که عوامل زیادی در علت شناسی بیماری ام اس نقش داشته باشند. تحقیقات سیستماتیک در ژنتیک مولکولی و اپیدمیولوژی ژنتیکی اطلاعات قابل توجهی را آشکار کرده اند. اگرچه ممکن است هنوز به طور کامل سهم هر یک از آن ها را درک نکرده باشیم، اما متغیرهای ژنتیکی و غیر ژنتیکی (محیطی و تصادفی) ممکن است در نتیجه و آسیب پذیری نقش داشته باشند. با وجود استعداد

ژنتیکی پیچیده در جوانان، بیماری ام اس به احتمال زیاد برای شروع بیماری به یک شوک محیطی، مانند عفونت ویروسی نیاز دارد. مراحل اولیه پیشرفت بیماری به شدت به فعال شدن سلول های T خود واکشگر $CD4^+$ و تمایز آن ها به فنوتیپ $Th1$ بستگی دارد. این سلول ها احتمالاً نقش مهمی در پیشرفت طولانی مدت بیماری نیز خواهند داشت. در این بیماری، سیستم عصبی مرکزی بافت هدف است، اما سایر عناصر سیستم ایمنی مانند آنتی بادی ها، کمپلمان، سلول های $CD8^+T$ و موادی که توسط سلول های ایمنی ذاتی تولید می شوند، به احتمال زیاد در واسطه گری آسیب به بافت هدف نقش دارند (۵).

اگزوزوم ها و زیکول های اندوسیتی کوچک، تک غشایی و با قطر ۳۰ تا ۲۰۰ نانومتر هستند. اگزوزوم ها از یک غشای دو لایه لیپیدی تشکیل شده اند که انواع مولکول های زیستی، از جمله پروتئین ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک مانند $miRNA$ ها و $mRNA$ ها را در خود جای می دهند (۶). ترکیب اگزوزوم ها بسته به نوع سلول و شرایط فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی سلول متفاوت است (۷). اگزوزوم ها با جواهر زدن در هر دو غشای پلاسما و اندوزوم تولید و از انواع کمپلکس های پروتئینی الیگومری مرتبه بالا و مرتبط با غشا تشکیل شده اند. آن ها همچنین ناهمگونی مولکولی قابل توجهی را نشان می دهند. بیوزن اگزوزوم فرآیندی برای تنظیم کیفیت پروتئین ها است (۸). پس از آزاد شدن، اگزوزوم ها ممکن است وظایف مختلفی از جمله بازسازی ماتریکس خارج سلولی و ارسال سیگنال ها و مواد شیمیایی به سلول های همسایه را انجام دهند. رشد، ایمونولوژی، هموستاز بافت، سرطان و بیماری های عصبی تنها تعدادی از حوزه های سلامت و بیماری انسان هستند که این مسیر انتقال وزیکول بین سلولی در آن ها بسیار مهم است. علاوه بر این، ویروس ها از مسیرهای بیوزن اگزوزوم برای جمع آوری ذرات عفونی و تعیین میزان پذیرش میزبان نسبت به آن ها استفاده می کنند (۹). اگزوزوم ها به طور مداوم در بدن انسان به تعداد چندین هزار تریلیون ذره در

گردش هستند. همچنین ممکن است از اگزوزوم ها برای تسهیل ارتباط خاص سلول به سلول و ایجاد مسیرهای سیگنالینگ در سلول هایی که با آنها ترکیب می شوند یا تعامل دارند، استفاده شوند (۱۰). طبق تحقیقات اخیر، انتقال آنتی ژن ها به سلول های دندریتیک یا تحریک یا غیرفعال کردن سلول های T تنها چند مورد از نقش های بسیاری است که اگزوزوم ها ممکن است در انواع مختلف سلول ها ایفا کنند (۱۱). اگزوزوم های تولید شده از APC ها معمولاً در تحقیقاتی که به بررسی عملکرد اگزوزوم می پردازند، استفاده می شوند.

عملکرد اگزوزوم ها

اگزوزوم ها هنوز عملکردهای بیولوژیکی ناشناخته ای دارند. طبق ایده های اولیه، اگزوزوم ها ممکن است به عنوان کیسه های زباله سلولی عمل کنند که اجزای سلولی خارجی و/یا ناکارآمد را تخلیه می کنند. به احتمال زیاد، عملکرد اصلی اگزوزوم ها حذف پروتئین ها و غشاها از اندوزوم ها یا لیزوزوم هایی بود که هنوز از بین نرفته بودند. مولکول های سازگاری بافتی اصلی کلاس II در اگزوزوم های تولید شده توسط سلول های ارائه دهنده آنتی ژن (APC) مانند سلول های دندریتیک و لنفوسیت های B یافت می شوند. همچنین مشاهده شده است که اگزوزوم های سلول های دندریتیک در صورت تجویز، پاسخ های قوی سلول T را در داخل بدن تحریک می کنند. با این حال، فعال سازی بسیار مؤثر برخی از سلول های T زمانی حاصل شد که اگزوزوم های آزاد با DC انکوبه شدند. برای این که فعال سازی سلول T مؤثر باشد، APC حرفه ای باید اگزوزوم های حاوی کمپلکس های سازگاری بافتی اصلی کلاس II را جمع آوری کند (۱۲). وزیکول های خارج سلولی (EVs)، که با نام های دیگری مانند اگزوزوم و میکرووزیکول نیز شناخته می شوند (بسته های پیچیده ای هستند که با انواع پروتئین ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک پر شده اند و

می توانند بین سلول های دور در موجودات چند سلولی برای تبادل اطلاعات ارسال شوند. این بسته ها وزیکول های خارج سلولی نامیده می شوند و می توانند سیگنال هایی از مولکول های منفرد را حمل کنند. منشا و وضعیت بافت یا سلول مولد در لحظه تشکیل اگزوزوم در زیست شناسی و ناهمگونی اگزوزوم ها منعکس می شود (۱۳). محتویات و ویژگی های عملکردی اگزوزوم ها به دلیل تنوع وزیکول های خارج سلولی کوچک و وجود مواد خارج سلولی غیر وزیکولی، موضوع بحث بوده اند. اگزوزوم ها و محفظه های غیر وزیکولی، بیان متغیری از RNA خارج سلولی، پروتئین های اتصال دهنده RNA و سایر پروتئین های سلولی را نشان می دهند (۱۴).

این وزیکول ها قادر به واسطه گری ارتباط سلول به سلول هستند که به فرآیندهایی مانند ارائه آنتی ژن کمک می کند. هم mRNA و هم microRNA در اگزوزوم ها یافت می شوند که می توانند به سلول های همسایه منتقل شده و در آنجا عمل کنند (۱۵). اگزوزوم ها عضوی از خانواده نانو وزیکول ها هستند که به دلیل طیف گسترده ای از کاربردهایی که ممکن است در درمان و تشخیص بسیاری از اختلالات داشته باشند، جذاب هستند. اگزوزوم ها ممکن است طیف وسیعی از ژن های هدف را تنظیم کنند، زیرا از انواع مختلف سلول ها می آیند (۱۶). ترکیب اگزوزوم ها می تواند بازتابی از شرایطی باشد که سلول در آن قرار دارد. با این حال، برخی از پروتئین ها به طور مداوم در اگزوزوم ها یافت می شوند که نشان می دهد انتقال پروتئین اگزوزوم تا حدودی انتخابی است (۱۰). اگر چه انواع پروتئین هایی که می توانند در اگزوزوم ها متمرکز شوند ناشناخته هستند، داده های جدید نشان می دهند که برخی از این پروتئین ها ممکن است در سنتز اگزوزوم نقش داشته باشند. چسبندگی غشای پلازما می تواند در غنی سازی پروتئین های خاص مرتبط با اگزوزوم بسیار مهم باشد. یک یافته مهم که از این ایده پشتیبانی می کند

که اگزوزوم‌ها واسطه‌های پویای ارتباط بین سلولی هستند، مشاهده این است که محتویات اگزوزوم ممکن است از طریق ادغام به سلول گیرنده منتقل شوند تا باعث تغییرات فنوتیپی شوند (۱۰).

اگزوزوم‌های تولید شده توسط سلول‌های U-87 GFP قادر به انتقال mRNA به سلول‌های LoVo از طریق جذب اندوسیتی با واسطه کلاترین بودند. سلول‌های LoVo گیرنده ممکن است mRNA حمل شده توسط اگزوزوم‌ها را به پروتئین‌های عملکردی تبدیل کنند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگزوزوم‌های تولید شده توسط سلول‌های توموری ممکن است به عنوان حامل‌های وزیکولی عمل کنند که بیان ژن را کنترل می‌کنند و به طور بالقوه ارتباط بین سلولی بین سلول‌های توموری را در ریز محیط تومور ممکن می‌سازند و در توسعه تومورهای چند اندامی نقش دارند (۱۷). اگزوزوم‌ها پتانسیل استفاده به عنوان سیستم‌های انتقال عامل درمانی، واکسیناسیون ضد سرطان و حتی به عنوان وسیله‌ای برای هدایت بهبود در رویه‌های بالینی را دارند (۱۸). کنسرسیوم ارتباط RNA خارج سلولی (ERCC) با هدف پیشبرد حوزه نوظهور زیست‌شناسی RNA خارج سلولی (exRNA) و تعیین این که آیا exRNA حامل‌های آن‌ها، مانند وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند واسطه ارتباط بین سلولی باشند و برای کاربردهای بالینی استفاده شوند، تأسیس شد (۱۹).

اگزوزوم‌ها پیشرفت قابل توجهی در تشخیص و مدیریت بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مانند اسکیزوفرنی، مننژیت، سردردهای میگرنی، تومورهای مغزی، آلزایمر، پارکینسون و ام‌اس هستند (۲۰). ظرفیت اگزوزوم‌ها برای عبور از سد خونی-مغزی در این زمینه به دو دلیل قابل توجه است. دلیل اول، اطلاعات مربوط به سلول‌های سیستم عصبی مرکزی را می‌توان توسط اگزوزوم‌هایی که از سد خونی-مغزی عبور کرده‌اند، بازیابی کرد، علیرغم این که سیستم عصبی مرکزی بسیار محافظت شده است و از این رو به راحتی در

دسترس نیست. دلیل دوم، اگزوزوم‌ها می‌توانند یک نوع سلول خاص را هدف قرار دهند و علاوه بر عبور از سد خونی-مغزی از مغز به خون و برعکس، محتوای پروتئین یا اسید نوکلئیک را به آن سلول منتقل کنند (۲۱). بنابراین، ممکن است یک مکانیسم تحویل اگزوزومی بتواند مواد ژنتیکی و ترکیبات فعال دارویی را از طریق سد خونی-مغزی به سیستم عصبی مرکزی منتقل کند. دانستن فعالیت‌های بیولوژیکی اگزوزوم‌ها و همچنین عملکردهای اختصاصی سلولی آن‌ها در مغز می‌تواند کمک کند تا از این نوع مکانیسم تحویل دارو به طور مؤثرتری استفاده شود.

علاوه بر روش‌های شناخته شده سیگنال‌دهی پیش‌رونده و پس‌رونده در سراسر سیناپس‌ها، آزادسازی اگزوزومی پروتئین‌ها و RNA ممکن است یک روش اساسی ارتباط در سیستم عصبی باشد. طبق یک سناریوی خاص، محرک‌های تقویت کننده طولانی مدت می‌توانند باعث شوند که اگزوزوم‌ها از ناحیه‌ی لیپیدی غشای پس‌سیناپسی که در کنار چگالی پس‌سیناپسی قرار دارد، جوانه بزنند. پروتئین‌ها و RNA های سیناپسی تازه ایجاد شده متعاقباً توسط اگزوزوم‌ها به ترمینال پیش‌سیناپسی منتقل می‌شوند، جایی که در انعطاف‌پذیری سیناپسی نقش دارند (۲۲). تکثیر پیش‌سیناپسی وابسته به فعالیت و تقویت آزادسازی کمی توسط پروتئین Syt4 در عضلات پس‌سیناپسی واسطه‌گری می‌شود. فرآیندی حیاتی که طی آن اگزوزوم‌های حاوی Syt4 قبل از انتقال سیناپسی آزاد می‌شوند و سیگنال پس‌رونده را کنترل می‌کنند (۲۳). اگزوزوم‌ها، ارتباط بین سلولی را در مغز بدون نیاز به تماس مستقیم سلول تسهیل می‌کنند. آن‌ها می‌توانند در طول تشکیل مدارهای مغزی مفید باشند، اگر چه بیش‌تر در رابطه با اختلالات عصبی مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. بازیگری و آزادسازی محموله اگزوزوم از سلول‌های دهنده و همچنین پذیرش و سیگنال‌دهی سلول گیرنده هر دو ممکن است برای کنترل پویای فرآیند

سیگنال دهی اگزوزوم تعدیل شوند. توسعه روش هایی برای تشخیص و کنترل سیگنال دهی اگزوزوم در مغز سالم برای درک عملکرد اگزوزوم در رشد مغز و بیماری ضروری است (۲۴).

اگزوزوم ها در تشخیص بیماری ام/اس

اطلاعات جدید در مورد استفاده از miRNA و سایر محموله های مولکولی که توسط اگزوزوم های در گردش به عنوان نشانگرهای زیستی بیماری های مختلف حمل می شوند، علاقه به بررسی و مطالعه بیش تر کاربرد بالقوه این میکروویکول ها را به عنوان نشانه احتمالی وضعیت ام/اس برای نظارت بر بیماری دوباره برانگیخته است (۲۵). بر اساس یک مطالعه پروتئومیک کمی از اگزوزوم های جدا شده از مایع مغزی نخاعی افراد مبتلا به نورومیلیت اپتیکا (NMO)، نورومیلیت اپتیکا با پروتئین های خاص از مولتیپل اسکلروزیس ام/اس و میلین عرضی طولی گسترده ایدیوپاتیک متمایز می شود. با استفاده از تکنیک خوشه بندی مبتنی بر کموکاین و اولتراسانتریفیوژ، تولید اگزوزوم هایی با بازده عالی از مایع مغزی نخاعی جمع آوری شده، امکان پذیر شد. مقادیر تغییر تاخوردگی بزرگنمایی شده که توسط این استراتژی، شناسایی مولکول های هدف را آسان تر کرد. کشف نشانگرهای شناخته شده ای مانند پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال و فیبرونکتین منحصر به فرد برای نورومیلیت اپتیکا و ام/اس، به ترتیب، منجر به شناسایی ۴۴۲ پروتئین مهم شد که به فهرستی از مولکول های شاخص بیماری ها منجر گردید. ارتباط این پروتئین ها در توسعه بیماری از طریق مسیر عصبی توسط تجزیه و تحلیل مسیر MetaCore پروتئین های کلیدی پشتیبانی شده است (۲۶).

یافتن نشانگرهای زیستی که می توانند برای تشخیص دقیق و زود هنگام بیماری ام/اس مورد استفاده قرار گیرند، یک حوزه مطالعاتی بسیار فعال در این بیماری است. از آنجایی که افزایش سطح سرامید در مایع مغزی نخاعی با اختلال عملکرد نورونی و آسیب

آکسونی مرتبط است، مسیر اسفنگومیلین به عنوان یک مکانیسم مولکولی در بیماری ام/اس شناخته شده است. اسفنگومیلینازها، دسته ای از آنزیم ها که اخیراً با ترمیم میلین در بیماری ام/اس مرتبط شده اند، فرآیندی را که منجر به تولید سرامیدها می شود، کاتالیز می کنند. سرامیدها محصولات هیدرولیز اسفنگومیلین ها هستند. در مقایسه با سایر بیماری های عصبی التهابی و غیرالتهابی، مرکزی یا محیطی، مقادیر کمی از اسفنگومیلین های مختلف را در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به ام/اس با استفاده از تکنیک لیپیدومیک یافته شده است (۲۷). بیماری مولتیپل اسکلروزیس ناشی از تهاجم سلول های $CD4^+$ T خود واکنش پذیر، به ویژه Th17، به سیستم عصبی مرکزی است. اگزوزوم های تولید شده توسط سلول های $CD4^+$ T سرشار از میکرو RNA هایی هستند که نشانگر سلامت یا بیماری سلول هستند. در نتیجه، اگزوزوم ها می توانند ابزارهای موثری برای ارائه داده های کمی و کیفی در مورد سلول های دخیل در ام/اس باشند. نشان داده شده است که MiR-326 با ترویج تمایز و بلوغ TH17 در ایمونوپاتوژنز ام/اس نقش دارد. بنابراین، اگزوزوم هایی که miR-326 را حمل می کنند، ممکن است یک هدف درمانی بالقوه در درمان ام/اس باشند. علاوه بر این، اختلال در تنظیم این miRNA در اگزوزوم ها می تواند به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش آگهی و تشخیص استفاده شود (۲۸). هنگامی که آن ها به عنوان یک اقدام پیشگیرانه استفاده می شوند، اگزوزوم های مشتق از سلول های بنیادی مزانشیمی MSC ویژگی های تعدیل کننده سیستم ایمنی را نشان داده و نمره بالینی بیماری ام/اس را کاهش می دهند. عامل دار کردن سطح اگزوزوم با آپتامر LJM-3064 هم چنین منجر به ویژگی های تعدیل کننده سیستم ایمنی سینرژیک و تأثیر دمیلتاسیون شد (۲۹).

کاربردهای اگزوزوم شامل بحث در مورد جنبه های مختلف درمان اگزوزوم و نقش اگزوزوم ها در تشخیص بیماری است. اختلالات مرتبط با ایمنی که توسط

اگزوزوم‌ها کنترل می‌شوند، همچنین شامل آرتریت روماتوئید و لوسمی لنفوسیتی مزمن هستند (۳۰). تصور می‌شود که miRNA های اگزوزومی، پتانسیل یک رویکرد درمانی مؤثر را دارند. با این حال، تحقیقات فعلی محدود به موش‌ها و مدل‌های سلولی است (۳۱).

نقش و کاربرد اگزوزوم‌های مرتبط با اختلالات ام‌اس و درمان آن

نشان داده شده است که اگزوزوم‌ها نقش مهمی در کنترل ایمنی دارند، بنابراین دور از انتظار نیست که تحقیقات متعددی در تلاش برای مشخص کردن عملکرد دقیق آن‌ها در بیماری‌های خودایمنی مانند ام اس انجام شده است. مطالعات روی اگزوزوم‌ها در بیماران ام اس نشان داده است که در مقایسه با بیماران با فوتیپ بیماری مزمن و افراد سالم، بیماران مبتلا به ام اس عود کننده-بهبود یابنده عموماً اگزوزوم‌های بیش تری در سرم و مایع مغزی نخاعی خود به ویژه در طول عود بیماری دارند. با این حال، این یافته‌ها هنوز برای توسعه نشانگرهای تشخیصی برای این بیماری استفاده نشده‌اند. بر اساس تکنیک‌های نوروبیولوژیکی، اگزوزوم‌ها ممکن است تنظیم کننده‌های مهمی برای تولید میلین در سیستم عصبی مرکزی باشند (۳۲). متغیرهای خارج سلولی متنوعی، فرآیند چند مرحله‌ای تولید میلین را تنظیم می‌کنند. وقتی سیستم عصبی مرکزی در حال رشد است، سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت به الیگودندروسیت‌های بالغ تبدیل می‌شوند که پس از دریافت سیگنال (یا سیگنال‌های) مناسب از آکسون یا محیط اطراف آن، شروع به احاطه کردن آکسون‌ها با غلاف‌های غشایی میلین می‌کنند. مشخص نیست چه سیگنال‌هایی برای شروع این فرآیند لازم است. وزیکول‌های غشایی کوچک به نام وزیکول‌های اگزوزوم مانند که توسط الیگودندروسیت‌ها به فضای خارج سلولی ترشح می‌شوند، از تولید میلین و تمایز مورفولوژیکی

الیگودندروسیت‌ها جلوگیری می‌کنند. درمان با مهارکننده‌های انقباضی اکتومیوزین، اثرات مهارى وزیکول‌های اگزوزوم مانند را متوقف می‌کند. نکته مهم این است که وقتی سلول‌ها با محیط‌های عصبی شرطی شده تیمار شدند، کاهش قابل توجهی در آزادسازی وزیکول‌های اگزوزوم مانند از الیگودندروسیت‌ها مشاهده شد (۳۳). در فیزیولوژی نورون‌ها، اگزوزوم‌های الیگودندروگلیال پیامدهای متنوعی دارند. این مقاله اگزوزوم‌ها را به عنوان نوعی پیام‌رسانی مغزی توصیف می‌کند که ظرفیت ایجاد اثرات متنوعی بر نورون‌ها را دارد. درمان نورون‌های کشت شده با اگزوزوم الیگودندروگلیال، فعالیت الکتریکی خودبه‌خودی را در نورون‌ها افزایش می‌دهد. قرار گرفتن در معرض اگزوزوم، خروجی پتانسیل عمل را افزایش می‌دهد. اگزوزوم‌های الیگودندروگلیال با افزایش تحمل نورون‌ها به سوء تغذیه و استرس اکسیداتیو، محموله‌های محافظتی را برای سلول‌ها فراهم می‌کنند. در برخی شرایط استرس‌زا، اگزوزوم‌های الیگودندروگلیال به بقای نورونی کمک می‌کنند. اما تاکنون، هیچ کس از علل مولکولی بهبود بقا آگاه نیست. رونوشت عصبی احتمالاً در نتیجه mRNA های اگزوزومی، miRNA ها یا فاکتورهای رونویسی تغییر می‌کند. با این حال، الیگودندروسیت‌ها می‌توانند به دلیل ظرفیت خود در تغییر بیان ژن نورونی از طریق آزادسازی اگزوزوم‌ها، فوتیپ نورون‌های همسایه را به طور قابل توجهی تغییر دهند (۳۴). در کشت‌هایی با غلظت بالای گلیا، سیناپسین آتولید می‌شود و از اگزوزوم‌ها برای آزادسازی آن استفاده می‌شود. استفاده از سیناپسین I بقای نورون‌های قشر مغز را پس از قرار گرفتن در معرض پراکسید هیدروژن یا عدم اکسیژن/گلوكز افزایش داده و رشد نوریت‌ها را از نورون‌های هیپوکامپ تسريع می‌کند. اگزوزوم‌ها همچنین توسط آستروسیت‌ها آزاد می‌شوند که به غنی بودن از سیناپسین I، انتقال دهنده عصبی، معروف هستند. پیشنهاد شده است که این اگزوزوم‌ها

ممکن است با افزایش بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های عصبی به تشکیل آن‌ها کمک کنند. بنابراین، تشکیل و عملکرد میلین، الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها ممکن است تا حد زیادی تحت تأثیر اگزوزوم‌های تولید شده در سیستم عصبی مرکزی قرار گیرد (۳۵).

برای درمان FTY720، اولین داروی خوراکی ام‌اس است که تأییدیه FDA را دریافت کرده است. طی یک مطالعه تعداد میکروویکول‌ها با این دارو در مایع مغزی نخاعی موش‌های تحت درمان با آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی به طور قابل توجهی کاهش یافت (۳۶). برخی از محققان با فرض این که اگزوزوم‌ها نقش مستقیمی در آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی دارند، برنامه‌های درمانی را بر اساس اصلاح فعالیت اگزوزوم ایجاد کرده‌اند. کاربرد اگزوزوم‌ها در مدل MOG EAE نشان داد که پاسخ‌های Th1 و Th17 سرکوب می‌شوند در حالی که ترشح IL10 افزایش می‌یابد. این اگزوزوم‌ها از سلول‌های دندریتیک اصلاح شده ژنی که $TGF-\beta 1$ را بیان می‌کنند، تولید شده‌اند. آن‌ها فعال‌سازی p38، ERK، Stat3، NF- κB و IL6 را در سطح مولکولی مهار کردند که باعث کاهش بیان سلول‌های Th17 شد. تجویز این اگزوزوم‌ها توانایی سلول‌های Treg را در تنظیم بیان ژن بهبود بخشید که باعث کاهش بیان آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی در مدل فاز نهفته بیماری شد (۳۷). دسته‌ای از مولکول‌های تنظیمی که به عنوان میکرو RNA شناخته می‌شوند، در پیشرفت و فعال‌سازی سلول‌های سیستم ایمنی، در کنار سایر عملکردهای فیزیولوژیکی، نقش دارند. کشف شده که مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای محیطی، miR-124 اختصاصی مغز را بیان نمی‌کنند، بلکه فقط میکروگلیاها این کار را انجام می‌دهند. تحویل محیطی miR-124 آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی منجر به غیر فعال شدن سیستمیک ماکروفاژها، کاهش فعال‌سازی سلول‌های T اختصاصی میلین و سرکوب قابل توجه بیماری می‌شود. از سوی دیگر، فعال‌سازی این سلول‌ها چه در شرایط آزمایشگاهی و چه در شرایط درون‌تنی زمانی رخ می‌دهد

که miR-124 در ماکروفاژها و میکروگلیاها کاهش یابد. محققان miR-124 را به عنوان یک نقطه کنترل حیاتی برای خاموش شدن میکروگلیاها و سیستم عصبی مرکزی و همچنین به عنوان یک تعدیل کننده ناشناخته فعالیت مونوسیت‌ها و ماکروفاژها شناسایی کرده‌اند (۳۸). در موارد مولتیپل اسکلروزیس و آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی عود بیماری در دوران بارداری به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. بارداری میزان اگزوزوم‌های متصل به لیپید را در سرم افزایش می‌دهد. با توجه به ظرفیت آن‌ها در مهار فعالیت سلول‌های T و اهمیت فرضی آن‌ها در تحمل جنین - مادر، اعتقاد بر این است که اگزوزوم‌های سرم در پیشگیری از بیماری نقش دارند (۳۹). در مدل موشی آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی که برای مطالعه ام‌اس استفاده می‌شود، اخیراً ارتباط میکرو RNA یا (miRNA) با تنظیم پاسخ‌های التهابی عصبی و میلینه کننده مشخص شده است. به عنوان شاخص‌های پاتوفیزیولوژی بیماری و پاسخ به دارو در ام‌اس، miRNAها نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند. آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی در درجه اول یک بیماری با واسطه سلولی CD4 است و تجزیه و تحلیل مجموعه miRNA تغییرات قابل توجهی را در سلول‌های T قطبی شده به فنوتیپ Th1 و Th17 نشان داد که با اگزوزوم‌های ادرار قابل مقایسه است. در نتیجه miRNAهای اگزوزوم ادرار این پتانسیل را دارند که به عنوان نشانگرهای زیستی جدید و به راحتی در دسترس بیماری آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی و ام‌اس و همچنین پاسخ به درمان طبقه‌بندی شوند (۴۰). داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی یا داروهایی که نفوذ ایمونولوژیکی مغز را مهار می‌کنند، امروزه اکثر درمان‌های موجود برای مولتیپل اسکلروزیس را تشکیل می‌دهند. فرآیند ترمیم میلین توسط این درمان‌ها به طور قابل توجهی پشتیبانی نمی‌شود. استفاده از اگزوزوم‌ها به جای آن‌ها توصیه می‌شود، زیرا آن‌ها وزیکول‌های ریز و طبیعی هستند که mRNA، microRNA و پروتئین را برای تأثیرگذاری منتقل

می‌کنند. برای القای آزادسازی آگزوزوم، می‌توان سلول‌های دندریتیک را از مغز استخوان کشت داد. این آگزوزوم‌ها تمایز پیش الیگودندروسیت‌ها را به سلول‌های تولید کننده میلین تحریک می‌کنند که وقتی به مغز داده می‌شوند، میلین‌سازی را به میزان زیادی افزایش می‌دهند و دمی‌لیناسیون را پس از آسیب بهبود می‌بخشند. آن‌ها پتانسیل زیادی به عنوان یک درمان دارند، زیرا غیر سمی هستند و راندمان عبور بالایی از سد خونی - مغزی دارند (۴۱).

بحث

وظایف مهم بیولوژیکی و پاتوبیولوژیکی که آگزوزوم‌ها ایفا می‌کنند، در درجه اول توجه عموم را به آن‌ها جلب می‌کند. پتانسیل تبدیل محتوای miRNA و آگزوزوم در گردش به نشانگرهای زیستی مورد نظر که می‌توانند وضعیت بیمار را با استفاده از یک تکنیک کم‌تهاجمی و در عین حال با حساسیت و ویژگی بالا

مشخص کنند، با توصیف گسترده این عوامل در آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی و ام‌اس برانگیخته شده است. اگر چه پیشرفت‌های دلگرم‌کننده‌ای وجود داشته است، اما مسائل مربوط به تکثیر کم و ناهمگونی قابل توجه هنوز باید حل شوند. همان‌طور که با تحقیقات فراوانی که در حال حاضر در این زمینه در حال جمع‌آوری است، مشهود است؛ آگزوزوم‌ها تأثیر مشترک و پیچیده‌ای بر نحوه عملکرد بدن انسان دارند. پدیده ارتباط سلول به سلول در فواصل کوچک و وسیع در نتیجه کشف آگزوزوم‌ها نشان داده شده است. آگزوزوم‌ها با محافظت از محتویات (محموله) خود از محیط خارج سلولی، امکان انتقال ایمن بار کامل خود را به سلول‌ها و بافت‌های همسایه را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، به دلیل توانایی‌هایشان در شناسایی، درمان یا حتی معکوس کردن روند بیماری‌های جدی، گزینه‌های درمانی جدیدی را پیش روی ما قرار می‌دهند.

References

- 1- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 27-40. PMID: 30300457.
- 2- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(7):1900-1913. PMID: 20423930.
- 3- Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004;49(3):157-163. PMID: 15101497.
- 4- Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(3): 268-277. PMID: 18275928.
- 5- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683-747. PMID: 15771584.
- 6- Soltanmohammadi F, Mahmoudi Gharehbaba A, Javadzadeh Y. Synergistic strategies in tissue engineering: The role of exosomes and decellularized extracellular matrix hydrogels. *Biomed Pharmacother* 2025; 188: 118200. PMID: 40414001.
- 7- Soltanmohammadi F, Maghsoodi M, Alizadeh E, Adibkia K, Azarmi Y, Mahmoudi Gharehbaba A, Javadzadeh Y. Bio fluid exosomes: promises, challenges, and future directions in translational medicine. *J Transl Med* 2025;23(1):993. PMID: 40988065.
- 8- Soltanmohammadi F, Mahmoudi Gharehbaba A, Rajabi Zangi A, Adibkia K, Javadzadeh Y. Current knowledge of hybrid nanoplatforms composed of exosomes and organic/inorganic

- nanoparticles for disease treatment and cell/tissue imaging. *Biomed Pharmacother* 2024; 178:117248. PMID: 39098179
- 9- Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol* 2002;2(8):569-579. PMID: 12154376
 - 10- Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest* 2016;126(4):1208-1215. PMID: 27035812.
 - 11- Vincent-Schneider H, Stumftner-Cuvelette P, Lankar D, Pain S, Raposo G, Benaroch P, Bonnerot C. Exosomes bearing HLA-DR1 molecules need dendritic cells to efficiently stimulate specific T cells. *Int Immunol* 2002;14(7):713-722. PMID: 12100821.
 - 12- Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013;200(4):373-383. PMID: 23420871.
 - 13- Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell* 2016; 164(6): 1226-1232. PMID: 26967288.
 - 14- Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, Higginbotham JN, Zhang Q, Zimmerman LJ, Liebler DC, Ping J, Liu Q, Evans R, Fissell WH. Reassessment of exosome composition. *Cell* 2019;177(2):428-445. PMID: 30951670.
 - 15- 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. *Nat Cell Biol* 2007;9(6):654-659. PMID: 17486113.
 - 16- De Toro J, Herschlik L, Waldner C, Mongini C. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications. *Front Immunol* 2015;6:203. PMID: 25999948.
 - 17- Jiang H, Li Z, Li X, Xia J. Intercellular transfer of messenger RNAs in multiorgan tumorigenesis by tumor cell-derived exosomes. *Mol Med Rep* 2015;11(6):4657-4663. PMID: 25672366.
 - 18- Xu R, Rai A, Chen M, Suwakulsiri W, Greening DW, Simpson RJ. Extracellular vesicles in cancer—implications for future improvements in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(10): 617-638. PMID: 29795272.
 - 19- Das S, Abdel-Mageed AB, Adamidi C, Adelson PD, Akat KM, Alsop E, Ansel KM, Arango J, Aronin N, Avsaroglu SK, Azizian A. The extracellular RNA communication consortium: establishing foundational knowledge and technologies for extracellular RNA research. *Cell* 2019; 177(2): 231-242. PMID: 30951667.
 - 20- Zhuang X, Xiang X, Grizzle W, Sun D, Zhang S, Axtell RC, Ju S, Mu J, Zhang L, Steinman L, Miller D. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain. *Mol Ther* 2011;19(10):1769-1779. PMID: 21792180.
 - 21- Aryani A, Denecke B. Exosomes as a nanodelivery system: a key to the future of neuromedicine? *Mol Neurobiol* 2016; 53: 818-834. PMID: 25511470.
 - 22- Smalheiser NR. Exosomal transfer of proteins and RNAs at synapses in the nervous system. *Biol Direct* 2007;2(1):1-5. PMID: 17547763.
 - 23- Korkut C, Li Y, Koles K, Brewer C, Ashley J, Yoshihara M, Budnik V. Regulation of postsynaptic retrograde signaling by presynaptic exosome release. *Neuron* 2013; 77(6): 1039-1046. PMID: 23522041.

- 24- Sharma P, Schiapparelli L, Cline HT. Exosomes function in cell-cell communication during brain circuit development. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23(6): 997-1004. PMID: 23958357.
- 25- Sáenz-Cuesta M, Irizar H, Castillo-Triviño T, Muñoz-Culla M, Osorio-Querejeta I, Prada A, Sepúlveda L, López-Mato MP, De Munain AL, Comabella M, Villar LM. Circulating microparticles reflect treatment effects and clinical status in multiple sclerosis. *Biomark Med* 2014;8(5):653-661. PMID: 25123024.
- 26- Lee J, McKinney KQ, Pavlopoulos AJ, Han MH, Kim SH, Kim HJ, Hwang S. Exosomal proteome analysis of cerebrospinal fluid detects biosignatures of neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Clin Chim Acta* 2016;462:118-126. PMID: 27612392.
- 27- Pieragostino D, Cicalini I, Lanuti P, Ercolino E, di Ioia M, Zucchelli M, Zappacosta R, Miscia S, Marchisio M, Sacchetta P, Onofri M. Enhanced release of acid sphingomyelinase-enriched exosomes generates a lipidomics signature in CSF of multiple sclerosis patients. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3071. PMID: 29449576.
- 28- Azimi M, Ghabaee M, Moghadasi AN, Izad M. Altered expression of miR-326 in T cell-derived exosomes of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019; 18(1): 108-113. PMID: 30848579.
- 29- Shamili FH, Alibolandi M, Rafatpanah H, Abnous K, Mahmoudi M, Kalantari M, Taghdisi SM, Ramezani M. Immunomodulatory properties of MSC-derived exosomes armed with high affinity aptamer toward myelin as a platform for reducing multiple sclerosis clinical score. *J Control Release* 2019; 299: 149-164. PMID: 30796954.
- 30- Karami Fath M, Azami J, Jaafari N, Akbari Oryani M, Jafari N, Azargoonjahromi A, Nabi-Afjadi M, Payandeh Z, Zalpoor H, Shanehbandi D. Exosome application in treatment and diagnosis of B-cell disorders: leukemias, multiple sclerosis, and arthritis rheumatoid. *Cell Mol Biol Lett* 2022; 27(1): 1-28. PMID: 35172746.
- 31- He M, Zhang HN, Tang ZC, Gao SG. Diagnostic and therapeutic potential of exosomal microRNAs for neurodegenerative diseases. *Neural Plast* 2021; 2021: 1-3. PMID: 33953750.
- 32- Selmaj I, Mycko MP, Raine CS, Selmaj KW. The role of exosomes in CNS inflammation and their involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2017; 306: 1-10. PMID: 28385185.
- 33- Bakhti M, Winter C, Simons M. Inhibition of myelin membrane sheath formation by oligodendrocyte-derived exosome-like vesicles. *J Biol Chem* 2011;286(1):787-796. PMID: 21062737.
- 34- Fröhlich D, Kuo WP, Frühbeis C, Sun JJ, Zehendner CM, Luhmann HJ, Pinto S, Toedling J, Trotter J, Krämer-Albers EM. Multifaceted effects of oligodendroglial exosomes on neurons: impact on neuronal firing rate, signal transduction and gene regulation. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2014; 369(1652): 20130510. PMID: 25135968.
- 35- Wang S, Cesca F, Loers G, Schweizer M, Buck F, Benfenati F, Schachner M, Kleene R. Synapsin I is an oligomannose-carrying glycoprotein, acts as an oligomannose-binding lectin, and promotes neurite outgrowth and neuronal survival when released via glia-derived exosomes. *J*

- Neurosci 2011;31(20):7275-7290. PMID: 21593310.
- 36- Verderio C, Muzio L, Turola E, Bergami A, Novellino L, Ruffini F, Riganti L, Corradini I, Francolini M, Garzetti L, Maiorino C. Myeloid microvesicles are a marker and therapeutic target for neuroinflammation. *Ann Neurol* 2012; 72(4): 610-624. PMID: 23109154.
- 37- Yu L, Yang F, Jiang L, Chen Y, Wang K, Xu F, Wei Y, Cao X, Wang J, Cai Z. Exosomes with membrane-associated TGF- β 1 from gene-modified dendritic cells inhibit murine EAE independently of MHC restriction. *Eur J Immunol* 2013; 43(9): 2461-2472. PMID: 23784851.
- 38- Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, Krichevsky AM, Weiner HL. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP- α -PU.1 pathway. *Nat Med* 2011;17(1):64-70. PMID: 21131957.
- 39- Williams JL, Gatson NN, Smith KM, Almad A, McTigue DM, Whitacre CC. Serum exosomes in pregnancy-associated immune modulation and neuroprotection during CNS autoimmunity. *Clin Immunol* 2013; 149(2): 236-243. PMID: 23706172.
- 40- Singh J, Deshpande M, Suhail H, Rattan R, Giri S. Targeted stage-specific inflammatory microRNA profiling in urine during disease progression in experimental autoimmune encephalomyelitis: markers of disease progression and drug response. *J Neuroimmune Pharmacol* 2016;11(1):84-97. PMID: 26733031.
- 41- Pusic AD, Pusic KM, Kraig RP. What are exosomes and how can they be used in multiple sclerosis therapy? *Expert Rev Neurother* 2014;14(4):353-355. PMID: 24552578.