

A Review of Exosomatherapy in the Treatment of Multiple Sclerosis

Hasti Asadi Khalili¹,
Mehdi Mogharabi-Manzari²,
Amirali Khodashenas³

¹ Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associated professor, Departement of Medical Biotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari

(Received May 19, 2025; Accepted November 10, 2025)

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, progressive, and immune-mediated disorder of the central nervous system (CNS) characterized by inflammation, demyelination, and axonal injury, ultimately leading to neurodegeneration and irreversible disability. Despite extensive research, the precise pathophysiological mechanisms underlying MS remain incompletely understood. MS is now widely accepted that MS is a multifactorial and heterogeneous disease influenced by genetic susceptibility, environmental factors, and dysregulated immune responses. Complex and dynamic interactions among T cells, B cells, microglia, astrocytes, and exosomes play pivotal roles in the initiation, amplification, and persistence of inflammatory cascades that result in neuronal injury and loss of myelin integrity. Current therapeutic strategies rely primarily on disease-modifying therapies (DMTs) that modulate autoimmune activity, reduce relapse frequency, and delay long-term disability, including injectable agents such as interferon- β and glatiramer acetate; oral medications such as dimethyl fumarate, teriflunomide, and fingolimod; and monoclonal antibodies such as natalizumab, alemtuzumab, and ocrelizumab, which provide enhanced efficacy for selected patient groups. However, variability in individual treatment responses and safety concerns related to chronic immunosuppression, risks of infection and malignancy, remain major challenges. Recently, regenerative and cell-based therapies have emerged as promising alternatives, particularly for patients with refractory or progressive MS. Hematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal stem cell therapy, and exosome-based interventions demonstrate remarkable potential for immune reconstitution, neuroprotection, and remyelination. This review provides a comprehensive overview of MS pathogenesis, summarizes advances in both established and emerging therapeutic modalities, and underscores the need to integrate immunomodulatory and neuroregenerative approaches to achieve durable remission and meaningful functional recovery.

Keywords: Exosome, Multiple sclerosis, Disease-modifying therapy, Exosome loading

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (251): 224-234 (Persian).

Corresponding Author: Amirali Khodashenas - Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari (E-mail: shabanalikhodashenas@gmail.com)

مروری بر اگزوزم تراپی بر درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس

هستی اسدی خلیلی^۱

مهدی مقربی منظری^۲

امیرعلی خداشناس^۳

چکیده

سابقه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس یک اختلال مزمن، پیشرونده و وابسته به سیستم ایمنی در دستگاه عصبی مرکزی است که با بروز التهاب، دمیالینه شدن و تخریب آکسونی مشخص می‌شود و در نهایت منجر به ورود ژنراسیون و ناتوانی غیر قابل بازگشت می‌گردد. با وجود چندین دهه پژوهش‌های گسترده، مکانیسم‌های فیزیولوژیکی دقیق مرتبط با این بیماری هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. امروزه پذیرفته شده است که ام‌اس بیماری‌ای چند عاملی و ناهمگون است که تحت تأثیر ترکیبی از استعداد ژنتیکی، عوامل محیطی و پاسخ‌های ایمنی نامنظم قرار دارد. تعاملات پیچیده و پویا میان سلول‌های T، سلول‌های B، میکروگلیا، آستروسیت‌ها و اگزوزوم‌ها نقش اساسی در آغاز، تقویت و تداوم آشنارهای التهابی دارند که در نهایت به آسیب نورونی و از بین رفتن یکپارچگی میلین منجر می‌شود. درمان‌های کنونی عمدتاً بر داروهای تعدیل کننده بیماری متمرکز هستند که با هدف تنظیم فعالیت خود ایمنی، کاهش دفعات عود و به تأخیر انداختن ناتوانی طولانی مدت طراحی شده‌اند. این درمان‌ها شامل عوامل تزریقی مانند اینترفرون-بتا و گلاتیرامر استات، داروهای خوراکی نظیر دی‌متیل فومارات، تری‌فلونومید و فینگولیمود، و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از جمله ناتالیزوماب، آلمتوزوماب و اوکرلیزوماب هستند که اثربخشی بیش‌تری در برخی زیرگروه‌های بیماران نشان داده‌اند. با این حال، تفاوت‌های فردی در پاسخ درمانی و نگرانی‌های ایمنی ناشی از سرکوب ایمنی مزمن، از جمله خطر عفونت و بدخیمی، همچنان چالش‌های عمده‌ای محسوب می‌شوند. در سال‌های اخیر، درمان‌های بازآیشتی و مبتنی بر سلول به عنوان گزینه‌هایی بسیار نوید بخش، به‌ویژه برای بیماران مقاوم یا مبتلا به اشکال پیشرونده ام‌اس مطرح شده‌اند. پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی و مداخلات مبتنی بر اگزوزوم پتانسیل چشمگیری برای بازسازی سیستم ایمنی، محافظت عصبی و میلین سازی مجدد دارند. این مرور، درک جامعی از پاتوژنز ام‌اس ارائه داده، پیشرفت‌های درمانی موجود و نوظهور را مرور می‌کند و بر ضرورت ادغام راهبردهای ایمنومدولاتوری و نورورژنراتیو جهت دستیابی به بهبودی پایدار و بازتوانی عملکردی تأکید دارد.

واژه های کلیدی: اگزوزوم، ماتیل اسکلروزیس، درمان اصلاح کننده بیماری، بارگذاری اگزوزوم

E-mail: shabanalikhodashenas@gmail.com

مؤلف مسئول: امیرعلی خداشناس - ساری: دانشکده فناوری های نوین دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. دکترای تخصصی داروسازی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، بیوتکنولوژی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه مازندران، شهرساری، ایران

۳. دانشیار، بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه مازندران، شهرساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۲/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۳/۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۸/۱۹

مقدمه

در قرن نوزدهم میلادی نخستین بار مالتیپل اسکروزیس کشف شد. تاریخچه تشخیص رسمی این بیماری در سال ۱۸۶۸ توسط پزشک فرانسوی ژان مارتین شارکو انجام شد. او ویژگی‌های بالینی و آسیب شناسی بیماری را توصیف کرد و نام "مالتیپل اسکروزیس" را به آن داد، که به معنای زخم‌های متعدد است (۱). مالتیپل اسکروزیس یک بیماری خود ایمن است که در آن سیستم ایمنی بدن به غلاف میلین (پوشش عصب‌ها) حمله می‌کند و باعث تخریب آن شده و شامل ام اس عود کننده (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)، ام اس پیش‌رونده اولیه (Primary Progressive Multiple Sclerosis) و ام اس پیش‌رونده ثانویه (Secondary Progressive Multiple Sclerosis) می‌باشد. از عوامل مهم عفونت (Epstein-Barr Virus)، کمبود ویتامین D، سیگار کشیدن، چاقی در دوران نوجوانی و عوامل ژنتیکی مطرح شده است (۲). با این وجود، مکانیسم بیماری شامل انتقال سلول‌های ایمنولوژیک از طریق سد خونی مغزی و یک پاسخ ایمنی نامناسب است و برای اولین بار به لنفوسیت‌های T helper نوع ۱ (Th1) اختصاص داده شد. مطالعات بیش تر نشان داده است که انواع مختلف سلول‌های تی از جمله سلول‌های Th17 و CD8+ نیز نقش مهمی در فرآیند التهابی حاد پاتوژنز ام اس دارند. اخیراً درگیری سلول‌های بی و میکروگلیا بیش از حد واکنش نشان داده شده است (۳). میکروگلیاها سلول‌های ایمنی ذاتی ساکن در سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System) هستند، آن‌ها می‌توانند به عنوان سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن و فاگوسیت‌ها عمل کنند. میکروگلیاها با توجه به نقش آن‌ها در ام اس پیش‌رونده بسیار جالب به نظر می‌رسند، زیرا این سلول‌ها فرآیند التهابی مزمن را هدایت می‌کنند و واسطه آن هستند که منجر به از دست دادن آکسون می‌شود و نقش آگروزوم‌ها در ام اس بسیار مهم است (۴).

آگروزوم‌ها ذرات میکروسکوپی هستند که به‌طور طبیعی از سلول‌ها آزاد می‌شوند و به‌عنوان واسطه‌ای برای انتقال اطلاعات بین سلولی عمل می‌کنند. این ذرات به‌طور گسترده‌ای در بدن تولید می‌شوند و در ابعاد ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر قرار دارند. محتویات آگروزوم‌ها شامل لیپیدها، RNA های مختلف مانند (miRNA و mRNA) و هم‌چنین پروتئین حاوی مولکول‌های (Major Histocompatibility Complex) که نقش مهمی در معرفی آنتی‌ژن‌ها و فعال سازی سیستم ایمنی دارند. آگروزوم‌ها به عنوان وسیله‌ای برای ارتباط بین سلول‌ها عمل می‌کنند و حاوی مواد مهمی برای ارسال پیام‌های ایمنی و سلولی هستند (۵). ام اس همچنان یک بیماری صعب‌العلاج است که در حال حاضر با روش‌های مختلف قابل کنترل می‌باشد. این مقاله مروری با هدف ارائه خلاصه‌ای جامع از روش‌های درمانی در حال حاضر در دسترس و نوظهور است، که می‌تواند مدیریت بیماری را بهبود بخشد و به‌طور بالقوه به توسعه درمانی برای ام اس کمک کند.

مالتیپل اسکروزیس

مولتیپل اسکروزیس، یک بیماری سیستم عصبی مرکزی با واسطه ایمنی است که التهاب باعث از بین رفتن پوشش میلینی عصب‌ها در چند نقطه مختلف و تخریب نورونی می‌شود. تقریباً ۲/۵ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و میزان بروز آن در دهه‌های گذشته رو به افزایش است. اگر چه تعدادی از عوامل، از جمله عوامل جمعیت شناختی، بالینی، تصویر برداری تشدید مغناطیسی (Magnetic Resonance Imaging) و ایمنولوژیک، ممکن است به تدوین پیش‌بینی‌های درمانی کمک کنند، اما پاسخ به تکامل و درمان در سطح یک بیمار غیر قابل پیش‌بینی است. با توجه به پیچیدگی ام اس، روش‌های کامپیوتری که می‌توانند به پزشکان در پیش‌بینی، انتخاب درمان مناسب و تغییر به موقع به داروی مؤثرتر کمک کنند، می‌توانند در تنظیم مدیریت روزانه

بیمار مفید باشند. نرم‌افزارهایی از این نوع به عنوان سیستم‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی شناخته می‌شوند و استفاده از آن‌ها قبلاً در ام‌اس مورد آزمایش قرار گرفته است، اگر چه محدود به حوزه تشخیصی و پیش‌آگهی است. بر اساس نظریه سیستم بیوشیمیایی، مجموعه‌ای از ابزارهای ریاضی و محاسباتی برای شبیه‌سازی فرآیندهای بیوشیمیایی طراحی شده است. شبیه‌ساز سیستم ایمنی جهانی (Universal Immunization Safety Surveillance) یک زیر ساخت مدل‌سازی محاسباتی است که قادر به شبیه‌سازی ویژگی‌ها و پویایی‌های سیستم ایمنی، از جمله موارد زمینه‌ساز پاتوژن‌ز ام‌اس است (۶).

در مطالعه Pito et al. در سال ۲۰۲۰ شبیه‌سازی بیمارانی که بیماری عود کننده نشان می‌دادند بر اساس سن، جنس، وجود باندهای الیگوکلونال، بار ضایعه تصویر برداری تشدید مغناطیسی در شروع و درمان انجام شد. برای هر بیمار، مجموعه‌ای از سناریوها، از جمله سناریوهایی که سیر بالینی واقعی و تصویر برداری تشدید مغناطیسی را شبیه‌سازی می‌کردند، ایجاد شد. علاوه بر این، شبیه‌ساز توانست در دو بیمار زمان عودهای بعدی را که واقعاً رخ داده بود، پیش‌بینی کند. توسعه بیش‌تر زیر ساخت مدل‌سازی محاسباتی مطالعه حاضر با ادغام داده‌های ژنتیکی و ایمونولوژیک اضافی به منظور بهبود کامل بودن پروفایل‌های بیمار و افزایش دقت در پیش‌بینی سیر بیماری و پاسخ به درمان در حال انجام است. این نوع نرم‌افزارها به عنوان سیستم‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی شناخته می‌شوند و تاکنون در ام‌اس تلاش‌هایی برای استفاده از آن‌ها شده است، ولی محدود به حوزه تشخیص و پیش‌بینی است (۷).

درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری

طبق گزارش آژانس دارویی اروپا، تقریباً ۲۰ دارو درمان‌های تعدیل‌کننده بیماری (Disease-modifying therapy) برای کنترل موثر فعالیت دارویی در حال

حاضر ثبت شده‌است. این درمان‌ها را می‌توان بر اساس اثربخشی آن‌ها طبقه‌بندی کرد. به طور خاص، آن‌ها به عنوان عوامل درمانی با اثربخشی کم یا متوسط و عوامل درمانی با کارایی بالا طبقه‌بندی می‌شوند. علاوه بر این، درمان‌های تعدیل‌کننده بیماری ممکن است از طریق راه‌های خوراکی (یعنی دی‌متیل فومارات)، زیر جلدی (یعنی اینترفرون β) یا داخل وریدی (یعنی ناتالیزوماب)، مختلف تجویز شوند. انتخاب دی‌متیل تریپتامین باید بر اساس اثربخشی و مشخصات ایمنی مولکول خاص انجام شود (۸).

عوامل با اثربخشی کم یا متوسط

در این میان ضایعات مغزی ناشی از بیماری ام‌اس، اینترفرون بتا، خط اول درمان درمان‌های تعدیل‌کننده بیماری‌ها است، که تاکنون برای درمان ام‌اس عود کننده، ثبت شده است. مکانیسم‌هایی که توسط آن اینترفرون بتا باعث ایجاد اثرات تعدیل‌کننده ایمنی و ضد تکثیر می‌شود، همه جهته هستند و هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند (۹). اینترفرون بتا منجر به کاهش بیان کمپلکس مولکول‌های پروتئینی روی غشای سلول کلاس دو، روی سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن (Antigen-Presenting Cell) می‌شود، که عمدتاً باعث تعدیل مسیر انتقال سیگنال‌های خارجی به داخل سلول (Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription) می‌شود (۱۰).

بر اساس مطالعه بالینی در مورد ام‌اس (Prevention of Relapses and Disability in Multiple Sclerosis)، دوسوکور و کنترل شده با دارونما، درمان با اینترفرون بتا منجر به کاهش میزان عود تا ۳۳ درصد و افزایش زمان تا اولین عود تا ۵ ماه در مقایسه با دارونما شد (۱۱). به طور مشابه، یکی دیگر از داروهای خط اول، گلاتیرامر استات، عملکردهای تعدیل‌کننده ایمنی دارد، عمدتاً به این دلیل که شبیه پروتئین پایه میلین است و پاسخ التهابی سلول‌های تی را در برابر غلاف‌های میلین

واقعی کاهش می‌دهد (۱۲). علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که فاکتورهای ژنتیکی و محیطی باعث آزاد شدن چندین فاکتور نوروتروفیک می‌شود، که منجر به اثرات بازسازی عصبی می‌شود (۱۳). به عنوان مثال، در مطالعه (Administration) (مطالعه گروهی موازی، فاز ۳، تصادفی‌سازی و کنترل‌شده با دارونما) کاهش ۳۴ درصدی در عود را در مقایسه با دارونما نشان داد (۱۴). یکی دیگر از داروهای خط اول، فومارات‌ها از جمله دی متیل فومارات است که عمدتاً برای درمان پسوریازیس استفاده می‌شود و دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های ضد التهابی است. مسیرهای متابولیکی متعددی را تعدیل می‌کند، مانند Nrf2 (فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور هسته‌ای اریثروئید ۲)، که نقش آنتی‌اکسیدانی دارد، غلظت سلول‌های FoxP3+ را افزایش می‌دهد و تعداد سلول‌های تی CD8+ و سلول‌های بی را کاهش می‌دهد. دی متیل فومارات هم‌چنین ممکن است از طریق مسیرهای مستقل Nrf2 عمل کند و در نتیجه انتقال سلول‌های ایمنی را کاهش دهد (۱۵). اثربخشی نرخ دی متیل فومارات، همان‌طور که در کارآزمایی فاز ۳ تصادفی، دوسوکور، کنترل‌شده با دارونما نشان داده شد، منجر به کاهش نسبی ۵۳ درصدی در نرخ عود سالانه شد (۱۶). پزشکان هم‌چنین ممکن است از داروهای خط اول دیگری به نام تری فلونومید استفاده کنند، یک عامل ضد تکثیر که با تأثیرگذاری میتوکان دریا دی هیدروروتات دهیدروژناز، سنتز پیریمیدین را مهار می‌کند. تری فلونومید بر سلول‌هایی که به سرعت تقسیم می‌شوند، از جمله لنفوسیت‌های خود ایمن، تأثیر می‌گذارد و از این طریق پاسخ التهابی در ام‌اس را تنظیم می‌کند (۱۷). اگرچه کارآزمایی فاز ۳ تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با پلاسبو، کاهش ۳۶ درصدی نرخ عود سالانه را در مقایسه با دارونما نشان داد، تری فلونومید منجر به نرخ عود سالانه به طور قابل توجهی بیش‌تر از اینترون بتا شد (۱۸، ۱۹).

عوامل درمانی با کارایی بالا

خط دوم درمان تعدیل‌کننده بیماری شامل تعدیل‌کننده‌های گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات، از جمله فینگولیمود، سیونیمود اوزانیمود، و پونسیمود برای درمان ام‌اس پیشرونده ثانویه ثبت شده است (۲۰). فینگولیمود به عنوان اولین عامل درمانی در این گروه ثبت شد. مکانیسم اثر آن بر اساس پیروی از مولکول طبیعی است، زیرا متابولیت فعال فینگولیمود-فسفات، شبیه گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات است که برای تنظیم انتقال لنفوسیت‌ها از غدد لنفاوی به خون ضروری است. فینگولیمود منجر به کاهش گیرنده‌های گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات در سلول‌های لنفاوی می‌شود و نفوذ آن‌ها به دستگاه عصبی مرکزی را کاهش می‌دهد که متعاقباً تأثیر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را اعمال می‌کند (۲۱). طبق مطالعه بالینی (clinical trial studying the efficacy and safety of fingolimod, a disease-modifying therapy for multiple sclerosis) (کارآزمایی فاز ۳ دوسوکور، تصادفی‌سازی و کنترل‌شده با دارونما) فینگولیمود باعث کاهش نسبی نرخ عود سالانه تا ۴۸ درصد در مقایسه با دارونما شد. با این وجود، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های فینگولیمود و دارونما از نظر پیشرفت ناتوانی تایید شده، همان‌طور که توسط مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده (Expanded Disability Status Scale) اندازه‌گیری شد، وجود نداشت (۲۲). علاوه بر این، کلادربین به عنوان خط دوم درمان، ممکن برای افراد مبتلا به ام‌اس عودکننده بسیار فعال است. کلادربین قبلاً به عنوان شیمی درمانی برای بسیاری از بیماری‌های نئوپلاستیک خونی ثبت شده بود و در اختلالات خود ایمنی مانند بیماری سلیاک و ام‌اس استفاده می‌شود. کلادربین، آنالوگ نوکلئوزیدی دئوکسی آدنوزین، باعث کاهش لنفوسیت‌های خود واکنشی می‌شود و در نتیجه اثر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دارد (۲۳). فاز ۳، کارآزمایی چند مرکزی دوسوکور، کنترل‌شده با دارونما کلاریتی، کاهش تقریباً

۵۸ درصدی نرخ عود سالیانه را گزارش کرد. با این حال، این درمان از نظر آماری با لنفوسیتوپنی مکرر همراه است. نه تنها کلادرین، بلکه میتوکسانترون نیز یک عامل ضد نئوپلاستیک است که برای درمان ام‌اس استفاده می‌شود (۲۴). مکانیسم اصلی اثر میتوکسانترون از طریق پیوندهای متقابل DNA است که منجر به ایجاد شکاف در رشته‌های DNA می‌شود، زیرا به عنوان یک مهار کننده توپوایزومراز ۲ عمل می‌کند (۲۵). میتوکسانترون برای مدت طولانی به عنوان یک درمان موثر برای بیماران مبتلا به نوع ام‌اس عود کننده و ام‌اس پیشرونده ثانویه به سرعت افزایشی در نظر گرفته شده است (۲۶). با توجه به مرجع دارویی داروهای مورد تایید برای عرضه (Monthly Index of Medical Specialties) (کارآزمایی دوسوکور، تصادفی و چند مرکزی کنترل شده با دارونما)، میتوکسانترون در کاهش میزان عود سالانه نسبی تا ۶۸ درصد موثر بود (۲۷). از آنجایی که میتوکسانترون دارای اثرات قلبی سمی است، بنابراین، به ندرت استفاده می‌شود. خوشبختانه، گروهی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نیز می‌توانند برای درمان ام‌اس تجویز شوند. در میان این خط دوم درمان، اولین آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که برای درمان ام‌اس ثبت شد، ناتالیزوماب بود. این یک آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی است که $\alpha 4\beta 1$ -اینتگرین را مسدود می‌کند و باعث مهار انتقال لنفوسیت خود واکشی از طریق سد خونی و مغزی می‌شود (۲۸). مطالعه بالینی داروها و روش‌های درمانی در تنظیم ضربان قلب (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) (فاز ۳، کارآزمایی دوسوکور و کنترل شده با دارونما) کاهش نسبی خطر عود را تا ۶۸ درصد نشان داد. علاوه بر این، ناتالیزوماب خطر پیشرفت ناتوانی را، همان طور که به وسیله میزان ناتوانی در بیماران ام‌اس مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده اندازه گیری شد، در مقایسه با گروه دارونما کاهش داد (۲۹). با این حال، ناتالیزوماب دارویی است که بیش تر به عفونت مولتی فوکال پروگرسو

لوکوانسفالوپاتی نسبت داده می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال دیگری که برای درمان ام‌اس استفاده می‌شود، آلمتوزوماب است که CD52 را هدف قرار می‌دهد. هنوز اطلاعات کمی در مورد آنتی ژن CD52 و نقش دقیق آن در پاسخ ایمنی وجود دارد، با این حال مطالعات نشان می‌دهد که این آنتی ژن در طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی، از جمله لنفوسیت‌های بی و تی وجود دارد که نقش عمده ای در پاتوژنز ام‌اس ایفا می‌کند (۳۰). بنابراین، آلمتوزوماب منجر به تخلیه این انواع سلولی و کاهش فعالیت بیماری می‌شود (۳۹). براساس کارآزمایی فاز ۳ مطالعه تصادفی، کدگذاری شده، آلمتوزوماب خطر عود بیماری را به میزان حداکثر ۵۹ درصد در مقایسه با اینترفرون بتا کاهش داد. در نهایت، متخصصان مغز و اعصاب ممکن است از طیف گسترده ای از داروهای ضد CD20 مانند اوکرلیزوماب، ریتوکسیماب، آتوموماب و اوبلیتوکسیماب استفاده کنند (۳۱). مکانیسم اثر آن‌ها بر اساس تعامل آن‌ها با لنفوسیت‌های بی و در نتیجه کاهش سلول‌های بی است. آنتی‌بادی‌های ضد CD20 در دو مکانیسم مختلف نقش دارند. سمیت سلولی وابسته به کمپلمان برای ریتوکسیماب و اوفاتوموماب مشاهده شد، در حالی که سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی برای اوکرلیزوماب و اوبلیتوکسیماب مشاهده شد (۳۲). اگر چه همه این عوامل به طور مشابه عمل می‌کنند، اوکرلیزوماب ارزش برجسته کردن دارد، زیرا تنها دارویی است که به روز برای درمان ام‌اس پیشرونده اولیه ثبت شده است. طبق فاز ۳، کارآزمایی گروهی موازی چند مرکزی، تصادفی، دوسوکور، کنترل شده فعال، اوکرلیزوماب نرخ عود سالانه را تا ۴۷ درصد در مقایسه با اینترفرون بتا کاهش داد (۳۳). علاوه بر این، یک متآنالیز انجام شده توسط سوی و همکاران شان داد که اوکرلی زوماب بر اساس نسبت بیماران بدون پیشرفت ناتوانی تایید شده بالاترین اثربخشی را در درمان ام‌اس پیشرونده اولیه دارد (۳۴). علاوه بر این، کارآزمایی تصادفی سازی شده توسط سونینگ سان و همکاران،

مرحله ۳، دوسوکور ارزیابی کننده نشان داد که در مقایسه با دی متیل فومارات، ریتوکسیماب باعث کاهش نسبی نرخ عود سالانه تا ۱۹ درصد شد (۳۵). علاوه بر این، با توجه به کارآزمایی فاز ۳ دوسوکور، آنتی بادی مونوکلونال ضد CD20 دیگر، اوفاتوموماب، منجر به کاهش نسبی نرخ عود سالانه تا ۶۰ درصد در مقایسه با تری فلونوماید شد. جدیدترین دارو درمان‌های تعدیل کننده بیماری ثبت شده ابلیتوکسیماب است، که هنوز فاقد شواهد بالینی واقعی است (۳۶).

گزینه های درمانی بالقوه

علیرغم در دسترس بودن دارو درمان‌های تعدیل کننده بیماری‌های مختلف، گروهی از بیماران، به ویژه آن‌هایی که به صورت پیشرونده هستند، پاسخ نمی دهند (۹). درمان‌های جدید بالقوه که کم‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرد، مانند پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (Hematopoietic Stem Cell Transplantation) رویکردهای تجربی مانند آنتی‌بادی مونوکلونال و سلول‌های گیرنده آنتی ژن کایمیریک تی و روش‌های مکمل مانند اصلاح میکروبیوتا و مداخلات غذایی را برجسته می‌کند (۳۷). استراتژی‌های درمانی شامل تخلیه میکروگلیا، سلول‌های ایمنی ساکن دستگاه عصبی مرکزی، تجویز داروهای ضد تشنج، (Oligodendrocyte Precursor Cells) بازسازی میلین در ام‌اس با روش‌های نوین مانند بارگذاری آگزوزوم‌ها و سلول‌های آنتی‌ژن کایمیریک تی، که هدف آن‌ها سلول‌های ایمنی خودکار است، نوید بخش است. علاوه بر این، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز ممکن است جایگزین سلول‌های ایمنی بیش فعال در بیماران شود و تصور می‌شود که سلول‌های بنیادی مزانشیمی نقش محافظت کننده عصبی و بازسازی میلین را ایفا می‌کنند (۳۸).

آگزوزوم

آگزوزوم‌ها و زیکول‌های خارج سلولی هستند که توسط انواع سلول‌ها، به‌ویژه سلول‌های بنیادی، به فضای

خارج سلولی آزاد می‌شوند. در مقایسه با سلول‌های بنیادی، آگزوزوم‌ها ایمن‌تر بوده و می‌توانند یکی از امیدوارکننده‌ترین استراتژی‌های درمانی برای بیماری‌های نورودژنراتیو محسوب شوند (۳۹). اندوزوم‌های چند وزیکولی، بخش‌هایی از سیتوپلاسم و محتوای آن را جذب می‌کنند و به بخشی از آگزوزوم تبدیل می‌شوند. بنابراین، محموله آگزوزومی، هویت و وضعیت فیزیولوژیکی سلول ترشح کننده والد را در زمان واقعی منعکس می‌کند. لازم به ذکر است که هیچ نشانگر واحدی وجود ندارد که بتواند به طور منحصر به فرد آگزوزوم‌ها یا سایر زیر گروه‌های وزیکول‌های خارج سلولی را شناسایی کند. با این وجود، پروتئین‌های خاصی شناسایی شده‌اند که در آگزوزوم‌ها غنی شده‌اند و زیست‌زایی آن‌ها را منعکس می‌کنند. این موارد شامل پروتئین‌های تتراسپانین (CD9، CD63 و CD81) موجود در غشای اندوزومی، پروتئین‌های کمپلکس مرتب سازی اندوزومی مورد نیاز برای انتقال (Endosomal sorting complexes required for transport) (ALIX و TSG101) که هدف‌گیری محموله به داخل و تشکیل وزیکول‌های داخل لومنی را تنظیم می‌کنند، پروتئین‌های مورد نیاز برای انتقال و ادغام غشا (آنکسین‌ها، ربس، فلوئیلین‌ها، اسنارها)، پروتئین‌های شوک حرارتی (Hsp70، Hsp90) که به جذب اجزای سیتوزولی کمک می‌کنند، لیپیدهای غشایی (کلسترول، اسفنگو-میلین، سرامیدها، گلیسروفسفولیپیدها)، پروتئین‌های اسکلت سلولی (اکتین، توبولین، کفیلین)، پروتئین‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (Major histocompatibility complex class 1) اینترگرین‌ها و پروتئین‌های میتوکندریایی می‌شوند (۴۰). انواع گلیکوپروتئین‌ها و همچنین پروتئین‌های آگزوزومی خاص که نوع سلول، مانند پروتئین‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (Major histocompatibility complex class 2) از سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن، نیز شرح داده شده‌اند (۴۲)، علاوه بر پروتئین‌ها و لیپیدها، آگزوزوم‌ها حاوی حامل‌های نانومقیاس mRNA، miRNA هستند که از

سلول‌های زنده ترشح می‌شوند. تشخیص آگزوزوم در سرم، بزاق و مایع منی، ارزش تشخیصی برای تشخیص بیماری‌های مختلف از جمله سرطان ارائه می‌دهد (۴۳، ۴۱). روش‌های درمانی آگزوزوم به سه روش سلول بنیادی، آگزوزوم حامل مواد دارویی، آگزوزوم اصلاح شده به روش (شیمیایی یا ژنتیکی) انجام می‌پذیرد. استفاده از سلول‌های بنیادی که آگزوزوم‌های طبیعی آن‌ها حاوی سیگنال‌ها و مواد فعال برای ترمیم بافت‌ها و درمان بیماری‌ها می‌باشند. حمل و نقل داروهای داخل آگزوزوم‌ها، به منظور هدف‌گذاری بهتر و کاهش عوارض جانبی برای رساندن دارو به سلول‌های خاص و همچنین تولید آگزوزوم‌های اصلاح شده برای افزایش کارایی، هدف‌گذاری دقیق‌تر و ویژگی درمانی خاص انجام می‌پذیرد.

خلوص و نامگذاری نمونه آگزوزوم

خالص سازی یک گروه همگن وزیکول خارج سلولی (Extracellular vesicles) که تنها از یک نوع سلول و بدون آلاینده‌های پروتئینی و لیپیدی باشد، بسیار دشوار است چون این وزیکول‌ها از نظر اندازه و ترکیب ناهمگن و با ذرات دیگر همپوشانی دارند. بسیاری از مطالعاتی که در این مقاله مروری به آن‌ها اشاره شده است، نمونه‌های «آگزوزوم» خالص شده را توصیف می‌کنند که در واقع، مخلوطی از ریزذرات با منشأ ناهمگن هستند. همین امر در مورد مطالعات روی میکرووزیکول‌ها و سایر ریزذرات نیز صادق است. به دلیل دشواری تمایز و جداسازی دقیق وزیکول‌های خارج سلولی مانند آگزوزوم‌ها و میکرووزیکول‌ها، در سال ۲۰۱۸ انجمن بین‌المللی وزیکول‌های خارج سلولی ISEV اعلام کرد، که بهتر است از اصطلاح کلی (وزیکول‌های خارج سلولی) برای این ذرات استفاده شود (۴۳). با این حال، خواننده باید در نظر داشته باشد که علیرغم نام آن، تمام نمونه‌های وزیکول‌های خارج سلولی مورد مطالعه تا به امروز مخلوط‌های ناهمگنی از ریزذرات حاوی چندین نوع وزیکول‌های خارج سلولی با آلاینده‌های پروتئینی و لیپیدی

جدا شده هستند. بسته به روش جداسازی، نمونه ریز ذرات ممکن است برای یک کلاس وزیکول‌های خارج سلولی خاص و یا منشأ سلولی غنی شده باشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که بیماری ام‌اس یک اختلال اتوایمیون است که در آن سیستم ایمنی بدن به اشتباه به سیستم عصبی مرکزی، مخصوصاً میلین حمله می‌کند. این حملات باعث تخریب میلین و صدمه به اعصاب می‌شود و در نتیجه علائمی مانند ضعف، خطوط حرکتی، اختلالات حسی و جسمی بروز می‌کند. در سال‌های اخیر، نقش آگزوزوم‌ها در فرآیندهای ایمونولوژیک و پاتوژنز ام‌اس توجه محققان را جلب کرده است. آگزوزوم‌ها به عنوان وسیله‌های انتقال مواد و پیام‌ها بین سلول‌ها، در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهاب نقش دارند. نقش آگزوزوم‌ها در بیماری ام‌اس بسیار مهم و چند وجهی است. این ذرات کوچک، که از سلول‌های بدن آزاد می‌شوند، می‌توانند حامل مولکول‌های زیادی مانند پروتئین‌ها، آر‌ان‌ای و آنتی‌ژن‌ها باشند. به همین دلیل، بررسی و شناخت بهتر این ذرات می‌تواند در توسعه روش‌های تشخیصی اولیه، شاخص‌های بیومارکر و حتی داروهای هدفمند برای درمان ام‌اس مفید باشد. در کل، نقش آگزوزوم‌ها در ام‌اس، بیش‌تر به عنوان واسطه‌ای فعال در انتقال پیام‌های ایمونولوژیک و عوامل التهابی و در نتیجه تشدید یا حتی آغاز پاتوژنز بیماری، دیده می‌شود. مطالعه نقش آگزوزوم‌ها در ام‌اس می‌تواند به فهم بهتر مکانیزم‌های آغاز و توسعه بیماری کمک کند و همچنین در توسعه آزمایش‌های تشخیصی دقیق‌تر و درمان‌های هدفمند موثر باشد. این تحقیقات نوید بخش راهکارهای جدید برای مدیریت بهتر ام‌اس و کاهش روند.

سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از طرح شماره ۲۴۲۲۰ مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

References

1. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337(22): 1604-1611 PMID: 9371858.
2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 27-40 PMID: 30300457.
3. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23(1): 683-747 PMID: 15771584.
4. Luo C, Jian C, Liao Y, Huang Q, Wu Y, Liu X, et al. The role of microglia in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1661-1667.
5. Li P, Kaslan M, Lee SH, Yao J, Gao Z. Progress in exosome isolation techniques. *Theranostics* 2017; 7(3): 789-804 PMID: 28255367.
6. Pappalardo F, Russo G, Pennisi M, Parasiliti Palumbo GA, Sgroi G, Motta S, et al. The potential of computational modeling to predict disease course and treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Cells* 2020; 9(3): 586 PMID: 32121606.
7. Pinto MF, Oliveira H, Batista S, Cruz L, Pinto M, Correia I, et al. Prediction of disease progression and outcomes in multiple sclerosis with machine learning. *Sci Rep* 2020; 10(1): 21038 PMID: 33273676.
8. Mohammed EM. Understanding Multiple Sclerosis Pathophysiology and Current Disease-Modifying Therapies: A Review of Unaddressed Aspects. *Front Biosci* 2024; 29(11): 386 PMID: 39614433.
9. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med* 2017; 17(6): 530-536 PMID: 29196354.
10. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(11): a032003 PMID: 29311124.
11. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-1504.
12. Schrempf W, Ziemssen T. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2007; 6(7): 469-475 PMID: 17643935.
13. Prod'homme T, Zamvil SS. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2019; 9(2): a029249 PMID: 29440323.
14. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Group GS. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705-713 PMID: 23686821.
15. Yadav SK, Soin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med* 2019; 97(4): 463-472 PMID: 30820593.
16. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-1107 PMID: 22992073.
17. Kasarełło K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Członkowski A, Mirowska-Guzel D. Mechanism of action of three newly registered drugs for multiple sclerosis treatment. *Pharmacol Rep* 2017; 69(4): 702-708 PMID: 28550802.

18. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247-256 PMID: 24461574.
19. Vermersch P, Czlunkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20(6):705-716 PMID: 24126064.
20. McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet* 2021;398(10306):1184-1194.
21. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(2): 91-101 PMID: 20061941.
22. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545-556 PMID: 24685276.
23. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(12): 1266-1271 PMID: 29991490.
24. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early aggressive treatment approaches for multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2021; 23(7): 19 PMID: 34025110.
25. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18(6): 379-396 PMID: 15089110.
26. Fabis-Pedrini MJ, Carroll WM, Kermode AG. Efficacy and safety of mitoxantrone use in aggressive multiple sclerosis (P3. 414). *Neurology* 2018;90(15_supplement).
27. Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018-2025.
28. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in multiple sclerosis treatment: from biological effects to immune monitoring. *Front Immunol* 2020; 11: 549842 PMID: 33072089.
29. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910 PMID: 16510744.
30. Kasarello K, Mirowska-Guzel D. Anti-CD52 therapy for multiple sclerosis: An update in the COVID era. *Immunotargets Ther* 2021;237-246 PMID: 34268256.
31. de Sèze J, Maillart E, Gueguen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol* 2023; 14: 1004795 PMID: 37033984.
32. Chmielewska N, Szyndler J. Targeting CD20 in multiple sclerosis—review of current treatment strategies. *Neurol Neurochir Pol* 2023;57(3):235-242 PMID: 36999373.

33. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221-234 PMID: 28002679.
34. Sui Z, Zhu H, Luo J, Yu J, Li L, Zheng Q. Quantitative comparison of the efficacy of clinical drug treatments for primary progressive multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2023; 113: 45-53 PMID: 37178621.
35. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21(8):693-703 PMID: 35841908.
36. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N England J Med* 2020;383(6):546-557 PMID: 32757523.
37. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015;3(7):545-555 PMID: 26244148.
38. Cuascut FX, Hutton GJ. Stem cell-based therapies for multiple sclerosis: current perspectives. *Biomedicines* 2019;7(2):26 PMID: 30935074.
39. Sadeghi A, Noorbakhshnia M, Khodashenas S. Protective potential of BM-MSC extracted Exosomes in a rat model of Alzheimer's disease. *PloS One* 2025;20(5): e0320883 PMID: 40327601.
40. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013;200(4):373-383 PMID: 23420871.
41. Chen W, Wang R, Li D, Zuo C, Wen P, Liu H, et al. Comprehensive analysis of the glycome and glycoproteome of bovine milk-derived exosomes. *J Agric Food Chem* 2020; 68(45):12692-12701 PMID: 33137256.
42. Khodashenas S, Khalili S, Forouzandeh Moghadam M. A cell ELISA based method for exosome detection in diagnostic and therapeutic applications. *Biotechnol lett* 2019; 41: 523-531 PMID: 30963341
43. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of extracellular vesicles*. 2018;7(1):1535750.