REVIEW ARTICLE

Approaches of Mesenchymal Stem Cells Derived-Extracellular Vesicles in Knee Osteoarthritis Defects

Maryan Talebi Jouybari[1,2]
Leila Taghiya[1]

[1] Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran
[2] PhD Student in Developmental, Department of Developmental Biology, University of Science and Culture, Tehran, Iran

(Received December 19, 2023 ; Accepted February 20, 2024)

Abstract

Background and purpose: Degenerative joint disease, especially osteoarthritis (OA), is a global disease characterized by the destruction of articular cartilage, and subchondral bone. It is estimated that about 250 million people currently suffer from cartilage defects. So far, no definite and standard treatment method for OA has been reported. Recently, cell-based therapeutic techniques have been considered one of the best therapeutic strategies for the long-term treatment of articular cartilage diseases. However, many challenges include the large scale of cells required, thus the cell-free approaches are novel tools for cartilage defect treatment. For instance, extracellular vesicles (EVs) secreted by various cells such as MSCs are in charge of the therapeutic effects of stem cells. Therefore, recently EVs have advanced as powerful cell-free transfer tools, due to their high physicochemical strength and biocompatibility.

Materials and methods: This study is a review study that summarizes the preclinical and clinical studies that used EV-derived from different cell sources and investigates their effectiveness in treating cartilaginous tissue lesions. Current studies used small or large animal models with experimental critical size defects in knee articular cartilage to examine the effectiveness of EVs derived from MSCs. The EVs were isolated from cell sources such as adipose-derived MSCs, Bone marrow-derived MSCs, or transgenic cells. In addition, EV isolation techniques as a main challenge in studies using EVs to treat OA, specifically described in the current study. We also showed EVs isolated from each cell have unique features such as anti-inflammatory, differentiation, and therapeutic properties. We explain recent studies that use EVs as a drug carrier such as small molecules, and microRNA bioactive factors. In addition, the isolation techniques of EVs and their characterization are other challenges that we explain.

Results: Recent studies have shown that EVs isolated from different sources inhibit the progression of OA. Also, the results of some studies indicate the ability of EVs to repair injured cartilage. Many studies showed that in critical size defects of cartilage, the use of EVs needs scaffolds. Several studies have investigated the challenges of EV release and the required EV dose based on the size of the lesion. EVs are rapidly emerging as novel therapeutic approaches for treating cartilage lesions and OA. Despite many advances in cell therapy and promising results reported in numerous disease models, the use of cells especially genetically modified cells has limitations in regenerative medicine. It is worth noting that the use of EVs derived from stem cells or transgenic cells has no harm to the human body. As a result, therapeutic EVs have been introduced as a new therapeutic approach that does not have the same potential risks as cells.

Conclusion: Despite the positive results of EV in the treatment of cartilaginous lesions, it appears that the EV therapeutic barrier requires further testing in larger animal models before clinical trials. For instance, the regeneration of critical-size lesions requires the use of EVs incorporated by suitable scaffolds under dynamic conditions. Therefore, the fundamental questions to be considered are: How to use EVs as a nanoparticle instead of stem cells in combination with tissue engineering methods? What are the biological properties of EVs? What doses of EVs have the mechanistic potential for the treatment of different sizes of cartilage lesions and how EVs are stable in lesions? What is the role of EVs in the homeostasis and pathogenesis of junctions?

Keywords: Osteoarthritis, Extracellular Vesicles (EVs), Mesenchymal Stem Cells (MSCs), Regeneration

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (230): 160-178 (Persian).

Corresponding Author: Leila Taghiyar - Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran. (E-mail: leilataghiyar@royaninstitute.org)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مـــروری

مجلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و سوم شماره ۲۳۰ اسفند سال ۱۴۰۲ (۱۷۸-۱۶۰)

کاربردهای وزیکول‌های خارج سلولی [EVs] مشتق از سلولهای بنیادی مزانشیمی [MSCs] در ترمیم ضایعات استئوآرتریت زانو

مریم طالبی جویباری [۱و۲]
لیلا تقی یار [۱]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری دژنراتیو مفصل، به‌ویژه استئوآرتریت(OA)، یک بیماری جهانی است که با تخریب غضروف مفصلی و استخوان‌زیری مشخص می‌شود. براساس آمار حدود ۲۵۰ میلیون نفر در جهان از نقص غضروف رنج می‌برند. تاکنون هیچ روش درمانی قطعی برای OA گزارش نشده است. سلول درمانی یکی از استراتژی‌های مناسب درمان ضایعات غضروفی است. با این حال، چالش‌های فعلی مانند نیاز به مقیاس زیاد سلول وجود دارد. به تازگی، رویکردهای بدون سلول ابزار جدیدتری برای درمان نقص غضروف هستند. به‌عنوان مثال، وزیکول‌های خارج سلولی(EVs) ترشح شده توسط سلول‌های مختلف، مسئول اثرات درمانی آن‌ها هستند. این EV به‌عنوان واسطه های درمانی مناسب، ابزار انتقال دارو یا نشانگرهای زیستی بیماری شناخته می‌شوند. بنابراین، به تازگی EVs به دلیل استحکام فیزیکوشیمیایی و زیست سازگاری بالا به‌عنوان ابزارهای قدرتمند درمان بدون سلول شناخته شده‌اند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع مروری است که خلاصه‌ای از مطالعات پیش بالینی و بالینی که از EV مشتق‌شده از منابع سلولی مختلف استفاده کرده‌اند، ارائه می‌دهد. در این مطالعات از حیوانات کوچک و بزرگ آزمایشگاهی با ایجاد ضایعه غضروفی تجربی در زانو استفاده شده است و اثربخشی EV در درمان این ضایعات را بررسی کردند. علاوه بر این در مطالعه حاضر، تکنیک‌های جداسازی EV که از چالش‌های کاربرد EV است، به‌طور خاص بررسی و معایب و مزایای آن‌ها بررسی شده است. هم‌چنین در این مطالعه نشان داده شد که EV جدا شده از هر سلول دارای ویژگی‌های منحصر به فردی مانند خواص ضد التهابی، تمایز و درمانی است. مطالعات اخیر پیش بالینی را که از EVs به‌عنوان یک حامل داروهایی مانند کوچک مولکول‌ها، microRNA ها و یا ریزفاکتورهای فعال زیستی استفاده کرده‌اند نیز در این مطالعه بررسی و نتایج آن‌ها به‌طور خلاصه ارائه شد. علاوه بر این، تکنیک‌های جداسازی EV و مشخصه‌یابی آن‌ها که از دیگر چالش‌های کاربرد EV است توضیح داده شد و چالش‌ها مورد بحث قرار گرفت.

یافته‌ها: EVs به‌سرعت به‌عنوان رویکردهای درمانی جدید برای درمان ضایعات غضروفی و OA در حال پیشرفت هستند. با وجود تلاش‌های فراوان در سلول درمانی و نتایج امیدوارکننده گزارش‌شده در مدل‌های متعدد بیماری، استفاده از سلول‌ها به‌ویژه سلول‌های اصلاح‌شده ژنتیکی محدودیت‌هایی در پزشکی احیاکننده دارد. شایان ذکر است که استفاده از EV مشتق شده از MSCs یا سلول‌های تراریخته هیچ آسیبی برای بدن انسان ندارد. در نتیجه، EV درمانی به‌عنوان یک رویکرد درمانی جدید معرفی شده است که خطرات احتمالی مشابهی با سلول درمانی ندارد. مطالعات بررسی شده نشان داد که EV جدا شده از منابع مختلف در بسیاری موارد از پیشرفت OA جلوگیری می کنند. هم‌چنین نتایج برخی دیگر از مطالعات حاکی از توانایی EVs در ترمیم غضروف آسیب دیده است. بسیاری از مطالعات نشان دادند که در ضایعات با اندازه بحرانی غضروف، استفاده از EVs نیاز به داربست دارد. چندین مطالعه نشان دادند که زمان انتشار EV و دوز مورد نیاز EV براساس اندازه ضایعه در ترمیم و بازسازی غضروف مفصلی نقش موثری دارد.

استنتاج: با وجود نتایج امیدوارکننده استفاده از EV در مطالعات مذکور، به نظر می‌رسد که چالش‌های EV درمانی نیاز به ارزیابی بیشتری دارد. به عنوان مثال، بازسازی یک ضایعه با سایز بحرانی نیاز به استفاده از داربست‌های مناسب در شرایط دینامیک برای حمل EV دارد. بنابراین، سؤالات اساسی که باید در نظر گرفته شوند عبارتند از: چگونه می‌توان از EVs به عنوان یک نانوذره به جای سلول‌های بنیادی در ترکیب با روش‌های مهندسی بافت استفاده کرد؟ خواص بیولوژیکی EV چیست؟ چه دوزی از EV برای اندازه‌های مختلف ضایعات غضروفی نیاز است و چگونه EVs در ضایعات پایدار هستند؟ در نهایت نقش EVs در هموستاز و پاتوژنز اتصالات چیست؟

واژه های کلیدی: استئوآرتریت، وزیکول‌های خارج سلولی، سلول های بنیادی مزانشیمی، ترمیم

مولف مسئول: لیلا تقی یار– تهران: پژوهشگاه رویان، مرکز تحقیقات علوم سلولی E-mail: leilataghiyar@royaninstitute.org
۱. استادیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول های بنیادی و زیست شناسی تکوینی، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکترای تکوینی، گروه بیولوژی تکوینی، دانشگاه علم و فرهنگ، تهران ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۹/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۱۰/۳ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۱۲/۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مقدمه

بافت غضروف مفصلی توانایی ترمیم طبیعی پس از آسیب کمی دارد. بنابراین با ایجاد و پیشرفت آسیب استخوان زیر غضروفی، بیماری استئوآرتریت (OA) ایجاد می‌شود(۱).

بر اساس آمار در حال حاضر حدود ۲۵۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از آسیب غضروفی رنج می‌برند(۲). تا کنون هیچ درمان دارویی موثر برای ترمیم و بازسازی غضروف مفصلی آسیب دیده معرفی نشده است. داروهای سنتی نیز فقط درد و التهاب را کاهش داده و هیچ ظرفیتی برای بازسازی غضروف آسیب دیده نشان نمی‌دهند(۳). رویکردهای درمانی مبتنی بر جراحی موجود مانند میکروفرکچر یا پیوند بافت استئوکندرال در اکثر موارد منجر به تشکیل بافت غضروف فیبرو می‌شود(۴). رویکردهای درمانی مبتنی بر سلول مانند سلول‌های کندروسیت و یا سلول‌های بنیادی مانند MSCs، استراتژی‌های قدرتمندی برای بازسازی مجدد بافت غضروفی هستند. بررسی طولانی مدت کارآزمایی‌های بالینی درمان OA با پیوند کندروسیت‌های اتولوگ (Autologous Chondrocyte Implantation: ACI)، در بیش از ۸۰ درصد بیماران، تا ۵ سال پس از پیوند، عملکرد خوبی را نشان داده است(۵). با وجود نتایج قابل قبول، چالش‌های زیادی در استفاده از سلول‌های اتولوگ از جمله کندروسیت‌ها وجود دارد که می‌توان به محدودیت در میزان بافت غضروف پیوندی، از دست دادن فنوتیپ کندروسیت‌ها پس از کشت در آزمایشگاه ex vivo و هزینه بالا اشاره کرد(۶). استفاده از MSCs نیز نتایج مطلوبی در ترمیم بافت غضروفی نشان داده است اما احتمال تومورزایی و نیاز به تعداد زیاد سلول‌ها و هزینه‌های بالا محدودیت‌های استفاده از این دسته از سلول‌هاست. به تازگی مشخص شده است که اثرات درمانی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی MSCs مربوط به ترشحات خارج سلولی آن‌هاست. سه نوع اصلی EVs ترشح شده توسط سلول‌ها شامل اجسام آپوپتوز، میکروزیکول‌ها(MVs) و Exos شناسایی شده است. جمعیت EVs براساس اندازه یا چگالی به‌عنوان ویژگی‌های بیوفیزیکی اصلی آن‌ها به زیرگروه‌های EVs نام برده تقسیم‌بندی شده است(۷). شواهد اخیر تأیید می‌کند MSCs، زیرجمعیت‌های EVs با اندازه متفاوت را ترشح می‌کنند که در مجموعه خصوصیات بیوفیزیکی، پروتئومی، DNA، miRNA و RNA متفاوت هستند(۹،۸). از چالش‌های موجود در جداسازی EVs نبود روش‌های جداسازی استاندارد است. با این حال، انتظار می‌رود که نگرانی‌های جهش‌زایی و سرطان‌زایی آزمایش‌های بالینی مبتنی بر اگزوزوم در مقایسه با سلول‌های زنده چون MSCs کم‌تر باشد. هدف از مطالعه حاضر، خلاصه کردن مطالعاتی است که در آن از EVs، EVs اصلاح‌شده یا EXOs مشتق‌شده از سلول‌های دستکاری ژنتیکی شده به‌عنوان یک نانوحامل طبیعی در درمان ضایعات غضروفی یا OA استفاده شده است و هم‌چنین در این مطالعه روش‌های مختلف جداسازی EVs بررسی شده است.

ساختار غضروف مفصلی، آسیب ها و ترمیم

۱. ساختار و عملکرد غضروف مفصلی

غضروف مفصلی(Articular Cartilage) بافت همبند بسیار تخصصی بدون عروق، لنف و تراکم کم سلولی با ضخامت بین ۱ تا ۷ میلی‌متر است که نقش حمایت از بافت‌های نرم اطراف، جذب ضربه، روان‌سازی سطوح مفاصل و تسهیل حرکات استخوانی، تحمل بار مکانیکی و محافظت از استخوان‌های زیری در برابر نیروهای برشی اصطکاکی را دارد(۱۰). عملکرد حیاتی آن به ترکیب ماده زمینه خارج سلولی(ECM)، رشته‌های کلاژن، ماکرومولکول‌های ECM مانند گلیکوزآمینوگلیکان(GAGs) و گلیکوپروتئین‌ها بستگی دارد(۱۱). کندروسیت‌ها تنها سلول‌های تخصصی غضروف (۱ تا ۵ درصد حجم غضروف مفصلی) را تشکیل داده و هیچ‌گونه برهم‌کنش سلولی ندارند(۱۳،۱۲،۹).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

۲. آسیب‌های غضروف مفصلی و ترمیم

ترمیم ساختاری و عملکردی ضایعات غضروف یک چالش در پزشکی بازساختی است. این آسیب‌ها به دلایل مختلفی ایجاد و علائمی مانند تورم، درد در مفصل و قفل شدن دارند(۱۶-۱۴). در ضایعه استئوکندرال، آسیب‌ها به استخوان زیر غضروفی گسترش یافته و باعث خونریزی، تشکیل لخته فیبرین و پاسخ التهابی فعال در محل آسیب می‌شود(۱۷). عدم درمان اولیه و تخریب پیشرونده غضروف منجر به استئوآرتریت می‌شود. استراتژی‌های ترمیم ضایعات غضروفی به دو رویکرد کاملاً متفاوت از جمله جراحی سنتی و روش‌های جدید مبتنی بر مهندسی بافت/ سلول درمانی دسته‌بندی می‌شوند.

۳. درمان سنتی ضایعات غضروف

۱- میکروفرکچر : Steadman در سال ۱۹۸۴ تکنیک میکروفرکچر را برای ترمیم غضروف هیالین معرفی کرد. این روش شامل برداشتن غضروف‌های کلسیفیه و تخریب شده و ایجاد شکستگی‌های ریزی در استخوان زیری است تا لخته‌های مغز استخوان در محل ضایعه غضروف وارد و به دنبال آن بافت هیالین مانند ایجاد شود(۱۸). در بیش از ۸۰ درصد بیماران بهبودی اولیه قابل توجه ایجاد شد، اما پیگیری طولانی مدت جایگزینی بافت غضروف فیبرو را در محل ترمیم نشان داد(۱۹).

۲- آرتروسکوپی و دریلینگ استئوکندرال: برداشت قسمت‌های آسیب دیده (Debridement of joints) به روش آرتریوسکوپی برای اولین بار توسط Pridi در سال ۱۹۵۹ در مدل آزمایشی خرگوش انجام شد(۲۰). در این روش، سوراخ‌های کوچکی در استخوان ساب کندرال به دنبال برداشتن غضروف ناپایدار ایجاد می‌شود و با آزادسازی پروتئوگلیکان‌های سطحی ترمیم تحریک می‌شود.

۳- موزاییک پلاستی: موزاییک پلاستی (Mosaicplasty) پیوند اتوگرافت استئوکندرال است که اولین بار در سال ۱۹۹۳ توسط Matsusue مطرح شد(۲۱). در این روش پلاک‌های استوانه‌ای استئوکندرال از نواحی که زون کم‌تری را کم تحمل می‌کند به محل ضایعه غضروف پیوند می‌شوند. با وجود نتایج مناسب، بافت اهداکننده ناکافی مشکل اصلی پیوندهای استئوکندرال اتولوگ است(۲۴-۲۲).

۴- پیوند بافت نرم: پیوند پریکندریوم و یا پریستئوم اتولوگ به‌عنوان یک غشای زیستی یکی دیگر از روش‌های بازسازی کننده برای ترمیم ضایعات غضروفی است که توسط Homminga در سال ۱۹۹۰ ابداع شد(۲۷-۲۵). بر این اساس، پیوند فلپ‌های پریوستئوم و پریکندریوم به ضخامت ضایعات کامل غضروف مفصلی به‌طور گسترده در مدل‌های حیوانی و آزمایش‌های بالینی انسانی مورد استفاده قرار گرفته است(۲۹،۲۸).

۵- استئوتومی: استئوتومی یک جراحی اصلاحی است که امکان تنظیم مجدد استخوان را فراهم می‌کند و برای اصلاح بدشکلی‌های اولیه زانو و درمان استئوآرتریت زانو استفاده می‌شود. این روش برای اولین‌بار در سال ۱۹۵۸ توسط Smith استفاده شد(۳۰). با تنظیم مجدد استخوان بار روی مفصل را توزیع می‌کند و از فشار بر سطح غضروف جلوگیری می‌کند(۳۲،۳۱).

۴. مهندسی بافت و روش‌های مبتنی بر سلول

۱- بافت غضروف مهندسی شده: در چند سال اخیر، مهندسی بافت به عنوان جایگزین روش‌های سنتی درمان توسعه یافته است. مهندسی بافت از سه فاکتور اصلی تشکیل شده است، ۱) داربست‌های حمایتی که از سلول‌ها و تولید ماده زمینه حمایت می‌کند(۳۳). داربست‌ها یک ماده ساختاری با منشاء مختلف (مصنوعی یا طبیعی) و سه‌بعدی با بیش‌ترین شباهت در ساختار و عملکرد محیط طبیعی سلول‌ها است. آن ها قابلیت نفوذ و اتصال موفقیت‌آمیز با مولکول‌های فعال زیستی مناسب را نیز فراهم کرده تا تمایز و بلوغ سلولی را تقویت کنند. یک داربست ایده‌آل برای غضروف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

باید قادر به القای غضروف زایی و تشکیل ECM، زیست سازگار، زیست تخریب‌پذیر و قابل جذب، غیر ایمنی‌زا و با قدرت مکانیکی مناسب و قابل مقایسه با غضروف بومی باشد(۳۳). به تازگی، داربست‌های پرینت زیستی سه‌بعدی، ساخت سازه‌های سفارشی‌شده را برای محل ضایعه فردی امکان‌پذیر می‌سازد(۳۴). ۲) منبع سلولی، امروزه منابع سلولی اتولوگ مانند کندروسیت‌ها و MSCs به‌عنوان یک منبع سلولی آلوژنیک شناخته‌شده‌ترین منابع سلولی هستند(۳۵). ۳) ریزمواد حیاتی که برای تحریک تمایز سلولی و ترشح ECM استفاده می شوند. در زیر به چالش‌های منبع سلولی مهندسی بافت غضروف می‌پردازیم.

۲- درمان‌های مبتنی برسلول در بازسازی غضروف: روش پیوند کندروسیت‌های اتولوگ (ACI) یک فناوری نوظهور بدون رد ایمنی ذاتی برای بازسازی غضروف مفصلی است که اولین با توسط peterson در سال ۱۹۸۷ اختراع شد(۳۶). در این روش کشت و تکثیر کندروسیت اتولوگ با نوعی روش مهندسی بافت همراه است. در این روش بیوپسی غضروف از ناحیه‌ای که وزن کم‌تری را تحمل می‌کند، تحت عمل جراحی جمع‌آوری شده، کندوسیت‌ها پس از هضم آنزیمی از ECM آزاد شده و در شرایط آزمایشگاهی در تعداد زیاد تکثیر می‌شود و سپس به ضایعه غضروفی پیوند می‌شود(۳۹-۳۷). سپس محل پیوند توسط یک غشاء پریوست پوشانده می‌شود. نتایج بالینی حاکی از آن است که ACI یک درمان موثر برای نقایص غضروف بزرگ (< ۴ سانتی‌متر مربع) است(۴۰). پیگیری‌های طولانی، بهبود کلی عملکرد زانو را در ۸۴ درصد بیماران نشان داده است(۴۱). پیوند کندروسیت اتولوگ همراه ماده زمینه کلاژنی به نام MACI یک نسخه جدیدتر از ACI است که در آن سلول‌های کندروسیت اتولوگ جدا شده بر روی غشاهای کلاژن نوع I یا III کشت می‌شوند(۴۲). علی‌رغم نتایج امیدوارکننده، روش ACI وMACI دارای محدودیت‌های شدید ازجمله محدودیت بافت برای جداسازی کندروسیت‌ها، آسیب اهداکننده و هیپرتروفی کندروسیت‌ها در مرحله کشت آزمایشگاهی است(۴۳). به تازگی نمونه‌های تجاری مختلف مبتنی بر کندروسیت در شرایط تولید استاندارد کشت (GMP) در بازار وجود دارد که در فازهای مختلف کارآزمایی‌های بالینی هستند(۴۶-۴۴). باتوجه به محدودیت‌های کندروسیت‌ها، MSCs به‌عنوان یک منبع سلولی آلوژنیک جایگزین، برای ترمیم غضروف در نظر گرفته شده که محدودیت‌های استفاده از کندروسیت‌ها را ندارند. MSCs سلول‌های استرومایی چندتوانی هستند که در بافت‌ها و اندام‌های مختلف مانند مغز استخوان، خون بندناف، بافت چربی و مایع سینوویال وجود دارند. یکی از مزیت‌های MSCs نسبت به کندروسیت‌های تمایز یافته تکثیر آسان‌تر آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی است(۵۰-۴۷). درحال حاضر، بازسازی غضروف مفصلی با استفاده از پیوند اتولوگ MSCs به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد(۵۲،۵۱،۳۹). تزریق داخل مفصلی MSCs یک روش کم‌تهاجم در بازسازی غضروف مفصلی به‌دلیل وجود مایع سینوویال است(۵۳).

در مطالعه‌ای MSCs نشاندار ۱ روز پس از تزریق به زانو مفصلی در اندام‌هایی مثل ریه موش مشاهده شدند اما هیچ شواهد دیگری از حضور این سلول‌ها در اندام‌های دیگر ۶ ماه پس از تزریق گزارش نشد(۳۵). در مطالعات کارآزمایی بالینی فاز I-III، سلول‌های MSCs جدا شده از بافت‌های مغز استخوان، بافت چربی، سینوویال در بررسی‌های ۱ تا ۳ ساله، ترمیم قابل قبول غضروف را نشان داده است(۶۰-۵۴). استراتژی‌های دیگری چون استفاده از سلول‌های iPSCs نیز گزارش شده است. با وجود نتایج امیدوارکننده محدودیت هایی چون قیمت بالا و مسائل ایمنی، به‌دست آوردن جمعیت خالص و همگن از سلول‌ها و خطر تومورزایی وجود دارد(۶۳-۶۱). در مطالعه‌ای ایجاد تومور تراتوم نابالغ در موش ۱۶ هفته پس از تزریق سلول‌های iPSCs گزارش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

شد. امروزه محصولات تجاری MSCs در بازار وارد شده است. ®Stempeucel یک محصول بیولوژیکی مبتنی بر MSCs مشتق از مغز استخوان انسان برای درمان OA است. در یک مطالعه بالینی، تزریق داخل مفصلی ®Stempeucel در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو بی‌خطری و اثربخشی ترمیم غضروف و تسکین درد را نشان داد(۶۸).

Re-join یک محصول تجاری حاصل از MSCs بافت چربی اتولوگ است که در کارآزمایی بالینی فاز II در ۲۶ بیمار پیوند شد و بهبودی قابل توجهی پس از ۱۲ ماه گزارش شده است(۶۴). اگرچه، تزریق MSCs به دلیل اثرات تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، پتانسیل غضروف‌زایی و خواص پاراکرینی، نتایج قابل قبولی دارد اما خطر تومورزایی و رد MSCs هنوز حل نشده است. بنابراین امروزه استفاده از مشتقات سلولی چون وزیکول‌های ترشحی(EVs) بسیار مورد توجه است(۶۶). در بخش بعدی، شرح مفصلی از نقش اگزوزوم‌ها در ترمیم غضروف نشان داده شده است.

EVs جایگزین امیدوار کننده برای سلول درمانی

اثرات درمانی MSCs به ترشح عوامل پاراکرین فاکتورهای تغذیه ای مانند EVs نسبت داده شده است. بنابراین، بازسازی بافت با واسطه EVs یک رویکرد درمانی جدید بدون عوارض MSCs است(۶۸،۶۷). مطالعات نشان می‌دهد EVs مهم‌ترین واسطه تبادل اطلاعات سلولی در ترشحات MSCs است(۶۹). با وجود اثرات درمانی MSCs-EV در تسهیل ترمیم بافت در بیماری‌های کبدی(۷۰)، سرطان(۷۱)، انفارکتوس میوکارد(۷۳،۷۲)، آلزایمر(۷۴)، مکانیسم اثر EVs بر بازسازی غضروف بررسی نشده است.

EVs نانوذراتی به اندازه حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که با غشای دولایه محصور شده‌اند که از طریق انواع مختلف سلول ترشح می‌شوند و هم‌چنین در تمام مایعات بدن وجود دارند. این حامل‌های سلولی حاوی محموله‌های فعال شامل پروتئین‌ها، mRNA و طیف وسیعی از miRNAها و متابولیت‌ها است که می‌توانند پاسخ التهابی، رگ‌زایی و تعدیل ایمنی و تعدیل تومور را از طریق همجوشی و پس از عبور از موانع بیولوژیکی و تبادل اطلاعات ژنتیکی و برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های گیرنده تنظیم کنند(۷۵). تاکنون انواع مختلفی از EVs در سلول‌ها یافت شدند، از جمله میکروبادی (VBs)، اگزوزوم‌ها (Exos) و اجسام آپوپتوز که براساس مورفولوژی، اندازه، بیوژنز، مسیرهای انتشار بالقوه و محتوای آن‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. انواع سلول‌ها مانند ماکروفاژها، ماست سل‌ها، لنفوسیت‌های B و T و سلول‌های دندریتیک و هم‌چنین انواع سلول های بنیادی (بالغ، جنین و خون بندناف) و سلول‌های کندروسیت قادر به ترشح EVs هستند. برخلاف سلول‌ها، EVs باعث رد ایمنی حاد نمی‌شود و می‌توان آن‌ها را در مقیاس بزرگ تولید کرد و تا زمان استفاده ذخیره کرد(۷۶). با این حال، توزیع زیستی و تکنیک‌های ردیابی in vivo باید برای افزایش اثربخشی درمانی و اجتناب از اثرات احتمالی خارج ازهدف EVs مورد بررسی قرار گیرد(۷۷). اثر درمانی مختلف EVs مشتق شده از منابع سلولی مختلف به شدت با منشاء سلول‌های والدین مرتبط است. علاوه بر این، EVs مشتق از سلول‌های کشت شده، از نظر عملکرد به‌دلیل سیگنال‌های دریافتی از ریزمحیط اطراف، با EVs مشتق از بدن متفاوت است(۷۸). با وجود پیشرفت‌های زیاد در سلول درمانی تراریخته و نتایج امیدوارکننده که در مدل بیماری ژنتیکی گزارش شده است استفاده از سلول‌های اصلاح‌شده ژنتیکی به‌دلیل ناقل ویروسی، محدودیت‌هایی در پزشکی بازساختی دارد، در نتیجه EVs خطرات بالقوه مشابه سلول‌های دستکاری شده را ندارد.

مطالعات نشان داده است که محیط کشت MSCs اثرات مثبتی بر بیماری‌های مختلف مانند انفارکتوس میوکارد، بیماری کلیوی و تخریب کامل کبدی دارد(۸۱،۷۹). پس از آن، برای اولین بار، EVs حاصل از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

سلول‌های پیش‌ساز قلبی (CPCs) پتانسیل بازسازی قلب را به خوبی نشان داد(۸۲). علاوه بر این، EVs پتانسیل درمانی برای ترمیم دژنراسیون دیسک بین مهره ای را نیز نشان داد(۸۳). بنابراین، EVs مشتق از MSCs و سلول‌های هسته پالپوسوس (NPCs) مورد ارزیابی قرار گرفتند. MSCs-EV تکثیر NPCها را زیاد کرد و تولید ماده زمینه خارج سلولی را در NPCs درحال انحطاط بهبود بخشید(۸۴). هم‌چنین، اثر مشابه MSCs مشتق از چربی (Adipose derived MSCs:ADSC) و پروتئین‌های محلول، بازسازی عضلات اسکلتی را تحریک می‌کند(۸۵،۸۶). EVs همچنین با موفقیت برای اختلالات عصبی مانند مولتیپل اسکلروزیس (MS)، بیماری آلزایمر(AD) (۸۷)، بیماری پارکینسون(PD)(۸۸)، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک(ALS)(۸۹)، مولتیپل اسکلروزیس(MS)(۹۰)، سکته مغزی و آسیب عصبی(۹۱) و آسیب‌های حاد و مزمن کلیوی و تنگی حالب استفاده شده است(۹۲).

در مطالعه پیش بالینی موش‌های مبتلا به نارسایی حاد کبدی، EVs آزاد شده از hASCs میزان بقا را در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد(۹۳). با وجود توانایی‌های درمانیEVs، هنوز بسیاری از مسائل حل‌نشده باقی مانده‌اند، مانند جداسازی استاندارد، آلوده شدن EVs با اگزوزوم درون‌زای سرم گاوی محیط کشت که این مسائل نیازمند پردازش در مقیاس بزرگ است. به تازگی روش کشت بیوراکتور جایگزین مناسبی برای تولید EVs در فرآیند بالینی در مقیاس بزرگ است. نتایج نشان داده که ۴۰ برابر EVs بیشتر در هر میلی‌لیتر محیط کشت سلولی بیوراکتور در مقایسه با فلاسک کشت به دست می‌آید(۹۴). تحقیقات کنونی پروتکل‌های متعددی را برای جداسازی EVs ارائه می‌دهد که در این مطالعه روش‌های فعلی جداسازی و خصوصیات EVs توضیح داده می‌شود.

۱. جداسازی و بررسی خصوصیات EVs

روش‌های متفاوت جداسازی EVs از محیط کشت رویی (Condition media) سلول‌های کشت‌شده و مایعات بیولوژیکی بدن مانند خون و پلاسما گزارش شده است(۹۵). خواص عملکردی، توزیع زیستی و یکپارچگی غشاء اگزوزوم به‌طور عمده در رویکردهای جداسازی دخیل است. هم‌چنین نشان گرهای زیستی اگزوزومی به عنوان عامل تشخیصی و پیش‌آگهی برای بسیاری از سرطان‌ها استفاده می‌شود، اما EVs اغلب توسط سایر وزیکول‌های غشایی و لیپوپروتئین‌های جدا شده آلوده می‌شوند. بنابراین، جمع‌آوری محیط باید به دقت بررسی شود تا اطمینان حاصل شود EVs جدا شده خالص است. به عنوان مثال، محیط کشت غنی شده با سرم جنین گاوی (Fetal Bovine Serum: FBS) حاوی EVs فراوان است، برای غلبه بر این مشکل، باید از مواد مکمل دیگری مانند آلبومین سرم گاوی (BSA) به جای FBS استفاده و قبل از جمع‌آوری EVs، باید شستشوی کافی و حذف EVs غیراختصاصی انجام شود(۹۶).

تکنیک‌های جداسازی فعلی براساس تفاوت اندازه EVs یا نشانگرهای اختصاص سطحی آن انجام می‌شود. چندین روش مانند اولتراسانتریفیوژ، سانتریفیوژ با گرادیان چگالی، اولترافیلتراسیون، رسوب پلی اتیلن گلیکول (PEG)، ایزوله سازی و کروماتوگرافی برای جداسازی EVs استفاده شده است(۹۷) که در زیر به تفصیل توضیح داده می‌شود.

اولتراسانتریفیوژ رایج‌ترین روش برای جداسازی و پالایش EVs است که با سرعت‌های مختلف انجام می‌شود. سانتریفیوژ با نیروی g کم (به‌عنوان مثال g ۵۰۰ برای ۵-۱۰ دقیقه) برای جداسازی بقایای سلولی و سپس با نیروی g زیاد (به‌عنوان مثال g ۱۰۰۰۰۰ برای ۱-۲ ساعت) برای جداسازی EVs انجام می‌شود. روش اولتراسانتریفیوژ به عوامل متعددی مانند نیروی g، نوع روتور، ضریب K ویسکوزیته محلول، برای بستگی دارد. یکی از روش‌های رایج جداسازی EVs براساس اندازه، اولترافیلتراسیون است. بسته به اندازه ذرات و وزن‌های مولکولی مختلف، یک غشای نیمه تراوا برای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مقاصد مختلف جداسازی استفاده می‌شود(۹۷).

اولتراسانتریفیوژ با گرادیان چگالی یک روش جداسازی قدرتمند است که برای جداسازی اجزای مختلف و زیر سلولی با استفاده از گرادیان ساکارز خطی (مانند ساکارز، فیکول) استفاده می‌شود. سانتریفیوژ در ۱۰۰۰۰۰ g به مدت ۱۶ ساعت EVs را در ناحیه چگالی بین ۱/۱۰ تا ۱/۱۸ و پروتئین را در پایین لوله رسوب می‌دهد. علاوه بر این، کروماتوگرافی حذف اندازه (Size Exclusion Chromatography: SEC) یک تکنیک کروماتوگرافی است که براساس اندازه مولکولی عمل می‌کند و برای جداسازی EVs از ذرات پروتئین استفاده می‌شود(۹۸). علاوه بر رویکردهای مبتنی بر اندازه، تکنیک‌های دیگری نیز مبتنی بر نشانگرهای اختصاصی EVs مانند CD63، CD81، CD82، CD9، Alix، annexin، EpCAM و Rab5 وجود دارد که با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی قابلیت شناسایی و جداسازی EV را فراهم می‌کند(۹۹). علاوه بر اهمیت جداسازی، شناسایی EVs نیز موضوع مهم دیگر در درمان و کاربردهای EVs است. روش‌های فعلی شناسایی EVs به تجزیه و تحلیل پارامترهای خاص اگزوزوم‌ها مانند اندازه، نشانگرهای سطحی و آنالیز پروتئین و محتوای اسید نوکلئیک مرتبط است. اگرچه تکنیک‌هایی مانند میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) به‌طور گسترده برای بررسی مورفولوژی EVs منفرد استفاده شده است، اما تعیین غلظت EVs و توزیع محدوده اندازه آن نیاز به تکنیک‌های آنالیز ذرات نانو مانند پراکندگی نور دینامیک (Dynamic light scattering: DLS) و آنالیز ردیابی لیزری نانوذرات (Nanoparticle tracking analysis: NTA) است که روش NTA قابلیت‌های بیش‌تری را برای تعیین غلظت اگزوزومی معرفی می‌کند.

بررسی ایمونولوژیکی سنتی شامل سنجش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم(ELISA)، وسترن بلات، آنالیز پروتئین کل اسید بیسینکونیک(BCA)، سنجش برادفورد و فلوسیتومتری نیز برای مشخص کردن نشان‌گرهای سطحی و محتوای پروتئین اگزوزوم ها استفاده شده است. تکنیک‌های جدید مبتنی بر نانو مانند سنجش پالس مقاومتی (RPS)، رزونانس پلاسمون سطحی (Surface Plasmon Resonance: SPR) مبتنی بر نانوحسگرها و نانو DLD-(جابجایی جانبی قطعی) نیز برای جداسازی و تشخیص اگزوزوم استفاده شده است(۱۰۰). بهترین روش برای تعیین توزیع اندازه ذرات و شکل، میکروسکوپ الکترونی عبوری (Transmission Electron Microscopy: TEM) است. تصاویر TEM از EVs معمولاً به‌صورت ذرات گرد و نعلبکی/فنجانی شکل دیده می‌شوند(۱۰۰). همین مکانیسم برای SEM نیز صادق است به جز این‌که پرتو الکترونی از نمونه منعکس می‌شود. DLS تکنیک استانداردی است که برای اندازه‌گیری اندازه تجسم و اندازه‌گیری غلظت نانوذرات مانند EVs توسط نور پراکنده شده از ذرات تحت حرکت براونی در سوسپانسیون مایع استفاده می‌شود(۱۲۶).

آنالیز ردیابی نانوذرات (Nanoparticle Tracking Analysis: NTA) یک روش جدید برای تخمین اندازه ذرات است که مانند DLS براساس حرکت براونی نانوذرات در مایعات و تعیین اندازه ذرات در محدوده ۱۰-۱۰۰۰ نانومتر کاربرد دارد(۱۰۱). پروتئین‌های نشانگر سطحی مختلف EVs نیز با روش‌های فلوسیتومتری مشخص می‌شوند، اگرچه وسترن بلات روش رایج‌تری برای تجزیه و تحلیل پروتئین‌های نشانگر سطحی است. RPS روشی با محدوده‌ی تشخیصی ۱۰۰ نانومتر تا ۱۰۰ میکرومتر است که برای جداسازی یا تشخیص انگل‌ها، باکتری‌ها، اگزوزوم‌ها، سلول‌های خونی و سلول‌های تومور در گردش خون استفاده می‌شود(۱۰۲). شناسایی EVs اولین گام مهم برای شناخت و حفظ اجزای درمانی و ایمنی طولانی مدت ترشح پاراکرین سلول‌ها است که نیاز به مطالعه و بررسی بیش‌تر دارد. در ادامه بر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

کاربردهای خاص EVs به‌عنوان سیستم دارو یا دارورسانی در غضروف مفصلی، OA و RA (روماتوئید آرتریت) در محیط بالینی تمرکز خواهیم کرد.

۲.کاربردهای پیش بالینی و بالینی اگزوزوم های مشتق از سلول های بنیادی در نقایص غضروف

مطالعات حاضر مربوط به ترمیم غضروف و/یا استئوآرتریت با استفاده از EVs به مدل‌های حیوانی تجربی است. نتایج نشان می‌دهد که EVs باعث کاهش التهاب و افزایش تشکیل غضروف شبه هیالین در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی می‌شوند. به‌عنوان مثال، S.Zhang و همکاران تأثیر تزریق داخل مفصلی EVs مشتق از MSCs جنین انسان را در درمان ضایعه استئوکندرال تجربی در مدل موش بررسی کردند. نتایج هیستوپاتولوژی نشان دهنده ترمیم کامل غضروف و استخوان زیرغضروفی در گروه تیمار پس از ۱۲ هفته در مقایسه با گروه کنترل (PBS) بود(۱۰۳،۶۶). هم‌چنین S.Cosenza و همکاران نشان دادند که میکروذرات (MPs) عملکرد غضروف‌زایی و ضدالتهابی مشابه Exos داشته و از موش‌ها در برابر ابتلا به OA محافظت می‌کنند(۱۰۴). Vonk و همکاران همچنین نشان داده اند که MSCs-EV می‌تواند غضروف آرتروزی را با کاهش پاسخ‌های التهابی و تحریک سلول‌های غضروفی به ترشح ماده زمینه خارج سلولی، ترمیم کنند(۱۰۵). اگرچه، نتایج امیدوارکننده‌ای در حیوانات کوچک گزارش شده است، اما مطالعات کمی اثر EVs را در حیوانات بزرگ ویا انسان بررسی‌کرده است(۱۰۶). مطالعات نشان داده است MSCs جدا شده از مایع سینوویال پتانسیل ترمیم غضروف را دارد، اما استفاده از این سلول‌ها با محدودیت‌هایی مانند ایمنی‌زایی مرتبط است. در این رابطه، تائو و همکاران اثر درمانی دو نوع EVs آزاد شده از MSCs مشتق از سینوویال (SMSC-EV) و MSCs مشتق از سینوویال ترانسژن را با بیان بیش از حد miR-140-5p در مدل استئوآرتریت موش مقایسه کردند(۱۰۷). نتایج نشان داده که miR-140-5p نقش اساسی در تمایز غضروفی، هموستازی، تکثیر و مهاجرت کندروسیت‌ها در شرایط آزمایشگاهی دارد(۱۰۸،۱۰۷). بنابراین، EVs سلول‌های دستکاری ژنتیکی شده توانایی درمانی قابل توجهی را برای استفاده در محیط‌های بالینی نشان می‌دهند.

شواهد نشان داده است که آپوپتوز کندروسیت‌ها علت اصلی شروع و پیشرفت استئوآرتریت است. Chi و همکاران نشان داده‌اند که MSC-Exos می‌تواند آپوپتوز کندروسیت‌ها را مهار و زنده ماندن آن‌ها را در شرایط التهابی بهبود بخشد(۱۰۹). برخی از دانشمندان معتقدند EVs با تحریک واسطه‌های القایی بافتی، نقش مهمی در القای موضعی بازسازی بافت ایفا می‌کنند(۱۱۰). به‌عنوان مثال، حضور کندروسیت‌ها برای حفظ ریزساختار ماده زمینه ترشحی نیاز است(۱۱۱،۱۰۱). Chen و همکاران اثر اگزوزوم‌های مشتق از کندروسیت (CC-Exos) به‌عنوان یک محرک غضروف‌زایی در تشکیل غضروف نابجا را در تزریق جلدی با BMSC-Exos مقایسه کرده‌اند(۱۱۲). غضروف تولید شده در حضور CC-Exos با حداقل هیپرتروفی و رگ‌زایی همراه بود، درحالی‌که در حضور BMSC-Exos با هیپرتروفی همراه بود. آن‌ها به این نتیجه رسیدندکه CC-Exos می‌تواند از niche غضروفی در محیط زیر جلدی تقلید کند.

مطالعات قبلی نقش مهم فاکتورهای پاراکرین MSCsرا در بازسازی بافت نشان داد(۱۱۳). از این رو، Tofiño-Vian و همکاران، عملکرد EVs جدا شده از AD-MSC انسانی را بر کندروسیت‌های جداشده از غضروف آرتریتی بررسی کردند. Exos باعث کاهش عوامل التهابی مانند TNF-a، IL-6، PGE2 و NO در کندروسیت آرتریتی می‌شوند. علاوه بر این، EVs آزادسازی فعالیت MMP و بیان MMP-13 را در کندروسیت آرتریتی کاهش دادند در حالی که سیتوکین ضدالتهابی IL-10 و بیان کلاژن II به‌طور قابل توجهی افزایش یافت(۱۱۴). با وجود خواص درمانی متعدد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

اگزوزوم‌ها، راه‌های تجویز آن مشکل اصلی در استفاده از EVs هستند. تزریق رایج‌ترین روش برای استفاده از EVs است که به‌دلیل خروج سریع ازمحل آسیب، روش موثری برای بازسازی اختلالات غضروفی نیست. به نظر می‌رسد بارگذاری EVs در هیدروژل یک تکنیک مناسب برای تثبیت آن‌ها در محل آسیب است. در یک مطالعه کپسوله‌سازی EVs در چسب هیدروژل القا شده با نور (PIC) نشان داد این پچ بافتی به خوبی با بافت غضروفی بومی ادغام شده و EVs به‌طور موثر در محل ضایعه حفظ و رهایش یافت(۱۱۵).

در شرایط عادی، کندروسیت‌ها تعادل پویایی از فعالیت آنابولیک و کاتابولیک دارند که وابسته به فعالیت گلیکولیز است و برای تأمین انرژی اولیه مورد نیاز است(۱۱۶). در استئوآرتریت، کندروسیت‌ها خاصیت انعطاف پذیری متابولیک خود را از دست می‌دهند، که منجر به کاهش بیوژنز سلولی میتوکندری و افزایش آسیب DNA میتوکندری می‌شود(۱۱۷). در حال حاضر، شواهد نشان می‌دهد که EVs نقش مهمی در ارتباطات میتوکندری بین سلولی دارند. محتویات EV ممکن است شامل ژنوم میتوکندری یا حتی کل میتوکندری باشد(۱۱۸). بنابراین، Chen و همکاران اثر EV مشتق از MSC بر هموستاز میتوکندریایی را بررسی کرد. آن‌ها یک داربست پرینت سه بعدی از ECM، GelMA و EV ساخته و نشان دادند این ساختار مهاجرت غضروفی را به محل آسیب و آزادسازی EV را به‌طور پایدار افزایش می‌دهد(۱۱۹).

در مطالعه دیگری، Wu و همکارانش نشان دادند MSCs-EV مشتق از چربی آپوپتوز کندروسیت‌ها را مهار و فرآیندهای آنابولیک و کاتابولیک را متعادل می‌کند. آن‌ها توصیه کردند که این مکانیسم می‌تواند با مهار مسیر mTOR–اتوفاژی به واسطه miR100-5p مرتبط باشد(۱۲۰). روی هم رفته، EVs را می‌توان به عنوان یک درمان جدید برای ضایعات غضروفی در نظر گرفت (جدول شماره ۱).

بحث

به تازگی، پزشکی احیاکننده بدون سلول مبتنی بر توانایی منحصر به فرد EVs مشتق از انواع سلول‌ها یک کاندید جدید و نویدبخش برای درمان انواع بیماری‌هاست(۱۲۱). در حالی‌که مطالعات زیادی توانای EVs جدا شده از سلول‌های بنیادی را برای بهبود بیماری‌های مختلف نشان داده‌اند، استفاده از آن در بازسازی غضروف و پاتوژنز OA محدود است. به‌طور مثال مطالعات کارآزمایی بالینی ثبت شده در سایت معتبر clinical trail.gov چون کارآزمایی بالینی به شماره NCT05060107 بسیار محدود است. در نتیجه، به نظر می‌سد درمان با EV در مدل حیوانات بزرگ‌تر ضروری است(۱۲۳،۱۲۲). در واقع، به‌دلیل پیچیدگی

جدول شماره ۱: جدول مطالعات پیش‌بالینی با استفاده از اگزوزوم های جدا شده از انواع سلول های بنیادی مزانشیمی، روش جداسازی اگزوزوم و دوز تزریق شده را نشان می دهد

مدل حیوانی	نام محصول	روش جداسازی	ارزیابی دوز	دوز	منابع
استوارتریت القا شده شده با کلاژن	اگزوزوم جدا شده از سلول هایiPSCs	اولتراسانتریفیوژ	روش Tunable Resistive Pulse Sensing(TRPS)	۸میکرولیتر	(۱۲۵)
کندگی غضروف مفصلی(عمق ۱ و ۱/۵ میلی متر)	اگزوزوم	Molecular Weight Cut-Off (MWCO)	کیت Nanoorange Protein Quantification	۱۰۰میکروگرم	(۱۲۶)
کندگی غضروف زانو	اگزوزوم جدا شده از سلول های بنیادی جنینی	Tangential Flow Filtration (TFF)	پروتئین	۱۰۰میکروگرم	(۶۶)
استوآرتریت القا شده در موش C57/BL6	اگزوزوم جدا شده از سلول های بنیادی بافت چربی	Exoquick ™(EQ) Reagent Kit(SBI) And Ultrafiltration	ابزار Nanosight LM10 Instrument	10^{10}اگزوزوم در میلی لیتر	(۱۲۰)
استوآرتریت القا شده در رت Dawley	اگزوزوم جدا شد از سلول های بنیادی سینوویال	DLS	کیت جداسازی پروتئین	10^{12}اگزوزوم در میلی لیتر	(۱۰۷)
استوارتریت القا شده شده با کلاژن	اگزوزوم	سانتریفیوژ	پروتئین	۲۵۰نانوگرم در میلی لیتر	(۱۰۴)
استوآرتریت القا شده در خرگوش	اگزوزوم جدا شده از سلول های iPSCs	اولتراسانتریفیوژ	Qnano Platform (TRPS)	$2/5\times10^{12}$در میلی لیتر	(۱۲۷)
استوآرتریت القاشده در موشC57/BL6	اگزوزوم جدا شده از سلول های بنیادی جنینی	اولتراسانتریفیوژ	پروتئین	۵میکرولیتر	(۱۰۳)
پیوند زیرپوستی	اگزوزوم جدا شده از سلول های بنیادی مغز استخوان	اولتراسانتریفیوژ	پروتئین	۶میکرولیتر	(۱۱۲)
استوارتریت القا شده شده با کلاژن	اگزوزوم	سانتریفیوژ	پروتئین	۲۵۰نانوگرم	(۱۲۸)
استوارتریت القا شده شده با کلاژن	Mir-105-5p Exosomes	کیت Exoquick-TC	پروتئین	۵۰ماکروگرم	(۱۲۹)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

ساختار غضروف، بازسازی ضایعه ۳ سانتی متری نیاز به استفاده از EVs در ترکیب با داربست‌های مناسب در شرایط دینامیکی است(۱۲۴). بنابراین، سؤالات اساسی که باید در نظر گرفته شوند عبارتند از: چگونه از EVs به عنوان یک نانوذره به جای سلول در ترکیب با روش‌های مهندسی بافت استفاده کنیم؟ خواص بیولوژیکی انواع EVs چیست؟ چه دوزی از EVs پتانسیل موثری برای درمان اندازه‌های مختلف ضایعات غضروفی دارند و چگونه EVs در محل ضایعات پایدار شده و یا می‌توانند از میان ساختار متراکم ECM غضروف منتقل شوند. نقش EVs در هموستاز و پاتوژنز اتصالات چیست؟

دوزهای بیولوژیکی مناسب EV، اشکال ترکیب شده با مواد زیستی جدید هنوز برای تولید بافت غضروفی در مطالعات پیش‌بالینی ارزیابی نشده است. از سوی دیگر، تولید و تنظیم EVs به‌عنوان حاملی که حاوی ترکیبات مختلفی مانند miRNA، فاکتورهای رشد و پروتئین هستند، یکی از چالش‌هایی است که برای درمان انواع بیماری‌ها حل نشده است. برای استفاده بالینی EVs، باید آزمایش‌های بیش‌تری طراحی و بررسی شود. در حالی که پیشرفت خارق‌العاده‌ای در درک ویژگی‌های بیولوژیکی محموله‌های EVs حاصل شده است، تحقیقات هم‌چنین باید بر چالش‌های مربوط به دستیابی تأییدیه‌های نظارتی و انتقال بالقوه آن‌ها به محیط بالینی تمرکز کند.

به طور خلاصه، مهم‌ترین چالش کاربردهای بالینی EVs، خصوصیات فارماکودینامیک و توزیع بیولوژیکی EVs تزریقی و عوارض جانبی آن‌هاست. اگرچه، چنددقیقه پس از تزریق، بازگشت EVs به برخی از اندام‌های نرم مانند ریه، کبد یا طحال گزارش شده است. اما، یک بررسی قوی از فارماکوکینتیک، متابولیسم، دوز بیولوژیکی موثر و سمیت باید برای ایمنی انجام شود. بنابراین به نظر می‌رسد تا کاربردهای بالینی راه زیادی در پیش است.

سپاسگزاری

نویسندگان از گروه سلول‌های بنیادی، پژوهشکده سلول های بنیادی پژوهشگاه رویان کمال تشکر را بابت اجازه استفاده از آدرس مکاتبه آن مرکز دارند.

References

1. Christensen BB. Autologous tissue transplantations for osteochondral repair. Dan Med J 2016; 63(4): B5236.
2. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. J Pain Res 2018; 11: 2189-2196.
3. Hou PW, Fu PK, Hsu HC, Hsieh CL. Traditional Chinese medicine in patients with osteoarthritis of the knee. J Tradit Complement Med 2015; 5(4): 182-196.
4. Erggelet C , Vavken P. Microfracture for the treatment of cartilage defects in the knee joint-A golden standard? J Clin Orthop Trauma 2016; **7**(3): 145-152.
5. Mithoefer K, Peterson L, Saris DB, Mandelbaum BR. Evolution and Current Role of Autologous Chondrocyte Implantation for Treatment of Articular Cartilage Defects in the Football (Soccer) Player. Cartilage 2012; 3(1 Suppl): 31S-36S.
6. Basad E, Wissing FR, Fehrenbach P, Rickert M, Steinmeyer J, Ishaque B. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) in the knee: clinical outcomes and challenges. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015; 23(12): 3729-3735.
7. Szatanek R, Baj-Krzyworzeka M, Zimoch J, Lekka M, Siedlar M, Baran J. The Methods of Choice for Extracellular Vesicles (EVs)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

Characterization. Int J Mol Sci 2017; 18(6): 1153.

8. Willms E, Johansson HJ, Mäger I, Lee Y, Blomberg KE, Sadik M, et al. Cells release subpopulations of exosomes with distinct molecular and biological properties. Sci Rep 2016; 6: 22519.
9. Yi X, Chen J, Huang D, Feng S, Yang T, Li Z, et al. Current perspectives on clinical use of exosomes as novel biomarkers for cancer diagnosis. Front Oncol 2022; 12: 966981.
10. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. Br Med Bull 2008; 87: 77-95.
11. Responte DJ, Natoli RM, Athanasiou KA. Collagens of articular cartilage: structure, function, and importance in tissue engineering. Crit Rev Biomed Eng 2007; 35(5): 363-411.
12. Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage. Clin Sports Med 2017; 36(3): 413-425.
13. Tatari H. The structure, physiology, and biomechanics of articular cartilage: injury and repair. Acta Orthop Traumatol Turc 2007; 41(Suppl 2): 1-5.
14. Zhang Y, Zhang J, Chang F, Xu W, Ding J. Repair of full-thickness articular cartilage defect using stem cell-encapsulated thermogel. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2018; 88: 79-87.
15. Liu Y, Shah KM, Luo J. Strategies for Articular Cartilage Repair and Regeneration. Front Bioeng Biotechnol 2021; 9: 770655.
16. Hunziker EB. Articular cartilage repair: are the intrinsic biological constraints undermining this process insuperable? Osteoarthritis Cartilage 1999; 7(1): 15-28.
17. Cao H, Wang X, Chen M, Liu Y, Cui X, Liang J, et al. Childhood Cartilage ECM Enhances the Chondrogenesis of Endogenous Cells and Subchondral Bone Repair of the Unidirectional Collagen-dECM Scaffolds in Combination with Microfracture. ACS Appl Mater Interfaces 2021; 13(48): 57043-57057.
18. Song SJ, Park CH. Microfracture for cartilage repair in the knee: current concepts and limitations of systematic reviews. Ann Transl Med 2019; 7(Suppl 3): S108.
19. Redondo ML, Beer AJ, Yanke AB. Cartilage Restoration: Microfracture and Osteochondral Autograft Transplantation. J Knee Surg 2018; 31(3): 231-238.
20. Hubbard MJ. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle. A five-year study. J Bone Joint Surg Br 1996; 78(2): 217-219.
21. Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. Arthroscopy 1993; 9(3): 318-321.
22. Hangody L, Fules P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(Suppl 2): 25-32.
23. Hangody L, Ráthonyi GK, Duska Z, Vásárhelyi G, Füles P, Módis L. Autologous osteochondral mosaicplasty. Surgical technique. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A(Suppl 1): 65-72.
24. Szerb I, Hangody L, Duska Z, Kaposi NP. Mosaicplasty: long-term follow-up. Bull Hosp Jt Dis 2005; 63(1-2): 54-62.
25. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van der Linden AJ. Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. J Bone Joint Surg Br 1990; 72(6): 1003-1007.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

26. Bouwmeester SJ, Beckers JM, Kuijer R, van der Linden AJ, Bulstra SK, et al. Long-term results of rib perichondrial grafts for repair of cartilage defects in the human knee. Int Orthop 1997; 21(5): 313-317.
27. Bouwmeester P, Kuijer R, Terwindt-Rouwenhorst E, van der Linden T, Bulstra S. Histological and biochemical evaluation of perichondrial transplants in human articular cartilage defects. J Orthop Res 1999; 17(6): 843-849.
28. Janssen MPF, van der Linden EGM, Boymans TAEJ, Welting TJM, van Rhijn LW, Bulstra SK,etal. Twenty-Two-Year Outcome of Cartilage Repair Surgery by Perichondrium Transplantation. Cartilage 2021; 13(1_suppl): 860S-867S.
29. Andriolo L, Boffa A, Filardo G. Comment on "Twenty-two-year outcome of cartilage repair surgery by perichondrium transplantation" Janssen MPF, et al. Cartilage 2020; 13(1_suppl): 1827S-1828S.
30. Smith GD, Knutsen G, Richardson JB. A clinical review of cartilage repair techniques. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(4): 445-449.
31. Peng H, Ou A, Huang X, Wang C, Wang L, Yu T, et al. Osteotomy Around the Knee: The Surgical Treatment of Osteoarthritis. Orthop Surg 2021; 13(5): 1465-1473.
32. Murray R, Winkler PW, Shaikh HS, Musahl V. High Tibial Osteotomy for Varus Deformity of the Knee. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev 2021; 5(7): e2100141.
33. Santhagunam A, Madeira C, Cabral JM. Genetically engineered stem cell-based strategies for articular cartilage regeneration. Biotechnol Appl Biochem 2012; 59(2): 121-131.
34. Daly AC, Freeman FE, Gonzalez-Fernandez T, Critchley SE, Nulty J, Kelly DJ. *3D* Bioprinting for Cartilage and Osteochondral Tissue Engineering. Adv Healthc Mater 2017; 6(22).
35. Huang K, Li Q, Li Y, Yao Z, Luo D, Rao P, et al. Cartilage Tissue Regeneration: The Roles of Cells, Stimulating Factors and Scaffolds. Curr Stem Cell Res Ther 2018; 13(7): 547-567.
36. Arshi A, Petrigliano FA, Williams RJ, Jones KJ. Stem Cell Treatment for Knee Articular Cartilage Defects and Osteoarthritis. Curr Rev Musculoskelet Med 2020; 13(1): 20-27.
37. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(Suppl 2): 17-24.
38. Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. Clin Orthop Relat Res 1996(326): 270-283.
39. Baghban Eslami Nezhad M R, Taghi Yar L, Gharezi A. Study of Chondrogenic Potential of Fibroblastic Cells Isolated from NMRI mice. Anatomical Sciences Journal 2006; 4(2): 119-130.
40. Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. Clin Orthop Relat Res 2002; (402): 21-37.
41. Xu X, Shi D, Shen Y, Xu Z, Dai J, Chen D, et al. Full-thickness cartilage defects are repaired via a microfracture technique and intraarticular injection of the small-molecule compound kartogenin. Arthritis Res Ther 2015; 17(1): 20.
42. Flanigan DC, Sherman SL, Chilelli B, Gersoff W, Jones D, Lee CA, et al. Consensus on Rehabilitation Guidelines among Orthopedic Surgeons in the United States following Use of Third-Generation Articular Cartilage

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

Repair (MACI) for Treatment of Knee Cartilage Lesions. Cartilage 2021; 13(1_suppl): 1782S-1790S.

43. Minas T, Ogura T, Bryant T. Autologous Chondrocyte Implantation. JBJS Essent Surg Tech 2016; 6(2): e24.
44. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. J Bone Joint Surg Am 2007; 89(10): 2105-2112.
45. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. J Bone Joint Surg Am 2004; 86(3): 455-464.
46. Benthien JP, Behrens P. The treatment of chondral and osteochondral defects of the knee with autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC): method description and recent developments. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2011; 19(8): 1316-1319.
47. Eslaminejad MB, Nikmahzar A, Taghiyar L, Nadri S, Massumi M. Murine mesenchymal stem cells isolated by low density primary culture system. Dev Growth Differ 2006; 48(6): 361-370.
48. Fekrazad R, Eslaminejad MB, Shayan AM, Kalhori KA, Abbas FM, Taghiyar L, et al. Effects of Photobiomodulation and Mesenchymal Stem Cells on Articular Cartilage Defects in a Rabbit Model. Photomed Laser Surg 2016; 34(11): 543-549.
49. Pakzad M, Hassani SN, Abbasi F, Hajizadeh-Saffar E, Taghiyar L, Fallah N, et al. A Roadmap for the Production of a GMP-Compatible Cell Bank of Allogeneic Bone Marrow-Derived Clonal Mesenchymal Stromal Cells for Cell Therapy Applications. Stem Cell Rev Rep 2022; 18(7): 2279-2295.
50. Taghiyar L, Eslaminejad MB. Cartilage Differentiation of mesenchymal stem cells from murine bone marrow by alginate gel in vitro. Razi Journal 2007; 12(1): 97-106.
51. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. Stem Cells Transl Med 2017; 6(12): 2173-2185.
52. Dehghan MM, Baghaban Eslaminejad M, Motallebizadeh N, Ashrafi Halan J, Tagiyar L, Soroori S, et al. Transplantation of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Platelet-Rich Plasma Accelerate Distraction Osteogenesis in A Canine Model. Cell J 2015; 17(2): 243-252.
53. Nasiri N, Hosseini S, Alini M, Khademhosseini A, Baghaban Eslaminejad M. Targeted cell delivery for articular cartilage regeneration and osteoarthritis treatment. Drug Discov Today 2019; 24(11): 2212-2224.
54. Soler R, Orozco L, Munar A, Huguet M, López R, Vives J, et al. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. Knee 2016; 23(4): 647-654.
55. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. Stem Cells Transl Med 2016; 5(7): 847-856.
56. Filardo G ,kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015; 23(9): 2459-2574.

57. Ozeki, Muneta T, Koga H, Nakagawa Y, Mizuno M, Tsuji K, et al. Not single but periodic injections of synovial mesenchymal stem cells maintain viable cells in knees and inhibit osteoarthritis progression in rats. Osteoarthritis Cartilage 2016; 24(6): 1061-1070.
58. Turajane T, Chaweewannakorn U, Larbpaiboonpong V, Aojanepong J, Thitiset T, Honsawek S, et al. Combination of intra-articular autologous activated peripheral blood stem cells with growth factor addition/ preservation and hyaluronic acid in conjunction with arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation Improves quality of life and regenerates articular cartilage in early osteoarthritic knee disease. J Med Assoc Thai 2013; 96(5): 580-588.
59. Chiang ER, Ma HL, Wang JP, Liu CL, Chen TH, Hung SC, et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Combination with Hyaluronic Acid for the Treatment of Osteoarthritis in Rabbits. PLoS One 2016; 11(2): e0149835.
60. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, Fazeli R, Moghadasali R, Jahangir S, et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. Arch Iran Med 2012; 15(7): 422-428.
61. Lo Monaco M, Merckx G, Ratajczak J, Gervois P, Hilkens P, Clegg P, et al. Stem Cells for Cartilage Repair: Preclinical Studies and Insights in Translational Animal Models and Outcome Measures. Stem Cells Int 2018; 2018: 9079538.
62. Kotaka S, Wakitani S, Shimamoto A, Kamei N, Sawa M, Adachi N, et al. Magnetic Targeted Delivery of Induced Pluripotent Stem Cells Promotes Articular Cartilage Repair. Stem Cells Int 2017; 2017: 9514719.
63. Saito T, Yano F, Mori D, Kawata M, Hoshi K, Takato T, et al. Hyaline cartilage formation and tumorigenesis of implanted tissues derived from human induced pluripotent stem cells. Biomed Res 2015; 36(3): 179-186.
64. Lu L, Dai C, Zhang Z, Du H, Li S, Ye P, et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. Stem Cell Res Ther 2019; 10(1): 143.
65. Bobick BE, Chen FH, Le AM, Tuan RS. Regulation of the chondrogenic phenotype in culture. Birth Defects Res C Embryo Today 2009; 87(4): 351-371.
66. Zhang S, Chu WC, Lai RC, Lim SK, Hui JH, Toh WS. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. Osteoarthritis Cartilage 2016; 24(12): 2135-2140.
67. Mustonen AM, Nieminen P. Extracellular Vesicles and Their Potential Significance in the Pathogenesis and Treatment of Osteoarthritis. Pharmaceuticals 2021; 14(4): 315.
68. Sun Y, Zhao J, Wu Q, Zhang Y, You Y, Jiang W, et al. Chondrogenic primed extracellular vesicles activate miR-455/SOX11/FOXO axis for cartilage regeneration and osteoarthritis treatment. NPJ Regen Med 2022; 7(1): 53.
69. La Greca A, Solari C, Furmento V, Lombardi A, Biani MC, Aban C, et al. Extracellular vesicles from pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells acquire a stromal modulatory proteomic pattern during differentiation. Exp Mol Med 2018; 50(9): 1-12.
70. Di Rocco G, Baldari S, Toietta G. Towards Therapeutic Delivery of Extracellular

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

Vesicles: Strategies for In Vivo Tracking and Biodistribution Analysis. Stem Cells Int 2016; 2016: 5029619.

71. Ren K. Exosomes in perspective: a potential surrogate for stem cell therapy. Odontology 2019; 107(3): 271-284.
72. Bang OY, Kim EM. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle Therapy for Stroke: Challenges and Progress. Front Neurol 2019; 10: 211.
73. Muller P, Lemcke H, David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases-Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. Cell Physiol Biochem 2018; 48(6): 2607-2655.
74. Iranifar E, Seresht BM, Momeni F, Fadaei E, Mehr MH, Ebrahimi Z, et al. Exosomes and microRNAs: New potential therapeutic candidates in Alzheimer disease therapy. J Cell Physiol 2019; 234(3): 2296-2305.
75. Nooshabadi VT, Mardpour S, Yousefi-Ahmadipour A, Allahverdi A, Izadpanah M, Daneshimehr F, et al. The extracellular vesicles-derived from mesenchymal stromal cells: A new therapeutic option in regenerative medicine. J Cell Biochem 2018; 119(10): 8048-8073.
76. Lu K, Li HY, Yang K, Wu JL, Cai XW, Zhou Y, et al. Exosomes as potential alternatives to stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: in-vitro study on exosomes in interaction of nucleus pulposus cells and bone marrow mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther 2017; 8(1): 108.
77. Mitchell R, Mellows B, Sheard J, Antonioli M, Kretz O, Chambers D, et al. Secretome of adipose-derived mesenchymal stem cells promotes skeletal muscle regeneration through synergistic action of extracellular vesicle cargo and soluble proteins. Stem Cell Res Ther 2019; 10(1): 116.
78. Seo Y, Kim HS, Hong IS. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Immunomodulatory Therapeutics. Stem Cells Int 2019; 2019: 5126156.
79. Ricardo SD, Deane JA. Adult stem cells in renal injury and repair. Nephrology 2005; 10(3): 276-282.
80. Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M, Srivastava AK, Janowski M, Lukomska B. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools. Front Cell Neurosci 2016; 10: 109.
81. Nicolas C, Wang Y, Luebke-Wheeler J, Nyberg SL. Stem Cell Therapies for Treatment of Liver Disease. Biomedicines 2016; 4(1): 2.
82. Alibhai FJ, Tobin SW, Yeganeh A, Weisel RD, Li RK. Emerging roles of extracellular vesicles in cardiac repair and rejuvenation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2018; 315(4): H733-H744.
83. Wu X, Sun W. Extracellular Vesicles Derived From Stem Cells in Intervertebral Disc Degeneration. Front Cell Dev Biol 2021; 9: 793363.
84. Sun Y, Zhang W, Li XU. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-105-5p via small extracellular vesicles to rejuvenate senescent nucleus pulposus cells and attenuate intervertebral disc degeneration. Stem Cell Res Ther 2021; 12(1):286.
85. Watson DC, Bayik D, Srivatsan A, Bergamaschi C, Valentin A, Niu G, et al. Efficient production and enhanced tumor delivery of engineered extracellular vesicles. Biomaterials 2016; 105: 195-205.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

86. Haraszti RA, Miller R, Stoppato M, Sere YY, Coles A, Didiot MC, et al. Exosomes Produced from 3D Cultures of MSCs by Tangential Flow Filtration Show Higher Yield and Improved Activity. Mol Ther 2018; 26(12): 2838-2847.
87. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gutiérrez-Mercado YK, Márquez-Aguirre AL, Canales-Aguirre AA. Potential Effects of MSC-Derived Exosomes in Neuroplasticity in Alzheimer's Disease. Front Cell Neurosci 2018; 12: 317.
88. Zhang T ,Ma S, Lv J, Wang X, Afewerky HK, Li H, et al. The emerging role of exosomes in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev 2021;68: 101321.
89. Ferrara D, Pasetto L, Bonetto V, Basso M. Role of Extracellular Vesicles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front Neurosci 2018; 12: 574.
90. Blonda M, Amoruso A, Martino T, Avolio C. New Insights Into Immune Cell-Derived Extracellular Vesicles in Multiple Sclerosis. Front Neurol 2018; 9: 604.
91. Graykowski DR, Wang YZ, Upadhyay A, Savas1 JN. The Dichotomous Role of Extracellular Vesicles in the Central Nervous System. iScience 2020; 23(9): 101456.
92. Rovira J, Diekmann F, Campistol JM, Ramírez-Bajo MJ. Therapeutic application of extracellular vesicles in acute and chronic renal injury. Nefrologia 2017; 37(2): 126-137.
93. Greening DW, Xu R, Ji H, Tauro BJ, Simpson RJ. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods. Methods Mol Biol 2015; 1295: 179-209.
94. Yan L,Wu X. Exosomes produced from 3D cultures of umbilical cord mesenchymal stem cells in a hollow-fiber bioreactor show improved osteochondral regeneration activity. Cell Biol Toxicol 2020; 36(2): 165-178.
95. Properzi F, Logozzi M, Fais S. Exosomes: the future of biomarkers in medicine. Biomark Med 2013;7(5): 769-778.
96. Shelke GV, Lasser C, Gho YC, Lotvall J. Importance of exosome depletion protocols to eliminate functional and RNA-containing extracellular vesicles from fetal bovine serum. J Extracell Vesicles 2014; 3: 10.
97. Lim J, Choi M, Lee H, Kim YH, Han JY, Lee ES, et al. Direct isolation and characterization of circulating exosomes from biological samples using magnetic nanowires. J Nanobiotechnology 2019; 17(1): 1.
98. Contreras-Naranjo JC, Wu HJ, Ugaz VM. Microfluidics for exosome isolation and analysis: enabling liquid biopsy for personalized medicine. Lab Chip 2017; 17(21): 3558-3577.
99. Liu C, Su C. Design strategies and application progress of therapeutic exosomes. Theranostics 2019; 9(4): 1015-1028.
100. Rim KT, Kim SJ. Quantitative Analysis of Exosomes From Murine Lung Cancer Cells by Flow Cytometry. J Cancer Prev 2016; 21(3): 194-200.
101. Leyh M, Seitz A, Dürselen L, Springorum HR, Angele P, Ignatius A, et al. Osteoarthritic cartilage explants affect extracellular matrix production and composition in cocultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells and articular chondrocytes. Stem Cell Res Ther 2014; 5(3): 77.
102. Rana A, Zhang Y, Esfandiari L. Advancements in microfluidic technologies for isolation and early detection of circulating cancer-related biomarkers. Analyst 2018; 143(13): 2971-2991.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

110. Becerra J, Santos-Ruiz L, Andrades JA, Marí-Beffa M. The stem cell niche should be a key issue for cell therapy in regenerative medicine. Stem Cell Rev Rep 2011; 7(2): 248-255.
111. Zhao X, Hwang NS, Bichara DA, Saris DB, Malda J, Vacanti JP, et al. Chondrogenesis by bone marrow-derived mesenchymal stem cells grown in chondrocyte-conditioned medium for auricular reconstruction. J Tissue Eng Regen Med 2017; 11(10): 2763-2773.
112. Chen Y, Xue K, Zhang X, Zheng Z, Liu K. Exosomes derived from mature chondrocytes facilitate subcutaneous stable ectopic chondrogenesis of cartilage progenitor cells. Stem Cell Res Ther 2018; 9(1): 318.
113. Ratajczak MZ, Jadczyk T, Pędziwiatr D, Wojakowski W. New advances in stem cell research: practical implications for regenerative medicine. Pol Arch Med Wewn 2014; 124(7-8): 417-426.
114. Tofino-Vian M, Guillén MI, Pérez Del Caz MD, Silvestre A, Alcaraz MJ. Microvesicles from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells as a New Protective Strategy in Osteoarthritic Chondrocytes. Cell Physiol Biochem 2018; 47(1): 11-25.
115. Liu X, Yang Y, Niu X, Lin Q, Zhao B, Wang Y, et al. An in situ photocrosslinkable platelet rich plasma-Complexed hydrogel glue with growth factor controlled release ability to promote cartilage defect repair. Acta Biomater 2017; 62: 179-187.
116. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, Sellam J, van der Kraan P, Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2017; 13(5): 302-311.
117. Luo Z, Jiang L, Xu Y, Li H, Xu W, Wu S, et al. Mechano growth factor (MGF) and
103. Wang Y, Yu D, Liu Z, Zhou F, Dai J, Wu B, et al. Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix. Stem Cell Res Ther 2017; 8(1): 189.
104. Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, Jorgensen C, Noël D, et al. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. Sci Rep 2017; 7(1): 16214.
105. Vonk LA, van Dooremalen SFJ, Liv N, Klumperman J, Coffer PJ, Saris DB, et al. Mesenchymal Stromal/stem Cell-derived Extracellular Vesicles Promote Human Cartilage Regeneration In Vitro. Theranostics 2018; 8(4): 906-920.
106. Xin H, Y Li, Chopp M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke. Front Cell Neurosci 2014; 8: 377.
107. Tao SC, Yuan T, Zhang YL, Yin WJ, Guo SC, Zhang CQ. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. Theranostics 2017; **7**(1): 180-195.
108. Miyaki S, Nakasa T, Otsuki S, Grogan SP, Higashiyama R, Inoue A, et al. MicroRNA-140 is expressed in differentiated human articular chondrocytes and modulates interleukin-1 responses. Arthritis Rheum 2009; 60(9): 2723-2730.
109. Qi H, Liu DP, Xiao DW, Tian DC, Su YW, Jin SF, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of chondrocytes via p38, ERK, and Akt pathways. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2019; 55(3): 203-210.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

transforming growth factor (TGF)-beta3 functionalized silk scaffolds enhance articular hyaline cartilage regeneration in rabbit model. Biomaterials 2015; 52: 463-475.

118. Singh B, Modica-Napolitano JS, Singh KK. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. Semin Cancer Biol 2017; 47: 1-17.
119. Chen P, Zheng L, Wang Y, Tao M, Xie Z, Xia C, et al. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration. Theranostics 2019; 9(9): 2439-2459.
120. Wu J, Kuang L, Chen C, Yang J, Zeng WN, Li T, et al. miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis. Biomaterials 2019; 206: 87-100.
121. Pang B, Zhu Y, Ni J, Thompson J, Malouf D, Bucci J, et al. Extracellular vesicles: the next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis. Theranostics 2020; 10(5): 2309-2326.
122. Cheng Y, Schorey JS. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against Mycobacterium tuberculosis infection. Eur J Immunol 2013; 43(12): 3279-3290.
123. Yang VK, Loughran KA, Meola DM, Juhr CM, Thane KE, Davis AM, et al. Circulating exosome microRNA associated with heart failure secondary to myxomatous mitral valve disease in a naturally occurring canine model. J Extracell Vesicles 2017; 6(1): 1350088.
124. Brittberg M, Peterson L, Sjögren-Jansson E, Tallheden T, Lindahl A. Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. A review of recent developments. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A(Suppl 3): 109-115.
125. Zhu Y, Wang Y, Zhao B, Niu X, Hu B, Li Q, et al. Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis. Stem Cell Res Ther 2017; 8(1): 64.
126. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, Hui JHP, Lim SK, Toh WS. *MSC* exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. Biomaterials 2018; 156: 16-27.
127. Liu X, Yang Y, Li Y, Niu X, Zhao B, Wang Y, et al. Integration of stem cell-derived exosomes with in situ hydrogel glue as a promising tissue patch for articular cartilage regeneration. Nanoscale 2017; 9(13): 4430-4438.
128. Cosenza S, Toupet K, Maumus M, Luz-Crawford P, Blanc-Brude O, Jorgensen C, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis. Theranostics 2018; 8(5): 1399-1410.
129. Chen Z, Wang H, Xia Y, Yan F, Lu Y . Therapeutic Potential of Mesenchymal Cell-Derived miRNA-150-5p-Expressing Exosomes in Rheumatoid Arthritis Mediated by the Modulation of MMP14 and VEGF. J Immunol 2018; 201(8): 2472-2482.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]