REVIEW ARTICLE

A Review of Exosomatherapy in the Treatment of Multiple Sclerosis

Hasti Asadi Khalili[1],
Mehdi Mogharabi-Manzari[2],
Amirali Khodashenas[3]

[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] Assossiated 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: Exsosom, Multiple scholoris, 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۱ آذر سال ۱۴۰۴ (۲۳۴-۲۲۴)

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، دمیلینه شدن و تخریب آکسونی مشخص می‌شود و در نهایت منجر به نورودژنراسیون 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 آبشارهای التهابی دارند که در نهایت به آسیب نورونی و از بین رفتن یکپارچگی میلین منجر می‌شود. درمان‌های کنونی عمدتاً بر داروهای تعدیل کننده بیماری متکی هستند که با هدف تنظیم فعالیت خود ایمنی، کاهش دفعات عود و به‌تأخیر انداختن ناتوانی طولانی‌مدت 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 باززایشی 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، ماتیپل اسکلروزیس، درمان اصلاح کننده بیماری، بارگذاری اگزوزوم

مولف مسئول: امیرعلی خداشناس- ساری: دانشکده فناوری های نوین دانشگاه علوم پزشکی مازندران **E-mail:**shabanalikhodashenas@gmail.com
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

مقدمه

در قرن نوزدهم میلادی نخستین بار مالتیپل اسکروزیس کشف شد. تاریخچه تشخیص رسمی این بیماری در سال ۱۸۶۸ توسط پزشک فرانسوی ژان مارتن شارکو انجام شد. او ویژگی‌های بالینی و آسیب شناسی بیماری را توصیف کرد و نام " مالتیپل اسکلروزیس" 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 می کند 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 ایمونولوژیک 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 بیش‌تر 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 سلول های 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، آن ها می توانند به عنوان سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن و فاگوسیت‌ها عمل کنند. میکروگلیاها با توجه به نقش آن‌ها در ام اس پیشرونده بسیار جالب به نظر می رسند، زیرا این سلول‌ها فرآیند التهابی مزمن را هدایت می کنند و واسطه آن هستند که منجر به از دست دادن آکسون می‌شود و نقش اگزوزوم‌ها در ام اس بسیار مهم است(۴).

اگزوزوم‌ها ذرات میکروسکوپی هستند که به‌طور طبیعی از سلول‌ها آزاد می‌شوند و به‌عنوان واسطه‌ای برای انتقال اطلاعات بین سلولی عمل می کنند. این ذرات به‌طور گسترده‌ای در بدن تولید می‌شوند و در ابعاد ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر قرار دارند. محتویات اگزوزوم‌ها شامل لیپیدها، وRNA های مختلف مانند (mRNAو miRNA) و هم‌چنین پروتئین حاوی مولکول‌های (Major Histocompatibility Complex) که نقش مهمی در معرفی آنتی‌ژن‌ها و فعال سازی سیستم ایمنی دارند. اگزوزوم‌ها به عنوان وسیله‌ای برای ارتباط بین سلول‌ها عمل می کنند و حاوی مواد مهمی برای ارسال پیام‌های ایمنی و سلولی هستند(۵). ام اس همچنان یک بیماری صعب العلاج 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 به طور بالقوه به توسعه درمانی برای اماس کمک کند.

مالتیپل اسکلروزیس

مولتیپل اسکلروزیس، 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 ایمونولوژیک، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

بیمـار مفیـد باشـند. نرم‌افزارهـایی از ایـن نـوع بـه عنـوان سیستم‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی شـناخته می‌شـوند و اسـتفاده از آن هـا قـبلاً در ام اس مـورد آزمـایش قـرار گرفتـه اسـت، اگـر چـه محـدود بـه حـوزه تشخیصـی و پیش‌آگهی اسـت. بـر اسـاس نظریـه سیسـتم بیوشـیمیایی، مجموعـه‌ای از ابزارهـای ریاضـی و محاسـباتی بـرای شبیه‌سـازی فرآینـدهای بیوشـیمیایی طراحـی شـده اسـت. شبیه‌سـاز سیسـتم ایمنـی جهـانی(Universal Immunization Safety Surveillance) یک زیر سـاخت مدل‌سـازی محاسـباتی اسـت کـه قـادر بـه شبیه‌سـازی ویژگی‌هـا و پویایی‌هـای سیسـتم ایمنـی، از جملـه مـوارد زمینه‌ساز پاتوژنز ام اس است(۶).

در مطالعـه .Pito et al در سـال ۲۰۲۰ شبیه‌سـازی بیمارانی که بیماری عود کننده نشـان می‌دادنـد بـر اسـاس سـن، جـنس، وجـود باندهای الیگوکلونـال، بـار ضـایعه تصویر برداری تشدید مغناطیسی در شروع و درمان انجـام شـد. بـرای هـر بیمـار، مجموعـه‌ای از سـناریوها، از جملـه سناریوهایی که سیر بالینی واقعی و تصویر برداری تشـدید مغناطیسی را شبیه سازی می‌کردند، ایجاد شـد. عـلاوه بـر این، شبیه‌ساز توانست در دو بیمار زمان عودهای بعـدی را کـه واقعاً رخ داده بـود، پیش‌بینـی کنـد. توسـعه بـیش‌تـر زیرساخت مدل‌سازی محاسـباتی مطالعـه حاضـر بـا ادغـام داده‌های ژنتیکی و ایمونولوژیک اضافی بـه منظـور بهبـود کامل بودن پروفایل‌های بیمار و افزایش دقت در پیش‌بینی سیر بیماری و پاسخ به درمان در حال انجام است. این نوع نرم‌افزارها بـه عنـوان سیسـتم‌های پشـتیبانی تصـمیم بـالینی شـناخته می‌شـوند و تـاکنون در ام‌اس تلاش‌هـایی بـرای استفاده از آن‌ها شده است، ولی محدود به حوزه تشخیص و پیش‌بینی است(۷).

درمان های اصلاح کننده بیماری

طبق گزارش آژانس دارویی اروپـا، تقریبـا ۲۰ دارو درمان‌های تعدیل‌کننـده بیمـاری(Disease-modifying therapy) بـرای کنتـرل مـوثر فعالیـت دارویـی در حـال حاضر ثبت شده‌است. این درمان‌ها را می‌توان بـر اسـاس اثربخشی آن‌ها طبقه‌بندی کرد. به طور خاص، آن ها بـه عنوان عوامل درمانی با اثربخشی کم یا متوسط و عوامل درمانی با کارایی بالا طبقه بندی می شوند. علاوه بر این، درمان‌های تعدیل کننده بیمـاری ممکـن اسـت از طریـق راه های خوراکی (یعنی دی متیل فومارات)، زیر جلدی (یعنی اینترفرون β) یا داخل وریدی (یعنی ناتالیزوماب)، مختلف تجویز شوند. انتخاب دی متیل تریپتامین باید بـر اساس اثربخشی و مشخصات ایمنی مولکول خاص انجام شود(۸).

عوامل با اثربخشی کم یا متوسط

در این میان ضایعات مغزی ناشی از بیمـاری ام اس، اینترفرون بتا، خط اول درمان درمان‌هـای تعـدیل کننـده بیماری‌هـا اسـت، کـه تـاکنون بـرای درمـان ام اس عـود کننده، ثبـت شـده اسـت. مکانیسـم‌هایی کـه توسـط آن اینترفرون بتا باعـث ایجـاد اثـرات تعدیل‌کننـده ایمنـی و ضد تکثیر می شود، همه جهتـه هسـتند و هنـوز بـه طـور کامل شناخته نشده‌اند(۹). اینترفرون بتا منجـر بـه کـاهش بیان کمپلکس مولکول‌های پروتئینی روی غشای سـلول کـلاس دو، روی سـلول‌های ارائـه دهنـده آنتـی‌ژن (Antigen-Presenting Cell) می‌شود، که عمدتاً باعـث تعـدیل مسـیر انتقـال سـیگنال‌های خـارجی بـه داخـل سـلول(Janus Kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription) می‌شود(۱۰).

بر اساس مطالعه بالینی در مورد ام اس(Prevention of Relapses and Disability in Multiple Sclerosis)، دوسوکور و کنترل شده با دارونمـا، درمـان با اینترفرون بتا منجر به کاهش میزان عود تا ۳۳ درصد و افزایش زمان تا اولین عود تا ۵ ماه در مقایسه بـا دارونمـا شد(۱۱). به طور مشابه، یکی دیگر از داروهای خط اول، گلاتیرامر استات، عملکردهای تعدیل کننده ایمنی دارد، عمدتاً به این دلیل که شبیه پـروتئین پایـه میلـین اسـت و پاسخ التهابی سلول های تی را در برابر غلاف های میلین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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(Glatiramer Acetate Low-frequency 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 می کند، مانند Nrf2 (فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲)، که نقش آنتی‌اکسیدانی دارد، غلظت سلول های T FoxP3+ را افزایش می‌دهد و تعداد سلول‌های تی CD8+ و سلول‌های بی را کاهش می دهد. 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، کنترل شده 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 دریال دی هیدروروتات دهیدروژناز، سنتز پیریمیدین را مهار می‌کند. تری فلونومايد 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 کنترل شده با پلاسبو، کاهش ۳۶ درصدی نرخ عود سالانه را در مقایسه با دارونما نشان داد، تری فلونومايد منجر به نرخ عود سالانه به طور قابل توجهی بیش‌تر از اینترون بتا شد(۱۹، ۱۸).

عوامل درمانی با کارایی بالا

خط دوم درمان تعدیل کننده بیماری شامل تعدیل کننده‌های گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات، از جمله فینگولیمود، سیپونیمود اوزانیمود، و پونسیمود برای درمان ام اس 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 سرکوب کننده 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، تصادفی سازی و کنترل شده 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 گروه های فینگولیمود و دارونما از نظر پیشرفت ناتوانی تایید شده، همان‌طور که توسط مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده(Expanded Disability Status Scale) اندازه گیری شد، وجود نداشت(۲۲). علاوه بر این، کلادریبین به عنوان خط دوم درمان، ممکن برای افراد مبتلا به اماس عودکننده بسیار فعال است. کلادریبین قبلاً به عنوان شیمی درمانی برای بسیاری از بیماری‌های نئوپلاستیک خونی ثبت شده بود و در اختلالات خود ایمنی مانند بیماری سلیاک و ام اس استفاده می شود. کلادریبین، آنالوگ نوکلئوزیدی دئوکسی آدنوزین، باعث کاهش لنفوسیت‌های خود واکنشی می‌شود و در نتیجه اثر سرکوب کننده سیستم ایمنی دارد(۲۳). فاز ۳، کارآزمایی چند مرکزی دوسوکور، کنترل شده با دارونما کلاریتی، کاهش تقریباً

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

۵۸ درصدی نرخ عود سالیانه را گزارش کرد. با این حال، این درمان از نظر آماری با لنفوسیتوپنی مکرر همراه است. نه تنها کلادریبین، 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 رشته های DNA می شود، زیرا به عنوان یک مهار کننده توپوایزومراز ۲ عمل می کند(۲۵). میتوکسانترون برای مدت طولانی به عنوان یک درمان موثر برای بیماران مبتلا به نوع ام اس عود کننده و ام اس 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 ام اس تجویز شوند. در میان این خط دوم درمان، اولین آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که برای درمان ام اس ثبت شد، ناتالیزوماب بود. این یک آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی است که α4β1-اینتگرین را مسدود می کند و باعث مهار انتقال لنفوسیت خود واکنشی 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 ام اس مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده اندازه گیری شد، در مقایسه با گروه دارونما کاهش داد(۲۹). با این حال، ناتالیزوماب دارویی است که بیش‌تر به عفونت مولتی‌فوکال پروگرسیو لوکوانسفالوپاتی نسبت داده می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال دیگری که برای درمان ام اس استفاده می شود، 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 آنتی‌ژن در طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی، از جمله لنفوسیت‌های بی و تی وجود دارد که نقش عمده ای در پاتوژنز ام اس ایفا می کند(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 ابلیتوکسیماب مشاهده شد(۳۲). اگر چه همه این عوامل به‌طور مشابه عمل می کنند، اوکرلیزوماب ارزش برجسته کردن دارد، زیرا تنها دارویی است که به روز برای درمان ام اس پیشرونده اولیه ثبت شده است. طبق فاز۳، 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 متاآنالیز 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 ام اس پیشرونده اولیه دارد(۳۴). علاوه بر این، کارآزمایی تصادفی‌سازی شده توسط سونینگ سان و همکاران،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

مرحله ۳، دوسوکور ارزیابی‌کننده 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 مونوکونال ضد CD20 دیگر، اوفاتومومااب، منجر به کاهش نسبی نرخ عود سالانه تا ۶۰ درصد در مقایسه با تری فلونومایدشد. 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 مونوکونال و سلول‌های گیرنده آنتی ژن کایمریک 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 اگزوزوم‌ها و سلول‌های آنتی‌ژن‌کایمریک 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).

اگزوزوم

اگزوزوم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی هستند که توسط انواع سلول‌ها، به‌ویژه سلول‌های بنیادی، به فضای خارج سلولی آزاد می‌شوند. در مقایسه با سلول‌های بنیادی، اگزوزوم‌ها 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 اگزوزوم تبدیل می‌شوند. بنابراین، محموله اگزوزومی، 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 اگزوزوم‌ها یا سایر زیر گروه‌های وزیکول‌های خارج‌سلولی را شناسایی کند. با این وجود، پروتئین‌های خاصی شناسایی شده‌اند که در اگزوزوم‌ها 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، فلوتیلین‌ها، 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) اینتگرین‌ها و پروتئین‌های میتوکندریایی می‌شوند(۴۰). انواع گلیکوپروتئین‌ها و همچنین پروتئین‌های اگزوزومی 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، ۴۱). علاوه بر پروتئین‌ها و لیپیدها، اگزوزوم‌ها حاوی حامل‌های نانومقیاس miRNA، mRNA هستند که از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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

خلوص و نامگذاری نمونه اگزوزوم

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 «اگزوزوم» 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 اگزوزوم‌ها 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 اگزوزوم‌ها در فرآیندهای ایمونولوژیک و پاتوژنز اماس توجه محققان را جلب کرده است. اگزوزوم‌ها به عنوان وسیله‌های انتقال مواد و پیام‌ها بین سلول‌ها، در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهاب نقش دارند. نقش اگزوزوم‌ها در بیماری اماس بسیار مهم و چند وجهی است. این ذرات کوچک، که از سلول‌های بدن آزاد می‌شوند، می‌توانند حامل مولکول‌های زیادی مانند پروتئین‌ها، آر ان‌ای 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 اگزوزوم‌ها در اماس، بیش‌تر به عنوان واسطه‌ای فعال در انتقال پیام‌های ایمونولوژیک و عوامل التهابی و در نتیجه تشدید یا حتی آغاز پاتوژنزیس بیماری، دیده می‌شود. مطالعه نقش اگزوزوم‌ها 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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, etal. 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, etal. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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, Czlonkowska 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

33. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, etal. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]