The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases

Hami Reza Moradi[1], Sahar Abdollahinezhad[1], Sohrab Heydarian[2]*

[1]Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
[2]Department of Veterinary, Agriculture Faculty , Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

Article Info:

Received: **21 Jan 2024** ***Revised:*** **29 Apr 2024** ***Accepted*****: 12 May 2024**

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's and Alzheimer's diseases are two common neurodegenerative diseases whose etiology remains largely unknown. These two diseases share similar pathogenesis features, including the progressive loss of specific neurons and the accumulation of deposited proteins. Exosomes, characterized by a lipid bilayer structure akin to that of the cell membrane, originate from various cells throughout the body and can readily traverse different biological membranes, such as the blood-brain barrier. Exosomes are important for the transfer of mediators and information between cells. Therefore, they can play a vital role in the normal and pathological conditions of the brain, including neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. This article reviews the role and application of exosomes in the pathogenesis and treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases. ***Conclusion:*** The structure and biogenesis of exosomes may play crucial roles in both the diagnosis and progression of neurodegenerative diseases. Moreover, understanding the complex mechanisms governing exosome formation and composition in pathological conditions could offer valuable insights into the underlying pathophysiology of Parkinson's and Alzheimer's diseases.

Keywords:

1. Neurodegenerative Diseases
2. Blood-Brain Barrier
3. Central Nervous System
4. Cell Membrane

***Corresponding Author:** Sohrab Heydarian

Email: *drsohrab.hey@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

نقش اگزوزوم‌ها در بیماری‌زایی، تشخیص و درمان بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر

حمید رضا مرادی[۱]، سحر عبدالهی نژاد[۱]، سهراب حیدریان[۲*]

[۱]گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[۲]گروه دامپزشکی، دانشکده کشاورزی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱ بهمن ۱۴۰۲ **اصلاحیه:** ۱۰ اردیبهشت ۱۴۰۳ **پذیرش:** ۲۳ اردیبهشت ۱۴۰۳

چـــــکیده

مقدمه: بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر دو بیماری شایع تحلیل برنده عصبی هستند که علت آنها تا حد زیادی ناشناخته مانده است. این دو بیماری ویژگی‌های بیماری‌زایی مشابهی مانند از دست دادن پیشرونده نورون‌های خاص، و حضور پروتئین‌های انباشته شده دارند. اگزوزوم‌ها با ساختار دو لایه لیپیدی مشابه غشاء سلولی از اکثر سلول‌های مختلف بدن مشتق می‌شوند و به راحتی می‌توانند از انواع غشاهای بیولوژیک مانند سد خونی- مغزی عبور کنند. اگزوزوم‌ها برای انتقال واسطه‌ها و اطلاعات بین سلول‌ها مهم هستند. بنابراین، آنها می‌توانند نقش حیاتی در شرایط طبیعی و پاتولوژی مغز، از جمله اختلالات عصبی مانند بیماری پارکینسون و بیماری آلزایمر داشته باشند. این مقاله نقش و کاربرد اگزوزوم‌ها در بیماری‌زایی و درمان بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر را بررسی می‌کند. ***نتیجه‌گیری:*** ساختار و بیوژنز اگزوزوم‌ها ممکن است نقش‌های مهمی در تشخیص و پیشرفت بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی داشته باشد. علاوه بر این، درک مکانیسم‌های پیچیده حاکم بر تشکیل و ترکیب اگزوزوم در شرایط پاتولوژی می‌تواند بینش ارزشمندی در مورد پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر ارائه دهد.

واژه‌های کلیدی:

۱- بیماری‌های تحلیل برنده عصبی
۲- سد خونی- مغزی
۳- سیستم اعصاب مرکزی
۴- غشاء سلولی

***نویسنده مسئول:** سهراب حیدریان

پست الکترونیک: *drsohrab.hey@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

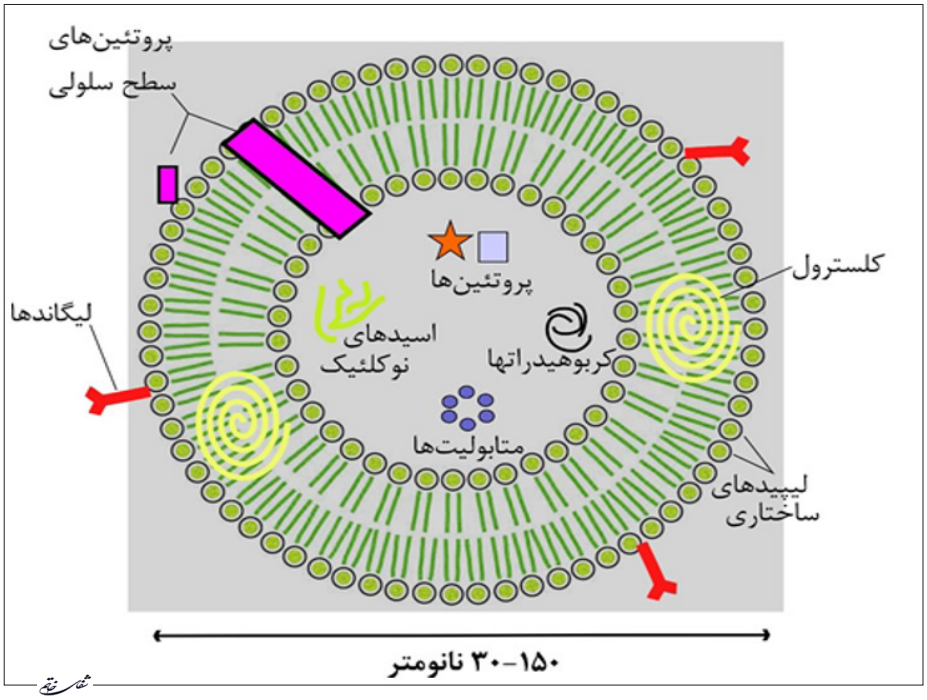
مقدمه

بیماری‌های پارکینسون[1] و آلزایمر[2] دو بیماری شایع تحلیل برنده عصبی هستند که علت آن‌ها هنوز شناخته نشده است. این دو بیماری ویژگی‌های بیماری‌زایی مشابهی مانند از دست دادن پیشرونده نورون‌های خاص و حضور پروتئین‌های انباشته شده دارند (۱،۲). نشان داده شده است که اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، تخریب ساختار پروتئین و التهاب در بیماری‌زایی بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر نقش دارند (۳). مکانیسم‌های دقیق بیماری‌زایی مجزایی برای هر بیماری وجود دارد. فرضیه تجمع پروتئین امیلوئید بتا/تاو (Aβ/tau) به‌عنوان آغازگر و مشخصهٔ بیماری آلزایمر به طور گسترده پذیرفته شده است. اختلال عملکرد عروق مغزی نیز به‌عنوان عامل توسعهٔ بیماری آلزایمر گزارش شده است (۴،۵). در بیماری پارکینسون، تجمع نابجای α-سینوکلئین (α-syn)[3] به‌عنوان واسطه اصلی آپوپتوز نورون‌های دوپامینرژیک مطرح است. آفتکش‌ها یکی از عوامل محیطی هستند که به‌طور بالقوه می‌توانند منجر به پارکینسون شوند (۶،۷). در سال‌های اخیر، تأثیر امواج میکرو بر تخریب عصبی در استفاده رایج از وسایل الکترونیکی مانند تلفن همراه مورد توجه بوده است. گزارش شده است که فرکانس‌های خاصی از تابش امواج میکرو به طور بالقوه می‌تواند منجر به آسیب هیپوکامپ و اختلال در عملکرد شناختی شود (۸). علاوه بر این، زمانی که صحبت از مکانیسم‌های بیماری‌های عصبی مطرح است، یک ایده نسبتاً ابتکاری وجود دارد که نشان می‌دهد تظاهرات بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون به ترتیب شامل از دست دادن حافظه و توانایی یادگیری و اختلال حرکتی است (۱،۹). تا به امروز، تظاهرات بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون غیر قابل درمان باقی مانده‌اند. درمان آلزایمر و پارکینسون عمدتاً شامل رویکردهای علامتی است، نه رویکردهایی که با هدف خاتمه یا نجات فرآیندهای پاتولوژی درگیر در تخریب عصبی انجام شود. مهارکننده‌های استیل کولین استراز[4]، از جمله دونپزیل[5]، ریواستیگمین[6] و گالانتامین[7]، داروهای اصلی برای آلزایمر هستند که می‌توانند به طور موقت یا جزئی حافظه را بازیابی کنند اما از دست دادن نورون‌ها را جبران نخواهند کرد (۱۰،۱۱). تجویز لوودوپا[8]، مهارکننده‌های کاتکول-O-متیل ترانسفراز[9]، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز[10]، آمانتادین[11] و آگونیست‌های دوپامین[12] می‌تواند به‌طور مؤثر علائم پارکینسون را تسکین دهد، اما به‌ندرت از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک را به تأخیر می‌اندازد (۱۲،۱۳). شروع بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون نهفته است. هنگامی که بیماران برای درمان به پزشک مراجعه می‌کنند، از بین رفتن نورون‌ها برای چندین دهه رخ داده است. بر این اساس، تقاضای بالایی به‌منظور راهبردهای جدید برای تشخیص و درمان بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون وجود دارند.

اگزوزوم‌ها نانووزیکول‌هایی از زیرگروه وزیکول‌های خارج سلولی (اندازه متوسط از ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر) هستند که توسط انواع مختلفی از سلول‌ها مانند سلول‌های عصبی، سلول‌های ایمنی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی سنتز می‌شوند که به‌عنوان حامل برای مواد بین سلولی و انتقال اطلاعات عمل می‌کنند (۱۴،۱۵). در سال ۱۹۸۳، اگزوزوم‌ها برای اولین بار در رتیکولوسیت‌های گوسفند شناسایی شدند و در سال ۱۹۸۷ جانستون و همکاران آن‌ها را "اگزوزوم" نامیدند (۱۶،۱۷). اگزوزوم‌ها حاوی پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک هستند که می‌توانند در فضای خارج سلولی آزاد شده و به بافت‌های محیطی منتقل شوند. یکی از پایه‌های بیولوژیکی حیاتی برای عملکرد اگزوزوم‌ها، توانایی آن‌ها در عبور از موانع فیزیولوژیکی مختلف، از جمله غشای سلولی و سد خونی-مغزی (BBB)[13] است. اگزوزوم‌ها با ساختار غشای دولایه لیپیدی به راحتی با سایر ساختارهای غشا مانند در بدن مانند BBB ادغام و ترکیب می‌شوند (۱۸،۱۹). به طور گسترده‌ای پذیرفته شده است که وضعیت سیستم ایمنی و ارتباط بین سلول‌های ایمنی نقش حیاتی در توسعه بیماری‌ها دارد. اعتقاد بر این است که اگزوزوم‌ها در تنظیم ایمنی شرکت می‌کنند. اگزوزوم‌های موجود در جریان خون، انتقال سیتوکین‌های التهابی، کموکاین‌ها، فاکتورهای رونویسی و پروتئین‌ها را از ریز محیط تحت استرس به مغز تسهیل می‌کنند و سلول‌های میکروگلیا و آستروسیت‌ها را فعال می‌کنند که متعاقباً منجر به بروز اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی می‌شوند. همچنین، "محموله"[14] موجود در اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص بیماری‌ها عمل کند (۲۰،۲۱). در سال‌های اخیر، اگزوزوم‌ها به‌عنوان نانوحامل داروهای درمانی و انواع ترکیبات آنتی اکسیدانی به‌منظور عملکرد مؤثر در دارورسانی به بافت مغز با عبور از BBB مهندسی شده‌اند (تصویر ۱). با این حال، نقش اگزوزوم‌ها در بیماری‌زایی و درمان اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی نظیر آلزایمر و پارکینسون هنوز به طور دقیق مورد توجه قرار نگرفته است. ما در مطالعه حاضر به بررسی جامع ساختار و بیوژنز اگزوزومها و نقش آنها در تشخیص و درمان بیماریهای آلزایمر و پارکینسون خواهیم پرداخت.

[1] Parkinson's Disease
[2] Alzheimer's disease
[3] α-synuclein
[4] Acetyl-cholinesterase
[5] Donepezil
[6] Rivastigmine
[7] Galantamine
[8] Levodopa
[9] Catechol-O-methyltransferase
[10] Monoamine oxidase
[11] Amantadine
[12] Dopamine agonists
[13] Blood Brain Barrier
[14] Cargo

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]
[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]



تصویر ۱- اگزوزوم‌ها به‌عنوان نانوحامل برای مواد مختلف بین سلولی و انتقال اطلاعات

اگزوزوم‌ها نانووزیکول‌های خارج سلولی (اندازه متوسط از ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر) هستند که از انواع سلول‌ها مشتق می‌شوند و حامل اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها، لیپیدها، متابولیت‌ها و ... هستند. آن‌ها واسطه ارتباط بین سلولی نزدیک و دور در شرایط سلامت و بیماری هستند و بر جنبه‌های مختلف بیولوژی سلول هدف تأثیر می‌گذارند.

بیوژنز و آزادسازی اگزوزوم‌ها

وزیکول‌های خارج سلولی[15] با توجه به اندازه و مکانیسم‌های مختلف بیوژنز و رهاسازی به سه نوع اصلی اگزوزوم‌ها، اجسام آپوپتوز[16]، میکروووزیکول‌ها (اکتوزوم‌ها) دسته‌بندی می‌شوند (۲۲). میکروووزیکول‌ها[17] و اجسام آپوپتوز دارای قطر ۵۰۰-۵۰ نانومتر هستند و هر دو مستقیماً توسط سلول‌های زنده یا در حال مرگ از غشای سیتوپلاسمی ترشح می‌شوند (۲۳). وزیکول‌های خارج سلولی متصل به غشاء که از سیستم اندوسیتیک منشاء می‌گیرند اگزوزوم نامیده می‌شوند (۲۴). اگزوزوم‌ها وزیکول‌هایی کوچک خارج سلولی با اندازه ۳۰ تا ۱۲۰ نانومتر هستند که توسط سلول‌های زنده ترشح می‌شوند (۲۵). در هر دو شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک، تقریباً همه انواع سلول‌ها می‌توانند اگزوزوم‌هایی را آزاد کنند که با انتقال پروتئین و مواد ژنتیکی حیاتی مانند miRNA، mRNA و DNA، نقش مهمی در ارتباطات سلولی و تنظیم اپی‌ژنتیکی دارند (۲۶). اگزوزوم‌ها با انواع پدیده‌های بیولوژیکی از جمله پاسخ‌های ایمنی، بیماری‌زایی ویروسی، بارداری، بیماری‌های مرتبط با بارداری، بیماری‌های قلبی- عروقی، بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی و پیشرفت سرطان مرتبط هستند (۲۷). فرآیند تشکیل یا بیوژنز اگزوزوم‌ها شامل چهار مرحله شروع، اندوسیتوز، تشکیل اجسام چندوزیکولی[18] و ترشح اگزوزوم است (۲۸). این فرآیند در یک اندوزوم اولیه، حاوی اجزای اندوسیتوز شده، آغاز می‌شود. اکثر اندوزوم‌های اولیه به اندوزوم‌های دیررس تبدیل می‌شوند (۲۹). اولین بیرونزدگی غشاء پلاسمایی سلول ساختاری برآمده را حاوی پروتئین‌های سطح سلولی و پروتئین‌های محلول مرتبط با محیط خارج سلولی تشکیل می‌دهد. اجسام چندوزیکولی می‌توانند از طریق لیزوزوم‌ها یا اتوفاگوزوم‌ها[19] با غشای سلول ترکیب و به‌عنوان اگزوزوم آزاد شوند (۳۰). اگزوزوم‌های آزاد شده می‌توانند با غشای پلاسمایی سلول‌های نزدیک یا دور درگیر شوند و منجر به غلاف کردن و یا انتشار بعدی محتویات آنها شوند. انتقال اجسام چندوزیکولی به غشاء سلول، که آزادسازی اگزوزوم‌ها را تسهیل می‌کند، توسط اسکلت سلولی تنظیم می‌شود. رشته‌های اکتین و میکروتوبول‌ها نقشی اساسی در انتقال اجسام چندوزیکولی ایفا می‌کنند و در نهایت آزادسازی اگزوزوم‌ها را ممکن می‌سازند (۳۱).

توزیع اگزوزوم‌ها با عوامل مختلفی شامل رقابت بالقوه با اگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های دیگر و بقای آنها حتی در غدد لنفاوی با سلول‌های ایمنی و یا در بافت مستحکم استخوانی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. پس از اینکه اگزوزوم‌ها به سلول گیرنده خود رسیدند، می‌توانند در سه حالت متمایز تعامل با سلول هدف شرکت کنند. این حالت‌های تعامل شامل درونی سازی، همجوشی غشاء و اتصال به گیرنده سلولی است. این فعل و انفعالات اتصال متعاقباً می‌توانند شروع آبشارهای پیام رسانی را آغاز کنند (۳۲). اسفنگومیلیناز[20]، آنزیمی که در تولید سرامید از اسفنگومیلین نقش دارد، در بیوژنز

[15] Extracellular vesicles
[16] Apoptotic bodies
[17] Microvesicles
[18] Multivesicular bodies
[19] Autophagosomes
[20] Sphingomyelinase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]
[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

اگزوزوم و ترشح از سلول‌های الیگودندروسیت نقش دارد (۳۳). این یافته‌ها با سطوح بالای سرامید در اگزوزوم‌ها مطابقت دارد. فسفولیپاز به‌عنوان آنزیمی که در سنتز مولکول سیگنال فسفاتیدیک اسید از فسفولیپیدها نقش دارد، بر بیوژنز اگزوزوم تأثیر می‌گذارد (۳۴). اگزوزوم‌ها نقش مهمی در انتقال مواد و اطلاعات بین سلول‌ها دارند. در حال حاضر، روش‌های استخراج اگزوزوم‌ها شامل اولترافیلتراسیون[21]، دانه‌های ایمونوفینیتی[22]، سانتریفیوژ تمایزی[23]، سانتریفیوژ با گرادیان چگالی[24]، کروماتوگرافی ستونی[25]، میکروسیال[26] می‌باشد (۳۷-۲۴،۲۵،۳۵).

نقش اگزوزومها در التهاب عصبی

سد خونی- مغزی از سلول‌های اندوتلیال عروق مغز تشکیل شده است که دارای وزیکول‌های پینوسیتوزی اندک و اتصالات محکم و چسبنده بین سلولی و بدون روزنه هستند. سلول‌های اندوتلیال عروق مغز در ارتباط دائمی با انواع سلول‌های دیگر به ویژه پری‌سیت‌ها و آستروسیت‌ها و نیز میکروگلیا، نورون‌ها و ماستسل‌ها هستند (۳۸،۳۹). عوامل متعددی از قبیل التهاب می‌تواند بر عملکرد BBB اثرگذار باشند. اختلال عملکرد BBB ناشی از التهاب منجر به اختلال در ساختار BBB و انتشار کنترل نشده پلاسما به مغز و نیز تغییر در عملکرد سایر فعالیت‌ها، مانند انتقال دهنده‌های BBB می‌شود (۴۰،۴۱). اختلال عملکرد BBB ناشی از التهاب در انسفالوپاتی‌ها، بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس[27] و بسیاری از شرایط دیگر دخیل است (۴۲). التهاب نشان دهنده یک پاسخ محافظتی به آسیب یا محرک‌های بیماری‌زا یا به‌منظور از بین بردن آن‌ها، حذف سلول‌های مرده و شروع ترمیم بافت است. اگزوزوم‌ها می‌توانند نقش‌های اساسی در شروع، میانجی‌گری و اتمام بیماری‌های التهابی داشته باشند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که برخی اگزوزوم‌ها از طریق انتقال miRNAهایی که می‌توانند مدیاتورهای التهابی را هدف قرار دهد دارای فعالیت‌های تعدیل‌کننده ایمنی هستند (۴۵-۴۳). تولید اگزوزوم‌ها از ماکروفاژها می‌تواند موجب ترشح واسطه‌های التهابی از قبیل فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۶ شود (۴۶). اگزوزوم‌ها در هر دو شرایط طبیعی و پاتولوژیک از اکثر سلول‌های سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، از جمله نورون‌ها، آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیا مشتق می‌شوند (۴۷) نقش اگزوزوم‌ها در CNS دفع اضافات غشائی و مواد سلولی و نقش در پیامرسانی در ارتباط بین سلول‌های عصبی است. از این نظر، اگزوزوم‌ها نه تنها می‌توانند در تکامل CNS، بلکه در تنظیم فعالیت سیناپسی و نیز بازسازی پس از آسیب دخالت داشته باشند. به‌عنوان مثال، نورون‌های بالغ در آزادسازی اگزوزوم‌های خودبازدارنده مشتق‌شده از الیگودندروسیت نقش دارند و از این طریق تمایز الیگودندروسیت‌ها را تنظیم می‌کنند (۴۸). در مقابل، اگزوزوم‌هایی که از الیگودندروسیت‌ها در پاسخ به فعال‌سازی گلوتامات مشتق می‌شوند، می‌توانند بر متابولیسم عصبی تأثیر بگذارند و با انتقال فعال محموله الیگودندروسیت، عملکرد محافظت عصبی را نشان دهند (۴۹). اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های گلیال مختلف می‌توانند از طریق انتقال نوروترانسمیترهای ضروری به نورون‌ها در تحریک سیناپسی و افزایش بقاء نورون‌ها شرکت کنند (۵۰،۵۱). تحقیقات بیشتر بر روی اگزوزوم‌ها به‌عنوان واسطه‌های ارتباطی مهم بین نورون‌ها و سلول‌های گلیال متمرکز شده است. اگزوزوم‌ها التهاب عصبی را از طریق واسطه‌گری التهابی با حمل عوامل ایجاد کنندهٔ التهاب، القاء می‌کنند (۵۲). نشان داده شده است که تجمع Aβ و هایپرفسفوریلاسیون تاو[28] به طور مداوم میکروگلیا و آستروسیت‌ها را فعال و پاسخ‌های التهابی را تقویت می‌کند (۵۳). Aβ و tau را می‌توان به طور مؤثر در اگزوزوم‌ها محصور کرد و سلول‌های گلیال یا سلول‌های عصبی فعال می‌توانند اگزوزوم‌ها را در فضای خارج سلولی آزاد کنند، بنابراین اثرات عصبی التهابی ناشی از پروتئین‌های سمی را تقویت می‌کنند (۵۴). علاوه بر این، microRNAs به‌عنوان محموله مهم اسید نوکلئیک در اگزوزوم‌ها، در القای التهاب عصبی نقش دارند. گزارش شده است که اگزوزوم‌های حاوی miR-21 توسط سلول‌های میکروگلیا فاگوسیتوز می‌شوند و این امر موجب پلاریزاسیون سلول و ب افزایش آزادسازی عوامل التهابی، مهار رشد، افزایش تجمع tau و افزایش آپوپتوز سلول‌های PC12 (فئوکروموسایتوما) می‌شود (۲۷). اگزوزوم‌ها علاوه بر تقویت و گسترش التهاب در ریزمحیط خارج سلولی، می‌توانند نقش ضد التهابی نیز داشته باشند. مطالعات اخیر ارزش درمانی ضد التهابی اگزوزوم‌ها را به دلیل خواص عالی آنها در کپسوله کردن[29] و انتقال حامل[30] مانند عوامل درمانی گزارش کرده‌اند. مطالعات مرتبط نشان داده‌اند که فعال‌سازی NLRP3 (دامنه متصل به نوکلئوتید و پروتئین ۳ تکراری غنی از لوسین) در اگزوزوم‌ها ارتباط نزدیکی با وقوع بیماری آلزایمر دارد (۵۵). با مهار تولید اگزوزوم‌های حاوی NLRP3 توسط نانوذرات مشابه اگزوزوم مشتق شده از زنجبیل مشاهده شد که به شدت مسیرهای فعال شدن التهاب NLRP3، از جمله فعال شدن کاسپاز ۱[31]، ترشح اینترلوکین β ۱[32] و اینترلوکین ۱۸ و مرگ سلولی مهار میگردد (۵۶). در مجموع، اینکه اگزوزوم‌ها موجب تحریک یا مهار پاسخ التهابی می‌شوند ممکن است به محرک‌های مختلف و انواع سلول‌هایی که اگزوزوم‌ها را تولید می‌کنند مرتبط باشد، تحقیقات

[21] Ultrafiltration
[22] Immunoaffinity beads
[23] Differential centrifugation
[24] Density gradient centrifugation
[25] Column chromatography
[26] Microfluidic

[27] Multiple sclerosis
[28] Hyperphosphorylation of tau
[29] Encapsulation
[30] Carrier transport
[31] Caspase1
[32] Interleukin 1β

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]
[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

بیشتری برای کشف پتانسیل اگزوزوم‌ها مورد نیاز است.

نقش اگزوزوم‌ها در بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون دومین بیماری شایع سیستم عصبی در جهان است (۵۷). تقریباً ۰/۳ درصد از جمعیت دنیا مبتلا به بیماری پارکینسون هستند و افراد بالای ۶۵ سال ۱ درصد از افراد مبتلا را تشکیل می‌دهند (۵۸،۵۹). علائم بالینی بیماران پارکینسون شامل برادی‌کینزی[33] (کندی حرکات)، بی‌ثباتی وضعیتی و لرزش در حالت استراحت است (۶۰). در برخی موارد، بیماری از طریق علائم غیرحرکتی مانند اختلال بویایی، افسردگی، اختلالات خواب، تغییرات گوارشی و درد شروع می‌شود (۶۱). بیماری پارکینسون یک اختلال پیچیده است که عوامل مختلفی موجب ایجاد آن می‌شود. از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک به دلیل تجمع آلفا سینوکلئین (a- Syn)[34] یکی از عوامل این بیماری است (۶۰). α- Syn یک پروتئین پیش سیناپسی است که توسط نورون‌ها ترشح می‌شود، که تجمع آن با پیشرفت پاتولوژیک بیماری پارکینسون مرتبط است (۶۲). سمیت سیستم عصبی ناشی از مکانیسم‌های مستقل غیرسلولی و انتقال α- Syn از سلولی به سلول دیگر علل اساسی بیماری پارکینسون است. بنابراین، علت شناسی این بیماری به طور قابل توجهی به سطح α- Syn بستگی دارد (۶۳). آستروسیت‌ها با تحویل مولکول‌های بیولوژیکی ضروری به نورون‌ها از طریق اگزوزوم‌ها، از نورون‌های دوپامینرژیک در برابر استرس اکسیداتیو و سمیت ناشی از آهن ناشی از محصولات متابولیک دوپامین در بیماران مبتلا به پارکینسون محافظت می‌کنند. در نتیجه، حفاظت از این ارتباط نورونی-آستروسیتی وابسته به اگزوزوم، گام مهمی در از بین بردن مسیر اصلی بیماری پارکینسون است (۶۴). در حال حاضر، هیچ درمان اثبات شده و قابل قبولی برای بیماری پارکینسون وجود ندارد. بنابراین، توسعه داروهای جدید یا روش‌های درمانی برای بهبود شرایط بیماران و درمان بیماری پارکینسون ضروری است. اکثر داروهای موجود در بازار قادر به عبور از سد BBB نیستند. از سوی دیگر، همانطور که پیشتر اشاره شد اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌عنوان وزیکول‌های طبیعی در مقیاس نانو داروها را از سد BBB عبور دهند (۳۷،۶۵). با توجه به مطالعات انجام شده بر روی مدلهای تجربی از قبیل مدل‌های موش بیماری پارکینسون، به نظر می‌رسد اگزوزوم‌های مشتق شده از سلولهای بنیادی مزانشیمی یک رویکرد درمانی مناسب به‌منظور درمان شماری از بیماری‌ها از جمله بیماری پارکینسون باشد (۶۶،۶۷). اگزوزوم‌های حاوی دوپامین، اثرات درمانی بالقوه و کاهش سمیت را در مدل موش بیماری پارکینسون نشان دادند (۶۸). براساس تحقیقاتی که به مطالعه ارتباط α- Syn و اگزوزوم در بیماری‌زایی بیماری پارکینسون اختصاص یافته است در مجموع، اگزوزوم‌ها و بیماری پارکینسون را می‌توان توسط α- Syn در سه جنبه به هم مرتبط کرد. اولاً، نشان داده شده است که ارتباط خاصی بین الیگومرهای α- Syn و اگزوزوم‌ها وجود دارد و الیگومرهای α- Syn نه تنها در اگزوزوم‌های داخل و خارج وجود دارند، بلکه در بخش‌های اگزوزومی سلول‌های عصبی و غیرعصبی نیز ظاهر میشوند (۶۹). اگزوزوم‌ها می‌توانند الیگومرهای α- Syn را در بین نورون‌ها منتقل کنند، و بیماری‌زایی α- Syn را از این طریق تسهیل کرده و ایجاد بیماری پارکینسون را واسطه کنند (۷۰). ثانیاً، برخی از ژن‌ها از قبیل LRRK2، VPS35 و PARK9 مرتبط با بیماری پارکینسون در مسیر اتوفاژی یا لیزوزوم تأثیر می‌گذارند و این ژن‌ها همزمان در تشکیل و آزادسازی اگزوزوم‌ها نیز مشارکت دارند (۷۱). ثابت شده است که اختلال اتوفاژی موجب آزاد شدن α- Syn می‌شود، همچنین روند تکامل عصبی را ارتقاء می‌بخشد. در همین مسیر، اختلال اتوفاژی بر روند تشکیل و آزادسازی اگزوزوم‌ها تأثیرگزار است و با این امر پیشرفت بیماری پارکینسون را تسهیل می‌کند (۷۲-۷۶). سطح بیان ژن PARK9 با مقدار α- Syn اگزوزومی آزاد شده در محیط ارتباط دارد، که نشان می‌دهد سطح بیان α- Syn را می‌توان توسط ژن PARK9 از طریق ترشح اگزوزومی تغییر داد (۷۱). بنابراین، جلوگیری از انتشار و جذب α- Syn اگزوزومی با القاء اتوفاژی، یک راهبرد جدید برای مهار پیشرفت پاتولوژیک بیماری پارکینسون خواهد بود. ثالثاً، شواهد بیوشیمیایی نشان می‌دهد که تجمع α- Syn میتواند از طریق تعامل بین α Syn با غشای لیپیدی ایجاد شود. از آنجایی که اگزوزوم‌ها از لحاظ ساختار و ترکیب دارای دو لایه لیپیدی شبیه به غشای سلولی هستند، لذا برهمکنش بین α- Syn و غشای لیپیدی می‌تواند بر چین‌خوردگی و تجمع α- Syn تأثیر بگذارد. متعاقباً این امر موجب تشکیل ساختارهای ورقه‌ای سمی، الیگومری یا بتا را تسهیل کند و منجر به تخریب عصبی گردد (۷۷،۷۸).

کاربرد اگزوزوم‌ها در بیماری پارکینسون عمدتاً به عنوان حامل دارو یا نشانگرهای تشخیصی است. بسیاری از نانوداروها به‌منظور غلبه بر سد BBB استفاده می‌شوند (۷۹). ورود نانوداروها به خون دارای دو مشکل عمده است: نانوسمیت و پاکسازی سریع (۸۰). با این حال، اگزوزوم‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد نفوذپذیری BBB، زیست سازگاری خوب، سمیت سیستمیک کم، ایمنی‌زایی اندک و کارایی بارگذاری بالا، مزایای قابل توجهی در تحویل دارو دارند. اگزوزوم‌ها می‌توانند بقای حضور در گردش خون را افزایش دهند، کارایی درمانی دارو را حفظ کنند، تحویل هدفمند را بهبود بخشند و فعالیت توزیع را افزایش دهند (۳۷،۸۱). علاوه بر این، اگزوزوم‌ها مانند ویروس‌ها می‌توانند بین سلول‌ها منتقل شوند و به راحتی میان سلول‌ها ارتباط برقرار کنند و محموله‌های آن‌ها را با فعالیت بیولوژیکی بالا منتقل کنند (۸۲). بنابراین اگزوزوم‌ها یک نوع بسیار متمایز از نانوحامل هستند که به دلیل ماهیت خود، در حال حاضر پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک متعددی را حمل میکنند. علاوه بر این، اگزوزوم‌ها می‌توانند به

[33] Bradykinesia
[34] Alpha-synuclein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]
[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

عنوان "نانوذرات طبیعی" در درمان بیماریها استفاده شوند. برای دستیابی به تحویل مؤثر داروها یا ژنها، حاملهای اگزوزومی مزایای بهتری بر اساس ماهیت محیط سلولی و نانوتکنولوژی فراهم میکنند (۸۳). اگزوزومها ثبات بیشتری در خون نشان میدهند که به آنها اجازه میدهد تا مسافتهای طولانی را در بدن تحت شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک طی کنند (۸۷-۸۴). علاوه بر این، اگزوزومها دارای یک هسته آبدوست هستند که آنها را برای میزبانی از داروهای محلول مناسب میکند (۸۷). در مقایسه با سلول درمانی، اگزوزومها راحتتر ذخیره میشوند و میتوانند خطرات ایمنی را کاهش دهند. اگزوزومها را میتوان از مایعات بدن یا کشت سلولی بیمار جدا کرد و سپس پس از اصلاح و اضافه کردن مواد داروئی به خود بیمار منتقل کرد (۸۸). علاوه بر این، اگزوزومهای غنی شده با RNAهای پیامرسان کاربردی و miRNAs و نیز انواع پروتئینها ممکن است برای بسیاری از بیماریها از قبیل بیماریهای آلزایمر و پارکینسون امید درمان باشند (۸۹). از آنجایی که اگزوزومها دارای ابعاد نانو هستند و از جنس مولکولهای سطح سلول هستند، لذا ظرفیت بالایی را برای غلبه بر موانع بیولوژیکی مختلف در بدن و به ویژه عبور از BBB که یک مانع بزرگ در انتقال داروها به سیستم عصبی است را میتوانند داشته باشند (۳۷،۸۴،۸۸،۹۰،۹۱). به تازگی تحقیقات در مورد نقش اگزوزومها به عنوان نشانگرهای بیماری و درمان به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنین، تصور میشود که اگزوزومها در انتشار انواع بیماریهای تخریبکننده عصبی، مانند بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون نقش دارند. بر این اساس، اگزوزومهای مشتق شده از بیماران منبع ارزشمندی از نشانگرهای زیستی بیماری هستند. از سوی دیگر، اگزوزومها، بهویژه آنهایی که از سلولهای بنیادی مشتق شدهاند، میتوانند بهعنوان روش درمانی برای این اختلالات سودبخش باشند (۹۲). چندین مطالعه از کاربرد اگزوزومهای بارگذاری شده با دارو در بیماری پارکینسون وجود دارد. اگزوزومهای بارگذاری شده با کاتالاز مشتق از سلولهای عصبی و میکروگلیا به طور مؤثری موجب کاهش ترشح سایتوکاینهای التهابی و کاهش قابلتوجه مرگ نورونها در موشهای مبتلا به بیماری پارکینسون شدند (۹۳). در سال ۲۰۱۴، Zhao و همکاران مطالعه کردند که اگزوزومهای بارگذاری شده با فاکتور نوروتروپیک موجب بهبود در محافظت عصبی و التهاب عصبی میگردد و به طور قابل توجهی بقای نورونها را در موشهای بیماری پارکینسون افزایش میدهد (۹۴). در سال ۲۰۱۸، Qu و همکاران گزارش کردند که تجویز اگزوزومهای بارگذاری شده با دوپامین در مدل موش بیماری پارکینسون به طور مؤثری موجب کاهش سمیت سیستمیک در مقایسه با دوپامین به صورت آزاد میگردند (۶۸). در سال ۲۰۱۸، Kojima و همکاران گزارش دادند که اگزوزومهای بارگذاری شده با mRNA کاتالاز به طور مؤثر سمیت عصبی و التهاب عصبی را در موشهای مبتلا به بیماری پارکینسون کاهش میدهند (۹۵،۹۶). نشانگرهای زیستی شاخصهای مفیدی برای ردیابی پیشرفت بیماری یا انعکاس شرایط پاتولوژیک هستند. به تازگی، بیماری پارکینسون عمدتاً با توجه به علائم عصبی تشخیص داده میشود. در مراحل اولیه بیماری پارکینسون دارای چندین علامت مشابه با اختلالات زوال عقل، فلجی فوق هستهای پیشرونده[35]، آتروفی سیستم چندگانه[36]، دژنراسیون کورتیکوبازال[37]، اسکلروز جانبی اولیه بیماری پارکینسون و سایر اختلالات حرکتی دارد (۱۰۳-۹۷). بنابراین تشخیص دقیق بیماری پارکینسون دشوار است و تشخیص اشتباه به راحتی اتفاق میافتد (۱۰۰). از آنجایی که اگزوزومها را میتوان توسط انواع مختلفی از سلولها به دست آورد، آنها میتوانند شرایط فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک را با حمل مولکولهای سیگنال خاص مانند لیپیدها، پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک منعکس کنند (۱۰۴،۱۰۵). اگزوزومها یا اجزای اگزوزومی در مایع مایع مغزی-نخاعی (CSF)، خون، بزاق، ادرار نشانگرهای زیستی مفیدی برای تشخیص بیماری پارکینسون هستند. به عنوان مثال، اگزوزومهای ترشح شده توسط نورونهای آسیبدیده میتوانند بین نورونها منتقل شوند و موجب انتشار α- Syn یا پاسخ التهابی شوند (۹۷). اشکال مختلف تجمع α- Syn در CSF میتوانند بهعنوان یک شاخص تشخیصی برای بیماری پارکینسون عمل کند (۹۸). در میان موادی که اگزوزومها حمل می کنند، miRNAها مهمترین شاخصها هستند. آنها میتوانند بین بیماریهای تحلیلبرنده عصبی مختلف تمایز ایجاد کنند، به طور گسترده در مایعات مختلف بدن پخش شوند و مرحلهبندی و پیشرفت بیماری را نشان دهند (۴۶). وجود اگزوزومها یا برخی از اجزای اگزوزومی در بزاق (۱۰۶،۱۰۷)، ادرار (۱۰۸) و سایر مایعات زیستی برای تشخیص زودهنگام مفید خواهد بود. اگزوزومهای نورونی در سرم را میتوان برای پیشبینی و تشخیص بیماری پارکینسون از موارد اختلالی مشابه بکار برد. به عنوان مثال، α- Syn اگزوزومی به طور پایدار با پیشرفت بیماری پارکینسون در سطح بالایی در سرم وجود دارد و با شدت بیماری همبستگی مثبت دارد (۱۰۹). بررسی نمونههای سرم بیماران مبتلا به بیماریهای مختلف نشان داد که α- Syn در ترکیب با کلاسترین در اگزوزومهای نورونی سرم، بیماری پارکینسون را از پارکینسونیسم[38] آتیپیک مشخص و متمایز میکند (۱۱۰). علاوه بر این، miR- 1، miR-19b- 3p، miR- 153، miR- 409- 3p و miR -10a- 5p در اگزوزومهای CSF ممکن است بهعنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص بیماری پارکینسون استفاده شوند (۱۱۱). سطح پروتئین پریون سلولی اگزوزومی پلاسما با سطح شناختی در بیماران مبتلا به پارکینسون همبستگی منفی دارد و ممکن است برای بیماران مبتلا به این بیماری که در معرض خطر اختلال شناختی هستند یک نشانگر زیستی بالقوه باشد (۱۱۲). مطالعه دیگری نشان داد که اگزوزومهای مشتق از سلولهای

[35] Progressive supranuclear palsy
[36] Multiple system atrophy
[37] CorticoBasal Ganglionic Degeneration
[38] Parkinsonism

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]
[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

بنیادی پالپ دندان انسان که با ۶-هیدروکسی دوپامین غنی شده‌اند، می‌توانند آپوپتوز نورون‌های دوپامینرژیک را مهار کنند و ایده جدیدی برای درمان بیماری پارکینسون ارائه میکنند (۱۱۳) (جدول ۱).

نقش اگزوزوم‌ها در بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر با اختلال پیشرونده در حافظه و توانایی‌های شناختی مشخص می‌شود. رسوب پلاک‌های آمیلوئید β، ایجاد توده نوروفیبریلار تاو[39] و التهاب عصبی از شاخص‌های بافت‌شناسی بیماری آلزایمر هستند (۱۱۴،۱۱۵). از دست دادن سیناپس و مرگ نورون‌ها و تجمع این ضایعات در مغز منجر به زوال شناختی بیماران آلزایمر می‌شود (۱۱۶). بر اساس داده‌های موسسه بین المللی بیماری آلزایمر، هر ۳ ثانیه یک بیمار در جهان به بیماری آلزایمر مبتلا می‌شود و پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ تعداد این بیماری در سراسر جهان به بیش از ۱۵۰ میلیون نفر افزایش یابد (۱۱۷). در سال‌های اخیر، اگزوزوم‌ها با اندازه در سطح نانو و تحریک ایمنی کم و به عنوان حامل دارو در عبور از BBB و بهبود غلظت داخل جمجمه‌ایِ دارو برای دستیابی به اثرات درمانی مطلوب مطرح و استفاده شده‌اند. همچنین، اگزوزوم‌ها میتوانند در فرآیند پاکسازی پروتئینهای Aβ و Tau نقش داشته باشند و به طور بالقوه بیماری آلزایمر را درمان کنند. شواهد زیادی نشان میدهد که اگزوزوم‌ها سرشار از نشانگرهای زیستی هستند و ثابت شده است که تغییرات در محتوای نشانگرهای زیستی در خون، مایع مغزی-نخاعی و ادرار اغلب با شروع بیماری آلزایمر مرتبط است (۱۱۸). اگزوزومهای مشتق شده از سلولهای بنیادی مزانشیمی میتوانند به بهبود تنظیم ایمنی و التهاب عصبی در نواحی پاتولوژیک مغز کمک کند و به طور قابل توجهی توانایی یادگیری فضایی و اختلالات شناختی موش‌های مبتلا به آلزایمر را ارتقاء بخشد (۱۱۹).

اگرچه چندین راهکار تحقیقاتی و بالینی برای تشخیص و درمان بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است، اما در حال حاضر، درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد. تجمع Aβ می‌تواند سلولهای آستروسیت و میکروگلیا را تحریک کند و محیطی التهابی را ایجاد کند. اگزوزوم‌ها توسط سلول‌های گلیال فعال شده در فضای خارج سلولی آزاد میشوند و این امر موجب پیشرفت آبشار التهابی می‌شود و در نتیجه از این طریق واکنش التهابی را افزایش می‌دهند (۵۲). بنابراین، اگزوزوم‌ها می‌توانند در مکانیسم‌های بیماری‌زایی بیماری آلزایمر دخیل باشند. در ابتدا گزارش شد که پپتیدهای Aβ در اگزوزوم‌ها وجود دارند (۱۲۰)، سپس نشان داده شد که اگزوزوم‌های جدا شده از خون بیماران مبتلا به آلزایمر شامل غلظت بالایی از Aβ و تاو هیپرفسفریله[40] شده است (۱۲۱،۱۲۲). استفاده از اگزوزوم‌های غنی شده با siRNA منجر به درمان مؤثر در مدل تجربی بیماری آلزایمر شد (۹۰). علاوه بر این، سلول‌های گلیال و تجمع پپتیدهای Aβ توسط اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی کاهش نشان داد و از پیشرفت بیماری آلزایمر ممانعت کرد (۱۲۳). اگزوزوم‌ها در بیماری آلزایمر به‌عنوان یک واسطه التهابی عمل می‌کنند و از طریق تبادل اطلاعات بین سلول‌های گلیال و نورون‌ها، التهاب عصبی را القا میبخشند (۵۲). بنابراین، با توجه به تحقیقات انجام شده میتوان ابراز داشت که اگزوزومها در شرایط بیماری آلزایمر میتوانند نقش دوگانه را هم در القا و یا مهار عوامل بیماریزا داشته باشند.

بررسی پروفایل‌های بیان miRNA اگزوزوم می‌تواند بینش نسبتاً دقیق را در مورد اتیولوژی بیماران آلزایمری ارائه دهد. miRNA های اگزوزومی از مایعات مختلف بدن، مانند پلاسما و CSF، در مطالعات متعدد به عنوان یک نشانگر برای تشخیص بیماری آلزایمر استفاده شده است (۱۱۱،۱۲۴). محتوای بیولوژیکی اگزوزوم‌های مشتق شده از پلاسما دقت قابل توجهی را برای شناسایی اولیه بیماری آلزایمر نشان دادهاند (۱۲۵). یک miRNA خاص که در اگزوزوم‌های مشتق شده از مغز یافت می‌شود، در اثر ورزش تغییر می‌کند و بر عملکرد BBB در بیماری آلزایمر تأثیر می‌گذارد و در نتیجه از این طریق ممکن است در بیماری آلزایمر نقش داشته باشد (۱۲۶). علاوه بر این، یافته‌ها نشان میدهد که پروتئین‌های اگزوزومی پلاسمایی شامل A0A0G2JRQ6، C1QC، CO9، GP1BB، RSU1 و ADA10 با هم به‌عنوان یک نشانگر زیستی کاندید بالقوه برای تشخیص بیماران آلزایمر از افراد سالم عمل می‌کنند (۱۲۷). علاوه بر این، تحقیقات متعدد نشان دادهاند که اگزوزوم‌های مشتق شده از نورونها دارای عملکرد محافظت عصبی هستند. یکی از این موارد، ارتقاء محافظت عصبی در برابر استرس اکسیداتیو توسط اگزوزوم‌های حامل گلیکوپروتئین سیناپسین I است (۵۱). اگزوزوم‌های غنی شده با گلیکواسفنگولیپید فرآیند پاکسازی Aβ با واسطه سلول‌های گلیال را ارتقاء داد. در مقابل، شواهد گسترده نشان میدهد که این نوع اگزوزوم‌ها می‌توانند در شکلگیری و گسترش ویژگی‌های پاتولوژیک بیماری آلزایمر نقش داشته باشند، و نیز برخی مطالعات تایید کرده‌اند که اگزوزوم‌های مشتق از سلولهای گلیال غنی شده با گلیکواسفنگولیپید نقش محافظتی در مقابل بیماری آلزایمر دارند. بنابراین، این اگزوزوم‌های غنی شده با گلیکواسفنگولیپید نقش دوگانهای را ایفا میکنند. به هر حال، بیشتر مطالعات نقش محافظتی این اگزوزوم‌های غنی شده با گلیکواسفنگولیپید در بهبود بیماری آلزایمر و انتقال مواد محافظ عصبی بین سلول‌ها برای کاهش آسیب سیستم عصبی و پاکسازی Aβ را نشان داده‌اند (۱۲۸). تحقیقات بیشتر نشان داد که اگزوزوم‌های مشتق از نورونها دارای گلیکواسفنگولیپید فراوان هستند و می‌توانند پپتیدهای Aβ را در بافت مغز حذف کنند. تزریق این اگزوزوم‌ها به مغز موش‌های مبتلا به آلزایمر توانست رسوب Aβ را کاهش دهد و این یافته‌ها نقش اگزوزوم‌های مشتق از نورون‌ها را که

[39] Tau neurofbrillary
[40] Hyperphosphorylated tau

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]
[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

قادر به جذب Aβ به عنوان پیام‌رسان برای پاکسازی Aβ هستند، برجسته می‌کند (۱۲۹). تمام شواهد فوق به وضوح نشان داده‌اند که تجویز داخل مغزیِ اگزوزوم‌های غنی شده با گلیکواسفنگولیپید می‌تواند بیماری‌زایی مرتبط با Aβ را بهبود بخشد، که ممکن است مسیر جدیدی برای درمان بیماری آلزایمر ارائه دهد. توجه به این نکته ضروری است که مطالعات اخیر بر روی اثرات درمانی اگزوزوم‌ها در بیماری آلزایمر متمرکز شده است که بیشتر اثرات مفید اگزوزوم‌ها را نشان می‌دهند. در بررسی حاضر، نقش اگزوزوم‌ها در بیماری‌زایی ، تشخیص و درمان بیماری آلزایمر از منابع مختلف در جدول ۱ خلاصه شده است.

نتیجه‌گیری

با توجه به در دسترسی آسان، زیستسازگاری مناسب، انعطاف‌پذیری برای اصلاح و عبور آسان از سد مغزی-خونی، اگزوزوم‌ها توجه زیادی را برای کاربردهای بالقوه در تحقیقات پایه و نیز در کلینیک به‌ویژه برای بیماری‌های تحلیل برنده عصبی شایع از قبیل پارکینسون و آلزایمر جلب می‌کنند. اگزوزوم‌ها می‌توانند حاوی مولکول‌هایی باشند که به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی حائز اهمیت باشند. اگزوزوم‌ها به‌عنوان نانوحامل داروهای درمانی و انواع ترکیبات آنتی اکسیدانی به‌منظور عملکرد مؤثر در دارورسانی به بافت مغز در بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر با عبور از سد مغزی- خونی مهندسی شده‌اند. از طرفی، اگزوزوم‌هایی که در داخل بدن بکار می‌روند، می‌توانند قبل از اینکه به مغز برسند تا نقش خود را ایفا کنند، برای تخریب و دفع به کبد و طحال منتقل شوند و اثر درمانی نهایی قابل بحث است. همچنین، اگزوزوم‌ها در انتقال مواد و اطلاعات بین سلول‌ها دارای اهمیت زیادی هستند. لذا آن‌ها می‌توانند نقش مهمی را در شرایط طبیعی و نیز در شرایط پیشرفت بیماریهای شایع عصبی ایفا کنند. تلاش‌های بیشتری برای افزایش کاربرد اگزوزوم‌ها با بهبود توانایی هدف‌گیری نورون، ظرفیت بارگیری دارو و پاسخ‌دهی به محیط‌های پاتولوژیک مورد نیاز است. اگزوزوم‌ها پتانسیل زیادی در کاربرد بالینی دارند که می‌توانند با اصلاح یا مهندسی تقویت شوند.

جدول ۱- نقش اگزوزوم‌ها در بیماری‌زایی، تشخیص و درمان بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون

سلول / مدل بیماری	منشاء اگزوزوم	یافته‌ها	منابع
موش مدل بیماری آلزایمر	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف	ترمیم اختلالات شناختی، فعال کردن میکروگلیا و پاکسازی تجمع Aβ، کاهش التهاب عصبی	(۱۳۰)
موش مدل بیماری آلزایمر	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان	بهبود یادگیری فضایی و توانایی حافظه، کاهش رسوب Aβ، افزایش بیان اسفنگوزین-۱-فسفات	(۱۳۱)
موش مدل بیماری آلزایمر	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان	بهبود رفتارهای شناختی، مهار بیش‌فعال شدن میکروگلیا و آستروسیت‌ها، و بهبود پاتولوژی عصبی مرتبط با فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز	(۱۳۲)
موش مدل بیماری آلزایمر	سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی	کاهش سطح Aβ42، Aβ40، افزایش رشد عصبی و کاهش آپوپتوز سلولی	(۱۳۳)
موش مدل بیماری آلزایمر	سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیش شرط هیپوکسی	افزایش سطح miR-21، بهبود یادگیری فضایی و توانایی حافظه، کاهش رسوب Aβ	(۱۳۴)
موش مدل بیماری آلزایمر	سلول‌های بنیادی مشتق از اندوتلیال مویرگی مغز	تسهیل پاکسازی Aβ، بهبود اختلالات عملکردی شناختی	(۱۳۵)
موش مدل بیماری آلزایمر	اگزوزوم حاوی گلیکواسفنگولیپید مشتق از نوروبلاستوما	تسهیل پاکسازی Aβ، بهبود اختلالات عملکردی شناختی	(۱۲۸)
موش مدل بیماری آلزایمر / مدل آلزایمری کشت سلول عصبی انسان	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	کاهش بیان Aβ، بازیابی بیان ژن‌های مرتبط با حافظه عصبی / پلاستیسیته سیناپسی در مدل سلولی و بهبود عملکرد شناختی در موش‌ها	(۱۳۶)
موش مدل بیماری آلزایمر / سلول‌های عصبی HT 22	اگزوزوم مشتق از میگروگلی M2	کاهش رسوب Aβ و بهبود عملکرد شناختی در موش‌ها، بهبود میتوفاژی با واسطه مکانیسم PINK1/Parkin	(۱۳۷)
موش مدل بیماری آلزایمر	اگزوزوم‌های اصلاح شده با ماتوز با هدف‌گیری میکروگلیا و حاوی داروی جمفیبروزیل	بهبود پاکسازی Aβ با واسطه لیزوزوم و فعال کردن میکروگلیا و توانایی یادگیری و حافظه موش‌ها	(۱۳۸)
سلول‌های N2a نوروبلاستوما	اگزوزوم‌های حاوی تیریلیسین جداشده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی	کاهش سطح ترشح و سطح بین سلولی Aβ	(۱۳۹)
موش مدل بیماری پارکینسون	اگزوزوم حاوی کورکومین مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی	کاهش توده‌های α-سینوکلئین، بهبود عملکرد نورون‌ها، بهبود قابل توجه توانایی و هماهنگی حرکات	(۱۴۰)
موش صحرایی مدل بیماری پارکینسون	سلول‌های بنیادی مزانشیمی	بهبود هماهنگی حرکات و افزایش تعداد سلول‌های دارای تیروزین هیدروکسیلاز بخش متراکم هسته جسم سیاه	(۱۴۱)
موش صحرایی مدل بیماری پارکینسون	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان	بهبود هماهنگی حرکتی و تعادل، بهبود فعالیت حرکتی ظریف، کاهش آسیب سلول‌های دارای تیروزین هیدروکسیلاز بخش متراکم هسته جسم سیاه	(۱۴۲)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

منابع

1. Reddy AP, Ravichandran J, Carkaci-Salli NJBeBA-MBoD. Neural regeneration therapies for Alzheimer's and Parkinson's disease-related disorders. 2020; 1866(4): 165506.

2. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Bakhtiari moghadam B, Shirian S. An Investigation into the Effects of Water- and Fat-Soluble Vitamins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(3): 95-109.

3. He A, Wang M, Li X, Chen H, Lim K, Lu L, Zhang CJIJoMS. Role of Exosomes in the Pathogenesis and Theranostic of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. 2023; 24(13): 11054.

4. Chum PP, Hakim MA, Behringer EJJJoAsD. Cerebrovascular MicroRNA Expression Profile During Early Development of Alzheimer's Disease in a Mouse Model. 2022; 85(1): 91-113.

5. Moradi HR, Hajali V, Khaksar Z, Vafaee F, Forouzanfar F, Negah SS. The next step of neurogenesis in the context of Alzheimer's disease. Molecular Biology Reports. 2021; 48(7): 5647-60.

6. Choudhury SP, Bano S, Sen S, Suchal K, Kumar S, Nikolajeff F, et al. Altered neural cell junctions and ion-channels leading to disrupted neuron communication in Parkinson's disease. 2022; 8(1): 66.

7. Que R, Zheng J, Chang Z, Zhang W, Li H, Xie Z, et al. Dl-3-n-butylphthalide rescues dopaminergic neurons in Parkinson's disease models by inhibiting the NLRP3 inflammasome and ameliorating mitochondrial impairment. 2021; 12: 794770.

8. Mumtaz S, Rana JN, Choi EH, Han IJIJoMS. Microwave radiation and the brain: Mechanisms, current status, and future prospects. 2022; 23(16): 9288.

9. Lee B, Shin M, Park Y, Won S-Y, Cho KSJIjoms. Physical exercise-induced myokines in neurodegenerative diseases. 2021; 22(11): 5795.

10. Gao D, Li P, Gao F, Feng Y, Li X, Li D, et al. Preparation and multitarget anti-AD activity study of chondroitin sulfate lithium in AD mice induced by combination of D-Gal/AlCl 3. 2022; 2022.

11. Zhou A, Wu H, Pan J, Wang X, Li J, Wu Z, Hui AJM. Synthesis and evaluation of paeonol derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. 2015; 20(1): 1304-18.

12. Khan ST, Ahmed S, Gul S, Khan A, Al-Harrasi AJNI. Search for safer and potent natural inhibitors of Parkinson's disease. 2021; 149: 105135.

13. Sivanandy P, Leey TC, Xiang TC, Ling TC, Wey Han SA, Semilan SLA, et al. Systematic review on Parkinson's disease medications, emphasizing on three recently approved drugs to control Parkinson's symptoms. 2021; 19(1): 364.

14. Salarpour S, Barani M, Pardakhty A, Khatami M, Chauhan NPSJJoML. The application of exosomes and exosome-nanoparticle in treating brain disorders. 2022; 350: 118549.

15. Xiao L, Hareendran S, Loh YPJEv, acids cn. Function of exosomes in neurological disorders and brain tumors. 2021; 2: 55.

16. Johnstone RM, Adam M, Hammond J, Orr L, Turbide CJJoBC. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities withreleasedvesicles(exosomes).1987;262(19):9412-20.

17. Pan B-T, Johnstone RMJC. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. 1983; 33(3): 967-78.

18. Kalluri R, LeBleu VSJS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. 2020; 367(6478): eaau6977.

19. Yang Y, Peng Y, Li Y, Shi T, Luan Y, Yin CJFiI. Role of stem cell derivatives in inflammatory diseases. 2023; 14: 1153901.

20. Kaur S, Verma H, Dhiman M, Tell G, Gigli GL, Janes F, Mantha AKJMN. Brain exosomes: friend or foe in Alzheimer's disease? 2021: 1-15.

21. Li M-Y, Liu L-Z, Dong MJMc. Progress on pivotal role and application of exosome in lung cancer carcinogenesis, diagnosis, therapy and prognosis. 2021; 20: 1-22.

22. Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzás EI, Di Vizio D, Gardiner C, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. Taylor & Francis; 2014. p. 26913.

23. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annual review of cell and developmental biology. 2014; 30: 255-89.

24. Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. Cells. 2019; 8(7): 727.

25. Chen J, Zhang G, Wan Y, Xia B, Ni Q, Shan S, et al. Immune cell-derived exosomes as promising tools for cancer therapy. Journal of Controlled Release. 2023; 364: 508-28.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

26. Yang D, Zhang W, Zhang H, Zhang F, Chen L, Ma L, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation-efforts for efficient exosome-based theranostics. Theranostics. 2020; 10(8): 3684.

27. Yin Z, Han Z, Hu T, Zhang S, Ge X, Huang S, et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture. Brain, behavior, and immunity. 2020; 83: 270-82.

28. Zhang X, Yuan X, Shi H, Wu L, Qian H, Xu W. Exosomes in cancer: small particle, big player. Journal of hematology & oncology. 2015; 8(1): 1-13.

29. Klumperman J, Raposo G. The complex ultrastructure of the endolysosomal system. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2014; 6(10): a016857.

30. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science. 2020; 367(6478): eaau6977.

31. Ferreira JV, da Rosa Soares A, Ramalho J, Máximo Carvalho C, Cardoso MH, Pintado P, et al. LAMP2A regulates the loading of proteins into exosomes. Science advances. 2022; 8(12): eabm1140.

32. Munich S, Sobo-Vujanovic A, Buchser WJ, Beer-Stolz D, Vujanovic NL. Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF superfamily ligands. Oncoimmunology. 2012; 1(7): 1074-83.

33. Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, Rajendran L, Wenzel D, Wieland F, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. Science. 2008; 319(5867): 1244-7.

34. Laulagnier K, Grand D, Dujardin A, Hamdi S, Vincent-Schneider H, Lankar D, et al. PLD2 is enriched on exosomes and its activity is correlated to the release of exosomes. FEBS letters. 2004; 572(1-3): 11-4.

35. Chen J, Shan S, Xia B, Zhang L, Liang XJ. Brain-Targeted Exosomes-Based Drug Delivery System to Overcome the Treatment Bottleneck of Brainstem Glioma. Advanced Functional Materials. 2023: 2302378.

36. Chen J, Xu Y, Lu Y, Xing W. Isolation and Visible Detection of Tumor-Derived Exosomes from Plasma. Analytical Chemistry. 2018; 90(24): 14207-15.

37. Zhuang X, Xiang X, Grizzle W, Sun D, Zhang S, Axtell RC, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain. Molecular Therapy. 2011; 19(10): 1769-79.

38. Afjeh Dana E, Marivani M, Mehravi B, Karimzadeh F, Ashtari K. Development of Nanoparticles for Drug Delivery to the Brain. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 76-87.

39. Erickson MA, Banks WA. Transcellular routes of blood-brain barrier disruption. Exp Biol Med (Maywood). 2022; 247(9): 788-96.

40. Jaeger LB, Dohgu S, Sultana R, Lynch JL, Owen JB, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide alters the blood–brain barrier transport of amyloid β protein: a mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease. Brain, behavior, and immunity. 2009; 23(4): 507-17.

41. Tondro G, Rajabzade G, Mohammadi A, Moradi H, Sahab Negah S. Anti-Inflammatory Effects of Nano-Curcumin on a Glioblastoma Cell Line. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(3): 48-56.

42. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune axes of the blood–brain barriers and blood–brain interfaces: bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. Pharmacological reviews. 2018; 70(2): 278-314.

43. Yu B, Zhang X, Li X. Exosomes derived from mesenchymal stem cells. International journal of molecular sciences. 2014; 15(3): 4142-57.

44. Leñero C, Kaplan LD, Best TM, Kouroupis D. CD146+ Endometrial-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cell Subpopulation Possesses Exosomal Secretomes with Strong Immunomodulatory miRNA Attributes. Cells. 2022; 11(24): 4002.

45. Kouroupis D, Kaplan LD, Best TM. Human infrapatellar fat pad mesenchymal stem cells show immunomodulatory exosomal signatures. Scientific reports. 2022; 12(1): 3609.

46. Chan BD, Wong WY, Lee MML, Cho WCS, Yee BK, Kwan YW, Tai WCS. Exosomes in inflammation and inflammatory disease. Proteomics. 2019; 19(8): 1800149.

47. Street JM, Barran PE, Mackay CL, Weidt S, Balmforth C, Walsh TS, et al. Identification and proteomic profiling of exosomes in human cerebrospinal fluid. Journal of translational medicine. 2012; 10: 1-7.

48. Bakhti M, Winter C, Simons M. Inhibition of myelin membrane sheath formation by oligodendrocyte-derived exosome-like vesicles. Journal of Biological Chemistry. 2011; 286(1): 787-96.

49. Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, Amphornrat J, Thilemann S, Saab AS, et al. Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte–neuron communication. PLoS biology. 2013; 11(7): e1001604.

50. Antonucci F, Turola E, Riganti L, Caleo M, Gabrielli

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

M, Perrotta C, et al. Microvesicles released from microglia stimulate synaptic activity via enhanced sphingolipid metabolism. The EMBO journal. 2012; 31(5): 1231-40.

51. Wang S, Cesca F, Loers G, Schweizer M, Buck F, Benfenati F, et al. Synapsin I is an oligomannose-carrying glycoprotein, acts as an oligomannose-binding lectin, and promotes neurite outgrowth and neuronal survival when released via glia-derived exosomes. Journal of Neuroscience. 2011; 31(20): 7275-90.

52. Weng S, Lai Q-L, Wang J, Zhuang L, Cheng L, Mo Y, et al. The role of exosomes as mediators of neuroinflammation in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. Frontiers in Aging Neuroscience. 2022; 14: 899944.

53. Novoa Fernández C, Salazar Torres PI, Cisternas P, Gherardelli Brooks C, Vera Salazar R, Zolezzi JM. Inflammation context in Alzheimer's disease, a relationship intricate to define. 2022.

54. Gupta A, Pulliam L. Exosomes as mediators of neuroinflammation. Journal of neuroinflammation. 2014; 11(1): 1-10.

55. Liang T, Zhang Y, Wu S, Chen Q, Wang L. The role of NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease and potential therapeutic targets. Frontiers in Pharmacology. 2022; 13: 845185.

56. Chen X, Zhou Y, Yu J. Exosome-like nanoparticles from ginger rhizomes inhibited NLRP3 inflammasome activation. Molecular pharmaceutics. 2019; 16(6): 2690-9.

57. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. The Lancet. 2015; 386(9996): 896-912.

58. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006; 5(6): 525-35.

59. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. The Lancet Neurology. 2016; 15(12): 1257-72.

60. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. Nature Reviews Neurology. 2013; 9(1): 13-24.

61. Pinnell JR, Cui M, Tieu K. Exosomes in Parkinson disease. Journal of neurochemistry. 2021; 157(3): 413-28.

62. Selvaraj S, Piramanayagam S. Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease. Genes & diseases. 2019; 6(2): 120-8.

63. Alvarez-Erviti L, Couch Y, Richardson J, Cooper JM, Wood MJ. Alpha-synuclein release by neurons activates the inflammatory response in a microglial cell line. Neuroscience research. 2011; 69(4): 337-42.

64. Ishii T, Warabi E, Mann GE. Circadian control of BDNF-mediated Nrf2 activation in astrocytes protects dopaminergic neurons from ferroptosis. Free Radical Biology and Medicine. 2019; 133: 169-78.

65. Lai CP-K, Breakefield XO. Role of exosomes/microvesicles in the nervous system and use in emerging therapies. Frontiers in physiology. 2012; 3: 228.

66. Marote A, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, Salgado AJ. MSCs-derived exosomes: cell-secreted nanovesicles with regenerative potential. Frontiers in pharmacology. 2016; 7: 231.

67. Teixeira FG, Carvalho MM, Sousa N, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? Cellular and Molecular Life Sciences. 2013; 70: 3871-82.

68. Qu M, Lin Q, Huang L, Fu Y, Wang L, He S, et al. Dopamine-loaded blood exosomes targeted to brain for better treatment of Parkinson's disease. Journal of controlled release. 2018; 287: 156-66.

69. Martin ZS, Neugebauer V, Dineley KT, Kayed R, Zhang W, Reese LC, Taglialatela G. α-Synuclein oligomers oppose long-term potentiation and impair memory through a calcineurin-dependent mechanism: relevance to human synucleopathic diseases. Journal of neurochemistry. 2012; 120(3): 440-52.

70. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Schapira AH, Gardiner C, Sargent IL, Wood MJ, Cooper JM. Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission. Neurobiology of disease. 2011; 42(3): 360-7.

71. Friedman JH. Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia: it is the same disease! Parkinsonism & Related Disorders. 2018; 46: S6-S9.

72. Mehra S, Sahay S, Maji SK. α-Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics. 2019; 1867(10): 890-908.

73. Hasegawa M, Fujiwara H, Nonaka T, Wakabayashi K, Takahashi H, Lee VM-Y, et al. Phosphorylated α-synuclein is ubiquitinated in α-synucleinopathy lesions. Journal of Biological Chemistry. 2002; 277(50): 49071-6.

74. Ghosh D, Mehra S, Sahay S, Singh PK, Maji SK. α-synuclein aggregation and its modulation. International journal of biological macromolecules. 2017; 100: 37-54.

75. Saraiva C, Praça C, Ferreira R, Santos T, Ferreira L, Bernardino L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood–brain barrier to treat neurodegenerative diseases. Journal of controlled release. 2016; 235: 34-47.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

76. Suzuki M, Sango K, Wada K, Nagai Y. Pathological role of lipid interaction with α-synuclein in Parkinson's disease. Neurochemistry International. 2018; 119: 97-106.

77. Zhu M, Li J, Fink AL. The association of α-synuclein with membranes affects bilayer structure, stability, and fibril formation. Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(41): 40186-97.

78. Silva GA. Nanotechnology applications and approaches for neuroregeneration and drug delivery to the central nervous system. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010; 1199(1): 221-30.

79. Peng Q, Zhang S, Yang Q, Zhang T, Wei X-Q, Jiang L, et al. Preformed albumin corona, a protective coating for nanoparticles based drug delivery system. Biomaterials. 2013; 34(33): 8521-30.

80. Burnouf T, Agrahari V, Agrahari V. Extracellular vesicles as nanomedicine: Hopes and hurdles in clinical translation. International journal of nanomedicine. 2019: 8847-59.

81. Kaushik A, Jayant RD, Bhardwaj V, Nair M. Personalized nanomedicine for CNS diseases. Drug discovery today. 2018; 23(5): 1007-15.

82. Batrakova EV, Kim MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. Journal of Controlled Release. 2015; 219: 396-405.

83. Shahverdi Shahraki M, Sourani Z, Behdarvand F, Modarres Mousavi M, Shirian S. The Potency of Biomarkers for the Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(2): 91-103.

84. Kalra H, Adda CG, Liem M, Ang CS, Mechler A, Simpson RJ, et al. Comparative proteomics evaluation of plasma exosome isolation techniques and assessment of the stability of exosomes in normal human blood plasma. Proteomics. 2013; 13(22): 3354-64.

85. Clayton A, Harris CL, Court J, Mason MD, Morgan BP. Antigen-presenting cell exosomes are protected from complement-mediated lysis by expression of CD55 and CD59. European journal of immunology. 2003; 33(2): 522-31.

86. Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. Molecular therapy. 2010; 18(9): 1606-14.

87. Yousefpour P, Chilkoti A. Co-opting biology to deliver drugs. Biotechnology and bioengineering. 2014; 111(9): 1699-716.

88. Wahlgren J, Karlson TDL, Brisslert M, Vaziri Sani F, Telemo E, Sunnerhagen P, Valadi H. Plasma exosomes can deliver exogenous short interfering RNA to monocytes and lymphocytes. Nucleic acids research. 2012; 40(17) ,130.

89. Record M, Subra C, Silvente-Poirot S, Poirot M. Exosomes as intercellular signalosomes and pharmacological effectors. Biochemical pharmacology. 2011; 81(10): 1171-82.

90. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, Betts C, Lakhal S, Wood MJ. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. Nature biotechnology. 2011; 29(4): 341-5.

91. Andaloussi SE, Lakhal S, Mäger I, Wood MJ. Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers. Advanced drug delivery reviews. 2013; 65(3): 391-7.

92. Huber CC, Wang H. Pathogenic and therapeutic role of exosomes in neurodegenerative disorders. Neural Regeneration Research. 2024; 19(1): 75-9.

93. Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. Journal of controlled release. 2015; 207: 18-30.

94. Zhao Y, Haney MJ, Gupta R, Bohnsack JP, He Z, Kabanov AV, Batrakova EV. GDNF-transfected macrophages produce potent neuroprotective effects in Parkinson's disease mouse model. PloS one. 2014; 9(9): e106867.

95. Kojima R, Bojar D, Rizzi G, Hamri GC-E, El-Baba MD, Saxena P, et al. Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment. Nature communications. 2018; 9(1): 1305.

96. Kalani A, Kamat P, Chaturvedi P, Tyagi S, Tyagi N. Curcumin-primed exosomes mitigate endothelial cell dysfunction during hyperhomocysteinemia. Life sciences. 2014; 107(1-2): 1-7.

97. Kitamura Y, Kojima M, Kurosawa T, Sasaki R, Ichihara S, Hiraku Y, et al. Proteomic profiling of exosomal proteins for blood-based biomarkers in Parkinson's disease. Neuroscience. 2018; 392: 121-8.

98. Mollenhauer B. Quantification of α-synuclein in cerebrospinal fluid: how ideal is this biomarker for Parkinson's disease? Parkinsonism & related disorders. 2014; 20: S76-S9.

99. Chung T, Deane K, Ghazi-Noori S, Rickards H, Clarke C. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2003; 10(2): 59-65.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

100. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry. 2008; 79(4): 368-76.

101. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? The Lancet Neurology. 2009; 8(4): 382-97.

102. Przedborski S. Inflammation and Parkinson's disease pathogenesis. Movement Disorders. 2010; 25(S1): S55-S7.

103. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. American journal of epidemiology. 2008; 167(1): 90-5.

104. Krämer-Albers EM, Bretz N, Tenzer S, Winterstein C, Möbius W, Berger H, et al. Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: Trophic support for axons? PROTEOMICS–Clinical Applications. 2007; 1(11): 1446-61.

105. Emanueli C, Shearn AI, Angelini GD, Sahoo S. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. Vascular pharmacology. 2015; 71: 24-30.

106. Vivacqua G, Suppa A, Mancinelli R, Belvisi D, Fabbrini A, Costanzo M, et al. Salivary alpha-synuclein in the diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. Parkinsonism & related disorders. 2019; 63: 143-8.

107. Rani K, Mukherjee R, Singh E, Kumar S, Sharma V, Vishwakarma P, et al. Neuronal exosomes in saliva of Parkinson's disease patients: A pilot study. Parkinsonism & related disorders. 2019; 67: 21-3.

108. Fraser KB, Moehle MS, Alcalay RN, West AB, Consortium LC, Bressman S, et al. Urinary LRRK2 phosphorylation predicts parkinsonian phenotypes in G2019SLRRK2carriers.Neurology.2016;86(11):994-9.

109. Shi M, Liu C, Cook TJ, Bullock KM, Zhao Y, Ginghina C, et al. Plasma exosomal α-synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease. Acta neuropathologica. 2014; 128: 639-50.

110. Jiang C, Hopfner F, Katsikoudi A, Hein R, Catli C, Evetts S, et al. Serum neuronal exosomes predict and differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2020; 91(7): 720-9.

111. Gui Y, Liu H, Zhang L, Lv W, Hu X. Altered microRNA profiles in cerebrospinal fluid exosome in Parkinson disease and Alzheimer disease. Oncotarget. 2015; 6(35): 37043.

112. Leng B, Sun H, Zhao J, Liu Y, Shen T, Liu W, et al. Plasma exosomal prion protein levels are correlated with cognitive decline in PD patients. Neuroscience Letters. 2020; 723: 134866.

113. Jarmalavičiūtė A, Tunaitis V, Pivoraitė U, Venalis A, Pivoriūnas A. Exosomes from dental pulp stem cells rescue human dopaminergic neurons from 6-hydroxy-dopamine–induced apoptosis. Cytotherapy. 2015; 17(7): 932-9.

114. Akbarabadi P, Pourhosseini PS. Alzheimer's Disease: Narrative Review of Clinical Symptoms, Molecular Alterations, and Effective Physical and Biophysical Methods in its Improvement. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 11(1): 105-18.

115. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 2015; 14(4): 388-405.

116. Sahab-Negah S, Hajali V, Moradi HR, Gorji A. The impact of estradiol on neurogenesis and cognitive functions in Alzheimer's disease. Cellular and molecular neurobiology. 2020; 40: 283-99.

117. Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. bmj. 2019; 367.

118. Quan X, Ma X, Li G, Fu X, Li J, Zeng L. Exploring exosomes to provide evidence for the treatment and prediction of Alzheimer's disease. Biocell. 2023;(10) 47.

119. Cui G-h, Guo H-d, Li H, Zhai Y, Gong Z-b, Wu J, et al. RVG-modified exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease. Immunity & Ageing. 2019; 16(1): 1-12.

120. Takahashi RH, Milner TA, Li F, Nam EE, Edgar MA, Yamaguchi H, et al. Intraneuronal Alzheimer Aβ42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. The American journal of pathology. 2002; 161(5): 1869-79.

121. Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, Boxer A, Eitan E, Schwartz JB, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: a case-control study. Alzheimer's & Dementia. 2015; 11(6): 600-7.

122. Saman S, Kim W, Raya M, Visnick Y, Miro S, Saman S, et al. Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease. Journal of biological chemistry. 2012; 287(6), 3842-9.

123. Cone AS, Yuan X, Sun L, Duke LC, Vreones

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]

MP, Carrier AN, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate Alzheimer's disease-like phenotypes in a preclinical mouse model. Theranostics. 2021; 11(17): 8129.

124. Cheng á, Doecke JD, Sharples R, Villemagne VL, Fowler CJ, Rembach A, et al. Prognostic serum miRNA biomarkers associated with Alzheimer's disease shows concordance with neuropsychological and neuroimaging assessment. Molecularpsychiatry. 2015; 20(10): 1188-96.

125. Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB, Lobach IV, Goetzl L, Abner EL, et al. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. The FASEB Journal. 2016; 30(12): 4141.

126. Liang X, Fa W, Wang N, Peng Y, Liu C, Zhu M, et al. Exosomal miR-532-5p induced by long-term exercise rescues blood–brain barrier function in 5XFAD mice via downregulation of EPHA4. Aging Cell. 2023; 22(1): e13748.

127. Cai H, Pang Y, Wang Q, Qin W, Wei C, Li Y, et al. Proteomic profiling of circulating plasma exosomes reveals novel biomarkers of Alzheimer's disease. Alzheimer's Research & Therapy. 2022; 14(1): 181.

128. Yuyama K, Sun H, Sakai S, Mitsutake S, Okada M, Tahara H, et al. Decreased amyloid-β pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice. Journal of Biological Chemistry. 2014; 289(35): 24488-98.

129. Yuyama K, Sun H, Usuki S, Sakai S, Hanamatsu H, Mioka T, et al. A potential function for neuronal exosomes: Sequestering intracerebral amyloid-β peptide. FEBS letters. 2015; 589(1): 84-8.

130. Ding M, Shen Y, Wang P, Xie Z, Xu S, Zhu Z, et al. Exosomes isolated from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and reduce amyloid-beta deposition by modulating microglial activation in Alzheimer's disease. Neurochemical Research. 2018; 43: 2165-77.

131. Wang X, Yang G. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes reduce Aβ deposition and improve cognitive function recovery in mice with Alzheimer's disease by activating sphingosine kinase/sphingosine-1-phosphate signaling pathway. Cell Biology International. 2021; 45(4): 775-84.

132. Liu S, Fan M, Xu J-X, Yang L-J, Qi C-C, Xia Q-R, Ge J-F. Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology. Journal of Neuroinflammation. 2022; 19(1): 35.

133. Lee M, Ban J-J, Yang S, Im W, Kim M. The exosome of adipose-derived stem cells reduces β-amyloid pathology and apoptosis of neuronal cells derived from the transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Brain research. 2018; 1691: 87-93.

134. Cui GH, Wu J, Mou FF, Xie WH, Wang FB, Wang QL, et al. Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice. The FASEB Journal. 2018; 32(2): 654-68.

135. Pan J, He R, Huo Q, Shi Y, Zhao L. Brain microvascular endothelial cell derived exosomes potently ameliorate cognitive dysfunction by enhancing the clearance of Aβ through up-regulation of P-gp in mouse model of AD. Neurochemical research. 2020; 45: 2161-72.

136. Chen Y-A, Lu C-H, Ke C-C, Chiu S-J, Jeng F-S, Chang C-W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate Alzheimer's disease pathology and improve cognitive deficits. Biomedicines. 2021; 9(6): 594.

137. Li N, Shu J, Yang X, Wei W, Yan A. Exosomes Derived From M2 Microglia Cells Attenuates Neuronal Impairment and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease Through the PINK1/Parkin Pathway. Front Cell Neurosci. 2022; 16: 874102.

138. Hao Y, Su C, Liu X, Sui H, Shi Y, Zhao L. Bioengineered microglia-targeted exosomes facilitate Aβ clearance via enhancing activity of microglial lysosome for promoting cognitive recovery in Alzheimer's disease. Biomaterials Advances. 2022; 136: 212770.

139. Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, Yoshioka Y, Takagaki K, Oki K, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. Scientific reports. 2013; 3(1): 1197.

140. Peng H, Li Y, Ji W, Zhao R, Lu Z, Shen J, et al. Intranasal administration of self-oriented nanocarriers based on therapeutic exosomes for synergistic treatment of Parkinson's disease. ACS nano. 2022; 16(1): 869-84.

141. Qin J, Xu Q. Functions and application of exosomes. Acta Pol Pharm. 2014; 71(4): 537-43.

142. Liu SF, Li LY, Zhuang JL, Li MM, Ye LC, Chen XR, et al. Update on the application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. Front Neurol. 2022; 13: 950715.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-06-20]

[DOI: 10.61186/shefa.12.2.87]