

Therapeutic Potential of Exosomes in Spinal Cord Injury Repair: A Review

Mahdieh Ghiasi¹, Khalil Pestehi¹, Maryam Jafarian^{1*}, Setareh Ebrahimi¹, Amirhossein Ghiasi², Amirabas Salamat¹

¹Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 8 July 2025

Revised: 26 Aug 2025

Accepted: 5 Nov 2025

ABSTRACT

Introduction: The central nervous system (CNS), comprising the brain and spinal cord, is a highly complex and vulnerable system, and injuries affecting it represent a major health challenge, particularly in developing countries. Currently, the treatment of CNS injuries remains one of the major challenges in medicine, as no available therapy can fully restore lost structure and function. Various strategies have been explored to promote CNS repair and regeneration, among which stem cell-based approaches have emerged as particularly promising, especially utilizing mesenchymal stem cells (MSCs). Exosomes secreted from MSCs can play an important role in repairing CNS damage as a therapeutic agent with fewer side effects. A growing body of evidence indicates that MSCs exert beneficial effects in CNS injury models primarily through paracrine mechanisms, through which they secrete growth factors, chemokines, cytokines, and small extracellular vesicles that support neuroprotection and tissue repair. Interestingly, among these paracrine molecules, exosomes may have the greatest therapeutic value and are therefore being extensively studied by researchers. Exosomes, which are extracellular vesicles of endoplasmic origin with a diameter of 30–150 nm, play an important role in intercellular communication and have become a suitable agent for drug delivery. **Conclusion:** MSC-derived exosomes may overcome many of the limitations associated with cell-based therapies in CNS injuries. This therapeutic approach may provide a safe and effective strategy for promoting neural regeneration. Continued research into their mechanisms and clinical translation may contribute to the advancement of new therapeutic approaches for CNS injuries.

Keywords:

1. Mesenchymal Stem Cells
2. Extracellular Vesicles
3. Cytokines

*Corresponding Author: Maryam Jafarian

Email: jafarian.m34@gmail.com

مروری بر پتانسیل درمانی اگزوزومها در بازسازی ضایعات نخاعی

مهدیه قیائی^۱، خلیل پسته‌ای^۱، مریم جعفریان^{۱*}، ستاره ابراهیمی^۱، امیر حسین قیائی^۲، امیرعباس سلامت^۱^۱مرکز تحقیقات ضایعات مغزی و نخاعی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۴ آبان ۱۴۰۴

اصلاحیه: ۶ شهریور ۱۴۰۴

دریافت: ۱۷ تیر ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: سیستم عصبی مرکزی (CNS)، که شامل مغز و نخاع است یک سیستم بسیار پیچیده و آسیب‌پذیر است و آسیب‌های مؤثر بر آن، به ویژه در کشورهای در حال توسعه، یک چالش بزرگ سلامت محسوب می‌شود. در حال حاضر، درمان آسیب‌های CNS همچنان یکی از چالش‌های اصلی در پزشکی است، زیرا هیچ کدام از درمان‌های موجود نمی‌توانند ساختار و عملکرد از دست رفته را به طور کامل بازپایی کنند. استراتژی‌های مختلفی برای بهبود، ترمیم و بازسازی CNS بررسی شده است که در میان آنها رویکردهای مبتنی بر سلول‌های بنیادی، به ویژه با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، به عنوان یک عامل درمانی بسیار امیدوارکننده ظاهر شده‌اند. اگزوزوم‌های ترشح شده از MSC ها می‌توانند نقش مهمی در ترمیم آسیب CNS به عنوان یک عامل درمانی با عوارض جانبی کمتر ایفا کنند. شواهد رو به رشدی نشان می‌دهد که MSC ها اثرات مفیدی را در مدل‌های آسیب CNS در درجه اول از طریق مکانیسم‌های پاراکرین اعمال می‌کنند که از طریق آنها فاکتورهای رشد، کموکاین‌ها، سیتوکین‌ها و وزیکول‌های کوچک خارج سلولی را ترشح می‌کنند که از محافظت عصبی و ترمیم بافت پشتیبانی می‌کنند. جالب توجه است که در میان این مولکول‌های پاراکرین، اگزوزوم‌ها ممکن است بیشترین ارزش درمانی را داشته باشند و بنابراین به طور گسترده توسط محققان مورد مطالعه قرار می‌گیرند. اگزوزوم‌ها، که وزیکول‌های خارج سلولی با منشأ آندوپلاسمی با قطر ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر هستند، نقش مهمی در ارتباطات بین سلولی ایفا می‌کنند و به عاملی مناسب برای دارورسانی تبدیل شده‌اند. **نتیجه‌گیری:** اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است بر بسیاری از محدودیت‌های مرتبط با درمان‌های مبتنی بر سلول در آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی غلبه کنند. این رویکرد درمانی می‌تواند یک استراتژی ایمن و مؤثر برای ترویج بازسازی عصبی ارائه دهد. تحقیقات مداوم در مورد مکانیسم‌ها و کاربرد بالینی آن‌ها می‌تواند به پیشرفت رویکردهای درمانی جدید برای آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی کمک کند.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- سلول‌های بنیادی مزانشیمی
- ۲- وزیکول‌های خارج سلولی
- ۳- سیتوکین‌ها

*نویسنده مسئول: مریم جعفریان

پست الکترونیک: jafarian.m34@gmail.com

مقدمه

آسیب نخاعی (SCI)^۱ امروزه یکی از ناتوان کننده‌ترین آسیب‌های عصبی در جوامع است و ممکن است بسیاری از افراد دچار ضایعه قبل از رسیدن به بیمارستان جان خود را از دست بدهند و یا افرادی که به بیمارستان می‌رسند و درمان را شروع می‌کنند در معرض خطر مرگ ناشی از عفونت پس از یک سال قرار دارند. همچنین هزینه‌های هنگفتی را به دولت‌ها و خانواده‌ها تحمیل می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که شایع‌ترین علت SCI تصادفات رانندگی است. علیرغم وجود درمان‌های فعلی برای از بین بردن عوارض SCI، تاکنون درمان قطعی پیدا نشده است. عوارض پس از آسیب سیستم عصبی مرکزی (CNS)^۲، به ویژه نخاع، یکی از مهم‌ترین چالش‌های پیش روی بخش مراقبت‌های بهداشتی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. میزان بروز سالانه SCI در سراسر جهان از ۳/۶ تا ۱۹۵ مورد در میلیون گزارش شده است. این آسیب در مردان شایع‌تر از زنان گزارش شده است (۱). در ایران شیوع این ضایعه ۳۱۸ در میلیون است (۲). این آسیب می‌تواند به طور جزئی یا به طور کامل بوده و اعمال اصلی نخاع شامل حرکت، احساس و رفلکس‌ها را از بین ببرد. نقایص عملکردی ناشی از آسیب به حاشیه‌های آکسون، از دست دادن نورون‌ها، فعال شدن آستروسیت‌ها و میکروگلیا و تخریب الیگودندروسیت‌ها است (۳). اگرچه درمان‌هایی مانند دارودرمانی، ژن‌درمانی، هیپوترمی، سلول درمانی و داربست‌های مهندسی بافت برای القای ترمیم مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، اما هیچ‌یک از آن‌ها تاکنون عوارض ناشی از آسیب‌های نخاعی را به‌طور کامل برطرف نکرده‌اند (۴). SCI دارای مراحل اولیه و ثانویه است. فاز اولیه به دلیل فشار مکانیکی رخ می‌دهد در حالی که فاز دوم ممکن است پس از فاز اولیه، به دنبال شروع آبشارهای التهابی رخ دهد (۵، ۶). مطالعات نشان داده‌اند که تشکیل رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی در SCI باعث استرس اکسیداتیو سریع و شدید و پاسخ التهابی عصبی می‌شود که ممکن است منجر به مرگ نورون‌ها و کاهش جریان خون شود که باعث ادم و التهاب می‌شود (۷، ۸). بنابراین، التهاب به‌عنوان یک عامل کلیدی در SCI به دلیل فعال شدن میکروگلیا و آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی است که ممکن است باعث آسیب عصبی شود (۹، ۱۲). درمان‌های دارویی مختلف می‌توانند تا حدی فاز ثانویه SCI را با جلوگیری از تولید عوامل التهابی و رادیکال‌های آزاد کنترل کنند که می‌تواند عوارض مدل‌های SCI را کاهش دهد.

یکی از درمان‌های امیدوارکننده در درمان SCI استفاده از سلول‌های بنیادی است (۱۷-۱۳، ۶). سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های چند توانی هستند که می‌توانند از منابع مختلفی از جمله مغز استخوان، خون محیطی، خون بند ناف و بافت چربی به دست آیند. امروزه این سلول‌ها به‌عنوان منبعی امیدوارکننده برای درمان سلول‌های آسیب دیده عمل می‌کنند (۲۳-۱۸). اساساً کاربرد درمانی این سلول‌ها بعد از SCI می‌تواند حجم حفره‌های ایجاد شده در نخاع را کاهش دهد، سلول‌های مرده را جایگزین کند و محیط مساعدی برای ترمیم آکسون ایجاد کند (۲۴). مطالعات روی جوندگان نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)^۳ می‌توانند در بیان عواملی مانند نوروتروفین‌ها، جوانه‌زنی و رشد مجدد آکسون نقش داشته باشند. آن‌ها همچنین می‌توانند با بهبود جریان خون عروق منجر به بهبود بافت‌های آسیب دیده شوند (۲۶، ۲۵). تحقیقات همچنین نشان داده است که اثرات درمانی مفید این سلول‌ها به دلیل ترشح پاراکرین آن‌ها است، اما مکانیسم دقیق اثربخشی آن‌ها هنوز مشخص نشده است. یکی از موانعی که اغلب برای کاربرد MSCs ذکر می‌شود، اندازه بزرگ و ناتوانی آن‌ها در عبور از سد خونی مغزی، و همچنین بقای ضعیف آن‌ها در محل آسیب است. به نظر می‌رسد مدت کوتاهی بعد از ورود به محل آسیب به دلیل ترشحات پاراکرین این سلول‌ها، مانند ترشح مولکول‌هایی مانند فاکتورهای رشد، کموکاین‌ها، سیتوکین‌ها و وزیکول‌های کوچک خارج سلولی ناپدید می‌شوند (۳۰-۲۷، ۲۳، ۲۱).

وزیکول‌های خارج سلولی

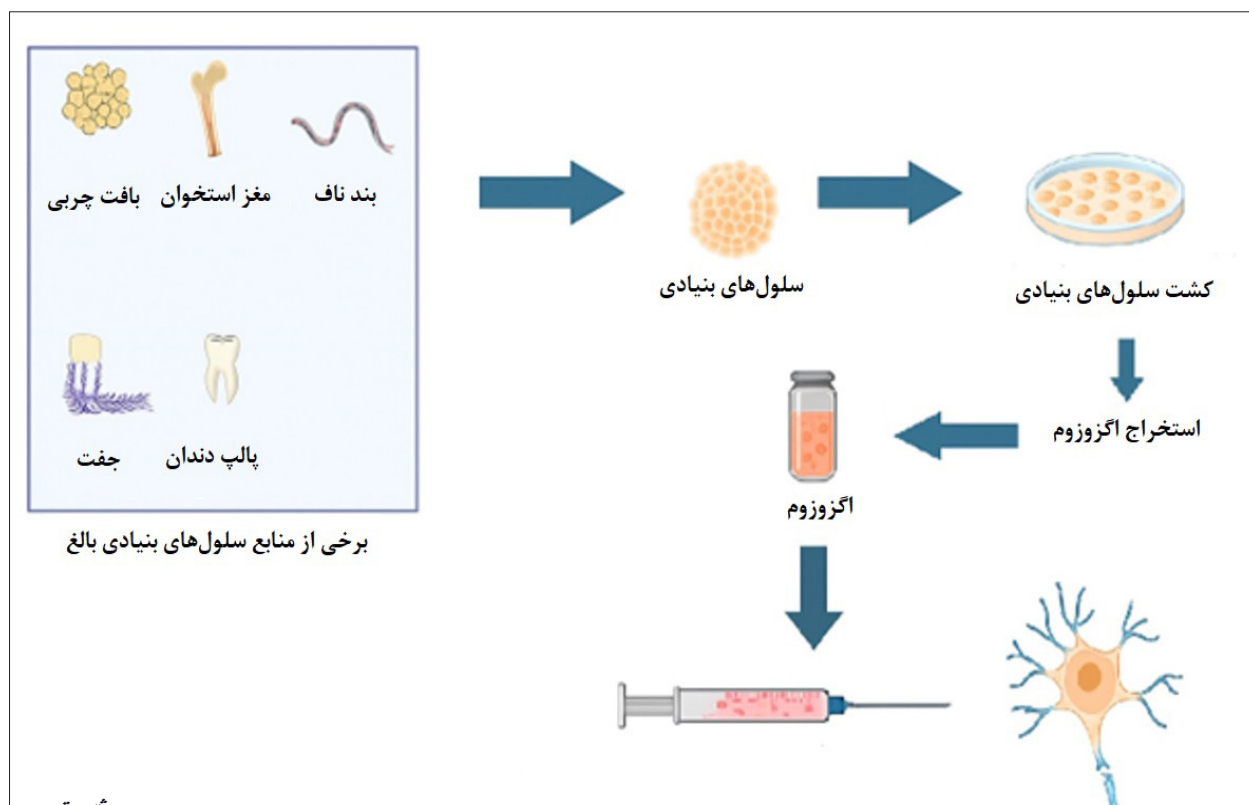
وزیکول‌های خارج سلولی (EVs)^۴ ساختارهای متصل به غشاء هستند که می‌توانند توسط اکثر سلول‌ها به فضای خارج سلولی ترشح شوند. شواهد نشان می‌دهد که این ساختارها نقش مهمی در ارتباطات بین سلولی در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک دارند (۳۲، ۳۱). این وزیکول‌ها بر اساس منشأ و اندازه درون سلولی به اگزوزوم‌ها (۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر)، میکروزوم‌ها یا اکتوزوم‌ها (۵۰ نانومتر تا ۱ میکرومتر) و اجسام آپوپتوز (۵۰ نانومتر تا ۵ میکرومتر) طبقه‌بندی می‌شوند. اگزوزوم‌ها از طریق اتصال اجسام چند وزیکولی (MVBs)^۵ به غشای پلازما و در نهایت به محیط خارج سلولی آزاد می‌شوند، بدین ترتیب که اگزوزوم‌ها با جوانه زدن غشای پلاسمایی به فضای خارج سلولی آزاد می‌شوند (۳۳، ۳۲). این وزیکول‌های ترشحی بسته به منشأ آن‌ها حاوی لیپید، پروتئین، mRNA، miR-

^۱ Spinal Cord Injury^۲ Central Nervous System^۳ Mesenchymal Stem Cells^۴ Extracellular Vesicles^۵ Multivesicular Bodies

همچنین در شرایط پاتولوژیک سیستم عصبی مانند آلزایمر، هانتینگتون، پارکینسون و مولتیپل اسکلروزیس، ترشح این وزیکول‌ها از سلول‌های آسیب دیده باعث شیوع این بیماری‌ها می‌شود. تقریباً تمام سلول‌های سیستم عصبی مانند نورون‌ها، آستروسیت‌ها، میکروگلیا و الیگودندروسیت قادر به ترشح وزیکول‌های خارج سلولی هستند (۳۷-۴۱، ۳۲، ۱۲). آگزوزوم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی آندوپلاسمی با قطرهای ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر هستند که توسط سلول‌ها ترشح می‌شود (۴۲). آگزوزوم‌ها از نظر بیولوژیکی شامل انواع از مولکول‌های فعال مختلفی هستند، از جمله اسیدهای نوکلئیک

، RNAهای غیر کدکننده و DNA هستند. امروزه استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از MSCs اثرات امیدوارکننده‌ای را در درمان بیماری‌های قلبی عروقی، کبدی و کلیوی نشان داده است مطالعات نشان داده‌اند که این وزیکول‌ها توانایی عبور از موانع بیولوژیکی مانند سد خونی مغزی را دارند و بنابراین برای اهداف درمانی در چندین بیماری عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۱، ۲۲). به عنوان مثال، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ترکیب وزیکول‌های خارج سلولی غنی شده با کورکومین می‌تواند به طور بالقوه شرایط التهابی در CNS را کاهش دهد (۳۶-۳۲) تصویر ۱.

تصویر ۱- روش تهیه آگزوزوم و ترمیم سیستم عصبی



شفا

اندازه ذرات و نشانگرهای سطح اگزوزوم‌ها، روش‌های شناسایی اگزوزوم عبارتند از میکروسکوپ الکترونی عبوری، الکترون روبشی میکروسکوپ، میکروسکوپ کرایو الکترونی، نیروی اتمی میکروسکوپ، تجزیه و تحلیل ردیابی نانوذرات، پراکندگی نور پویا، هضم تریپسین، طیف‌سنجی جرمی، سنجش ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم (ELISA) و سنجش بیان پروتئین نشانگر مانند آنالیز وسترن بلات و فلوسیتومتری می‌باشند (۶۰-۶۲).

ساختار طبیعی و ترکیبات منحصر به فرد اگزوزوم‌ها به آن‌ها پتانسیل زیادی به‌عنوان حامل داروها یا ژن‌های طبیعی و پتانسیل تشخیصی بالایی در ایمونوتراپی و آزمایشات واکسیناسیون و پزشکی احیاکننده می‌دهد. اما توسعه روش‌های جداسازی کارآمد و قابل اعتماد ضروری است که برای بهره‌برداری کامل از پتانسیل آن‌ها می‌باشد. اگزوزوم‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی برای قلب و عروق، بیماری پارکینسون و سایر بیماری‌های عصبی (مانند بیماری آلزایمر) و سرطان امید بخش می‌باشند (۶۳، ۶۴). در آزمایشات بالینی فعلی، استفاده از اگزوزوم به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی بر اساس نقش آن‌ها در ارتباطات بین سلولی و پیشرفت بیماری و همچنین محموله‌های بارگذاری مانند miRNAs، RNAs، غیر کدگذاری مختلف و پروتئین‌های سطحی است (۶۷-۶۵).

درمان‌های مبتنی بر MSC

استراتژی‌های درمان اگزوزوم را می‌توان به‌عنوان درمان‌های مستقیم، غیر مستقیم یا جایگزین دسته‌بندی کرد. درمان‌های مستقیم به استفاده از اگزوزوم‌ها به‌عنوان عوامل درمانی اشاره دارد. درمان‌های مستقیم از توانایی اگزوزوم‌ها استفاده می‌کنند که پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را بین سلول‌ها انتقال داده و از اگزوزوم‌ها به‌عنوان حامل دارو برای درمان بیماری یا آسیب بکارمی‌برند. روش‌های غیرمستقیم به استفاده از اگزوزوم‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی اشاره دارد. اگزوزوم‌ها در جریان خون و در تمام مایعات بدن وجود دارند و پایداری بالایی در سطح وسیعی از محدوده دما که جداسازی می‌شوند، از خود نشان می‌دهند (۶۸، ۶۴). این خواص هزینه نگهداری و حمل و نقل کاهش و ارزش بالینی اگزوزوم‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی افزایش می‌دهد. از اگزوزوم‌ها می‌توان برای توقف پیشرفت بیماری استفاده کرد با حذف حضور اگزوزوم‌هایی که حاوی محموله‌های

وپروتئین‌ها که نقش مهمی در ارتباطات بین سلولی دارند (۴۳، ۴۴). نکته مهم این است که اگزوزوم‌ها بدلیل پایداری، زیست سازگاری، و ایمنی زایی کم، از آن‌ها در ترمیم آسیب بافتی استفاده می‌شود (۴۷-۴۵). علاوه بر این، اگزوزوم‌ها می‌توانند پروتئین‌های عملکردی جدیدی را از طریق سلول‌های دستکاری شده ژنتیکی حمل کنند (۴۹، ۴۸). و مطالعات اخیر نشان داده است که اگزوزوم‌ها در رویدادهای ارتباط بین سلولی نقش دارند و به دلیل عدم فعال‌سازی سیستم ایمنی و ترشح تعداد زیادی از سلول‌ها می‌توانند به‌عنوان یک عامل مهم در بهبود بافت‌ها و اندام‌های آسیب دیده باشند (۵۰). علاوه بر این، اگزوزوم‌ها همچنین می‌توانند به‌عنوان حامل مولکول‌های کوچک یا اسیدهای نوکلئیک برای هدف قرار دادن داروها به انواع سلول یا بافت‌های خاصی استفاده شوند (۵۳-۵۱). بنابراین، اگزوزوم‌ها نه تنها ابزاری بالقوه برای بررسی مکانیسم SCI هستند اما همچنین ممکن است یک ماده مهم برای ترمیم SCI در آینده باشد (۵۶-۵۴).

روش‌های جداسازی اگزوزوم

جداسازی اگزوزوم‌ها از سلول‌ها، بافت‌ها و مایعات بدن از الگوی متفاوتی پیروی می‌کنند. فناوری‌های پیشرفته در پزشکی بازساختی، سبب شده است که محققین از اگزوزوم‌های جدا شده از MSCs با توانایی بازسازی بالا در بیماری‌ها استفاده نمایند. محموله اگزوزومی نقشی کلیدی در تشخیص و درمان یا کنترل فرایند بیماری بازی می‌کنند (۵۷). بسته به منبع و اندازه اگزوزوم‌ها، برای جداسازی اگزوزوم‌ها از مایعات بدن یا کشت سلولی می‌توان از تکنیک‌های مختلفی استفاده کرد. تا به امروز، پنج تکنیک جداسازی اگزوزوم گزارش شده‌اند، از جمله آن‌ها اولترا سانتریفوژ، جداسازی بر اساس اندازه، رسوب پلیمری، ایمونوافینیته تا تکنیک‌های جداسازی مبتنی بر میکروفلوئیدیک می‌توان نام برد، در این میان، سانتریفوژ با سرعت فوق‌العاده رایج‌ترین روش جداسازی اگزوزوم است (۵۹، ۵۸). چندین تکنیک برای استخراج اگزوزوم وجود دارد. با این حال، این فناوری‌ها دارای معایبی می‌باشد از جمله راندمان استخراج پایین و خلوص ضعیف. بنابراین، نیاز فوری به مطالعه بیشتر تکنیک‌های استخراج برای بهینه‌سازی تولید در مقیاس بزرگ اگزوزوم‌ها برای کاربردهای بالینی آن‌ها وجود دارد. برای درک بهتر ترکیب اگزوزوم‌ها از تکنیک‌های مختلفی استفاده شده است. بر اساس ویژگی‌ها مورفولوژیکی،

⁶ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

امکان درمان طولانی مدت را فراهم می‌کند (۸۳-۷۹). اگرچه SCI یک فرآیند پیچیده است که شامل چندین مورد است، مکانیسم مربوط به SCI با تحقیقات بیشتر به تدریج مشخص شده است (۸۴). در حال حاضر فرآیند پاتولوژیک SCI شامل دو جنبه آسیب اولیه و آسیب ثانویه است (۸۵). SCI اولیه عمدتاً به دلیل ترومای مکانیکی که منجر به شکستگی و جابجایی قطعات استخوان، مواد دیسک و رباط‌هایی می‌شود که مستقیماً روی نخاع فشار می‌آورند، که منجر به آسیب عروق خون، آکسون‌های مختل شده و غشای سلول عصبی شکسته شده می‌شود (۸۷، ۸۶). ویژگی‌های آسیب اولیه خونریزی موضعی، ادم و ایسکمی هستند. SCI ثانویه آبشارهای متعددی از رویدادهای شیمیایی ایجاد می‌کند که باعث از بین رفتن و اختلال بیشتر بافت می‌شود. این رویدادها را می‌توان به سه توالی متمایز اما اغلب پیوسته تقسیم کرد: حاد (۴۸ ساعت)، تحت حاد (۴۸ ساعت تا ۱۴ روز)، مزمن (۱۴ روز تا ۶ ماه). فاز حاد با آسیب عروقی، اختلال سد خونی نخاعی (BSCB)^{۱۳}، التهاب، اختلال در تنظیم یونی، تولید رادیکال آزاد و سمیت گلوتامات مشخص می‌شود. با پیشرفت بیماری، SCI وارد فاز تحت حاد می‌شود که با ارتشاح ماکروفاژها، تکثیر آستروسیت‌ها، تشکیل اسکار گلیال و آپوپتوز عصبی مشخص می‌شود. در نهایت، وارد مرحله مزمن می‌شود که توسط دژنراسیون والرین، بلوغ اسکار گلیال، میلومالاسی و تشکیل کیست مشخص می‌شود (۸۸).

وزیکول‌های خارج سلولی و نقش بالقوه آن‌ها

EVs وزیکول‌های متصل به چربی هستند که توسط همه سلول‌ها آزاد می‌شوند که به سه دسته تقسیم می‌شوند. بسته به منشأ و بیوژنز آن‌ها: اجسام آپوپتوز، که با تکه تکه شدن سلول‌های آپوپتوز تولید می‌شوند. اکتوزوم‌ها، که در اثر رشد مستقیم از غشای پلاسمایی تولید می‌شوند (۹۰، ۸۹)؛ و اگزوزوم‌ها که از طریق خروجی‌های داخلی از محفظه‌های اندوزومی که متعاقباً با غشای پلاسمایی ترکیب می‌شوند، تولید می‌شوند. در میان آن‌ها، اگزوزوم‌ها وزیکول‌هایی با قطر حدود ۴۰ تا ۱۶۰ نانومتر هستند که حاوی اجزای مختلفی مانند لیپیدهای خاص، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک هستند (۹۱). از آنجا که اگزوزوم‌ها کوچک‌ترین قطر متوسط را دارند، ترکیب پیچیده و توابع متنوع، آن‌ها در حال حاضر بیشترین انواع EVs مطالعه شده هستند. فرآیند تولید اگزوزوم‌ها شامل این مراحل می‌باشد: جوانه زدن غشای پلاسمایی، تشکیل ILV^{۱۴}، تشکیل

مضر مرتبط با بیماری هستند، مانند miRNA‌های ویروسی، پروتئین‌ها و فاکتورهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، که باعث ایجاد تومور، رشد تومور، متاستاز تومور و مقاومت دارویی تومور می‌شوند (۷۲-۶۹).

محموله اگزوزوم مشتق شده از تومور با محتوای ژنتیکی سلول‌های تومور والدین مطابقت دارد. علاوه بر این، اگزوزوم‌ها در جریان خون پایدار هستند و از محموله خود محافظت می‌کنند (۷۴، ۷۳). بنابراین، اگزوزوم‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید برای ارزیابی پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان شناخته شده‌اند. اجزای اگزوزوم، مانند غشای اگزوزوم متصل به پروتئین‌های ۱-NYESO^۷ کارسینوم سلول سنگفرشی سوفازیال نیویورک، آلکالین فسفاتاز انسانی (PLAP)^۸، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)^۹، آنتی بادی ضد آپاپتوز پروتئین برهمکنش‌کننده فاکتور ۶ (AIIX)^{۱۰} و مولکول چسبنده سلولی اپیتلیال (EpCAM)^{۱۱}، می‌تواند به‌عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی غیر تهاجمی سرطان ریه استفاده شود (۷۵). سرم اگزوزوم miR-21 و miR-10b عوامل پیش‌آگهی مستقل بقای اولیه بدون بیماری در بیماران مبتلا به سرطان کبد سلولی هستند (۷۶). جهش‌های KRAS در DNA اگزوزومی در گردش ممکن است به‌عنوان یک بیومارکر مرتبط با پیش‌آگهی برای بیماران مبتلا به سرطان پانکراس در مراحل اولیه نقش داشته باشند (۷۷).

نحوه کاربرد اگزوزوم‌ها

استفاده از اگزوزوم‌ها به روش‌های مختلفی انجام می‌شود. تزریق داخل وریدی اگزوزوم‌ها یکی از روش‌های آن می‌باشد. هوانگ و همکارانش نشان دادند که تزریق داخل وریدی وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های استرومایی مزانشیمی مشتق از بافت چربی اپیدورال (MSCs-EVs)^{۱۲} می‌تواند با مهار فعال‌سازی فاکتور التهابی NLRP3 و کاهش بیان فاکتورهای التهابی، اثر ترمیمی آسیب نخاعی را بهبود بخشد (۷۸).

سایر محققان نشان دادند که تزریق داخل وریدی اگزوزوم‌های ترشح شده بوسیله سلول‌های استرومایی مزانشیمی توسط مغز استخوان اصلاح‌شده miR-29b می‌تواند SCI را در موش‌ها ترمیم کنند (۵۴). به‌طور کلی، تزریق داخل وریدی یکی از رایج‌ترین روش‌ها در آزمایش‌ها استفاده می‌شود، زیرا هیچ مانعی برای جذب وجود ندارد و این مسیر بالاترین دسترسی زیستی را در بین انواع مختلف دارد، که

^۷ Exosome Membrane Bound Proteins New York

^۸ Human Alkaline Phosphatase

^۹ Epidermal Growth Factor Receptor

^{۱۰} Antibody to Apoptosis Inducible Factor 6 Interacting Protein

^{۱۱} Epithelial Cell Adhesion Molecule

^{۱۲} Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles

^{۱۳} Blood-Spinal Cord Barrier

^{۱۴} Intraluminal Vesicles

توسعه، تمایز، تکثیر، آپوپتوز و پاسخ‌های ایمنی نقش دارند (۱۰۶، ۱۰۵). پاسخ التهابی ناشی از SCI یک عامل مهم در آسیب ثانویه است. میکروگلیا، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها انباشته شده و سیتوکین‌های مختلف را در داخل ریزمحیط به دلیل اختلال در مویرگ‌ها، BSCB و کموکاین‌ها آزاد می‌کنند که ریزمحیط محلی را نامتعادل می‌کنند. ریزمحیط حاوی چندین فاکتور پیش‌التهابی (IL-1، IL-6، TNF- α) و عوامل ضد التهابی (IL-4، IL-8، IL-10، IL-13) است که با بهبود عملکردی SCI بیماران مرتبط هستند (۱۰۷). بنابراین، چندین مطالعه نشان داده‌اند که تعدیل التهاب ریزمحیط محلی ممکن است یک رویکرد درمانی برای SCI باشد. Fan و همکاران نشان دادند BMSC-Exos می‌تواند پاسخ التهابی و آپوپتوز SCI را با مهار مسیر سیگنالینگ TLR4/MyD88/NF- κ B کاهش دهند (۱۰۸). Zhang و همکاران دریافتند که miR181c-enriched BM-SC-Exos می‌تواند سطح TNF- α و IL-1 β را کاهش دهد تا التهاب و آپوپتوز نخاع را کاهش دهد و مطالعه نشان داد که مکانیسم ممکن است سبب مهار همولوگ فسفاتاز و تنسین (PTEN) و سیگنال دهی NF- κ B باشد (۱۰۹). Nie و Jiang همچنین کشف مشابهی انجام داد که miR-23b تحویل داده شده توسط BMSC-Exos می‌تواند سطوح سیتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-6، IL-1 β و TNF- α) را کاهش دهد و سطوح سیتوکین‌های ضد التهابی (IL-10) را افزایش می‌دهند (۱۱۰). miR-23b نیز تبدیل میکروگلیا به نوع M2 را ترویج می‌کند. مطالعات بیشتر نشان داد که پاسخ سیتوکین التهابی را با مهار مسیر TLR4/NF- κ B کاهش می‌دهد. اخیراً، Sung و همکاران نشان دادند که اگزوزوم‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی اپیدورال (AD-MSCs)^{۱۵} پاسخ‌های التهابی موضعی را با مهار انتشار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی پس از SCI کاهش می‌دهند علاوه بر این، التهاب عصبی، که با فعال شدن سلول‌های ایمنی مرکزی ناشی از علل مختلف مشخص می‌شود، نقش کلیدی در فرآیند آسیب ثانویه SCI نیز ایفا می‌کند و مهمترین مرحله، فعال شدن کمپلکس‌های التهابی مختلف است. کمپلکس‌های التهابی از سه جزء تشکیل شده‌اند: کمپلکس‌های التهاب از سه جزء تشکیل شده‌اند: یک حسگر، پروتئین تطبیق‌دهنده، پروتئین ذره‌ای آپوپتوزی، و عامل کاسپاز-۱ (۱۱۲). اخیراً، چندین مطالعه نشان داده‌اند که اگزوزوم‌ها می‌توانند از فعال شدن التهابات برای کاهش پاسخ‌های التهابی جلوگیری کنند (۱۱۳) Noori و همکاران نشان دادند که اگزوزوم‌های مشتق

MVBs و ترشح اگزوزوم (۵۹). فرآیند تشکیل و مکانیسم اگزوزوم‌ها پیچیده است و بیشتر آن‌ها از طریق مجموعه مرتب‌سازی اندوزومی مورد نیاز برای حمل و نقل (ESCRT)^{۱۵} عمل می‌کنند. سیستم ESCRT شامل چهار کمپلکس پروتئینی ESCRT-0، ESCRT-1، ESCRT-2 و ESCRT-3 همراه با پروتئین‌هایی کمکی مانند VTA-1، ALIX و VPS4 است (۹۳، ۹۲). قابل ذکر است، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که برخی اگزوزوم‌ها می‌توانند در غیاب ESCRT تولید شود، و این مکانیسم‌ها شامل لیپیدها، تراسپانین‌ها یا پروتئین‌های شوک حرارتی است. این رویکردها در مجموع مکانیسم‌های مستقل ESCRT نامیده می‌شوند (۹۵، ۹۴). فرآیند ترشح اگزوزوم به ماتریکس خارج سلولی عمدتاً از طریق انتقال MVBs به غشای پلازما و ادغام با غشای پلاسمایی انجام می‌شود که به هم‌افزایی چندین کمپلکس Rab GTPase و SNARE (گیرنده‌های پروتئین اتصال فیوژن حساس به N-اتیل‌مالین محلول) بستگی دارد (۹۷، ۹۶، ۹۱).

MSCs-Exos حاوی پروتئین‌های متعدد با عملکردهای متعدد، از جمله کمپلکس‌های ESCRT، ژن حساسیت تومور ۱۰۱ (Tsg101)، Rab GTPases، اینترگرین، پروتئین شوک حرارتی (HSP60، HSP70 و HSP90)، و پروتئین‌های MHC کلاس I و II هستند (۹۹، ۹۸). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنین دارای تراسپانین‌های مشخص (CD9، CD81 و CD63) و برخی از نشان‌گرهای سطحی (CD44، CD73 و CD90) هستند. آن‌ها می‌توانند در متابولیسم، مسیرهای انرژی، رشد سلولی، ارتباطات، انتقال سلول‌های هدف و تنظیم طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی طبیعی شرکت کنند (۱۰۲-۱۰۰).

اسیدهای نوکلئیک از جمله mRNA ها، miRNA ها، DNA میتوکندری و piRNA ها، ncRNA ریبوزومی و snRNA در اگزوزوم‌ها فراوان هستند. در میان این RNA ها، miRNA ها بیش‌ترین مطالعات را دارند. آن‌ها مولکول‌های RNA کوچک غیرکدکننده با طول ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند که می‌توانند بیان mRNA ها، تولید پروتئین و عملکرد سلول را در سطح پس از رونویسی کنترل کنند (۱۰۴، ۱۰۳). miRNA های اولیه رونویسی، پردازش و به سیتوپلاسم منتقل می‌شوند و سپس برای تولید miRNA ها بالغ دو رشته‌ای شکافته می‌شوند که اغلب با RNA ها پیام‌رسان هدف تعامل دارند، که منجر به سرکوب و تخریب ترجمه mRNA های هدف می‌شود. از نظر بیولوژیکی، miRNA ها در

¹⁵ Endosomal Sorting Complex Required for Transport

¹⁶ Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells

اگزوزومی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی تحت درمان با هیپوکسی، مسیر سیگنالینگ TLR4/NF-kB را مهار کرده و مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt را برای تبدیل میکروگلیا از فنوتیپ پیش التهابی M1 به فنوتیپ ضد التهابی M2 فعال می‌کند و پتانسیل درمان را افزایش می‌دهد (۸۲). علاوه بر این، Liu و همکاران نشان دادند که اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی پالپ دندان می‌توانند پلاریزاسیون ماکروفاژ M1 را بوسیله مهار مسیر سیگنالینگ ROS-MAPK-NF-kB P65 بعد از SCI سرکوب کنند. بنابراین، MSCs-Exos و miRNA آن‌ها می‌توانند پلاریزاسیون ماکروفاژها را توسعه دهند که نتیجه SCI را بهبود بخشند (۱۲۵). آستروسیت‌ها در ترمیم CNS نقش دارند و نقش بسیار مهمی در روند SCI دارند (۱۲۹-۱۲۶). دو نوع آستروسیت فعال وجود دارد، آستروسیت‌های A1 و A2 که توسط التهاب عصبی (القا شده توسط IL-1 α ، TNF- α و C1q) و ایسکمی ایجاد می‌شوند. آستروسیت‌های A1 دارای اثرات عصبی بر روی غلاف‌های میلین، سیناپس‌ها و نورون‌ها هستند. در مقابل، آستروسیت‌های A2 با تنظیم مثبت بیان برخی از عوامل نوروتروفیک، اثرات محافظتی عصبی را اعمال می‌کنند (۱۲۹، ۱۲۸). بنابراین، کاهش نسبت آستروسیت‌های عصبی A1 ممکن است یک استراتژی درمانی بالقوه برای SCI باشد. گزارش‌های کمی وجود دارد که MSCs-Exos آستروسیت‌ها نوروتوکسیک A1 را کاهش می‌دهد. Wang و همکاران دریافتند که تجویز داخل وریدی MSCs-Exos اثرات ضد التهابی و محافظت‌کننده عصبی در مدل موش نخاعی ایجاد می‌کند (۱۳۰). احتمالاً با مهار انتقال هسته‌ای NF-kBp65 که کاهش آستروسیت‌های A1 ناشی از SCI می‌شود. Liu و همکاران شناسایی کردند که BMSC-Exos می‌تواند از فعال شدن آستروسیت‌های پاسخگو به سمیت عصبی A1 جلوگیری کند و رفتار عملکردی پس از SCI حاد را بهبود دهند (۱۳۱). Lai و همکاران نشان دادند که miR-146a-5p اگزوزومی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسان (HUC-MSCs) به طور قابل توجهی اثرات سمی آستروسیت‌های نوروتوکسیک را کاهش می‌دهد و باعث افزایش بازیابی عملکرد عصبی در موش‌های آسیب دیده می‌شود و مکانیسم احتمالی آن مهار فعال‌سازی مسیر NF-kB با سرکوب بیان فاکتور ۶ مرتبط با گیرنده TNF (TRAF6) و کیناز ۱ مرتبط با گیرنده اینترلوکین ۱ (IRAK1) است (۱۳۲). بنابراین، MSCs-Exos و miRNA NA آن‌ها می‌توانند آستروسیت‌های نوروتوکسیک A1 را کاهش دهند تا نتیجه SCI را بهبود بخشند.

نتیجه‌گیری

اختلالات عصبی یکی از چالش برانگیزترین بیماری‌ها می‌باشد که با عوارض شدید، هزینه‌های درمانی بالا و نبود درمان قطعی همراه است. همچنین به دلیل

شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی ژله وارتون انسانی (HWJ-MSCs-Exos)^{۱۷}، التهاب عصبی پس از SCI را با کاهش بیان کاسپاز ۱، جزء کمپلکس التهابی و سیتوکین‌های التهابی IL-1 β ، IL-18 و TNF- α کاهش می‌دهد (۱۱۴). بنابراین، MSCs-Exos و miRNAهای آن‌ها می‌توانند سطح فاکتورهای التهابی را تعدیل کنند تا پیامد آسیب نخاعی را بهبود بخشند. بنابراین، MSCs-Exos و miRNA آنها می‌توانند سطوح عوامل التهابی را تا بهبود پیامد SCI تعدیل کنند. میکروگلیاها سلول‌های ایمنی ساکن CNS هستند و عمدتاً از سلول‌های پیش‌ساز میکروگلیا مشتق شده از کیسه زرده جنینی مشتق می‌شوند (۱۱۶-۱۱۴). ماکروفاژها از سلول‌های تک هسته‌ای خون مشتق می‌شوند که خود از سلول‌های میلوئیدی در مغز استخوان مشتق می‌شوند (۱۱۷). پس از SCI، تخریب سد مغزی نخاعی به مونوسیت‌ها اجازه می‌دهد تا به بافت نخاع نفوذ کرده و به ماکروفاژها تبدیل شوند که همراه با میکروگلیاهای ساکن پاسخ‌های التهابی را فعال کرده و در آن‌ها شرکت می‌کنند (۱۱۸). قابل ذکر است که ماکروفاژها و میکروگلیاها از نظر مورفولوژیکی و ایمونوهیستولوژیک پس از فعال شدن غیر قابل تشخیص بودند (۱۱۹). بنابراین، میکروگلیاهای فعال و مونوسیت‌های مشتق از خون در مجموع به عنوان ماکروفاژهای CNS شناخته می‌شوند (۱۲۰). ماکروفاژها دو فنوتیپ پلاریزاسیون اصلی دارند: M1 و M2 (۱۲۱، ۱۱۷). ماکروفاژهای M1 (سلول‌های پیش التهابی) فاکتورهای پیش التهابی مختلفی (IL-6، IFN- γ ، IL-12، IL-23، IL-1 β و TNF- α)، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و اکسید نیتریک را برای تحریک التهاب و آسیب عصبی تولید می‌کنند. در مقابل، ماکروفاژهای M2 (سلول‌های ضد التهابی) دارای خواص ضد التهابی و ترمیم بافت هستند زیرا سطوح بالایی از فاکتورهای ضد التهابی IL-10 یا فاکتور رشد تبدیل کننده β (TGF)^{۱۸} را بیان می‌کنند، و برخی مطالعات تأیید کرده‌اند که غالب ماکروفاژهای M1 در مقایسه با ماکروفاژهای M2 می‌توانند آسیب پس از SCI را تشدید کند (۱۲۲، ۱۱۹، ۱۰۸). بنابراین، تنظیم پلاریزاسیون ماکروفاژ ممکن است یک روش درمانی برای SCI باشد. برخی از مطالعات گزارش داده‌اند که MSCs-Exos می‌تواند باعث ترویج پلاریزاسیون ماکروفاژها شود Chang و همکاران دریافتند که miR-125a از BMSC-Exos می‌تواند پلاریزاسیون ماکروفاژهای M2 را با تنظیم منفی بیان فاکتور تنظیم کننده اینترفرون ۵ (IRF5) تقویت کند و در نهایت کاهش دهد پاسخ التهابی ناشی از SCI و عملکرد حرکتی را بهبود دهد (۱۲۳). Li و همکاران نشان داد که miR-124-3p اگزوزومی از BMSC آسیب عصبی ناشی از SCI را ضعیف می‌کند، که ممکن است شبکه آندوپلاسمی را به سیگنال دهی هسته ۱ (Ern1) مهار کند و پلاریزاسیون M2 را تقویت کند (۱۲۴). Liu و همکاران پیشنهاد کردند که miR-216a-5p

¹⁷ Human Wharton's jelly Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes

¹⁸ Transforming Growth Factor

موردانتظار توسط FDA ایالات متحده در آینده نزدیک، نیز می‌توانند به زودی در صنعت اگزوزوم ادغام شوند. علاوه بر این، استانداردسازی EVs درمانی برای دستیابی به نتایج درمانی سازگار و بهینه مورد نیاز است. چالش‌های بیش‌تری برای شناسایی ایده‌آل‌ترین منبع سلولی، شرایط کشت، دوز اگزوزوم و دفعات تجویز و همچنین روش تجویز برای دستیابی به بهترین نتایج درمانی بدون ایجاد عوارض جانبی مورد نیاز است. اگزوزوم‌های مشتق از MSCs، همانگونه که بررسی شد، به‌عنوان یک راه‌حل امیدوارکننده مطرح شده‌اند. این ذرات کوچک، می‌توانند اثرات ترمیمی قابل‌توجهی بدون خطرات پیوند سلولی داشته باشند. با این حال، چالش‌های مهمی از جمله تولید در مقیاس صنعتی، استانداردسازی و تعیین پروتکل‌های دقیق درمانی هنوز وجود دارند که باید پیش از کاربرد گسترده بالینی برطرف شوند.

ساختارهای فشرده، پیچیده دستگاه عصبی مرکزی، مکانیسم‌های التهابی و استرس اکسیداتیو، پیشرفت آسیب را تشدید می‌کند. درمان‌های رایج تا حدودی می‌توانند به بیماران کمک کنند. لذا دستیابی به تکنیک‌ها پیشرفته پزشکی از جملع پزشکی بازساختی به راهکارهای مؤثرتری تبدیل شده‌اند. همچنین در نتیجه‌گیری با تحقیقات اخیر، اگزوزوم‌های MSCs اکنون به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان نسل بعدی درمان‌های بدون سلول برای این گروه از بیماران پذیرفته شده‌اند. هرچند هنوز هم چالش‌های زیادی در صنعتی شدن اگزوزوم‌ها وجود دارد مانند کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقیاس بزرگ، عرضه مداوم سلول‌های بنیادی مزانشیمی با اثرات درمانی مشابه و تعیین دقیق کمیت و کیفیت اگزوزوم. با این حال، پیشرفت‌های فنی در زمینه سلول درمانی MSCs، با اولین تایید بازاریابی

منابع

- Shank CD, Walters BC, Hadley MN. Current topics in the management of acute traumatic spinal cord injury. *Neurocritical Care*. 2019; 30: 261-71.
- Jazayeri SB, Ataepour M, Rabiee H, Motevalian SA, Saadat S, Vaccaro AR, et al. Prevalence of spinal cord injury in Iran: a 3-source capture-recapture study. *Neuroepidemiology*. 2015; 45(1): 28-33.
- Hassanpourezatti M, Nikookar Z. Stem Cells and their Applications for the Treatment of Injuries to the Central Nervous System. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 9(3): 116-29.
- Abdolmaleki A, Taghizadeh Momen L, Asadi A, Wasman Smail S. The Application of 3D Bioprinting Technology in the Treatment of Spinal Cord Lesions. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 11(4): 79-93.
- Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MR, Druschel C, Curt A, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3: 17018.
- Anwar MA, Al Shehabi TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2016; 10: 98.
- Yaghoubi F, Vazir B, Hesarakhi S, Omid A, Hadjighassem M, Jafarian M. Investigating the Effect of Neuro-Motor Rehabilitation on Myelin Regeneration after Spinal Cord Injury Model in Rats. *Shefaye Khatam*. 2023; 11(4): 20-31.
- Sajadian A, Jafarian M, Khodaie B, Mohammad Sadeghi S, Ghaemi A. Reduction of Neuroinflammation in Epilepsy by Using Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Astrocytes. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2014; 2(2): 56-64.
- Peyvandi AA, Roozbahany NA, Peyvandi H, Abbaszadeh HA, Majdinasab N, Faridan M, et al. Critical role of SDF-1/CXCR4 signaling pathway in stem cell homing in the deafened rat cochlea after acoustic trauma. *Neural regeneration research*. 2018; 13(1): 154.
- Tahmasebinia F, Pourgholamnejad A. The role of Th17 cells in auto-inflammatory neurological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017; 79: 408-16.
- Tran A P, Warren P M, Silver J. The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury. *Physiological Reviews*. 2018; 98(2): 881-17.
- Zhang Z, Krebs CJ, Guth L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: etiological role of the inflammatory response. *Experimental Neurology*. 1997; 143: 141-52.
- Abdolahi S, Aligholi H, Shirian S. Cell Therapy Strategies in the Repair of Spinal Cord Injury: Pros and Cons. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(1): 55-66.
- Gashmardi N, Edalatmanesh M A. Cellular and Molecular Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Spinal Cord Injury. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2017; 5(3): 51-61.
- Raspa A, Pugliese R, Maleki M, Gelain F. Recent therapeutic approaches for spinal cord injury. *Biotechnology and bioengineering*. 2016; 113: 253-9.
- Blesch A, Lu P, Tuszynski MH. Neurotrophic

factors, gene therapy, and neural stem cells for spinal cord repair. *Brain research bulletin*. 2002; 57: 833-8.

17. Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nature neuroscience*. 2017; 20: 637.

18. Maldonado-Lasunción I, Verhaagen J, Oudega M. Mesenchymal Stem Cell-Macrophage Choreography Supporting Spinal Cord Repair. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(3): 578-87.

19. Takahashi A, Nakajima H, Uchida K, Takeura N, Honjoh K, Watanabe S, et al. Comparison of Mesenchymal Stromal Cells Isolated from Murine Adipose Tissue and Bone Marrow in the Treatment of Spinal Cord Injury. *Cell transplantation*. 2018; 27: 1126-39.

20. Ruppert KA, Nguyen TT, Prabhakara KS, Furman NET, Srivastava AK, Harting MT, et al. Human Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Modify Microglial Response and Improve Clinical Outcomes in Experimental Spinal Cord Injury. *Scientific reports*. 2018; 8: 480.

21. Ghiasi M, Pestehei S, Javadi S, Seyhoun S. The use of adult stem cells in the treatment of skin diseases. *Journal of Dermatology and Cosmetic*. 2024; 15(1) : 14-30

22. Ghiasi M, Mehdizadeh M, khatibshad L. Designing Nanofiber Multilayer Composite Scaffolds and Lyophilized Blood Growth Factors in the Process of Osteogenesis. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2022; 32(210): 1-12.

23. Pestehei S K, Ghiasi M, Bagheri N. Evaluation the Impressionability of Acellular Scaffolds in Presence of Different Combination of Umbilical Cord Blood Stem Cells and Platelet Rich Fibrin in Repair of Knee Defects in Rabbit (Novel Method with Xeno-Material Elements. *Archives of Neuroscience*. 2024; 11(4): e147989.

24. Marques SA, Almeida FM, Fernandes AM, dos Santos Souza C, Cadilhe DV, Rehen SK, et al. Predifferentiated embryonic stem cells promote functional recovery after spinal cord compressive injury. *Brain research*. 2010; 1349: 115-28.

25. Abbaszadeh HA, Tiraihi T, Noori-Zadeh A, Delshad AR, Sadeghizade M, Taheri T. Human ciliary neurotrophic factor-overexpressing stable bone marrow stromal cells in the treatment of a rat model of traumatic spinal cord injury. *Cytotherapy*. 2015; 17(7): 912-21.

26. Khoshsirat S, Abbaszadeh HA, Ahrabi B,

Bahrani M, Abdollahi MA, Khoramgah MS, et al. Evaluation of the effect of BMSCs condition media and methylprednisolone in TGF- β expression and functional recovery after an acute spinal cord injury. *Bratislavske lekarske listy*. 2018; 119(11): 684-91.

27. Karimfar MH, Peyvandi A, Nooroziyan M, Ahmadi Roozbahani N, Mastery Farahani R, Khoramgah MS, et al. Repressing of SOX6 and SOX9 in situ chondrogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. *Anatomical Sciences Journal*. 2015; 12(2): 75-82.

28. Biancone L, Bruno S, Deregibus MC, Tetta C, Camussi G. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived microvesicles. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012; 27: 3037-42.

29. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NSK, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem cell research*. 2010; 4: 214-22.

30. Kingham PJ, Kolar MK, Novikova LN, Novikov LN, Wiberg M. Stimulating the neurotrophic and angiogenic properties of human adipose-derived stem cells enhances nerve repair. *Stem cells and development*. 2013; 23: 741-54.

31. Tan SS, Yin Y, Lee T, Lai RC, Yeo RW, Zhang B, et al. Therapeutic MSC exosomes are derived from lipid raft microdomains in the plasma membrane. *Journal of extracellular vesicles*. 2013; 2(1): 22614.

32. Moradi H R, Abdollahinezhad S, Heydarian S. The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Shefaye Khatam*. 2024; 12(2): 87-101

33. Mehdizadeh, M., Ghiasi, M., khatib shad, L. Development and Application of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes in Cartilage Tissue Repair. *Journal of Military Medicine*. 2022; 24(5): 1319-1329.

34. Abbaszadeh H, Niknazar S, Darabi S, Ahmady Roozbahany N. Stem Cell Transplantation and Functional Recovery after Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anatomy & Cell Biology*. 2018; 51(3): 180-8.

35. 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: 1769-79.

36. Lai RC, Yeo RWY, Tan KH, Lim SK. Exosomes for

- drug delivery—a novel application for the mesenchymal stem cell. *Biotechnology advances*. 2013; 31: 543-51.
37. Lachenal G, Pernet-Gallay K, Chivet M, Hemming FJ, Belly A, Bodon G, et al. Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic glutamatergic activity. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2011; 46: 409-18.
 38. Fauré J, Lachenal G, Hirrlinger J, Chatellard-Causse C, Blot B, Grange J, et al. Exosomes are released by cultured cortical neurones. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2006; 31: 642-8.
 39. de Rivero Vaccari JP, Brand III F, Adamczak S, Lee SW, Perez-Barcena J, Wang MY, et al. Exosome-mediated inflammasome signaling after central nervous system injury. *Journal of neurochemistry*. 2016; 136: 39-48.
 40. Saadati F, Mahdikia H, Abbaszadeh HA, Abdollahifar MA, Khoramgah MS, Shokri B. Comparison of Direct and Indirect cold atmospheric-pressure plasma methods in the B 16 F 10 melanoma cancer cells treatment. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 7689.
 41. 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: 1446-61.
 42. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annual Review of Biochemistry*. 2019; 88: 487-514.
 43. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020; 367(6478): eaau6977.
 44. Tkach M, Thery C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell*. 2016; 164(6): 1226-32.
 45. Jiang XC, Zhang T, Gao JQ. The in vivo fate and targeting engineering of crossover vesicle-based gene delivery system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2022; 187: 114324.
 46. Yang LT, Patel KD, Rathnam C, Thangam R, Hou YN, Kang H, et al. Harnessing the therapeutic potential of extracellular vesicles for biomedical applications using multifunctional magnetic nanomaterials. *Small*. 2022; 18(13): 2104783.
 47. Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018; 75(2): 193-208.
 48. Liang G, Kan S, Zhu Y, Feng S, Feng W, Gao S. Engineered exosome-mediated delivery of functionally active miR-26a and its enhanced suppression effect in HepG2 cells. *International Journal of Nanomedicine*. 2018; 13: 585-99.
 49. Ye Y, Zhang X, Xie F, Xu B, Xie P, Yang T, et al. An engineered exosome for delivering sgRNA: Cas9 ribonucleoprotein complex and genome editing in recipient cells. *Biomaterials Science*. 2020; 8(10): 2966-76.
 50. Mehdizadeh M, Ghiasi M, Khatib Shad L. Development and Application of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes in Cartilage Tissue Repair. *Journal of Military Medicine*. 2022; 24(5): 1319-29.
 51. Luan X, Sansanaphongpricha K, Myers I, Chen H, Yuan H, Sun D. Engineering exosomes as refined biological nanoplateforms for drug delivery. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2017; 38(6): 754-63.
 52. Antimisariis SG, Mourtas S, Marazioti A. Exosomes and exosome inspired vesicles for targeted drug delivery. *Pharmaceutics*. 2018; 10(4): 218.
 53. Peng H, Ji W, Zhao R, Yang J, Lu Z, Li Y, et al. Exosome: a significant nano-scale drug delivery carrier. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020; 8(34): 7591-608.
 54. Yu T, Zhao C, Hou S, Zhou W, Wang B, Chen Y. Exosomes secreted from miRNA-29b-modified mesenchymal stem cells repaired spinal cord injury in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019; 52(12): e8735.
 55. Li C, Li X, Zhao B, Wang C. Exosomes derived from miR-544-modified mesenchymal stem cells promote recovery after spinal cord injury. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2020; 126(4): 369-75.
 56. Jiang Z, Zhang J. Mesenchymal stem cell-derived exosomes containing miR-145-5p reduce inflammation in spinal cord injury by regulating the TLR4/NF-κB signaling pathway. *Cell Cycle*. 2021; 20(10): 993-1009.
 57. Pestehei SK, Ghiasi M, Emami-Razavi SH. An overview of future developments of exosomes in cell-free therapies: a review article. *Tehran University of Medical Sciences Journal*. 2023; 81(7): 486-94.
 58. Yang XX, Sun C, Wang L, Guo XL. New

insight into isolation, identification and medical applications of exosomes. *Journal of Controlled Release*. 2019; 308: 119–29.

59. Chen C, Zhang Z, Gu X, Sheng X, Xiao L, Wang X. Exosomes: new regulators of reproductive development. *Materials Today Bio*. 2023; 19: 100608.

60. Lasser C, Eldh M, Lotvall J. Isolation and characterization of RNA-containing exosomes. *Journal of Visualized Experiments*. 2012; 59: e3037.

61. Zhao R, Zhao T, He Z, Cai R, Pang W. Composition, isolation, identification and function of adipose tissue-derived exosomes. *Adipocyte*. 2021; 10(1): 587–604.

62. Shao H, Im H, Castro CM, Breakefield X, Weissleder R, Lee H. New technologies for analysis of extracellular vesicles. *Chemical Reviews*. 2018; 118(4): 1917–50.

63. Li X, Corbett AL, Taatizadeh E, Tasnim N, Little JP, Garnis C, et al. Challenges and opportunities in exosome research-perspectives from biology, engineering, and cancer therapy. 2019; 3(1): 011503.

64. Lai JJ, Chau ZL, Chen SY, Hill JJ, Korpany KV, Liang NW, et al. Exosome processing and characterization approaches for research and technology development. *Advanced Science*. 2022; 9(15): e2103222.

65. Sina AA, Vaidyanathan R, Dey S, Carrascosa LG, Shiddiky MJ, Trau M. Real time and label free profiling of clinically relevant exosomes. *Scientific Reports*. 2016; 6: 30460.

66. Sina AA, Vaidyanathan R, Wuethrich A, Carrascosa LG, Trau M. Label-free detection of exosomes using a surface plasmon resonance biosensor. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2019; 411(7): 1311–8.

67. Vaidyanathan R, Naghibosadat M, Rauf S, Korbie D, Carrascosa LG, Shiddiky MJ, et al. Detecting exosomes specifically: a multiplexed device based on alternating current electrohydrodynamic induced nanoshearing. *Analytical Chemistry*. 2014; 86(22): 11125–32.

68. Zhou B, Xu K, Zheng X, Chen T, Wang J, Song Y, et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020; 5(1): 144.

69. Marleau I AM, Chen CS, Joyce JA, Tullis RH. Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2012; 10: 134.

70. Fu M, Gu J, Jiang P, Qian H, Xu W, Zhang X. Exosomes in gastric cancer: roles, mechanisms, and applications. *Molecular Cancer*. 2019; 18(1): 41.

71. Hassanpour M, Rezaie J, Nouri M, Panahi Y. The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020; 85: 104422.

72. Yang C, Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011; 2011: 842849.

73. Tovar-Camargo OA, Todén S, Goel A. Exosomal microRNA biomarkers: emerging frontiers in colorectal and other human cancers. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2016; 16(5): 553–67.

74. Baassiri A, Nassar F, Mukherji D, Shamseddine A, Nasr R, Temraz S. Exosomal non coding RNA in LIQUID biopsies as a promising biomarker for colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(4): 1398.

75. Lobb RJ, van Amerongen R, Wiegman A, Ham S, Larsen JE, Moller A. Exosomes derived from mesenchymal non-small cell lung cancer cells promote chemoresistance. *International Journal of Cancer*. 2017; 141(3): 614–20.

76. Tian XP, Wang CY, Jin XH, Li M, Wang FW, Huang WJ, et al. Acidic microenvironment up-regulates exosomal miR-21 and miR-10b in early-stage hepatocellular carcinoma to promote cancer cell proliferation and metastasis. *Theranostics*. 2019; 9(7): 1965–79.

77. Allenson K, Castillo J, San Lucas FA, Scelo G, Kim DU, Bernard V, et al. High prevalence of mutant KRAS in circulating exosome-derived DNA from early-stage pancreatic cancer patients. *Annals of Oncology*. 2017; 28(4): 741–7.

78. Huang J-H, Fu C-H, Xu Y, Yin X-M, Cao Y, Lin F-Y. Extracellular vesicles derived from epidural fat-mesenchymal stem cells attenuate NLRP3 inflammasome activation and improve functional recovery after spinal cord injury. *Neurochemical Research*. 2020; 45(4): 760–71.

79. Nakao Y, Fukuda T, Zhang Q, Sanui T, Shinjo T, Kou X, et al. Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss. *Acta Biomater*. 2021; 122: 306–24.

80. Gashmardi N, Edalatmanesh M A. Cellular and Molecular Mechanisms Involved in Neuroinflammation after Acute Traumatic Spinal

- Cord Injury. Shefaye Khatam. 2019; 7(4): 89-105.
81. Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms. *Stem Cells Journal of Translational Medicine*. 2017; 6(4): 1273-85.
 82. Wang W, Liu J, Yang M, Qiu R, Li Y, Bian S, et al. Intravitreal injection of an exosome-associated adeno-associated viral vector enhances retinoschisin 1 gene transduction in the mouse retina. *Human gene therapy*. 2021; 32(13-14): 707-16.
 83. Moisseiev E, Anderson JD, Oltjen S, Goswami M, Zawadzki RJ, Nolte JA, et al. Protective effect of intravitreal administration of exosomes derived from mesenchymal stem cells on retinal ischemia. *Current Eye Research*. 2017; 42(10): 1358-67.
 84. Lima R, Monteiro A, Salgado AJ, Monteiro S, Silva NA. Pathophysiology and therapeutic approaches for spinal cord injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 13833
 85. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet*. 2002; 359: 417-425.
 86. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*. 2001; 26(24 Suppl): S2-S12.
 87. Young W. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *Journal of Emergency Medicine*. 1993; 11(Suppl)1: 13-22.
 88. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E2.
 89. Cocucci E, Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles. *Trends in Cell Biology*. 2015; 25: 364-372.
 90. Jeppesen DK, Zhang Q, Franklin JL, Coffey RJ. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. *Trends in Cell Biology*. 2023; 33: 667-681.
 91. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367: eaau6977.
 92. Kowal J, Tkach M, Théry C. Biogenesis and secretion of exosomes. *Current Opinion in Cell Biology*. 2014; 29: 116-125.
 93. Colombo M, Moita C, van Niel G, Kowal J, Vigneron J, Benaroch P, et al. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. *Journal of Cell Science*. 2013; 126(Pt 24): 5553-565.
 94. Stuffers S, Sem Wegner C, Stenmark H, Brech A. Multivesicular endosome biogenesis in the absence of ESCRTs. *Traffic*. 2009; 10: 925-937.
 95. Van Niel G, Charrin S, Simoes S, Romao M, Rochin L, Saftig P, et al. The tetraspanin CD63 regulates ESCRT-independent and -dependent endosomal sorting during melanogenesis. *Developmental Cell*. 2011; 21: 708-721.
 96. Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nature Cell Biology*. 2019; 21: 9-17.
 97. Xunian Z, Kalluri R. Biology and therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cancer Science*. 2020; 111: 3100-110.
 98. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell & Bioscience*. 2019; 9: 19.
 99. Mendt M, Rezvani K, Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(Suppl 2): 789-792.
 100. Heldring N, Mäger I, Wood MJ, Le Blanc K, Andaloussi SE. Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Human Gene Therapy*. 2015; 26: 506-517.
 101. Yang J-K, Zhou Q-Z, Chen M-K, Peng W, Qi T, Wang C-Y, et al. Comprehensive proteomics analysis of exosomes derived from human seminal plasma. *Andrology* 2017; 5: 1007-1015.
 102. Kim HS, Choi DY, Yun SJ, Choi S-Mi, Won Kang J, Woo Jung J, et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *Journal of Proteome Research*. 2012; 11: 839-849.
 103. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004; 116: 281-297.
 104. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation

by microRNAs: are the answers in sight? *Nature Reviews Genetics*. 2008; 9: 102-114.

105. Tüfekci KU, Meuwissen RL, Genç S. The role of microRNAs in biological processes. *Methods in Molecular Biology*. 2014; 1107: 15-31.

106. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nature Cell Biology*. 2009; 11: 228-234.

107. Hellenbrand DJ, Quinn CM, Piper ZJ, Morehouse CN, Fixel JA, Hanna AS. Inflammation after spinal cord injury: a review of the critical timeline of signaling cues and cellular infiltration. *Journal Neuroinflammation*. 2021; 18: 284.

108. Fan L, Dong J, He X, Zhang C, Zhang T. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes reduce apoptosis and inflammatory response during spinal cord injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Human and Experimental Toxicology*. 2021; 40: 1612-1623.

109. Zhang M, Wang L, Huang S, He X. Exosomes with high level of miR-181c from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and apoptosis to alleviate spinal cord injury. *Journal of Molecular Histology*. 2021; 52: 301-311.

110. Nie H, Jiang Z. Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles deliver microRNA-23b to alleviate spinal cord injury by targeting toll-like receptor TLR4 and inhibiting NF- κ B pathway activation. *Bioengineered*. 2021; 12: 8157-172.

111. Sung SE, Seo MS, Kim YI, Kang KK, Choi JH, Lee S, et al. Human epidural AD-MSC exosomes improve function recovery after spinal cord injury in rats. *Biomedicines*. 2022; 10: 678.

112. Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *Cell*. 2016; 165: 792-800.

113. Noonin C, Thongboonkerd V. Exosome-inflammasome crosstalk and their roles in inflammatory responses. *Theranostics*. 2021; 11: 4436-4451.

114. Noori L, Arabzadeh S, Mohamadi Y, et al. Intrathecal administration of the extracellular vesicles derived from human Wharton's jelly stem cells inhibit inflammation and attenuate the activity of inflammasome complexes after spinal cord injury

in rats. *Neuroscience Research*. 2021; 170: 87-98.

115. Ginhoux F, Prinz M. Origin of microglia: current concepts and past controversies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7: a020537.

116. Alliot F, Godin I, Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain research. Developmental brain research*. 1999; 117: 145-152.

117. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity*. 2014; 41: 21-35.

118. Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*. 2014; 9: 1787-795.

119. David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury. *Nature Reviews Neurosciences*. 2011; 12: 388-399.

120. Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. The Key Role of Macrophages and Monocytes in Spinal Cord Injury: Development of Novel Therapeutic Approaches. *Shefaye Khatam*. 2020; 8(4) : 90-102.

121. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports*. 2014; 6: 13.

122. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *Journal of Neuroscience*. 2009; 29: 13435-13444.

123. Chang Q, Hao Y, Wang Y, Zhou Y, Zhuo H, Zhao G. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-125a promotes M2 macrophage polarization in spinal cord injury by downregulating IRF5. *Brain Research Bulletin*. 2021; 170: 199-210.

124. Li R, Zhao K, Ruan Q, Meng C, Yin F. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-124-3p attenuates neurological damage in spinal cord ischemia-reperfusion injury by downregulating Ern1 and promoting M2 macrophage polarization. *Arthritis Research & Therapy*. 2020; 22: 75.

125. Liu W, Rong Y, Wang J, et al. Exosome-shuttled miR-216a-5p from hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by shifting microglial M1/M2 polarization.

- Journal of Neuroinflammation. 2020; 17: 47.
126. Sofroniew MV. Astrogliosis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014; 7: a020420.
127. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. Acta Neuropathologica. 2010; 119: 7-35.
128. ramazi S, arani F, safaei A, abbasi Z, heidari Z, Ghasemian nafchi H, et al. The Role of Astrocytes in the Central Nervous System: Physiological and Pathophysiological Conditions. Shefaye Khatam. 2021; 9(2): 119-139.
129. Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. Immunity. 2017; 46: 957-967.
130. Wang L, Pei S, Han L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes reduce A1 astrocytes via downregulation of phosphorylated NFκB P65 subunit in spinal cord injury. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018; 50: 1535-1559.
131. Liu W, Wang Y, Gong F, Rong Y, Luo Y, Tang P, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by suppressing the activation of A1 neurotoxic reactive astrocytes. Journal of Neurotrauma. 2019; 36: 469-484.
132. Lai X, Wang Y, Wang X, Liu B, Rong L. miR-146a-5p-modified hUCMSC-derived exosomes facilitate spinal cord function recovery by targeting neurotoxic astrocytes. Stem Cell Research & Therapy. 2022; 13: 487.