کومش- جلد ۲۲، شماره ۲ (پیاپی ۷۸)، بهار ۱۳۹۹

## مقاله مروری

# کاربرد وزیکول‌های خارج سلولی در درمان بیماری‌های التهابی روده

ندا حیدری [۱](Ph.D)، هاجر عباسی کنارسری [۱](Ph.D)،کاوه بقایی [۲](Ph.D)، سعید نمکی [۱*](Ph.D)، سید محمود هاشمی [۱و۳و۴*](Ph.D)

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲ - مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی پایه و مولکولی اختلالات گوارشی، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی در دستگاه ادراری- تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۹۷۰ smmhashemi@sbmu.ac.ir-namaki@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۶/۵

## چکیده

**هدف: بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease, IBD)، یک بیماری متأثر از عوامل گوناگون (فاکتورهای ژنتیکی، محیطی، میکروبی و سیستم ایمنی) است که دارای دو فرم اصلی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون می‌باشد. میزان بروز و شیوع این بیماری در چند دهه اخیر افزایش چشمگیری داشته است. با توجه به این‌که بیماران پاسخ ضعیف به درمان‌های دارویی نشان می‌دهند و یا نسبت به درمان‌های دارویی مقاوم هستند، بنابراین نیاز به ابزارهای درمانی جدید برای بیماری‌های التهابی دستگاه گوارش وجود دارد. وزیکول‌های خارج سلولی توسط انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی تولید می‌شوند که نقش حیاتی در ارتباطات سلول به سلول ایفا می‌کنند. وزیکول‌های خارج سلولی بسته به محتویات خود می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را تحریک یا سرکوب کنند. در سال‌های اخیر وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های بنیادی به عنوان عوامل درمانی برای درمان بیماری‌های اتوایمیون و التهابی مورد استفاده و تحقیق قرار گرفته است. در این مطالعات نشان داده شده است که وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های بنیادی باعث بهبود در شرایط التهابی می‌شود. در این مقاله مروری ما به طور خلاصه به بیان کاربردهای درمانی وزیکول‌های خارج سلولی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی در بیماری التهابی روده می‌پردازیم.**

**واژه‌های کلیدی: بیماری التهابی روده، وزیکول‌های خارج سلولی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، اگزوزوم**

## مقدمه

بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease, IBD)، بیماری التهابی و اتوایمیون روده است که به دو شکل بالینی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون بروز می‌یابد [۱]. نشانه این بیماری، التهاب غیر قابل کنترل و مزمن مخاط روده است که می‌تواند هر بخشی از دستگاه گوارش را تحت تاثیر قرار دهد [۲]. تظاهرات بیماری IBD بسته به ناحیه‌ای از دستگاه گوارش که درگیر می‌شود، متنوع است [۳]. علائمی که در هر دو فرم بیماری مشترک است عبارتند از: اسهال مزمن، درد در ناحیه شکم، دفع خون همراه با مدفوع، کاهش اشتها و کاهش وزن. علت دقیق ایجاد بیماری هنوز ناشناخته است، اما آن‌چه که مسلم است در ایجاد این بیماری، ژنتیک، عوامل زیست محیطی، عوامل میکروبی و نقص ایمنی مخاط نقش مهمی دارند [۴]. اگر چه بروز این بیماری در مناطق با بروز بالا مانند شمال اروپا و شمال آمریکا در حال تثبیت است، این بیماری‌ها در مناطق با بروز کم مانند جنوب اروپا، آسیا و اکثر کشورهای در حال توسعه در حال افزایش است. غالباً سن شروع بیماری IBD، ۱۵ تا ۳۰ سال است و پیک دوم (به میزان کم‌تر) در افراد ۵۰ تا ۷۰ سال رخ می‌دهد [۵]. این بیماری در هر دو جنس اتفاق می‌افتد [۶].

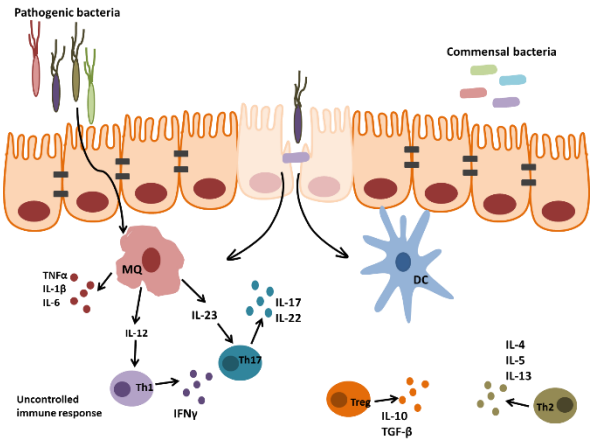
پاسخ التهابی با نفوذ نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها که سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها را ترشح می‌کنند، شروع می‌شود. پاسخ ایمنی نامناسب به پاتوژن‌های خارج سلولی در روده میزبان مستعد از لحاظ ژنتیکی (برای مثال موتاسیون در NOD2/CARD15 منجر به ناتوانی در پاسخ به LPS شده که این نقص می‌تواند در استعداد به بیماری نقش داشته باشد) نیز ممکن است در ایجاد این التهابات نقش داشته باشد [۸،۷]. با وجود این‌که سلول‌های Th17 در پاک‌سازی پاتوژن‌های خارج سلولی نقش اساسی ایفا می‌کنند، اما تولید بی‌رویه IL-17 توسط این سلول‌ها در برخی بیماری‌های التهابی منجر به آسیب می‌شود. به دلیل افزایش بیان IL-17 در مخاط روده بیماران مبتلا به IBD، پاسخ ایمنی ناشی از Th17 به عنوان عامل آسیب بافتی در این



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

بیماری معرفی شده است. هم‌چنین کاهش سلول‌های T تنظیمی در بیماران IBD نشانگر اهمیت تعادل نسبت بین سلول‌های Tregو Th17 بوده و می‌تواند زمینه‌ساز برهم خوردن هموستاز مخاطی در بیماران IBD باشد. از این رو یافتن راه‌کارهای درمانی با هدف بازیابی هموستاز مخاطی و افزایش سلول‌های Tتنظیمی می‌تواند منجر به افزایش اثربخشی درمان در بیماران IBDگردد [۹]. (شکل ۱).




شکل ۱. جمعیت کلیدی سلولی و واسطه ها در پاتوژنز بیماری التهابی روده. هموستاز روده‌ای شامل اقدامات هماهنگ اپی‌تلیال و سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی است. موتاسیون‌های ژنتیکی، میکروبیوتای روده و فاکتورهای ایمنی بر این تعادل اثر می‌گذارند. تخریب اپی‌تلیال روده منجر به حمله عوامل میکروبی به روده شده که توسط سیستم ایمنی ذاتی شناسایی شده و متعاقب آن پاسخ‌های التهابی ایجاد می‌شود. با آزاد شدن مدیاتورهای التهابی سایر جمعیت‌های سلولی از جمله سلول‌های ایمنی اکتسابی فراخوانی می‌شوند و پاسخ‌های التهابی تشدید می‌یابد.

استراتژی‌های موجود برای درمان IBD، التهاب را مورد هدف قرار می‌دهند که شامل سرکوب ایمنی با کورتیکواستروئید، آزاتیوپورین، مرکاپتوپورین، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه TNF-α و مهارکننده اینتگرین می‌باشند [۱۰]. ۹۰-۷۰ درصد بیماران پاسخ ضعیفی به درمان‌های دارویی نشان می‌دهند و یا نسبت به درمان‌های دارویی مقاوم هستند، بنابراین نیاز به ابزارهای درمانی جدید برای بیماری‌های التهابی دستگاه گوارش وجود دارد [۱۲،۱۱].

سلول‌درمانی از روش‌های درمانی دیگر در بیماری التهابی روده است. چندین مطالعه در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند سلول‌های تولروژنیک مانند سلول‌های دندریتیک تنظیمی می‌توانند باعث بهبود بیماری‌های التهابی شوند [۱۳]. هم‌چنین در چند مطالعه از سلول‌های هماتوپوئیتیک به علت اثرات سرکوبگر ایمنی در درمان بیماری التهابی روده استفاده شده است [۱۴].

از دیگر سلول‌هایی که در درمان بیماری التهابی روده مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان به سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) اشاره نمود [۱۴]. سلول‌های بنیادی، سلول‌هایی هستند که توانایی تمایز به طیف متنوعی از سلول‌ها را دارند و اخیراً به عنوان یک گزینه درمانی در اختلالات التهابی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۰]. این سلول‌ها را می‌توان از مغز استخوان، بافت چربی، جفت و هم‌چنین از بافت‌های مختلف جنینی جدا کرد [۱۵]. تنظیم ایمنی توسط MSCها از طریق تماس سلول-سلول و آزادسازی واسطه‌های محلول از جمله IL-10، PGE2، NO و IDO صورت می‌گیرد [۱۶] MSCها اثرات درمانی خود را بیش‌تر از طریق پاراکراین اعمال می‌کنند. با توجه به این‌که اگزوزوم‌ها در ارتباطات سلولی درگیر هستند، فرض بر این است که این مولکول‌ها در اثرات پاراکراین MSCها دخیلند.

### بیولوژی وزیکول‌های خارج سلولی و اگزوزوم‌ها

وزیکول‌های خارج سلولی شامل انواع مختلفی از وزیکول‌ها می‌باشند که آن‌ها را بر اساس معیارهای مختلف از جمله ترکیبات بیولوژیکی، مورفولوژی، نحوه سنتز و اندازه آن‌ها دسته‌بندی می‌نمایند [۱۷]. این وزیکول‌ها شامل اگزوزوم‌ها، میکرووزیکول‌ها و ذرات آپوپتوتیک هستند. اگزوزوم‌ها، وزیکول‌هایی با سایز ۴۰ تا ۱۳۰ نانومتر هستند. میکرووزیکول‌ها ذراتی بزرگ‌تر از اگزوزوم‌ها با سایز ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند و در نهایت ذرات آپوپتوتیک که اندازه بیش از ۵۰۰۰ نانومتر دارند [۱۸].

اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های غشایی با منشا درون سلولی هستند که از طریق جوانه زدن به داخل اندوزوم‌های ثانویه ایجاد می‌شوند و اجسام مولتی وزیکول را تولید می‌کنند که با غشا پلاسمایی ترکیب شده و به محیط آزاد می‌شوند [۲۰،۱۹]. این مولکول‌ها از سطح اکثر سلول‌ها در محیط ترشح می‌شوند و در مایعات بدن مانند خون، ادرار و شیر یافت می‌شوند [۲۲،۲۱]. اگزوزوم‌ها ارتباط سلول-سلول را از طریق انتقال محموله خود به سلول هدف برقرار می‌کنند [۲۳]. این وزیکول‌ها محتویات خود را به طور موثری از محیط خارج سلولی محافظت می‌نمایند تا محموله به‌صورت کامل انتقال یابد. اگزوزوم‌ها می‌توانند از مسیرهای مختلف روی سلول هدف اثر بگذارند. این وزیکول‌ها قادرند رسپتورهای سلول هدف را از طریق لیگاندهای سطح خود تحریک نمایند. هم‌چنین با غشا سلول هدف در هم می‌آمیزند تا محتویات خود را به سیتوپلاسم سلول انتقال دهند و بنابراین روی متابولیسم و عملکرد سلول اثر می‌گذارند [۲۳]. اگزوزوم‌ها تحت شرایط فیزیولوژیک از سلول‌های مختلف از جمله پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و لکوسیت‌ها ترشح می‌شوند. اگزوزوم‌ها باعث تحریک سلول‌های اندوتلیال، لکوسیت‌ها و منوسیت‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها می‌شوند. از معمول‌ترین روش‌های جداسازی اگزوزوم‌ها، سانتریفیوژ افتراقی است که اجساد سلولی را به

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]
[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

صورت انتخابی جداسازی می‌نماید. در این روش، قبل از انجام اولتراسانتریفیوژ، وزیکول‌های بزرگ‌تر از طریق سانتریفیوژهای متوالی با سرعت‌های رو به افزایش جداسازی می‌شوند [۲۴،۱۲]. در این روش محصول اگزوزومی نسبتاً کمی حاصل می‌شود. اخیراً روش‌های سریع و آسانی جهت جداسازی اگزوزوم به‌صورت تجاری و بدون نیاز به اولتراسانتریفیوژ در دسترس است. در این کیت‌ها از بیدهای کوت شده با آنتی‌بادی استفاده می‌شود که منجر به رسوب مقدار بیش‌تری از اگزوزوم‌ها در مقایسه با روش اولتراسانتریفیوژ می‌شود. جهت مشاهده مستقیم اندازه و مورفولوژی اگزوزوم‌ها، روش میکروسکوپ الکترونی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۵].

به نظر می‌رسد اگزوزوم‌ها ترکیبات پروتئینی و لیپیدی منحصر به فردی دارند که ویژگی‌هایی را برای شناسایی آن‌ها فراهم می‌کند [۲۶]. محتویات اگزوزوم‌ها بستگی به سلولی دارد که از آن آزاد می‌شوند، در نتیجه عملکردهای بیولوژیکی مختلف از جمله رشد سلول، تمایز، عرضه آنتی‌ژن، پاسخ ایمنی، آنژیوژنز، التهاب، متاستاز تومور، انتشار پاتوژن یا آنکوژن، فعالیت‌های متابولیکی و هورمونی را تنظیم می‌کنند [۲۷،۲۳]. اگزوزوم‌های مشتق از MSC نه تنها مارکرهای معمول سطحی مانندCD9 ، CD81 و CD63، بلکه بعضی مولکول‌های چسبندگی سطح MSCها شامل CD29، CD44 و CD73 را نیز بیان می‌کنند [۲۸]. اگزوزوم‌های مشتق از MSCها در درمان بیماری‌های قلبی–عروقی، آسیب کلیه، بیماری‌های با منشا اختلالات ایمنی، بیماری‌های نورولوژیک بیماری‌های التهابی کاربرد دارند [۲۹]. بعلاوه، از محتویات اگزوزوم‌ها می‌توان برای شناسایی بیومارکرهای بیماری‌ها استفاده نمود [۲۳].

**تاثیر وزیکول‌های خارج سلولی روی سیستم ایمنی**

وزیکول‌های خارج سلولی حاوی مقادیر زیادی از اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و لیپیدها هستند و نشان داده شده است که در تنظیم برخی از عملکردهای بیولوژیکی از جمله پاسخ‌های ایمنی نقش دارند. اگزوزوم‌ها محتویات بیولوژیکی خود را به سایر سلول‌ها انتقال داده و تغییرات مناسبی را در سلول هدف اعمال می‌کنند [۳۰]. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که سیستم ارسالی اگزوزوم به‌صورت اختصاصی عمل می‌کند، به این صورت که اگزوزوم‌ها سلول‌های انتخاب شده‌ای را مورد هدف قرار می‌دهند و تغییرات را در آن‌ها اعمال می‌کنند، برای مثال اگزوزوم‌های مترشحه از پلاکت‌ها، فاکتور بافتی CD142 را به صورت انتخابی به منوسیت‌ها و نه به نوتروفیل‌ها انتقال می‌دهند [۳۱،۲۳]. اگزوزوم‌های مترشحه از سلول‌های توموری به طور اختصاصی عملکرد سلول‌های T تنظیمی را سرکوب می‌کنند [۳۲،۲۱].

اگزوزوم‌ها در ارتباطات بین سلول‌های سیستم ایمنی نقش دارند و به عنوان تنظیم‌کننده ایمنی، از اثرات سرکوب‌کنندگی ایمنی و فعال‌کنندگی ایمنی برخوردارند. سلول‌های دندریتیک بالغ، اگزوزوم‌هایی با مولکول‌های غشایی MHC را ترشح می‌کنند که به‌طور مستقیم به رسپتورهای سلول‌های T متصل شده و باعث فعال شدن سلول‌های T و تحریک پاسخ‌های ایمنی اکتسابی می‌شوند. در موارد عفونی، سلول‌های دندریتیک، آنتی‌ژن‌ها را برداشته و با تشکیل کمپلکس MHC منجر به فعال شدن سلول‌های T کمکی می‌شوند. سپس سلول‌های T کمکی، سلول‌های B را فعال می‌کنند که منجر به افزایش تولید و ترشح اگزوزوم‌هایی که حاوی کمپلکس MHC هستند، می‌شوند. اگزوزوم‌های آزاد شده از سلول‌های B، سلول‌های +TCD4 را فعال می‌کنند که نشان‌دهنده نقش تنظیمی اگزوزوم‌ها در پاسخ‌های ایمنی است. علاوه بر این، اگزوزوم‌های آزاد شده از سلول‌های دندریتیک منجر به انتقال آنتی‌ژن بین سایر سلول‌های دندریتیک می‌شوند [۳۳،۲۹].

اگزوزوم‌ها نقش مهمی در فعال شدن سلول‌های B و T دارند، هم‌چنین در تکثیر و فعالیت‌های میتوزی این سلول‌ها موثر هستند. نشان داده شده است که سلول‌های T، سیگنال‌های کمک تحریکی را از اگزوزوم‌های مترشحه از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCها) دریافت می‌کنند. هم‌چنین مشخص شده است اگزوزوم‌هایی که MHC-I و مولکول‌های کمک تحریکی B7 و ICAM-Iرا بیان می‌کنند، قادرند سلول‌های +TCD8 را در غیاب APC فعال کنند [۳۴]. این داده‌ها بیانگر اهمیت اگزوزوم‌ها در تحریک و تقویت پاسخ‌های ایمنی اکتسابی حتی در غیاب APCها است. علاوه بر عملکرد تحریکی، اگزوزوم‌ها ممکن است در سرکوب پاسخ‌های ایمنی اکتسابی از طریق مهار سلول‌های B و T نقش داشته باشند. برای مثال اگزوزوم‌هایی که توسط سلول‌های سرطانی ترشح می‌شوند، پاسخ‌های ایمنی را از طریق مهار تمایز پیش‌سازهای میلوئیدی سرکوب می‌کنند [۳۵،۲۱].

**وزیکول‌های خارج سولی در درمان بیماری‌های التهابی و اتوایمیون**

داده‌های زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند وزیکول‌های خارج سلولی پتانسیل تنظیم‌کنندگی ایمنی را در بیماری‌های التهابی دارند [۳۶]. برای مثال در مدل موشی بیماری آرتریت روماتوئید، تزریق وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های دندریتیک تیمار شده با IL-10 تظاهرات بالینی بیماری را کاهش می‌دهد [۳۸،۳۷]. در مدل مولتیپل اسکلروزیس، میکرووزیکول‌های حاصل از سلول‌های بنیادی باعث مهار تکثیر لنفوسیت‌های اتوراکتیو می‌شوند و هم‌چنین

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

ترشح سایتوکین‌های ضدالتهابی IL-10 و TGF-β را تحریک می‌کنند [۳۹]. مطالعات در بیماری لوپوس نیز نشان می‌دهد وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند به عنوان یک عامل درمانی مورد استفاده قرار گیرند [۴۰-۴۳].

اثر ایمونومدولاتوری اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مدل موشی بیماری دیابت تیپ ۱ هم مورد بررسی قرار گرفته است. پس از دریافت اگزوزوم، افزایش قابل توجهی در مقدار IL-10، IL-4 و TGF-β و کاهش در IL-17 و IFN-γ مشاهده شده است. از طرف دیگر افزایش معنادار در تعداد سلول‌های T تنظیمی دیده شده است. در نتیجه، اگزوزم‌های حاصل اثرات بهبوددهنده روی بیماری اتوایمیون دیابت تیپ ۱ از طریق افزایش جمعیت سلول‌های T تنظیمی و محصولات آن‌ها داشته‌اند [۴۴].

مطالعات دیگر نشان می‌دهد که وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های بنیادی باعث بهبود در وضعیت GVHD می‌شود [۴۶،۴۵].

مطالعات مشابه در سایر بیماری‌ها مانند سرطان و بیماری‌های قلبی-عروقی نیز دیده می‌شود [۴۷-۴۹]. بیماری‌های قلبی-عروقی هدف اصلی برای درمان‌های تجربی بر پایه سلول‌های بنیادی است و سلول‌های بنیادی در این درمان‌ها به طور گسترده استفاده می‌شوند. انتقال سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های قلبی بر این فرضیه استوار است که سلول‌های بنیادی قادرند تمایز پیدا کنند و جایگزین بافت آسیب‌دیده شوند. نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی فاکتورهایی را ترشح می‌کنند که منجر به کاهش آسیب بافتی یا افزایش ترمیم بافت می‌شوند [۵۰-۵۲].

وزیکول‌های خارج سلولی در درمان بیماری التهابی روده

سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌هایی هستند که نقش درمانی موثر در بیماری‌های التهابی، از طریق تعدیل کردن پاسخ‌های التهابی دارند. قابلیت تنظیم ایمنی توسط MSC از طریق تماس سلول-سلول و آزادسازی واسطه‌های محلول است. واسطه‌های مهم شامل: HGF، PGE2، IL-10، NO، IDO و TGF-β هستند [۵۳]. نتایج مطالعات نشان می‌دهند که MSC ها توانایی سرکوب فعالیت لنفوسیت‌های T بکر و خاطره، لنفوسیت‌های B و نیز سلول‌های NK را دارند [۵۵،۵۴]. MSC ها همچنین در ناحیه آسیب لانه‌گزینی کرده و منجر به ترمیم ناحیه آسیب‌دیده می‌شوند [۵۶]. تزریق سلول‌های بنیادی در موش‌های مبتلا به بیماری التهابی مزمن روده باعث بهبودی در وضعیت خونریزی، قوام مدفوع، وزنگیری و تصویر هیستوپاتولوژیکی روده می‌شود. همچنین بیان مارکرهای التهابی شامل IFN-γ، TNF-α، IL-23 و ICAM-1 در روده موش‌های درمان‌شده با MSC کاهش می‌یابد. همچنین دیده شده است که MSCs می‌توانند پاسخ‌های التهابی نامناسب را از طریق مهار Th1 التهابی، DC و NK ها و تقویت پاسخ‌های ضدالتهابی Th2 و سلول‌های سرکوبگر Treg تعدیل نمایند. از طرف دیگر، MSC ها ممکن است شیفت پاسخ از Th1 به Th2 که در واقع تبدیل پاسخ‌های التهابی به ضدالتهابی است را منجر شوند. با توجه به این‌که در پاتوژنز بیماری التهابی روده سایتوکین‌های سلول‌های Th1 نقش مهم‌تری نسبت به سایتوکین‌های سلول‌های Th2 دارند در نتیجه این شیفت پاسخ می‌تواند در بهبود شرایط پاتولوژیکی روده موثر باشد [۸]. Gonzalez نشان داد که بیان IFN-γ متعاقب تزریق MSC به موش‌های مبتلا به بیماری التهابی روده کاهش می‌یابد. IFN-γ نقشی دوگانه در اثرات سرکوبگر ایمنی سلول‌های بنیادی دارد، از طرفی باعث سرکوب سلول‌های Th1 و تحریک سلول‌های Treg می‌شود، از طرف دیگر سلول‌های بنیادی مزانشیمی تنها در حضور IFN-γ باعث مهار تکثیر سلول‌های B می‌شوند و این توانایی IFN-γ در تحریک فعالیت سرکوبگری MSC ها وابسته به تماس سلول به سلول از طریق اتصال PD-1 به PDL-1 است [۵۷]. میزان IL-23 در بافت کولن موش‌های درمان شده با hUC-MSC کاهش پیدا می‌کند. IL-23 عملکرد ضدالتهابی خود را عمدتاً از طریق تحریک Th-17 اعمال می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رده سلولی Th17 از طریق TGF-β در حضور سایتوکین‌های التهابی حاصل می‌شود، و به‌نظر می‌رسد IL-23 جمعیت سلولی Th17 را گسترش داده یا حفظ می‌کند [۵۸]. بررسی‌های سلولی دیگر نشان می‌دهند که MSCها در روده آسیب‌دیده لانه‌گزینی کرده و منجر به تکثیر سطوح اپی‌تلیال روده شده و شدت بالینی و هیستولوژیکی کولیت بهبود می‌یابد و بقا افزایش می‌یابد. تزریق MSCهمچنین منجر به القای سلول‌های Treg CD4+CD25+FoxP3+ با خاصیت مهاری و تبدیل پاسخ از Th1-Th17 به سمت پاسخ‌های Th2 می‌شود. سایتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی IL-6، IFN-γ، IL-17 و TNF-α را کاهش و سطح IL-10 را افزایش می‌دهد [۶۰،۵۹،۵۷].

مطالعات اولیه بر توانایی تمایز سلول‌های مزانشیمی در درمان بیماری‌ها تاکید کردند اما بررسی‌های آزمایشگاهی به چالش‌های موجود در کاربرد بالینی این سلول‌ها نیز اشاره می‌کنند، این چالش‌ها عبارتند از: احتمال رد آلوژنیک سلول‌ها، بی‌ثباتی ژنتیکی ناشی از پیری سلول یا از دست دادن عملکرد سلولی و بقای محدود آن‌ها در داخل بدن، به گونه‌ای که محققین اثبات نموده‌اند که جمعیت کمی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی که به صورت سیستمیک یا موضعی به کار رفته‌اند، به سمت بافت‌های مورد نظر مهاجرت می‌کنند [۶۱]. همچنین مشکل



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]
[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

اصلی در کاربرد بالینی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، امکان بدخیم شدن این سلول‌هاست، چرا که تولید مقادیر زیاد از آن‌ها جهت کاربرد بالینی، نیازمند تولید بسیار زیاد در آزمایشگاه می‌باشد که این امر خود می‌تواند مسبب بروز تغییرات خود به خودی سلول‌های مزانشیمی شود. بنابراین با توجه به این‌که سلول‌های Tنقش بسیار مهمی در پاتوژنز این بیماری دارند و سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز این قابلیت را دارند که با ترشح فاکتورهای محلول، آثار ایمونومدولاتوری خود بر این سلول‌ها را اعمال کنند، این احتمال وجود دارد که در روند مهار ایمنی/التهاب، فعالیت پاراکراین سلول‌های مزانشیمی، نقش برجسته‌تری را نسبت به حضور مستقیم سلول‌ها ایفا نماید؛ چرا که ارتباط سلول–سلول، نیاز اصلی این سلول‌ها در القاء آثار مهاریشان بر لنفوسیت‌ها نمی‌باشد [۶۳،۶۲].

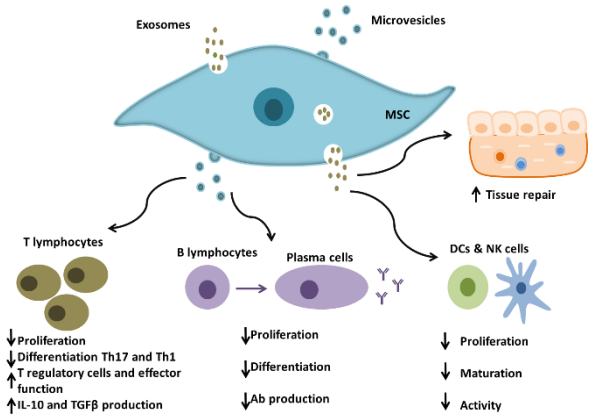
تزریق مایع رویی حاصل از کشت سلول‌های بنیادی در موش‌های مبتلا به کولیت حاد منجر به بهبود شرایط التهابی روده شده و بررسی‌های هیستوپاتولوژیکی نشان می‌دهد که شدت آسیب سلول‌های اپی‌تلیال، تخریب سلول‌های گابلت، تخریب کریپ و نفوذ سلول‌های التهابی کاهش می‌یابد. مهم‌ترین مکانیسم MSCها در ترمیم بافت آسیب‌دیده تولید انواع متفاوتی از فاکتورهای محلول است. در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است که مهاجرت و لانه‌گزینی سلول‌های بنیادی نمی‌تواند نقش محافظتی این سلول‌ها را توجیه کند. علاوه بر این، توانایی ترمیم و توانایی مهار پاسخ‌های ایمنی سلول‌های بنیادی بستگی به ترشح مدیاتورهای موثر دارد [۶۴]. تزریق مایع رویی سلول‌های بنیادی منجر به افزایش درصد سلول‌های T تنظیمی و افزایش ترشح سایتوکین‌های IL-10 و TGF-β شده، در حالی‌که سطح IL-17کاهش می‌یابد [۶۳]. مایع رویی حاصل از کشت سلول‌های بنیادی توانایی تغییر فنوتیپ ماکروفاژهای کلاسیک را دارد، این ماکروفاژهای جایگزین میزان IL-6 و TNF-α کم‌تری تولید کرده، در حالی‌که IL-10 بیش‌تری تولید می‌نمایند؛ در واقع تمایز ماکروفاژها پس از تاثیر مایع رویی حاصل از کشت سلول، به سمت ماکروفاژهای M2 است. ماکروفاژها با تولید IL-10 منجر به مهار پاسخ‌های التهابی ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و مهار تکثیر سلول‌های T که التهاب مزمن را ایجاد می‌کنند، می‌شوند. این سایتوکاین نقش ضدالتهابی کلیدی را ایفا می‌کند [۶۲]. در فرم مزمن مدل موشی بیماری کولیت نیز نشان داده شده است که تزریق مایع رویی حاصل از سلول‌های بنیادی بافت چربی منجر به بهبود علائم بالینی و شاخص فعالیت بیماری گردیده و میزان بقا در موش‌ها افزایش پیدا می‌کند. بررسی‌های هیستوپاتولوژیکی نیز بهبود در بافت آسیب‌دیده روده را نشان می‌دهد. درصد سلول‌های T تنظیمی و میزان سایتوکین‌های IL-10، TGF-β افزایش یافته، در حالی‌که میزان سایتوکین IL-17 کاهش می‌یابد [۶۵]. مایع رویی حاصل از کشت سلول در شرایط هایپوکسیک با تاثیر بر مهاجرت سلول‌ها، در بهبود و ترمیم زخم به ایفای نقش می‌پردازد. در گره لنفاوی مزانتریک و لامینا پروپریای موش‌های مبتلا به کولیت تعداد سلول‌های Th1 و Th17افزایش می‌یابد که مشاهده شد پس از تزریق مایع رویی حاصل از کشت سلول، تولید IL17a، IFN-γ و IL-2 در لامینا پروپریا و تولید IL-2 وIL-17a در گره لنفاوی مزانتریک که در پاتوژنز بیماری نقش دارند، کاهش می‌یابد [۶۶]. در واقع مایع رویی حاصل از کشت سلول‌های بنیادی حاوی فاکتورهای متعددی است که می‌تواند تظاهرات پاتوفیزیولوژیک بیماری مانند التهاب، تکثیر، رگ‌زایی و remodeling بافتی را مختل کند [۶۷،۶۳]. (جدول ۱).

به نظر می‌رسد که مکانیسم عمده در ترمیم بافت مرتبط با فعالیت پاراکراین سلول‌های بنیادی باشد. وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از MSCهای مشتق از مغز استخوان (BMSC-EV) که شامل میکرووزیکول و اگزوزوم‌ها هستند، محتوی پروتئین‌ها، mRNA و micro-RNA های مختلف می‌باشند که عملکردهای بیولوژیکی مختلف را واسطه‌گری می‌کنند، ممکن است مکانیسم پاراکراین اصلی برای ارتباط سلول بنیادی با سلول آسیب‌دیده باشد. بیش‌تر عملکرد فیزیولوژیکی پاراکراین سلول‌های بنیادی مرتبط با وزیکول‌های خارج سلولی است که از آن‌ها ترشح می‌شود. گزارش شده است که وزیکول‌های خارج سلولی ویژگی‌های محافظتی و بهبوددهنده دارند. بنابراین، این وزیکول‌ها می‌توانند یک رویکرد درمانی موثر باشند و بدین‌ترتیب می‌توان به موانعی که در استفاده از استم‌سل‌ها وجود دارد، غلبه کرد [۶۸] (شکل ۲).

یوبی کوئیتینه شدن پایداری و فعالیت پروتئین را تنظیم می‌کند، در نتیجه عملکرد سلولی را کنترل می‌نماید. یوبی‌کوئیتین نقش مرکزی در پاسخ‌های التهابی درگیر در بیماری التهابی روده بازی می‌کند [۷۰،۶۹]. سرکوب یوبی‌کوئیتین در موش‌های مبتلا به کولیت می‌تواند التهاب را در روده مهار نماید. مطالعات نشان داده‌اند که E3 یوبی‌کوئیتین لیگاز باعث افزایش التهاب در روده از طریق فعال کردن مسیر NF-κB با افزایش یوبی‌کوئیتینه کردن و تجزیه IκBα، می‌شود [۷۱]. پروتئین یوبی‌کوئیتین در بافت التهابی در موش‌های مبتلا به کولیت افزایش می‌یابد. و یوبی‌کوئیتین با مسیر سیگنالینگ mTOR همراه است. بنابراین، اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی بیان پروتئین یوبی‌کوئیتین را کاهش داده و متعاقب آن NF-κB و فعالیت mTOR را کاهش می‌دهد که یک مدیاتور مهم در تنظیم بیان فاکتور التهابی است. اگزوزوم‌های مترشحه از سلول‌های بنیادی

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]
[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

مزانشیمی بندناف انسان (hucMSC-ex) به طور قابل توجهی علائم IBD را در موش بهبود می‌بخشند. مشاهده شده است که در گروه IBD ، سطوح بیان TNF-α، IL-1β، IL-6، NAe1، E2M و Uba3 به طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد، در حالی‌که IL-10 و IP-10 کاهش می‌یابد. سطح بیان این ژن‌ها در گروه درمان شده با اگزوزوم‌های مذکور در مقایسه با گروه IBD معکوس است. موش‌های درمان شده می‌توانند یک‌پارچگی ساختار بافت را نیز بازیابی کنند. نتایج حاصل نشان می‌دهد که hucMSC-exo اثرات عمیقی بر کاهش IBD ناشی از DSS دارند و می‌توانند با تنظیم سطوح یوبی‌کوئیتینه کردن، عملکرد خود را اعمال کنند [۷۲]. وزیکول‌های خارج سلولی آزاد شده از سلول‌های بنیادی سهم عمده‌ای در ترمیم کولون، کاهش حضور خون در مدفوع، توقف در کاهش وزن و کاهش طول کولون و آسیب‌های میکروسکوپی در کولیت حاد تجربی از طریق تخفیف در التهاب کولون، سرکوب اختلالات اکسیداتیو و مهار آپوپتوز دارند. در کولیت، مسیر سیگنال NF-κB و مدیاتورهای التهابی شامل واسطه‌های فعال اکسیژن و سیتوکین‌ها مانند IL-1β، نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS) و سیکلواکسیناز۲ (COX2)که توسط ماکروفاژها یا سلول‌های اپی‌تلیال تولید می‌شوند، در پاتوفیزیولوژی کولیت نقش دارند.TNF-α طیف وسیعی از اتفاقات مانند تمایز، التهاب و مرگ سلولی را واسطه‌گری می‌کند. در روند تقویت و طولانی شدن التهاب، تولید بیش از حد TNF-α، که در کولن ملتهب شایع است، نقش غیرقابل جایگزینی را ایفا کرده است. ترشح موضعیIL-1β ، منجر به فراخوانی نوتروفیل در موضع و تمایز Th-17 درگیر در پاتوژنز IBD می‌شود. بیان بیش از حد COX-2 منجر به تولید ROSو مقادیر زیاد PGE2 و TXB2 می‌شود، که مدیاتورهای مهم التهابی هستند که منجر به پرخونی، ادم و حتی اختلال در عملکرد شده که در نهایت باعث آسیب بافتی می‌شود. به‌طور مشابه، فعال شدن iNOS پاسخ‌های التهابی فراوانی را باعث می‌شود که بر یک‌پارچگی مخاط روده اثر گذاشته و به توسعه آسیب روده کمک می‌کند. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی به‌طور موثری بیان بیش از حد این آنزیم‌های التهابی را کاهش می‌دهد. IL-10 یکی از سایتوکین‌های ضدالتهابی مهم است، که می‌تواند عملکرد لنفوسیت‌های T و سلول‌های تک‌هسته‌ای و تعداد زیادی از سایتوکین‌های التهابی را سرکوب کند [۷۳]. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی منجر به افزایش IL-10 می‌شوند. کاهش قابل توجه سایتوکین‌های التهابی و افزایش در سایتوکین ضدالتهابی بعد از درمان با اگزوزوم نشان‌دهنده اثر ضدالتهابی این نانوذره از طریق مهار مسیر سیگنالینگ NFκB است.




شکل ۲. تاثیر وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از سلول‌های بنیادی روی سلول‌های ایمنی. وزیکول‌های خارج سلولی با اثر بر روی سلول‌های T باعث افزایش در تولید سلول‌های T تنظیمی و اینترلوکین ۱۰ شده و با اثر بر روی سلولهای B باعث کاهش در تکثیر ، تمایز و تولید آنتی بادی می شود. همچنین با اثر بر روی سلول‌های DC و NK باعث کاهش در تکثیر، بلوغ و فعالیت این سلول‌ها می شود.

در شرایط فیزیولوژیکی نرمال، تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به حفظ عملکرد نرمال موکوس روده می‌شود. استرس اکسیداتیو که در پاتوژنز بیماری التهابی روده نقش دارد، در فراخوانی و فعال شدن نفوذ نوتروفیل‌ها به موکوس ملتهب در طول التهاب حاد موثر است [۷۴]. آنزیم میلوپراکسیداز (MPO) در ارزیابی پروسه‌های التهابی روده به عنوان یک مارکر بیوشیمیایی نفوذ نوتروفیل استفاده می‌شود. این آنزیم هیپوکلرید و واسطه‌های فعال دیگری تولید می‌کند که منجر به آسیب اکسیداتیو لیپیدها و پروتئین‌ها می‌شود. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی منجر به کاهش فعالیت MPO در کولن ملتهب شده، که نشان‌دهنده اثر مهاری بر نفوذ گرانولوسیت است. استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی پس از آن، یک‌پارچگی موکوس روده را از بین می‌برد، و مدیاتورهای التهابی را فعال می‌کند که منجر به افزایش در محتوی MDA کولونی می‌شود [۷۵]. مطالعات نشان می‌دهند که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی فعالیت MDA را در مدل کولیت کاهش داده، که نشان می‌دهد این اگزوزوم‌ها می‌توانند به عنوان دفاع اولیه در کاهش استرس اکسیداتیو نقش داشته باشند. حضور طولانی‌مدت TNF-α، استرس اکسیداتیو و التهاب منجر به اثر آپوپتوتیک در سلول‌های اپی‌تلیال روده می‌شود. فعالیت کاسپاز یک مارکر مفید برای شناسایی آپوپتوز است. استفاده از TNBS جهت القا کولیت منجر به افزایش در فعالیت کاسپاز ۳ می‌شود. به طور مشابه، برش در کاسپاز ۸ و ۹ نیز به طور معناداری



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]
[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

توسط TNBS افزایش می‌یابد، که نشان می‌دهد مسیر وابسته به کاسپاز آپوپتوز ممکن است در روند پاتولوژیکی کولیت دخیل باشد. دیده شده است که پس از تزریق درون رگی اگزوزوم مشتق از مغز استخوان کاهش بیان کاسپاز ۳،۸ و ۹ رخ می‌دهد. در نتیجه اگزوزوم حاصل از سلول بنیادی می‌تواند مرگ سلولی بعد از استفاده از TNBS در کولون را کاهش دهد [۷۶].

IL-7 یک سایتوکاین پلئوتروپیک است که به عنوان فاکتور رشد، بقا و میتوژن برای رشد و هموستاز لنفوسیت‌های T عمل می‌کند. ثابت شده است که IL-7 یک سایتوکین مهم در فعال کردن التهاب موکوسی در بیماری IBD است. کاهش بیان IL-7 در موش‌های مبتلا به کولیت می‌تواند التهاب را در دستگاه گوارش مهار کند [۷۷]. Nemoto et al اظهار دارند که IL-7 یک فاکتور لازم برای پایداری کولیت مزمن است، که توسط سلول‌های گابلت روده تولید می‌شود [۷۸]. مطالعات نشان داده‌اند که سطح سرمی IL-7 در بیماران مبتلا به IBD افزایش می‌یابد [۸۰،۷۹]. Fei Mao در مطالعه خود نشان داد که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بند ناف، بیان IL-7 در بافت موکوسی کولون و طحال موش‌های مبتلا به IBD را مهار می‌کند. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی بند ناف بیانIL-7 در ماکروفاژهای صفاقی را مهار می‌کند که به‌نظر می‌رسد درمان با اگزوزوم ممکن است اثر سرکوبگر مستقیم روی بیانIL-7 در ماکروفاژها داشته باشد [۸۱]. ماکروفاژها سلول‌های حیاتی درگیر در بیماری التهابی روده هستند و به عنوان یکی از منابع اصلی تولید IL-7 در نظر گرفته می‌شوند. پس از درمان موش‌ها با اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی، میزان بیانiNOS و نفوذ سلول‌های ماکروفاژ +CD206 کاهش می‌یابد [۸۱]. در این مطالعه مشاهده شد که پس از تزریق اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به موش‌های مبتلا به بیماری التهابی روده منجر به کاهش سایز طحال در مقایسه با گروه بدون درمان گردیده است. هم‌چنین طول روده افزایش یافته و کاهش وزن بهبود یافته است. اگزوزوم‌ها بسته به سلولی که ترشح می‌شوند، عملکرد و ویژگی‌های متفاوتی دارند. در این مطالعه مشاهده شده است که اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی همانند این سلول‌ها خاصیت ترمیم در سلول‌های اپی‌تلیال روده دارند و نفوذ سلول‌های التهابی را کاهش می‌دهند [۸۱]. هم‌چنین در این مطالعه مشاهده شده است که اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های بنیادی باعث تعدیل در پاسخ‌های التهابی می‌شوند. این عمل از طریق کاهش تولید چندین سایتوکاین التهابی از جمله TNF-α، IL-1β و IL-6 در بافت کلون حاصل می‌شود. از طرف دیگر تولید سایتوکین ضد التهابی IL-10 افزایش می‌یابد [۸۱].

Cao Li در مطالعه‌ای نشان داد که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مغز استخوان در مدل موشی کولیت منجر به کاهش بیان در مارکر CD86 ماکروفاژ M1 و افزایش در مارکر CD163 ماکروفاژ M2 در بافت کولون می‌شود. وزیکول‌های خارج سلولی باعث کاهش در بیان سایتوکین‌های التهابی VEGF-A, IFNγ, TNF-α, and IL-12 و کموکاین‌های CCL-17 and CCL-24 شده، در حالی‌که فاکتورهای ضدالتهابی IL-10 and TGF-β افزایش می‌یابد. این مشاهدات ممکن است نشانه‌ای از شیفت ماکروفاژها از حالت شبه M1 به شبه M2 باشد. وزیکول‌های خارج سلولی به‌طور معناداری فسفریله شدن JAK1و STAT1 را کاهش می‌دهد و فعالیتSTAT6 را افزایش می‌دهد. STAT6 ارتباط نزدیکی با IL-4 دارد، که سایتوکینی است که فعال شدن حالت M2 ماکروفاژها را باعث می‌شود. ترمیم موکوس توسط پلاریزاسیون ماکروفاژ M2 در موش مبتلا به IBD تقویت می‌شود که توسط سیگنالینگ وابسته به IL-4 STAt-6 واسطه‌گری می‌شود [۸۲].STAT1 ، عضو دیگر خانواده STAT، توسط ترکیب JAK1با JAK2 یا TYK2 فسفریله می‌شود. دخالت آن در سیگنالینگ IFNγ ممکن است با افزایش سطح آن در بافت روده بیماران مبتلا به کولیت و تخفیف بیماری در موش‌های دارای نقصSTAT1 نشان داده شود. هم‌چنین مهار JAK1 اثرات ضدالتهابی را از طریق تخفیف در علائم بیماری در موکوس کلون در کولیت القا شده توسط DSSنشان می‌دهد. روی هم رفته، درمان با وزیکول‌های خارج سلولی بیان p-JAK1 و p-STAT1 ، که نشان‌دهنده پاسخ ضدالتهابی است و مطابق با افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی است. این مشاهدات پلاریزاسیونM1/M2 به دنبال درمان با وزیکول‌های خارج سلولی را حمایت می‌کند [۸۳].

با توجه به این‌که کرم‌های روده (Hookworm) سرکوبگران التهاب هستند و از آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی برای درمان بیماری التهابی روده استفاده می‌شود و با توجه به این‌که این کرم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی را ترشح می‌کنند، مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ انجام پذیرفت و نشان داد که وزیکول‌های خارج سلولی حاصل از کرم N. brasiliensis توسط روده موش‌ها برداشته می‌شوند. این وزیکول‌ها روده موش‌های مبتلا به کولیت که تنها یک تزریق درون صفاقی داشتند را از التهاب محافظت می‌کنند. سایتوکین‌های کلیدی IL-6، IL-1β، IFN-γ و IL-17a که در پاتوژنز بیماری کولیت نقش دارند، در بافت کلون موش‌های درمان شده با وزیکول‌های خارج سلولی به طور معناداری کاهش می‌یابد، در حالی‌که میزان سایتوکین ضدالتهابی IL-10 افزایش نشان می‌دهد [۸۴].

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

بازگردانی اپی‌تلیال یک روند ضروری است که برای عملکرد محافظتی در سطح مخاطی به‌دنبال آسیب مورد نیاز است. آسیب‌های طولانی‌مدت در عملکرد محافظتی اپی‌تلیال منجر به التهاب و آسیب‌های بیش‌تر می‌شود. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ مشاهده شد که سلول‌های اپی‌تلیال روده، وزیکول‌های خارج سلولی حاوی انکسین ۱ را ترشح می‌کنند که پروسه ترمیم زخم را فعال می‌کند. دیده شد بیمارانی که التهاب روده‌ای فعالی دارند، میزان وزیکول‌های خارج سلولی حاوی انکسین۱ بیش‌تری در مقایسه با افراد سالم در سرم دارند که نشان می‌دهد وزیکول‌های خارج سلولی حاوی انکسین۱ به طور سیستمیک در پاسخ به پروسه التهاب انتشار می‌یابد و می‌تواند به عنوان بیومارکر التهاب مخاطی روده‌ای مورد استفاده قرار گیرد. دریافت موضعی این وزیکول‌ها منجر به تسریع در بهبود زخم‌های روده‌ای موش‌ها پس از آسیب می‌شود [۸۵]. (جدول ۲).

جدول ۱. اثر مایع رویی حاصل از کشت سلول های بنیادی در درمان مدل موشی بیماری التهابی روده

| منبع مایع رویی | مدل موشی | تست‌های ایمونولوژیک | تست‌های بالینی | منبع |
|---|---|---|---|---|
| سلول‌های بنیادی بافت چربی | DSS C57Bl/6 | - افزایش درصد سلول‌های T تنظیمی<br>- افزایش ترشح سایتوکین‌های IL-10 و TGF-β<br>- کاهش ترشح IL-17 | - بهبود در کاهش وزن، خونریزی، غلظت مدفوع<br>- افزایش میزان بقا<br>- افزایش طول و وزن روده<br>- بهبود در شاخص فعالیت بیماری | (۶۳) |
| سلول‌های بنیادی بافت چربی | DSS C57Bl/6 | - افزایش درصد سلول‌های T تنظیمی<br>- افزایش ترشح سایتوکین‌های IL-10 و TGF-β<br>- کاهش ترشح IL-17 | - بهبود در کاهش وزن، خونریزی، قوام مدفوع<br>- افزایش میزان بقا<br>- افزایش طول و وزن روده<br>- بهبود در شاخص فعالیت بیماری | (۶۵) |
| سلول‌های بنیادی مزانشیمی | DSS TNBS | - افزایش سلول‌های Th1 و Th17<br>- کاهش IFN-γ، IL17a و IL-2 در لامینا پروپریا و کاهش IL-2 و IL-17a در گره لنفاوی مزانتریک<br>- کاهش میزان IL-6 و TNF-α و افزایش IL-10 توسط ماکروفاژها | - بهبود در کاهش وزن، خونریزی، غلظت مدفوع | (۶۶) |

جدول ۲. وزیکول‌های خارج سلولی و بیماری التهابی روده

| منبع وزیکول خارج سلولی | مدل موشی سوش موشی | آماده سازی وزیکولهای خارج سلولی | نحوه تزریق | تست‌های ایمونولوژیک | تست‌های بالینی | منبع |
|---|---|---|---|---|---|---|
| سلول‌های بنیادی بند ناف | DSS موش C57 | اولتراسانتریفیوژ | درون صفاقی | -کاهش IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-17<br>-افزایش IL-10,TGF-β | بهبود علائم بالینی<br>کاهش آسیب بافتی | (۸۶) |
| سلول‌های بنیادی مغزاستخوان | TNBS Balbc | اولتراسانتریفیوژ | درون صفاقی | -افزایش IL-10 و TGF-β<br>- کاهش VEGF-A,IFN-γ,IL-12,TNF-α, CCL-24, CCL-17<br>- افزایش پلاریزاسیون ماکروفاژM2 | -بهبود علائم بالینی | (۸۳) |
| سلول‌های بنیادی مغزاستخوان | TNBS رت | اولتراسانتریفیوژ | تزریق ورید دمی | -کاهش TRAF6 و IRAK1<br>-کاهش فسفریلاسیون NF-κB p65 و IκBα<br>-کاهش TNF-α ، IL-6 و IL-β | - بهبود علائم بالینی | (۸۷) |
| سلول‌های بنیادی بندناف انسان | DSS موش C57 | اولتراسانتریفیوژ | تزریق ورید دمی | -کاهش TNF-α، IL-1β، IL-6، NAe1، E2M و Uba3<br>-افزایش IL-10 و IP-10<br>-کاهش K48, K63 و FK2 | - بازیابی یکپارچگی ساختار بافت | (۷۲) |

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

| منبع وزیکول خارج سلولی | مدل موشی سوش موشی | آماده سازی وزیکولهای خارج سلولی | نحوه تزریق | تست‌های ایمونولوژیک | تست‌های بالینی | منبع |
|---|---|---|---|---|---|---|
| سلول‌های بنیادی مغزاستخوان | TNBS رت | اولتراسانتریفیوژ | تزریق ورید دمی | - کاهش سطوح پروتئینی و NFκB- mRNA p65، TNF-α، iNOS و COX-2 در کولون آسیب دیده<br>- کاهش قابل توجه IL-1β و افزایش در بیان IL-10 | -کاهش شاخص فعالیت بیماری<br>- کاهش آسیب‌های هیستوپاتولوژیک | (۷۶) |
| سلول‌های بنیادی بند ناف | DSS موش KM | اولتراسانتریفیوژ | تزریق ورید دمی | - کاهش سایتوکین التهابی از جمله IL-،TNF-α 1β و IL-6 در بافت کولون<br>- افزایش تولید سایتوکین ضد التهابی IL-10<br>- مهار بیان IL-17 در بافت کولون و طحال | - بهبود در کاهش وزن، خونریزی، غلظت مدفوع | (۸۱) |
| کرم N.brasiliensis | TNBS C57Bl/6 | اولتراسانتریفیوژ | درون صفاقی | - کاهش سایتوکین‌های کلیدی IL-6، IL-1β، IFN-γ و IL-17a<br>- افزایش میزان سایتوکین ضدالتهابی IL-10 | - بهبود در کاهش وزن، خونریزی، قوام مدفوع | (۸۴) |
| اپی‌تلیال روده | DSS موش Anxa1–/– | اولتراسانتریفیوژ | درون صفاقی | - ترمیم زخم | | (۸۵) |

## بحث و نتیجه‌گیری

وزیکول‌های خارج سلولی به عنوان نانوحامل‌هایی مطرح هستند که اطلاعات را بین سلول‌ها منتشر می‌کنند. محموله آن‌ها از RNA و DNA تا پروتئین و لیپید را شامل می‌شود، در نتیجه آن‌ها اثرات متنوعی دارند، از جمله این‌که آن‌ها می‌توانند در شروع پاسخ‌های اتوایمیون یا سرکوب پاسخ‌های ایمنی نقش داشته باشند. علاوه بر عملکرد تنظیم‌کنندگی ایمنی وزیکول‌های خارج سلولی، این وزیکول‌ها می‌توانند به عنوان بیومارکرهای قابل اعتماد برای فعالیت بیماری و حتی برای تشخیص شروع بیماری مورد استفاده قرار گیرند. اگر چه عملکردهای پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی وزیکول‌های خارج سلولی به طور دقیق شناسایی نشده است اما شواهد زیادی نشان می‌دهد که این وزیکول‌ها نقش حیاتی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی دارند. بنابراین وزیکول‌های خارج سلولی این پتانسیل را دارند که هم به عنوان یک وسیله درمانی و هم به عنوان بیومارکرهای بیماری مورد استفاده قرار گیرند.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ی ۹۴۰۹۹۱ مصوب موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران ((NIMAD و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۲۲۶۷ مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد. بدین وسیله نویسندگان از حوزه های فوق که با قبول وتصویب این طرح تحقیقاتی امکان اجرای این تحقیق را ممکن ساختند، تشکر و قدردانی می شود.

## منابع

[1] Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. Annu Rev Immunol 2010; 28: 573-621.
[2] Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004; 126: 1504-1517.
[3] Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2009; 361: 2066-2078.
[4] Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 205-217.
[5] Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 255-281.
[6] Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: S3-9.
[7] Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol 2014; 20: 91-99.
[8] Abdel Salam AG, Ata HM, Salman TM, Rashed LA, Sabry D, Schaalan MF. Potential therapeutic utility of mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease in mice. Int Immunopharmacol 2014; 22: 515-521.
[9] Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, Cummins A, Barry S. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. J Clin Immunol 2010; 30: 80-89.
[10] Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB, Faubion WA, Jr. Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2015; 21: 2696-2707.
[11] Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). Pharmacol Rep 2011; 63: 629-642.
[12] Newman RE, Yoo D, LeRoux MA, Danilkovitch-Miagkova A. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. Inflamm Allergy Drug Targets 2009; 8: 110-123.
[13] Yamanishi H, Murakami H, Ikeda Y, Abe M, Kumagi T, Hiasa Y, et al. Regulatory dendritic cells pulsed with carbonic anhydrase I protect mice from colitis induced by CD4+CD25- T cells. J Immunol 2012; 188: 2164-2172.
[14] Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, Fonseca MT, Bonfa G, Nardini V, Cardoso CR. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. Braz J Med Biol Res 2015; 48: 96-107.
[15] Wei X, Yang X, Han ZP, Qu FF, Shao L, Shi YF. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. Acta Pharmacol Sin 2013; 34: 747-754.

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]
[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

[16] Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. Cell Stem Cell 2008; 2: 141-150.

[17] Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. Trends Cell Biol 2009; 19: 43-51.

[18] Yoon YJ, Kim OY, Gho YS. Extracellular vesicles as emerging intercellular communicasomes. BMB Rep 2014; 47: 531-539.

[19] Chaput N, Thery C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. Semin Immunopathol 2011; 33: 419-440.

[20] Mahmoudi M, Taghavi-Farahabadi M, Rezaei N, Hashemi SM. Comparison of the effects of adipose tissue mesenchymal stromal cell-derived exosomes with conditioned media on neutrophil function and apoptosis. Int Immunopharmacol 2019; 74: 105689

[21] Guo W, Gao Y, Li N, Shao F, Wang C, Wang P, et al. Exosomes: New players in cancer (Review). Oncol Rep 2017; 38: 665-675.

[22] Mahmoudi M, Taghavi M, Hashemi SM. Exosomes: mediators of immune regulation. Immunoregulation 2018; 121-126.

[23] Selmaj I, Mycko MP, Raine CS, Selmaj KW. The role of exosomes in CNS inflammation and their involvement in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2017; 306: 1-10.

[24] Nojehdehi S HS. Isolation and characterization of exosomes seperated from stem cells by ultra-centrifuge method. Res Med 2017; 244-250.

[25] Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annu Rev Cell Dev Biol 2014; 30: 255-289.

[26] 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: 1074-1083.

[27] Thery C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. Nat Rev Immunol 2009; 9: 581-593.

[28] Edgar JR. Q&A: What are exosomes, exactly? BMC Biol 2016; 14: 46.

[29] Isola AL, Chen S. Exosomes: the messengers of health and disease. Curr Neuropharmacol 2017; 15: 157-165.

[30] Rana S, Zoller M. Exosome target cell selection and the importance of exosomal tetraspanins: a hypothesis. Biochem Soc Trans 2011; 39: 559-562.

[31] Tokhanbigli S, Baghaei K, Asadirad A, Hashemi SM, Asadzadeh-Aghdaei H, Zali MR. Immunoregulatory impact of human mesenchymal-conditioned media and mesenchymal derived exosomes on monocytes. Mol Biol Res Commun 2019; 8: 79-89.

[32] Shojaei S, Hashemi SM, Ghanbarian H, Salehi M, Mohammadi-Yeganeh S. Effect of mesenchymal stem cells-derived exosomes on tumor microenvironment: Tumor progression versus tumor suppression. J Cell Physiol 2019; 234: 3394-3409.

[33] Corrado C, Raimondo S, Chiesi A, Ciccia F, De Leo G, Alessandro R. Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications. Int J Mol Sci 2013; 14: 5338-5366.

[34] Barros FM, Carneiro F, Machado JC, Melo SA. Exosomes and Immune Response in Cancer: Friends or Foes? Front Immunol 2018; 9: 730.

[35] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. Nat Rev Immunol 2014; 14: 195-208.

[36] Cloutier N, Pare A, Farndale RW, Schumacher HR, Nigrovic PA, Lacroix S, Boilard E. 2012. Platelets can enhance vascular permeability. Blood 2012; 120: 1334-1343.

[37] Bianco NR, Kim SH, Ruffner MA, Robbins PD. Therapeutic effect of exosomes from indoleamine 2,3-dioxygenase-positive dendritic cells in collagen-induced arthritis and delayed-type hypersensitivity disease models. Arthritis Rheum 2009; 60: 380-389.

[38] Kim SH, Lechman ER, Bianco N, Menon R, Keravala A, Nash J, et al. Exosomes derived from IL-10-treated dendritic cells can suppress inflammation and collagen-induced arthritis. J Immunol 2005; 174: 6440-6448.

[39] Mokarizadeh A, Delirezh N, Morshedi A, Mosayebi G, Farshid AA, Mardani K. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling. Immunol Lett 2012; 147: 47-54.

[40] Perez-Hernandez J, Redon J, Cortes R. Extracellular vesicles as therapeutic agents in systemic lupus erythematosus. Int J Mol Sci 2017; 18.

[41] Tan L, Wu H, Liu Y, Zhao M, Li D, Lu Q. Recent advances of exosomes in immune modulation and autoimmune diseases. Autoimmunity 2016; 49: 357-365.

[42] Sharma J, Hampton JM, Valiente GR, Wada T, Steigelman H, Young MC, et al. Therapeutic development of mesenchymal stem cells or their extracellular vesicles to inhibit autoimmune-mediated inflammatory processes in systemic lupus erythematosus. Front Immunol 2017; 8: 526.

[43] Pezeshki Naraghi S, Hashemi SM. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: a review study. Immunoregulation 2018; 1: 67-80.

[44] Nojehdehi S, Soudi S, Hesampour A, Rasouli S, Soleimani M, Hashemi SM. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental type-1 autoimmune diabetes. J Cell Biochem 2018; 119: 9433-9443.

[45] Fujii S, Miura Y, Fujishiro A, Shindo T, Shimazu Y, Hirai H, et al. Graft-versus-host disease amelioration by human bone marrow mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles is associated with peripheral preservation of naive T cell populations. Stem Cells 2018; 36: 434-445.

[46] Lia G, Brunello L, Bruno S, Carpanetto A, Omede P, Festuccia M, et al. Extracellular vesicles as potential biomarkers of acute graft-vs-host disease. Leukemia 2018; 32: 765-773.

[47] Xu R, Rai A, Chen M, Suwakulsiri W, Greening DW, Simpson RJ. Extracellular vesicles in cancer - implications for future improvements in cancer care. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 617-638.

[48] Lai RC, Chen TS, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease. Regen Med 2011; 6: 481-492.

[49] Becker A, Thakur BK, Weiss JM, Kim HS, Peinado H, Lyden D. Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis. Cancer Cell 2016; 30: 836-848.

[50] Mirotsou M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnecchi M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. J Mol Cell Cardiol 2011; 50: 280-289.

[51] Li F, Fang R, Rao L, Meng F, Zhao X. [Research progress on exosomes in diagnosis and treatment of cardiovascular diseases]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2018; 47: 320-326.

[52] Lazar E, Benedek T, Korodi S, Rat N, Lo J, Benedek I. Stem cell-derived exosomes - an emerging tool for myocardial regeneration. World J Stem Cells 2018; 10: 106-115.

[53] Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. Cell Death Differ 2014; 21: 216-225.

[54] Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. Blood 2005; 105: 2821-2827.

[55] Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. Stem Cells 2006; 24: 386-398.

[56] Baghaei K, Hashemi SM, Tokhanbigli S, Asadi Rad A, Assadzadeh-Aghdaei H, Sharifian A, Zali MR. Isolation, differentiation, and characterization of mesenchymal stem cells from human bone marrow. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2017; 10: 208-213.

[57] Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Buscher D, Delgado M. Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. Gastroenterology 2009; 136: 978-989.

[58] Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. Annu Rev Immunol 2007; 25: 221-242.

[59] Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. Cell Stem Cell 2012; 10: 544-555.

[60] Gonzalez-Rey E, Anderson P, Gonzalez MA, Rico L, Buscher D, Delgado M. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. Gut 2009; 58: 929-939.

[61] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell 2002; 13: 4279-4295.

[62] Kim N, Cho SG. New strategies for overcoming limitations of mesenchymal stem cell-based immune modulation. Int J Stem Cells 2015; 8: 54-68.

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

[63] Pouya S, Heidari M, Baghaei K, Asadzadeh Aghdaei H, Moradi A, Namaki S, et al. Study the effects of mesenchymal stem cell conditioned medium injection in mouse model of acute colitis. Int Immunopharmacol 2018; 54: 86-94.

[64] Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. Nat Rev Immunol 2012; 12: 383-396.

[65] Heidari M, Pouya S, Baghaei K, Aghdaei HA, Namaki S, Zali MR, Hashemi SM. The immunomodulatory effects of adipose-derived mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cells-conditioned medium in chronic colitis. J Cell Physiol 2018; 233: 8754-8766.

[66] Watanabe S, Arimura Y, Nagaishi K, Isshiki H, Onodera K, Nasuno M, et al. Conditioned mesenchymal stem cells produce pleiotropic gut trophic factors. J Gastroenterol 2014; 49: 270-282.

[67] Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the european federation of Crohn's and ulcerative colitis associations (EFCCA) patient survey. J Crohns Colitis 2007; 1: 10-20.

[68] Burrello J, Monticone S, Gai C, Gomez Y, Kholia S, Camussi G. Stem cell-derived extracellular vesicles and immune-modulation. Front Cell Dev Biol 2016; 4: 83.

[69] Hetzenecker AM, Seidl MC, Kosovac K, Herfarth H, Kellermeier S, Obermeier F, et al. Downregulation of the ubiquitin-proteasome system in normal colonic macrophages and reinduction in inflammatory bowel disease. Digestion 2012; 86: 34-47.

[70] Cleynen I, Vazeille E, Artieda M, Verspaget HW, Szczypiorska M, Bringer MA, et al. Genetic and microbial factors modulating the ubiquitin proteasome system in inflammatory bowel disease. Gut 2014; 63: 1265-1274.

[71] Davis KA, Patton JT. Shutdown of interferon signaling by a viral-hijacked E3 ubiquitin ligase. Microb Cell 2017; 4: 387-389.

[72] Wu Y, Qiu W, Xu X, Kang J, Wang J, Wen Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease in mice through ubiquitination. Am J Transl Res 2018; 10: 2026-2036.

[73] Sydora BC, MacFarlane SM, Lupicki M, Dmytrash AL, Dieleman LA, Fedorak RN. An imbalance in mucosal cytokine profile causes transient intestinal inflammation following an animal's first exposure to faecal bacteria and antigens. Clin Exp Immunol 2010; 161: 187-196.

[74] Brito TV, Neto JP, Prudencio RS, Batista JA, Junior JS, Silva RO, et al. Sulfated-polysaccharide fraction extracted from red algae Gracilaria birdiae ameliorates trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. J Pharm Pharmacol 2014; 66: 1161-1170.

[75] Zhou YH, Yu JP, Liu YF, Teng XJ, Ming M, Lv P, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on inflammatory mediators (SOD, MDA, TNF-alpha, NF-kappaBp65, IL-6) in TNBS-induced colitis in rats. Mediators Inflamm 2006; 2006: 92642.

[76] Yang J, Liu XX, Fan H, Tang Q, Shou ZX, Zuo DM, et al. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect against Experimental colitis via attenuating colon inflammation, oxidative stress and apoptosis. PLoS One 2015; 10: e0140551.

[77] Ji T, Xu C, Sun L, Yu M, Peng K, Qiu Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation down-regulates IL-7 and reduces inflammation in a mouse model of DSS-Induced colitis. Dig Dis Sci 2015; 60: 1958-1966.

[78] Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, et al. Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells. Gut 2013; 62: 1142-1152.

[79] Kleiner G, Zanin V, Monasta L, Crovella S, Caruso L, Milani D, Marcuzzi A. Pediatric patients with inflammatory bowel disease exhibit increased serum levels of proinflammatory cytokines and chemokines, but decreased circulating levels of macrophage inhibitory protein-1beta, interleukin-2 and interleukin-17. Exp Ther Med 2015; 9: 2047-2052.

[80] Korolkova OY, Myers JN, Pellom ST, Wang L, M'Koma AE. Characterization of serum cytokine profile in predominantly colonic inflammatory bowel disease to delineate ulcerative and crohn's colitides. Clin Med Insights Gastroenterol 2015; 8: 29-44.

[81] Mao F, Wu Y, Tang X, Kang J, Zhang B, Yan Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieve inflammatory bowel disease in mice. Biomed Res Int 2017; 2017: 5356760.

[82] Cosin-Roger J, Ortiz-Masia D, Calatayud S, Hernandez C, Esplugues JV, Barrachina MD. The activation of Wnt signaling by a STAT6-dependent macrophage phenotype promotes mucosal repair in murine IBD. Mucosal Immunol 2016; 9: 986-998.

[83] Cao L, Xu H, Wang G, Liu M, Tian D, Yuan Z. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization. Int Immunopharmacol 2019; 72: 264-274.

[84] Eichenberger RM, Ryan S, Jones L, Buitrago G, Polster R, Montes de Oca M, et al. Hookworm secreted extracellular vesicles interact with host cells and prevent inducible colitis in mice. Front Immunol 2018; 9: 850.

[85] Leoni G, Neumann PA, Kamaly N, Quiros M, Nishio H, Jones HR, et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. J Clin Invest 2015; 125: 1215-1227.

[86] Ma ZJ, Wang YH, Li ZG, Wang Y, Li BY, Kang HY, Wu XY. Immunosuppressive effect of exosomes from mesenchymal stromal cells in defined medium on experimental colitis. Int J Stem Cells 2019; 12: 440-448.

[87] Wu H, Fan H, Shou Z, Xu M, Chen Q, Ai C, et al. Extracellular vesicles containing miR-146a attenuate experimental colitis by targeting TRAF6 and IRAK1. Int Immunopharmacol 2019; 68: 204-212.

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]

Volume 22, Issue 2 (Spring 2020), 209- 219

Review Article

# Application of extracellular vesicles in the treatment of inflammatory bowel disease

Neda Heidari (Ph.D)[1], Hajar Abbasi (Ph.D)[1], Kaveh Baghaei (Ph.D) [2], Saeed Namaki (Ph.D)[*1], Seyed Mahmoud Hashemi (Ph.D)[* 1,3,4]

*1 - Immunology Dept., Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

*2 - Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorder Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

*3- Urogenital Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

*4- Dept. of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

* Corresponding author. +98 2122439970 namaki@sbmu.ac.ir - smmhashemi@sbmu.ac.ir Received:30 Jan 2019; Accepted: 27 Aug 2019

***Introduction:*** Inflammatory bowel disease(IBD) is caused by genetic, environmental, microbial and immune factors. IBD has two primary forms: Ulcerative colitis and Crohn´s disease. The incidence of IBD has significantly increased over the last few decades. Given that patients have poor response to drug treatments or are resistant to drug therapies, new therapies are needed for gastrointestinal inflammatory disease treatments. Most types of cells including mesenchymal stem cells produce extracellular vesicles, which play a vital role in cell-to-cell communication. Extracellular vesicles, depending on their contents, can stimulate or suppress immune responses. In recent years, stem cells derived extracellular vesicles have been used as agents for autoimmune and inflammatory disease treatments. In these studies, stem cells-derived extracellular vesicles have been shown to improve inflammatory conditions. in this review, we summarize the therapeutic uses of extracellular vesicles in regulating immune responses in inflammatory bowel disease.

***Keywords:*** Inflammatory Bowel Disease, Extracellular Vesicles, Mesenchymal Stem Cell, Exosome.

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05 ]

[ DOI: 10.29252/koomesh.22.2.209 ]