

استفاده از آگزوزوم های گرفته شده از سلولهای بنیادی مزانشیمی به عنوان یک راه درمانی در بیماری های قلبی - عروقی در پزشکی شخصی

فاطمه منصوری^{۱،۲*}

^۱گروه ژنتیک و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
^۲مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۹/۱/۲۰؛ تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۱/۲۰

چکیده

سلولهای بنیادی مزانشیمی در درمان بیماران سکته های قلبی و مغزی استفاده می شود. اگرچه آنها اساسا با سلولهای قلبی مانند سلولهای ماهیچه قلبی متفاوت هستند، اما شواهد اخیر بیان می کند که تزریق سلولهای بنیادی مزانشیمی برای ترمیم عملکرد قلب به واسطه ترشح فاکتورهای پاراکرین انجام می گیرد. سلولهای بنیادی مزانشیمی تمام فاکتورهای پاراکرین را در وزیکول های غشایی به نام آگزوزومها رها می کنند. تمام مولکولهای فعال زیستی به گونه ای در آگزوزوم ها جمع شده اند که با یک روش منظم از سلول دهنده آن آزاد می شوند. به علاوه آگزوزوم ها به گیرنده های سلول توسط واکنش لیگاند-گیرنده متصل می شوند. بنابراین آگزوزوم ها میتوانند مولکولهای بیولوژیکی مانند پروتئینها، RNA ها و microRNA ها را ترشح کنند. در واقع آگزوزوم های مشتق شده از سلولهای بنیادی به طور موفق می توانند در درمان بیماری های قلبی عروقی، سرطانها و فشارخون استفاده شوند. هدف از این مقاله بررسی اجزا و تغییرات ایجاد شده در محتوی آگزوزوم ها در سلولهای انسانی است که از آنها می توان به عنوان یک روش درمانی موثر در درمان انواع بیماری های قلبی عروقی و سایر بیماریها استفاده نمود. مطالعات بالینی در آینده نیازمند استفاده موثر آگزوزوم ها در بیماری های قلبی و عروقی، براساس ساختار ویژه مولکولهای هر فرد در پزشکی شخصی می باشد.

کلید واژه ها: آگزوزوم، بیماری های قلبی-عروقی، سلولهای بنیادی مزانشیمی

نویسنده مسئول:

گروه ژنتیک و ایمونولوژی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۰۹۱۲۳۷۰۴۱۵۳

E-mail: mansouri1600@hotmail.com

مقدمه

بیماری های قلبی- عروقی (Cardiovascular disease=CVD) عمده ترین دلیل مرگ و میر در سراسر جهان می باشند.^۱ نارسایی قلبی به دلیل مرگ سلولهای قلبی یا تغییراتی در بافتهای قلبی و یا عروق به وجود می آید. به دلیل دستاوردهای اخیر در درمان سکنه قلبی حاد، تزریق زیرجلدی سلولهای بنیادی در عروق کرونری یا جراحی قلب باز در واقع به بیماران زندگی تازه ای بخشیده است.^۲ اگر چه پیوند قلب هنوز یکی از روشهای درمانی برای نارسایی های وخیم قلبی می باشد، اما القای تغییر و تکثیر سلولها در بافت قلبی باقیمانده باعث بازسازی ساختمان قلبی و بهبود بافت آن میشود. لذا استفاده از روش درمانی جدید سبب بهتر شدن نتایج در بیماران قلبی-عروقی و نارسایی های قلبی (Heart failure=HF) می شوند و استفاده از روشهای تهاجمی مانند جراحی های طولانی مدت را کمتر خواهد کرد.^۳

امروزه در روشهای درمانی نوین استفاده از سلولهای بنیادی مختلف مانند سلولهای بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cells=MSCs) به ویژه آنهایی که از مغز استخوان مشتق شده اند در مطالعات بالینی منجر به بهتر شدن نتیجه در بیماران قلبی عروقی و نارسایی های ایسکمی قلبی شده است.^۴ سلولهای بنیادی مزانشیمی دارای توانایی تمایز به انواع مختلف سلولهای قلبی مانند سلولهای ماهیچه قلب (کاردیومیوسیت)، سلولهای آندوتلیال عروقی و سلولهای عضله صاف عروق می باشند.^{۵،۶}

مطالعات نشان داده که سوپرناتانت سلولهای بنیادی مزانشیمی کشت داده شده سبب بهبود عملکرد قلب می شوند. نتایج بیان می کند که این بهبودی به واسطه سلولهای بنیادی مزانشیمی بر عملکرد قلب همراه با ترشح فاکتورهای پاراکرین است که بهتر از تزریق مستقیم و تمایز سلولهای بنیادی مزانشیمی به انواع سلولهای قلب می باشد.^۸ بنابراین ترشح فاکتورهای پاراکرین از سلولهای بنیادی مزانشیمی می تواند جایگزین موثری برای ترمیم و بازسازی بافت قلب شود و درمانهای Cell-free ممکن است در آینده عملی شود.^۹ انواع سلول های مختلف مانند سلولهای بنیادی نه تنها فاکتور پاراکرین را به شکل عادی بلکه به شکل کیسه های غشایی مانند آگزوزوم ها، میکرووزیکول ها، آگزوزوم های غشایی،

وزیکولهای شبکه آگزوزومی و اجسام اپوپتوتیک سلولی ترشح می کنند^{۱۰} و در درمان سکنه های قلبی و مغزی از آنها استفاده می شود^{۱۱،۱۲}.

منشا آگزوزوم ها

آگزوزوم ها یکی از کیسه های ترشحی (وزیکولهای خارج سلولی Extracellular vesicle=EV) با قطر ۱۰۰-۳۰۰ نانومتر هستند. آگزوزوم ها به صورت غشا دو لایه لیپیدی هستند که محتوی سیتوزولی اندکی را احاطه کرده اند. این لیپیدها ویژگی های سلولی که از آن منشا گرفته را حمل می کنند. این لیپید ها محل مناسبی برای آگزوزوم ها بوده و در ارتباطات بین سلولی با تنظیم مسیر سیگنالینگ سلولی و هدایت مسیرهای سیگنالینگ سلولی نقش مهمی ایفا می کنند. ساختارهای لیپیدی آگزوزومها می تواند انواع پروتئین ها و ماکرومولکولها را حمل کنند و به همدیگر متصل شوند و به نوبه خود بیانگر وضعیت سلامتی یا بیماری هر ارگانیسم می باشند.^{۱۳} آگزوزوم ها از آندوزوم هایی مشتق شده اند که توسط جوانه داخل غشایی در نتیجه آرایش وزیکولهای داخل سلولی تشکیل می شوند و یک مجموعه از انواع مولکولهای فعال زیستی اعم از پروتئینها، mRNA ها و RNA های کوچک (microRNAs) را در داخل خود به صورت انتخابی بسته بندی و نگهداری می کنند^{۱۴-۱۶} و این microRNAs دارای پتانسیل بسیار زیادی در تشخیص سریع بیماری، درمان و بررسی نتایج درمانی دارند^{۱۷،۱۸}.

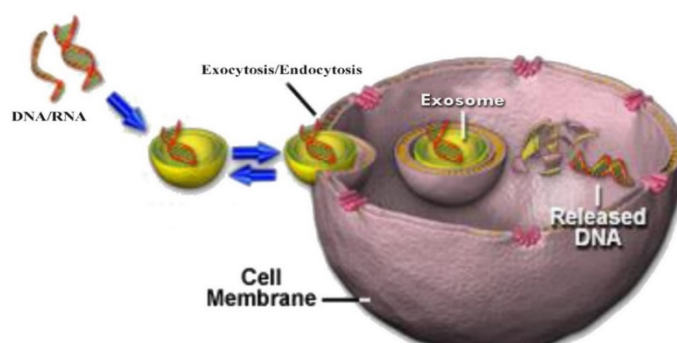
نقش آگزوزوم ها در درمان

همچنین آگزوزوم های حاوی انواع مولکولهای زیستی با اتصال به غشای سلولی می توانند محتویات خود را به محیط خارج سلولی توسط آگزوسیتوز آزاد نمایند (شکل ۱). آگزوزوم ها توسط واکنش های لیگاند-رستپتور به سلول هدف متصل می شوند و مولکول هایی مانند اینتگرین ها، مولکولهای اتصالی بین سلولی (intercellular Adhesion molecules) و تتراسپانین ها (Tetraspanins) در اتصال آگزوزوم ها به سلولهای گیرنده نقش مهم دارند. به نظر می رسد یوبی کویتینه شدن می تواند در تجمع پروتئین ها و مولکولها در

کردن محتویات به طور کاملاً دقیق به داخل سیتوپلاسم.
(ب) آزاد کردن محتویات از طریق اندوسیتوز به داخل سلول گیرنده.

اندوزومها موثر باشند. پس از پیوستن آگزوزوم ها، تمام محتویات آنها به واسطه دو مکانیسم واکنش لیگاند-گیرنده به داخل سلول گیرنده ترشح می شوند^{۱۸، ۱۹}؛

الف) آمیختگی آگزوزوم با غشای پلاسمایی سلول گیرنده و آزاد



شکل ۱: آگزوزومها یکی از اجزای ترشحی سلول و حاوی مولکولهای فعال زیستی

مانند doxorubicin و paclitaxel به منظور دارورسانی به سلولهای بافت هدف طراحی شده اند. همچنین تغییر پروتئین های سطح غشایی آگزوزم ها به منظور جذب موثرتر توسط سلول گیرنده نیز انجام شده است. بنابراین ویرایش ساختمان آگزوزوم ها می تواند ویژگی انتقالی آنها را افزایش دهد و محتویات آن را برای درمان های موثری در آینده تغییر دهد.^{۲۳}

استخراج آگزوزوم ها

چندین روش برای استخراج آگزوزوم ها از بافت ها بکار گرفته شده است: مانند استفاده از اولتراسانتریفیوژ، خالص سازی بر اساس سایز، رسوب با استفاده از مولکولهای پلیمری و خالص سازی بر اساس ایمونوافینیته. اولتراسانتریفیوژ یکی از رایج ترین روش های تصفیه آگزوزوم ها می باشد. خالص سازی بر اساس اندازه، شامل روش های اولترافیلتراسیون و ژل فیلتراسیون است. آگزوزوم ها میتواند لیپیدها، پروتئین ها و آنتی بادی های ویژه ای را در سطح خود بیان کنند که میتوان برای شناسایی آگزوزوم ها از آنها استفاده نمود. در مطالعات اخیر هویت آگزوزوم ها اغلب به واسطه ارزیابی

عملکرد آگزوزوم ها

نشان داده شده که ورود مولکولهای فعال زیستی در آگزوزوم ها به سلول (با کمک اندوسیتوز)، علاوه بر اینکه به سلول گیرنده متصل می شوند عملکرد آنها را نیز تحت تاثیر قرار می دهند. به علاوه نشان داده شده محرک های تولید استرس مانند افزایش تراکم کلسیم بین سلولی، آسیب های DNA، هیپوکسی، شوک حرارتی و محیط اسیدی می تواند باعث ترشح آگزوزوم ها از سلولها شوند.^{۲۰} پایداری زیاد در گردش خون، غیرتوکسیک بودن و راندمان بالای انتقال مولکولها به سلول گیرنده توسط آنها از مهمترین ویژگی های آگزوزوم هاست.^{۲۱} آگزوزوم ها اغلب به عنوان وسیله ای برای انتقال موثر و یکنواخت ترکیبات شیمیایی داخل سلولی به سلول گیرنده عمل می کنند. همچنین داروهایی که داخل آگزوزوم ها قرار می گیرند به آسانی به سلول هدف منتقل می شوند. یکی دیگر از عملکردهای غشای آگزوزومی وجود پروتئین هایی در آن است که جذب را افزایش میدهد. از طرفی تغییر در آگزوزوم ها نیز امکان استفاده از آنها را بیشتر از گذشته نموده است.^{۲۲} آگزوزم های حاوی ماده کورکومین، عوامل ضد التهابی، داروهای شیمی درمانی

مورفولوژی، اندازه و عملکرد آنها در حالت محلول انجام شده است.^{۲۵،۲۶}

به دلیل اینکه اگزوزوم ها از آندوزوم ها مشتق شده اند و نهایتاً از سلول ترشح می شوند، مولکولهایی در تشکیل شدن اگزوزوم ها مانند تتراسپائین ها (CD63,CD9,CD81) نقش دارند که از این مارکرها میتوان برای تشخیص اگزوزوم ها استفاده نمود و چون این اگزوزومها از همان شخص گرفته میشود تحریک سیستم ایمنی را به دنبال نخواهد داشت و راهی به سوی پزشکی شخصی در درمان بسیاری از بیماریها خواهند بود.^{۲۶،۲۷}

اگزوزوم های مشتق شده از سلولهای بنیادی

چندین مطالعه بالینی موثر بودن اگزوزوم های مشتق شده از سلول های بنیادی را در درمان بیماری های قلبی و عروقی نشان می دهد. Lai و همکاران، اجسام شناوری (اگزوزوم ها) به قطر ۵۰-۱۰۰ نانومتر از سلول های بنیادی جنینی جدا کردند و متوجه شدند اگزوزوم های نشاندار میتوانند وسعت آسیب را در موش های دارای ایسکمی کاهش دهند.^{۲۷}

همچنین ترشح اگزوزوم ها از سلول های بنیادی انسانی مشتق شده از MSCs بر نمونه های سکتة قلبی حاد (Acute =AMI myocardial infarction) بهبود عملکرد قلب را نشان می دهند.^{۲۸} و سبب افزایش قابل توجه سطح ATP و آدنین دی نوکلئوتید نیکوتین آمید در سطح سلولی میشود و گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳ (که دارای اثرات آنتی آپوپتیک است) به طور قابل توجهی افزایش می یابد. اگرچه انتقال سلولهای بنیادی مزانشیمی مشکلاتی را مانند میزان بقای کم و قابلیت توموری شدن را به همراه دارد. Bian و همکاران مشاهده کردند که اندوزوم های مشتق شده از سلولهای بنیادی موجب کاهش اندازه منطقه آسیب دیده و بازسازی عملکرد قلب شده و نوعی محرک رگزایی در بخشی از مناطق ایسکمی است. Feng و همکاران نشان دادند که اگزوزوم های ترشح شده از سلول های بنیادی موش به دنبال ایسکمی دارای مقدار زیادی از miR-22 می باشد و زمانی که به موش ها miR-22 تزریق شد، اثر آنتی آپوپتیک آن را روی سلولهای ماهیچه قلبی مشاهده کردند.^{۲۹} Yu و همکاران مشاهده کردند که سلولهای بنیادی مزانشیمی با

استفاده از فاکتور رونویسی GATA-4 مشتق شده از اگزوزوم ها، عملکرد قلب را بازسازی و اندازه آسیب ها را در موش های مبتلا به سکتة قلبی کاهش می دهند. همچنین نشان داده شد که این اگزوزوم ها دارای مقدار زیادی microRNAs به ویژه miR-19a است. به نظر می رسد استفاده از سلول های بنیادی و miR-19a باعث تاثیر حفاظتی در قلب می شوند.^{۳۰} برخی مطالعات نشان دادند که عملکرد عمومی اگزوزوم های مشتق شده از سلول های بنیادی موش به دنبال ایجاد آسیب (توسط مسدود کردن شریان میانی مغزی) به طور قابل توجهی سبب بهبود عصب و تحریک رگ زایی و عصب زایی در حد فاصل بافت سالم و آسیب دیده می شود.^{۳۱} مطالعات بالینی دیگری اثرات مختلفی از عملکرد اگزوزوم ها روی بهبودی عملکرد عصبی به دنبال سکتة مغزی را گزارش می کند.^{۳۲} مطالعه دیگری نشان داد که اندازه گیری میزان بیان miR-19a آزاد موجود در خون میتواند به عنوان بیومارکر در تشخیص گرفتگی عروق قلبی حائز اهمیت باشد. از طرفی استفاده از Anti-miRNA نیز عنوان یک روش موثر در درمان بیماریها شناخته شده است که از اگزوزوم ها به عنوان حامل اصلی این مولکول های کوچک برای بهبودی عملکرد سلول های آسیب دیده و یا دارو رسانی سلول ها استفاده شده است.^{۳۳}

مطالعات دیگری نشان داد که عملکرد سلول های بنیادی بیان miR-133b را افزایش داده و بهبود عملکرد عصبی موش رت با miR-133b از MSC-miR-133b مجزا نیست. بنابراین نشان دادند که سطح miR-133b در اگزوزوم های مایع مغزی نخاعی نسبت به گروه کنترل بیشتر است. آنها بیان کردند که سلول های بنیادی مشتق شده از اگزوزوم ها می توانند به سلول های مجاور منتقل شوند و در نهایت بیان کردند که بیان فاکتور رشد بافت همبندی به طور چشمگیر در ایسکمی ناحیه ای به دنبال بیان MSCs-miR-133b کاهش می یابد. آنها به این نتیجه رسیدند که miR-133b مشتق شده از اگزوزوم ها در سلول های بنیادی باعث بهبود عملکرد عصبی در موش ها می شوند. مطالعات بالینی اغلب اثرات مختلفی از عملکرد اگزوزوم ها روی بهبودی عصبی به دنبال آسیب های عصبی را گزارش می دهند. تحقیقات بیشتری نشان داده که عملکرد عمومی سلول های بنیادی مشتق شده از اگزوزوم های موشی به دنبال مسدود شدن شریان مغزی به طور قابل توجهی سبب بهبود

محتوای اگزوزوم ها با توجه به این که واجد محتویات سلول منشا خود هستند، می تواند پلت فورم مناسبی را به عنوان بررسی های بیومارکر در افراد مختلف ایجاد کنند. اگزوزوم ها، تقریباً در همه مایعات بدنی به آسانی در دسترسند و می تواند با مقادیر زیاد و به صورت غیرتهاجمی جمع آوری شوند و به علت وفور آنها در مایعات بدن به عنوان بیوپسی های مایع و عدم تحریک سیستم ایمنی به آنها توجه میشود. اگزوزوم ها مولکولهای فعال زیستی را به سلول های گیرنده منتقل می کنند تا تاثیرات آنها مشخص شود. مطالعات بالینی حاکی از این اینست که اگزوزوم ها می توانند برای درمان بیماری های قلبی و عروقی مانند سکنه های قلبی و انواع سرطان ها موثر باشند. بنابراین محتوی ویژه اگزوزوم ها به طور موثری در مطالعات بالینی در آینده و درمان های قطعی برای بیماری های قلبی عروقی و پزشکی شخصی میتواند موثر باشد.

عصبی و تحریک رگ زایی در حد فاصل بافت سالم و آسیب دیده می شود. همچنین نشان داده شده که عملکرد سلولهای بنیادی بیان miR-133b را افزایش داده و بهبود عملکرد عصبی موش با miR-133b در ارتباط است و سطح miR-133b در اگزوزوم های مایع مغزی نخاعی در این گروه بیشتر است. از طرفی سلول های بنیادی مشتق شده از اگزوزوم ها می توانند به سلول های مجاور نیز منتقل شوند.^{۳۴}

نتیجه گیری

اگزوزوم ها یکی از اجزای ترشحی سلولی هستند که حاوی مولکولهای فعال زیستی مانند پروتئین ها، mRNA و microRNA می باشند. آنها به عنوان شاتل ارتباطی بین سلول ها هم در وضعیت سلامتی و هم در وضعیت بیماری مانند سرطان ها، تبادل اطلاعات و انتقال سیگنال های بین سلولی عمل می کنند. بررسی ساختار و

References

- Gholikhani-Darbroud R, Khaki-Khatibi F, Mansouri F, Hajahmadipoorrafsanjani M, Ghojzadeh M. Decreased circulatory microRNA-4478 as a specific biomarker for diagnosing non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and its association with soluble leptin receptor. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(11):684-90.
- Khaki-Khatibi F, Mansouri F, Hajahmadipoorrafsanjani M, Ghojzadeh M, Gholikhani-Darbroud R. Study of rs1137101 polymorphism of leptin receptor gene with serum levels of selenium and copper in the patients of non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in an Iranian population. *Clin Biochem*. 2018;60:64-70.
- Wu R, Gao W, Yao K, Ge J. Roles of Exosomes Derived From Immune Cells in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:648.
- Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):385-92.
- Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):92-5.
- Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002;105(1):93-8.
- Mansouri F. A review of stem cell technology. *Alborz Univ Med J (AUMJ)* 2018;7(3):181-189.
- Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, Senechal G, Meyers J, Redmond JM, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(6):1919-25; discussion 26.
- Mansouri F. Non-invasive Prenatal Testing: New Prospects to Personalized Prenatal Medicine. *Alborz University Medical Journal* 2019;8(1):1-10
- Su J, Li J, Yu Q, Wang J, Li X, Yang J, et al. Exosomal miRNAs as potential biomarkers for acute myocardial infarction. *IUBMB Life* 2019.
- Li DB, Liu JL, Wang W, Li RY, Yu DJ, Lan XY, et al. Plasma Exosomal miR-422a and miR-125b-2⁺ Serve as Biomarkers for Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2017;14(4):330-7.
- Dewdney B, Trollope A, Moxon J, Thomas Manapurathe D, Biras E, Golledge J. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(3):522-30.
- Pan W, Zhu Y, Meng X, Zhang C, Yang Y, Bei Y.

- Immunomodulation by Exosomes in Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(1):28-36.
14. Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, Sjostrand M, Lee JJ, Lotvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9(6):654-9.
 15. Ekstrom K, Valadi H, Sjostrand M, Malmhall C, Bossios A, Eldh M, et al. Characterization of mRNA and microRNA in human mast cell-derived exosomes and their transfer to other mast cells and blood CD34 progenitor cells. *J Extracell Vesicles* 2012;1.
 16. Mansouri F. The role of the clinical and molecular assays in prostate cancer detection. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(6):11-15.
 17. Wang W, Li DB, Li RY, Zhou X, Yu DJ, Lan XY, et al. Diagnosis of Hyperacute and Acute Ischaemic Stroke: The Potential Utility of Exosomal MicroRNA-21-5p and MicroRNA-30a-5p. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):204-12.
 18. Perez-Hernandez D, Gutierrez-Vazquez C, Jorge I, Lopez-Martin S, Ursa A, Sanchez-Madrid F, et al. The intracellular interactome of tetraspanin-enriched microdomains reveals their function as sorting machineries toward exosomes. *J Biol Chem*. 2013;288(17):11649-61.
 19. Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, Rajendran L, Wenzel D, Wieland F, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science* 2008;319(5867):1244-7.
 20. Duan P, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Potential role of exosomes in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of hypoxic diseases. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1184-201.
 21. Barile L, Moccetti T, Marban E, Vassalli G. Roles of exosomes in cardioprotection. *Eur Heart J*. 2017;38(18):1372-9.
 22. Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases. *Cells* 2019;8(12).
 23. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, Betts C, Lakhal S, Wood MJ. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol*. 2011;29(4):341-5.
 24. Li P, Kaslan M, Lee SH, Yao J, Gao Z. Progress in Exosome Isolation Techniques. *Theranostics* 2017;7(3):789-804.
 25. Szatanek R, Baran J, Siedlar M, Baj-Krzyworzeka M. Isolation of extracellular vesicles: Determining the correct approach (Review). *Int J Mol Med*. 2015;36(1):11-7.
 26. Schuleri KH, Feigenbaum GS, Centola M, Weiss ES, Zimmet JM, Turney J, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce reverse remodelling in chronic ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2722-32.
 27. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NS, Choo A, Chen TS, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*. 2010;4(3):214-22.
 28. Chen L, Wang Y, Pan Y, Zhang L, Shen C, Qin G, et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;431(3):566-71.
 29. Bian S, Zhang L, Duan L, Wang X, Min Y, Yu H. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(4):387-97.
 30. Yu B, Kim HW, Gong M, Wang J, Millard RW, Wang Y, et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *Int J Cardiol*. 2015;182:349-60.
 31. Gong XH, Liu H, Wang SJ, Liang SW, Wang GG. Exosomes derived from SDF1-overexpressing mesenchymal stem cells inhibit ischemic myocardial cell apoptosis and promote cardiac endothelial microvascular regeneration in mice with myocardial infarction. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):13878-93.
 32. Xin H, Li Y, Cui Y, Yang JJ, Zhang ZG, Chopp M. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(11):1711-5.
 33. Mansouri F, Seyed Mohammadzad MH. Molecular miR-19a in Acute Myocardial Infarction: Novel Potential Indicators of Prognosis and Early Diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(4):975-82.
 34. Xin H, Li Y, Liu Z, Wang X, Shang X, Cui Y, et al. MiR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles. *Stem Cells* 2013;31(12):2737-46.

Fatemeh Mansouri^{1,2*}

¹ Department of Genetics and Immunology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Cellular and Molecular Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Use of Stem Cell-derived Exosomes as a Therapeutic Approach in Cardiovascular Disease in Personalized Medicine

Received: 21 Mar 2020; Accepted: 8 Feb. 2021

Abstract

Mesenchymal stem cells are used to treat stroke and myocardial infarction in patients. Although they are fundamentally different from heart cells such as heart muscle cells, recent evidence suggests that injections of mesenchymal stem cells into the heart are mediated by the secretion of paracrine factors to restore heart function. Mesenchymal stem cells release all of the paracrine factors through membrane vesicles called exosomes. All biomolecules are assembled into exosomes that are regularly released from the donor cell. Also, exosomes bind to cellular receptors by the ligand-receptor reaction. Therefore, exosomes can secrete biological molecules such as proteins, RNAs and microRNAs. Stem cell-derived exosomes can be successfully used in the treatment of cardiovascular disease, cancers and hypertension. The purpose of this paper is to investigate the components and changes in the content of exosomes in human cells that can be used as an effective treatment in the treatment of various cardiovascular diseases and other diseases. Futures clinical studies will require the effective use of exosomes in cardiovascular disease, based on the specific molecular structure of each individual in personalized medicine.

Keywords: Exosomes, Cardiovascular disease, Mesenchymal stem cells

***Corresponding Author:**
Department of Genetics and Immunology, Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tell: 09123704153
E-mail: mansouri1600@hotmail.com