

# Biological Function of Exosomes in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases

Mahdieh Jafarnia Yazdi<sup>1</sup>, Seyed Mohammad Gheibihayat<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Master of Science Student, Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

## ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing inflammatory disease. Traditional treatment strategies have relied on repeated administration of high doses of drugs, including antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, biological drugs, and immunomodulators aimed at reducing inflammation. Some of these drugs are effective in reducing early inflammatory symptoms, but their long-term efficacy decreases due to the accumulation of toxic substances. Therefore, the development of new therapeutic methods is needed. Exosomes are small extracellular vesicles that are secreted by cells and carry macromolecules and bioactive substances and play a role in the physiological and pathological processes of the body. So far, many efforts have been made to understand their biology and potential clinical applications in various diseases, including autoimmune diseases. Recent studies have shown that the therapeutic functions of exosomes may affect pathways related to IBD such as immune responses, barrier functions, and gut flora. This review describes recent advances in the development of exosomes and their therapeutic application in IBD.

**Keywords:** IBD, Colitis, Exosome, Extracellular vesicle, Crohn's disease

Please cite this paper as:

Jafarnia Yazdi M, Gheibihayat SM. Biological function of exosomes in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Govaresh* 2023;27: 205-217.

### \*Corresponding author:

Seyed Mohammad Gheibihayat

Address: Shahid Sadoughi University of Medical Sciences,

Faculty of Medicine, Department of Medical Biotechnology.

Tel: + 98 9102091720

Email: gheibi65@yahoo.com

Received: 6 Aug. 2022

Edited: 11 Dec. 2022

Accepted: 12 Dec. 2022

## عملکرد بیولوژیکی اگزوزوم ها در درمان بیماری های التهابی روده

مهديه جعفر نیا یزیدی<sup>۱</sup>، سید محمد غیبی حیات<sup>۲\*</sup>

دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران  
آستادیار، گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

### چکیده

بیماری التهابی روده (IBD) نوعی بیماری التهابی مزمن عود کننده است. استراتژی های درمانی سنتی بر تجویز مکرر دوزهای بالای دارو، از جمله آنتی بیوتیکها، داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی، داروهای بیولوژیک و تعدیل کننده های ایمنی با هدف کاهش التهاب متکی بودند، برخی از این داروها در کاهش علائم التهابی در مراحل اولیه موثر بودند، اما اثربخشی طولانی مدت آنها به دلیل تجمع مواد سمی کاهش می یابد. بنابراین، توسعه ی روش های درمانی جدید مورد نیاز است. اگزوزوم ها وزیکول های خارج سلولی کوچکی هستند که توسط سلول ها ترشح می شوند و حامل ماکرومولکول ها و مواد فعال زیستی هستند و در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک بدن نقش دارند. تاکنون تلاش های زیادی برای درک بیولوژی و کاربردهای بالینی بالقوه آنها در بیماری های مختلف، از جمله بیماری های خودایمنی انجام شده است. مطالعات اخیر نشان داده اند که عملکردهای درمانی اگزوزوم ممکن است بر مسیرهای وابسته به بیماری التهابی روده مانند پاسخ های ایمنی، عملکردهای سد و فلور روده تاثیر بگذارد. این بررسی پیشرفت های اخیر در توسعه اگزوزوم ها و کاربرد درمانی آن ها را، در بیماری التهابی روده بیان می کند.

**کلیدواژه:** بیماری های التهابی روده، کولیت، اگزوزوم، وزیکول های خارج سلولی، بیماری کرون

گوارش / دوره ۲۷، شماره ۴ / زمستان ۱۴۰۱ / ۲۰۵-۲۱۷

\* نویسنده مسئول: سید محمد غیبی حیات

درس: دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دانشکده

پزشکی، گروه زیست فناوری

تلفن: ۰۹۱۰۲۰۹۱۷۲۰

پست الکترونیک: gheibi65@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۱/۰۹/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۱

### زمینه و هدف:

بیماری های التهابی روده خانواده ای از بیماری های خودایمنی مزمن دستگاه گوارش، از جمله بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC) هستند. از ویژگی های آن ها، پاسخ ایمنی مخاطی غیر طبیعی و اختلال در عملکرد سد روده ای می باشد (۱). اگرچه بیماری کرون و کولیت اولسراتیو معمولاً تظاهرات بالینی مشابهی دارند، اما قسمت های مختلف دستگاه گوارش را تحت تاثیر قرار می دهند و درجه التهاب دیواره روده در آنها متفاوت است. بیماری التهابی روده یک بیماری چند عاملی است که از تاثیر عوامل محیطی و ژنتیکی بر میکروبیوم روده منشأ می گیرد (۲). نرخ بروز بیماری کرون و کولیت اولسراتیو به ترتیب بین ۱۱-۰،۱ و ۵-۰،۵ در هر ۱۰۰۰۰ نفر در مناطق مختلف جغرافیایی جهان، متفاوت است (۳). بیماری های التهابی روده همیشه به عنوان یک بیماری غربی در نظر گرفته شده است، اما میزان بروز آن در نیمکره

شرقی به علت الگوهای صنعتی یا غربی شدن به سرعت در حال افزایش است. اگرچه بیماری های التهابی روده، می توانند در هر سنی رخ دهند، اما معمولاً در اوایل بزرگسالی آغاز میشوند (۴). با افزایش بروز آن، درمان های موجود نمی توانند نیازهای بیماران را برآورده کنند (۵). بنابراین، توسعه فوری درمان های ایمن و مؤثر ضروری است.

اگزوزوم ها، وزیکول های پروتئولیبیدی دولایه ای کروی شکل کوچکی هستند، که با انتقال اطلاعات از طریق محموله خود، از جمله پروتئین ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک، به ارتباط بین سلول های مختلف و ریزمحیط آنها کمک می کنند. استفاده از اگزوزوم ها در درمان بیماری های مختلف پیشنهاد شده است، آنها با استفاده از فعالیت بیولوژیکی خود و محموله های غنی که حمل می کنند، می توانند به عنوان روش درمانی بدون سلول عمل کنند (۶). علاوه بر این، اگزوزوم ها دارای ویژگی های سودمند دیگری از جمله پایداری، محصور کردن مولکول های فعال زیستی، ایمنی زایی کم، زیست تخریب پذیری، زمان گردش طولانی و توانایی عبور از بسیاری از موانع بیولوژیکی هستند که می توانند به عنوان حامل دارو و ژن، مورد استفاده قرار گیرند (۸،۷).

در نهایت، ویژگی های مناسب و اثرات درمانی شناخته شده ی اگزوزوم ها، کنجکاوی محققان را برای توسعه سیستم های درمانی مبتنی بر اگزوزوم، به خود جلب می کند. در این بررسی، به آخرین پیشرفت های تحقیقاتی در زمینه درمان بیماری التهابی روده با استفاده از اگزوزوم ها می پردازیم.

### اگزوزوم

اگزوزوم ها، شاتل های ارتباطی بین سلولی در ابعاد نانو (۳۰-۱۵۰ نانومتر)

های سلول های دندریتیک ممکن است با سلول های دندریتیک یا گیرنده های آنها تعامل داشته باشند. به عنوان مثال، اعتقاد بر این است که دو miRNA حیاتی، miR-155 و miR-146a التهاب را تعدیل کرده و با وارد شدن به گیرنده های سلول های دندریتیک، سرکوب ژن هدف را میانجی گری می کنند (۲۹) نشان داده شده است که کمبود miR-155 با سرکوب رشد و عملکرد CD11b+CD103+ در لامینا پروپریا روده، التهاب روده را بهبود می بخشد (۳۰). همچنین، miR-146b ترشح شده از اگزوزوم های مشتق شده از سلول های دندریتیک توانایی فعال کردن NF-κB، و در نتیجه بهبود عملکرد سد اپی تلیال را دارد (۳۱).

نقش lncRNA ها در بیماری التهابی روده در بسیاری از مطالعات بیان شده است. این RNA ها در اگزوزوم ها به مقدار زیادی وجود دارند و سطح بیان آنها در اگزوزوم ها به سلول منشا آنها بستگی دارد (۳۲). در مطالعه ای لیو و همکاران نشان دادند که مهار lncRNA NEAT1 به وسیله ی اگزوزوم ها، پاسخ التهابی در بیماری التهابی روده را از طریق تنظیم پلازماسیون ماکروفاژها و سد اپیتلیال روده سرکوب می کند (۳۳).

علاوه بر این، سلول های اپیتلیال روده و سلول های Hopx+ منابع اصلی miRNA در گردش مدفوع هستند. نشان داده شده است که این miRNA ها وارد باکتری های روده مانند اشیریشیا کلی و فوزوباکتریوم نوکلئاتوم می شوند تا رونویسی از ژن و رشد آن ها را کنترل کنند. پیوند این miRNA ها ترکیب میکروبیوتای مدفوع را ترمیم کرد و همچنین کولیت القا شده را بهبود بخشید (۳۴).

#### پروتئین ها

در طول پیشرفت IBD، پروفایل های سایتوکین و بیان سلول های T را می توان توسط پروتئین های اگزوزومی تنظیم کرد. پروتئین اگزوزومی آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA-G) یک آنتی ژن، MHC کلاس I است که می تواند آپوپتوز سلول های CD8+T را از طریق تنظیم فعالیت سلول های کشنده طبیعی و سلول های دندریتیک واسطه کند. HLA-G ممکن است واسطه تحمل التهاب باشد و تنظیم آن ممکن است به درمان IBD کمک کند (۳۵، ۳۶). پروتئین پرین سلولی (PrPC)، آنکسین A1 (ANXA1) و پروتئین تنظیم شده با گلوکز ۷۸ (GRP۷۸) در اگزوزوم ها بسته بندی شده اند. PrPC بیشتر در پلاکت ها یافت می شود و می تواند از اگزوزوم های مشتق شده از پلاکت آزاد شود (۳۷). PrPC عملکرد سد TJ را حفظ می کند و از کمپلکس های اتصال جانبی در کرون و کولیت اولسراتیو محافظت می کند (۳۸). ANXA1 میانجی گر قوی درون زاء، از IEC ها به فضای خارج سلولی آزاد می شود این پروتئین برای تنظیم صدمات مخاطی روده، التهاب و ترمیم شناخته شده است (۳۹). GRP۷۸ می تواند از طریق اگزوزوم از سلول های سرطانی روده بزرگ آزاد شود و در ارتباط سلول-سلول شرکت کند (۴۰). بیان پروتئین نشانگر استرس شبکه آندوپلاسمی، GRP۷۸، در IBD کاهش یافته است و اثرات GRP۷۸ حفظ عملکرد و ساختار اپیتلیوم کولون است (۴۱). بنابراین، تنظیم سطوح آن میتواند عملکرد سد روده را تنظیم کند.

علاوه بر این، پروتئین های اگزوزومی میکروبیوتای روده را تنظیم می کنند (۴۲). دیسبیوز میکروبیوتای روده، (پاسخ های ایمنی غیرطبیعی،

هستند که تقریباً در همه ی سلول ها تولید می شوند. در ابتدا بر این باور که سلول ها برای حفظ هموستاز، اگزوزوم تولید می کنند به عنوان ضایعات سلولی در نظر گرفته می شدند (۹). امروزه مشخص شده است که آنها نقش ویژه ای در ارتباطات سلولی دارند. بیوزن اگزوزوم با جوانه زدن به سمت داخل غشای پلاسمایی سلول، برای تشکیل اندوزوم های اولیه آغاز می شود. این جوانه زدن به داخل غشای اندوزومی، سپس اندوزوم های تاخیری حاوی وزیکول های داخلی مجرا (ILVs) را تشکیل می دهد. این اندوزوم ها به عنوان اجسام چند وزیکولی (MVBS) شناخته می شوند و حاوی وزیکول های متعددی هستند که ماکرومولکول های مختلف سلول مادر را حفظ و حمل می کنند. اجسام چند وزیکولی بالغ، می توانند با غشای پلاسمایی سلول ادغام شوند، و وزیکول ها را به عنوان اگزوزوم در محیط خارج سلولی آزاد کنند (۱۱، ۱۰). محتوای اگزوزوم ها بسته به شرایط سلولی منشا آنها، مانند مرحله بلوغ و نوع سلول، می تواند متفاوت باشد (۱۲). ترکیبات داخلی اگزوزوم ها به دو گروه تقسیم می شوند: گروه اول که برای همه اگزوزوم ها مشترک است (۱۳)، و گروه دوم که شامل مواد ویژه ای است که خواص و عملکرد هر اگزوزوم را مشخص می کند (۱۴). اگزوزوم ها علی رغم نقش اساسی که در فعالیت های فیزیولوژیک بدن دارند، ارتباط نزدیکی با ارتباطات سلولی (۱۵)، تنظیم ایمنی (۱۶)، رگ زایی (۱۷)، متاستاز و تومورزایی (۱۸) نیز دارند (۱۹). اگزوزوم ها می توان با استفاده از اولتراسانتریفیوژ، کروماتوگرافی، ایمونوفینیتی جداسازی کرد (۲۰). اگزوزوم ها به عنوان نشانگرهای زیست تشخیصی، ابزارهای تصویربرداری، اهداف درمانی و عوامل ترمیم کننده بافت عمل می کنند و می توانند در ساخت واکسن نیز استفاده شوند (۲۱).

#### کاربرد درمانی اگزوزوم ها

اگزوزوم ها، به دلیل توانایی ذاتی در انتقال ماکرومولکول ها بین سلول ها و میل طبیعی آنها به سلول های هدف، توجه چشمگیری را به خود جلب کرده اند. ویژگی های ذاتی آنها مانند اندازه، پایداری، زیست سازگاری، ایمنی زایی کم، توانایی غلبه بر موانع بیولوژیکی، ظرفیت کپسولاسیون بالا و تسهیل درونی سازی محموله علاقه به استفاده از اگزوزوم ها را به عنوان عوامل درمانی برانگیخته است (۲۲-۲۷). از این رو، استفاده از آنها در درمان بیماری التهابی روده، به دلیل عملکردهای بالقوه درمانی اگزوزوم ها و مسیرهای اگزوزومی به طور ویژه ای مورد توجه قرار گرفته است که در زیر به آن می پردازیم.

#### محموله اگزوزوم ها

اگزوزوم ها واسطه های حیاتی در ارتباط سلول-سلول هستند. بیوزن اگزوزوم ها ترکیب آنها را تعیین می کند که شامل برخی اجزای خارج سلولی، داخل سلولی و غشایی از جمله انواع پروتئین ها، لیپیدها، RNA ها، DNA ها و ... است، که به عنوان محموله نامیده می شوند (۲۸). محموله های اگزوزوم ها در برقراری اطلاعات مولکولی یا ژنتیکی با سلول های اطراف نقش ویژه ای دارند (۶). که در ادامه به آن می پردازیم.

#### نوکلئیک اسیدها

در میان محموله های اگزوزوم ها، miRNA ها غالب ترین و شناخته شده ترین هستند miRNA های اگزوزومی مشتق شده از اگزوزوم

به اجزای بدون ساختار آگزوزومی نشان می دهند. در یک موش مدل کولیت،  $TGF-\beta 1$  محصور در آگزوزوم ها نسبت به سایتوکین  $TGF-\beta 1$  آزاد، وقتی که توسط تریپسین هضم می شود پایدارتر است، و اختلال در ساختار آگزوزوم کارایی  $TGF-\beta 1$  را کاهش می دهد (۵۰). (شکل ۱).

### نقش دوگانه آگزوزوم های سلول های IEC

آگزوزوم ها بسته به منبع، عوامل ریزمحیطی، ترکیبات عملکردی و سایر عوامل ایمنی دو اثر متضاد، مفید و مضر بر بیماری التهابی روده دارند. آگزوزوم های ترشح شده از محل های التهابی روده در IBD به عنوان عوامل پیش التهابی شناخته شده اند (۵۲)، و باعث از بین رفتن یکپارچگی سد اپی تلیال روده، افزایش فعال سازی پاسخ ایمنی ذاتی و تحریک مهاجرت ماکروفاژها می گردند (۵۳، ۵۴). در مقابل، در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی، آگزوزوم های بیان شده توسط IEC ها با کمک به حفظ هموستاز و عملکرد روده، در تعدیل سلول های ایمنی میکروبیوتای روده، تکثیر IEC ها و یکپارچگی سدها شرکت می کنند. IEC های طبیعی با ترشح وزیکول های خارج سلولی، فعالیت سرکوب کننده ایمنی وابسته به  $TGF-\beta 1$  را در ریزمحیط مخاطی نشان می دهند. در مطالعه ای نشان داده شد که تجویز این وزیکول ها شدت IBD را از طریق تحریک Treg و سلول های دندریتیک سرکوب کننده سیستم ایمنی کاهش می دهند. همچنین مشخص گردید که آن ها وابسته به مولکول های چسبندگی سلول های اپیتلیال (EpcAM) هستند و سطوح تنظیم شده  $TGF-\beta 1$  را در طول توسعه IBD به روشی وابسته به ERK نشان می دهند (۵۵).

### آگزوزوم های ترشح شده از سلول های ایمنی

آگزوزوم های مشتق شده از سلول های ایمنی به علت توانایی فرار از سیستم ایمنی و دوره گردش طولانی در خون توجه زیادی را به خود جلب کرده اند و نتایج درمانی قابل توجهی در تحقیقات واکسن و تحویل دارو نشان داده اند (۵۶-۵۸). همچنین، نشان داده شده است که آگزوزوم های مشتق شده از این سلول های ایمنی نقش مهمی در تحمل ایمنی ناشی از IEC ایفا می کنند (۵۹).

### مونوسیت ها و ماکروفاژها

ماکروفاژها در حفظ هموستاز روده ای نقش مهمی دارند. آگزوزوم های مشتق شده از مونوسیت ها و ماکروفاژها با فرار از کنترل فاگوسیت های تک هسته ای باعث افزایش اثربخشی داروها و بهبود انتقال دارو به مکان های هدف می شوند (۵۸). زیرگروه های ماکروفاژ  $M2$ ، در فعالیت ضد التهابی، فعال سازی  $Th2$ ، تنظیم ایمنی و بازسازی بافت نقش دارند (۶۰). آگزوزوم های ترشح شده از ماکروفاژ  $M2b$  با کاهش سایتوکین های التهابی ( $IL-1\beta$ ,  $IL-17A$  و  $IL-6$ )، افزایش سطح  $IL-4$  و تعداد Treg ها به طور ویژه ای شدت کولیت ناشی از DSS در موش های مدل را کاهش می دهد. اثرات محافظتی این آگزوزوم ها بر روی کولیت توسط محور CCL1/CCR8 انجام می شود (۶۱).

### سلول های دندریتیک

سلول های دندریتیک، «حرفه ای ترین» یا مؤثرترین سلول های ارائه دهنده آنتی ژن واقع در مکان های نظارتی هستند که توانایی جذب

عفونت ها، عادات غذایی و تجویز آنتی بیوتیک ها) عامل مهمی در بروز و توسعه IBD است (۴۳). پروتئین شوک حرارتی ۷۳ آگزوزومی ( $HSP73$ ) مشتق از سلول های دندریتیک و  $HSP72$  آگزوزومی مشتق از IEC قبلاً در مطالعات متعدد شناسایی شده اند (۴۴، ۴۵). به عنوان ادجوانت قوی برای برانگیختن پاسخ های ایمنی،  $HSP70$  به تولید سیتوکین های پیش التهابی از طریق مسیر انتقال سیگنال فاکتور تمایز میلوئیدی  $NF-KB/88$  معروف است. این می تواند از گیرنده های باکتری های گرم مثبت ( $TLR2$ ) و منفی ( $TLR4$ ) برای تحریک سیگنال های پیش التهابی به روشی وابسته به  $CD14$  استفاده کند (۴۴). همچنین، کمپلکس های پپتید  $MHC II$  یکی از انواع واسطه های مهم در ارتباط بین IEC و سلول های دندریتیک و دیگر ارتباطات آگزوزومی است که نظارت ایمنی را در سطوح مخاطی تسهیل می کند (۴۶).

### لیپیدها

نوعی لیپید سلولی، گلوکوزیل سرامید آگزوزومی با منشاء گیاهی است که می تواند باعث سرکوب التهاب روده بزرگ در IBD شود (۴۷)، همچنین، آلفاگالاکتوزیل سرامید با اتصال به  $CD1$  مانع فعال شدن سلول های T کشنده طبیعی در بافت روده میشود (۴۸).

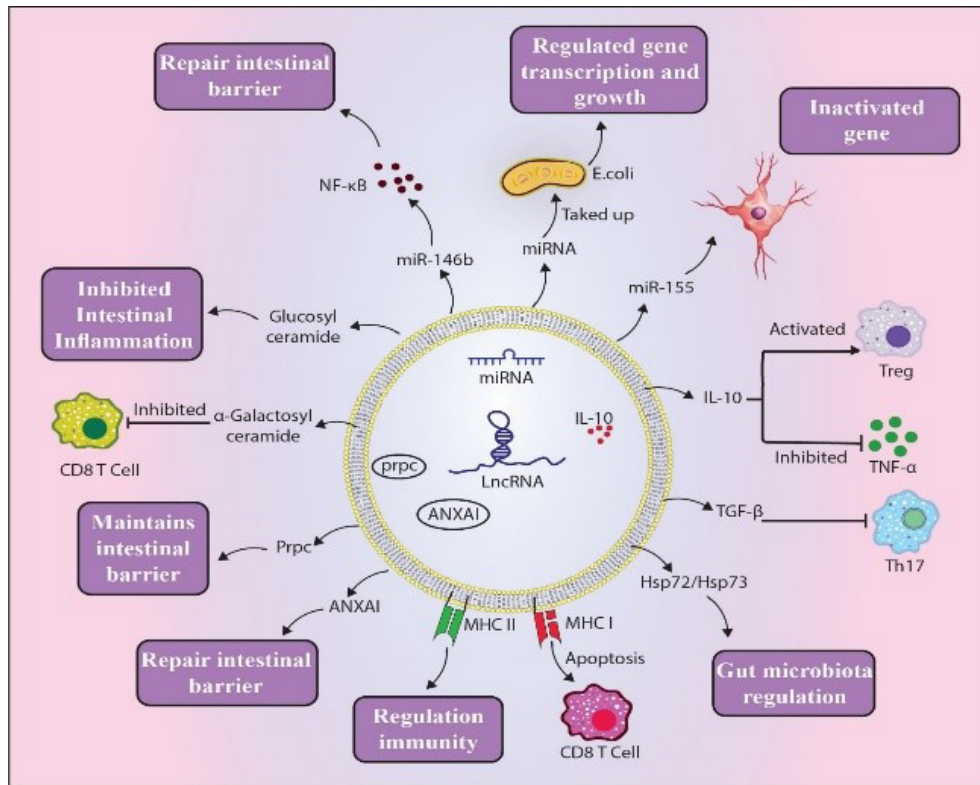
### سایتوکین

التهاب اپی تلیال روده را می توان با تمایز سلول های T تنظیمی ( $Tregs$ ) +  $CD4 + FoxP3$  و مکمل سلول های  $CD4 + Th2$  سرکوب کرد. سایتوکین های آزاد شده توسط Treg ها ( $IL-10$  و  $TGF-\beta$ ) با فراهم کردن یک ریزمحیط سرکوب کننده ایمنی، ترمیم ضایعه مخاطی روده بزرگ را تسریع میکند (۴۹).

$TGF-\beta 1$  یکی از انواع سیتوکین های اصلی، سرکوب کننده سیستم ایمنی است و اعتقاد بر این است که  $TGF-\beta 1$  آگزوزومی دارای پتانسیل درمانی در IBD است. آگزوزوم های اصلاح شده با ژن  $TGF-\beta 1$  تولید شده توسط سلول های دندریتیک میتوانند با مهار  $Th17$  از توسعه IBD جلوگیری کنند (۵۰). علاوه بر این،  $IL-10$  نیز نقش مهمی در ایجاد ایمنی طبیعی مخاطی ایفا می کند. در موش های مدل کولیت ناشی از TNBS، تزریق داخل صفاقی آگزوزوم های  $IL-10$  به طور قابل توجهی تمام پارامترهای بالینی و هیستوپاتولوژیک را کاهش می دهد. اثرات درمانی آگزوزوم های دارای  $IL-10$  به کاهش بیان mRNA های،  $IL-2$ ،  $IL-10$ ،  $TNF-\alpha$  و  $IFN-\gamma$  در بافت کولون منجر می شود. علاوه بر این، درمان  $IL-10$  آگزوزومی، منجر به افزایش قابل توجه بیان mRNA،  $IL-10$  در بافت کولون و تعداد سلول های Treg در لامینا پروپریا کولون میشود. اثرات درمانی خوب  $IL-10$  آگزوزومی، یک استراتژی جدید امیدوارکننده برای درمان IBD ارائه می کند (۵۱).

### غشای آگزوزوم ها

اگرچه تنظیم به وسیله ی آگزوزوم در IBD عمدتاً به اجزای بیولوژیکی داخلی بستگی دارد، ساختار آگزوزوم نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار است. ساختار غشای آگزوزوم می تواند بر عملکردها، به ویژه سینتیک و پایداری بیشتر برخی از اجزای داخل تأثیر بگذارد. مشخص شده است که اجزای بیولوژیکی محصور شده با آگزوزوم ها پایداری بیشتری نسبت



شکل ۱: عملکرد محموله‌های اگزوزومها در بیماری التهابی روده. اگزوزومها با توجه به نوع محموله‌ای که حمل میکنند با سایر سلولها تبادلات مولکولی یا ژنتیکی برقرار کرده و باعث کاهش علائم بیماری التهابی روده میگردند

درمانی را به عنوان یک هدف مستقیم ایفا می کند(۶۷،۶۸).

سلول های مهاری مشتق از میلوئید سلول های مهاری مشتق از میلوئید گرانولوسیتی (G-MDSCs) می توانند اگزوزوم هایی ترشح کنند که مولکول های تنظیمی مختلف را بر روی سلول های ایمنی منتقل می کنند(۶۹). اگزوزوم های مشتق از این سلول ها (CD11b+Ly6G+Ly6Clow) (۷۰)، می توانند کولیت ناشی از DSS را از طریق مهار تکثیر سلول های Th1 و ترویج گسترش Treg ها کاهش دهند(۷۱).

#### اگزوزوم های ترشح شده از سلول های بنیادی مزانشیمی

پس از سال ها تحقیق و مطالعه، اگزوزوم های مشتق شده از انواع مختلف سلول های بنیادی مزانشیمی به عنوان بازیگران کلیدی در درمان (IBD) ظاهر شده اند. این اگزوزوم ها به عملکردهای تعدیل کننده ایمنی، ضدالتهابی، گسترش و ترمیم آسیب بافتی کمک می کنند. و با تنظیم پاسخ های التهابی، شدت علائم کولیت، مانند کوتاه شدن کولون، تخریب یکپارچگی ساختار روده بزرگ و افزایش نفوذ سلول های التهابی را در موش های کولیت کاهش می دهد(۷۲،۷۳). در مطالعه ای مائو و همکاران نشان داد که اگزوزوم های مشتق از سلول های بنیادی مزانشیمی (MSC) می توانند علائم IBD را تسکین

و پردازش آنتی ژنها را برای شروع پاسخ های ایمنی اولیه دارند(۶۲). اگزوزوم های ترشح شده توسط سلول های دندریتیک، دارای کمپلکس های عملکردی پپتید MHC-، مولکول های تحریک کننده و سایر اجزایی هستند که با سلول های ایمنی در تعامل هستند(۶۳-۶۵). در مطالعه ای بیان گردید، اگزوزوم های مشتق شده از دندریتیک هایی که TGF-β1 ترشح می کنند (stGF-β1-exo) رشد موش های مدل IBD را به تاخیر می اندازند، و اگزوزوم های مشتق شده از دندریتیک هایی که TGF-β1 مرتبط با غشاء را بیان می کنند (mTGF-β1-exo) دارای فعالیت سرکوب کننده ایمنی قویتری نسبت به stGF-β1 هستند(۶۶).

#### سلول های T تنظیمی

Treg ها با ترشح اگزوزوم ها (Treg-Exo) می توانند نقش درمانی در IBD ایفا کنند. تزریق اگزوزوم های مشتق از Treg های جدا شده از سلول های تک هسته ای طحال موش های BALB/c به موش های مدل IBD القا شده توسط DSS، بیماری التهاب روده را در موش ها کاهش داد. در مطالعه ی دیگری نشان داده شد که اگزوزوم های مشتق از Treg ها با بیان miR-۱۹۵a-۳p، تکثیر سلولی را در سلول های YAMC اپیتلیال کولون تقویت کرده و آپوپتوز را مهار می کنند. علاوه بر این، miR-۱۹۵a-۳p به همراه کاسپاز ۱۲ پیش آپوپتوز نقش



به لامینا پروپریا کولیت ناشی از DSS مهاجرت می کنند و باعث آسیب بافتی ناشی از اکسیداتیو و سایر اثرات مضر می شوند (۸۴، ۸۵). اگزوزوم های مشتق از MSC فعالیت های میلوپراکسیداز را کاهش می دهند که نشان دهنده مهار تهاجم نوتروفیل ها است (۸۶). همچنین، اگزوزوم های مشتق شده از MSC، به طور قابل توجهی باعث کاهش بروز انتروکولیت نکروزان و نفوذپذیری روده می شود. علاوه بر این، این اگزوزوم ها به شدت بهبود زخم را در سلول های IEC-6 افزایش دادند (۸۷). اگزوزوم های تجویز شده به صورت سیستمیک از سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان به میزان زیادی کولیت را در مدل های مختلف IBD کاهش می دهند. در این روش، با پلاریزاسیون ماکروفاژهای Myb بدون اینکه منجر به فیبروز روده شود، یکپارچگی سد روده و پاسخ های التهابی تعدیل شده را حفظ می کند. همچنین مشخص شد که این اگزوزوم ها از پروتئین هایی که در تنظیم فعالیت های ضد کولیت شرکت می کنند، به ویژه متالوتیونین-۲ که در مهار پاسخ های التهابی نقش دارد، غنی شده اند. این اگزوزوم ها با کاهش نفوذپذیری روده و نیز با کاهش نفوذ میکروبیوتای روده به لامینا پروپریا به طور قابل توجهی عملکردهای غیرطبیعی سد روده ای را بازیابی می کنند سطوح mRNA پروتئین های ضد میکروبی کولون مانند لیزوزیم ۱ (Lyz1)، آنژیوتنژین-۴ و دفنسیسین های Defa29 و Defa20 نیز بازسازی شدند. پروتئین اگزوزومی متالوتیونین-۲ به ویژه برای پاسخ های ضد التهابی ضروری بود (۸۶).

#### اگزوزوم ها و وزیکول های شبه اگزوزوم اصلاح شده در بیماری التهابی روده

اصلاح اگزوزوم ها، راه های جدید هیجان انگیزی را برای تعدیل پاسخ های سلولی و توسعه سیستم های تحویل نانو در درمان های دقیق ایجاد می کند (۸۴). چنین نانوزیکول های مهندسی شده می توانند تعدیل ایمنی را در جهت بازسازی و ترمیم بافت در ریزمحیط IBD افزایش دهند. اصلاح اگزوزوم ها در نانوپزشکی را می توان به سه روش طبقه بندی کرد: اصلاح محموله داخلی اگزوزوم ها (دستکاری سلول مادر)، اصلاح سطح غشای اگزوزوم و اصلاح همزمان محموله و غشای اگزوزوم (۸۸)، که در اینجا به آن می پردازیم.

تجویز اگزوزوم های مشتق شده از سلول های بنیادی مغز استخوان آماده شده با IFN- $\gamma$ ، اثرات بهتری را در درمان کولیت نشان داد (۸۹). سلول های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده با (HO-1) به طور موثری آسیب التهابی سلول های اپیتلیال روده (IECs) را، با هدف قرار دادن ژن hmgb3 سلول های اپیتلیال روده توسط miR-200b، کاهش می دهد (۹۰-۹۲).

علاوه بر این، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند اگزوزوم های مشتق شده از سلول های دندریتیک تیمار شده با TGF- $\beta$ ۱ بیماری التهابی روده ناشی از سولفات دکستران سدیم (DSS) از طریق تحریک Tregs<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> کاهش می دهند (۵۰).

بر اساس نقش مهم IL-10 در ایجاد ایمنی طبیعی مخاطی، محققان پتانسیل اگزوزوم های مشتق شده از سلول های دندریتیک تیمار شده با IL-10 را برای سرکوب کولیت ناشی از TNBS بررسی کرده اند. نتایج نشان داد که این اگزوزوم ها می توانند کولیت ناشی از تری نیتروبنزن سولفونیک اسید (TNBS) را از طریق تحریک Tregs<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> افزایش می دهند (۸۳).

دهند و به بازیابی بافت ها و اندام های آسیب دیده کمک کنند (۷۴). همچنین، مطالعات نشان داد که اگزوزوم های آزاد شده از سلول های مزانشیمی بند ناف (hUC-MS-Exo) باعث کاهش نفوذ ماکروفاژها به بافت کولون می گردند. علاوه بر این، با تنظیم بیان IL-7 در ماکروفاژها IBD ناشی از DSS را کاهش می دهند (۷۳). شواهد پیش بالینی نقش کلیدی این اگزوزوم ها (hUC-MS-Exo) را در محافظت از آسیب بافتی در IBD نشان داده اند (۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۵). و مشخص گردید که hUC-MS-Exo التهاب و علائم IBD را به وسیله ی تنظیم اصلاح یوبیکوئیتیناسیون (۷۲)، تنظیم پیروپتوز ماکروفاژها از طریق محور miR-378a-5p/NLRP3 (۷۵)، و مهار روند ندیلاسیون از طریق miR-326 (۷۷)، کاهش می دهد. همچنین، مطالعه دیگری در داخل بدن نشان داد که تجویز داخل صفاقی hUC-MS-Exo علائم UC را بهبود می بخشد و میزان مرگ و میر را در موش های کولیت کاهش می دهد. بدین صورت که hUC-MS-Exo از طریق عملکردهای ترمیم بافت و هموستاز ایمنی روده به وسیله ی (TSG-6) که نوعی پروتئین ترشحی دارای ویژگی های محافظ بافت و ضد التهابی است (۷۸، ۷۹)، در برابر کولیت محافظت می کند. همچنین، در مطالعه ی دیگری اثر محافظتی hUC-MS-Exo بر سد روده ای با افزایش تعداد سلول های جامی شکل و کاهش نفوذپذیری مخاط روده اثبات شد که موجب ترمیم سد روده ای در درمان IBD گردید. علاوه بر این، این اگزوزوم ها پاسخ سلول های T کمک کننده نوع ۲ (Th2) و Th17 را در غدد لنفاوی مزانتریک (MLN) تنظیم کرده و سطح سایتوکین های پیش التهابی را کاهش داده و مقدار سایتوکین های ضد التهابی را در بافت روده بزرگ تنظیم می کند (۷۶).

دسته ی دیگری از سلول های بنیادی (OE-MS-Exo) هستند که جمعیت جدیدی از سلول های بنیادی ساکن در لامینا پروپریا بویایی را تشکیل می دهند، در مطالعه ای نشان داده شد که تجویز داخل وریدی این اگزوزوم های مشتق شده از OE-MS-Exo، با کاهش پاسخ های پیش التهابی سلول Th1/Th17 و افزایش پاسخ های ضد التهابی سلول Treg، به طور قابل توجهی طول روده بزرگ را افزایش و التهاب را کاهش می دهد (۸۰).

در مطالعه ی دیگری، تجویز اگزوزوم های مشتق شده از سلول های بنیادی مغز استخوان انسان (hmdMS-Exo)، نشان داد که می تواند به طور موثری فیبروز روده و پاسخ التهابی را کاهش دهند، یکپارچگی سد روده را حفظ کرده و ماکروفاژهای Myb را پلاریزه کنند و به شکل ویژه ای کولیت را کاهش دهند (۸۱).

علاوه بر این، مطالعات نشان داد که تزریق داخل صفاقی اگزوزوم های ترشح شده توسط سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (adMS-Exo) باعث کاهش وزن، کاهش خونریزی، کوتاه شدن و آسیب کولون در کولیت ناشی از DSS می شود (۸۲). همچنین، تزریق داخل صفاقی این اگزوزوم ها، سطوح سایتوکین های پیش التهابی را کاهش و سطح سایتوکین های ضد التهابی را در غدد لنفاوی و طحال تنظیم می کنند. علاوه بر این، درصد سلول های Tregs<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> را در غدد لنفاوی و طحال موش ها افزایش می دهند (۸۳).

جذب و فعال شدن نوتروفیل ها در مخاط روده به پاتوژن IBD کمک می کند. نوتروفیل ها از طریق فعالیت میلوپراکسیدازی خود (MPO)

مهار کنند (۵۱).

اصلاح وزیکول های شبیه اگزوزوم مشتق شده از غذا، نیز در درمان IBD استفاده شده است. نانوکتورهای مشتق شده از گریپ فروت اصلاح شده، به طور موثری مکان های التهابی را با افزایش اثرات داروهای شیمیایی مورد هدف قرار داد، که موجب مهار اثرات التهابی در کولیت موش ناشی از DSS و جلوگیری از رشد تومور میشود (۹۳). نانوکره های لیپیدی امپلین مهندسی شده، نتایج درمانی مثبتی را در کولیت اولسراتیو تحریک شده با اسید استیک نشان می دهند (۹۴). در مطالعه ای ژانگ و همکاران یک سیستم جدید تحویل RNA مداخله گر کوچک (siRNA) را ایجاد و از آن برای بارگذاری siRNA-CD98 در نانوذرات مشتق شده از زنجبیل استفاده کردند، نتایج نشان داد که تجویز خوراکی این وزیکول های مهندسی شده به طور موثر و اختصاصی بافتهای کولون را هدف قرار داده و سطح بیان CD98 را کاهش می دهد (۹۵). (جدول ۱).

#### نانوحامل ها

استفاده از اگزوزوم ها به عنوان نانوحامل ها در بیماری التهابی روده روشی امیدوارکننده برای درمان است. سیستم های دارورسانی در ابعاد نانو با غلبه بر موانع لایه مخاطی ضخیم، اپی تلیوم مختل شده و زمان انتقال ناشی از محیط التهابی کولون منجر به افزایش مقادیر دارو در روده بزرگ، و در نتیجه اثربخشی بهتر و کاهش احتمال عوارض جانبی سیستمیک شده اند (۹۶).

اگزوزوم های مشتق شده از گیاهان یا مواد غذایی که حاوی عوامل تنظیم کننده ایمنی هستند ممکن است انتخاب جدیدی در درمان IBD باشد (۹۷). ترکیبات فنلی مواد طبیعی می توانند در اگزوزوم ها بسته بندی شوند (۹۸،۹۹). در مطالعه ای مشخص گردید که اگزوزوم های جدا شده از آب انگور بارگذاری شده با ترکیبات فنلی، می تواند با کاهش TNF- $\alpha$  و NF-kB التهاب کولیت را مهار کنند (۹۷).

همچنین، نانو وزیکول های شبه اگزوزوم انگور (GELN) به دلیل زیست سازگاری ذاتی و زیست تخریب پذیری می توانند به عنوان وسیله نقلیه دارورسانی خوراکی استفاده شوند. در بیماران مبتلا به IBD، دستیابی به سلول های بنیادی روده توسط داروهای رایج برونزا در داخل بدن دشوار است و Syrah GELN خوراکی راه جدیدی در

تنظیم ریزمحیط سلول های بنیادی و در نتیجه، ارتقای بازسازی روده ارائه می دهد، که ممکن است راه جدیدی برای درمان IBD در آینده باشد (۱۰۰،۹۹).

علاوه بر این، سلول های دندریتیک می توانند باعث تغییر پروفایل miRNA اگزوزوم ها شوند. let- $\gamma$ b- $\delta$ p موجود در سلول های دندریتیک، یک مشارکت کننده بالقوه در فعال شدن ماکروفاژها و پاسخ التهابی است. انتقال تقلید Let- $\gamma$ b- $\delta$ p توسط اگزوزوم های سرم به طور ویژه ای کولیت را کاهش می دهد، که دیدگاه جدیدی برای تشخیص و درمان کولیت بر اساس اگزوزوم ها ارائه می دهد (۱۰۱، ۱۰۲).

همچنین، اگزوزوم های سلول های دندریتیک تیمار شده با آنتی ژن محلول تخم (SEA) از *Schistosoma japonicum* به درمان IBD کمک می کنند. تجویز این اگزوزوم ها، موجب کاهش قابل توجهی در شاخص فعالیت بیماری و کاهش وزن در موش های مدل کولیت ناشی از DSS می شود. علاوه بر این، طول کولون بهبود یافته و میانگین امتیاز ماکروسکوپی کولون کاهش می یابد و می توانند از آسیب کولون در موش های کولیت حاد ناشی از DSS جلوگیری کنند (۱۰۳).

#### اگزوزوم های مشتق از مواد غذایی

گیاهان: اخیراً استفاده از اگزوزوم های مواد غذایی مانند میوه ها به علت مصرف زیاد و بی خطر بودن مورد توجه قرار گرفته اند. این نانوزیکول های مشتق شده از گیاهان خوراکی دارای خواص ضد التهابی و تنظیم اثرات عملکردی، رشدی و تعدیل کننده ایمنی قوی را بر روی سلول های اپی تلیال روده ایجاد می کنند (۱۰۵).

اگزوزوم های گیاه دارویی *Curcuma longa* با غیرفعال کردن مسیر (NF-kB) موجب بهبود کولیت و ترمیم زخم روده شد (۱۰۶). در مطالعه دیگری نانوزیکول های مشتق از آب انگور منجر به بازسازی و محافظت بافت روده شد و نقش محافظتی در برابر کولیت در موش ها نشان داد. جزء لیپیدی وزیکول به طور معمول به القا یا تکثیر سلول های بنیادی Lgr5+ کمک می کند. این درمان همچنین تشکیل ساختار ارگانوئیدی را تسریع کرد، و باعث فعال شدن مسیر Wnt/ $\beta$ -catenin و افزایش بیان ژن های مرتبط با رشد سلول های بنیادی شد. بنابراین،

جدول ۱: اگزوزوم ها و وزیکول های شبه اگزوزوم اصلاح شده در بیماری التهابی روده

اگزوزوم های اصلاح شده	مکانیسم عمل
اگزوزوم های مشتق شده از سلول های بنیادی مغز استخوان آماده شده با IFN- $\gamma$	بهبود درمان بیماری کولیت اولسراتیو
اگزوزوم های مشتق شده از سلول های بنیادی مزانشیمی اصلاح شده با (HO-1)	کاهش آسیب التهابی سلول های اپیتلیال روده (IECS) ، با هدف قرار دادن ژن hmgb3 سلول های اپیتلیال روده توسط miR-200b
اگزوزوم های مشتق شده از سلول های دندریتیک تیمار شده با TGF- $\beta$ 1	کاهش بیماری التهابی روده از طریق تحریک CD4 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> Tregs
اگزوزوم های مشتق شده از سلول های دندریتیک تیمار شده با IL-10	مهار کولیت از طریق تحریک CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Tregs
نانوکتورهای مشتق شده از گریپ فروت اصلاح شده	مهار اثر التهابی با هدف قرار دادن مکان های التهابی و افزایش اثرات داروهای شیمیایی
نانوکره های لیپیدی امپلین مهندسی شده	بهبود درمان بیماری کولیت اولسراتیو
بارگذاری siRNA-CD98 در نانوذرات مشتق شده از زنجبیل	کاهش سطح بیان CD98 و بهبود بیماری کولیت اولسراتیو

پروتئین های آگزوزومی مانند TSG101، CD63 و HSP70، بقا و تکثیر سلول های روده را تسهیل می کنند (۱۱۶). در مطالعه ای، تجزیه و تحلیل پروتئومی بیش از ۹۴۳۰ پروتئین آگزوزومی منحصر به فرد مشتق شده از آغوز شیر نشان داد که آگزوزوم ها از پروتئین های مرتبط با رشد سلولی و تعدیل کننده ایمنی غنی شده اند (۱۱۷). در چندین مطالعه دیگر، آگزوزوم های مشتق شده از انواع مختلف شیر در افزایش زنده ماندن IEC، تکثیر، فعالیت سلول های بنیادی و توسعه سیستم روده ای نقش ویژه ای نشان دادند (۱۱۸، ۱۱۹).

### آگزوزوم اتولوگ

انتقال آگزوزوم اتولوگ یک مفهوم درمانی شخصی جدید است که در موش های مدل کولیت اولسراتیو آزمایش شده است. در این درمان، آگزوزوم های مدفوع در چهار مرحله مختلف (پیش درمان، القا با DSS، التیام و بهبودی کامل) توسط اولسراتیو فیوژ چند مرحله ای گرادیان ساکارز از مدفوع موش های القا شده با DSS، جدا و خالص گردید (۱۲۰). توانایی ضد التهابی آگزوزوم های مدفوع در شرایط آزمایشگاهی و در داخل بدن بررسی گردید. شواهد نشان داد که آگزوزوم ها در دوره التیام، بهترین اثر ضد التهابی را در شرایط آزمایشگاهی نشان می دهند و باعث بهبود زخم می شوند. علاوه بر این، موش های مدل تأثیر خوبی در پیشگیری از کولیت اولسراتیو نشان دادند. بنابراین، در زمینه داروهای فردی، استفاده از آگزوزوم های اتولوگ خوراکی در دوره التیام ممکن است یک روش ایمن و موثر برای درمان کولیت اولسراتیو در یک بیمار معین باشد (۱۲۱، ۱۲۲).

همچنین، آگزوزوم های مشتق شده از میکروبیوتای روده، احتمال مکانیسم های درمانی پیوند میکروبیوتای مدفوعی را نشان داد (۱۲۳).

### کرم های قلابدار

انگل های گوارشی مانند کرم های قلابدار، به ایجاد یک محیط تعدیل کننده ایمنی در میزبان خود معروف هستند. توانایی آنها در سرکوب التهاب به طور موثر منجر به استفاده از آنها در آزمایشات بالینی برای درمان IBD شد (۱۲۴). اخیراً، وزیکول های خارج سلولی شبه آگزوزومی ترشح شده با کرم تعیین و عملکرد آنها در تعاملات میزبان-انگل مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲۵).

آگزوزوم های انگل جونده *Nippostrongylus brasiliensis* (نوعی کرم گرد که به عنوان مدلی برای کرم قلابدار انسان استفاده می شود) حاوی پروتئین ها و miRNA های گوناگونی می باشد که بسیاری از آنها در تنظیم التهاب نقش دارند. این آگزوزوم ها با سرکوب قابل توجه سایتوکین های التهابی و تنظیم مجدد سایتوکین ضد التهابی باعث محافظت از موش در برابر التهاب ناشی از کولیت می گردند (۱۲۶).

### چالش ها

آگزوزوم ها به دلیل ظرفیت ارتباط بین سلولی و حمل انواع مولکول های محموله ای، در کاربردهای درمانی بسیار نویدبخش بوده اند اما استفاده از آنها در رویکردهای درمانی هنوز در مرحله تحقیق و توسعه اولیه است و با چالش های متعددی مواجه خواهد شد که نیازمند تحقیقات دقیق تری است. اولین و مهمترین چالش فنی تولید مقادیر کافی آگزوزوم

این وزیکول ها نه تنها در تعدیل فعالیت های نوسازی بافت روده، بلکه در بازسازی پاسخ ها به محرک های پاتولوژیک نیز شرکت می کنند (۹۹).

علاوه بر این، نانوذرات شبه آگزوزومی مشتق از ریزوم زنجبیل به شدت از فعال شدن التهاب NLRP3 جلوگیری کرد. درمان با این وزیکول ها، مسیرهای پایین دست فعال سازی التهابی از جمله ترشح IL-1 $\beta$  و IL-18، برش خودکار کاسپاز-1 و مرگ سلولی پیروپتوتیک را متوقف، و در نتیجه از تجمع التهابی NLRP3 جلوگیری می کند (۱۰۷). توانایی نانوذرات شبه آگزوزوم، برای خانه سازی مؤثر در ریزم محیط التهابی توسط گیرنده کموکاین ۱ دارای موتیف (CXCR1)، CXCR2، CXCR3 و X-C و آنتی ژن-1 مرتبط با عملکرد لنفوسیت (LFA-1) کنترل می شود (۹۳). در مطالعه ای تأثیر نانوذرات مشتق شده از کلم بروکلی در مهار کولیت القا شده در موش بررسی گردید. نتایج نشان داد که این ذرات شبه آگزوزوم، واسطه فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) در سلول های دندریتیک هستند، که نه تنها از فعال سازی سلول های دندریتیک جلوگیری می کند، بلکه باعث ایجاد تحمل در آنها می شود و در نتیجه موجب مهار کولیت ناشی از DSS در تمام مدل های موش مورد استفاده می گردد (۱۰۸).

همچنین، میکروبیوم روده را می توان با مداخلات غذایی برای درمان و پیشگیری از چندین بیماری تغییر داد (۱۰۹). در مطالعه ای نشان داده شد که نانوذرات شبه آگزوزوم مشتق شده از گیاه (ELNs) حاوی RNA های ویژه، توسط میکروبیوم روده جذب می شوند که این، منجر به تغییر ترکیب میکروبیوم و همچنین فیزیولوژی میزبان می شود. آن ها همچنین گزارش دادند که نانوذرات شبه آگزوزومی مشتق شده از زنجبیل که حاوی microRNA، mdo-miR۲۶۷-۳p است. ترجیحاً توسط لاکتوباسیل ها جذب و چندین ژن در لاکتوباسیلوس رامنوسوس را هدف قرار می دهد. مکانیسم پیچیده هدف گیری ژن ها، باعث افزایش بیان ایندول-۳-کربوکسالدئید (ICA) و متعاقباً تحریک تولید IL-۲۲، و بهبود عملکرد سد روده ای و همچنین بهبود کولیت در موش ها می شود (۱۱۰). نانوذرات شبه آگزوزوم در مطالعه دیگری از آب نارگیل و سایر مواد غذایی با قطره های کوچکتر از آگزوزوم های مشتق شده از حیوانات جدا شد (۱۱۱)، برخی از این وزیکول های مشتق شده از غذا در مدل های حیوانی آزمایشگاهی با نتایج دلگرم کننده استفاده شده اند، اگرچه هیچ کارآزمایی بالینی تا به امروز منتشر نشده است.

شیر: آگزوزوم های مشتق شده از شیر انسان (۱۱۲)، و خوک ها (۱۱۳) نشان داده اند که با مهار مسیرهای TLR4/NF-kB و p53 در روده، التهاب و مرگ سلولی را در IECs کاهش می دهند. شیر مادر دارای مجموعه متنوعی از میکروبیوتا همراه با بسیاری از اجزای فعال بیولوژیکی مانند آگزوزوم است که به بافت مخاطی، سیستم ایمنی و توسعه و نگهداری میکروبیوم کمک می کند (۱۱۴). همچنین، آگزوزوم های مشتق شده از شیر گاو تنوع و ترکیب میکروبیوم روده را در موش ها تغییر می دهند (۱۱۵)، که نشان دهنده نقش آگزوزوم ها و محموله های آنها در تداخل بین باکتری ها و میزبان های آنها می باشد.

IEC ها جزء ضروری سد روده هستند. مطالعات نشان داده اند که سلول های IEC-6 می توانند آگزوزوم های مشتق شده از شیر را جذب کنند که به نوبه خود عملکرد سد روده را تنظیم می کند. همچنین،



ای در بیماران خودایمنی ایفا کنند اگزوزوم ها به دلیل عملکردهای ویژه ای که در مسیرهای متعدد سیگنال دهی بیولوژیکی دارند، پتانسیل قابل توجهی را نشان داده اند. علیرغم پیشرفت های امیدوارکننده در استفاده از اگزوزوم ها به عنوان رویکردهای درمانی، همچنان لازم است استراتژی ها و تکنیک های مناسبی برای طراحی اگزوزوم هایی با اثرات غیر سیتوتوکسیک، ظرفیت حمل دارو بیشتر، افزایش ویژگی هدف ایجاد شود. در نتیجه، تحقیقات پایه و فناوری های نوظهور برای بهره برداری کامل از پتانسیل اگزوزوم ها و تسریع کاربرد درمانی آنها مورد نیاز است.

### سپاسگزاری

از همکاران خود در دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد کمال تشکر و قدردانی را داریم.

است (۱۲۷). همچنین، نیاز به تکنیک های ساده، مقرون به صرفه و قابل تکرار برای تشخیص، جداسازی و خالص سازی اگزوزوم ها وجود دارد. علاوه بر این، ایجاد روش های مناسب ذخیره سازی اگزوزوم ها برای حفظ فعالیت بیولوژیکی آنها، ایجاد مسیرهای قوی برای ارزیابی اثرات درمان اگزوزومی در داخل بدن، توانایی تمایز اگزوزوم های مشتق شده از سلول های طبیعی از اگزوزوم های مشتق شده از سلول های دارای شرایط پاتولوژیک، توانایی جداسازی زیرمجموعه های مختلف وزیکول ها، بهبود پتانسیل درمانی و راندمان تحویل اگزوزوم ها مورد نیاز است (۱۲۸،۱۲۷).

### نتیجه گیری

در سال های اخیر، محققان در تلاش برای توسعه روش های درمانی کارآمد، برای بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده بوده اند. شواهد موجود نشان داده است که اگزوزوم ها ممکن است کاربرد درمانی ویژه

## REFERENCES

- Schultz I, Keita A V. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells*. 2019;8(2):193.
- Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep*. 2020;47(4):3053-63.
- Bernstein CN, Burchill C, Targownik LE, Singh H, Roos LL. Events within the first year of life, but not the neonatal period, affect risk for later development of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2190-7. e10.
- Massart A, Hunt DP. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 2020;133(1):39-43.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
- Chew JRJ, Chuah SJ, Teo KYW, Zhang S, Lai RC, Fu JH, et al. Mesenchymal stem cell exosomes enhance periodontal ligament cell functions and promote periodontal regeneration. *Acta Biomater*. 2019;89:252-64.
- Peng H, Ji W, Zhao R, Yang J, Lu Z, Li Y, et al. Exosome: a significant nano-scale drug delivery carrier. *J Mater Chem B*. 2020;8(34):7591-608.
- Zhang M, Zang X, Wang M, Li Z, Qiao M, Hu H, et al. Exosome-based nanocarriers as bio-inspired and versatile vehicles for drug delivery: recent advances and challenges. *J Mater Chem B*. 2019;7(15):2421-33.
- Hazrati A, Soudi S, Malekpour K, Mahmoudi M, Rahimi A, Hashemi SM, et al. Immune cells-derived exosomes function as a double-edged sword: role in disease progression and their therapeutic applications. *Biomark Res*. 2022;10(1):30.
- Abrahamsen H, Stenmark H. Protein secretion: unconventional exit by exophagy. *Curr Biol*. 2010;20(9):R415-8.
- Jakhar R, Crasta K. Exosomes as Emerging Pro-Tumorigenic Mediators of the Senescence-Associated Secretory Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10).
- Choi DS, Kim DK, Kim YK, Gho YS. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes. *Proteomics*. 2013;13(10-11):1554-71.
- Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells*. 2019;8(7):727.
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall 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.
- Raimondo F, Morosi L, Chinello C, Magni F, Pitto M. Advances in membranous vesicle and exosome proteomics improving biological understanding and biomarker discovery. *Proteomics*. 2011;11(4):709-20.
- Huang F, Wan J, Hao S, Deng X, Chen L, Ma L. TGF- $\beta$ 1-silenced leukemia cell-derived exosomes target dendritic cells to induce potent anti-leukemic immunity in a mouse model. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(10):1321-31.
- Zhuang G, Wu X, Jiang Z, Kasman I, Yao J, Guan Y, et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. *EMBO J*. 2012;31(17):3513-23.
- Correa R, Caballero Z, De León LF, Spadafora C. Extracellular Vesicles Could Carry an Evolutionary Footprint in Interkingdom Communication. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:76.
- Chen J, Li P, Zhang T, Xu Z, Huang X, Wang R, et al. Review on Strategies and Technologies for Exosome Isolation and Purification. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:811971.
- Skottvoll FS, Berg HE, Bjørseth K, Lund K, Roos N, Bekhradnia S, et al. Ultracentrifugation versus kit exosome isolation: nanoLC-MS and other tools reveal similar

- performance biomarkers, but also contaminations. *Future Sci OA*. 2019;5(1):Fso359.
21. Wang W, Yue C, Gao S, Li S, Zhou J, Chen J, et al. Promising Roles of Exosomal microRNAs in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:757096.
  22. Wang Y, Chen X, Tian B, Liu J, Yang L, Zeng L, et al. Nucleolin-targeted extracellular vesicles as a versatile platform for biologics delivery to breast cancer. *Theranostics*. 2017;7(5):1360-72.
  23. Nie X, Zhang J, Xu Q, Liu X, Li Y, Wu Y, et al. Targeting peptide iRGD-conjugated amphiphilic chitosan-co-PLGA/DPPE drug delivery system for enhanced tumor therapy. *J Mater Chem B*. 2014;2(21):3232-42.
  24. Tian Y, Li S, Song J, Ji T, Zhu M, Anderson GJ, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials*. 2014;35(7):2383-90.
  25. Liang G, Zhu Y, Ali DJ, Tian T, Xu H, Si K, et al. Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer. *J Nanobiotechnology*. 2020;18(1):1-15.
  26. Yang T, Martin P, Fogarty B, Brown A, Schurman K, Phipps R, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio rerio. *Pharm Res*. 2015;32(6):2003-14.
  27. Li Y-J, Wu J-Y, Wang J-M, Hu X-B, Cai J-X, Xiang D-X. Gemcitabine loaded autologous exosomes for effective and safe chemotherapy of pancreatic cancer. *Acta Biomater*. 2020;101:519-30.
  28. Darband SG, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Kaviani M, Mihanfar A, Sadighparvar S, Yousefi B, et al. Exosomes: natural nanoparticles as bio shuttles for RNAi delivery. *J Control Release*. 2018;289:158-70.
  29. Alexander M, Hu R, Runtsch MC, Kagele DA, Mosbrugger TL, Tolmachova T, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin. *Nat Commun*. 2015;6(1):1-16.
  30. Lippai D, Bala S, Catalano D, Kodys K, Szabo G. MicroRNA-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(8):2217-24.
  31. Nata T, Fujiya M, Ueno N, Moriichi K, Konishi H, Tanabe H, et al. MicroRNA-146b improves intestinal injury in mouse colitis by activating nuclear factor- $\kappa$ B and improving epithelial barrier function. *J Gene Med*. 2013;15(6-7):249-60.
  32. Dragomir M, Chen B, Calin GA. Exosomal lncRNAs as new players in cell-to-cell communication. *Transl Cancer Res*. 2018;7(Suppl 2):S243.
  33. Liu R, Tang A, Wang X, Chen X, Zhao L, Xiao Z, et al. Inhibition of lncRNA NEAT1 suppresses the inflammatory response in IBD by modulating the intestinal epithelial barrier and by exosome-mediated polarization of macrophages. *Int J Mol Med*. 2018;42(5):2903-13.
  34. Liu S, da Cunha AP, Rezende RM, Cialic R, Wei Z, Bry L, et al. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell Host Microbe*. 2016;19(1):32-43.
  35. Rebmann V, König L, Nardi FdS, Wagner B, Manvailer LFS, Horn PA. The potential of HLA-G-bearing extracellular vesicles as a future element in HLA-G immune biology. *Front Immunol*. 2016;7:173.
  36. Zelante A, Borgoni R, Galuppi C, Cifalà V, Melchiorri L, Gullini S, et al. Therapy modifies HLA-G secretion differently in Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):E94-E5.
  37. Robertson C, Booth SA, Beniac DR, Coulthart MB, Booth TF, McNicol A. Cellular prion protein is released on exosomes from activated platelets. *Blood*. 2006;107(10):3907-11.
  38. Petit CS, Barreau F, Besnier L, Gandille P, Riveau B, Chateau D, et al. Requirement of cellular prion protein for intestinal barrier function and mislocalization in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(1):122-32.e15.
  39. Babbitt BA, Laukoetter MG, Nava P, Koch S, Lee WY, Capaldo CT, et al. Annexin A1 regulates intestinal mucosal injury, inflammation, and repair. *J Immunol*. 2008;181(7):5035-44.
  40. Li Z, Zhuang M, Zhang L, Zheng X, Yang P, Li Z. Acetylation modification regulates GRP78 secretion in colon cancer cells. *Sci Rep*. 2016;6:30406.
  41. Das I, Png CW, Oancea I, Hasnain SZ, Lourie R, Proctor M, et al. Glucocorticoids alleviate intestinal ER stress by enhancing protein folding and degradation of misfolded proteins. *J Exp Med*. 2013;210(6):1201-16.
  42. Zhang H, Wang L, Li C, Yu Y, Yi Y, Wang J, et al. Exosome-Induced Regulation in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2019;10:1464.
  43. Eom T, Kim YS, Choi CH, Sadowsky MJ, Unno T. Current understanding of microbiota- and dietary-therapies for treating inflammatory bowel disease. *J Microbiol*. 2018;56(3):189-98.
  44. Asea A, Rehli M, Kabingu E, Boch JA, Bare O, Auron PE, et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Biol Chem*. 2002;277(17):15028-34.
  45. Samborski P, Grzymisławski M. The Role of HSP70 Heat Shock Proteins in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(3):525-30.
  46. Mallegol J, Van Niel G, Lebreton C, Lepelletier Y, Candalh C, Dugave C, et al. T84-intestinal epithelial exosomes bear MHC class II/peptide complexes potentiating antigen presentation by dendritic cells. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1866-76.
  47. Arai K, Mizobuchi Y, Tokuji Y, Aida K, Yamashita S, Ohnishi M, et al. Effects of Dietary Plant-Origin Glucosylceramide on Bowel Inflammation in DSS-Treated Mice. *J Oleo Sci*. 2015;64(7):737-42.
  48. Saubermann LJ, Beck P, De Jong YP, Pitman RS, Ryan MS, Kim HS, et al. Activation of natural killer T cells by alpha-galactosylceramide in the presence of CD1d provides

- protection against colitis in mice. *Gastroenterology*. 2000;119(1):119-28.
49. deSouza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):739-49.
  50. Cai Z, Zhang W, Yang F, Yu L, Yu Z, Pan J, et al. Immunosuppressive exosomes from TGF- $\beta$ 1 gene-modified dendritic cells attenuate Th17-mediated inflammatory autoimmune disease by inducing regulatory T cells. *Cell Res*. 2012;22(3):607-10.
  51. Yang X, Meng S, Jiang H, Chen T, Wu W. Exosomes derived from interleukin-10-treated dendritic cells can inhibit trinitrobenzene sulfonic acid-induced rat colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(10):1168-77.
  52. Mitsuhashi S, Feldbrügge L, Csizmadia E, Mitsuhashi M, Robson SC, Moss AC. Luminal Extracellular Vesicles (EVs) in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Exhibit Proinflammatory Effects on Epithelial Cells and Macrophages. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1587-95.
  53. Chen Y, Sun H, Bai Y, Zhi F. Gut dysbiosis-derived exosomes trigger hepatic steatosis by transiting HMGB1 from intestinal to liver in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;509(3):767-72.
  54. Carrière J, Bretin A, Darfeuille-Michaud A, Barnich N, Nguyen HT. Exosomes Released from Cells Infected with Crohn's Disease-associated Adherent-Invasive Escherichia coli Activate Host Innate Immune Responses and Enhance Bacterial Intracellular Replication. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):516-28.
  55. Jiang L, Shen Y, Guo D, Yang D, Liu J, Fei X, et al. EpCAM-dependent extracellular vesicles from intestinal epithelial cells maintain intestinal tract immune balance. *Nat Commun*. 2016;7:13045.
  56. Jiang XC, Gao JQ. Exosomes as novel bio-carriers for gene and drug delivery. *Int J Pharm*. 2017;521(1-2):167-75.
  57. Cheng L, Wang Y, Huang L. Exosomes from M1-Polarized Macrophages Potentiate the Cancer Vaccine by Creating a Pro-inflammatory Microenvironment in the Lymph Node. *Mol Ther*. 2017;25(7):1665-75.
  58. Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release*. 2015;207:18-30.
  59. Xu AT, Lu JT, Ran ZH, Zheng Q. Exosome in intestinal mucosal immunity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(10):1694-9.
  60. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020;877:173090.
  61. Yang R, Liao Y, Wang L, He P, Hu Y, Yuan D, et al. Exosomes Derived From M2b Macrophages Attenuate DSS-Induced Colitis. *Front Immunol*. 2019;10:2346.
  62. Yao V, Platell C, Hall JC. Dendritic cells. *ANZ J Surg*. 2002;72(7):501-6.
  63. Théry C, Duban L, Segura E, Véron P, Lantz O, Amigorena S. Indirect activation of naïve CD4+ T cells by dendritic cell-derived exosomes. *Nat Immunol*. 2002;3(12):1156-62.
  64. Théry C, Boussac M, Véron P, Ricciardi-Castagnoli P, Raposo G, Garin J, et al. Proteomic analysis of dendritic cell-derived exosomes: a secreted subcellular compartment distinct from apoptotic vesicles. *J Immunol*. 2001;166(12):7309-18.
  65. Théry C, Regnault A, Garin J, Wolfers J, Zitvogel L, Ricciardi-Castagnoli P, et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73. *J Cell Biol*. 1999;147(3):599-610.
  66. Shahir M, Mahmoud Hashemi S, Asadirad A, Varahram M, Kazempour-Dizaji M, Folkerts G, et al. Effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on the induction of mouse tolerogenic dendritic cells. *J Cell Physiol*. 2020;235(10):7043-55.
  67. Liao F, Lu X, Dong W. Exosomes derived from T regulatory cells relieve inflammatory bowel disease by transferring miR-195a-3p. *IUBMB Life*. 2020.
  68. Figliuolo da Paz VR, Jamwal DR, Kiela PR. Intestinal Regulatory T Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1278:141-90.
  69. Wu X, Zhu D, Tian J, Tang X, Guo H, Ma J, et al. Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cell Exosomal Prostaglandin E2 Ameliorates Collagen-Induced Arthritis by Enhancing IL-10(+) B Cells. *Front Immunol*. 2020;11:588500.
  70. Lundgren BA, Rorsman F, Portela-Gomes GM, Grimelius L, Ekdahl KN, Nilsson B, et al. Identification of complement C3 as an autoantigen in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(4):429-36.
  71. Wang Y, Tian J, Tang X, Rui K, Tian X, Ma J, et al. Exosomes released by granulocytic myeloid-derived suppressor cells attenuate DSS-induced colitis in mice. *Oncotarget*. 2016;7(13):15356-68.
  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(7):2026-36.
  73. 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.
  74. Mao F, Kang JJ, Cai X, Ding NF, Wu YB, Yan YM, et al. Crosstalk between mesenchymal stem cells and macrophages in inflammatory bowel disease and associated colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(2):91-7.
  75. Cai X, Zhang ZY, Yuan JT, Ocansey DKW, Tu Q, Zhang X, et al. hucMSC-derived exosomes attenuate colitis by regulating macrophage pyroptosis via the miR-378a-5p/NLRP3 axis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):416.
  76. Yang S, Liang X, Song J, Li C, Liu A, Luo Y, et al. A novel therapeutic approach for inflammatory bowel disease by exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair intestinal barrier via TSG-6. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):315.
  77. Wang G, Yuan J, Cai X, Xu Z, Wang J, Ocansey DKW, et al. HucMSC-exosomes carrying miR-326 inhibit neddylation to relieve inflammatory bowel disease in mice.

- Clin Transl Med. 2020;10(2):e113.
78. Li R, Liu W, Yin J, Chen Y, Guo S, Fan H, et al. TSG-6 attenuates inflammation-induced brain injury via modulation of microglial polarization in SAH rats through the SOCS3/STAT3 pathway. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):231.
  79. Hu Y, Li G, Zhang Y, Liu N, Zhang P, Pan C, et al. Upregulated TSG-6 Expression in ADSCs Inhibits the BV2 Microglia-Mediated Inflammatory Response. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7239181.
  80. Tian J, Zhu Q, Zhang Y, Bian Q, Hong Y, Shen Z, et al. Olfactory Ecto-Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Experimental Colitis via Modulating Th1/Th17 and Treg Cell Responses. *Front Immunol*. 2020;11:598322.
  81. Ge L, Chen D, Chen W, Cai C, Tao Y, Ye S, et al. Pre-activation of TLR3 enhances the therapeutic effect of BMMSCs through regulation the intestinal HIF-2 $\alpha$  signaling pathway and balance of NKB cells in experimental alcoholic liver injury. *Int Immunopharmacol*. 2019;70:477-85.
  82. Zhou J, Liu J, Gao Y, Shen L, Li S, Chen S. miRNA-Based Potential Biomarkers and New Molecular Insights in Ulcerative Colitis. *Front Pharmacol*. 2021;12:707776.
  83. Heidari N, Abbasi-Kenarsari H, Namaki S, Baghaei K, Zali MR, Ghaffari Khaligh S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted exosome alleviates dextran sulfate sodium-induced acute colitis by Treg cell induction and inflammatory cytokine reduction. *J Cell Physiol*. 2021;236(8):5906-20.
  84. Zhou G, Yu L, Fang L, Yang W, Yu T, Miao Y, et al. CD177(+) neutrophils as functionally activated neutrophils negatively regulate IBD. *Gut*. 2018;67(6):1052-63.
  85. Segal AW. The role of neutrophils in the pathogenesis of Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*. 2018;48 Suppl 2:e12983.
  86. Liu H, Liang Z, Wang F, Zhou C, Zheng X, Hu T, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells reduce murine colonic inflammation via a macrophage-dependent mechanism. *JCI Insight*. 2019;4(24).
  87. Rager TM, Olson JK, Zhou Y, Wang Y, Besner GE. Exosomes secreted from bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect the intestines from experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2016;51(6):942-7.
  88. Ocansey DKW, Zhang L, Wang Y, Yan Y, Qian H, Zhang X, et al. Exosome-mediated effects and applications in inflammatory bowel disease. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2020;95(5):1287-307.
  89. Yang R, Huang H, Cui S, Zhou Y, Zhang T, Zhou Y. IFN- $\gamma$  promoted exosomes from mesenchymal stem cells to attenuate colitis via miR-125a and miR-125b. *Cell Death Dis*. 2020;11(7):603.
  90. Shen Y, Zhou M, Yan J, Gong Z, Xiao Y, Zhang C, et al. miR-200b inhibits TNF- $\alpha$ -induced IL-8 secretion and tight junction disruption of intestinal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(2):G123-g32.
  91. Chen Y, Xiao Y, Ge W, Zhou K, Wen J, Yan W, et al. miR-200b inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and promotes growth of intestinal epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2013;4(3):e541.
  92. Sun D, Cao H, Yang L, Lin L, Hou B, Zheng W, et al. MiR-200b in heme oxygenase-1-modified bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviates inflammatory injury of intestinal epithelial cells by targeting high mobility group box 3. *Cell Death Dis*. 2020;11(6):480.
  93. Wang Q, Ren Y, Mu J, Egilmez NK, Zhuang X, Deng Z, et al. Grapefruit-Derived Nanovectors Use an Activated Leukocyte Trafficking Pathway to Deliver Therapeutic Agents to Inflammatory Tumor Sites. *Cancer Res*. 2015;75(12):2520-9.
  94. Badamaranahalli SS, Kopparam M, Bhagawati ST, Durg S. Embelin lipid nanospheres for enhanced treatment of ulcerative colitis - Preparation, characterization and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci*. 2015;76:73-82.
  95. Zhang M, Wang X, Han MK, Collins JF, Merlin D. Oral administration of ginger-derived nanolipids loaded with siRNA as a novel approach for efficient siRNA drug delivery to treat ulcerative colitis. *Nanomedicine (Lond)*. 2017;12(16):1927-43.
  96. Belouqui A, Coco R, Pr at V. Targeting Inflammatory Bowel Diseases by Nanocarriers Loaded with Small and Biopharmaceutical Anti-Inflammatory Drugs. *Curr Pharm Des*. 2016;22(40):6192-206.
  97. Munagala R, Aqil F, Jeyabalan J, Gupta RC. Bovine milk-derived exosomes for drug delivery. *Cancer Lett*. 2016;371(1):48-61.
  98. Paiotti AP, Neto RA, Marchi P, Silva RM, Pazine VL, Noguti J, et al. The anti-inflammatory potential of phenolic compounds in grape juice concentrate (G8000<sup>TM</sup>) on 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Br J Nutr*. 2013;110(6):973-80.
  99. Ju S, Mu J, Dokland T, Zhuang X, Wang Q, Jiang H, et al. Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis. *Mol Ther*. 2013;21(7):1345-57.
  100. Rahimi Ghiasi M, Rahimi E, Amirkhani Z, Salehi R. Leucine-rich Repeat-containing G-protein Coupled Receptor 5 Gene Overexpression of the Rat Small Intestinal Progenitor Cells in Response to Orally Administered Grape Exosome-like Nanovesicles. *Adv Biomed Res*. 2018;7:125.
  101. Larabi A, Dalmasso G, Delmas J, Barnich N, Nguyen HTT. Exosomes transfer miRNAs from cell-to-cell to inhibit autophagy during infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli*. *Gut Microbes*. 2020;11(6):1677-94.
  102. Gong L, Xiao J, Yi J, Xiao J, Lu F, Liu X. Immunomodulatory effect of serum exosomes from crohn disease on macrophages via let-7b-5p/TLR4 signaling. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):96-108.
  103. Wang L, Yu Z, Wan S, Wu F, Chen W, Zhang B, et al.



- Exosomes Derived from Dendritic Cells Treated with *Schistosoma japonicum* Soluble Egg Antigen Attenuate DSS-Induced Colitis. *Front Pharmacol.* 2017;8:651.
104. Xiao J, Feng S, Wang X, Long K, Luo Y, Wang Y, et al. Identification of exosome-like nanoparticle-derived microRNAs from 11 edible fruits and vegetables. *PeerJ.* 2018;6:e5186.
  105. Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2019;10:276.
  106. Zhang M, Merlin D. Curcuma Longa-Derived Nanoparticles Reduce Colitis and Promote Intestinal Wound Repair by Inactivating the NF- $\kappa$ B Pathway. *Gastroenterology.* 2017;152(5):S567.
  107. Chen X, Zhou Y, Yu J. Exosome-like Nanoparticles from Ginger Rhizomes Inhibited NLRP3 Inflammasome Activation. *Mol Pharm.* 2019;16(6):2690-9.
  108. Deng Z, Rong Y, Teng Y, Mu J, Zhuang X, Tseng M, et al. Broccoli-Derived Nanoparticle Inhibits Mouse Colitis by Activating Dendritic Cell AMP-Activated Protein Kinase. *Mol Ther.* 2017;25(7):1641-54.
  109. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016;529(7585):212-5.
  110. Teng Y, Ren Y, Sayed M, Hu X, Lei C, Kumar A, et al. Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe.* 2018;24(5):637-52.e8.
  111. Zhao Z, Yu S, Li M, Gui X, Li P. Isolation of Exosome-Like Nanoparticles and Analysis of MicroRNAs Derived from Coconut Water Based on Small RNA High-Throughput Sequencing. *J Agric Food Chem.* 2018;66(11):2749-57.
  112. Martin C, Patel M, Williams S, Arora H, Brawner K, Sims B. Human breast milk-derived exosomes attenuate cell death in intestinal epithelial cells. *Innate Immun.* 2018;24(5):278-84.
  113. Xie MY, Hou LJ, Sun JJ, Zeng B, Xi QY, Luo JY, et al. Porcine Milk Exosome MiRNAs Attenuate LPS-Induced Apoptosis through Inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B and p53 Pathways in Intestinal Epithelial Cells. *J Agric Food Chem.* 2019;67(34):9477-91.
  114. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361.
  115. Zhou F, Paz HA, Sadri M, Cui J, Kachman SD, Fernando SC, et al. Dietary bovine milk exosomes elicit changes in bacterial communities in C57BL/6 mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(5):G618-g24.
  116. Gao HN, Guo HY, Zhang H, Xie XL, Wen PC, Ren FZ. Yak-milk-derived exosomes promote proliferation of intestinal epithelial cells in an hypoxic environment. *J Dairy Sci.* 2019;102(2):985-96.
  117. Samuel M, Chisanga D, Liem M, Keerthikumar S, Anand S, Ang CS, et al. Bovine milk-derived exosomes from colostrum are enriched with proteins implicated in immune response and growth. *Sci Rep.* 2017;7(1):5933.
  118. Hock A, Miyake H, Li B, Lee C, Ermini L, Koike Y, et al. Breast milk-derived exosomes promote intestinal epithelial cell growth. *J Pediatr Surg.* 2017;52(5):755-9.
  119. Chen T, Xie MY, Sun JJ, Ye RS, Cheng X, Sun RP, et al. Porcine milk-derived exosomes promote proliferation of intestinal epithelial cells. *Sci Rep.* 2016;6:33862.
  120. Deng F, Miller J. A review on protein markers of exosome from different bio-resources and the antibodies used for characterization. *J Histotechnol.* 2019;42(4):226-39.
  121. Yang C, Zhang M, Sung J, Wang L, Jung Y, Merlin D. Autologous Exosome Transfer: A New Personalised Treatment Concept to Prevent Colitis in a Murine Model. *J Crohns Colitis.* 2020;14(6):841-55.
  122. Longhi MS, Moss A, Jiang ZG, Robson SC. Purinergic signaling during intestinal inflammation. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(9):915-25.
  123. Wang J, Chen D, Ho EA. Challenges in the development and establishment of exosome-based drug delivery systems. *J Control Release.* 2021;329:894-906.
  124. Helmsby H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand? *BMC Immunol.* 2015;16:12.
  125. Eichenberger RM, Talukder MH, Field MA, Wangchuk P, Giacomini P, Loukas A, et al. Characterization of *Trichuris muris* secreted proteins and extracellular vesicles provides new insights into host-parasite communication. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1428004.
  126. 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.
  127. Yamashita T, Takahashi Y, Takakura Y. Possibility of Exosome-Based Therapeutics and Challenges in Production of Exosomes Eligible for Therapeutic Application. *Biol Pharm Bull.* 2018;41(6):835-42.
  128. Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, Qasim M, Kim JH. Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes. *Cells.* 2019;8(4):307.