Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 35, No. 4, Wintwr 2026 REVIEW ARTICLE

The role of exosomes in bone tissue regeneration: signaling mechanisms and therapeutic potential – a mini review

Morteza Nakhaei Amroodi[1#], Pouria Tabrizian[1#], Mohammadreza Bahaeddini[1], Tohid Emami Meybodi[2,3], Khatere Mokhtari[4], Alireza Askari[1]

[1] MD, Bone and Joint Reconstruction Research Center, Shafa Orthopedic Hospital, Department of Orthopedic, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[2] Neuroscience Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3] Functional Neurosurgery Research Center, Shohada Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[4] Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

[#] These authors contributed equally to this work and share the first authorship

Abstract

Bone tissue regeneration is a complex process primarily regulated through cell-cell interactions, cell-matrix communications, and paracrine signaling. Exosomes, extracellular vesicles of endocytic origin, play a crucial role in bone regeneration due to their unique cargo, which includes proteins and microRNAs. These vesicles actively regulate key cellular processes such as differentiation, migration, and apoptosis of bone cells. This review explores the role of exosomes in bone homeostasis, intercellular communication, and their therapeutic potential in enhancing bone regeneration.

Keywords: *Exosomes, Bone tissue regeneration, Paracrine signaling, Osteoblasts, Osteocytes, Bone homeostasis.*

Cited as: Nakhaei Amroodi M, Tabrizian P, Bahaeddini M, Emami Meybodi T, Mokhtari Kh, Askari A. The role of exosomes in bone tissue regeneration: signaling mechanisms and therapeutic potential – a mini review. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(4): **396-405.**

Correspondence to: Alireza Askari
Tel: *+98 9177115685*
E-mail: aaskari60@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0003-3314-3094
Received: 9 Feb 2025; **Accepted:** 12 May 2025

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۵، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۴، صفحات ۳۹۶ تا ۴۰۵

Review Article

نقش اگزوزوم‌ها در بازسازی بافت استخوانی: مکانیسم‌های سیگنال‌دهی و پتانسیل‌های درمانی: مینی ریویو

مرتضی نخعی امرودی[1#]، پوریا تبریزیان[1#]، محمدرضا بهاالدینی[1]، توحید امامی میبدی[2،3]، خاطره مختاری[4]، علیرضا عسکری[1]

[1] دکترای حرفه‌ای پزشکی، مرکز تحقیقات بازسازی استخوان و مفاصل، بیمارستان ارتوپدی شفا، گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[2] مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[3] مرکز تحقیقات جراحی عملکردی اعصاب، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[4] گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی و فناوری، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
این نویسندگان به‌طور مساوی در این پژوهش مشارکت داشته و به‌عنوان نویسنده اول مشترک شناخته می‌شوند.

چکیده

بازسازی بافت استخوانی فرایندی پیچیده است که به‌طور عمده از طریق تعاملات سلول-سلول، سلول-ماتریکس و سیگنال‌دهی پاراکرین تنظیم می‌شود. اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های خارج‌سلولی با منشأ اندوسیتوزی، به‌دلیل محموله منحصر به فردشان شامل پروتئین‌ها و میکروRNAها، نقش برجسته‌ای در بازسازی بافت استخوانی ایفا می‌کنند. این وزیکول‌ها به‌طور مستقیم در تنظیم فرآیندهایی نظیر تمایز، مهاجرت و آپوپتوز سلول‌های استخوانی نقش دارند. در این مقاله، به بررسی نقش اگزوزوم‌ها در هموستاز استخوان، ارتباطات بین‌سلولی و پتانسیل درمانی آن‌ها برای بهبود بازسازی استخوانی پرداخته‌ایم.

واژگان کلیدی: *اگزوزوم‌ها، بازسازی بافت استخوانی، سیگنال‌دهی پاراکرین، استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها، هموستاز استخوان.*

مقدمه

بازسازی بافت استخوانی شامل تعادل بین فرآیندهای تشکیل و جذب استخوان است که از طریق مکانیسم‌های سیگنالینگ متعددی میانجی‌گری می‌شود (۱) که شامل تماس مستقیم سلول-سلول (۲)، تعامل سلول-ماتریکس (۳)، فاکتورهای اتوکرین، اندوکرین (هورمون‌ها) (۴) و پاراکرین (مولکول‌های محلول، وزیکول‌ها و فاکتورهای رشد) میان سلول‌های استخوانی و ریزمحیط آن‌ها است (۵). شواهد رو به افزایشی نشان می‌دهند که سلول‌های درگیر در بازسازی استخوان، وزیکول‌های خارج‌سلولی ترشح می‌کنند که از طریق تنظیم تکثیر، تمایز، مهاجرت، آپوپتوز و متابولیسم سلول‌های استخوانی از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف، در تعاملات متقابل سلول‌های استخوانی نقش دارند (۶). وزیکول‌های خارج‌سلولی جمعیتی ناهمگن از وزیکول‌های دارای غشای دولایه فسفولیپیدی هستند که بر اساس منشأ، اندازه و عملکرد به سه دسته اگزوزوم‌ها (۴۰-۱۲۰ نانومتر)، میکروووزیکول‌ها (۵۰-۱۰۰۰ نانومتر) و اجسام آپوپتوتیک (۵۰۰-۲۰۰۰ نانومتر) تقسیم‌بندی می‌شوند (۷۹).

بازسازی بافت استخوان و ارتباطات سلولی

استخوان یک بافت همبند به‌شدت معدنی‌شده است که شامل سلول‌های ساکن مانند استئوکلاست‌ها، استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها و سلول‌های پوششی استخوان، همراه با

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، بیمارستان ارتوپدی شفا، مرکز تحقیقات بازسازی استخوان و مفاصل، علیرضا عسکری (**email**: aaskari60@yahoo.com)
ORCID ID: 0000-0003-3314-3094
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۱۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۲/۲۲

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

ماتریکس خارج‌سلولی می‌باشد (۸). هموستاز استخوان یک فرایند دینامیک است که توسط سلول‌های ساکن استخوان و همچنین سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ایمنی و سلول‌های استرومایی تنظیم می‌شود (۹). اختلال در این تعادل با ایجاد بیماری‌های استخوانی مانند پوکی استخوان، آرتریت، استئوسارکوم و غیره همراه است(۱۰). استئوسیت‌ها سلول‌هایی هستند که بدن را قادر می‌سازند تا به فشارهای خارجی و نیروهای مکانیکی سازگار شود (۱۱). فرایند بلوغ استئوسیت‌ها شامل تنظیم کاهشی ژن‌های استئوبلاست و فعال‌سازی پروتئین‌های خاص استئوسیت مانند DMP1 و اسکلروستین است (۱۲). آپوپتوز استئوسیت‌ها باعث جذب استئوکلاست‌ها، یعنی سلول‌های جذب‌کننده استخوان، شده و روند بازسازی استخوان را آغاز می‌کند (۱۳). استئوکلاست‌ها سلول‌های چندهسته‌ای هستند که از پیش‌سازهای خونی مغز استخوان منشأ گرفته و در نهایت مونوسیت‌های خون محیطی و ماکروفاژهای بافتی را تشکیل می‌دهند (۱۴). یک ارتباط متقابل سلولی بین سلول‌های استخوانی برای حفظ تعادل بین فرایندهای جذب و تشکیل استخوان برقرار است. در طول فرایند جذب استخوان، M-CSF توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی و استئوبلاست‌ها ترشح شده و به گیرنده آن-c) (fmsروی سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاست متصل می‌شود تا تکثیر آن‌ها را تحریک کند. این فرایند با اتصال RANKL که روی استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها و سلول‌های استرومایی بیان می‌شود، به گیرنده RANK روی سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاست همراه است (۱۵). ارتباطات سلولی محدود به سلول‌های ساکن استخوان نیست. این سلول‌ها همچنین ارتباط نزدیکی با سلول‌های ریزمحیط دارند (۱۶).

مروری بر اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها که از سلول‌ها مشتق می‌شوند، به خانواده‌ای وسیع از وزیکول‌های غشای سلولی تعلق دارند که معمولاً دارای قطر ۴۰ تا ۱۶۰ نانومتر (میانگین ۱۰۰ نانومتر) هستند (۱۷). میکروسکوپ الکترونی ظاهر خاصی از اگزوزوم‌ها به صورت فنجانی را نشان می‌دهد، در حالی که میکروسکوپ الکترونی منجمد شکل غشای دوتایی گرد را به تصویر می‌کشد (۱۸, ۱۹). اگزوزوم‌ها شامل اجزای سلولی والدین خود از جمله پروتئین‌ها، گیرنده‌های سطحی، DNA، RNA ، لیپیدها و متابولیت‌ها هستند. اگزوزوم‌ها که از سلول‌ها منشأ می‌گیرند، در مورفولوژی، محتویات و عملکرد تنوع دارند. با وجود تفاوت‌ها در اگزوزوم‌ها از منابع سلولی مختلف، اجزای مشترکی مانند پروتئین‌های ترانس‌ممبران (CD9، CD63، CD81 و CD82)، پروتئین‌های شوک حرارتی، لیپوپروتئین‌ها و پروتئین‌های مرتبط با حمل‌ونقل به طور پیوسته در آن‌ها وجود دارند (۱۹, ۲۰). بطور کلی طبق تاریخچه اگزوزوم ها، از زمان شناسایی تا کنون دریچه روشن تری رو بر روی محققین باز کردند.

بیوژنز اگزوزوم

بیوژنز اگزوزوم یک فرآیند چندمرحله‌ای پیوسته است که با ایجاد اندوزوم‌های ابتدایی از طریق جوانه‌زنی غشای پلاسمایی آغاز می‌شود. در ادامه، وزیکول‌های اندوسیتوزی در مرحله نهایی به سمت داخل اندوزوم‌ها جوانه می‌زنند و منجر به تشکیل وزیکول‌های درون‌لومنی (ILV: Intraluminal Vesicles) می‌شوند (۱۹, ۲۱). تجمع وزیکول‌های درون‌لومنی ILV در اندوزوم‌های مرحله نهایی باعث تشکیل اجسام چندوزیکولی (MVB: Multivesicular Bodies) می‌شود (۱۹, ۲۲). در نهایت، انتقالMVB ها به سمت غشای پلاسمایی و ادغام آن‌ها باعث آزادسازی محتویاتMVB ، که به عنوان اگزوزوم‌ها شناخته می‌شود، می‌گردد (۱۹, ۲۳). مجموعه‌های پیچیده تفکیک اندوزوم (ESCRT-0، ESCRT-I، ESCRT-II، ESCRT-III و Vps4) به همراه پروتئین‌های مرتبط با آن‌ها (TSG101، Alix، Hsc70 و Hsp90) در فرآیند شکل‌گیری و آزادسازی اگزوزوم‌ها نقش اساسی دارند (۱۹). در فرآیند ترشح اگزوزوم، پروتئین SNARE به همراه اثرگذارهای آن، مانند آنزیم‌های GTP از خانواده Rab (مانند Rab27a، Rab27b و Rab35)، نقش اساسی ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها در فرایند هم‌جواری غشای وزیکول‌ها با غشای پلاسمایی و آزادسازی اگزوزوم‌ها کمک می‌کنند (۲۴).

اگزوزوم‌ها در ریزمحیط بافت استخوانی

در حالی که مسیرهای سیگنال‌دهی به‌طور گسترده‌ای برای درک هموستاز بافت استخوانی مطالعه شده‌اند، مطالعات نسبتاً کمی برای بررسی نقش اگزوزوم‌های دخیل در بازسازی استخوان انجام شده است (۱۹). در زمینه هموستاز استخوان، اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های مقیم استخوان مانند استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها، استئوکلاست‌ها و سایر سلول‌ها در ریزمحیط‌هایی مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های ایمنی و سلول‌های اندوتلیال نشان داده‌اند که در فرآیندهای مختلفی از جمله تشکیل استخوان، بازجذب آن و همچنین در پیشرفت تومورها و پاتولوژی‌های استخوانی نقش دارند (۲۵). بیشتر مطالعات اولیه که بر روی اگزوزوم‌ها در هموستاز استخوانی متمرکز بوده‌اند، بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی تمرکز داشته‌اند، زیرا این سلول‌ها پتانسیل درمانی

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

بالایی برای ترمیم و بازسازی استخوان در اختلالات مختلف مرتبط با استخوان دارند (۲۶). اگزوزوم‌های مشتق‌شده از این سلول‌ها، اثرات ترمیمی مشابهی نشان داده‌اند (۲۷, ۲۸). با این حال، در سال‌های اخیر، علاقه فزاینده‌ای به مطالعه اگزوزوم‌های مشتق‌شده از استئوکلاست‌ها، استئوبلاست‌ها، و استئوسیت‌ها ایجاد شده است(۲۹). اکنون شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد اگزوزوم‌های ترشح‌شده توسط سلول‌های مقیم استخوان و محتوای آن‌ها، بر مسیرهای سیگنال‌دهی مختلف و هموستاز استخوان تأثیر می‌گذارند (۳۰). این مطالعات دیدگاه‌های جدیدی ارائه داده‌اند و مسیرهای بالقوه‌ای را برای کشف نشانگرهای تشخیصی اولیه برای بیماری‌های استخوانی و همچنین هدف‌گیری محتوای خاص برای درمان‌های هدفمند پیشنهاد کرده‌اند (۳۱).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از استئوکلاست

استئوکلاست‌ها سلول‌های چندهسته‌ای استخوانی هستند که از پیش‌سازهای هماتوپوئتیک مانند مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای خون محیطی یا مغز استخوان مشتق می‌شوند و در فرایند بازجذب استخوان طی بازسازی استخوان نقش دارند. وزیکول‌های خارج‌سلولی (EVs) ترشح‌شده از استئوکلاست‌ها، تنظیم‌کننده استئوکلاستوژنز هستند. در حالی که وزیکول‌های خارج‌سلولی مشتق‌شده از سلول‌های پیش‌ساز باعث تحریک تمایز استئوکلاست‌ها می‌شوند، EVs ترشح‌شده از استئوکلاست‌های بالغ، فرآیند استئوکلاستوژنز را در همان محیط کشت مهار می‌کنند. این اثر مهاری به دلیل رقابت RANK موجود در EVs بالغ است (۳۲). اگزوزوم‌های مشتق‌شده از استئوکلاست‌ها نشان داده‌اند که پیش از فرایند استئوژنز، باعث القای تمایز استئوژنیک در سلول‌های استرومایی می‌شوند (۳۳).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از استئوبلاست‌ها

استئوبلاست‌ها نیز سلول‌های مقیم استخوان هستند که از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان مشتق شده و مسئول سنتز و معدنی‌سازی ماتریکس استخوان از طریق ترشح کلاژن و گلیکوپروتئین‌ها می‌باشند. اگزوزوم‌های مشتق‌شده از استئوبلاست‌های معدنی‌شده نشان داده‌اند که تمایز استئوژنیک سلول‌های استرومایی مزانشیمی را از طریق فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ Wnt (مهار Axin1و افزایش بیان پروتئین بتا-کاتنین)، سیگنالینگ کلسیم، و تعدیل پروفایل miRNA القا می‌کنند (۳۴). این اگزوزوم‌ها حتی می‌توانند دستورالعمل‌های ماتریکس خارج سلولی را تغییر دهند و تمایز اختصاصی سلول‌های استرومایی را تنظیم کنند (۳۵).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از استئوسیت‌ها

استئوسیت‌ها سلول‌های استخوانی کاملاً تمایزیافته‌ای هستند که اکثریت جمعیت سلولی مقیم در استخوان را تشکیل می‌دهند. در حالی که فاکتورهای محلول و مولکول‌های سیگنالینگ ترشح‌شده توسط استئوسیت‌ها نقش کلیدی در هموستاز استخوان دارند، مطالعات محدودی درباره اگزوزوم‌های ترشح‌شده توسط استئوسیت‌ها وجود دارد. تحقیقات نشان داده‌اند که اگزوزوم‌های ترشح‌شده از استئوسیت‌ها در گردش خون یافت می‌شوند و حاوی میکروRNAهایی هستند که ممکن است در بازسازی استخوان نقش داشته باشند (۱۹). در مطالعه‌ای مشابه، استئوسیت‌ها توانستند جذب سلول‌های پیش‌ساز استرومایی را افزایش داده و از طریق مجموعه‌ای خاص از وزیکول‌های خارج سلولی، استئوژنز را هدایت کنند (۳۶) Morrell و همکاران مشاهده کردند که استئوسیت‌ها انقباضات فوری اکتین را نشان می‌دهند که این فرآیند از طریق تنظیم اکتین عضلات صاف و افزایش ترشح وزیکول‌های خارج سلولی هدایت می‌شود. علاوه بر این، LAMP1در سکرتوم افزایش یافته و باعث تحریک تشکیل استخوان می‌شود (۳۷).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های اندوتلیال

آنژیوژنز/نئواسکولاریزاسیون نقش کلیدی در میکروبیوم استخوان داشته و برای بازسازی و ترمیم آن ضروری است. استئوژنز در حین تشکیل استخوان جدید به‌شدت با آنژیوژنز مرتبط است. اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های اندوتلیال قادرند سلول‌های استخوانی را به‌طور مؤثر هدف قرار داده و باعث تحریک بازسازی استخوان شوند (۱۹). در یک مطالعه بر روی استئوژنز ناشی از کشش(Distraction Osteogenesis) ، مشاهده شد که اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPCs) قادرند از طریق مسیر سیگنالینگ Raf/ERKو افزایش بیانmiR-126 ، آنژیوژنز را تحریک کرده و در نتیجه تشکیل استخوان را تسریع کنند (۳۸). این یافته‌ها توسط مطالعاتی که تمایز استئوبلاستی سلول‌های استرومایی مغز استخوان را در شرایط آزمایشگاهی تحت تأثیر وزیکول‌های خارج سلولی مشتق‌شده از EPCs نشان دادند، تأیید شده‌اند (۳۹).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های ایمنی

سلول‌های ایمنی در ریزمحیط استخوان از طریق ترشح سایتوکاین‌ها و فاکتورهای پاراکرین، می‌توانند به‌طور خاص

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

باعث فعال‌سازی یا مهار استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها شوند. وزیکول‌های خارج سلولی مشتق‌شده از سلول‌های دندریتیک قادرند استئوژنز را القا کنند (۴۰). یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی این فرآیند، نقش سیگنالینگ Hippo و miR-335 اگزوزومی در بازسازی استخوان از طریق مهارکننده Large Tongue Suppressor Kinase 1 است (۴۱). اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های دندریتیک حاوی محتوای ایمنی-تنظیمی مانند TGFB1 و IL-10 هستند که به‌طور انتخابی در پاسخ به التهاب آزاد شده و باعث جذب سلول‌های T تنظیمی می‌شوند. این فرآیند، به نوبه خود، مهار استئوکلاست‌ها و کاهش تحلیل استخوان را تسهیل می‌کند (۱۹, ۴۲). اگزوزوم‌های مشتق‌شده از ماکروفاژهای M0 (غیرقطبی‌شده)، M1 (فنوتیپ پیش‌التهابی) و M2 (فنوتیپ ضدالتهابی) نیز نشان داده‌اند که در تعیین مسیر تمایزی استئوژنیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان نقش دارند (۴۳).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیش‌سازهای تمایز استئوبلاستی محسوب می‌شوند و از طریق عملکرد پاراکرین، نقش مهمی در ترمیم و بازسازی استخوان دارند. تحلیل سکرتوم این سلول‌ها نشان داده است که این اثر از طریق تنظیم پروفایل microRNA در اگزوزوم‌های ترشح‌شده اعمال می‌شود (۴۴). اگزوزوم‌های MSC (Mesenchymal Stem Cells) در مراحل اولیه تمایز استئوژنیک، بیان نشانگرهای استئوژنیک اولیه را افزایش می‌دهند، درحالی‌که در مراحل بعدی، باعث افزایش مهاجرت و تکثیر MSC می‌شوند (۴۵). علاوه بر این، اثر ترمیمی اگزوزوم‌های مشتق‌شده از MSC وابسته به سن است، به‌طوری‌که سلول‌های بنیادی جوان‌تر ظرفیت استئوژنیک بالاتری دارند (۲۸). با افزایش سن، تغییراتی در پروفایل microRNA اگزوزوم‌ها مشاهده می‌شود (۴۶).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور

سلول‌های سرطانی، به‌ویژه سرطان پروستات، ریه، پستان و دهان، دارای تمایل بالایی به تهاجم استخوانی از طریق تعامل با سلول‌های استئوبلاست و استئوکلاست هستند. اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور نقش مهمی در پیشرفت سرطان از طریق تهاجم به استخوان و متاستاز ایفا می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور مستقیماً با استئوکلاست‌ها تعامل داشته و موجب افزایش استئوکلاستوژنز و تهاجم استخوانی می‌شوند (۴۷). این فرآیند منجر به عدم تعادل در هموستاز استخوانی، افزایش تحلیل استخوانی و کاهش حجم استخوان قشری و استئوژنز می‌شود. برخی از مسیرهای سیگنالی کلیدی که توسط اگزوزوم‌های مشتق‌شده از تومور هدف قرار می‌گیرند، شامل PI3K/Akt، MAPK و سیگنالینگ کلسیم هستند که در شرایط طبیعی مسئول افزایش تکثیر و تمایز استئوبلاستی و مهار پوکی استخوان می‌باشند (۲۸، ۴۸).

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف انسانی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی از بخش‌های مختلف بندناف قابل استخراج هستند. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که توانایی القای تمایز در MSCهای مشتق از بندناف به سمت استئوبلاست‌ها وجود دارد که مشابه فنوتیپی است که در MSCهای مشتق از مغز استخوان مشاهده می‌شود (۴۹, ۵۰). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف انسانی (hUMSC-Exos) نقش مهمی در تنظیم متابولیسم استخوان از طریق انتقال CLEC11A ایفا می‌کنند. از طریق تحویلhUMSC-Exos ، CLEC11Aباعث انتقال سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BMSCs) از آدیپوژنز به استئوژنز می‌شوند. این فرآیند باعث افزایش تشکیل استخوان، کاهش تجمع چربی در مغز استخوان، کاهش جذب استخوان و کند شدن پیشرفت پوکی استخوان در موش‌ها می‌شود (۵۱).

اگزوزوم‌ها در مهندسی بافت استخوان

مهندسی بافت استخوان یکی از زمینه‌های پرکاربرد و مورد مطالعه است که در آن از بیومواد به‌عنوان جایگزین‌های پیوند استخوان برای پیوند بالینی استفاده می‌شود (۵۰, ۵۲). این scaffolds(چارچوب‌های ساختاری) از جنبه‌های مختلفی مانند خواص فیزیکوشیمیایی همچون استحکام مکانیکی، استحکام کششی، تخلخل، مقاومت در برابر خوردگی، مقاومت در برابر سایش و خستگی، تجزیه‌پذیری زیستی و سازگاری سلولی آزمایش می‌شوند (۵۳, ۵۴). مطالعات مختلفی در مورد مسیرهای سیگنالی که هنگام تعامل سلول‌ها با بیومواد تغییر می‌کنند، انجام شده است. اخیراً تمرکز زیادی بر روی تحلیل ترشحات سلولی از جمله آزادسازی عوامل رشد، مولکول‌های سیگنال‌دهنده و اگزوزوم‌ها در بیومواد صورت گرفته تا بهتر بفهمیم که چه مکانیزم‌های مولکولی در این تعاملات دخیل هستند (۵۵). مطالعات مختلف در زمینه اگزوزوم‌ها به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند: اولین دسته به استفاده از بیومواد همراه با اگزوزوم‌ها به‌عنوان درمان بدون سلول برای بهبود ترمیم نقص‌های استخوانی، به‌ویژه در نقص‌های بحرانی یا بزرگ، می‌پردازد (۵۶). دسته دوم شامل استفاده از بیومواد

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

به‌عنوان حامل اگزوزوم‌هاست که به مهندسی و انتقال اگزوزوم‌ها به محل نقص برای بازسازی و درمان بیماری‌های استخوانی کمک می‌کند (۵۰، ۵۷). دسته سوم بر تنظیم محموله‌ها و ترشح اگزوزوم‌ها توسط بیومواد و تأثیر آن بر تعاملات سلولی و تسریع فرآیندهای بازسازی در محل نقص تمرکز دارد (۵۸).

نانکدینگ‌های اگزوزومی

برای اولین بار در سال ۲۰۰۷ حضور miRNAها در اگزوزوم‌ها مشاهده شد و از آن زمان تاکنون، آن‌ها به عنوان پرمطالعه‌ترین محموله‌های اگزوزومی شناخته شده‌اند. اخیراً مطالعات گسترده‌ای نشان داده‌اند که miRNAهای اگزوزومی از منابع مختلف به طور وسیعی در تنظیم استئوژنز (تشکیل استخوان) نقش دارند. مطالعات نشان داده‌اند که miRNAهای اگزوزومی از منابع مختلف می‌توانند نقش‌های ترویج کنندگی یا مهاری در استئوژنز داشته باشند. به عنوان مثال، miR-130a-3p با هدف قرار دادن SIRT7 در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ADSCs) تأثیر پروموتوری بر استئوژنز دارد (۵۹). همچنین، miR-140-3p با تنظیم Plxnb1 در سلول‌های بنیادی مغز استخوان (BMSC) فرایند استخوان‌سازی را تقویت می‌کند (۴۱). در مورد lncRNAs مشتق از اگزوزوم‌ها، تحقیقات نشان داده است که این RNAهای غیرکدکننده طولانی می‌توانند تأثیر قابل‌توجهی بر تنظیم استخوان داشته باشند. به‌عنوان‌مثال، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بهبود شکستگی‌های ناشی از چاقی مؤثر هستند، که در این میان، lncRNA H19 از طریق محور miR-467/HoxA10 موجب تمایز استئوژنیک شده است. همچنین، مشخص شده که lncRUNX2-AS1 از طریق اگزوزوم‌ها از سلول‌های میلومای چندگانه به سلول‌های بنیادی مزانشیمی انتقال‌یافته و با هدف قرار دادن RUNX2 باعث سرکوب استخوان‌سازی می‌شود. در مورد عفونت‌های استخوانی که باعث التهاب مزمن و افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها می‌شود، lncRNA مشتق از اگزوزوم‌های استئوکلاست‌های التهابی (LIOCE) با کاهش سطح یوبیکوئیتیناسیون Osterix، از فاکتور رونویسی استئوژنیک محافظت می‌کند. به‌طور مشابه، انتقال exosomal NEAT1 از سلول‌های سرطان پروستات به hBMSCs منجر به القای تمایز استخوانی از طریق تنظیم رقابتی miR-205-5p و افزایش بیان RUNX2 شده است (۶۰, ۶۱). circRNAs مشتق از اگزوزوم‌ها نیز به‌عنوان یک کلاس مهم از ncRNAهای حلقوی، نقش برجسته‌ای در بازسازی استخوان دارند. در بیماران مبتلا به پوکی استخوان، سطح hsa_circ_0006859 در اگزوزوم‌های مشتق از سرم افزایش یافته و تعادل بین تمایز استئوژنیک و آدیپوژنیک را از طریق مسیر miR-431-5p/ROCK تنظیم می‌کند (۶۲) .در حوزه پروتئین‌های مشتق از اگزوزوم‌ها، این مولکول‌ها نه تنها نشانگرهای زیستی مهمی برای اگزوزوم‌ها هستند، بلکه در انتقال اطلاعات بین سلولی و تنظیم بازسازی استخوان نیز نقش دارند. برای مثال، BMP2 مشتق از اگزوزوم‌های BMSC، روند بهبودی تاندون استخوان را از طریق فعال‌سازی مسیر Smad/RUNX2 تسریع می‌کند. علاوه بر این، Prrx2 مشتق از اگزوزوم‌های میوبلاستی با فعال‌سازی miR-22HG و مسیر YAP از طریق مهار miR-128، تمایز استئوژنیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی را افزایش داده و از بروز "استئوسارکوپنیا" در سالمندان جلوگیری می‌کند (۶۳).

ارتباطات بین اگزوزوم‌ها و بهبودی شکستگی‌های استخوانی ناشی از پوکی استخوان

فرآیند ترمیم شکستگی استخوان به طور کلی شامل چهار فاز زیستی است: التهاب، تکثیر، استخوان‌سازی و بازسازی، که در آن‌ها فرآیندهایی مانند رگ‌زایی، تمایز سلول‌های بنیادی و استئوژنز نقش دارند (۶۴, ۶۵). اگزوزوم‌ها با ترویج تمایز استئوبلاست‌ها، مهار استئوکلاست‌ها و تقویت رگزایی می‌توانند در این روند مؤثر باشند. به‌ویژه اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مغز استخوان (BM-MSCs) در بهبود شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان نقش کلیدی دارند (۶۶). مطالعات نشان داده‌اند که کاهش اگزوزوم‌ها در مدل‌های حیوانی موجب تأخیر در بهبود شکستگی شده، اما تزریق اگزوزوم‌های BM-MSCs می‌تواند این تأخیر را جبران کند (۶۷). همچنین، این اگزوزوم‌ها با انتقال عوامل موثر مانند miRها و فاکتورهای رشد، ژن‌های مرتبط با استخوان‌سازی مانند BMP9 و TGFβ1 را فعال می‌کنند (۶۸). برخی گزارش‌ها نیز نشان می‌دهند که اگزوزوم‌ها در شرایط هیپوکسی (با miR-126) یا مشتق از ماکروفاژهای نوع M2 (با miR-5106) می‌توانند به‌طور چشمگیری ترمیم شکستگی را از طریق مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با استئوژنز تسریع کنند (۶۹). علاوه بر این، برخی از اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های پیر یا محیط‌های التهابی مانند miR-128-3p می‌توانند با مهار تمایز استخوانی، بهبودی را به تأخیر بیندازند، که هدف‌گیری آن‌ها (مثلاً با آنتاگومیر) یک گزینه درمانی بالقوه به‌ویژه در سالمندان است (۷۰). همچنین مشخص شده که رژیم‌های غذایی پرچرب ممکن است از طریق کاهش ترشح اگزوزوم‌ها و

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

مولکول‌هایی مانند lncRNA H19، روند ترمیم را مختل کنند (۶۱).

مکانیسم‌های سیگنال‌دهی و پتانسیل‌های درمانی اگزوزوم‌ها در بازسازی استخوان

اگزوزوم‌ها از طریق انتقال مولکول‌های زیستی مانند microRNAها، lncRNAها، و پروتئین‌های عملکردی، نقش حیاتی در تنظیم مکانیسم‌های سیگنال‌دهی در فرآیند بازسازی استخوان ایفا می‌کنند. آن‌ها می‌توانند مسیرهای کلیدی مانند Wnt/β-catenin، MAPK/ERK، و PI3K/Akt را در سلول‌های هدف فعال کرده و موجب افزایش تمایز استئوبلاستی، مهار استئوکلاستزایی، و بهبود تعادل بین ساخت و تخریب استخوان شوند. به‌عنوان مثال، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) حاوی miR-196a می‌توانند با فعال‌سازی مسیر Wnt باعث افزایش بیان ژن‌های استخوان‌ساز شوند و از طریق مهار سیگنال‌های التهابی، محیط مناسبی برای بازسازی بافت استخوانی فراهم آورند. همچنین، اگزوزوم‌ها با کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی و کاهش استرس اکسیداتیو، نه‌تنها به بازسازی استخوان کمک می‌کنند، بلکه پتانسیل بالینی آن‌ها برای درمان بیماری‌هایی نظیر پوکی استخوان، استئونکروز، و شکستگی‌های دیرجوش نیز اثبات شده است (۷۱, ۷۲).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها، به‌عنوان وزیکول‌های زیستی با ایمنی‌زایی کم و پایداری بالا، نقش کلیدی در بازسازی استخوان دارند. این مقاله با تمرکز بر سنتز، توصیف، و مهندسی اگزوزوم‌ها و همچنین کاربرد آن‌ها در داربست‌های زیستی، تأثیرات آن‌ها را بر مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با استخوان‌سازی بررسی کرده است. اگزوزوم‌های طبیعی و مهندسی‌شده از منابع مختلف مانند سلول‌های بنیادی و ماکروفاژها، با تنظیم مسیرهایی مانند Wnt و Hippo، ظرفیت بالایی در بهبود بازسازی استخوان دارند. پیشرفت در استخراج و طراحی این وزیکول‌ها، نویدبخش درمان‌های هدفمندتر در بیماری‌های استخوانی است.

REFERENCES

1. Wu M, Chen G, Li Y-P. TGF-β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. Bone Res 2016;4:1-21.

2. Matsuo K, Irie N. Osteoclast–osteoblast communication. Arch Biochem Biophys. 2008;473:201–9.

3. Alford AI, Kozloff KM, Hankenson KD. Extracellular matrix networks in bone remodeling. Int J Biochem Cell Biol 2015;65:20–31.

4. Nishiyama K, Sugimoto T, Kaji H, Kanatani M, Kobayashi T, Chihara K. Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation. Endocrinology 1996;137):35–41.

5. Han Y, You X, Xing W, Zhang Z, Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone—the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. Bone Res 2018;6:16.

6. Tao SC, Guo SC. Extracellular vesicles in bone: "dogrobbers" in the "eternal battle field". Cell Commun Signal 2019;17:6.

7. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. J Extracell Vesicles 2018;7:1535750.

8. Ralston SH. Bone structure and metabolism. Medicine (Abingdon) 2021;49:567–71.

9. Al-Bari AA, Al Mamun A. Current advances in regulation of bone homeostasis. FASEB Bioadv 2020;2:668–79.

10. Park YE, Musson DS, Naot D, Cornish J. Cell–cell communication in bone development and whole-body homeostasis and pharmacological avenues for bone disorders. Curr Opin Pharmacol 2017;34:21–35.

11. Uda Y, Azab E, Sun N, Shi C, Pajevic PD. Osteocyte mechanobiology. Curr Osteoporos Rep 2017;15:318–25.

12. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. J Cell Sci 2011;124:991–8.

13. Bellido T, Plotkin LI, Bruzzaniti A. Bone cells. In: Burr DB, Allen MR. Basic and Applied Bone Biology. Cambridge, Massachusetts, United States: Academic Press; 2019. p. 37–55.

14. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000;289:1504–8.

15. Väänänen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. J Cell Sci 2000;113:377–81.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

16. Mori G, D'Amelio P, Faccio R, Brunetti G. The interplay between the bone and the immune system. J Immunol Res 2013;2013:720504.

17. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential. Cell Biosci 2019;9:1–18.

18. Jung MK, Mun JY. Sample preparation and imaging of exosomes by transmission electron microscopy. J Vis Exp 2018:56482.

19. Mehrvar A, Akbari M, Khosroshahi EM, Nekavand M, Mokhtari K, Baniasadi M, et al. The impact of exosomes on bone health: A focus on osteoporosis. Pathol Res Pract 2024:155618.

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

21.Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. Cell Mol Life Sci 2018;75:193-208.

22.Krylova SV, Feng D. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake. Int J Mol Sci 2023;24:1337.

23.Peng X, Yang L, Ma Y, Li Y, Li H. Focus on the morphogenesis, fate and the role in tumor progression of multivesicular bodies. Cell Commun Signal 2020;18:1-15.

24.Xu M, Ji J, Jin D, Wu Y, Wu T, Lin R, et al. The biogenesis and secretion of exosomes and multivesicular bodies (MVBs): Intercellular shuttles and implications in human diseases. Genes Dis 2023;10:1894-907.

25.Xie Y, Chen Y, Zhang L, Ge W, Tang P. The roles of bone-derived exosomes and exosomal micro RNA s in regulating bone remodelling. J Cell Mol Med 2017;21:1033-41.

26.Jin Y, Xu M, Zhu H, Dong C, Ji J, Liu Y, et al. Therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes on osteoarthritis. J Cell Mol Med 2021;25:9281-94.

27.Tan S, Wong J, Sim S, Tjio C, Wong K, Chew J, et al. Mesenchymal stem cell exosomes in bone regenerative strategies—a systematic review of preclinical studies. Mater Today Bio 2020;7:100067.

28.Vig S, Fernandes MH. Bone cell exosomes and emerging strategies in bone engineering. Biomedicines 2022;10:767.

29.Gao M, Gao W, Papadimitriou J, Zhang C, Gao J, Zheng M. Exosomes—the enigmatic regulators of bone homeostasis. Bone Res 2018;6:36.

30.Wang W, Qiao S-C, Wu X-B, Sun B, Yang J-G, Li X, et al. Circ_0008542 in osteoblast exosomes promotes osteoclast-induced bone resorption through m6A methylation. Cell Death Dis 2021;12:628.

31.Masaoutis C, Theocharis S. The role of exosomes in bone remodeling: implications for bone physiology and disease. Dis Markers 2019;2019:9417914.

32.Huynh N, VonMoss L, Smith D, Rahman I, Felemban M, Zuo J, et al. Characterization of regulatory extracellular vesicles from osteoclasts. J Dent Res 2016;95:673-9.

33.Chen C, Zheng R, Cao X, Zhang G. Biological characteristics of osteoclast exosomes and their role in the osteogenic differentiation of somatic cells prior to osteogenesis. J Biol Regul Homeost Agents 2018;32:815-23.

34.Cui Y, Luan J, Li H, Zhou X, Han J. Exosomes derived from mineralizing osteoblasts promote ST2 cell osteogenic differentiation by alteration of microRNA expression. FEBS Lett 2016;590:185-92.

35.Narayanan K, Kumar S, Padmanabhan P, Gulyas B, Wan AC, Rajendran VM. Lineage-specific exosomes could override extracellular matrix mediated human mesenchymal stem cell differentiation. Biomaterials 2018;182:312-22.

36.Eichholz KF, Woods I, Riffault M, Johnson GP, Corrigan M, Lowry MC, et al. Human bone marrow stem/stromal cell osteogenesis is regulated via mechanically activated osteocyte-derived extracellular vesicles. Stem cells Transl Med 2020;9:1431-47.

37.Morrell AE, Brown GN, Robinson ST, Sattler RL, Baik AD, Zhen G, et al. Mechanically induced Ca2+ oscillations in osteocytes release extracellular vesicles and enhance bone formation. Bone Res 2018;6:6.

38.Jia Y, Zhu Y, Qiu S, Xu J, Chai Y. Exosomes secreted by endothelial progenitor cells accelerate bone regeneration during distraction osteogenesis by stimulating angiogenesis. Stem Cell Res Ther 2019;10:1-13.

39.Qin Y, Zhang C. Endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicle-meditated cell-to-cell communication regulates the proliferation and osteoblastic differentiation of bone mesenchymal stromal cells. Mol Med Rep 2017;16:7018-24.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

40.Wang Z, Ding L, Zheng X-L, Wang H-X, Yan H-M. DC-derived exosomes induce osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 2014;22:600-4.

41.Cao Z, Wu Y, Yu L, Zou L, Yang L, Lin S, et al. Exosomal miR-335 derived from mature dendritic cells enhanced mesenchymal stem cell-mediated bone regeneration of bone defects in athymic rats. Mol Med 2021;27:1-13.

42.Elashiry M, Elashiry MM, Elsayed R, Rajendran M, Auersvald C, Zeitoun R, et al. Dendritic cell derived exosomes loaded with immunoregulatory cargo reprogram local immune responses and inhibit degenerative bone disease in vivo. J Extracell Vesicles 2020;9:1795362.

43.Xia Y, He X-T, Xu X-Y, Tian B-M, An Y, Chen F-M. Exosomes derived from M0, M1 and M2 macrophages exert distinct influences on the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells. PeerJ 2020;8:e8970.

44.Jiang T, Wang Z, Sun J. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulate cutaneous wound healing mediates through TGF-β/Smad signaling pathway. Stem cell Res Ther 2020;11:1-10.

45.Wei F, Li Z, Crawford R, Xiao Y, Zhou Y. Immunoregulatory role of exosomes derived from differentiating mesenchymal stromal cells on inflammation and osteogenesis. J Tissue Eng Regen Med 2019;13:1978-91.

46.Ahmadi M, Rezaie J. Ageing and mesenchymal stem cells derived exosomes: molecular insight and challenges. Cell Biochem Funct 2021;39:60-6.

47.Karlsson T, Lundholm M, Widmark A, Persson E. Tumor cell-derived exosomes from the prostate cancer cell line TRAMP-C1 impair osteoclast formation and differentiation. PloS One 2016;11:e0166284.

48.Wang Y, Lin Q, Song C, Ma R, Li X. Circ_0007841 promotes the progression of multiple myeloma through targeting miR-338-3p/BRD4 signaling cascade. Cancer Cell Int 2020;20:1-13.

49.Manochantr S, U-pratya Y, Kheolamai P, Rojphisan S, Chayosumrit M, Tantrawatpan C, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cells derived from amnion, placenta, Wharton's jelly and umbilical cord. Intern Med J 2013;43:430-9.

50.Deng L, Liu Y, Wu Q, Lai S, Yang Q, Mu Y, et al. Exosomes to exosome-functionalized scaffolds: a novel approach to stimulate bone regeneration. Stem Cell Res Ther 2024;15:407.

51.Hu Y, Zhang Y, Ni C-Y, Chen C-Y, Rao S-S, Yin H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles exert potent bone protective effects by CLEC11A-mediated regulation of bone metabolism. Theranostics 2020;10:2293.

52.Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. Crit Rev Biomed Eng 2012;40: 363-408.

53.Yu X, Tang X, Gohil SV, Laurencin CT. Biomaterials for bone regenerative engineering. Adv Healthc Mater 2015;4:1268-85.

54.Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? J Clin Periodontol 2019;46:92-102.

55.Shao Z, Lyu C, Teng L, Xie X, Sun J, Zou D, et al. An injectable fibrin scaffold rich in growth factors for skin repair. BioMed Res Int 2021;2021:8094932.

56.Qayoom I, Teotia AK, Kumar A. Nanohydroxyapatite based ceramic carrier promotes bone formation in a femoral neck canal defect in osteoporotic rats. Biomacromolecules 2019;21:328-37.

57.Holkar K, Kale V, Ingavle G. Hydrogel-assisted 3D model to investigate the osteoinductive potential of MC3T3-derived extracellular vesicles. ACS Biomater Sci Eng 2021;7:2687-700.

58.Wu Z, He D, Li H. Bioglass enhances the production of exosomes and improves their capability of promoting vascularization. Bioact Mater 2021;6:823-35.

59.Yang J-X, Xie P, Li Y-S, Wen T, Yang X-C. Osteoclast-derived miR-23a-5p-containing exosomes inhibit osteogenic differentiation by regulating Runx2. Cell Signal 2020;70:109504.

60.Wildemann B, Ignatius A, Leung F, Taitsman LA, Smith RM, Pesántez R, et al. Non-union bone fractures. Nat Rev Dis Primers 2021;7:57.

61.Wang Y, Chen W, Zhao L, Li Y, Liu Z, Gao H, et al. Obesity regulates miR-467/HoxA10 axis on osteogenic differentiation and fracture healing by BMSC-derived exosome LncRNA H19. J Cell Mol Med 2021;25:1712-24.

62.Zhi F, Ding Y, Wang R, Yang Y, Luo K, Hua F. Exosomal hsa_circ_0006859 is a potential biomarker for postmenopausal osteoporosis and enhances adipogenic versus osteogenic differentiation in human bone marrow mesenchymal stem cells by sponging miR-431-5p. Stem Cell Res Ther 2021;12:1-15.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]
[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]

63.Li Y, Wang X, Pan C, Yuan H, Li X, Chen Z, et al. Myoblast-derived exosomal Prrx2 attenuates osteoporosis via transcriptional regulation of lncRNA-MIR22HG to activate Hippo pathway. Mol Med 2023;29:54.

64.Schlickewei CW, Kleinertz H, Thiesen DM, Mader K, Priemel M, Frosch K-H, et al. Current and future concepts for the treatment of impaired fracture healing. Int J Mol Sci 2019;20:5805.

65.Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. Nat Rev Rheumatol 2015;11:45-54.

66.Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol 2012;8:133-43.

67.Furuta T, Miyaki S, Ishitobi H, Ogura T, Kato Y, Kamei N, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model. Stem Cells Transl Med 2016;5:1620-30.

68.Narayanan R, Huang C-C, Ravindran S. Hijacking the cellular mail: exosome mediated differentiation of mesenchymal stem cells. Stem Cells Int 2016;2016:3808674.

69.Liu W, Li L, Rong Y, Qian D, Chen J, Zhou Z, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126. Acta Biomater 2020;103:196-212.

70.Xu T, Luo Y, Wang J, Zhang N, Gu C, Li L, et al. Exosomal miRNA-128-3p from mesenchymal stem cells of aged rats regulates osteogenesis and bone fracture healing by targeting Smad5. J Nanobiotechnol 2020;18:1-18.

71.Zhu F, Wang T, Wang G, Yan C, He B, Qiao B. The exosome-mediated bone regeneration: an advanced horizon toward the isolation, engineering, carrying modalities, and mechanisms. Adv Healthc Mater 2024;13:2400293.

72.Qin Y, Sun R, Wu C, Wang L, Zhang C. Exosome: a novel approach to stimulate bone regeneration through regulation of osteogenesis and angiogenesis. Int J Mol Sci 2016;17:712.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-05-04]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.4.2.4]

[DOI: 10.61882/iau.35.4.396]