



Potencialna terapevtska uporaba zunajceličnih veziklov mezenhimskih matičnih celic

Potential therapeutic applications of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles

Nika Požun, Ana Kolenc, Elvira Maličev

Izvleček

Zunajcelični vezikli (ZV) so nanometrski delci, obdani z lipidnim dvoslojem, ki s prenosom nukleinskih kislin, proteinov in lipidov sodelujejo pri regulaciji številnih bioloških procesov. Sproščajo jih različne celice. Njihova sestava, velikost in količina pa odražajo fiziološko ali patološko stanje celic, ki jih izločajo. Zaradi teh lastnosti lahko služijo kot označevalci bolezni ali kot potencialni terapevtiki, ki lahko bioaktivne molekule prenašajo tudi preko telesnih pregrad. Med celične vire ZV, ki bi v določenih primerih lahko nadomestili celice v celičnih terapijah, sodijo mezenhimske matične/stromalne celice (MSC). MSC se zaradi svojih imunomodulacijskih in regenerativnih lastnosti že uporabljajo za zdravljenje. Raziskave so pokazale, da je njihov terapevtski učinek najpogosteje posledica delovanja citokinov, ravnih dejavnikov in drugih bioaktivnih molekul, pri čemer ključno vlogo pri prenosu teh molekul do tarčnih celic igrajo prav ZV. ZV pridobivamo z gojenjem MSC *in vitro*, na njihovo vsebino pa lahko vplivamo s prilagoditvijo pogojev gojenja ali z gensko manipulacijo celic. Pridobivanje in uporabo ZV spremljajo številni izzivi, kot so pomanjkanje standardiziranih laboratorijskih postopkov, zahtevnost proizvodnje, visoki stroški ter kompleksne regulativne zahteve, s katerimi se bo treba spopasti v prihodnosti. Rezultati danes še maloštevilnih študij za terapevtsko uporabo ZV, pridobljenih iz MSC, kažejo, da imajo ZV primerljiv terapevtski potencial kot njihove izvorne celice. V tem preglednem članku povzemamo najnovejše bazične in predklinične raziskave, klinične študije in ključne izzive, ki bodo odločilno vplivali na nadaljnji razvoj terapevtske uporabe ZV iz MSC.

Abstract

Extracellular vesicles (EVs) are nanometer-sized particles surrounded by a lipid bilayer, which regulate numerous biological processes through the transfer of nucleic acids, proteins, and lipids. They are released by different types of cells, and their composition, size, and quantity reflect the physiological or pathological state of the producing cell. They can serve both as disease biomarkers and as potential therapeutics, capable of delivering bioactive molecules across biological barriers. Among the cellular sources of EVs that could, in some cases, replace cells in cell-based therapies are mesenchymal stem/stromal cells (MSCs). MSCs are already being used in advanced therapies due to their immunomodulatory and

Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Elvira Maličev, e: elvira.malicev@ztm.si

Ključne besede: zunajcelični vezikli; eksosomi; klinične študije z zunajceličnimi vezikli; mezenhimske matične celice; celična terapija

Keywords: extracellular vesicles; exosomes; extracellular vesicle-based clinical trials; mesenchymal stem cells; cell therapy

Prispelo / Received: 18. 4. 2025 | **Sprejeto / Accepted:** 12. 12. 2025

Citirajte kot/Cite as: Požun N, Ana Kolenc A, Maličev E. Potencialna terapevtska uporaba zunajceličnih veziklov mezenhimskih matičnih celic. Zdrav Vestn. 2025;94(11 – 12):297–309. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3627>



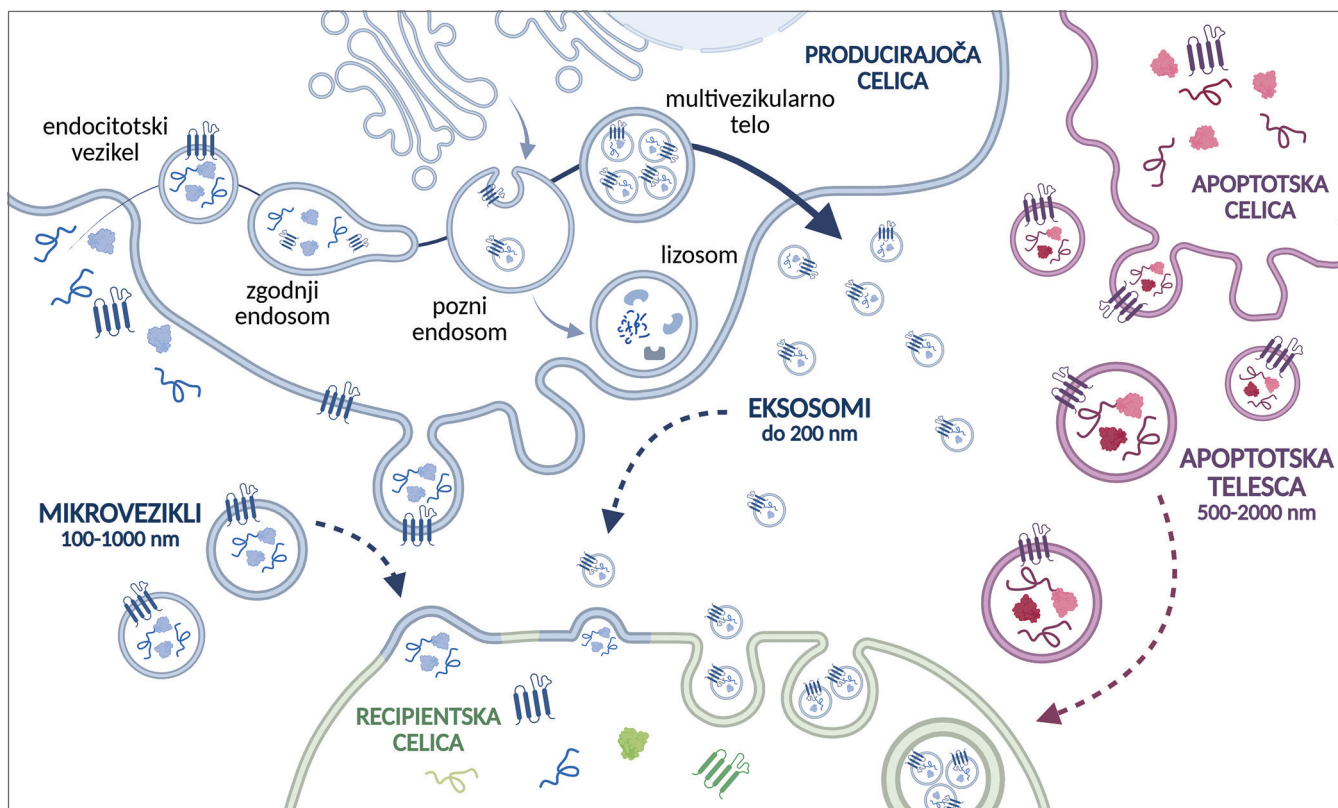
Avtorske pravice (c) 2025 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

regenerative properties. Research has shown that their therapeutic effects are most often mediated by cytokines, growth factors, and other bioactive molecules, with EVs playing a crucial role in delivering them to target cells. EVs are produced by culturing MSCs *in vitro*, and their content can be influenced by modifying culture conditions or by genetic manipulation of the cells. However, the isolation and application of EVs remain challenging due to the lack of standardized protocols, complex production, high costs, and strict regulatory requirements that will need to be addressed in the future. Results from the limited number of studies on the therapeutic use of MSC-derived EVs suggest that EVs have a therapeutic potential comparable to that of stem cells. In this review article, we summarize the latest basic and preclinical research, clinical studies, and key challenges that will shape the further development of therapeutic applications of MSC-derived EVs.

1 Uvod

Zunajcelični vezikli (ZV) so heterogena populacija membranskih delcev, obdanih s fosfolipidno ovojnico, ki jih sproščajo celice in jih glede na velikost in mehanizem nastanka uvrščamo med eksosome, mikrovezikle in apoptotska telesa (Slika 1). Heterogenost ZV je posledica prisotnosti različnih tipov in funkcionalnih stanj celic v organizmu ter različnih biogenetskih poti njihovega nastanka. Ob upoštevanju tega je klasična delitev ZV po najnovejših smernicah postala bolj zahtevna

(1,2). V novejših preglednih člankih, kot je Buzas iz leta 2023, lahko zasledimo predlagano delitev populacij ZV na eksosome, delce endosomalnega izvora, ki se sprostijo z eksocitozo multivezikularnih telesc in ektosome, delce, ki se sprostijo z brstenjem membrane (1). Poleg tega je možna tudi uporaba izrazov “majhni” (< 200 nm) in “veliki” (> 200 nm) ZV (2). Ne glede na izbrano klasifikacijo pa je pravilna uporaba terminologije vedno odvisna od metod, uporabljenih za karakterizacijo veziklov



Slika 1: Biogeneza zunajceličnih veziklov.

Eksosomi so zunajcelični vezikli s premerom, manjšim od 200 nm (2). Biogeneza eksosomov se začne z endocitoskimi vezikli, ki nastanejo z uvihavanjem plazmaleme in se zlivajo v zgodnje endosome. Ti se nato preoblikujejo v pozne endosome, kjer poteka selektivno usmerjanje tovornih molekul v intraluminalne vezikle. Pozni endosomi tvorijo multivezikularna telesa, iz katerih se eksosomi sprostijo v medcelični prostor z zlivanjem s plazmalemo. Celična vsebina lahko iz celic prehaja tudi preko mikroveziklov (100 – 1000 nm), ki nastanejo z brstenjem plazmaleme (9). Apoptotska telesa (500 nm – 2 µm) pa se iz plazmaleme sprostijo ob programirani celični smrti (6,7). Slika, ustvarjena v BioRender.

v specifičnem vzorcu. V nadaljevanju smo se odločili za uporabo generičnega izraza "ZV", ki ne opredeljuje veziklov glede na velikost ali biogenezo, ki jo je zelo težko določiti.

ZV vsebujejo različne bioaktivne molekule, kot so proteini (celični površinski receptorji, signalni proteini, transkripcijski faktorji, encimi, proteini medceličnine, proteini citoskeleta, proteini, ki sodelujejo pri selekciji tovara, tvorbi in prenosu veziklov ...), lipidi in nukleinske kisline (DNA, mRNA, miRNA in druge nekodirajoče RNA) kot tudi metaboliti (npr. aminokisline) in druge manjše molekule (3). Te se s pomočjo ZV preneso do tarčnih celic, kjer sprožijo različne signalne poti in vplivajo na delovanje ali usodo celic. Celice so na tak način vedno izpostavljene zunajceličnim signalom, ki vključujejo ZV ter druge nanodelce, prisotne v zunajceličnem prostoru (1). ZV igrajo ključno vlogo v medcelični komunikaciji ter sodelujejo pri številnih fizioloških in patoloških procesih. Med drugim regulirajo angiogenezo, celični metabolizem, procesiranje mRNA, celično pomnoževanje in diferenciacijo, vzdrževanje matičnih celic, regeneracijo tkiva, imunski odziv in strjevanje krvi (4-8).

ZV lahko izoliramo iz različnih telesnih tekočin, kot so kri, slina, materino mleko, likvor in urin. Najdostopnejši, bogati in neinvazivni vir ZV je periferna kri, lahko pa jih pridobivamo tudi z gojenjem celic v celičnih kulturah. Za področje medicine so ZV zanimivi predvsem, ker:

1. odražajo stanje celice, ki jih proizvaja (vsebnost proteinov, lipidov, nukleinskih kislin ...) in predstavljajo

potencialne biološke označevalce za zgodnje odkrivanje bolezni ali spremljanje učinkovitosti zdravljenja;

2. so pri terapevtski uporabi njihove bioaktivne molekule zavarovane pred razgradnjo, ki bi se zgodila v primeru izločanja molekul v medceličnino, zaradi česar lahko prepotujejo daljše razdalje do tarčnih celic;
3. lahko z *in vitro* ali z gensko manipulacijo celic oboogatimo ZV s specifičnimi molekulami na površini ali v njihovi notranjosti, kar med drugim omogoča bolj ciljano delovanje (4-6,10).

Poleg tega imajo ZV v primerjavi s celicami s terapevtskim potencialom lahko še druge prednosti, a tudi slabosti (Tabela 1).

2 Mezenhimske matične celice in njihovi zunajcelični vezikli

Zunajcelične vezikle sproščajo tudi matične celice. Matične celice so nediferencirane celice, ki so zmožne migrirati na specifična mesta v telesu, se diferencirati v različne tipe somatskih celic in vplivati na mnoge fiziološke ali patološke procese, kot je npr. imunski odziv. Te lastnosti nam omogočajo uporabo matičnih celic pri zdravljenju različnih bolezni in poškodb. Že sredi 20. stoletja so v terapevtske namene prvič uporabili krvotvorne matične celice, nekaj desetletij kasneje pa še mezenhimske matične/stromalne celice (*angl.* mesenchymal stem/stromal cells, MSC). MSC imajo sposobnost diferenciacije v več tipov celic (npr. osteocite,

Tabela 1: Prednosti in omejitve pri uporabi zunajceličnih veziklov v primerjavi z uporabo matičnih celic za zdravljenje (24-26).

Učinkovina	Prednosti	Slabosti
MEZENHIMSKE MATIČNE/STROMALNE CELICE	<ul style="list-style-type: none"> • multipotentni diferenciacijski potencial, • enostavna izolacija in gojenje celic, • izoblikovane regulativne smernice za pridobivanje in uporabo MSC. 	<ul style="list-style-type: none"> • kratkotrajno preživetje celic po aplikaciji, • zahtevnejše shranjevanje in prenos celic, • potencialno tumorigeno delovanje, • potencialna diferenciacija v neustrezna tkiva, • potencialno kopičenje v kapilarah.
ZUNAJCELIČNI VEZIKLI MEZENHIMSKIH MATIČNIH/STROMALNIH CELIC	<ul style="list-style-type: none"> • bioaktivne molekule so zaščitene pred razgradnjo, • majhnost ZV omogoča lažje gibanje in prehajanje čez biološke pregrade v telesu ter s tem učinkovitejšo dostavo bioaktivnih molekul, • nizka imunogenost, • boljše ciljano delovanje in možnost nadgradnje z inženirskimi pristopi, • stabilnost ZV omogoča dolgoročno skladiščenje in enostavnejši prenos pripravkov, • enostavna aplikacija. 	<ul style="list-style-type: none"> • visoki stroški, • zahtevna in kompleksna proizvodnja v velikem/industrijskem merilu, • pomanjkanje standardiziranih metod za zbiranje, analizo, pripravo, preverjanje kakovosti ZV (kaj in kako preverjamo) in njihovo shranjevanje, • nejasne in neizoblikovane regulativne smernice za terapevtsko uporabo ZV.

Legenda: MSC – mezenhimske matične/stromalne celice; ZV – zunajcelični vezikli.

hondrocite, adipocite) ter posredujejo pomembne imunomodulacijske in regenerativne učinke, zaradi česar so zanimive za terapevtsko uporabo. Izolirali so jih že iz kostnega mozga, popkovnice, maščobnega tkiva, zobne pulpe, roženice, skeletnih mišic in mnogo drugih tkiv (11-14).

Regenerativni in imunomodulacijski potencial MSC so zadnjih 15 let preverjali v kliničnih študijah za zdravljenje hematoloških, vnetnih in avtoimunskih bolezni, bolezni presadka proti gostitelju (*angl.* Graft Versus Host Disease, GvHD), bolezni srca, jeter, ledvic, pljuč in drugih bolezni ter poškodb (15). Raziskave so pokazale, da je terapevtski učinek MSC najpogosteje posledica izločanja rastnih dejavnikov, kemokinov, citokinov in drugih bioaktivnih molekul. Ti delujejo neposredno ali posredno na druge matične ali diferencirane celice (16-18). Celične terapije z MSC so postale obetavne za širšo uporabo, predvsem zaradi njihovih imunoinhibicijskih učinkov (16,19). Tvorijo namreč imunosupresivne dejavnike, kot so indoleamin-2,3-dioksidgenaza (IDO), dušikov oksid (NO), interlevkin 10 (IL-10), transformirajoči rastni dejavnik β (TGF- β), kemokinski ligand 2 (CCL2), prostaglandin E2 (PGE2), antagonist recep-torjev IL-1 (IL-1Ra) in makrofagne kolonije stimulirajoči dejavnik (M-CSF). Druge pomembne biomolekule, ki jih izločajo MSC, so še hepatocitni rastni dejavnik (HGF), vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF), z dejavnikom tumorske nekroze (TNF) stimulirani protein gena 6 (TSG-6) ter galektin 1 in 9. MSC so primerne tako za avtologne presaditve kot tudi za alogenske presaditve, saj se na njihovi površini ne izražajo molekule HLA razreda II (18,20). MSC se za zdravljenje uporabljajo že več let kot nerutinsko pripravljena zdravila za napredno zdravljenje, decembra 2024 pa je ameriška Agencija za hrano in zdravila (*angl.* The Food and Drug Administration, FDA) odobrila prvo »off-the-shelf« zdravilo z MSC, pridobljenimi iz kostnega mozga, za zdravljenje akutne GvHD, odporne na steroidno zdravljenje (objavljeno na spletni strani FDA, 18. 12. 2024).

O zapletih pri uporabi MSC za zdravljenje sicer redko poročajo, vendar bi presajene celice lahko sprožile tudi neželene učinke, kot so imunski odziv zaradi neustrezne priprave celic, tumorigeno delovanje, diferenciacija MSC v neustrezno tkivo in kopičenje v kapilarah (21-23). Terapevtska uporaba ZV namesto MSC bi lahko imela prednosti, kot so manjša verjetnost za pojav stranskih učinkov ter večja terapevtska učinkovitost zaradi sposobnosti prodiranja ZV globlje v tkiva. MSC so sorazmerno velike celice, zato je po uporabi njihovo gibanje, za razliko od 100-krat manjših veziklov, lahko

oteženo. V primerjavi s celicami so ZV tudi bolj stabilni ob dolgotrajnem shranjevanju pripravkov in enostavnejši za uporabo (24-26) (Tabela 1). Kljub naštetim prednostim pa je za pripravo terapevtskega odmerka ZV ravno tako potrebno pomnoževanje MSC, čemur sledi zbiranje, koncentriranje in analiza ZV. Zato je pridobivanje ZV trenutno kompleksnejše in dražje v primerjavi s samimi celicami.

Najpogostejši viri MSC so maščobno tkivo, kostni mozeg in tkivo popkovnice (11,12,27,28). Lastnosti MSC so odvisne od njihovega izvornega mikrookolja v telesu, medtem ko jih v okolju *in vitro* pomembno oblikujejo tudi sestava gojilnega medija, pogoji gojenja, število pasaj in drugi dejavniki, ki so jim izpostavljene celične kulture. S spreminjanjem naštetih dejavnikov lahko tako vplivamo tudi na molekulsko sestavo ZV in s tem na njihove lastnosti, vključno z imunomodulacijski in regenerativnimi učinki (29,30). Pridobivanje ZV vključuje zbiranje gojišča s sproščenimi ZV, različne postopke koncentriranja, kot so centrifugiranje, ultracentrifugiranje ali filtracija, ter zahtevne analitske metode za določevanje količine, velikosti in fenotipa veziklov. Kljub raznolikim metodam pridobivanja ZV pa še vedno ni standardiziranega postopka za njihovo proizvodnjo v večjih količinah (2,24,31). Heterogenost pripravkov je lahko velika ovira za klinični prenos, saj se vsebina ZV tudi pri uporabi istega celičnega vira morda razlikuje zaradi različnih pogojev gojenja celic ali protokolov zbiranja ZV. To omejuje primerljivost rezultatov med študijami. Zato so za napredek na tem področju ključni standardizirani protokoli, natančna karakterizacija pripravkov ter razvoj smernic, ki bodo omogočile varno in učinkovito uporabo ZV v kliničnih okoljih.

3 Raziskave in terapevtska uporaba zunajceličnih veziklov

Člani Mednarodnega združenja za zunajcelične vezikle (*angl.* International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) so se dogovorili o poimenovanju različnih ZV in merila opisali v dokumentu *The minimal information for studies of extracellular vesicles* (MISEV) (2). Kljub temu, da lahko v objavah še vedno naletimo na nedosledno poimenovanje in čeprav se ravno termin »eksosom« velikokrat nepravilno uporablja, smo se po predhodnem pregledu kliničnih študij odločili za uporabo prav te ključne besede (»Mesenchymal stem cell derived exosomes«). S tem smo namreč zajeli največje število raziskav s tega področja. ISEV na splošno priporoča uporabo izrazov, ki temeljijo na biogenezi, le v primeru, kadar je takšna populacija ZV izolirana od ostalih

in ustrezno karakterizirana. Klinične študije z ZV, pridobljenimi iz MSC (ZV-MSC), so med drugim registrirane v zbirki ClinicalTrials.gov. Portal je osrednja javno dostopna zbirka podatkov o kliničnih študijah, ki potekajo po vsem svetu, vendar ne preverja varnosti in znanstvene kakovosti prijavljenih kliničnih študij. Novembra 2024 je bilo v zbirki podatkov ClinicalTrials dokumentiranih 44 kliničnih študij z ZV, od katerih je bilo 8 študij že zaključenih ali prekinjenih. Do sedaj ni bila odobrena še nobena terapija z ZV pri človeku.

Področje terapevtske uporabe ZV je zelo široko. Zato je potrebno poudariti, da v prispevku nismo pokrili vseh vidikov. Obetavni za terapevtske namene so na primer tudi gensko spremenjeni ZV, ki omogočajo izboljšanje terapevtskih lastnosti nativnih ZV. ZV se lahko uporabljajo le kot transportno sredstvo že uveljavljenih terapevtskih učinkovin in omogočajo izboljšano ciljno dostavo. V vsakem primeru pa je obsežna proizvodnja ZV za namen rutinske klinične uporabe in v skladu z dobro proizvodno prakso (GMP) zahtevna in povezana z visokimi stroški (32).

3.1 Področja raziskav in zaključene klinične študije

Področje raziskav ZV se hitro razvija. Številne temeljne raziskave in predklinične študije na živalskih modelih so kljub fiziološkim in patološkim razlikam, ki omejujejo neposredno prenosljivost rezultatov na človeka, vodile do začetka prvih kliničnih študij. Te običajno vključujejo manjše število bolnikov ter so usmerjene predvsem v oceno varnosti in začetne učinkovitosti ZV. Klinične študije so razdeljene v 4 faze, ki se razlikujejo po številu udeležencev, trajanju, namenu in stopnji zanesljivosti dobljenih podatkov. V fazi 1 se pri zdravih prostovoljcih ocenita varnost zdravila in njegova farmakokinetika; v fazi 2 se pri bolnikih preučujeta učinkovitost in neželeni učinki različnih odmerkov; v fazi 3 se varnost in učinkovitost zdravila primerjata s placebom ali z obstoječim standardnim zdravljenjem; v fazi 4 pa se po registraciji zdravila ocenjujejo dolgoročna tveganja in koristi v realnem kliničnem okolju (33). V nadaljevanju so povzete študije na živalskih modelih in klinične študije z ZV-MSC po posameznih področjih.

3.1.1 Nevrologija

Alzheimerjeva bolezen je nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno kopičenje netopnih oblik proteina amiloid- β ($A\beta$) v plakih izven nevronov in

proteina tau v nevrofibrilarnih pentljah v nevronih. Dosedanje študije so pokazale potencialni vpliv ZV na razgradnjo $A\beta$ in izboljšanje kognitivnih funkcij bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo (34-37). V klinični študiji NCT04388982 so preizkusili učinke ZV pri blagi do zmerni demenci kot posledici te bolezni, pri čemer so bolniki prejeli ZV alogenskih MSC iz maščobnega tkiva v obliki kapljic za nos. Rezultati so do zdaj pokazali le, da je uporaba ZV varna, saj niso poročali o neželenih učinkih (38).

Mielomeningokela in druge razvojne napake zapiranj nevralske cevi predstavljajo pomembno tveganje za nevrološke okvare novorojenčkov ter za sekundarne zaplete, kot je sindrom priraščene hrbtenjače (*angl.* tethered cord syndrome, TCS). Krause in sod. so leta 2025 predstavili prvi primer aplikacije ZV-MSC iz popkovernice, pri bolniku med kirurško sprostitevijo TCS, in sicer z namenom zmanjšanja nastanka fibroze in nevrodegeneracije. Med operacijo pri 2-letni deklici je bilo celokupno apliciranih 2 ml ZV-MSC. V 6-mesečnem pooperativnem obdobju niso bili zabeleženi neželeni dogodki. Nevrološko stanje deklice je ostalo stabilno, z rahlim izboljšanim občutkom za dotik in uravnavanjem temperature v obeh spodnjih udih. Motorika nog se ob tem ni spremenila (funkcijska raven L3) (39).

3.1.2 Ortopedija

Na področju ortopedije so se celične terapije z MSC izkazale za obetavne pri regeneraciji meniskusa na živalskih modelih (40,41), vendar raziskave o učinkovitosti še vedno potekajo. Leta 2021 so na mišjem modelu dokazali, da ZV-MSC, pridobljeni iz sinovialne membrane, spodbujajo regeneracijo meniskusa z vplivom na hondrocite (42). Na podlagi teh ugotovitev že potekajo klinične študije (Tabela 2), s katerimi želijo oceniti učinkovitost apliciranja avtolognih MSC in njihovih ZV pri zdravljenju degenerativne poškodbe meniskusa. Poleg tega imajo ZV-MSC tudi potencial za zdravljenje osteoartritisa. Študije nakazujejo, da lahko aplicirani ZV zmanjšajo lokalno in sistemsko vnetje ter spodbujajo obnovo hrustanca in preoblikovanje subhondralne kosti, kar izboljšuje tudi stanje ob vnetju sinovialne membrane (43-45). V eni od pilotnih študij so bolniki prejeli enkratno terapevtski odmerek pripravka ZV-MSC iz maščobnega tkiva. Po 6 mesecih je bilo opaženo zmanjšanje bolečine ter izboljšana funkcionalnost zgornjih udov, vendar so posamezni udeleženci poročali tudi o neželenih učinkih (46).

Tabela 2: Pregled potekajočih kliničnih študij z različnimi statusi in še brez objavljenih rezultatov (Vir: ClinicalTrials.gov).

Oznaka	Naslov klinične študije	Cilj terapije	Status	Država	Število udeležencev	Vrsta študije
NCT05813379	MSC Derived Exosomes in Skin Rejuvenation	Staranje	ZU	Iran	20	Faza 1 Faza 2
NCT06466850	MSC Derived Exosomes in Osteoarthritis Patients	Osteoartritis	ZU	Iran	20	N/A
NCT05658094	Exosome Effect on Prevention of Hairloss	Izpadanje las	ZU	Iran	20	N/A
NCT05871463	Effect of MSC-derived Exosomes in Decompensated Liver Cirrhosis	Ciroza jeter	ZU	Iran	15	Faza 2
NCT05191381	Immune Modulation by Exosomes in COVID-19	covid-19	ZU	Nemčija	40	O
NCT05261360	Clinical Efficacy of Exosome in Degenerative Meniscal Injury	Poškodba meniskusa	ZU	Turčija	30	Faza 2
NCT05413148	The Effect of Stem Cells and Stem Cell Exosomes on Visual Functions in Patients With Retinitis Pigmentosa	Retinitis pigmentoz	N	Turčija	135	Faza 2 Faza 3
NCT03384433	Allogenic MSC Derived Exosome in Patients With Acute Ischemic Stroke	Cerebrovaskularne motnje	N	Iran	5	Faza 1 Faza 2
NCT03437759	MSC-Exosomes Promote Healing of MHs	Makularne luknje	N	Kitajska	44	Zgodnja faza 1
NCT05402748	Safety and Efficacy of Injection of Human Placenta MSC Derived Exosomes for Treatment of Complex Anal Fistula	Perianalna fistula	N	Iran	80	Faza 1 Faza 2
NCT06536712	Effects of Exosome Administration in Preventing Early Leakage in Rectal Cancer Patients Undergoing Low Anterior Resection	Rak danke	ZUN	Iran	20	Faza 1
NCT05499156	Safety of Injection of Placental MSC Derived Exosomes for Treatment of Resistant Perianal Fistula in Crohn's Patients	Perianalna fistula (Crohnova bolezen)	N	Iran	80	Faza 1 Faza 2
NCT06677931	Umbilical Cord MSC-Derived Exosomes in the Treatment of Melasma	Melazma	ZU	Kitajska	60	N/A
NCT05808400	Safety and Efficacy of Umbilical Cord MSC Exosomes in Treating Chronic Cough After COVID-19	Sindrom dolgega covid-19	ZU	Kitajska	80	Zgodnja faza 1
NCT06568653	Human Placenta MSC Derived Exosomes Injection for Treatment of Complex Anal Fistula	Perianalna fistula	ZUN	Iran	40	Faza 2
NCT04213248	Effect of UMSCs Derived Exosomes on Dry Eye in Patients With cGvHD	Bolezen suhega očesa	N	Kitajska	27	Faza 1 Faza 2
NCT02138331	Effect of Microvesicles and Exosomes Therapy on β -cell Mass in Type I Diabetes Mellitus (T1DM)	Diabetes mellitus tipa 1	N	Egipt	20	Faza 2 Faza 3

Oznaka	Naslov klinične študije	Cilj terapije	Status	Država	Število udeležencev	Vrsta študije
NCT06697080	Umbilical Cord-derived MSC Exosomes on Hair Growth in Patients With Androgenetic Alopecia	Androgena alopecija	ZUN	Kitajska	50	N/A
NCT06221787	Stem Cell Derived Exosomes in the Treatment of Melasma and Its Percutaneous Penetration	Melazma	ZU	Kitajska	80	N/A
NCT05787288	A Clinical Study on Safety and Effectiveness of MSC Exosomes for the Treatment of COVID-19.	Covid-19	ZU	Kitajska	240	Zgodnja Faza 1
NCT05669144	Co-transplantation of MSC Derived Exosomes and Autologous Mitochondria for Patients Candidate for CABG Surgery	Miokardni infarkt in ishemija	ZU	Iran	20	Faza 1 Faza 2
NCT04356300	Exosome of MSC for Multiple Organ Dysfunction Syndrome After Surgical Repaire of Acute Type A Aortic Dissection	Multiorganska disfunkcija (MODS)	ZUN	Kitajska	60	N/A
NCT06492798	Effectiveness and Safety of MSC Therapy in Long COVID Patients	Sindrom dolgega covid-19	ZU	Kitajska	76	Faza 1 Faza 2
NCT05738629	Safety and Efficacy of Pluripotent Stem Cell-derived MSC Exosome (PSC-MSC-Exo) Eye Drops Treatment for Dry Eye Diseases Post Refractive Surgery and Associated With Blepharospasm	Bolezen suhega očesa	ZUN	Kitajska	12	Faza 1 Faza 2
NCT05216562	Efficacy and Safety of EXOSOME-MSC Therapy to Reduce Hyperinflammation In Moderate COVID-19 Patients	covid-19	N	Indonezija	60	Faza 2 Faza 3
NCT04173650	MSC EVs in Dystrophic Epidermolysis Bullosa	Bulozna distrofična epidermoliza	ZUN	ZDA	8	Faza 1 Faza 2
NCT06482541	Efficacy and Safety Of AGE ZEROTM EXOSOMES To Treat Men and Women With Androgenetic Alopecia	Androgena alopecija	ZUN	ZDA	100	Faza 1
NCT04388982	the Safety and the Efficacy Evaluation of Allogenic Adipose MSC-Exos in Patients With Alzheimer's Disease	Alzheimerjeva bolezen	N	Kitajska	9	Faza 1 Faza 2
NCT04998058	Autogenous MSC Culture-Derived Signalling Molecules as Enhancers of Bone Formation in Bone Grafting	Atrofija alveolne kosti	ZUN	Brazilijska	20	Faza 1 Faza 2
NCT06598202	Exploring Nasal Drop Therapy With Small Extracellular Vesicles for ALS	Amiotrofična lateralna skleroza (ALS)	ZU	Kitajska	38	Faza 1 Faza 2
NCT04798716	The Use of Exosomes for the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome or Novel Coronavirus Pneumonia Caused by COVID-19	covid-19	ZUN	ZDA	55	Faza 1 Faza 2

Oznaka	Naslov klinične študije	Cilj terapije	Status	Država	Število udeležencev	Vrsta študije
NCT05354141	Extracellular Vesicle Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	Sindrom akutne dihalne stiske	ZU	ZDA	970	Faza 3
NCT06245746	UCMSC-Exo for Chemotherapy-induced Myelosuppression in Acute Myeloid Leukemia	Akutna mieloična levkemija	ZUN	Kitajska	9	Faza 1
NCT05669261	Treatment of Long COVID Symptoms Utilizing Autologous Stem Cells Following COVID-19 Infection	Sindrom dolgega covida-19	ZUN	ZDA	20	Faza 1
NCT05243368	Evaluation of Personalized Nutritional Intervention on Wound Healing of Cutaneous Ulcers in Diabetics	Diabetično stopalo	ZU	Španija	30	N/A
NCT04270006	Evaluation of Adipose Derived Stem Cells Exo.in Treatment of Periodontitis	Parodontitis	N	Egipt	10	Zgodnja Faza 1

Legenda: ZU – zbiranje udeležencev; N – neznan; ZUN – zbiranja udeležencev še ni; MSC – Mesenchymal Stem/Stromal Cells; covid-19 – koronavirusna bolezen 2019, *angl.* Coronavirus Disease 2019; UM – Umbilical Cord; cGvHD – cronic Graft-versus-Host Disease; CABG – Coronary Artery Bypass Surgery; ZDA – Združene države Amerike; N/A – nima FDA faze; O – opazovalna študija-register pacientov.

3.1.3 Urologija

Pri kronični ledvični bolezni (KLB) pride do napredujočega in nepovratnega upadanja ledvične funkcije. Zdravljenje je odvisno od stopnje bolezni, vzrokov, simptomov in morebitnih zapletov ter vključuje upočasnitev napredovanja bolezni, obvladovanje simptomov, preprečevanje zapletov in ohranjanje funkcije ledvic. Pri bolnikih s 5. stopnjo KLB je že potrebna dializa ali presaditev ledvice. Pri zmanjševanju posledic diabetične nefropatije oz. ledvične bolezni so obetavne rezultate pokazali tudi ZV-MSC (47). ZV-MSC iz tkiva popkovnice so pri bolnikih s KLB izboljšali hitrost glomerulne filtracije in zmanjšali raven kreatinina v serumu, sečnine v krvi ter razmerje albumin/kreatinin v urinu. Poleg tega so zaznali zmanjšano izražanje vnetnih citokinov in povečano izražanje protivnetnih citokinov, pri čemer niso opazili neželenih učinkov (48). V študiji na mišjem modelu *in vivo* so ZV-MSC izolirani iz kostnega mozga zavirali napredovanje diabetične nefropatije (49), medtem ko so ZV iz maščobnega tkiva pri podganah zmanjšali raven glukoze v krvi, serumskega kreatinina ter zavirali fibrozo ledvic (50).

3.1.4 Gastroenterologija

3.1.4.1 Kronična vnetna črevesna bolezen

Kronične vnetne črevesne bolezni so avtoimunske

bolezni, med katere uvrščamo Chronovo bolezen (CB), ki prizadene kateri koli del prebavne cevi, ter ulcerozni kolitis, ki je omejen na debelo črevo in danko. Študije so pokazale, da ZV-MSC pri bolnih miših zmanjšajo izražanje vnetnih in povečajo izražanje protivnetnih citokinov (51). Ugotovili so, da učinek ZV temelji na uravnavanju modifikacije ubikvitina, kar prispeva k zmanjšanju vnetja in obnovi homeostaze v črevesju (52). Ugotovili so tudi, da ZV-MSC kostnega mozga zmanjšujejo vnetje, ohranjajo celovitost črevesne pregrade ter spodbujajo aktiviranje protivnetnih makrofagov M2b (53). ZV tudi zavirajo proliferacijo in diferenciacijo limfocitov T ter spodbujajo apoptozo aktiviranih limfocitov T, s čimer modulirajo imunski odziv in prispevajo k zaviranju vnetja (54,55).

Perianalne fistule so pogost zaplet pri CB. Pojavijo se med črevesnimi zankami ali sosednjimi organi, zlasti pri tistih s hudim vnetjem debelega črevesa in danke. Nazari in sod. so v klinični študiji NCT05499156 preučevali učinek ZV- MSC iz tkiva popkovnice z injiciranjem pripravka v perianalne fistule. Cilj je bil oceniti varnost in učinkovitost ZV pri celjenju fistul in zmanjšanju vnetja v okoliškem tkivu. Rezultati po 6 mesecih terapije so pokazali, da je terapija pozitivno vplivala na 80 % bolnikov, pri katerih so opazili popolno zacelitev fistul, zmanjšanje izcedka ali odpravo kožnega vnetja v njihovi bližini. Bolniki niso poročali o sistemskih ali lokalnih neželenih učinkih (56). V podobni klinični

študiji NCT05402748 so preučevali še učinek ZV na perianalne fistule, ki niso povezane s CB, pri čemer le 9 % bolnikov ni pokazalo izboljšanja, 45 % bolnikom se je stanje izboljšalo, pri 72 % pa je izcedek popolnoma prenehal teči (57).

3.1.4.2 Ciroza jeter

Ciroza jeter je bolezenska sprememba, ki običajno nastane kot posledica različnih bolezenskih stanj jeter. Študije terapevtskih učinkov ZV-MSC so osredotočene predvsem na fibrozo, ki je ključen proces pri razvoju ciroze jeter (58). Leta 2013 so na mišjih modelih ugotovili, da lahko ZV-MSC tkiva popkavnice ublažijo vnetje in s tem zmanjšajo fibrozo jeter, predhodno inducirano z ogljikovim tetrakloridom. V študiji so mišim neposredno vbrizgali pripravek v leve in desne jetrne režnje ter učinek spremljali s tedenskim odvzemom krvnih vzorcev, ob koncu eksperimenta pa so analizirali tudi celoten organ. Skupina, tretirana z ZV-MSC, je pokazala manjše fibrozne spremembe in manjšo količino serumskih molekul, ki nakazujejo na okvaro hepatocitov (hialuronska kislina, TGF- β 1 in aspartat aminotransferaza), kot tudi zmanjšano kopičenje kolagena ter manjšo apoptozo hepatocitov (59). Varnost in učinkovitost ZV-MSC tkiva popkavnice bodo ocenili tudi v klinični študiji NCT05871463 (Tabela 2), pri bolnikih s klinično potrjeno diagnozo ciroze jeter.

3.1.5 Hematologija

GvHD je najpogostejši zaplet po presaditvi krvotvornih matičnih celic, pri katerem imunske celice darovalca prepoznajo prejemnikov organizem kot tujek in napadejo njegova zdrava tkiva (60). Pri mišjem modelu so ugotovili, da ZV-MSC kostnega mozga in tkiva popkavnice zmanjšajo napredovanje GvHD ter povečajo preživetje organizma. V študiji iz leta 2014 so uporabili ZV-MSC tudi pri bolniku z GvHD, rezultati pa so pokazali zmanjšanje izražanja vnetnih citokinov (IL-1 β , TNF- α in IFN- γ) v krvi in izboljšanje kliničnih simptomov (zmanjšanje driske, kožnih in sluzničnih simptomov, povezanih z GvHD) (61). V študiji leta 2021 so raziskovalci ugotovili, da zdravljenje z ZV-MSC kostnega mozga ter tkiva popkavnice zmanjšuje simptome kronične kožne oblike GvHD, predvsem hiperpigmentacijo in razjede ter znatno zmanjšuje vnetje kože (62).

3.1.6 Oftalmologija

ZV-MSC so obetavni za zdravljenje očesnih bolezni, kot so pigmentozni retinitis, bolezen suhega očesa

in defekt makule, raziskave so namreč pokazale njihovo učinkovitost tako na celičnih kulturah iz humanih očesnih celičnih linij kot pri živalskih modelih (63). V Tabelo 2 sta vključeni dve potekajoči študiji na področju oftalmologije. V klinični študiji NCT05413148 bodo preverjali učinkovitost injiciranja pripravka ZV-MSC tkiva popkavnice v oko bolnikov s pigmentoznim retinitisom. To je dedna genetska bolezen, ki prizade ne mrežnico in povzroči izgubo vida. Obstaja gensko zdravilo za bolnike z mutacijo gena RPE65, vendar je ta mutacija prisotna le pri majhnem odstotku ljudi s pigmentoznim retinitisom, zato se pri večini uporablja le simptomatično zdravljenje (64). Študiji na mišjih modelih sta pokazali, da ZV-MSC kostnega mozga in tkiva popkavnice povečajo preživetje fotoreceptorjev, ohranijo njihovo strukturo in s tem znatno izboljšajo vidno funkcijo. Hkrati pa znižajo izražanje vnetnih citokinov in povečajo izražanje protivnetnih citokinov. Leta 2022 so v študiji potrdili, da je protivnetni vpliv ZV na mrežnico v večjem deležu posredovan preko miR-146a (65,66).

V klinični študiji NCT05738629 bodo ZV aplicirali v obliki kapljic za zdravljenje bolnikov z boleznijo suhega očesa, ki so predhodno uporabljali umetne solze. Bolezen suhega očesa je stanje nezadostnega proizvodnje solz. Zdravljenje vključuje topikalne umetne solze, ki sicer začasno lajšajo simptome, vendar ne obnavljajo očesne površine (67). Študije leta 2022 pri miših so pokazale, da ZV-MSC maščobnega tkiva in tkiva popkavnice zmanjšajo simptome suhega očesa. V isti študiji na človeških roženičnih epitelnih celicah so dokazali, da je pozitiven učinek ZV posledica zaviranja izražanja vnetnih citokinov in aktivacije dendritičnih celic, ki posredujejo imunski odziv Th17 (68,69). Zaključena klinična študija poroča o topikalni uporabi ZV-MSC pri zdravljenju refraktarne bolezni suhega očesa, povezane z GVHD. Zhou in sod. (2022) poročajo o zmanjšanju vnetja in spodbujanju obnavljanja očesnega epitela. Ta učinek je verjetno prav tako posledica delovanja microRNA (miR-204) v ZV, ki reprogramira proznetne M1 makrofage (70).

Okvara makule (luknja v rumeni pegi) je precej pogosta bolezen mrežnice, ki je posledica bolezni, starostnih sprememb ali travmatskih poškodb (71). Razen vitrektomije trenutno ni na voljo drugo zdravljenje, ki bi učinkovito vplivalo na regeneracijo mrežnice. V pilotni študiji so leta 2018 preučevali vpliv MSC iz popkavnice in njihovih ZV na velike okvare makule. Pri 7 bolnikih so izvedli vitrektomijo in intravitrealno injicirali MSC ali njihove ZV. Pri 4 od 5 bolnikov, ki so prejeli ZV, so se okvare zaprle, pri 3 pa se je izboljšala

ostrina vida. Zaključili so, da je terapija z ZV-MSC varnejša in enostavnejša v primerjavi s terapijo z MSC, saj zmanjša tveganje za nenadzorovano proliferacijo celic in ne zahteva dodatnih kirurških posegov (72). Varnost in učinkovitost zdaj ocenjujejo pri večjem številu bolnikov v zgodnji fazi okvare makule (klinična študija NCT03437759).

3.1.7 Kardiologija

Že leta 2013 so poročali, da ZV-MSC zmanjšajo obseg srčnega infarkta in preprečijo poslabšanje delovanja srca po poškodbi srčnega tkiva (73). Kasnejše raziskave so pokazale, da ZV-MSC, ki so jih izolirali iz kostnega mozga, maščobnega tkiva in tkiva popkovnice, zavirajo apoptozo kardiomiocitov in vnetje ter povečujejo angiogenezo (74-76). V Tabeli 2 sta navedeni 2 klinični študiji, ki še vedno potekata. Študija NCT05669144 se osredotoča na zdravljenje miokardnega infarkta, študija NCT04356300 pa raziskuje uporabo ZV pri preprečevanju in zdravljenju sindroma odpovedi več organov (*angl.* multiorgan dysfunction syndrome, MODS) po akutni aortni disekciji tipa A. ZV so namreč v študijah *in vivo* pokazali pozitiven učinek pri I/R poškodbah srca, pljuč, ledvic, možganov in jeter. Zato bi lahko imele pomembno vlogo tudi pri zdravljenju MODS (77).

3.1.8 Pulmologija

Na živalskih modelih so pokazali, da imajo ZV-MSC regenerativne in imunomodulacijske učinke ter da izboljšajo pljučno funkcijo (78). Zato so ZV-MSC lahko uporabni za zdravljenje različnih pljučnih bolezni, vključno s sindromom akutne respiracijske stiske (ARDS), bronhopulmonalno displazijo (BPD) in koronavirusno boleznijo 2019 (covid-19). Delujejo preko različnih molekularnih poti ter vplivajo na imunske, endotelne in epitelne celice pljučnega tkiva. Čeprav je priprava ZV zahtevnejša in dražja v primerjavi s proizvodnjo MSC, je njihova prednost pri zdravljenju bolezni dihal v enostavni uporabi preko aerosolne inhalacije (79). V klinični študiji NCT04602104 ocenjujejo učinkovitost aerosolnega vdihavanja ZV, pridobljenih iz alogenskih MSC pri odraslih, v klinični študiji NCT06279741 pa ocenjujejo varnost in učinkovitost zdravila iz ZV, apliciranega preko endotrahealne poti pri nedonošenčkih, ki obolevajo za kronično boleznijo dihal (BPD) (80).

3.1.9 Koronavirusna bolezen 2019 (covid-19)

Pri zdravljenju covid-19 so se v primeru razvoja

ARDS osredotočali predvsem na obvladovanje respiratorne odpovedi (81). Leta 2020 so izvedli študijo, ki je preučevala učinkovitost aerosolne terapije z ZV-MSC pri 7 bolnikih s covidom-19 in pri tem ugotovili, da je ta terapija spodbudila absorpcijo pljučnih lezij in zmanjšala trajanje hospitalizacije pri blažjih primerih covid-19 pljučnice (82). V klinični študiji NCT04276987 so preučevali učinek ZV-MSC pri bolnikih s pljučnico, povezano s covidom-19. Rezultati so pokazali, da se je pri vseh bolnikih povečalo število limfocitov v krvi ter izboljšalo stanje pljučnih lezij. Poleg tega aplicirani ZV niso povzročili neželenih učinkov (83). Leta 2023 so v klinični študiji NCT04493242 preučevali varnost in učinkovitost pripravka, ki vsebuje ZV-MSC iz kostnega mozga, pri bolnikih z ARDS, povzročenim zaradi covid-19. Rezultati so pokazali, da pripravek ni povzročil neželenih učinkov, hkrati pa je privedel do zmanjšane smrtnosti (v 60 dneh po aplikaciji) v primerjavi s placebom (84).

Na spletni strani euclinicaltrials.eu, ki prav tako podaja informacije o kliničnih študijah znotraj Evropske unije (dostopno septembra 2025), smo zasledili še klinično študijo na področju otorinolaringologije, kjer trenutno izvajajo aplikacijo sekretoma MSC za ublažitev reakcije tkiva notranjega ušesa ob vstavitvi implantatov (85).

4 Zaključek

Področje ZV je še v povojih, pri čemer so na voljo omejene tehnike za identifikacijo in karakterizacijo ZV, kar vpliva tako na optimizacijo njihove proizvodnje kot tudi na ocenjevanje njihove učinkovitosti v kliničnih študijah. Trenutno pripravke ZV obravnavamo kot populacijo veziklov z raznoliko vsebnostjo bioloških molekul, kar predstavlja izziv pri povezovanju določenega terapevtskega učinka s specifično učinkovino. Aplikacija ZV-MSC v dosedanjih kliničnih raziskavah se je izkazala kot varna, v nekaterih primerih tudi kot učinkovita terapevtska strategija, ki bi lahko predstavljala alternativo celičnim terapijam, vendar doslej nobena terapija na osnovi ZV še ni prejela dovoljenja za rutinsko klinično uporabo. Analiza trenutno prijavljenih študij je razkrila več ključnih raziskovalnih prednosti: a) vzpostavitev standardiziranih in ponovljivih postopkov izolacije ter karakterizacije ZV, ki bodo omogočili zanesljivo primerjavo med študijami; b) vrednotenje varnosti in odmerjanja v različnih kliničnih indikacijah; c) razumevanje mehanizmov delovanja ter identifikacija bioaktivnih snovi, odgovornih za terapevtski učinek; ter d) razvoj novih strategij, kot sta uporaba gensko modificiranih celic in inženirskih pristopov za ciljno usmerjanje ZV.

Napredek na teh področjih bi lahko omogočil razvoj varnih, učinkovitih in standardiziranih ZV-terapij za klinično uporabo.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorice nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Buzas EI. The roles of extracellular vesicles in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(4):236-50. DOI: [10.1038/s41577-022-00763-8](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00763-8) PMID: [35927511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927511/)
- Welsh JA, Goberdhan DC, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B, et al.; MISEV Consortium. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(2). DOI: [10.1002/jev2.12404](https://doi.org/10.1002/jev2.12404) PMID: [38326288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38326288/)
- Zhang Y, Liang F, Zhang D, Qi S, Liu Y. Metabolites as extracellular vesicle cargo in health, cancer, pleural effusion, and cardiovascular diseases: an emerging field of study to diagnostic and therapeutic purposes. *Biomed Pharmacother.* 2023;157. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.114046](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114046) PMID: [36469967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36469967/)
- Jan AT, Rahman S, Khan S, Tasduq SA, Choi I. Biology, pathophysiological role, and clinical implications of exosomes: a critical appraisal. *Cells.* 2019;8(2):99. DOI: [10.3390/cells8020099](https://doi.org/10.3390/cells8020099) PMID: [30699987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30699987/)
- Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020;367(6478). DOI: [10.1126/science.aau6977](https://doi.org/10.1126/science.aau6977) PMID: [32029601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029601/)
- Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.* 2019;9(1):19. DOI: [10.1186/s13578-019-0282-2](https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2) PMID: [30815248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815248/)
- Alenquer M, Amorim MJ. Exosome biogenesis, regulation, and function in viral infection. *Viruses.* 2015;7(9):5066-83. DOI: [10.3390/v7092862](https://doi.org/10.3390/v7092862) PMID: [26393640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26393640/)
- Simons M, Raposo G. Exosomes—vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(4):575-81. DOI: [10.1016/j.ceb.2009.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.03.007) PMID: [19442504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442504/)
- Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells.* 2019;8(7):727. DOI: [10.3390/cells8070727](https://doi.org/10.3390/cells8070727) PMID: [31311206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311206/)
- Villata S, Canta M, Cauda V. EVs and bioengineering: from cellular products to engineered nanomachines. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6048. DOI: [10.3390/ijms21176048](https://doi.org/10.3390/ijms21176048) PMID: [32842627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32842627/)
- Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019;4(1):22. DOI: [10.1038/s41536-019-0083-6](https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6) PMID: [31815001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815001/)
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-28. DOI: [10.1089/107632701300062859](https://doi.org/10.1089/107632701300062859) PMID: [11304456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11304456/)
- Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med.* 2013;45(11):e54. DOI: [10.1038/emm.2013.94](https://doi.org/10.1038/emm.2013.94) PMID: [24232253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24232253/)
- Maličev E, Jazbec K. An overview of mesenchymal stem cell heterogeneity and concentration. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(3):350. DOI: [10.3390/ph17030350](https://doi.org/10.3390/ph17030350) PMID: [38543135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38543135/)
- Tan F, Li X, Wang Z, Li J, Shahzad K, Zheng J. Clinical applications of stem cell-derived exosomes. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):17. DOI: [10.1038/s41392-023-01704-0](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01704-0) PMID: [38212307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38212307/)
- Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review. *Biotechnol Adv.* 2018;36(4):1111-26. DOI: [10.1016/j.biotechadv.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.03.011) PMID: [29563048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563048/)
- Kimbrel EA, Lanza R. Next-generation stem cells - ushering in a new era of cell-based therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(7):463-79. DOI: [10.1038/s41573-020-0064-x](https://doi.org/10.1038/s41573-020-0064-x) PMID: [32612263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612263/)
- Shan Y, Zhang M, Tao E, Wang J, Wei N, Lu Y, et al. Pharmacokinetic characteristics of mesenchymal stem cells in translational challenges. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):242. DOI: [10.1038/s41392-024-01936-8](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01936-8) PMID: [39271680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39271680/)
- Phinney DG, Pittenger MF. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy. *Stem Cells.* 2017;35(4):851-8. DOI: [10.1002/stem.2575](https://doi.org/10.1002/stem.2575) PMID: [28294454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294454/)
- Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo AT, Nguyen QT, Phan TT, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):272. DOI: [10.1038/s41392-022-01134-4](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4) PMID: [35933430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933430/)
- Lee BC, Kang I, Yu KR. Therapeutic features and updated clinical trials of mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes. *J Clin Med.* 2021;10(4):711. DOI: [10.3390/jcm10040711](https://doi.org/10.3390/jcm10040711) PMID: [33670202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670202/)
- Baranovskii DS, Klabukov ID, Arguchinskaya NV, Yakimova AO, Kisel AA, Yatsenko EM, et al. Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investig.* 2022;9:7. DOI: [10.21037/sci-2022-025](https://doi.org/10.21037/sci-2022-025) PMID: [36393919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36393919/)
- Lee S, Choi E, Cha MJ, Hwang KC. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015(1). DOI: [10.1155/2015/632902](https://doi.org/10.1155/2015/632902) PMID: [25722795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722795/)
- Kolenc A, Maličev E. Current methods for analysing mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3439. DOI: [10.3390/ijms25063439](https://doi.org/10.3390/ijms25063439) PMID: [38542411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38542411/)
- Janockova J, Slovinska L, Harvanova D, Spakova T, Rosocha J. New therapeutic approaches of mesenchymal stem cells-derived exosomes. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):39. DOI: [10.1186/s12929-021-00736-4](https://doi.org/10.1186/s12929-021-00736-4) PMID: [34030679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34030679/)
- Zhang K, Cheng K. Stem cell-derived exosome versus stem cell therapy. *Nat Rev Bioeng.* 2023;1(9):1-2. DOI: [10.1038/s44222-023-00064-2](https://doi.org/10.1038/s44222-023-00064-2) PMID: [37359776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37359776/)
- Rebolj K, Veber M, Drobnič M, Maličev E. Hematopoietic stem cell and mesenchymal stem cell population size in bone marrow samples depends on patient's age and harvesting technique. *Cytotechnology.* 2018;70(6):1575-83. DOI: [10.1007/s10616-018-0250-4](https://doi.org/10.1007/s10616-018-0250-4) PMID: [30229373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30229373/)
- Lotfy A, AboQuella NM, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):66. DOI: [10.1186/s13287-023-03287-7](https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7) PMID: [37024925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024925/)
- Almeria C, Kreß S, Weber V, Egger D, Kasper C. Heterogeneity of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles is highly impacted by the tissue/cell source and culture conditions. *Cell Biosci.* 2022;12(1):51. DOI: [10.1186/s13578-022-00786-7](https://doi.org/10.1186/s13578-022-00786-7) PMID: [35501833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35501833/)
- Lener T, Gimona M, Aigner L, Börger V, Buzas E, Camussi G, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials - an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles.* 2015;4(1):30087. DOI: [10.3402/jev.v4.30087](https://doi.org/10.3402/jev.v4.30087) PMID: [26725829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725829/)
- Gowen A, Shahjin F, Chand S, Odegaard KE, Yelamanchili SV. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: challenges in clinical applications. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:149. DOI: [10.3389/fcell.2020.00149](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00149) PMID: [32226787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226787/)

32. Aghayan HR, Arjmand B, Burger SR. GMP facilities for clinical cell therapy product manufacturing: a brief review of requirements and design considerations. In: Arjmand B, ed. *Perinatal Tissue-Derived Stem Cells*. Berlin: Springer Nature; 2016.
33. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med*. 2010;7(3). DOI: [10.1371/journal.pmed.1000245](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000245) PMID: 20361020
34. Ding M, Shen Y, Wang P, Xie Z, Xu S, Zhu Z, et al. Exosomes isolated from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and reduce amyloid-beta deposition by modulating microglial activation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2018;43(11):2165-77. DOI: [10.1007/s11064-018-2641-5](https://doi.org/10.1007/s11064-018-2641-5) PMID: 30259257
35. Elia CA, Tamborini M, Rasile M, Desiato G, Marchetti S, Swuoc P, et al. Intracerebral injection of extracellular vesicles from mesenchymal stem cells exerts reduced A β plaque burden in early stages of a preclinical model of Alzheimer's disease. *Cells*. 2019;8(9):1059. DOI: [10.3390/cells8091059](https://doi.org/10.3390/cells8091059) PMID: 31510042
36. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sapiéns MA, Gutiérrez-Mercado YK, Sandoval-Ávila S, Gomez-Pinedo U, Márquez-Aguirre AL, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote neurogenesis and cognitive function recovery in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2019;14(9):1626-34. DOI: [10.4103/1673-5374.255978](https://doi.org/10.4103/1673-5374.255978) PMID: 31089063
37. Zavatti M, Gatti M, Beretti F, Palumbo C, Maraldi T. Exosomes derived from human amniotic fluid mesenchymal stem cells preserve microglia and neuron cells from A β . *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4967. DOI: [10.3390/ijms23094967](https://doi.org/10.3390/ijms23094967) PMID: 35563358
38. Xie X, Song Q, Dai C, Cui S, Tang R, Li S, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I/II clinical trial. *Gen Psychiatr*. 2023;36(5). DOI: [10.1136/gpsych-2023-101143](https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101143) PMID: 37859748
39. Krause M, Gburek-Augustat J, Gräfe D, Metzger R, Ginzler M, Griessenauer CJ, et al. First-In-Human Application of Human Umbilical Cord-Derived Extracellular Vesicles in Tethered Spinal Cord Release Surgery. *J Extracell Vesicles*. 2025;14(6). DOI: [10.1002/jev2.70104](https://doi.org/10.1002/jev2.70104) PMID: 40536443
40. Chew E, Prakash R, Khan W. Mesenchymal stem cells in human meniscal regeneration: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;24:3-7. DOI: [10.1016/j.amsu.2017.09.018](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.09.018) PMID: 29062478
41. Katagiri H, Muneta T, Tsuji K, Horie M, Koga H, Ozeki N, et al. Transplantation of aggregates of synovial mesenchymal stem cells regenerates meniscus more effectively in a rat massive meniscal defect. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;435(4):603-9. DOI: [10.1016/j.bbrc.2013.05.026](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.026) PMID: 23685144
42. Kawata K, Koga H, Tsuji K, Miyatake K, Nakagawa Y, Yokota T, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells mediate endogenous cell growth and migration via the CXCL5 and CXCL6/CXCR2 axes and repair menisci. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):414. DOI: [10.1186/s13287-021-02481-9](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02481-9) PMID: 34294118
43. Bao C, He C. The role and therapeutic potential of MSC-derived exosomes in osteoarthritis. *Arch Biochem Biophys*. 2021;710. DOI: [10.1016/j.abb.2021.109002](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.109002) PMID: 34352243
44. Bertolino GM, Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Therapeutic potential in rheumatic diseases of extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(11):682-94. DOI: [10.1038/s41584-023-01010-7](https://doi.org/10.1038/s41584-023-01010-7) PMID: 37666995
45. Ni Z, Zhou S, Li S, Kuang L, Chen H, Luo X, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis. *Bone Res*. 2020;8(1):25. DOI: [10.1038/s41413-020-0100-9](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0100-9) PMID: 32596023
46. East J, Dordevic M. Pilot safety study of an extracellular vesicle isolate product for treatment of osteoarthritis in combat-related injuries: one year follow up. *J Stem Cell Res (Overl Park)*. 2021;2(2):1-10. DOI: [10.52793/JSCR.2021.2\(2\)-21](https://doi.org/10.52793/JSCR.2021.2(2)-21)
47. Jiang ZZ, Liu YM, Niu X, Yin JY, Hu B, Guo SC, et al. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type I diabetes in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):24. DOI: [10.1186/s13287-016-0287-2](https://doi.org/10.1186/s13287-016-0287-2) PMID: 26852014
48. Nassar W, El-Ansary M, Sabry D, Mostafa MA, Fayad T, Kotb E, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomater Res*. 2016;20(1):21. DOI: [10.1186/s40824-016-0068-0](https://doi.org/10.1186/s40824-016-0068-0) PMID: 27499886
49. Grange C, Tritta S, Tapparo M, Cedrino M, Tetta C, Camussi G, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):4468. DOI: [10.1038/s41598-019-41100-9](https://doi.org/10.1038/s41598-019-41100-9) PMID: 30872726
50. Hao Y, Miao J, Liu W, Cai K, Huang X, Peng L. Mesenchymal stem cell-derived exosomes carry MicroRNA-125a to protect against diabetic nephropathy by targeting histone deacetylase 1 and downregulating endothelin-1. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:1405-18. DOI: [10.2147/DMSO.S286191](https://doi.org/10.2147/DMSO.S286191) PMID: 33790607
51. 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(1). DOI: [10.1155/2017/5356760](https://doi.org/10.1155/2017/5356760) PMID: 28589143
52. 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. PMID: 30093940
53. 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). DOI: [10.1172/jci.insight.131273](https://doi.org/10.1172/jci.insight.131273) PMID: 31689240
54. Baghaei K, Tokhanbigli S, Asadzadeh H, Nmaki S, Reza Zali M, Hashemi SM. Exosomes as a novel cell-free therapeutic approach in gastrointestinal diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):9910-26. DOI: [10.1002/jcp.27934](https://doi.org/10.1002/jcp.27934) PMID: 30536895
55. Mokarizadeh A, Delirez N, Morshedi A, Mosayebi G, Farshid AA, Mardani K. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling. *Immunol Lett*. 2012;147(1-2):47-54. DOI: [10.1016/j.imlet.2012.06.001](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.06.001) PMID: 22705267
56. Nazari H, Alborzi F, Heirani-Tabasi A, Hadizadeh A, Asbagh RA, Behboudi B, et al. Evaluating the safety and efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of refractory perianal fistula in IBD patients: clinical trial phase I. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;10. DOI: [10.1093/gastro/goac075](https://doi.org/10.1093/gastro/goac075) PMID: 36518984
57. Pak H, Hadizadeh A, Heirani-Tabasi A, Soleimani M, Asbagh RA, Fazeli MS, et al. Safety and efficacy of injection of human placenta mesenchymal stem cells derived exosomes for treatment of complex perianal fistula in non-Crohn's cases: clinical trial phase I. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(4):539-47. DOI: [10.1111/jgh.16110](https://doi.org/10.1111/jgh.16110) PMID: 36640153
58. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9) PMID: 18328931
59. Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev*. 2013;22(6):845-54. DOI: [10.1089/scd.2012.0395](https://doi.org/10.1089/scd.2012.0395) PMID: 23002959
60. Shafeghat Z, Dorfaki M, Dehrouyeh S, Arab FL, Roozbehani M, Falak R, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for managing graft-versus-host disease: an updated view. *Transpl Immunol*. 2023;81. DOI: [10.1016/j.trim.2023.101957](https://doi.org/10.1016/j.trim.2023.101957) PMID: 37935319
61. Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK, Radtke S, Ruesing J, Doeppner TR, et al. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2014;28(4):970-3. DOI: [10.1038/leu.2014.41](https://doi.org/10.1038/leu.2014.41) PMID: 24445866

62. Norooznehad AH, Yarani R, Payandeh M, Hoseinkhani Z, Kiani S, Taghizadeh E, et al. Human placental mesenchymal stromal cell-derived exosome-enriched extracellular vesicles for chronic cutaneous graft-versus-host disease: A case report. *J Cell Mol Med.* 2022;26(2):588-92. DOI: [10.1111/jcmm.17114](https://doi.org/10.1111/jcmm.17114) PMID: 34873830
63. Kobal N, Marzidovšek M, Schollmayer P, Maličev E, Hawlina M, Marzidovšek ZL. Molecular and Cellular Mechanisms of the Therapeutic Effect of Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles in Corneal Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11121. DOI: [10.3390/ijms252011121](https://doi.org/10.3390/ijms252011121) PMID: 39456906
64. Cross N, van Steen C, Zegaoui Y, Satherley A, Angelillo L. Current and future treatment of retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:2909-21. DOI: [10.2147/OPHTH.S370032](https://doi.org/10.2147/OPHTH.S370032) PMID: 36071725
65. Liu Y, Zhou T, Yang Z, Sun X, Huang Z, Deng X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes attenuate neuroinflammation and promote survival of photoreceptor in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(9):3108.
66. Zhang J, Li P, Zhao G, He S, Xu D, Jiang W, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protect retina in a mouse model of retinitis pigmentosa by anti-inflammation through miR-146a-Nr4a3 axis. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):394. DOI: [10.1186/s13287-022-03100-x](https://doi.org/10.1186/s13287-022-03100-x) PMID: 35922863
67. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:405-12. DOI: [10.2147/ophth.s5555](https://doi.org/10.2147/ophth.s5555) PMID: 19688028
68. Guo R, Liang Q, He Y, Wang C, Jiang J, Chen T, et al. Mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles regulate dendritic cell functions in dry eye disease. *Cells.* 2022;12(1):33. DOI: [10.3390/cells12010033](https://doi.org/10.3390/cells12010033) PMID: 36611828
69. Yu C, Chen P, Xu J, Liu Y, Li H, Wang L, et al. hADSCs derived extracellular vesicles inhibit NLRP3inflammasome activation and dry eye. *Sci Rep.* 2020;10(1):14521. DOI: [10.1038/s41598-020-71337-8](https://doi.org/10.1038/s41598-020-71337-8) PMID: 32884023
70. Zhou T, He C, Lai P, Yang Z, Liu Y, Xu H, et al. miR-204-containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease. *Sci Adv.* 2022;8(2). DOI: [10.1126/sciadv.abj9617](https://doi.org/10.1126/sciadv.abj9617) PMID: 35020440
71. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Yamamoto S, Mori K. Pathogenesis and management of macular hole: review of current advances. *J Ophthalmol.* 2019;2019(1). DOI: [10.1155/2019/3467381](https://doi.org/10.1155/2019/3467381) PMID: 31191994
72. Zhang X, Liu J, Yu B, Ma F, Ren X, Li X. Effects of mesenchymal stem cells and their exosomes on the healing of large and refractory macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(11):2041-52. DOI: [10.1007/s00417-018-4097-3](https://doi.org/10.1007/s00417-018-4097-3) PMID: 30167916
73. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Agnor EN, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2013;10(3):301-12. DOI: [10.1016/j.scr.2013.01.002](https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002) PMID: 23399448
74. Liu Y, Wang M, Yu Y, Li C, Zhang C. Advances in the study of exosomes derived from mesenchymal stem cells and cardiac cells for the treatment of myocardial infarction. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):202. DOI: [10.1186/s12964-023-01227-9](https://doi.org/10.1186/s12964-023-01227-9) PMID: 37580705
75. Wu X, Iroegbu CD, Peng J, Guo J, Yang J, Fan C. Cell death and exosomes regulation after myocardial infarction and ischemia-reperfusion. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9. DOI: [10.3389/fcell.2021.673677](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.673677) PMID: 34179002
76. Zou L, Ma X, Lin S, Wu B, Chen Y, Peng C. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against myocardial infarction by promoting autophagy. *Exp Ther Med.* 2019;18(4):2574-82. DOI: [10.3892/etm.2019.7874](https://doi.org/10.3892/etm.2019.7874) PMID: 31555366
77. Shen D, He Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes regulate the polarization and inflammatory response of macrophages via miR-21-5p to promote repair after myocardial reperfusion injury. *Ann Transl Med.* 2021;9(16):1323. DOI: [10.21037/atm-21-3557](https://doi.org/10.21037/atm-21-3557) PMID: 34532460
78. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, Vitali SH, Liu X, Ericsson M, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):104-16. DOI: [10.1164/rccm.201705-0925OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0925OC) PMID: 28853608
79. Zargar MJ, Kaviani S, Vasei M, Soufi Zomorrod M, Heidari Keshel S, Soleimani M. Therapeutic role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in respiratory disease. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):194. DOI: [10.1186/s13287-022-02866-4](https://doi.org/10.1186/s13287-022-02866-4) PMID: 35550188
80. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An update on the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:405-19. DOI: [10.2147/PHMT.S287693](https://doi.org/10.2147/PHMT.S287693) PMID: 34408533
81. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden LR, Cheng VC, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 (September 2022). *Clin Infect Dis.* 2024;78(7):e250-349. DOI: [10.1093/cid/ciac724](https://doi.org/10.1093/cid/ciac724) PMID: 36063397
82. Chu M, Wang H, Bian L, Huang J, Wu D, Zhang R, et al. Nebulization therapy with umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes for COVID-19 pneumonia. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(6):2152-63. DOI: [10.1007/s12015-022-10398-w](https://doi.org/10.1007/s12015-022-10398-w) PMID: 35665467
83. Zhu YG, Shi MM, Monsel A, Dai CX, Dong X, Shen H, et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: a pilot study. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):220. DOI: [10.1186/s13287-022-02900-5](https://doi.org/10.1186/s13287-022-02900-5) PMID: 35619189
84. Lightner AL, Sengupta V, Qian S, Ransom JT, Suzuki S, Park DJ, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle infusion for the treatment of respiratory failure from COVID-19: a randomized, placebo-controlled dosing clinical trial. *Chest.* 2023;164(6):1444-53. DOI: [10.1016/j.chest.2023.06.024](https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.06.024) PMID: 37356708
85. Rohde E, Kaiser O, Sasse S, Harre J, Auer D, Schally T, et al. Clinical Phase 1/2 Trial: Initial Results Following First-in-Human Application of Vesicle-Enriched Secretome Fractions in Hearing Loss Patients Receiving Intracochlear Electrode Implantation. *Cytotherapy.* 2025;27(5). DOI: [10.1016/j.jcyt.2025.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2025.04.018)