

# Multipl Skleroz Tedavisinde Nanotaşıyıcı Sistemlerin Uygulanması

## Application of Nanocarrier Systems in the Treatment of Multiple Sclerosis

Nihat KURT<sup>1,2</sup>,  
ORCID: 0000-0003-2203-3025  
Sibel BOZDAĞ PEHLİVAN<sup>1\*</sup>,  
ORCID: 0000-0001-5066-2772  
Levent ÖNER<sup>1</sup>,  
ORCID: 0000-0002-6510-7680

<sup>1</sup>Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı,  
Eczacılık Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi,  
Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı,  
Eczacılık Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa  
Üniversitesi, Tokat, Türkiye

### Corresponding author:

Sibel BOZDAĞ PEHLİVAN  
Department of Pharmaceutical Technology,  
Faculty of Pharmacy, Hacettepe University,  
Ankara, Turkey  
E-mail: sbozdog@hacettepe.edu.tr  
Tel. +90 312 305 1241

Received date : 28.11.2023  
Accepted date : 21.12.2023

DOI: 10.52794/hujpharm.1397361

### ÖZET

Nörodejeneratif hastalıklar arasında kompleks bir immünopatolojiye sahip olan Multipl Skleroz (MS)'un tedavisinde birçok faktörün dikkate alınması gerekmektedir. Bu çok faktörlü hastalıktaki klinik bulgular miyelin kaybının ilerlemesine, enflamasyonun evresine, aksonların durumuna ve oligodendrosit öncü hücrelerinin aktivitesine bağlıdır. Uzun yıllardır süregelen yoğun çalışmalara rağmen hastalığın çok faktörlü oluşu ve kan-beyin engeli (KBE) gibi ilaçların beyne ulaşmasını engelleyen yapılar nedeniyle henüz kesin bir tedavi bulunamamıştır. Bu durum, bilim insanlarını yeni yaklaşımlar aramaya yönlendirmiştir. Yapılan araştırmalarda genellikle nanotaşıyıcı olarak adlandırılan nano boyuttaki farmasötik taşıyıcıların MS'nin yalnızca teşhisinde değil aynı zamanda tedavisinde de rol üstlenebileceğini göstermiştir. MS'nin tedavisi için klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla başarılı olduğu gösterilen bu sistemlerin klinik uygulamaya geçiş yapabilmesi için çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu derlemede MS tedavisine yönelik nanotaşıyıcılar konusunda literatürde yer alan en güncel gelişmeler değerlendirilmiştir.

**Keywords:** Multipl Skleroz, kan-beyin engeli, ilaç taşıyıcı sistem, nanotaşıyıcı, nanopartikül

### ABSTRACT

Numerous factors need to be taken into consideration in the treatment of Multiple Sclerosis (MS), which has a complex immunopathology among neurodegenerative diseases. Clinical findings in this multifactorial disease depend on the progression of myelin loss, the stage of inflammation, the status of axons, and the activity of oligodendrocyte precursor cells. Despite intensive studies for many years, a definitive treatment has yet to be found due to the multifactorial nature of the disease and structures, such as the blood-brain barrier (BBB) that prevents drugs from reaching the brain. This situation has led scientists to search for new approaches. Studies have shown that nanosized pharmaceutical carriers, often called nanocarriers, might play a role not only in the diagnosis but also in the treatment of MS. Studies are continuing intensively to transition these systems, which have been shown to be successful in preclinical *in vitro* and *in vivo* studies for the treatment of MS, to clinical application. In this review, the most current developments in the literature on nanocarriers for MS treatment are evaluated.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, blood-brain barrier, drug delivery system, nanocarrier, nanoparticle

## 1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar kronik olmaları, hasarın hızlı gelişmesi ve nüfusun giderek yaşlanması da göz önüne alındığında son yıllarda daha çok dikkat çekmektedir [1]. Bu hastalıklardan multipl skleroz (MS), ilk olarak 1868'de Dr. Jean Martin Charcot tarafından merkezi sinir sistemi (MSS)'nin yeni bir bozukluğu olarak tanımlanmış ve hastalığın patofizyolojisi için günümüze kadar pek çok faktör saptanmıştır [2]. MS, genellikle 20-40 yaşları arasında genç erişkinlerde tespit edilen kronik, nörolojik bir hastalıktır [3]. Bu hastalık, MSS'de inflamasyon, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon ataklarına yol açmaktadır [4]. MS'nin ortaya çıkış nedeni tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte, düşük D vitamini düzeyi, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu ve sigara içme gibi çevresel etmenlerin yanı sıra genetik faktörlerin de hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir [4]. Dünya çapında toplam 2,8 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir ve kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin iki katıdır [5]. Hastalığın seyrine bağlı olarak MS dört tip olarak sınıflandırılabilir [6]:

- 1) Tekrarlayan ve düzelen MS (RRMS): En çok görülen MS tipidir ve hastaların yaklaşık %85'ini etkiler. RRMS, nörolojik fonksiyonlarda azalma veya rahatsızlık belirtilerinin atakları ile karakterize edilir ve daha sonra kısmi veya tam düzelmeyi takiben ortaya çıkar [7].
- 2) İkincil İlerleyici MS (SPMS): RRMS tanısı olan bazı hastalarda SPMS ortaya çıkmaktadır. Bu tipte nörolojik işlevlerde ilerleyici bozulma meydana gelmektedir [7].
- 3) Birincil İlerleyici MS (PPMS): MS hastalarının yaklaşık %10'unda görülen PPMS'de nüks etme veya düzelmeye ihtimali yoktur [8].
- 4) İlerleyici Nükseden MS (PRMS): MS hastalarının yalnızca %5'inde görülmektedir. Nörolojik fonksiyonlarda tahribata sebep olan PRMS, zaman zaman lezyonlar şeklinde artış gösterir ve düzelmeye şansı yoktur [8].

MS, hasta için oluşturabileceği yoğun sıkıntıların yanı sıra, genç yaşta başlaması ve yaygın tutulum göstermesinden dolayı, sosyal ve ekonomik boyutlarıyla toplum için de önemli hasara yol açmaktadır.

Bu derlemede kısaca MS'nin klasik tedavilerinde

karşılaşılan zorluklar ve bu zorlukların aşılması için geliştirilen stratejiler arasında yer alan nanoteknoloji esaslı yeni ilaç taşıyıcı sistem araştırmaları üzerinde durulacaktır.

## 2. Klasik Multipl Skleroz Tedavileri ve Sınırlamaları

MS tedavisinde kullanılan ilaçlar; belirtileri hafifleten ve hastalığı değiştiren ilaçlar (DMT) olmak üzere iki gruba ayrılabilir [9]. MS hastalarının yeti kaybını azaltan ve hayatta kalma süresini uzatan Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ruhsat almış 15'ten fazla ilaç olmasına rağmen, hastalığı tamamen iyileştirecek bir tedavi henüz bulunabilmiş değildir [10]. Mevcut ilaçlar çoğunlukla periferik adaptif bağışıklık sistemi üzerinde etkilidir ve özellikle ilerleyici faz evresinde kalıcı yeti kaybını önlemekte büyük ölçüde yetersizdir [11]. Buna ilaveten, bu ilaçlardan bazıları zayıf çözünürlüğe ve hızlı klerense sahip olup, uygulama yollarıyla bağlantılı olarak çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir [12]. MS patofizyolojisi hem periferik hem de merkezi bağışıklık hücrelerini içerdiğinden, uygulanan tedavi hem periferik hem de MSS'de etki göstermelidir [13]. Bununla birlikte, çoğu DMT'nin kan-beyin engeli (KBE)'ni geçemediği ve dolayısıyla bu ilaçların MSS'ye erişimlerinin olmadığı bildirilmiştir [14].

### 2.1. İlaçların Merkezi Sinir Sistemine Erişimindeki Engeller

MSS'ye ilaç erişimi; araknoid tabaka, kan-beyin omurilik sıvısı engeli (KBOSE) ve KBE'yi oluşturan koroid pleksusdaki epitel hücrelerin varlığı nedeniyle sınırlanmaktadır [15].

Araknoid tabaka, MSS'yi çevreleyen beyin ve omurilik zarının dış tabakasıdır. KBOSE ve KBE'den daha küçük bir yüzey alanına sahip olup damara bağlı olmayan bir membran oluşturur, dolayısıyla besin ve ilaç değişimini etkilemez [16].

KBOSE, kan ve beyin omurilik sıvısı arasındaki arayüzde yer alır [17]. KBOSE'nin, KBE kadar sınırlayıcı olmaması nedeniyle KBE'yi geçemeyen bazı ilaçlar KBOSE'yi geçip molekül ağırlıklarıyla ters orantılı olarak BOS'a ulaşırlar, ancak beyin parankimasına erişemezler [18]. Ayrıca, KBOSE, KBE'den 3 kat daha az yüzey alanına sahiptir ve ilacın permeabilite katsayısına bağlı olarak sa-

bit bir BOS akış hızıyla önemli miktarda ilacı uzaklaştırmaktadır [18].

Beyne ilaç taşınmasını sınırlayan esas engel KBE'dir. KBE'nin ana işlevi, beyin parankimasını toksik maddelerden korumak ve aynı zamanda kanda dolaşan eksojen bileşiklerin ve ilaçların MSS'ye girmesini engellemektir [19]. Makromoleküller ve küçük moleküllerin %98'inden fazlası (>400 Da) KBE'den geçemez [1].

KBE'den geçirgenliği arttırmak için nanopartikül (NP) hazırlanması, ilaç molekülünün lipofilik karakterinin artırılması, nazal ilaç uygulaması, implantlarla lokal ilaç taşınması veya KBE'nin yapısının bozulması gibi yöntemler kullanılmaktadır [17].

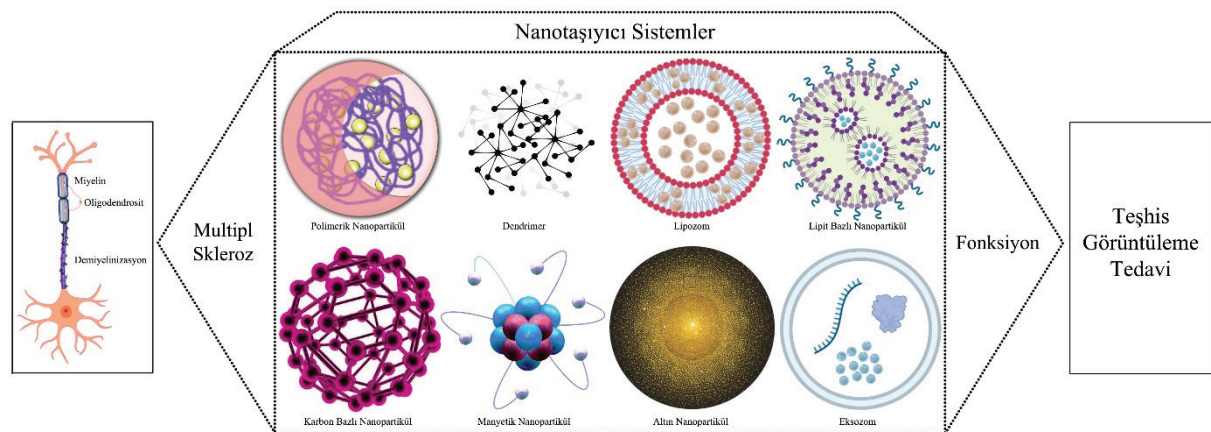
### 3. Nanotaşıyıcılar ve Multipl Skleroz

MSS'ye ilaç taşınmasında, MSS hastalıklarının teşhisinde ve görüntülemesinde nanotaşıyıcıların önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir [20]. İlaçların nanotaşıyıcılar ile uygulanmasıyla enzimatik parçalanmadan korunması, spesifik olmayan bağlanmanın ve hedef dışı etkilerin azaltılması, yarı ömrün ve salım periyodunun uzatılması ve biyodağılımın takip edilmesi sağlanmaktadır [21]. Literatürde MS'nin veya deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE)'in düzenlenmesi için tasarlanan ve *in vitro* veya *in vivo* umut verici terapötik sonuçlar sağlayan nanotaşıyıcı formülasyonlar bulunmaktadır [3,9,20]. Nanotaşıyıcıların diğer üstünlükleri arasında; düşük dozda hedefe yönelik tedavi, kan dolaşımında daha uzun kalış süresi ve konvansiyonel şekillere göre daha yüksek yüklenme kapasitesine sahip olmaları gösterilebilir [22]. Ayrıca, ilaç veya terapötik

moleküllerin farmakokinetiğinin değiştirilmesinde, ilacın salım hızının ayarlanmasında, toplam ilaç dozu ve buna bağlı yan etkilerin azaltılmasında da nanotaşıyıcılardan faydalanılmaktadır [23]. Örneğin, katı lipit nanopartiküller (KLN) ve nanoyapılı lipit taşıyıcılar (NLT) gibi katı lipit dispersiyonları, MS tedavisinde kullanılan bazı ilaçların (dimetil fumarat veya teriflunomit) zayıf farmakokinetiklerinin, özellikle de salım profillerinin iyileştirilmesinde kullanılabilir [20]. MS'nin farklı klinik öncesi modellerinde spesifik ilaçları MSS'ye taşımak için polimerik NP'ler, lipit bazlı NP'ler (KLN, NLT), eksozomlar gibi farklı yapıda nanotaşıyıcı sistemler kullanılmaktadır (Şekil 1). Derlemenin bundan sonraki bölümünde bu sistemlere değinilecektir.

#### 3.1. Polimerik Nanopartiküller

MSS hastalıklarının tedavisinde terapötik maddelerin NP'ler aracılığıyla etkili bir şekilde hedef bölgeye iletilmesi, tedavinin başarısını önemli derecede artırmaktadır. Polimerik NP'ler, ilaçları katı halde veya çözelti halinde yüklemek, yüzeyde kimyasal olarak tutma veya kovalent olmayan adsorbe edilebilir özelliklerine sahip kolloidal sistemlerdir [24]. Polimer bazlı taşıyıcı sistemler, metabolizasyon ürünlerinin düşük toksisitesi, biyoyoumluluk, artmış absorpsiyon, sürekli salım sağlama, üretim kolaylığı ve bölgesel ilaç taşınması gibi birtakım üstünlüklere sahiptir [25]. Kullanılan polimerin biyoyoumluluğu ve hızlı biyodegradasyon özelliği, polimerik NP'lerin önemli üstünlüklerindedir. NP yüzeyine polietilen glikolün (PEG) adsorpsiyonu veya bağlanmasıyla ya da yüzeyin hedefleyici ligandlarla değiştirilmesiyle bu taşıyıcıların sistemik dolaşımdaki kalış süreleri uzatılıp KBE'yi aşan miktarları artırılabilir [26].



Şekil 1. Multipl skleroz tedavisinde ve görüntülemesinde denenen çeşitli nanotaşıyıcı sistemler (FreePik.com ve BioRender.com aracılığıyla hazırlanmıştır).

Polimerik NP'lerin beyindeki güvenliğini, etkililiğini ve tolere edilebilirliğini korumak yanı sıra endüstriyel ölçeklendirme ve düzenleyici otoritelerin karmaşık onay süreçleri başlıca sınırlayıcıdır [27].

### 3.2. Dendrimerler

Dendrimerler; yüksek işlevsellik gösterebilen, üç boyutlu, ağaç gibi oldukça dallanmış bir yapıya sahip, monodispers özelliğe ve kararlı nanoyapılardır [28]. Dendrimerlerin ilaç taşıyıcı sistem olarak tasarlanmalarında ilaçlar dendrimerlere kovalent olmayan etkileşimler aracılığıyla fiziksel olarak hapsedilebilir veya kovalent olarak bağlanabilir [29]. Böylelikle ilaç yükleme etkinliği ve ilacın salımı, dendrimerlerin yüzeylerinde yapılacak değişikliklerle kontrol edilebilir [29]. Dendrimerler, biyouyumluluk, çok işlevsellik ve standart moleküler ağırlık göstermeleri nedeniyle klasik polimerlerden daha iyi performans göstererek ilaçların hedeflenen bölgeye taşınmasını sağlar [30]. Dendrimerler, yüzey modifikasyonlarının kolaylığı, yüksek ilaç enkapsülasyonu sağlamaları ve nano ölçekteki tekdüze özelliği nedeniyle diğer nanotaşıyıcılar arasında öne çıkmaktadırlar [31]. Dendrimerler, özgül olmayan toksisite gösterebilmelerine rağmen yapılarında bazı değişiklikler yapılarak kontrol altına alınabilir. Suda çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle hidrofilik maddelerin yüklenmesi için yeterince uygun olmamaları, ayrıca üretim maliyetlerinin yüksek olması, dendrimerlerin sakıncaları olarak sıralanabilir [32].

### 3.3. Lipozomlar

Lipozomlar hem hidrofobik hem de hidrofilik özelliklere sahip, küresel, koloidal yapıda, kendiliğinden bir araya gelen ve iki katmanlı fosfolipit keseciklerdir. Fosfolipitlerin bileşimine ve üretim yöntemine bağlı olarak lipozomlar büyüklük ve katman açısından farklılık gösterebilirler [33]. Lipozomlar, formülasyonda kullanılan lipitlere bağlı olarak nötr, anyonik veya katyonik olabilir [34]. Lipozomların üstünlükleri arasında hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçları taşıma yeteneği, düşük toksisite, immünojenik olmama ve biyouyumluluk yer almaktadır [35]. Bu üstünlüklerine rağmen lipozomlar intravenöz (i.v.) veya oral olarak uygulandıklarında, protein korona oluşumu nedeniyle retikuloendotelial sistem (RES) tarafından alımı, kandan hızlı eliminasyon, dalak ve karaciğerde birikim, gastrointestinal sistem (GİS) enzimleri tarafından metabolize olma

ve GİS epitelinden zayıf geçişe sahip olmalarından dolayı sorunlarla karşılaşılabilirler. Ayrıca lipozomal formülasyonlar; sterilizasyondaki zorluklar, düşük saklama stabilitesi ve seri üretim zorlukları gibi başka sakıncalara da sahiptir [36].

### 3.4. Lipit Bazlı Nanopartiküller

Lipit bazlı NP'ler; lipofilik yapıları, kontrollü salım sağlamaları, yüksek enkapsülasyon kapasiteleri, ilaç hedefleme, hidrofilik ve lipofilik karakterdeki ilaçları taşıyabilme özellikleriyle [37] diğer nanotaşıyıcılara üstünlük göstermektedir [38]. Lipit NP'ler katı lipit nanopartiküller (KLN) ve nanoyapılı lipit taşıyıcılar (NLT) olarak sınıflandırılabilir. KLN'ler sulu yüzey aktif madde çözeltisi veya su içinde dağılmış küresel katı lipit partikülleridir [39] ve hem hidrofilik hem de hidrofobik karakterdeki ilaç molekülleri için taşıyıcı sistem olarak kullanılmaktadır [40]. Katı ve sıvı lipitlerin karışımı olan NLT'ler kristalize halde lipit içerikleri için [41], daha yüksek ilaç yükleme etkinliği ve daha küçük partikül büyüklükleriyle saklama sırasında ilaç salımı gösteren ve düşük yükleme etkinliği olan KLN'lere üstünlük göstermektedir [42]. Lipofilik yapıları nedeniyle lipit yapılı NP'ler KBE'yi nispeten kolay bir şekilde geçebilir. Formülasyonlarında yer alan lipitler nanotaşıyıcıların fizikokimyasal özelliklerini (partikül büyüklüğü, ilaç yükleme kapasitesi vb.) etkilemenin yanı sıra ilaç salımı ve stabilite üzerinde de rol oynadığı için lipit seçimi kritik bir öneme sahiptir. Önformülasyon çalışmaları sırasında dikate alınması gereken hususlar arasında; ilacın lipit matrisindeki çözünürlüğü, ilaç/lipit geçimliliği ve lipitlerin kristal yapısı sıralanabilir [43]. Lipit bazlı NP'lerin hayvan modelinden klinik çalışmalara geçişte, artmış geçirgenlik ve tutulum etkisinin geniş bir aralıkta yansımaları, klinik çalışma sayısının az olması, i.v. uygulama sonrası sistemik dolaşımdan hızla klerense uğramaları [41] ve uygun sterilizasyon yönteminin seçiminde zorluk yaşanması gibi sınırlamaları vardır [44].

### 3.5. Karbon Bazlı Nanopartiküller

Karbon NP'leri, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere şekil ve boyutları nedeniyle farklı alt gruplara [45] ve özel elektriksel, kimyasal ve mekanik özelliklere sahiptir [46]. Fullerenler, karbon nanotüpler (KNT) ve grafenler gibi karbon nanomateryalleri, küçük boyutları ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilaç taşıyıcı olarak ter-



cih edilmektedirler. Fullerenler gibi nanomoleküler karbon kafesleri, ilaçların ve görüntüleme maddelerinin çeşitli fonksiyonel biçimlerde verilmesi için kullanılır. Bu yapılar aynı zamanda fulleren ve biyoaktif bir kısım arasında kovalent olmayan veya kovalent bağlara sahip ilaç vektörleri veya ilaç taşıyıcı iskelelerdir [47]. Fulleren ve diğer karbon nanomateryalleri, aktif kimyasal grupların 3 boyutlu yönelimlerde doğru şekilde tutunmasına olanak tanıyan çok sayıda bağlanma noktasına sahiptir. Bu özellik, bu karbon nanobileşiklerinin biyolojik hedeflerle eşleştirilmesinde konumsal kontrole izin veren rasyonel ilaç tasarımının bir özelliğidir. KNT'lerin bazı temel farmakokinetik özelliklerini değiştirmek ve bunların terapötik etkilerini boyut, redoks potansiyeli ve biyolojik sistemlerdeki göreceli inertlik gibi diğer özelliklerle bağlantılı olarak optimize etmek mümkündür [48]. Bu nanomateryaller, hidrofobik küçük molekülü ilaçların suda çözünürlüğünü yüksek oranda arttırmayı ve bunların asidik koşullarda salımını sağlayabilir [49]. Küçük molekülü ilaçlara ek olarak, karbon nanomateryalleri, peptitlerin, proteinlerin ve diğer biyolojik maddelerin endositoz yoluyla hücrelere taşınmasını sağlamak için iskele görevi görebilir [50]. Karbon NP'leri ve karbon kuantum noktaları (KKN'ler), ilaç taşınması ve biyogörüntüleme ile etkilerinin takip edilmesi için tercih edilmektedir [51]. Karbon bazlı NP'ler hakkındaki en büyük endişe, bunların potansiyel nörotoksitesidir [52].

### 3.6. Manyetik Nanopartiküller

Manyetik nanotaşıyıcılar, manyetik yönlendirme ve aktif hedeflendirilmiş taşıyıcıların bir kombinasyonu olan etkili platformlar olarak ortaya çıkmıştır [53]. Aktif yönlendirmeli taşıma, hareket eden manyetik nanopartiküllere (MNP'ler) bir manyetik alan uygulanarak ve böylece hedef bölgedeki lokalizasyonun artırılması sağlanarak elde edilebilir [54]. MNP'ler alternatif manyetik alana maruz kaldıklarında ısı üretebilirler. Bu durum, beyinde şişlik ve kafa içi basıncının yükselmesi gibi yan etkilere neden olabilir de manyetik sıvının çok yavaş enjeksiyonu ile önlenir. Ancak artan sıcaklık, MNP'lerin agregasyonuna sebep olur ve damar içine uygulandığında tıkanmaya neden olabilir. Mikrovasküler sisteminin tekrarlayan ısıya maruz kalma adaptasyonu, MNP'lerin MSS'deki uzun süreli kullanımlarında toksikolojik etkileri ve klerensleri daha ileri araştırma gerektiren konulardır [55].

### 3.7. Altın Nanopartiküller

Altın NP'leri, organik ligandlardan oluşan koruyucu dış tabaka ile çevrelenen ve altın içeren bir çekirdekten oluşmaktadır [56]. Altın NP'lerin biyoyumlu olduğu, toksisite göstermedikleri, üstün optik ve manyetik özellikler sergiledikleri ve büyük yüzey alanı/hacim oranına sahip oldukları gösterilmiştir [56]. Altın NP'lerin boyut, yük, şekil ve yüzey kimyası gibi fizikokimyasal özelliklerinin toksisitesini etkilediği belirlenmiştir [57]. Boyut, şekil ve yüzey kimyasının kolay kontrolü ve nispeten kolay sentezlenebilmeleri [58], altın NP'lerin farklı ilaçlarla konjuge edilebilmesini ve çoklu hedeflenmelerini sağlamaktadır [56]. Diğer nanotaşıyıcı sistemlere de benzer şekilde, altın NP'ler hedeflenen ve hedeflenmeyen hücreler arasında ayırım yapabilen seçici yapı özelliklerinin bulunmaması nedeniyle düşük özgüllüğe sahiptir [59]. Bundan dolayı, yüzey modifikasyonu ile özgül hedefleme yapılması gerekmektedir.

### 3.8. Eksozomlar

Eksozomlar, endozomal sistemden sağlanan ve neredeyse tüm hücre tipleri tarafından üretilen, 70-150 nm aralığında, nano büyüklükte hücre dışı araçlardır [60]. Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarda eksozomlar; rejeneratif tıp, ilaç taşıyıcı sistem, immünoterapi ve aşılarda için yeni bir terapötik faktör olarak belirtilmiştir [61]. Eksozomların KBE'yi geçme özelliğine rağmen bulgular, değiştirilmemiş eksozomların dalak ve karaciğerde hızla biriktiğini ve i.v. uygulamayı takiben az sayıda eksozomun beyne ulaştığını göstermektedir [62]. Bu nedenle, hedefleme özelliklerini artırmak için eksozomlara yüzey modifikasyonu yapılması gerekmektedir [63]. Eksozomların toksik olmamaları ve düşük immünojenite göstermeleri gibi üstünlükleri bulunmaktadır [64].

Yukarıdaki başlıklarda bahsi geçen ilaç taşıyıcı sistemlerin MS tedavisi ve görüntülemesinde kullanılan örnekleri özet şeklinde Tablo 1'de sunulmuştur.

Mevcut verilere dayanarak MSS'ye yönelik ideal bir nanotaşıyıcı sisteminin temel özellikleri şu şekildedir: ölçülenebilir ve uygun maliyetlere sahip, biyoyumlu veya biyobozunur yapıda, immünojenite göstermeyen, partikül büyüklüğü 10-100 nm arasında ve yüzey modifikasyonuna elverişlidir. Ek olarak sistemik uygulama için kanda stabil olması, RES'den kaçınması ve dolaşım süresinin uzun olması

gerekir. Lokal uygulama içinse nötr veya negatif yüklü olması ve hafif viskoz, hafif hiperosmolar bir çözelti içinde infüze edilmesi gerekir. Ayrıca lipofilik özelliklerinin yükseltilmesi ve aktif hedeflendirme ile bu sistemlerin MSS'ye geçişi artırılarak, uygulanan doz ve doza bağlı yan etkiler de azaltılabilir [65].

#### 4. Sonuç

Nörodejeneratif hastalıklar arasında önemli bir yere sahip olan ve 1800'lü yıllarda tanımlanan MS için kesin bir tedavi hala bulunamamıştır. Bu durum, araştırmacıları bu konuda yoğun şekilde çalışmaya ve yeni tedavi stratejilerini denemeye yönlendirmiştir. Bu kapsamda nanotaşıyıcı sistemler KBE'yi geçme özellikleri, ihtiyaca ve uygulamaya göre tasarlanabilmeleri ve hedeflenebilmeleri gibi üstünlükleri ile dikkat çekerek araştırma odağı olarak yoğun ilgi görmektedir. Yapılan araştırmalarda çeşitli nanotaşıyıcıların kullanımı ile MS'nin klinik öncesi modellerinde deneysel ilaçların taşınması ve etkililiği başarılı bir şekilde gösterilmiştir. Buna ilaveten, nanotaşıyıcılar MS için bir teşhis aracı olarak klinik olarak da değerlendirilmiştir (örneğin altın NP (NCT01206023, NCT01465087), demir NP (NCT02511028)) [15].

MS ilaçlarına nanotaşıyıcılar MSS'de birikmeleri ve hastalığa özgü hedeflenmeleri için yeni yollar sunmaktadır. Ancak nanotaşıyıcıların geliştirilmesi ve kliniğe geçmesi sırasında aşılması gereken bazı zorluklar vardır. Bunlar arasında, KBE ile etkileşimlerinin anlaşılması, uzun vadeli güvenliklerinin değerlendirilmesi ve üretim ölçeklerinin büyütülmesi yer alır. Çoğu durumda, süreç ne kadar ayrıntılı ve karmaşık (örneğin hedefleme ajanlarının eklenmesi) formülasyonun ölçeğini büyütme o kadar zor olmaktadır. Ayrıca, üretim sırasında potansiyel toksisitesi olan maddelerin (örneğin organik çözücüler) kullanılması güvenlik sorunlarına yol açabilir. Kullanılacak etkin maddenin verimli bir şekilde taşıyıcı sisteme yüklenmesi, hedeflenen bölgelere ulaşma verimliliği, terapötik dozların sınırlı ve öngörülebilir bir zaman ölçeğinde kontrollü salımı diğer zorlukları teşkil etmektedir. Bu nedenle nanotaşıyıcıların laboratuvarından pazara ulaşması için finansal, etik ve düzenleyici otoritelere dair zorlukların yanı sıra stabilite sorunları, hassasiyetleri ve reaktiflik gibi zorlukları aşması gerekmektedir. Bu zorlukların aşılması durumunda nanotaşıyıcıların tasarlanması ile MS tedavisinde

önemli bir yol kat edilebilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Araştırmacıların Katkı Beyanı

Fikir ve Tasarım — N.K.; Literatür tarama — N.K.; Yazma — N.K., S.B.P.; Yorumlama, Eleştirel inceleme, Düzenleme — S.B.P., L.Ö.

Tablo 1. Multipl skleroz tedavisinde kullanılan nanotasiyicilarla ilgili araştırma örnekleri

İlaç Taşıyıcı Sistem	Etkin Madde/ Uygulama yolu, doz	Hazırlama Yöntemi	Hücre Hattı	Hayvan/ Hastalık Modeli	Bulgular
Polimerik Nanopartiküller					
PLG	PLP <sup>139-151</sup> / i.v. 2,6-8 µg/mg PLP <sup>178-191</sup> / i.v. 8 µg/mg	Nanoçöktürme, çözücü buharlaştırma emülsiyon yöntemi	C57BL/6J farelerinin kemik iliğinden türetilen dendrit hücresi	SJL/J faresi/ DOE	NP boyutuna bağlı CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup> , Foxp3 <sup>+</sup> ve Treg indüksiyonu NP boyutundan bağımsız CD4 <sup>+</sup> T hücrelerinin CD25 ekspresyonu ↓ Hastalığın seyri ( PLP <sup>139-151</sup> veya iki peptidi birlikte taşıyan NP uygulananca) [66]
PLGA	MOG <sup>35-55</sup> / s.c. 2 µg, rekombinant IL-10	Çift çözücü buharlaştırma	İnsan meme adenokarsinomu hücresi/ MCF-7	C57BL/6 faresi/ DOE	Düşük sitotoksisite Sürekli salım ↓ IFN-γ ve IL-17 düzeyi ↓ DOE belirtileri [67]
PLGA	Lösemi önleyici faktör/ Lezyon içi enjeksiyon 0,9 pg/mL	S/Y/S çift emülsiyonu	Oligodendrosit öncü hücresi	Sprague Dawley sıçanı/ L isofofatidilkolinin stereotaktik enjeksiyonu	↑ Remiyelinizasyon ↑ Akson [68]
PLGA	MOG <sup>35-55</sup> / s.c. 20 mg/mL	Çift emülsiyon çözücü buharlaştırma	C57BL/6J farelerinin kemik iliğinden türetilen dendrit hücresi	C57BL/6 faresi/ DOE	↑ Nötrofil ↓ DOE belirtileri [69]
PLGA	TGF-β1/ i.v. 180 ng	Çift emülsiyon çözücü buharlaştırma	-	C57BL/6J faresi/ DOE	↓ Nöroinflamasyon ↓ Th1 ve Th17 ↑ IL-10 ve TGF-β ↓ Demiyelinizasyon ↓ DOE belirtileri [70]
PLGA	PLP <sup>139-151</sup> / i.v. 6 µg	Emülsiyon çözücü buharlaştırma	-	SJL/J faresi/ DOE	↓ PD-L1 ↓ Th17 ve IFN-γ Tolerans indüksiyonu ↓ DOE belirtileri [71]

İlaç Taşıyıcı Sistem	Etkin Madde/ Uygulama yolu, doz	Hazırlama Yöntemi	Hücre Hattı	Hayvan/ Hastalık Modeli	Bulgular
Kitosan	Astragalus IV/ i.n. 1,3 mg/kg	İyonik çapraz bağlanma	İnsan bronş epiteloid hücreleri/ 16HBE	C57BL/6J faresi/ DOE	↓ Davranış skorları ↓ Enflamasyon ↓ Astrosit/mikroglia aktivasyonu ↓ Demiyelinizasyon ↑ Remiyelinizasyon [72]
Dendrimerler	Amino-bis(metilen fosfonat)/ i.v. 10 mg/kg	-	-	C57BL/6 faresi/ DOE	↑ IL-10 miktarı ↓ DOE belirtileri [73]
	PLP <sup>139-151</sup> / i.p. 0,2 mg	-	-	SJL faresi/ DOE	↓ Th17 ve IFN-γ ↓ DOE belirtileri [74]
Lipozomlar	Dokorubisin/ i.v. 0,01-0,05 mg/kg	İnce film hidrasyon	-	C57BL/6 ve SJL fareleri/ DOE	↓ Th17 ↑ Treg ↓ DOE belirtileri ↓ Demiyelinizasyon [75]
	Prednizolon/ i.v. 10 mg/kg	Film ekstrüzyonu	-	Lewis sıçanı/ DOE	↑ Hastalık bölgesinde birikim ↓ DOE belirtileri [76]
	Metilprednizolon/ i.v. 10 mg/kg	-	-	Lewis sıçanı/ DOE	↑ Hastalık bölgesinde birikim ↓ DOE belirtileri [77]
	Metilprednizolon hemisüksinat/ i.v. 10 mg/kg	Film ekstrüzyonu	-	C57BL/6J faresi/ DOE	Aktive olmuş astrositler ↓ T hücre ve makrofaj infiltrasyonu ↑ Hastalık bölgesinde birikim ↓ Akson kaybı ↓ Demiyelinizasyon ↓ DOE belirtileri [78]
Lipit Bazlı Nanopartiküller	Metilprednizolon/ i.p. 5x10 <sup>9</sup> ile 5x10 <sup>5</sup> nM arası	Çözücü buharlaştırma	İnsan glioblastoma-astrositom hücreleri/ U87MG	C57BL faresi/ Kuprizon Kaynaklı Demiyelinizasyon	Sitotoksisite yok ↑ Hücresel alım (4 ve 8 kat) ↑ Miyelin adsorpsiyonu [79]



İlaç Taşıyıcı Sistem	Etkin Madde/ Uygulama yolu, doz	Hazırlama Yöntemi	Hücre Hattı	Hayvan/ Hastalık Modeli	Bulgular
KLN	Dimetil fumarat/ i.n. ve i.p. 6,6 mg/mL	Eritme ve ultrasonikasyon	Fare beyini mikrovasküler endotel hücreleri/ bEnd.3	Erkek atimik fare/ -	Geçirgenlik; Katyonik KLN > Nötr KLN; Beyne geçiş i.n. > i.p. uygulama ↑ Absorpsiyon ↓ İlk geçiş etkisi [80]
KLN	Dimetil fumarat/ Oral 3 mg/kg	Sıcakla mikroemülsifikasyon	İnsan kolon adenokarsinomu hücreleri/ Caco-2 İnsan nöroblastoma hücreleri/ SH-SY5Y	Wistar sıçanı/ -	↑ Hücre geçirgenliği ↑ BY ↑ Yarı ömür ↑ Beyindeki ilaç konsantrasyonu [81]
KLN	Dimetil fumarat/ Oral 3 mg/kg	Sıcakla mikroemülsifikasyon	İnsan kolon adenokarsinomu hücreleri/ Caco-2	Wistar sıçanı/ -	↑ Hücre geçirgenliği ↑ BY ↓ Böbrek klerensi ve karaciğer ekstraksiyonu ↑ Beyindeki ilaç konsantrasyonu [82] DMF is associated with various problems such as multiple dosing (2–3 oral doses daily)
KLN	Metiltiyoadenozin/ Oral 120 mg/kg	Mikroenkapsülasyon	-	Laca faresi ve Wistar sıçanı/ Kuprizon Kaynaklı Demiyelinizasyon	↑ Remiyelinizasyon [83]
NLT	Dimetil fumarat/ Oral 3 mg/kg	Sıcakla mikroemülsifikasyon	İnsan Kolon Adenokarsinomu Hücreleri/ Caco-2 İnsan Nöroblastoma Hücreleri/ SH-SY5Y	Wistar sıçanı/ -	↑ Hücre geçirgenliği ↑ BY ↑ Etklilik ↑ Plazma ve beyindeki ilaç konsantrasyonu ↑ Yarı ömür [84]
NLT	Dimetil fumarat/ Oral 3 mg/kg	Sıcakla mikroemülsifikasyon	-	Laca faresi/ Kuprizon Kaynaklı Demiyelinizasyon	↑ Lokomotor aktivite ↑ Motor koordinasyonu ↓ Demiyelinizasyon [85]
NLT	Teriflunomid/ i.n. 1, 2 ve 4 mg/kg	Eriyik emülsifikasyon ve ultrasonikasyon	-	Wistar sıçanı/ Kuprizon Kaynaklı Demiyelinizasyon	↓ Beyindeki mikrogliya ve lenfosit aktivasyon oranı [86]

İlaç Taşıyıcı Sistem	Etkin Madde/ Uygulama yolu, doz	Hazırlama Yöntemi	Hücre Hattı	Hayvan/ Hastalık Modeli	Bulgular
Karbon Bazlı Nanopartiküller					
Fullerene	C <sub>60</sub> (OH) <sub>n</sub> -Pz/ 10-50 µM 1 ve 1,5 mM	-	Monosit-Makrofağ Benzeri Hücreler/ RAW264.7	-	Düşük dozlar: ↑ Hücre canlılığı ve ↓ SNP kaynaklı ROS üretimi ve mitokondriyal membran potansiyel hasarı Yüksek dozlar: Hücre ölümü (apoptoz veya nekroz) [87]
Fulleren (ABS-75)	Memantin/ i.p. 1,5 mg/kg	-	Fare mikroglial hücresi/ CRL-2469 Fare monositleri/ CRL-2420	SJL, NOD ve C57BL/6J fareleri/ DOE	↓ Aksonal kayıp ↓ Nörolojik yetersizlik [88]
KKN	(90)sirRNA-MMP9/ 20 µL	-	Beyin Mikrovasküler Endotel Hücresi/ BMVEC	-	↑ Kollajen I, IV ve V ↓ MMP-9 aktivitesi ↓ Endotelial geçirgenlik ↓ Nöroinflamasyon [89]
KKN	MOG peptidi/ s.c. 70 µg	-	-	C57BL/6 faresi/ DOE	Tolerans indüksiyonu [90]
KNT	Ensefalitöjenik T Hücreleri/ i.v. 2x10 <sup>6</sup> hücre/siçan	-	-	Lewis sıçanı/ DOE	↓ DOE belirtileri [45]
Manyetik Nanopartiküller					
Demir oksit	Süperparamanyetik demir oksit/ i.v. 0,2 mmol/kg	-	Fare beyin mikrovasküler endotel hücresi/ bEnd.3	SJL faresi/ DOE	Sitoplazmik lokalizasyon ve alım, Koroid pleksusun otoimmün enflamasyonunda rol oynadığının tespiti [91]
Demir oksit	Süperparamanyetik demir oksit/ i.v. 30 mg/kg	-	-	C57BL/6 faresi/ DOE	İşaretli splenositlerin veya kemik iliği hücrelerinin hareket yolunun tespiti [92]
Demir oksit	i.v. 15 mg/kg	-	Kemik iliğinden türetilmiş makrofağ	SJL faresi/ DOE	↑ Doğuştan immün hücrelerin takibindeki hassasiyet ve özgüllük [93]

İlaç Taşıyıcı Sistem	Etkin Madde/ Uygulama yolu, doz	Hazırlama Yöntemi	Hücre Hattı	Hayvan/ Hastalık Modeli	Bulgular
Altın Nanopartiküller					
	ITE ve MOG <sup>35-35'</sup> / i.v. ve i.p. 10 µg NP	-	C57BL/6J farelerinin kemik iliğinden türetilen hücre	C57BL/6 faresi/ DOE	↓ Th1, Th17 ↓ IL-6, IL-12 ↑ Foxp3 <sup>+</sup> ↓ DOE belirtileri [94]
	PEG/ i.p. %30 a/h, Altın NP/ i.p. 50-200 µg/mL	H <sub>2</sub> AuCl <sub>4</sub> 'ün sitrarla redüksiyonu	-	C57BL/6 faresi/ DOE	↓ Demiyelinizasyon ↓ Lenfositik infiltrasyon ↓ IL-23 ↓ DOE belirtileri [95]
	Hiperforin/ i.p. 1-5-10 mg/kg	Sitrarla redüksiyon	-	C57BL/6 faresi/ DOE	↓ Th1, Th17 hücre farklılaşması ↑ Treg, Th2 hücreleri [96]
Eksozomlar					
	LJM-3064 aptamer/ i.v. 200 µg	C57BL/6 farelerden izole	Oligodendroglial hücreler/ OLN93	C57BL faresi/ DOE	OLN93 hücre yüzeylerindeki aptamer reseptörlerinin doygunluğu ↓ Enfelmiasyon ↓ Demiyelinizasyon ↓ Th1 yanıtı ↑ CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup> , Foxp3 <sup>+</sup> ve Treg [97]
	-/ i.v.	Kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinden izole	Yüksek derecede agresif çoğalan ölümsüzleştirilmiş sıçan mikroglijal hücreleri/ CRL-2815	Sprague Dawley sıçanı/ DOE	↑ Motor fonksiyonu ↓ Nöroinflamasyon ↓ Demiyelinizasyon ↑ IL-10 ve TGF-β ↓ TNF-α ve IL-12 [98]
	-/ i.v. 24-1300-1600 µ	MS hastalarından alınan periorbital bağ doku kök hücrelerinden izole	-	C57BL faresi/ DOE	↑ Remiyelinizasyon ↑ IL-10 ↓ IL-17, IL-6, IFN-γ, TNF-α ve IL-1β ↓ Apoptozla ilişkili STAT1, p53, kaspaz 3 ve Bax ↓ DOE belirtileri [99]
	-/ i.v. 1x10 <sup>6</sup> -1x10 <sup>10</sup> /200 µL	Plasentadan türetilen mezenkimal kök/ stromal hücreler	Nöroblastoma hücreleri/ SH-SY5Y	C57BL/6J faresi/ DOE	↓ DNA hasarı ↑ Motor fonksiyonlar ↑ Remiyelinizasyon [100]

a/h: ağırlık/hacim; BY: Biyoyararlanım; DOE: Deneysel otoimmün ensefalomyelit; IFN-γ: İnterferon gama; IL: İnterlökin; i.n.: İntranasal; i.p.: İntraperitoneal; i.v.: İntravenöz; ITE: 2-(1<sup>H</sup>-indol-3<sup>'</sup>-karbonil)-tiyazol-4-karboksilik asit metil esteri; KKN: Karbon kuantum noktası; KLN: Katı lipid nanopartikül; KNT: Karbon nanotüp; MMP-9: matris parçalayıcı metaloproteinaz-9; MOC: Miyelin oligodendrosit glikoproteini; NLT: Nanoyapılı lipid taşıyıcı; PD-L1: Programlanmış ölümlü ligandı 1; PLA: Poli(laktik asit); PLGA: Poli(laktik-ko-ğlikolik asit); PTP: Proteolipit protein peptidi; ROS: Reaktif oksijen türleri; S.c.: Subkutan; SNP: Sodyum nitroprusid; SJL: Swiss Jack Lambert; STAT1: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 1; S/Y/S: Su/Yağ/Su; TGF-β: dönüştürücü büyüme faktörü-beta; Th: T yardımcı; TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa; Treg: Regülatör T hücreleri

## Kaynaklar

- Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J Control Release*. 2018;270:89–100. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.047>
- Rayatpour A, Javan M. Targeting the brain lesions using peptides: A review focused on the possibility of targeted drug delivery to multiple sclerosis lesions. *Pharmacological Research*. 2021;167:105441. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105441>
- J. van der Star B, Y.S. Vogel D, Kipp M, Puentes F, Baker D, Amor S. In Vitro and In Vivo Models of Multiple Sclerosis. *CNSDDT*. 2012;11:570–88. <https://doi.org/10.2174/187152712801661284>
- Martínez-Larrosa J, Matute-Blanch C, Montalban X, Comabella M. Modelling multiple sclerosis using induced pluripotent stem cells. *Journal of Neuroimmunology*. 2020;349:577425. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577425>
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26:1816–21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Bechtel MA, Wong HK. Neurologic adverse effects from dermatologic drugs. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, Elsevier; 2013, p. 711-717.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2003-7.00063-7>
- Dolati S, Babaloo Z, Jadidi-Niaragh F, Ayromlou H, Sadreddini S, Yousefi M. Multiple sclerosis: Therapeutic applications of advancing drug delivery systems. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;86:343–53. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.010>
- Gadhav DG, Sugandhi VV, Kokare CR. Potential biomaterials and experimental animal models for inventing new drug delivery approaches in the neurodegenerative disorder: Multiple sclerosis. *Brain Research*. 2023;148674. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148674>
- Tabansky I, Messina MD, Bangeranye C, Goldstein J, Blitz-Shabbir KM, Machado S, et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol Res*. 2015;63:58–69. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8719-0>
- Wei W, Ma D, Li L, Zhang L. Progress in the Application of Drugs for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Pharmacol*. 2021;12:724718. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.724718>
- Zadeh AR, Askari M, Azadani NN, Ataei A, Ghadimi K, Falahatian M. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11:95–104
- Barbieri MA, Sorbara EE, Battaglia A, Cicala G, Rizzo V, Spina E, et al. Adverse Drug Reactions with Drugs Used in Multiple Sclerosis: An Analysis from the Italian Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol*. 2022;13:808370. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.808370>
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Correale J, Halfon MJ, Jack D, Rubstein A, Villa A. Acting centrally or peripherally: A renewed interest in the central nervous system penetration of disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;56:103264. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103264>
- Mwema A, Muccioli GG, des Rieux A. Innovative drug delivery strategies to the CNS for the treatment of multiple sclerosis. *J Control Release*. 2023;364:435–57. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.10.052>
- Misra A, Ganesh S, Shahiwala A. Drug Delivery To The Central Nervous System: A Review. *J Pharm Pharm Sci*. 2003;6:252–73
- Furtado D, Björnalm M, Ayton S, Bush AI, Kempe K, Caruso F. Overcoming the Blood–Brain Barrier: The Role of Nanomaterials in Treating Neurological Diseases. *Advanced Materials*. 2018;30:1801362. <https://doi.org/10.1002/adma.201801362>
- Pardridge WM. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016;13:963–75. <https://doi.org/10.1517/17425247.2016.1171315>
- Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17:69. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>
- Rahiman N, Mohammadi M, Alavizadeh SH, Arabi L, Badiie A, Jaafari MR. Recent advancements in nanoparticle-mediated approaches for restoration of multiple sclerosis. *J Control Release*. 2022;343:620–44. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.02.009>
- Quintana FJ. Nanoparticles for the induction of antigen-specific Tregs. *Immunotherapy*. 2013;5:437–40. <https://doi.org/10.2217/imt.13.25>
- Soica C, Coricovac D, Dehelean C, Pinzaru I, Mioc M, Danciu C, et al. Nanocarriers as Tools in Delivering Active Compounds for Immune System Related Pathologies. *NANOTECH*. 2016;10:128–45. <https://doi.org/10.2174/1872210510999160427113345>
- Serra P, Santamaria P. Nanoparticle-based autoimmune disease therapy. *Clinical Immunology*. 2015;160:3–13. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.02.003>
- Wen MM, El-Salamouni NS, El-Refai WM, Hazzah HA, Ali MM, Tosi G, et al. Nanotechnology-based drug

- delivery systems for Alzheimer's disease management: Technical, industrial, and clinical challenges. *J Control Release*. 2017;245:95–107. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.11.025>
25. Naahidi S, Jafari M, Edalat F, Raymond K, Khademhosseini A, Chen P. Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. *J Control Release*. 2013;166:182–94. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.12.013>
26. Andrieux K, Couvreur P. Polyalkylcyanoacrylate nanoparticles for delivery of drugs across the blood–brain barrier. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 2009;1:463–74. <https://doi.org/10.1002/wnan.5>
27. Annu, Sartaj A, Qamar Z, Md S, Alhakamy NA, Baboota S, et al. An Insight to Brain Targeting Utilizing Polymeric Nanoparticles: Effective Treatment Modalities for Neurological Disorders and Brain Tumor. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:788128. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.788128>
28. Mittal P, Saharan A, Verma R, Altalbawy FMA, Alfaiidi MA, Batiha GE-S, et al. Dendrimers: A New Race of Pharmaceutical Nanocarriers. *BioMed Research International*. 2021;2021:1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/8844030>
29. Chauhan A. Dendrimers for Drug Delivery. *Molecules*. 2018;23:938. <https://doi.org/10.3390/molecules23040938>
30. Pérez-Carrión MD, Posadas I. Dendrimers in Neurodegenerative Diseases. *Processes*. 2023;11:319. <https://doi.org/10.3390/pr11020319>
31. Kaur A, Singh N, Kaur H, Kakoty V, Sharma DS, Khursheed R, et al. Neurodegenerative diseases and brain delivery of the-rapeutics: Bridging the gap using dendrimers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;87:104868. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104868>
32. Sherje AP, Jadhav M, Dravyakar BR, Kadam D. Dendrimers: A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;548:707–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.030>
33. Wang Y, Ying X, Xu H, Yan H, Li X, Tang H. The functional curcumin liposomes induce apoptosis in C6 glioblastoma cells and C6 glioblastoma stem cells in vitro and in animals. <https://doi.org/10.2147/IJN.S124276>
34. Ciani L, Ristori S, Salvati A, Calamai L, Martini G. DOTAP/DOPE and DC-Chol/DOPE lipoplexes for gene delivery: zeta potential measurements and electron spin resonance spectra. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2004;1664:70–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2004.04.003>
35. Barbara R, Belletti D, Pederzoli F, Masoni M, Keller J, Bal-lestazzi A, et al. Novel Curcumin loaded nanoparticles engineered for Blood-Brain Barrier crossing and able to disrupt Abeta aggregates. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;526:413–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.015>
36. Gajbhiye KR, Pawar A, Mahadik KR, Gajbhiye V. PEGylated nanocarriers: A promising tool for targeted delivery to the brain. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;187:110770. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110770>
37. Patel S, Chavhan S, Soni H, Babbar AK, Mathur R, Mishra AK, et al. Brain targeting of risperidone-loaded solid lipid nanoparticles by intranasal route. *Journal of Drug Targeting*. 2011;19:468–74. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2010.523787>
38. Rostami E, Kashanian S, Azandaryani AH, Faramarzi H, Dolatabadi JEN, Omidfar K. Drug targeting using solid lipid nanoparticles. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2014;181:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2014.03.006>
39. Kaur IP, Bhandari R, Bhandari S, Kakkar V. Potential of solid lipid nanoparticles in brain targeting. *J Control Release*. 2008;127:97–109. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.12.018>
40. Duan Y, Dhar A, Patel C, Khimani M, Neogi S, Sharma P, et al. A brief review on solid lipid nanoparticles: part and parcel of contemporary drug delivery systems. *RSC Adv*. 2020;10:26777–91. <https://doi.org/10.1039/D0RA03491F>
41. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. *Res Pharma Sci*. 2018;13:288. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.235156>
42. Gokce EH, Korkmaz E, Dellera E, Sandri G, Bonferoni MC, Ozer O. Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers: evaluation of antioxidant potential for dermal applications. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7:1841–50
43. Hernández-Esquivel R-A, Navarro-Tovar G, Zárate-Hernández E, Aguirre-Bañuelos P. Solid Lipid Nanoparticles (SLN). In: Sharma A, editor. *Nanocomposite Materials for Biomedical and Energy Storage Applications*, Rijeka: IntechOpen; 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.102536>
44. Gugleva V, Andonova V. Recent Progress of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers as Ocular Drug Delivery Platforms. *Pharmaceutics*. 2023;16:474. <https://doi.org/10.3390/ph16030474>
45. Moraes AS, Paula RFO, Pradella F, Santos MPA, Oliveira EC, von Glehn F, et al. The Suppressive Effect of IL -27 on Encephalitogenic Th17 Cells Induced by Multiwalled Carbon Nanotubes Reduces the Severity of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:682–7. <https://doi.org/10.1111/cns.12121>



46. Singh AV, Khare M, Gade WN, Zamboni P. Theranostic Implications of Nanotechnology in Multiple Sclerosis: A Future Perspective. *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/160830>
47. Bolskar R. *Encyclopedia of Nanotechnology*. Amsterdam, The Netherlands: Springer; 2012. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-9780-1>
48. Jain KK. The role of nanobiotechnology in drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2005;10:1435–42. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03573-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03573-7)
49. Bianco A, Kostarelos K, Prato M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2005;9:674–9. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.10.005>
50. Liu K, Zhang J-J, Cheng F-F, Zheng T-T, Wang C, Zhu J-J. Green and facile synthesis of highly biocompatible graphene nanosheets and its application for cellular imaging and drug delivery. *J Mater Chem*. 2011;21:12034. <https://doi.org/10.1039/c1jm10749f>
51. Zheng M, Liu S, Li J, Qu D, Zhao H, Guan X, et al. Integrating Oxaliplatin with Highly Luminescent Carbon Dots: An Unprecedented Theranostic Agent for Personalized Medicine. *Advanced Materials*. 2014;26:3554–60. <https://doi.org/10.1002/adma.201306192>
52. [Mishra A, Kumar R, Mishra J, Dutta K, Ahlawat P, Kumar A, et al. Strategies facilitating the permeation of nanoparticles through blood-brain barrier: An insight towards the development of brain-targeted drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;86:104694. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104694>
53. Fang J, Lai Y, Chiu T, Chen Y, Hu S, Chen S. Magnetic Core-Shell Nanocapsules with Dual-Targeting Capabilities and Co-Delivery of Multiple Drugs to Treat Brain Gliomas. *Adv Healthcare Materials*. 2014;3:1250–60. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300598>
54. Pedram M, Shamloo A, Alasty A, Ghafar-Zadeh E. Toward Epileptic Brain Region Detection Based on Magnetic Nanoparticle Patterning. *Sensors*. 2015;15:24409–27. <https://doi.org/10.3390/s150924409>
55. Roet M, Heschem S-A, Jahanshahi A, Rutten BPF, Anikeeva PO, Temel Y. Progress in neuromodulation of the brain: A role for magnetic nanoparticles? *Progress in Neurobiology*. 2019;177:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.03.002>
56. Yafout M, Ousaid A, Khayati Y, El Otmani IS. Gold nanoparticles as a drug delivery system for standard chemotherapeutics: A new lead for targeted pharmacological cancer treatments. *Scientific African*. 2021;11:e00685. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00685>
57. Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U, et al. Size-Dependent Cytotoxicity of Gold Nanoparticles. *Small*. 2007;3:1941–9. <https://doi.org/10.1002/smll.200700378>
58. Kong F-Y, Zhang J-W, Li R-F, Wang Z-X, Wang W-J, Wang W. Unique Roles of Gold Nanoparticles in Drug Delivery, Targeting and Imaging Applications. *Molecules*. 2017;22:1445. <https://doi.org/10.3390/molecules22091445>
59. Khongkow M, Yata T, Boonrunsiman S, Ruktanonchai UR, Graham D, Namdee K. Surface modification of gold nanoparticles with neuron-targeted exosome for enhanced blood-brain barrier penetration. *Sci Rep*. 2019;9:8278. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44569-6>
60. Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126:1208–15. <https://doi.org/10.1172/JCI81135>
61. Fais S, O'Driscoll L, Borrás FE, Buzas E, Camussi G, Cappello F, et al. Evidence-Based Clinical Use of Nanoscale Extracellular Vesicles in Nanomedicine. *ACS Nano*. 2016;10:3886–99. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b08015>
62. Wiklander OPB, Nordin JZ, O'Loughlin A, Gustafsson Y, Corso G, Mäger I, et al. Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *J of Extracellular Vesicle*. 2015;4:26316. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.26316>
63. Tian T, Zhang H-X, He C-P, Fan S, Zhu Y-L, Qi C, et al. Surface functionalized exosomes as targeted drug delivery vehicles for cerebral ischemia therapy. *Biomaterials*. 2018;150:137–49. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.012>
64. Sidoryk-Węgrzynowicz M, Dąbrowska-Bouta B, Sulkowski G, Strużyńska L. Nanosystems and exosomes as future approaches in treating multiple sclerosis. *Eur J of Neuroscience*. 2021;54:7377–404. <https://doi.org/10.1111/ejn.15478>
65. Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, Saltzman WM. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64:701–5. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.006>
66. Pearson RM, Casey LM, Hughes KR, Wang LZ, North MG, Getts DR, et al. Controlled Delivery of Single or Multiple Antigens in Tolerogenic Nanoparticles Using Peptide-Polymer Bioconjugates. *Molecular Therapy*. 2017;25:1655–64. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.04.015>
67. Cappellano G, Woldetsadik AD, Orilieri E, Shivakumar Y, Rizzi M, Carniato F, et al. Subcutaneous inverse vaccination with PLGA particles loaded with a MOG peptide and IL-10 decreases the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Vaccine*. 2014;32:5681–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.016>
68. Rittchen S, Boyd A, Burns A, Park J, Fahmy TM, Metcalfe S, et al. Myelin repair in vivo is increased by targeting oli-

- godendrocyte precursor cells with nanoparticles encapsulating leukaemia inhibitory factor (LIF). *Biomaterials*. 2015;56:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.03.044>
69. Li PY, Bearoff F, Zhu P, Fan Z, Zhu Y, Fan M, et al. PEGylation enables subcutaneously administered nanoparticles to induce antigen-specific immune tolerance. *J Control Release*. 2021;331:164–75. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.01.013>
70. Pei W, Wan X, Shahzad KA, Zhang L, Song S, Jin X, et al. Direct modulation of myelin-autoreactive CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in EAE mice by a tolerogenic nanoparticle co-carrying myelin peptide-loaded major histocompatibility complexes, CD47 and multiple regulatory molecules. <https://doi.org/10.2147/IJN.S164500>
71. McCarthy DP, Yap JW-T, Harp CT, Song WK, Chen J, Pearson RM, et al. An antigen-encapsulating nanoparticle platform for TH1/17 immune tolerance therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017;13:191–200. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.09.007>
72. Zhao X, Sun L, Wang J, Xu X, Ni S, Liu M, et al. Nose to brain delivery of Astragaloside IV by  $\beta$ -Asarone modified chitosan nanoparticles for multiple sclerosis therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;644:123351. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123351>
73. Hayder M, Varilh M, Turrin C-O, Saoudi A, Caminade A-M, Poupot R, et al. Phosphorus-Based Dendrimer ABP Treats Neuroinflammation by Promoting IL-10-Producing CD4<sup>+</sup> T Cells. *Biomacromolecules*. 2015;16:3425–33. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00643>
74. Wegmann KW, Wagner CR, Whitham RH, Hinrichs DJ. Synthetic Peptide Dendrimers Block the Development and Expression of Experimental Allergic Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2008;181:3301–9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3301>
75. Shimizu K, Agata K, Takasugi S, Goto S, Narita Y, Asai T, et al. New strategy for MS treatment with autoantigen-modified liposomes and their therapeutic effect. *J Control Release*. 2021;335:389–97. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.027>
76. Schmidt J, Metselaar JM, Wauben MHM, Toyka KV, Storm G, Gold R. Drug targeting by long-circulating liposomal glucocorticosteroids increases therapeutic efficacy in a model of multiple sclerosis. *Brain*. 2003;126:1895–904. <https://doi.org/10.1093/brain/awg176>
77. Gaillard PJ, Appeldoorn CCM, Rip J, Dorland R, van der Pol SMA, Kooij G, et al. Enhanced brain delivery of liposomal methylprednisolone improved therapeutic efficacy in a model of neuroinflammation. *J Control Release*. 2012;164:364–9. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.022>
78. Lee D-H, Rötger C, Appeldoorn CCM, Reijkerkerk A, Gladines W, Gaillard PJ, et al. Glutathione PEGylated liposomal methylprednisolone (2B3-201) attenuates CNS inflammation and degeneration in murine myelin oligodendrocyte glycoprotein induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;274:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.06.025>
79. Gandomi N, Varshochian R, Atyabi F, Ghahremani MH, Sharifzadeh M, Amini M, et al. Solid lipid nanoparticles surface modified with anti-Contactin-2 or anti-Neurofascin for brain-targeted delivery of medicines. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2017;22:426–35. <https://doi.org/10.1080/10837450.2016.1226901>
80. Esposito E, Cortesi R, Drechsler M, Fan J, Fu BM, Calderan L, et al. Nanoformulations for dimethyl fumarate: Physicochemical characterization and in vitro / in vivo behavior. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;115:285–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.04.011>
81. Kumar P, Sharma G, Kumar R, Malik R, Singh B, Katare OP, et al. Vitamin-Derived Nanolipoidal Carriers for Brain Delivery of Dimethyl Fumarate: A Novel Approach with Preclinical Evidence. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8:1390–6. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00041>
82. Kumar P, Sharma G, Kumar R, Malik R, Singh B, Katare OP, et al. Stearic acid based, systematically designed oral lipid nanoparticles for enhanced brain delivery of dimethyl fumarate. *Nanomedicine*. 2017;12:2607–21. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0082>
83. Kumar P, Sharma G, Gupta V, Kaur R, Thakur K, Malik R, et al. Oral Delivery of Methylthioadenosine to the Brain Employing Solid Lipid Nanoparticles: Pharmacokinetic, Behavioral, and Histopathological Evidences. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20:74. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1296-0>
84. Kumar P, Sharma G, Kumar R, Malik R, Singh B, Katare OP, et al. Enhanced Brain Delivery of Dimethyl Fumarate Employing Tocopherol-Acetate-Based Nanolipidic Carriers: Evidence from Pharmacokinetic, Biodistribution, and Cellular Uptake Studies. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8:860–5. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00428>
85. Kumar P, Sharma G, Gupta V, Kaur R, Thakur K, Malik R, et al. Preclinical Explorative Assessment of Dimethyl Fumarate-Based Biocompatible Nanolipoidal Carriers for the Management of Multiple Sclerosis. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9:1152–8. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00519>
86. Gadhave DG, Kokare CR. Nanostructured lipid carriers engineered for intranasal delivery of teriflunomide in multiple sclerosis: optimization and in vivo studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2019;45:839–51. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1576724>

87. Chen Y-W, Hwang KC, Yen C-C, Lai Y-L. Fullerene derivatives protect against oxidative stress in RAW 264.7 cells and ischemia-reperfused lungs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287:R21–6. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00310.2003>
88. Basso AS, Frenkel D, Quintana FJ, Costa-Pinto FA, Petrovic-Stojkovic S, Puckett L, et al. Reversal of axonal loss and disability in a mouse model of progressive multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2008;118:1532–43. <https://doi.org/10.1172/JCI33464>.
89. Bonoiu A, Mahajan SD, Ye L, Kumar R, Ding H, Yong K-T, et al. MMP-9 gene silencing by a quantum dot–siRNA nanoplex delivery to maintain the integrity of the blood brain barrier. *Brain Research*. 2009;1282:142–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.047>
90. Hess KL, Oh E, Tostanoski LH, Andorko JI, Susumu K, Deschamps JR, et al. Engineering Immunological Tolerance Using Quantum Dots to Tune the Density of Self-Antigen Display. *Adv Funct Materials*. 2017;27:1700290. <https://doi.org/10.1002/adfm.201700290>
91. Millward JM, Schnorr J, Taupitz M, Wagner S, Wuerfel JT, Infante-Duarte C. Iron Oxide Magnetic Nanoparticles Highlight Early Involvement of the Choroid Plexus in Central Nervous System Inflammation. *ASN Neuro*. 2013;5:AN20120081. <https://doi.org/10.1042/AN20120081>
92. [Siegers GM, Krishnamoorthy S, Gonzalez-Lara LE, McFadden C, Chen Y, Foster PJ. Pre-Labeling of Immune Cells in Normal Bone Marrow and Spleen for Subsequent Cell Tracking by MRI. *Tomography*. 2016;2:26–34. <https://doi.org/10.18383/j.tom.2016.00103>
93. Kirschbaum K, Sonner JK, Zeller MW, Deumelandt K, Bode J, Sharma R, et al. In vivo nanoparticle imaging of innate immune cells can serve as a marker of disease severity in a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:13227–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609397113>
94. Yeste A, Nadeau M, Burns EJ, Weiner HL, Quintana FJ. Nanoparticle-mediated codelivery of myelin antigen and a tolerogenic small molecule suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:11270–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120611109>
95. Aghaie T, Jazayeri MH, Avan A, Anissian A, Salari A. Gold nanoparticles and polyethylene glycol alleviate clinical symptoms and alter cytokine secretion in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *IUBMB Life*. 2019;71:1313–21. <https://doi.org/10.1002/iub.2045>
96. Nosratabadi R, Rastin M, Sankian M, Haghmorad D, Mahmudi M. Hyperforin-loaded gold nanoparticle alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th1 and Th17 cells and upregulating regulatory T cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2016;12:1961–71. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.04.001>
97. Hosseini Shamili F, Alibolandi M, Rafatpanah H, Abnous K, Mahmoudi M, Kalantari M, et al. Immunomodulatory properties of MSC-derived exosomes armed with high affinity aptamer toward myelin as a platform for reducing multiple sclerosis clinical score. *J Control Release*. 2019;299:149–64. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.02.032>
98. Li Z, Liu F, He X, Yang X, Shan F, Feng J. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate inflammation and demyelination of the central nervous system in EAE rats by regulating the polarization of microglia. *International Immunopharmacology*. 2019;67:268–80. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.001>
99. Rajan TS, Giacoppo S, Diomedea F, Ballerini P, Paolantonio M, Marchisio M, et al. The secretome of periodontal ligament stem cells from MS patients protects against EAE. *Sci Rep*. 2016;6:38743. <https://doi.org/10.1038/srep38743>
100. Clark K, Zhang S, Barthe S, Kumar P, Pivetti C, Kreutzberg N, et al. Placental Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Myelin Regeneration in an Animal Model of Multiple Sclerosis. *Cells*. 2019;8:1497. <https://doi.org/10.3390/cells8121497>