

外泌体在感染性疾病中的研究进展

李卓然, 徐佳琪, 张 杰, 李志敏, 邹芳霞*

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2022年2月9日; 录用日期: 2022年3月2日; 发布日期: 2022年3月14日

摘 要

外泌体是由体内多种细胞排出并在体液中循环的纳米级胞外囊泡, 能携带蛋白、脂质和各种RNA分子, 在细胞间信号传递、凝血、炎症和细胞内稳态等多种生物学过程中发挥着重要作用, 从而影响感染性疾病的发生发展。近年来研究表明, 外泌体可能被用作感染性疾病的生物标志物, 具有预防感染的可能性。也有越来越多的研究利用外泌体的载货运输能力来运送抗生素等治疗药物。本文就外泌体与细菌、病毒等感染性疾病发生发展机制的关系以及在感染性疾病诊断和治疗中的价值作一综述。

关键词

外泌体, miRNA, 感染性疾病

Research Advance of Exosome in Infectious Diseases

Zhuoran Li, Jiaqi Xu, Jie Zhang, Zhimin Li, Fangxia Zou*

Clinical Medical College, Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 9th, 2022; accepted: Mar. 2nd, 2022; published: Mar. 14th, 2022

Abstract

Exosomes are nanoscale extracellular vesicles excreted by a variety of cells in the body and circulating in body fluids, which can carry proteins, lipids and various RNA molecules, and play an important role in a variety of biological processes such as intercellular signal transmission, blood coagulation, inflammation and intracellular homeostasis, thus affecting the occurrence and development of infectious diseases. In recent years, studies have shown that exosomes may be used as biomarkers of infectious diseases, with the possibility of preventing infection. There are also

*通讯作者。

more and more studies using the cargo transport capacity of exosomes to transport therapeutic drugs such as antibiotics. This article reviews the relationship between exosome and the mechanism of occurrence and development of infectious diseases such as bacteria and viruses, as well as its value in the diagnosis and treatment of infectious diseases.

Keywords

Exosome, miRNA, Infectious Diseases

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

外泌体是一种在核内体成熟过程中产生的纳米级胞外囊泡,大小约为 30~150 nm,由多种细胞排出并在血液、尿液、精液等多种体液中循环[1]。外泌体能介导细胞间的信号交流,可以通过与靶细胞的融合来调节外泌体蛋白或 RNA 向靶细胞的非选择性转移。这些囊泡除了携带蛋白、脂质和功能 RNA 分子外,还发现有其他非编码 RNA (miRNAs 和 lncRNAs) [2]。证据表明,外泌体转移的 miRNAs 具有生物学活性,在进入靶细胞后调节靶细胞中的 mRNA 水平[3]。从供体细胞分泌到细胞外环境的外泌体 miRNAs 可以调节基因表达和细胞功能,在炎症和免疫反应等过程中发挥关键作用[4]。最近对外泌体的研究显示,外泌体在细胞间信号传递、凝血、炎症和细胞内稳态等多种生物学过程中发挥着重要作用,从而影响各种疾病的生理和病理条件,包括癌症和神经退行性疾病、感染性疾病和自身免疫性疾病等[5]。此外,外泌体的载货能力也被用来运送治疗药物。越来越多的研究表明,外泌体可能被用作感染性疾病的生物标志物,具有预防感染的可能性。本文就外泌体的相关机制及其与感染性疾病的关系作一综述,探究疾病的发病机制并为疾病的治疗提供思路。

2. 外泌体与细菌感染

外泌体在细菌感染中的作用包括激活免疫反应以防止感染、保护宿主或协助传播感染。在预防感染方面,在外泌体中发现的脂质、蛋白质和碳水化合物可以通过将微生物抗原插入宿主免疫系统来保护其免受后续感染。在帮助病原体传播方面,外泌体中发现的脂质、蛋白质和碳水化合物可以通过激活促进细菌感染的基因转录来传播感染。同时,细菌外泌体能够转移毒力因子引起细胞毒性、协助细菌入侵并调节宿主免疫反应。在包括分枝杆菌、肺炎克雷伯氏菌和新生隐球菌在内的几种细菌感染的外泌体中已经显示出促炎反应,这些外泌体也被证明能激活抗原特异性 T 细胞反应[6]。以前在胃肠道模型中的研究已经证明,TLR4 激活可以上调上皮细胞的组成性外泌体分泌。这些外泌体能够将 AMP 直接运送到入侵病原体的表面,导致病原体活性和感染剂量依赖性降低[7]。

不可分型流感嗜血杆菌(NTHi)是最常见的急性中耳炎病原体之一。有研究用 NTHi 裂解液刺激人中耳上皮细胞(HMEEC),在细胞培养中进行氨基酸条件定量稳定同位素标记。质谱分析在样本中鉴定出与外泌体中的 microRNA (miRNA)包装有关的 hnRNP A2B1 和 hnRNP Q,同时表明 NTHi 裂解液促进中耳上皮 miRNA laden 外泌体的体外释放[8]。研究表明,LPS 通过 TLR4 和核因子- κ B 激酶激活抑制剂诱导鼻黏膜来源的外泌体分泌增加,并使外泌体诱导型一氧化氮合酶的表达和功能增加,为外泌体介导的人类上气道天然免疫监视和防御机制提供了证据。这些发现对降低气道先天免疫力、气道治疗药物的使用和

宿主微生物群调节有一定的意义[9]。尿路感染主要由革兰氏阴性菌、大肠杆菌(*E. coli*)引起,通过检测宿主细胞释放的尿液外泌体可以监测宿主与细菌的相互作用。研究发现,尿路感染患者尿液外泌体经抗菌药物治疗后胞内信号分子 Akt 显著降低,外泌体标志物 CD9 有下降趋势[10]。这些结果提示尿液外泌体中 Akt 和 CD9 可作为尿路感染的诊断标记物。

外泌体为抗生素细胞内给药提供了一种有效、经济、安全的选择。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是医院和社区感染的主要原因。利用携带利奈唑胺的外泌体研制一种纳米胶囊以克服病原菌在细胞内的感染,发现利奈唑胺外泌体制剂在体内外抗细胞内 MRSA 感染比游离利奈唑胺更有效[11]。结核分枝杆菌和人类免疫缺陷病毒-1 (HIV-1)之间的协同作用干扰了治疗,并促进了这两种病原体的发病。从机制上讲,结核分枝杆菌特异的外泌体重新调整线粒体和非线粒体的耗氧率(OCR),并调节介导氧化应激反应、炎症和 HIV-1 反式激活的宿主基因的表达。蛋白质组学分析显示,几种宿主因子(如 HIF-1、Galectins 和 Hsp90)可以促进结核分枝杆菌特异性外泌体中 HIV-1 的重新激活[12]。这将为结核病合并感染设计有效的治疗策略提供方向。幽门螺杆菌感染可增加胃上皮细胞 miR-25 的表达,并与外周血中外泌体传递的 miR-25 水平升高有关[13]。另外,用 CagA⁺幽门螺杆菌培养的人胃上皮细胞的外泌体或来自幽门螺杆菌感染的患者血清外泌体能显著降低内皮细胞功能,减少其迁移、管形成和体外增殖[14]。将外泌体应用于根除幽门螺杆菌的实践中,通过直接和有针对性的抗生素输送来治疗幽门螺杆菌感染也是未来的研究方向[15]。

3. 外泌体与病毒感染

病毒感染中外泌体的形成和作用机制研究仍是目前研究热点。病毒感染刺激宿主细胞分泌作为病原体相关分子模式的外泌体,携带炎症介质,并引起炎症。研究表明,外泌体是病毒感染发病机制中的重要组成部分。病毒能够利用细胞的外泌体并模仿细胞内蛋白的运输,从病毒感染的细胞中释放的外泌体包含各种病毒和宿主细胞因子,能够改变宿主细胞受体的反应性。外泌体也允许宿主通过激活抗病毒机制以及在相邻细胞之间运输抗病毒因子来产生对病原体的有效免疫[16]。

3.1. 外泌体与 HIV

HIV 和其他逆转录病毒利用细胞进行囊泡运输、组装和释放,以实现病毒传播和致病。HIV 感染能诱导单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞释放外泌体。感染 HIV 的细胞分泌的外泌体能够运输病毒和宿主成分,这些成分可以促进病毒通过体液传播[17]。大多数关于 HIV 感染中外泌体的研究集中在有害作用上,包括促炎症或促凋亡作用。然而,外泌体也可以发挥有益的作用。例如,外泌体可以通过在细胞间传递先天抗病毒因子和抑制病毒复制的细胞因子(如 I 型干扰素)来促进抗病毒活性[18];同时外泌体也可在氧化应激期间发挥保护作用,在抗逆转录病毒治疗的 HIV 患者中的外泌体携带有与免疫激活和氧化应激相关的蛋白,对骨髓细胞具有免疫调节作用[19]。

外泌体来源的 miRNAs 是一种很有前途的生物标志物,可用于 HIV-1 感染的慢性淋巴细胞白血病(CHL)的早期检测。研究发现,血浆外泌体衍生的 miR-20a 和 miR-21 在 CHL 诊断前一年与对照组相比上调,且 miR-21 与 miR-20a 和 HIV 相关淋巴瘤的一个生物标志物 sCD27 直接相关[20]。在 T 细胞凋亡增多时,细胞外泌体的释放增加,外泌体携带的 miRNAs 能够识别特定的 mRNA 并抑制其转化为蛋白质。这些分子可能促进造血干细胞和调节免疫系统和炎症过程并影响一些免疫调节过程。HIV 可以干扰外泌体途径,增强或抑制外泌体的释放或修改外泌体携带的物质。研究表明,在 HIV-1 感染的患者中,外泌体来源的 miR-21 与 CD4⁺ T 细胞下降独立相关,表明外泌体来源的 miR-21 可能作为一种有价值的可溶性生物标志物,来预测 HIV-1 患者的 CD4⁺ T 细胞数下降[21]。

3.2. 外泌体与肝炎病毒

甲型肝炎病毒(HAV)是一种引起人类急性肝炎的无包膜正义 RNA 病毒。据研究,磷脂酰丝氨酸受体 HAVCR1 和胆固醇转运体 NPC1 通过网状蛋白介导的内吞作用参与了甲型肝炎病毒(HAV)感染细胞后外泌体的物质转运[22]。

乙型肝炎病毒(HBV)可引起从急性肝炎到晚期肝病、重型肝炎、肝硬化和肝细胞癌等多种疾病。HBV X 蛋白(HBx)在病毒复制和 HCC 发展中起着关键作用。证据表明,细胞过氧化氢清除剂 Prdx1 作为一种 HBx 结合蛋白通过与 HBV RNA 相互作用促进 HBV RNA 降解,外泌体成分 5 (Exosc5)与 Prdx1 共免疫沉淀发挥调节 HBV RNA 稳定性中的作用[23]。另有研究证实骨化病相关跨膜蛋白 1 (Ostm1)对 HBV 复制有抑制作用。Ostm1 结合并招募 RNA 外泌体复合物促进 HBV RNA 的降解, RNA 外泌体组分 3 (Exos3)的敲除介导了 Ostm1 对 HBV 复制的抑制[24]。

丙型肝炎病毒(HCV)基因组是单链正义 RNA。虽然 HCV 主要通过成熟的感染性病毒颗粒传播,但也有研究表明, HCV 感染的细胞可以分泌携带 RNA 的外泌体,这种 RNA 以不依赖于受体的方式感染细胞;如果 HCV RNA 复制速率和细胞内 HCV RNA 含量在感染后随时间增加,这可能会增加外泌体中 HCV RNA 的分泌,从而逃避宿主对病毒包膜蛋白(如 E2)的抗体反应,获得感染幼稚细胞的能力并传播感染[25]。

3.3. 外泌体与呼吸道病毒

呼吸道合胞病毒(RSV)是儿童下呼吸道感染的最重要原因。研究呼吸道合胞病毒感染的肺癌 A549 细胞释放的外泌体发现, RNA 深度测序表明 RSV 外泌体含有信使和核糖体 RNA 片段以及小的非编码 RNA。从呼吸道合胞病毒(RSV)感染细胞中分离出的外泌体能够通过诱导人单核细胞和气管上皮细胞释放细胞因子和趋化因子来激活先天免疫反应[26]。这些数据表明,外泌体可能在疾病的发病或保护中发挥重要作用,因此评估它们在 RSV 感染中的作用可能会为靶向识别和寻找新疗法开辟途径。

研究 SARS-CoV-2 蛋白相互作用组分析揭示了与 Rab 蛋白的相互作用,而 Rab 蛋白参与了外泌体的生物发生。SARS-CoV-2 感染能够广泛激活或者抑制细胞中蛋白激酶,因此来自病毒感染细胞的外泌体也可能携带能够激活炎症反应并导致远处器官组织损伤的蛋白质[27]。因此外泌体有可能成为新冠治疗中的治疗靶点。研究表明,外泌体参与间充质基质细胞(MSCs)和恢复期血浆治疗 COVID-19 的过程,体内给药的 MSC 释放的外泌体是其发挥作用的原因,且在临床上更简单方便[28],同时在恢复期血浆疗法中,来源于活化的免疫调节细胞的数万亿外泌体起着转移 miRNA 的作用,也影响恢复期血浆受体对病毒的反应[29]。

宿主 microRNAs 可以在宿主与病毒的相互作用中发挥重要作用,一些小 RNA 能够促进甲型流感病毒(IAV)的复制。研究发现,感染流感病毒导致细胞凋亡后生成的 has-miR-1975 被运送到外泌体并被邻近细胞吞噬。当病毒入侵这些受体细胞时, has-miR-1975 与其他抗病毒蛋白或核苷酸一起诱导干扰素的产生,从而抑制流感病毒的复制[30]。

4. 外泌体与其它感染性疾病

利什曼原虫亚属和万年虫亚属的利什曼原虫被证实能够释放外泌体并介导寄生虫-巨噬细胞相互作用和疾病发生发展,同时利什曼原虫幼虫产生的外泌体能够调节细胞的趋化行为和细胞因子的产生,因此表明可能在疾病的发生中起作用,被认为是预防和疫苗治疗的候选者[31]。细胞肌蛋白(PrPC)在大脑中调节细胞粘附和信号转导,向其感染性亚型转化会导致神经退化导致克雅氏病等疾病的发生。PrPC 通过外泌体经历快速的质膜转换和胞外释放。研究发现 PrPC 在运输囊泡与 Muskeln 蛋白,动力蛋白以及

KIF5C 结合, 协调 PrPC 的双向转运, 并促进溶酶体的降解, 而不是外泌体 PrPC 的释放。同时 Muskelin 基因敲除会导致 PrPC 在神经元表面和外泌体上积聚[32]。这提出了神经元细胞内溶酶体靶向和外泌体转运之间的一种新的联系。

5. 结语

外泌体由体内多种细胞排出并在体液中循环, 能携带蛋白、脂质和各种 RNA 分子, 在细胞间信号传递、凝血、炎症和细胞内稳态等多种生物学过程中发挥着重要作用, 从而影响感染性疾病的发生发展。外泌体与感染性疾病的关系主要包括两个方面, 一是其携带的生物信息分子可以作为诊断标志物, 二是外泌体为细胞内给药提供了一种有效、经济、安全的选择。综上所述, 外泌体能够为感染性疾病的诊断、治疗及预防提供新思路, 为医师及患者提供更多选择。

参考文献

- [1] Wang, L., Liu, T., Liang, P., *et al.* (2020) Characterization of Exosome-Like Vesicles Derived from *Taenia pisiformis* Cysticercus and Their Immunoregulatory Role on Macrophages. *Parasites & Vectors*, **13**, 318. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04186-z>
- [2] Zhao, Y., Fu, Y., Zou, M., *et al.* (2020) Analysis of Deep Sequencing Exosome-microRNA Expression Profile Derived from CP-II Reveals Potential Role of gga-miRNA-451 in Inflammation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 6178-6190. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15244>
- [3] Rashed, M., Bayraktar, E., Helal, G., *et al.* (2017) Exosomes: From Garbage Bins to Promising Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 538. <https://doi.org/10.3390/ijms18030538>
- [4] Liu, Z., Gan, L., Zhang, T., *et al.* (2018) Melatonin Alleviates Adipose Inflammation through Elevating α -Ketoglutarate and Diverting Adipose-Derived Exosomes to Macrophages in Mice. *Journal of Pineal Research*, **64**, e12455. <https://doi.org/10.1111/jpi.12455>
- [5] Boriachek, K., Islam, M., Möller, A., *et al.* (2018) Biological Functions and Current Advances in Isolation and Detection Strategies for Exosome Nanovesicles. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, **14**, 1-21. <https://doi.org/10.1002/smll.201702153>
- [6] Jones, L., Bell, C., Bibb, K., *et al.* (2018) Pathogens and Their Effect on Exosome Biogenesis and Composition. *Bio-medicines*, **6**, 79. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030079>
- [7] Hu, G., Gong, A., Roth, A., *et al.* (2013) Release of Luminal Exosomes Contributes to TLR4-Mediated Epithelial Antimicrobial Defense. *PLoS Pathogens*, **9**, e1003261. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003261>
- [8] Val, S., Krueger, A., Poley, M., *et al.* (2018) Nontypeable Haemophilus Influenzae Lysates Increase Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein Secretion and Exosome Release in Human Middle-Ear Epithelial Cells. *FASEB Journal*, **32**, 1855-1867. <https://doi.org/10.1096/fj.201700248RR>
- [9] Nocera, A., Mueller, S., Stephan, J., *et al.* (2019) Exosome Swarms Eliminate Airway Pathogens and Provide Passive Epithelial Immunoprotection through Nitric Oxide. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 1525-1535.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.046>
- [10] Mizutani, K., Kawakami, K., Horie, K., *et al.* (2019) Urinary Exosome as a Potential Biomarker for Urinary Tract Infection. *Cellular Microbiology*, **21**, e13020. <https://doi.org/10.1111/cmi.13020>
- [11] Yang, X., Shi, G., Guo, J., *et al.* (2018) *Staphylococcus aureus* Exosome-Encapsulated Antibiotic against Intracellular Infections of Methicillin-Resistant. *International Journal of Nanomedicine*, **13**, 8095-8104. <https://doi.org/10.2147/IJN.S179380>
- [12] Tyagi, P., Pal, V., Agrawal, R., *et al.* (2020) *Mycobacterium tuberculosis* Reactivates HIV-1 via Exosome-Mediated Resetting of Cellular Redox Potential and Bioenergetics. *mBio*, **11**, e03293-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03293-19>
- [13] Li, N., Liu, S., Dong, K., *et al.* (2019) *H. pylori* Exosome-Transmitted miR-25 Induced by Promotes Vascular Endothelial Cell Injury by Targeting KLF2. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article No. 366. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00366>
- [14] Xia, X., Zhang, L., Chi, J., *et al.* (2020) *Helicobacter pylori* Infection Impairs Endothelial Function through an Exosome-Mediated Mechanism. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014120. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014120>
- [15] Khoei, S., Sadeghi, H. and Saidijam, M. (2020) *Helicobacter pylori*: The Use of Exosome Carrier to Augmentation of

- Infection Treatment. *Stem Cell Investigation*, **7**, 23. <https://doi.org/10.21037/sci-2020-028>
- [16] Crenshaw, B., Gu, L., Sims, B., *et al.* (2018) Exosome Biogenesis and Biological Function in Response to Viral Infections. *The Open Virology Journal*, **12**, 134-148. <https://doi.org/10.2174/1874357901812010134>
- [17] Teow, S., Nordin, A., Ali, S., *et al.* (2016) Exosomes in Human Immunodeficiency Virus Type I Pathogenesis: Threat or Opportunity? *Advances in Virology*, **2016**, Article ID: 9852494. <https://doi.org/10.1155/2016/9852494>
- [18] Li, J., Liu, K., Liu, Y., *et al.* (2013) Exosomes Mediate the Cell-to-Cell Transmission of IFN- α -Induced Antiviral Activity. *Nature Immunology*, **14**, 793-803. <https://doi.org/10.1038/ni.2647>
- [19] Chettimada, S., Lorenz, D., Misra, V., *et al.* (2018) Exosome Markers Associated with Immune Activation and Oxidative Stress in HIV Patients on Antiretroviral Therapy. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 7227. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25515-4>
- [20] Hernández-Walias, F., Vázquez, E., Pacheco, Y., *et al.* (2020) Risk, Diagnostic and Predictor Factors for Classical Hodgkin Lymphoma in HIV-1-Infected Individuals: Role of Plasma Exosome-Derived miR-20a and miR-21. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 760. <https://doi.org/10.3390/jcm9030760>
- [21] Ruiz-de-León, M., Jiménez-Sousa, M., Moreno, S., *et al.* (2019) Lower Expression of Plasma-Derived Exosome miR-21 Levels in HIV-1 Elite Controllers with Decreasing CD4 T Cell Count. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **52**, 667-671. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.07.007>
- [22] Costafreda, M., Abbasi, A., Lu, H., *et al.* (2020) Exosome Mimicry by a HAVCR1-NPC1 Pathway of Endosomal Fusion Mediates Hepatitis A Virus Infection. *Nature Microbiology*, **5**, 1096-1106. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0740-y>
- [23] Deng, L., Gan, X., Ito, M., *et al.* (2019) Peroxiredoxin 1, a Novel HBx-Interacting Protein, Interacts with Exosome Component 5 and Negatively Regulates Hepatitis B Virus (HBV) Propagation through Degradation of HBV RNA. *Journal of Virology*, **93**, e02203-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.02203-18>
- [24] Ma, C., Xu, W., Yang, Q., *et al.* (2020) Osteopetrosis-Associated Transmembrane Protein 1 Recruits RNA Exosome to Restrict Hepatitis B Virus Replication. *Journal of Virology*, **94**, e01800-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01800-19>
- [25] Zitzmann, C., Kaderali, L. and Perelson, A. (2020) Mathematical Modeling of Hepatitis C RNA Replication, Exosome Secretion and Virus Release. *PLoS Computational Biology*, **16**, e1008421. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008421>
- [26] Chahar, H., Corsello, T., Kudlicki, A., *et al.* (2018) Respiratory Syncytial Virus Infection Changes Cargo Composition of Exosome Released from Airway Epithelial Cells. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 387. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18672-5>
- [27] Patil, M., Singh, S., Henderson, J., *et al.* (2020) Mechanisms of COVID-19-Induced Cardiovascular Disease: Is Sepsis or Exosome the Missing Link? *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 3366-3382. <https://doi.org/10.1002/jcp.30109>
- [28] Gupta, A., Kashte, S., Gupta, M., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem Cells and Exosome Therapy for COVID-19: Current Status and Future Perspective. *Human Cell*, **33**, 907-918. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00407-w>
- [29] Askenase, P. (2020) COVID-19 Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (MSC) and Convalescent Plasma Must Consider Exosome Involvement: Do the Exosomes in Convalescent Plasma Antagonize the Weak Immune Antibodies? *Journal of Extracellular Vesicles*, **10**, e12004. <https://doi.org/10.1002/jev2.12004>
- [30] Liu, Y., Tseng, C., Chen, Y., *et al.* (2019) Exosome-Delivered and Y RNA-Derived Small RNA Suppresses Influenza Virus Replication. *Journal of Biomedical Science*, **26**, 58. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0553-6>
- [31] Castelli, G., Bruno, F., Saieva, L., *et al.* (2019) Exosome Secretion by *Leishmania infantum* Modulate the Chemotactic Behavior and Cytokinic Expression Creating an Environment Permissive for Early Infection. *Experimental Parasitology*, **198**, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.01.014>
- [32] Heisler, F., Pechmann, Y., Wieser, I., *et al.* (2018) Muskeln Coordinates PrP Lysosome versus Exosome Targeting and Impacts Prion Disease Progression. *Neuron*, **99**, 1155-1169.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.010>