

外泌体在眼科应用的研究进展

王丽娜, 孙丰源

引用: 王丽娜, 孙丰源. 外泌体在眼科应用的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(4): 596-600.

基金项目: 成都市卫生健康委员会医学科研基金项目 (No. 2022415); 爱尔眼科医院集团科研基金项目 (No. AC2207D01, AM2207D01)

作者单位: (610047) 中国四川省成都市, 爱尔眼科四川眼科医院
作者简介: 王丽娜, 博士, 副主任医师, 科主任, 研究方向: 眼眶病、眼整形。

通讯作者: 孙丰源, 主任医师, 院长, 研究方向: 眼眶病、眼整形。
eyesunfy@126.com

收稿日期: 2023-08-22 修回日期: 2024-02-27

摘要

外泌体普遍存在于血、尿液、唾液、腹水、羊水等体液中, 参与细胞间交流、信号转导、遗传物质运输、维持内环境稳态和免疫调节, 具有广泛而重要的生物学功能。外泌体将蛋白质、脂质和核酸运输到靶细胞, 促进细胞间的通讯。随着研究的深入, 发现它们在生理和病理过程中发挥着重要作用, 是诊断和治疗疾病的重要生物标志物, 在许多疾病如癌症、心血管疾病、脑部疾病的免疫调节、炎症反应、新生血管生成方面发挥重要作用。越来越多的研究表明, 外泌体也在眼科疾病的发生与发展中扮演了重要角色。在这篇综述中, 我们讨论了外泌体的研究历史和生物学功能, 在眼科疾病(包括角膜疾病、青光眼、眼外伤、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎和眼内肿瘤)中的发病机制和应用前景。

关键词: 外泌体; 生物学功能; 眼科疾病; 诊断; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.19

Advances in the study of exosomes in ophthalmic applications

Wang Lina, Sun Fengyuan

Foundation items: Medical Research Fund of Chengdu Municipal Health Commission (No. 2022415); Scientific Research Fund of Aier Eye Hospital Group (No. AC2207D01, AM2207D01)
Sichuan Eye Hospital, Aier Eye Hospital, Chengdu 610047, Sichuan Province, China

Correspondence to: Sun Fengyuan. Sichuan Eye Hospital, Aier Eye Hospital, Chengdu 610047, Sichuan Province, China. eyesunfy@126.com

Received: 2023-08-22 Accepted: 2024-02-27

Abstract

Exosomes are commonly found in blood, urine, saliva, ascites, amniotic fluid and other body fluids, and are

involved in intercellular communication, signal transduction, transport of genetic material, maintenance of internal environmental homeostasis and immune regulation, with a wide range of important biological functions. Exosomes transport proteins, lipids, and nucleic acids to target cells and facilitate intercellular communication. As research continues, they have been found to play important roles in physiological and pathological processes, and are important biomarkers for the diagnosis and treatment of diseases. It plays an important role in immunomodulation, inflammatory response, and angiogenesis in many diseases such as cancer, cardiovascular diseases, and brain diseases. More researches suggest that exosomes also play an important role in the development and progression of ophthalmic diseases. In this review, the research history and biological functions of exosomes, as well as their pathogenesis and prospects for the application in ophthalmic diseases, including corneal diseases, glaucoma, ocular trauma, age-related macular degeneration, uveitis and intraocular tumors, were discussed

KEYWORDS: exosomes; biological functions; ophthalmic diseases; diagnosis; treatment

Citation: Wang LN, Sun FY. Advances in the study of exosomes in ophthalmic applications. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(4): 596-600.

0 引言

1967年, Wolf^[1]在血浆中发现了细胞外囊泡, 当时认为这是血小板废物。1984年, Johnstone等^[2]在培养的绵羊红细胞上清液中发现了外泌体, 认为它们是转铁蛋白受体的排泄通道。自此, 外泌体的概念被首次正式提出。1996年, Raposo等^[3]发现外泌体可以改变细胞外微环境, 提供抗原, 刺激T细胞增殖, 诱导免疫应答, 影响健康, 因此被认为是免疫疫苗。2007年, Valadi等^[4]首次证实外泌体中 mRNA 和 miRNA 具有生物活性。外泌体由不同的细胞产生和释放, 在各种生物学过程中发挥作用, 如免疫调节、凝血、细胞增殖、分化和迁移以及信息传递。2013年, 诺贝尔生理学或医学奖授予 J. E. Rothman, R. W. Schekman 和 T. C. Sudhof, 以奖励这三位科学家阐明了细胞囊泡运输和传输的分子机制。2015年, Huan等^[5]发现, 急性骨髓性白血病的外泌体抑制白血病骨髓微环境中的造血干细胞, 从而引发了对外泌体在干细胞和癌细胞功能的广泛研究。眼睛是一个独特的视觉感觉器官, 有一个透明的屈光系统, 其中充满了眼内液体, 包括房水和玻璃体液。除了支撑眼球壁, 它们还为眼组织提供营养。许多疾病可以改变房水和玻璃体的含量。近年来, 越来越多的

研究表明,外泌体也在眼科疾病的发生与发展中扮演了重要角色,具有重要意义和潜在的临床应用价值。现就外泌体的基本生物学概况和在眼科的相关研究进行综述。

1 外泌体的生物学特征

外泌体的生物学特性起源于细胞膜的内陷,形成细胞内囊泡;被内吞作用包裹形成早期的内吞体,并选择性地吸收细胞质中的蛋白质,脂质和 RNA 最终形成晚期的内吞体——多泡体 (multivesicular body, MVB)。一些微生物可被溶酶体吞噬和降解,而其他的则与细胞膜融合并释放到细胞外液中。这些囊泡具有不同的类型,根据其直径分类:外泌体 (30–150 nm),凋亡小体 (800–5 000 nm) 和微泡 (100–1 000 nm)。外泌体是微米级的双层磷脂膜囊泡,其形状 (杯状或扁球形),大小均匀,存在于体液中。外泌体是从多种细胞释放出来的,如上皮细胞、内皮细胞、神经元、树突状细胞、肥大细胞、淋巴细胞和血小板。此外,还可以从细胞培养基中提取外泌体。外泌体与其他类型的囊泡本质上是不同的,因为它们的组成更加复杂,而且来自不同细胞的外泌体内容物也不同。外泌体三个主要内容物是蛋白质、脂质和核酸^[6]。外泌体将这些内容物运输到靶细胞,促进细胞间的通讯。在外泌体中发现的蛋白质包括非特异性和特异性蛋白质,大部分为非特异性蛋白质,这些非特异性蛋白质参与外泌体的形成,决定其结构,并维持基本的细胞功能。外泌体还富含多种脂质,包括胆固醇、鞘磷脂、磷酸甘油酸、神经酰胺和饱和脂肪酸。饱和磷脂的内禀刚性在维持外泌体的形态和稳定性方面起着重要作用。此外,在外泌体中存在各种 mRNA, miRNA, lncRNA, 环状 RNA 和其他非编码 RNA (ncRNA)^[7]。外泌体作为有效的载体,将 RNA 转运到靶细胞,调节蛋白质合成和细胞功能。

2 外泌体在眼科疾病的应用机制

2.1 眼表 Hu 等^[8]使用同位素标记,结合液相色谱串联质谱法,分析患者的翼状胬肉组织和结膜成纤维细胞。共鉴定出 433 种蛋白,其中外泌体蛋白 135 种,提示外泌体蛋白在翼状胬肉的发病机制中起重要作用。角膜缘干细胞缺损是多种角膜病变的病理特征。传统的治疗方法包括角膜缘干细胞 (limbal stem cell, LSC) 移植、口腔黏膜上皮移植和多能干细胞移植。然而,除了在治疗过程中获得捐赠来源的困难之外,还存在许多技术和伦理方面的限制。细胞微环境包括旁分泌因子,直接影响 LSC 的存活和再生。因此,评估外泌体在角膜再生中的作用,利用外泌体转运一些特殊的蛋白质将有助于 LSC 缺损的治疗。Han 等^[9]证实了人和小鼠角膜上皮细胞中存在外泌体,发现小鼠角膜上皮细胞分泌的外泌体与基质细胞融合并诱导成纤维细胞转化。角膜上皮的外泌体参与角膜修复和新生血管生成。因此,外泌体可用于治疗角膜疾病。基质金属蛋白酶 14 (MMP14) 促进新生血管生成。角膜成纤维细胞分泌含有活化的 MMP14 的外泌体。这些外泌体被血管内皮细胞吸收, MMP14 通过外泌体从角膜成纤维细胞转运到血管内皮细胞,角膜新生血管的治疗提供了一个新的靶点。Jangamreddy 等^[10]发现一种肽类似物作为胶原蛋白的替代物通过刺激生长的角膜上皮细胞分泌细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 以产生基质成分来促进角膜组织的再生。此外,发现来自正常人角膜缘角化细胞的外泌体可能通过激活 Akt 信号传导而大大增强原代角膜缘上皮细胞的增殖和伤口愈合速率^[11]。最近的一项研究表

明,人类角膜间充质干细胞外泌体 (mesenchymal stem cell exosomes, MSCExos) 能够加速角膜上皮的伤口愈合^[12]。现有的结果表明,外泌体是重要的再生生物介质^[13],为角膜损伤和移植排斥反应提供新的治疗策略。人角膜上皮细胞 (human corneal epithelial cells, HCECs)、体外巨噬细胞和体内角膜上皮均成功地摄取了染色的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 的外泌体。人类间充质干细胞外泌体表达 CD9, CD63 和 CD81 并加速角膜上皮伤口愈合^[14]。在角膜损伤的情况下,许多内源性间充质干细胞在血液中被动员起来,并通过快速促进再生和组织修复在受损角膜中发挥特定作用。MSC 衍生的外泌体在大鼠角膜移植排斥反应模型通过抑制 Th1 信号通路,有效延长移植植物存活时间^[15]。此外,由于外泌体的稳定性、低免疫原性和毒性,长半衰期,能通过血脑屏障等优点,可在干眼的治疗中发挥重要作用。

2.2 青光眼 外泌体在房水 (aqueous humor, AH) 发病机制中的作用。外泌体携带 miR-486-5p, miR-204 和 miR-184, 并且这些 miRNA 参与 AH 流动^[16]。肌球蛋白 (Myocilin) 是一种分泌蛋白,突变时会提高眼压。大约 3%–4% 的原发性开角型青光眼病例与肌球蛋白有关^[17]。Myocilin 参与细胞外转运的机制尚不清楚。Lerner 等^[18]在原发性开角型青光眼患者的小梁网 (trabecular meshwork, TM) 组织中发现了 483 个差异表达基因。在 483 个基因中,发现了 36 个外泌体成分基因,提示外泌体转运异常可能与原发性开角型青光眼的发病有关。非色素性睫状上皮 (non-pigmented ciliary epithelium, nPCE) 衍生的外泌体也通过调节 TM 细胞中的经典 Wnt 信号传导途径参与眼压的调节。此外, Wnt 信号转导的负调节因子,如 miR-29b 在 nPCE 外泌体中含量丰富^[19]。来自未成熟小胶质细胞的外泌体促进促炎细胞因子的合成,提高吞噬效率,并在眼内压增加时产生活性氧以改变视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的数量^[20]。非 TM 细胞被认为可以通过外泌体间接调节眼压。因此,眼压可以通过调节青光眼患者的 TM 和非 TM 来源的外泌体来控制。RGCs 及其轴突的缺失导致了青光眼所致的失明。MSC 分泌外泌体有助于将 miRNA 递送到附近的细胞,随后提高 RGCs 的存活率和轴突的再生,并部分阻止 RGCs 轴突的丧失和 RGCs 功能障碍^[21]。基质干细胞衍生的外泌体能显著提高视网膜缺血小鼠的功能恢复,减少神经炎症和细胞凋亡。由于它们的纳米尺寸,外泌体可以迅速到达 RGCs,为它们提供神经营养蛋白^[22]。此外,来自脐带间充质干细胞的外泌体也刺激视网膜神经节细胞存活和胶质细胞活化,或可用于异型治疗^[23]。与其他给药途径相比,外泌体疗法具有高效、稳定、持久的特点, MSC 分泌的外泌体可能成为青光眼的无细胞治疗途径之一。

2.3 年龄相关性黄斑变性 早期年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 的发病机制与脂质和蛋白质在视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层下的积聚有关,导致 Bruch 膜增厚和不连续的 RPE 沉积物 (drusen) 的形成。据报道, RPE 细胞中膜补体调节剂的减少导致 ARMD 中 RPE 的损伤,并且其水平的降低可以通过其释放的凋亡颗粒和外泌体来解释^[24]。来自 RPE 细胞的外泌体受到视网膜中侵入的白细胞的攻击,这可能导致外泌体膜的不稳定,细胞内蛋白质的释放,促成了 drusen 的形成^[25]。这意味着 RPE 细胞衍生的外

泌体部分负责补体驱动的 ARMD 先天性免疫反应。Kang 等^[26]从 ARMD 患者房水中分离出外泌体,提取其蛋白质,用定量蛋白质组学方法鉴定,并与对照组进行比较。发现 6 种蛋白,包括主动平滑肌蛋白、肌球蛋白-9、热休克蛋白 70、组织蛋白酶 D、细胞角蛋白 8 和细胞角蛋白 14。可以作为 ARMD 的诊断生物标志物和治疗靶点。去水晶蛋白 D 可以帮助抵抗视网膜色素上皮氧化应激和 ARMD。Kannan 等^[27]证实,这种晶体蛋白可以通过外泌体转运到邻近的 RPE 和感光细胞,起到保护作用。He 等^[28]发现,在氧化应激诱导后,更多的外泌体从 RPE 中释放出来。当提取外泌体蛋白质时,它们表现出血管内皮生长因子受体的高表达。此外,当分离的外泌体与内皮细胞共培养时,它们显著增强了内皮细胞的血管化能力。ARMD 的病理过程一度被认为是纯粹的退行性疾病,逐渐认识到,外泌体的免疫调节参与了视网膜炎症和纤维化的病理过程。Knickelbein 等^[29]发现源自炎症因子刺激的 RPE 的外泌体可以杀死单核细胞,介导局部免疫应答。外泌体可以将抗炎药物转运到小胶质细胞,抑制神经炎症反应,并在感光细胞中发挥神经保护作用。外泌体在缺血性视网膜病变的发病机制中也起到保护作用。Moisseiev 等^[30]将间充质干细胞衍生的外泌体注射到氧化应激诱导的小鼠的玻璃体腔中,发现新血管生成面积显著减少,表明外泌体在缺血性视网膜病变中具有保护作用。在渗出性 ARMD,特别是在脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)膜中,视网膜星形胶质细胞来源的外泌体被证实可靶向巨噬细胞和血管内皮细胞,并对激光诱导的小鼠模型的视网膜血管渗漏和 CNV 有显著的抑制作用^[31]。

2.4 葡萄膜黑色素瘤 Ragusa 等^[32]分离并鉴定了来自葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)患者玻璃体液和血清中分离出的 147 个 miRNA。在这 147 种 miRNA 中,来自 UM 患者的玻璃体液、血清和组织的外泌体中的 miR-146a 上调,表明外泌体中的 miR-146a 可能是 UM 的潜在诊断标志物。这项研究还表明,源自体液或组织的外泌体提供了与源自眼内组织液的外泌体相似的诊断信息,使得诊断更简单和更方便。来自肿瘤细胞的外泌体促进了类似葡萄膜的微环境的形成,并增强 UM 特异性的转移。此外,它们可以在玻璃体内流动,从而促进细胞间的交流。此外, VH 外泌体表明 UM 进展的可能性。例如, miR-21 和 miR-146a 在 VH 外泌体中被上调^[33],在 CM 的外泌体中也发现了黑色素细胞^[34]。因此, VH 中的外泌体可以作为一种诊断标志,并为进一步了解 UM 的发病机制提供新的思路。

2.5 视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是最常见的原发性儿童眼内恶性肿瘤,占有儿童恶性肿瘤的 4%。占有小儿恶性肿瘤的 4%^[35]。一个正确的 VH 外泌体的正确检测可以帮助诊断和早期检测 RB 的进展。在最近的研究中,观察到 RB 肿瘤组织和玻璃体液(retinoblastoma of vitreous seeding, RBVS)^[36]中的外泌体蛋白特性。在 RBVS 外泌体中,存在与侵袭和转移有关的蛋白,如细胞膜重塑和相互作用蛋白以及葡萄糖和氨基酸的代谢/分解蛋白质。因此,外泌体生物标志物被认为是诊断 RB 的选择之一。

2.6 眼外伤 Yu 等^[37]建立了激光诱导的视网膜损伤的小鼠模型。来源于间充质干细胞的外泌体通过玻璃体内注射被引入。这些外泌体能显著下调单核细胞趋化蛋白 1

的表达,有效抑制激光损伤引起的炎症反应。Mead 等^[38]建立了视神经挫伤动物模型,并将间充质干细胞来源的外泌体注入玻璃体腔。视网膜神经节细胞存活率显著提高,细胞功能恢复,神经节细胞轴突丢失率显著降低。这些结果表明,来源于间充质干细胞的外泌体在创伤性神经细胞损伤中起保护作用。

2.7 免疫介导的眼部疾病 自身免疫性葡萄膜炎是葡萄膜(虹膜,睫状体和脉络膜组织)甚至邻近组织(玻璃体,视神经和视网膜)的炎症,可以单独或继发于全身综合征。自身免疫的原因主要是由于致病性 T 细胞介导的不适当的免疫应答^[39]。致病性 Th17 细胞及其相关炎症细胞因子协同作为炎症的有效诱导剂^[40]。Knickelbein 等^[41]报道,静息和细胞因子刺激的 RPE 细胞释放的外泌体抑制从非感染性葡萄膜炎患者外周血分离的 T 淋巴细胞的增殖,并且这些囊泡也可以调节人单核细胞表型和活力。上述结果表明,外泌体可能是 RPE 细胞发挥免疫调节作用的重要因素。进一步了解来自 RPE 细胞的外泌体可能揭示葡萄膜炎治疗的新前景。外泌体在葡萄膜炎的主要机制是调节性 T 细胞群的不平衡,人视网膜上皮[例如成人视网膜色素上皮 (ARPE-19) 细胞系]的外泌体抑制 T 细胞刺激和有害的炎症反应。Vogt-Koyanagi-Harada 综合征是一种常见的自身免疫性葡萄膜炎。患者的血浆外泌体含有许多与炎症程度相关的蛋白质,特别是碳水化合物酶 2 和 RAS 相关蛋白 RAP-1B 水平升高,可用作 Vogt-Koyanagi-Harada 病患者活动性炎症的生物标志物^[42]。来自间充质干细胞的外泌体阻止 EAU 的发展并抑制小鼠模型中 Th1 和 Th17 细胞的表达^[43]。间充质干细胞分泌的外泌体通过减少炎症细胞的迁移而有效地改善葡萄膜炎,这为葡萄膜炎的治疗提供了新的视角。然而,没有观察到 MSC 外泌体对感光受体间视黄醇结合蛋白(photoreceptor Retinol binding protein, PRBP)特异性 T 细胞增殖的抑制作用。此外,外泌体可以通过存在于角膜缘的新型基质细胞(telocytes, TC)递送到虹膜基质中的其他细胞^[44]。在另一项研究中,调节性 B 细胞产生含有 IL-35 的外泌体。在 EAU 模型中,用这些含有 IL-35 的外泌体处理的小鼠具有较低的 EAU 评分和较少的视力障碍,并且疾病预防与分泌 IL-10 和 IL-35 的 Treg 细胞的扩增有关,同时抑制 Th17 细胞应答^[45]。IL-35-Bregs 释放的外泌体可能有助于治疗自身免疫性葡萄膜炎。

3 外泌体作为药物载体的研究

随着外泌体特异性分离技术及其蛋白质和核酸含量鉴定方法的发展,外泌体生物标志物在眼病研究中具有广阔的应用前景。局部滴眼液具有局限性,例如需要频繁给药和低生物利用度。近年来,人们开发了各种合成药物载体,用于现有药物,以提高治疗效果。然而,令人不安的问题,包括它们的免疫毒性和单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)或网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)的快速清除仍然存在。幸运的是,被认为是天然纳米载体的外泌体具有许多药物运载工具应该具有的非常理想的特性。这些小囊泡能够穿透血脑屏障(BBB),在人工修饰后将其穿过细胞膜并靶向定位到特定的细胞类型^[46]。总的来说,外泌体已被证明可以作为功能性 RNA strands (mRNA, miRNA, siRNA 和 lncRNA), DNA 分子,肽或合成药物的纳米载体^[47]。例如,来自产生腺相关病毒 2 型(AAV-2)的 293T 细胞的外

泌体在玻璃体内注射后显示出比常规 AAV-2 更高的视网膜转导效率, 并被认为是玻璃体内基因转移到视网膜的强大工具^[48]。此外, 据报道, 装载外源性 miRNA-126 的 MSC-Exos 通过抑制高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 信号通路来减轻高血糖诱导的视网膜炎症^[49]。此外, 化疗药物负载的外泌体显示出更高的疗效和更好的生物利用度^[50], 这对眼部药物治疗有新的启示。到目前为止, 对外源性功能载体负载外泌体在眼科疾病中的潜在作用的研究还很少。因此, 在眼科领域开发这样的治疗方法需要付出巨大的努力。

4 小结

综上所述, 外泌体具有多种功能, 参与细胞间通讯、免疫调节、病毒感染、组织再生以及肿瘤的发生、发展和转移。由于眼科疾病患者血清和房水中外泌体特异性含量的相对稳定性和特异性, 这些分子有望成为新的生物标志物。外泌体在眼科疾病中的作用尚不清楚, 首先, 由于眼内液的体积有限, 开发一种能够分离出高纯度、完整和高效的外泌体的方案是进一步研究眼内液的先决条件, 目前还没有关于外泌体在晶状体相关疾病、眼眶炎症或肿瘤病变中的作用和应用的研究。外泌体可以转运其内容物, 在不同的病理生理条件下有差异表达, 并在多种体液中表现出同源性, 然而, 具有这些不同表面分子和含量的外泌体迫切需要一种系统、合理的分离和分类方法。目前, 由于成本和技术问题, 很难分离出大量纯化的和特异性的外泌体。在某些情况下, 少数功能性外泌体亚型被大量非功能性细胞外囊泡所覆盖^[51]。因此, 如何区分高纯度外泌体亚型, 明确命名这些亚型, 并研究其功能是今后研究的主要方向。尽管还存在许多问题, 但外泌体已成为一个极具潜力的新的研究热点, 外泌体可能成为眼科研究和临床治疗的有效工具, 在眼科疾病的诊断和治疗中发挥重要作用。

参考文献

[1] Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol*, 1967, 13(3):269-288.

[2] Johnstone RM, Adam M, Pan BT. The fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*. *Can J Biochem Cell Biol*, 1984, 62(11):1246-1254.

[3] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*, 1996, 183(3):1161-1172.

[4] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6):654-659.

[5] Huan J, Hornick NI, Golovizina NA, et al. Coordinate regulation of residual bone marrow function by paracrine trafficking of AML exosomes. *Leukemia*, 2015, 29(12):2285-2295.

[6] You JX, Qi SN, Fu JL, et al. Circulating exosomes in ophthalmic disease; novel carriers of biological information circulating exosomes in ophthalmic disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(5):2172-2181.

[7] Wu JK, Ma YM, Chen Y. Extracellular vesicles and COPD: foe or friend? *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):147.

[8] Hu GW, Li Q, Niu X, et al. Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia by promoting angiogenesis in mice. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):10.

[9] Han KY, Chang JH, Azar DT. MMP14-containing exosomes cleave VEGFR1 and promote VEGFA-induced migration and proliferation of

vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(6):2321-2329.

[10] Jangamreddy JR, Haagdorens MKC, Mirazul Islam M, et al. Short peptide analogs as alternatives to collagen in pro-regenerative corneal implants. *Acta Biomater*, 2018, 69:120-130.

[11] Leszczynska A, Kulkarni M, Ljubimov AV, et al. Exosomes from normal and diabetic human corneolimb keratocytes differentially regulate migration, proliferation and marker expression of limbal epithelial cells. *Sci Rep*, 2018, 8:15173.

[12] Verma N, Khare D, Poe AJ, et al. MicroRNA and Protein Cargos of Human Limbal Epithelial Cell-Derived Exosomes and Their Regulatory Roles in Limbal Stromal Cells of Diabetic and Non-Diabetic Corneas. *Cells*, 2023, 12(21):2524.

[13] Xiong MC, Zhang Q, Hu WJ, et al. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics. *Pharmacol Res*, 2021, 166:105490.

[14] Samaeekia R, Rabiee B, Putra I, et al. Effect of human corneal mesenchymal stromal cell-derived exosomes on corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12):5194-5200.

[15] Jia Z, Lv Y, Zhang WJ, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes-based immunological signature in a rat model of corneal allograft rejection therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3):86.

[16] Zhang H, Zhang XM, Li XR. Intraocular exosomes in eye diseases. *Curr Mol Med*, 2022, 22(6):540-548.

[17] Saccuzzo EG, Youngblood HA, Lieberman RL. Myocilin misfolding and glaucoma: a 20-year update. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 95:101188.

[18] Lerner N, Schreiber-Avissar S, Beit-Yannai E. Extracellular vesicle-mediated crosstalk between NPCE cells and TM cells result in modulation of Wnt signalling pathway and ECM remodelling. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8):4646-4658.

[19] Lerner N, Chen I, Schreiber-Avissar S, et al. Extracellular vesicles mediate anti-oxidative response - In vitro study in the ocular drainage system. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6105.

[20] Aires ID, Ribeiro-Rodrigues T, Boia R, et al. Exosomes derived from microglia exposed to elevated pressure amplify the neuroinflammatory response in retinal cells. *Glia*, 2020, 68(12):2705-2724.

[21] Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(4):1273-1285.

[22] Mathew B, Ravindran S, Liu XR, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles and retinal ischemia - reperfusion. *Biomaterials*, 2019, 197:146-160.

[23] Pan DY, Chang X, Xu MQ, et al. UMSC-derived exosomes promote retinal ganglion cells survival in a rat model of optic nerve crush. *J Chem Neuroanat*, 2019, 96:134-139.

[24] den Hollander AI, Mullins RF, Orozco LD, et al. Systems genomics in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 2022, 225:109248.

[25] Hyttinen JMT, Blasiak J, Felszeghy S, et al. MicroRNAs in the regulation of autophagy and their possible use in age-related macular degeneration therapy. *Ageing Res Rev*, 2021, 67:101260.

[26] Kang GY, Bang JY, Choi AJ, et al. Exosomal proteins in the aqueous humor as novel biomarkers in patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Proteome Res*, 2014, 13(2):581-595.

[27] Kannan R, Sreekumar PG, Hinton DR. Alpha crystallins in the

retinal pigment epithelium and implications for the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1860(1 Pt B):258-268.

[28] He GH, Ma YX, Dong M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit the VEGF-A expression in human retinal vascular endothelial cells induced by high glucose. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(12):1820-1827.

[29] Knickelbein JE, Liu BY, Arakelyan A, et al. Modulation of immune responses by extracellular vesicles from retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(10):4101.

[30] Moisseiev E, Anderson JD, Oltjen S, et al. Protective effect of intravitreal administration of exosomes derived from mesenchymal stem cells on retinal ischemia. *Curr Eye Res*, 2017,42(10):1358-1367.

[31] Li SF, Han Y, Wang F, et al. Progress in exosomes and their potential use in ocular diseases. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(9):1493-1498.

[32] Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, et al. miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients: pathological and diagnostic implications. *Cancer Biol Ther*, 2015,16(9):1387-1396.

[33] Papotto PH, Marengo EB, Sardinha LR, et al. Immunotherapeutic strategies in autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(9):909-916.

[34] Xiao DY, Ohlendorf J, Chen YL, et al. Identifying mRNA, microRNA and protein profiles of melanoma exosomes. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46874.

[35] Shields C, Ancona-Lezama D, Dalvin L. Modern treatment of retinoblastoma: a 2020 review. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(11):2356.

[36] Galardi A, Colletti M, Lavarello C, et al. Proteomic profiling of retinoblastoma-derived exosomes reveals potential biomarkers of vitreous seeding. *Cancers*, 2020,12(6):1555.

[37] Yu B, Shao H, Su C, et al. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1. *Sci Rep*, 2016,6:34562.

[38] Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through

miRNA-dependent mechanisms. *Stem Cells Transl Med*, 2017,6(4):1273-1285.

[39] Krishna U, Ajanaku D, Denniston AK, et al. Uveitis: a sight-threatening disease which can impact all systems. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1106):766-773.

[40] Pepple KL, Lin P. Targeting interleukin-23 in the treatment of noninfectious uveitis. *Ophthalmology*, 2018,125(12):1977-1983.

[41] Knickelbein JE, Liu BY, Arakelyan A, et al. Modulation of immune responses by extracellular vesicles from retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(10):4101-4107.

[42] Zheng H, Yang FH, Ea V, et al. Proteomics profiling of plasma exosomes in VKH patients. *Curr Mol Med*, 2021,21(8):675-689.

[43] Shigemoto-Kuroda T, Oh JY, Kim DK, et al. MSC-derived extracellular vesicles attenuate immune responses in two autoimmune murine models: type 1 diabetes and uveoretinitis. *Stem Cell Reports*, 2017,8(5):1214-1225.

[44] Luesma MJ, Gherghiceanu M, Popescu LM. Telocytes and stem cells in limbus and uvea of mouse eye. *J Cell Mol Med*, 2013,17(8):1016-1024.

[45] Kang M, Choi JK, Jittayasothorn Y, et al. Interleukin 35-producing exosomes suppress neuroinflammation and autoimmune uveitis. *Front Immunol*, 2020,11:1051.

[46] Batrakova EV, Kim MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. *J Control Release*, 2015,219:396-405.

[47] Barile L, Vassalli G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther*, 2017,174:63-78.

[48] Wassmer SJ, Carvalho LS, György B, et al. Exosome-associated AAV2 vector mediates robust gene delivery into the murine retina upon intravitreal injection. *Sci Rep*, 2017,7:45329.

[49] Ravishankar H, Mangani AS, Phoebe Moses GL, et al. Serum exosomal miRNA as biomarkers for Retinoblastoma. *Exp Eye Res*, 2020, 199:108184.

[50] Del Pozo-Acebo L, de Las Hazas MCL, Tomé-Carneiro J, et al. Bovine milk-derived exosomes as a drug delivery vehicle for miRNA-based therapy. *Int J Mol Sci*, 2021,22(3):1105.

[51] He CJ, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine. *Theranostics*, 2018,8(1):237-255.