

## 综述

# 外泌体源性microRNA在系统性红斑狼疮中的研究进展

沙小琪<sup>#</sup>, 葛星宇<sup>#</sup>, 金怡, 陈恬, 季娟, 顾志峰<sup>\*</sup>

南通大学附属医院风湿免疫科, 南通 226000

**摘要:** 外泌体是一种纳米大小的膜性囊泡, 体内几乎所有类型的细胞均可分泌, 并通过自分泌及旁分泌的形式参与细胞间通讯。外泌体源性microRNA (miRNA)稳定存在于血浆、尿液和其他体液中, 具有多种生物学功能。外泌体源性miRNA在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的发生和发展、免疫调控中发挥重要作用。近期研究表明, 外泌体源性miRNA在SLE发病机制研究、早期诊断、治疗等方面都具有良好的应用前景。因此, 本综述旨在介绍SLE中外泌体源性miRNA的研究进展, 以分析其潜在的应用价值。

**关键词:** 外泌体; microRNA; 免疫; 系统性红斑狼疮; 狼疮肾炎

**中图分类号:** R593.2

## Exosomal microRNAs: an emerging player in systemic lupus erythematosus

SHA Xiao-Qi<sup>#</sup>, GE Xing-Yu<sup>#</sup>, JIN Yi, CHEN Tian, JI Juan, GU Zhi-Feng<sup>\*</sup>

Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, China

**Abstract:** Exosomes are nanometer-sized membranous extracellular vesicles that can be secreted by almost all types of cells in the body. Exosomes are involved in cell-to-cell communication through autocrine and paracrine forms. Exosomal microRNAs (miRNAs) are stable in plasma, urine and other body fluids, and have various biological functions. They play an irreplaceable role in the occurrence, development, immune regulation of systemic lupus erythematosus (SLE). Recent studies have proposed that exosomal miRNAs have promising application prospects in the pathogenesis, early diagnosis, and treatment of SLE. Therefore, this review aims to introduce the current research progress on exosomal miRNAs in SLE and analyze their potential application value.

**Key words:** exosomes; microRNAs; immune; systemic lupus erythematosus; lupus nephritis

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及多器官和系统的慢性自身免疫性疾病, 以自身抗体的产生和免疫复合物沉积为特征<sup>[1, 2]</sup>。SLE 的病理生理是包括遗传、环境、激素和免疫调节在内的多种因素相互作用的结果<sup>[3]</sup>。由于临床表现及疾病活动度的评估存在异质性, SLE 的诊断存在很大的挑战。目前评估 SLE 的疾病活动

度主要依靠系统性红斑狼疮活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)、大不列颠群岛狼疮评估组 (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) 指数、补体及双链 DNA 水平, 但这些指标在评估疾病活动度方面并不完全准确<sup>[4]</sup>。因此探寻 SLE 潜在的分子机制、开发更具体的早期诊断标志物及治疗的潜在靶点至关重要。

Received 2020-12-04 Accepted 2021-07-12

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 82071838, 81801610), Stem Cell Clinical Research Center of Nantong City (No. HS2018001) and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (No. KYCX20\_2842).

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this review.

<sup>\*</sup>Corresponding author. E-mail: guzf@ntu.edu.cn

外泌体是一种由细胞通过胞吐作用形成的膜性囊泡结构,携带多种生物活性物质,包括 DNA、编码和非编码 RNA、特定的蛋白和脂质等<sup>[5-7]</sup>,可通过细胞间信息物质的传递参与免疫调节机制,在调节抗原呈递、免疫激活、免疫抑制和免疫监测等过程中发挥重要作用<sup>[8,9]</sup>。作为一种有前景的研究对象,外泌体为 SLE 的诊断和治疗提供新的视角,已被许多研究所关注<sup>[10]</sup>。MicroRNA (miRNA) 是一种对基因表达有显著影响的非编码 RNA 分子,在包括免疫稳态及免疫应答在内的各种生物学过程中同样具有重要意义<sup>[11,12]</sup>。作为 miRNA 的载体,外泌体可以通过细胞间转运 miRNA 参与信号转导<sup>[13]</sup>。

越来越多的研究发现, SLE 患者血清或尿液外泌体中的 miRNA 表达水平失调,这些失调的外泌体源性 miRNA 可作为新型的生物标志物,用于 SLE 的诊断、病情评估及治疗监测<sup>[14-16]</sup>。本综述以外泌体和 SLE 的相关研究为起点,重点回顾外泌体源性 miRNA 在 SLE 的生物学机制、诊断及治疗中作用的相关研究,为外泌体源性 miRNA 在 SLE 中的研究提供新的思路。

## 1 外泌体生物学特性

外泌体是细胞内多泡体 (multivesicular bodies, MVBs) 与细胞膜融合后释放到细胞外空间的一种具有磷脂双分子层的膜性囊泡<sup>[17]</sup>,可参与细胞间的通讯和不同生物过程的调节<sup>[13,18]</sup>。外泌体的生物合成包括细胞膜内吞形成内体、多囊泡体的形成及外泌体的释放(图 1)。外泌体可广泛存在于血液<sup>[14]</sup>、尿液<sup>[16]</sup>、痰液<sup>[19]</sup>等绝大多数体液中,是细胞间重要的信息传递载体。外泌体可由多种细胞释放,如血细胞、免疫细胞和肿瘤细胞等。由于来源不同,外泌体携带的生物分子也具有组织特异性。例如,未成熟的树突细胞来源的外泌体在自身免疫性疾病中表现出一定的免疫抑制活性<sup>[20]</sup>。另外,值得注意的是,病变细胞可比健康细胞分泌更多的外泌体<sup>[21-25]</sup>。外泌体主要通过三种方式进行细胞间信息传递:(1) 外泌体附着于细胞膜上,通过配体-受体相互作用激活下游信号通路<sup>[26]</sup>;(2) 外泌体可通过多种机制内吞进入受体细胞,将内容物(蛋白、脂质、mRNA 及 miRNA 等)释放至靶细胞细胞质中,致靶细胞功能和表型发生改变;(3) 外泌体与靶细胞膜融合,将内容物转运至靶细胞胞质中发挥作用<sup>[27]</sup>。

## 2 外泌体源性 miRNA 及其发挥效应机制

miRNA 是一种内源性的短链非编码 RNA,长度约 17~24 个核苷酸,是 mRNA 转录后调控的重要组成部分,在多种生理和病理过程中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。研究表明,miRNA 可参与免疫细胞的发育、中枢和外周免疫耐受和 T 细胞辅助分化。miRNA 表达和功能失调可导致免疫系统的功能障碍,并介导自身免疫疾病发生<sup>[28]</sup>。在细胞外,miRNA 可以无囊泡的游离形式分泌或储存在由细胞衍生的细胞外囊泡,尤其是外泌体中<sup>[29]</sup>。研究证明,外泌体是 miRNA 的富集体,可作为 miRNA 研究的可靠载体。外泌体的分离提高了人类体液中 miRNAs 扩增度的灵敏性,并减少了低丰度 miRNA 扩增出现的假阴性的可能性<sup>[29]</sup>。

初级 miRNA (pri-miRNA) 由 RNA 聚合酶 II 转录产生,在 DGCR8 和 Drosha 复合物的作用下,裂解为前体 miRNA (pre-miRNA),形成发卡结构,通过 Exportin-5 复合物转运出细胞核。在细胞质中,pre-miRNA 被 DICER 复合物裂解为双链 miRNA,经解旋酶作用形成单链成熟 miRNA<sup>[30]</sup>。成熟 miRNA 载入核内体中,由外泌体携带进入受体细胞。miRNA 由外泌体释放后,被招募至 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 中,与其靶基因的 3' 非翻译区结合,抑制 mRNA 的翻译甚至诱导 mRNA 的降解,从而调控受体细胞的各种生物学过程<sup>[31]</sup>(外泌体源性 miRNA 的生物起源及作用机制详见图 1)。

## 3 外泌体源性 miRNA 与 SLE 发病机制

越来越多的研究表明,外泌体与 SLE 的发生和发展密切相关。作为重要的细胞间信息载体,外泌体可参与一系列免疫相关的过程,包括炎症、免疫抑制和肿瘤微环境的建立<sup>[10,32]</sup>。miRNA 作为外泌体的重要生物活性分子之一,在 SLE 的免疫耐受-自身免疫平衡中扮演重要角色。外泌体源性 miRNA 可由免疫细胞和非免疫细胞释放,可介导免疫刺激或免疫调节。其中免疫细胞来源的外泌体中的 miRNA 可激活和调节先天免疫,对免疫细胞的功能与表型产生重要影响<sup>[33]</sup>。有报道表明,外泌体源性 miR-6089 可通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR-4) 的表达、促进脂多糖介导的巨噬细胞增殖和促炎细胞因子的表达来促进抗炎级联反应<sup>[34]</sup>。另有研究表明,外泌体在维持病理性免疫中

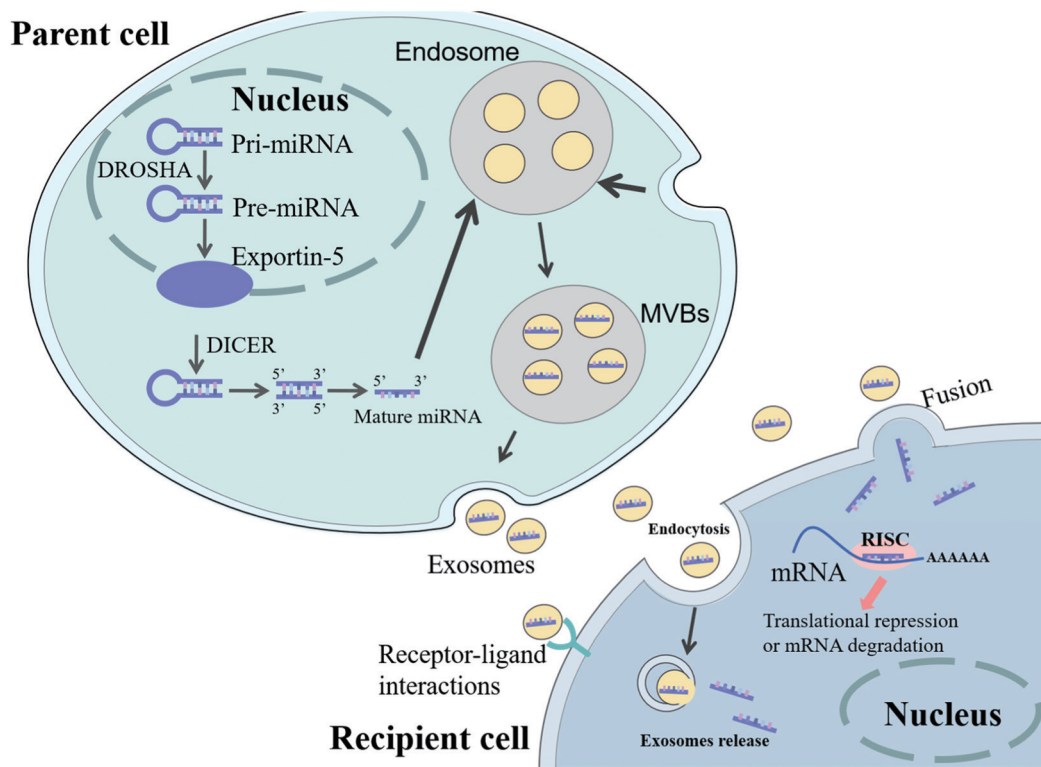


图 1. 外泌体源性miRNA的生物发生及其作用机制

Fig. 1. Biogenesis of exosomal miRNAs and their secretion, uptake, and functions. In the nucleus, pri-miRNAs are transcribed from miRNA gene, processed into pre-miRNAs by Drosha complex, and then exported to cytoplasm via Exportin-5. In the cytoplasm, pre-miRNAs are digested into double-stranded miRNAs by the DICER complex, and then turn to mature miRNAs by helicase. In the next step, mature miRNAs are sorted into endosomes and released from multivesicular bodies (MVBs). Exosomes transfer miRNAs into recipient cells. Released miRNAs are recruited to RNA-induced silencing complex (RISC), combined with the 3'UTR of target genes, and then function in modulating various biological processes of recipient cells.

有重要作用。SLE 患者血浆中分离的外泌体可以激活人浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs), 在体外分泌 IFN- $\alpha$  [35]。另一方面, 外泌体可以通过传递 miRNA 产生免疫抑制作用。例如, Treg 细胞释放的外泌体中携带的 Let-7d 可抑制 Th1 细胞的增殖和细胞因子的产生 [36]。越来越多的研究提示, 外泌体源性 miRNA 可以通过调节受体细胞中靶基因的表达, 在 SLE 发病过程中发挥重要作用, 我们将重点描述以下几种外泌体源性 miRNA。

miR-146a 在 SLE 患者的血清外泌体中低表达, 尿液外泌体中高表达 [14, 37]。源自 SLE 患者的血清外泌体可增加 SA- $\beta$ -gal 阳性细胞的比例, 扰乱细胞骨架, 降低细胞生长速度。进一步研究显示, miR-146a 可通过外泌体内化到间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 中, 并通过靶向 TRAF6/NF- $\kappa$ B 信号通路参与 MSC 衰老, 继而参与 SLE 的发病机制 [14]。此外, 另一项研究表明, miR-146a 在狼疮肾炎 (lupus

nephritis, LN) 患者尿外泌体中高表达, miR-146a 可通过 IRAK1/TRAF6/LPS 通路负调控炎症反应 [37]。

与正常对照组相比较, miR-21 在 SLE 患者血清外泌体中高表达, 并且在 SLE 合并 LN 患者中的表达高于非 LN 患者 [38]。此外, LN 活动期患者尿外泌体中 miR-21 较非活动期的 LN 患者显著下调 [39]。源自 SLE 患者的血浆外泌体 miR-21 可诱导 pDCs 中 I 型干扰素的产生 [35], 而 I 型干扰素的过量产生是包括 SLE 在内的许多自身免疫性疾病的标志和主要致病机制。另外, miR-21 可通过 Smad3/TGF- $\beta$  信号通路促进纤维化的过程, 导致终末期肾病 [15]。另一方面, miR-21 可通过靶向 RAS 鸟苷酸释放蛋白 1 (RASGRP1) 间接下调 DNMT1 的表达, 导致 T 细胞的 DNA 低甲基化 [40]。

miR-155 可参与炎症免疫反应的调节, 并促进自身免疫过程 [41]。外泌体源性 miR-155 在 SLE 患者中表达显著上调, 并且在 LN 患者中的表达高于非 LN

患者,提示外泌体 miR-155 有助于 SLE 的发展<sup>[38]</sup>。研究表明,miR-155 通过转录抑制 PU.1 和 TNF- $\alpha$ , 进而抑制 BAFF 和 CD19 蛋白的表达,从而发挥自身免疫作用,进一步揭示了 miR-155 在 SLE 中的作用<sup>[42]</sup>。此外,Kong 等人报道 miR-155 可抑制系膜细胞的增殖,减少 LN 中 TGF- $\beta$  的产生<sup>[43]</sup>。

在肾慢性指数高的 LN 患者中,尿外泌体中 miR-29c 表达显著下调,并与肾纤维化相关<sup>[44]</sup>。纤维 miRNAs (aberrant expression of miRNAs during fibrosis, fibromiRs) 是纤维形成信号通路和纤维抑制信号通路的重要下游成分,其表达的变化可直接影响这些通路激活后的生物反应<sup>[45]</sup>。miR-29 家族是反映早期和晚期纤维化疾病不同阶段的关键调控分子,miR-29a/b/c 的表达降低与细胞外基质沉积增加有关<sup>[46]</sup>。研究表明,miR-29c 可与 SP1 协同调节小管上皮细胞产生的胶原蛋白<sup>[15]</sup>。

#### 4 外泌体源性 miRNA 与 SLE 生物学标记

除了作为携带 miRNA 的载体,外泌体的脂质双层膜结构还可以保护 miRNA 免受 RNA 酶的降解,因而外泌体源性 miRNA 可稳定存在于血液、尿液及其他体液中,这为外周循环的 miRNA 作为诊断 SLE 的标记物提供了可能<sup>[18]</sup>。

SLE 患者血清外泌体水平明显高于正常对照组,其水平与 SLE 患者的疾病活动相关,提示血清外泌体可能作为 SLE 疾病活动的新型生物标记物<sup>[10]</sup>。Tan 等人发现在 SLE 中血清外泌体 miR-451a 表达下调,并与 SLE 疾病活动和肾脏损害相关<sup>[47]</sup>。Li 等<sup>[38]</sup>报道 SLE 患者的血清外泌体 miR-21、miR-155 表达显著上调,有望成为 SLE 的诊断标记物。此外,该研究发现,外泌体 miR-21、miR-155 在 SLE 合并 LN 患者中明显高于未合并 LN 患者,提示外泌体 miR-21、miR-155 在 SLE 的诊断及鉴别 LN 患者和非 LN 患者中具有重要的临床价值<sup>[38]</sup>。

在 SLE 患者中,尿 miRNA 主要位于尿外泌体中,提示尿液外泌体是尿 miRNA 生物标记物的最佳来源<sup>[16]</sup>。目前关于外泌体源性 miRNA 在 SLE 中的研究主要集中在尿外泌体源性 miRNA 在 LN 中的作用。LN 是 SLE 最严重的并发症之一,约 10% 的 LN 患者发展为终末期肾病<sup>[48, 49]</sup>。研究表明,活动期的 LN 患者尿液外泌体中的 miRNA 高于无肾脏疾病的 SLE 患者及正常对照组,提示尿液外泌体源性 miRNA 可作为诊断 SLE 的潜在生物标记物<sup>[16]</sup>。

LN 患者尿外泌体中 miR-26a 水平较对照组升高,并与尿蛋白水平呈正相关,提示其可作为自身免疫性肾小球肾炎中足细胞损伤的标志<sup>[50]</sup>。在另一项研究中,研究者比较了活动期和非活动期的 LN 患者尿外泌体中 miR-21 和 let-7a 的表达水平,发现活动期 miR-21 和 let-7a 下降,提示尿外泌体源性 let-7a 和 miR-21 可用于指导 LN 患者的临床分期,反映患者的预后<sup>[39]</sup>。此外,Li 等人分析了 IV 型狼疮肾炎 (LNIV) 及伴有细胞新月型的 LNIV (LNIV-CC) 患者尿外泌体中 miRNA 的表达谱,鉴定出 66 个差异表达的 miRNA,其中 miR-3135b、miR-654-5p 在 LNIV-CC 的诊断中具有良好的前景<sup>[51]</sup>。在 LN 的诊治中,早期发现纤维化至关重要。研究显示,相较于健康对照组, LN 患者的尿外泌体 miR-29c 水平显著降低,并与 LN 患者肾活检慢性指数相关,其水平可早期预测组织纤维化,并可作为 LN 进展过程中新的非侵袭性标志物<sup>[44]</sup>。

以上研究提示,外泌体源性 miRNA 对 SLE 诊断具有重要意义,但由于研究样本量少,且主要集中在 LN 的研究,缺乏普适性,外泌体源性 miRNA 能否成为 SLE 的早期诊断标志物仍待进一步探索。参与 SLE 发生和发展的外泌体源性 miRNA 总结见表 1。

#### 5 外泌体源性 miRNA 与 SLE 的治疗

外泌体的一些生物学特性,如直径小、稳定性强、可跨越生物屏障,提示外泌体有望作为靶向药物的分子载体。此外,与传统的药物传递系统不同,外泌体具有天然靶向特性,并且能够将功能性 RNA 传递到细胞中<sup>[52]</sup>。其中,外泌体作为靶向传递 miRNA 的载体引起人们的关注。

研究证明,间充质干细胞移植 (mesenchymal stem cell transplantation, MSC) 在治疗 SLE 中具有临床有效性<sup>[53]</sup>。Liu 等人发现骨髓 MSC 来源外泌体 miR-10a-5p 可通过紫外线抵抗相关基因 (ultraviolet resistance-associated gene, UVRAG) 调控 SLE 外周血单核细胞的增殖和凋亡,这为探究骨髓 MSC 治疗 SLE 的机制提供了新的思路<sup>[54]</sup>。miR-146a 被认为是诊断和治疗 SLE 的一个很有前景的生物标志物。研究报道,SLE 患者外周血中外泌体源性 miR-146a 可促进 MSC 衰老,靶向骨髓 MSC 衰老可能提高 SLE 患者骨髓 MSC 的移植疗效<sup>[14]</sup>。另外,有研究将过表达 miR-let7c 的 MSC 分泌的外泌体与受

表1. 参与系统性红斑狼疮发生和发展的外泌体源性miRNA

Table 1. Exosome-derived miRNAs involved in systemic lupus erythematosus

Exosomal miRNA	Tendency	Site	Function	Reference
miR-146a	Down	Plasma	Target TRAF6/NF- $\kappa$ B signaling	[14]
miR-21	Up	Plasma	Promote IFN- $\alpha$ secretion by human plasmacytoid DCs	[35, 38]
miR-155	Up	Plasma	A potential biomarker of LN and SLE without LN	[38]
miR-451a	Down	Plasma	Play a role in the lymphocytes communication	[47]
miR-146a	Up	Urine	Target IRAK1/TRAF6/LPS signaling	[37]
miR-29c	Down	Urine	A potential predictor of early renal fibrosis in LN	[44]
miR-26a	Up	Urine	Regulate podocyte differentiation and cytoskeletal integrity	[50]
miR-21	Up	Urine	Guide the clinical stage of LN	[39]
miR-let7a	Up	Urine	Guide the clinical stage of LN	[39]
miR-3135b	Up	Urine	A potential biomarker of LNIV-CC	[51]
miR-654-5p	Up	Urine	A potential biomarker of LNIV-CC	[51]

DCs: dendritic cells; LN: lupus nephritis; SLE: systemic lupus erythematosus; LNIV-CC: type IV lupus nephritis with cellular crescent.

损的肾细胞共培养, 发现受损的肾细胞选择性地内化外泌体, 从而致肾损伤减弱和纤维化减少<sup>[55]</sup>。在包括 SLE 在内的多种自身免疫疾病中, TLR-4 是连接自身免疫和炎症的关键模式识别受体。Tan 等人发现糖皮质激素和羟基氯喹可增加 SLE 患者血清外泌体 miR-451a 的表达, 提示外泌体 miR-451a 在未来可能成为 SLE 的治疗靶点<sup>[47]</sup>。研究表明, 在类风湿性关节炎中, 血清外泌体源性的 miR-548a-3p 可通过靶向 TLR-4 来下调炎症反应<sup>[56]</sup>。另外, T 细胞释放出含有特异性 miRNA 的外泌体, 可触发 I 型糖尿病受体胰岛 B 细胞表达趋化因子和凋亡<sup>[57]</sup>。以上研究表明, 未来有望将 miRNA 载入外泌体, 进而进行靶向治疗 SLE 及其他自身免疫疾病。但外泌体源性 miRNA 成为治疗靶点仍需克服一些挑战。比如, 靶向治疗的外泌体应为自源性, 以避免自身免疫系统的清除。另外, 外泌体作为传递系统的关键在于如何对特定的区域或细胞进行精确的靶向, 目前研究中关于外泌体的剂量及给药途径仍存在很大差异, 并且在外泌体给药对 SLE 影响的研究中仍未解决药物负载外泌体的细胞定位问题。因此, 为提高特异性结合的效率, 应在外泌体上修饰对靶组织具有高亲和力的分子。

## 6 结论和展望

目前 SLE 中关于外泌体源性 miRNA 的研究正在迅速发展。已有文献表明, 携带 miRNA 的外泌体介导细胞间通讯, 有运用于 SLE 的诊断、分期与治疗的潜力。外泌体作为介导邻近细胞间及远距离细胞间细胞通讯的复合物, 也是一种小分子的运载

工具。miRNA 作为外泌体携带重要信息物质, 其作为生物标志物具体有如下几个优点, 包括非侵入性、外泌体膜保护 miRNA 免受降解及外泌体长期低温保存后的稳定性。

目前关于外泌体 miRNA 的研究面临一些挑战。首先, 外泌体 miRNA 的获取包含从体液的收集到 miRNA 量化的多步骤过程。虽然目前有多种方法用于外泌体分离, 市场上也已有许多试剂盒可快速分离外泌体并提取 RNA, 但其纯化与检测仍存在一定的挑战。使用外泌体 miRNA 作为 SLE 生物标志物的另一限制在于外泌体源性 miRNA 水平存在明显的变异。SLE 疾病活动度的差异及并发症都可能影响 miRNA 的水平, 这将影响外泌体 miRNA 作为 SLE 生物标志物的临床适用性。因而, 仍需大量的研究来探索外泌体 miRNA 与 SLE 的关系。另外, 从少量血清或尿液中分离产生的外泌体 RNA 的含量较低, 因而了解影响外泌体 miRNA 的丰度及含量的因素及识别不受疾病状态影响的内源因素至关重要。尽管目前存在很多挑战, 但我们相信随着外泌体及分子靶向治疗研究的不断深入, 外泌体源性 miRNA 有可能成为临床诊断 SLE 及其他自身免疫疾病的生物标志物及治疗靶点。

## 参考文献

- Colasanti T, Maselli A, Conti F, Sanchez M, Alessandri C, Barbati C, Vacirca D, Tinari A, Chiarotti F, Giovannetti A, Franconi F, Valesini G, Malorni W, Pierdominici M, Ortona E. Autoantibodies to estrogen receptor  $\alpha$  interfere with T lymphocyte homeostasis and are associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*

- 2012; 64(3): 778–787.
- 2 Al-Shobaili HA, Al Robae AA, Alzolibani AA, Rasheed Z. Antibodies against 4-hydroxy-2-nonenal modified epitopes recognized chromatin and its oxidized forms: role of chromatin, oxidized forms of chromatin and 4-hydroxy-2-nonenal modified epitopes in the etiopathogenesis of SLE. *Dis Markers* 2012; 33(1): 19–34.
  - 3 Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365(22): 2110–2121.
  - 4 Thanou A, Merrill JT. Top 10 things to know about lupus activity measures. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(6): 334.
  - 5 Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics* 2010; 73(10): 1907–1920.
  - 6 He C, Zheng S, Luo Y, Wang B. Exosome theranostics: biology and translational medicine. *Theranostics* 2018; 8(1): 237–255.
  - 7 Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, Higginbotham JN, Zhang Q, Zimmerman LJ, Liebler DC, Ping J, Liu Q, Evans R, Fissell WH, Patton JG, Rome LH, Burnette DT, Coffey RJ. Reassessment of exosome composition. *Cell* 2019; 177(2): 428–445.e18.
  - 8 Tan L, Wu H, Liu Y, Zhao M, Li D, Lu Q. Recent advances of exosomes in immune modulation and autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2016; 49(6): 357–365.
  - 9 Anel A, Gallego-Lleyda A, de Miguel D, Naval J, Martínez-Lostao L. Role of exosomes in the regulation of T-cell mediated immune responses and in autoimmune disease. *Cells* 2019; 8(2):154.
  - 10 Lee JY, Park JK, Lee EY, Lee EB, Song YW. Circulating exosomes from patients with systemic lupus erythematosus induce an proinflammatory immune response. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 264.
  - 11 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2): 281–297.
  - 12 Long H, Wang X, Chen Y, Wang L, Zhao M, Lu Q. Dysregulation of microRNAs in autoimmune diseases: Pathogenesis, biomarkers and potential therapeutic targets. *Cancer Lett* 2018; 428: 90–103.
  - 13 Zhang J, Li S, Li L, Li M, Guo C, Yao J, Mi S. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015; 13(1): 17–24.
  - 14 Dong C, Zhou Q, Fu T, Zhao R, Yang J, Kong X, Zhang Z, Sun C, Bao Y, Ge X, Zhang Z, Lu Z, Li J, Zheng W, Gu Z, Ji J. Circulating exosomes derived-miR-146a from systemic lupus erythematosus patients regulates senescence of mesenchymal stem cells. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 6071308.
  - 15 Solé C, Moliné T, Vidal M, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. An exosomal urinary mirna signature for early diagnosis of renal fibrosis in lupus nephritis. *Cells* 2019; 8(8): 773.
  - 16 Perez-Hernandez J, Forner MJ, Pinto C, Chaves FJ, Cortes R, Redon J. Increased urinary exosomal micrnas in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138618.
  - 17 Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* 2020; 367(6478): eaau6977.
  - 18 Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, Qasim M, Kim JH. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. *Cells* 2019; 8(4): 307.
  - 19 Njock MS, Guiot J, Henket MA, Nivelles O, Thiry M, Dequiedt F, Corhay JL, Louis RE, Struman I. Sputum exosomes: promising biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019; 74(3): 309–312.
  - 20 Bu N, Wu HQ, Zhang GL, Zhan SQ, Zhang R, Fan QY, Li YL, Zhai YF, Ren HW. Immature dendritic cell exosomes suppress experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2015; 285: 71–75.
  - 21 Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645(1): 63–70.
  - 22 Zhang W, Jiang H, Kong Y. Exosomes derived from platelet-rich plasma activate YAP and promote the fibrogenic activity of Müller cells via the PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res* 2020; 193: 107973.
  - 23 Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, Geuze HJ. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med* 1996; 183(3): 1161–1172.
  - 24 Whiteside TL. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression. *Adv Clin Chem* 2016; 74: 103–141.
  - 25 Xu H, Jia S, Xu H. Potential therapeutic applications of exosomes in different autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2019; 205: 116–124.
  - 26 Munich S, Sobo-Vujanovic A, Buchser WJ, Beer-Stolz D, Vujanovic NL. Dendritic cell exosomes directly kill tumor cells and activate natural killer cells via TNF superfamily ligands. *Oncoimmunology* 2012; 1(7): 1074–1083.
  - 27 Montecalvo A, Larregina AT, Shufesky WJ, Stolz DB, Sullivan ML, Karlsson JM, Baty CJ, Gibson GA, Erdos G, Wang Z, Milosevic J, Tkacheva OA, Divito SJ, Jordan R, Lyons-Weiler J, Watkins SC, Morelli AE. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes. *Blood* 2012; 119(3): 756–766.
  - 28 Garo LP, Murugaiyan G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(10): 2041–2051.

- 29 Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS One* 2012; 7(3): e30679.
- 30 Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009; 11(3): 228–234.
- 31 Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell* 2005; 123(4): 631–640.
- 32 Driedonks TAP, Nolte-t Hoen ENM. Circulating Y-RNAs in extracellular vesicles and ribonucleoprotein complexes; implications for the immune system. *Front Immunol* 2018; 9: 3164.
- 33 Mobergslien A, Sioud M. Exosome-derived miRNAs and cellular miRNAs activate innate immunity. *J Innate Immun* 2014; 6(1): 105–110.
- 34 Xu D, Song M, Chai C, Wang J, Jin C, Wang X, Cheng M, Yan S. Exosome-encapsulated miR-6089 regulates inflammatory response via targeting TLR4. *J Cell Physiol* 2019; 234(2): 1502–1511.
- 35 Salvi V, Gianello V, Busatto S, Bergese P, Andreoli L, D’Oro U, Zingoni A, Tincani A, Sozzani S, Bosisio D. Exosome-delivered microRNAs promote IFN- $\alpha$  secretion by human plasmacytoid DCs via TLR7. *JCI Insight* 2018; 3(10): e98204.
- 36 Okoye IS, Coomes SM, Pelly VS, Czieso S, Papayannopoulos V, Tolmachova T, Seabra MC, Wilson MS. MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells. *Immunity* 2014; 41(3): 503.
- 37 Perez-Hernandez J, Martinez-Arroyo O, Ortega A, Galera M, Solis-Salguero MA, Chaves FJ, Redon J, Forner MJ, Cortes R. Urinary exosomal miR-146a as a marker of albuminuria, activity changes and disease flares in lupus nephritis. 2021; 34(4): 1157–1167.
- 38 Li W, Liu S, Chen Y, Weng R, Zhang K, He X, He C. Circulating exosomal micrornas as biomarkers of systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75: e1528.
- 39 Tangtanatakul P, Klinchanhom S, Sodsai P, Sutichet T, Promjeen C, Avihingsanon Y, Hirankarn N. Down-regulation of let-7a and miR-21 in urine exosomes from lupus nephritis patients during disease flare. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019; 37(4): 189–197.
- 40 Pan W, Zhu S, Yuan M, Cui H, Wang L, Luo X, Li J, Zhou H, Tang Y, Shen N. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4<sup>+</sup> T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1. *J Immunol* 2010; 184(12): 6773–6781.
- 41 O’Connell RM, Kahn D, Gibson WS, Round JL, Scholz RL, Chaudhuri AA, Kahn ME, Rao DS, Baltimore D. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity* 2010; 33(4): 607–619.
- 42 Aboelenein HR, Hamza MT, Marzouk H, Youness RA, Rahmoon M, Salah S, Abdelaziz AI. Reduction of CD19 autoimmunity marker on B cells of paediatric SLE patients through repressing PU.1/TNF- $\alpha$ /BAFF axis pathway by miR-155. *Growth Factors* 2017; 35(2–3): 49–60.
- 43 Kong J, Li L, Lu Z, Song J, Yan J, Yang J, Gu Z, Da Z. MicroRNA-155 suppresses mesangial cell proliferation and TGF- $\beta$ 1 production via inhibiting CXCR5-ERK signaling pathway in lupus nephritis. *Inflammation* 2019; 42(1): 255–263.
- 44 Solé C, Cortés-Hernández J, Felip ML, Vidal M, Ordi-Ros J. miR-29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(9): 1488–1496.
- 45 Pottier N, Cauffiez C, Perrais M, Barbry P, Mari B. Fibro-miRs: translating molecular discoveries into new anti-fibrotic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35(3): 119–126.
- 46 Wang B, Komers R, Carew R, Winbanks CE, Xu B, Herman-Edelstein M, Koh P, Thomas M, Jandeleit-Dahm K, Gregorevic P, Cooper ME, Kantharidis P. Suppression of microRNA-29 expression by TGF- $\beta$ 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(2): 252–265.
- 47 Tan L, Zhao M, Wu H, Zhang Y, Tong X, Gao L, Zhou L, Lu Q, Zeng J. Downregulated serum exosomal miR-451a expression correlates with renal damage and its intercellular communication role in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2021; 12: 630112.
- 48 Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruiz-Irastorza G, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16039.
- 49 Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(6): 1432–1441.
- 50 Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, Kimura J, Nakamura T, Matsumoto M, Toi M, Kon Y. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis. *PLoS One* 2014; 9(10): e110383.
- 51 Li Y, Xu X, Tang X, Bian X, Shen B, Zhao H, Luo S, Chen Z, Zhang K. MicroRNA expression profile of urinary exosomes in Type IV lupus nephritis complicated by cellular crescent. *J Biol Res (Thessalon)* 2018; 25: 16.
- 52 van Dommelen SM, Vader P, Lakhali S, Kooijmans SA, van Solinge WW, Wood MJ, Schiffelers RM. Microvesicles and

- exosomes: opportunities for cell-derived membrane vesicles in drug delivery. *J Control Release* 2012; 161(2): 635–644.
- 53 Sun L, Akiyama K, Zhang H, Yamaza T, Hou Y, Zhao S, Xu T, Le A, Shi S. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells* 2009; 27(6): 1421–1432.
- 54 Liu DF (刘典锋), Wang AF, He HZ. Bone marrow mesenchymal stem cell exosomes miR-10a-5p regulates systemic lupus erythematosus cells by down-regulating expression of UVRAG. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志) 2020; 36(17): 2142–2147 (in Chinese).
- 55 Wang B, Yao K, Huuskes BM, Shen HH, Zhuang J, Godson C, Brennan EP, Wilkinson-Berka JL, Wise AF, Ricardo SD. Mesenchymal stem cells deliver exogenous microRNA-let7c via exosomes to attenuate renal fibrosis. *Mol Ther* 2016; 24(7): 1290–1301.
- 56 Wang Y, Zheng F, Gao G, Yan S, Zhang L, Wang L, Cai X, Wang X, Xu D, Wang J. MiR-548a-3p regulates inflammatory response via TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem* 2018; doi: 10.1002/jcb.26659.
- 57 Guay C, Kruit JK, Rome S, Menoud V, Mulder NL, Jurdzinski A, Mancarella F, Sebastiani G, Donda A, Gonzalez BJ, Jandus C, Bouzakri K, Pinget M, Boitard C, Romero P, Dotta F, Regazzi R. Lymphocyte-derived exosomal microRNAs promote pancreatic  $\beta$  cell death and may contribute to type 1 diabetes development. *Cell Metab* 2019; 29(2): 348–361.e6.