

# Exosomen als RNA-Träger – neue Perspektiven für die Behandlung von Glomerulopathien

Tim Lange<sup>1</sup>, Luzia Maron<sup>1</sup>, Claudia Weber<sup>1</sup>, Doreen Biedenweg<sup>2</sup>, Rabea Schlüter<sup>3</sup>, Nicole Endlich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland.

<sup>2</sup> Institut für Physik, Universität Greifswald, Greifswald, Deutschland.

<sup>3</sup> Imaging-Zentrum der Fachrichtung Biologie, Universität Greifswald, Greifswald, Deutschland.

## Zusammenfassung:

Chronische Nierenerkrankungen betreffen etwa 11 % der Weltbevölkerung und stellen ein wachsendes Gesundheitsproblem dar. Sie verlaufen häufig lange ohne Symptome bzw. Schmerzen und werden daher oft erst sehr spät erkannt. Ein wichtiger Grund für den Verlust der Nierenfunktion ist die Schädigung von **Podozyten**, spezialisierten Zellen im Nierenfilter. Da sich diese Zellen nicht regenerieren können, führt ihr Verlust meist zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen.

Die hier vorliegende Studie untersucht einen neuen Ansatz, um Podozyten gezielt zu beeinflussen: **Exosomen**, winzige natürliche Vesikel, mit denen Zellen Moleküle im Körper transportieren und untereinander austauschen. Forschende beluden diese Exosomen direkt und gezielt mit kleinen RNA-Molekülen, und konnten dadurch bestimmte Gene in den Zellen regulieren.

Die Ergebnisse dieser Exosomen-basierten Methode ExoNephX zeigen eindeutig, dass Podozyten RNA-beladene Exosomen **sehr effizient aufnehmen**: Mehr als **96 % der Zellen** nahmen die Moleküle auf, ohne dass zytotoxische Effekte beobachtet wurden. Die transportierte RNA war außerdem funktionell aktiv und konnte gezielt die Expression bestimmter Gene verändern.

Damit zeigen die Ergebnisse, dass Exosomen ein **effizientes und schonendes Transportsystem für RNA-basierte Therapien** sein können. Langfristig könnte dieser Ansatz neue, gezieltere Behandlungsmöglichkeiten für **Nierenerkrankungen** eröffnen.

## Einleitung

Chronische Nierenerkrankungen (Chronic Kidney Disease, CKD) stellen mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 11 % eine zunehmende medizinische und gesundheitsökonomische Herausforderung dar (1). Prognosen zufolge wird die CKD-bedingte Mortalität bis 2040 weltweit deutlich ansteigen und im Ranking der häufigsten Todesursachen von Platz 7 auf Platz 4 vorrücken (2). Ein zentraler Pathomechanismus vieler CKD-Formen ist die Schädigung der glomerulären Filtrationsbarriere, die zur Entwicklung von Proteinurie und letztlich zum fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion führt (3). Trotz verbesserter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten bleibt die Prognose vieler Patient\*innen ungünstig, da Nierenerkrankungen häufig über lange Zeit symptomarm verlaufen und daher oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden.

Podozyten, hoch spezialisierte Zellen in den Filtereinheiten der Niere, den Glomeruli, spielen dabei eine Schlüsselrolle. Ihre komplexe Morphologie mit ineinander verzahnten kleinen Zellausläufern, den sogenannten Fußfortsätzen und der dazwischen aufgespannten

Schlitzmembran, ist essenziell für die Größenselektion des Filtrats, macht sie jedoch zugleich besonders anfällig gegenüber toxischen, mechanischen und metabolischen Einflüssen (3). Da Podozyten nicht regenerierbar sind, führt ihr Verlust zu einer irreversiblen Schädigung der Filtrationsbarriere und kann langfristig nicht kompensiert werden. Schätzungen zufolge liegen bis zu 75 % der Nierenerkrankungen eine podozytäre Schädigung zugrunde (4). Dennoch gelten Podozyten bislang als therapeutisch schwer zugängliche Zielzellen. Klassische pharmakologische Therapien, etwa Kortikosteroide, greifen meist nur indirekt in podozytäre Signalwege ein und sind häufig mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, während gezielte molekulare Interventionen bislang kaum etabliert sind (5).

RNA-basierte Therapiestrategien stellen vor diesem Hintergrund einen vielversprechenden Ansatz dar. Besonders kleine RNA-Moleküle (small RNAs) spielen hierbei eine wichtige Rolle. So unterscheidet man zum Beispiel kleine inhibitorische RNAs wie siRNAs, die eine gezielte Blockade einzelner krankheitsrelevanter Gene (6) erlauben, während miRNAs als Regulatoren komplexer Netzwerke gleichzeitig mehrere Zielstrukturen beeinflussen können (7). Die praktische Anwendung dieser kleinen RNAs scheiterte bislang häufig daran, dass das Einschleusen der Moleküle in die Zellen (Transfektion) ineffizient und zudem zellschädigend war. So führen chemisch-basierte Transfektionssysteme in diesem Zelltyp häufig zu ausgeprägter Zytotoxizität (8), während virale Vektoren zwar effizienter sind, jedoch mit erheblichen Sicherheits- und Zulassungsproblemen behaftet bleiben (9).

In den vergangenen Jahren rückten Exosomen zunehmend in den Fokus der Forschung. Diese natürlichen extrazellulären Vesikel spielen bei der interzellulären Kommunikation im Körper natürlicherweise eine große Rolle, da sie Proteine, Lipide sowie RNAs zwischen Zellen transportieren können (10). In der Nephrologie standen Exosomen bislang vor allem als potenzielle diagnostische Biomarker im Fokus der Forschung, insbesondere im Urin von Patient\*innen mit glomerulären Erkrankungen (11-13). Ihr Potenzial als gezielte, schonende RNA-Transportsysteme zur Modulation von Podozyten ist dagegen bislang kaum analysiert worden. Insbesondere die Frage, ob Exosomen gezielt und direkt mit definierten miRNAs oder siRNAs beladen und effizient in Podozyten eingeschleust werden können, blieb weitgehend unbeantwortet. Genau an dieser Stelle setzt das vorliegende Forschungsprojekt an (14), das als ExoNephX die gezielte Beladung, den Transport und die funktionelle Wirkung von miRNAs und siRNAs in Podozyten mittels Exosomen untersucht.

### **Die Isolierung und Beladung von Exosomen für die ExoNephX Plattform**

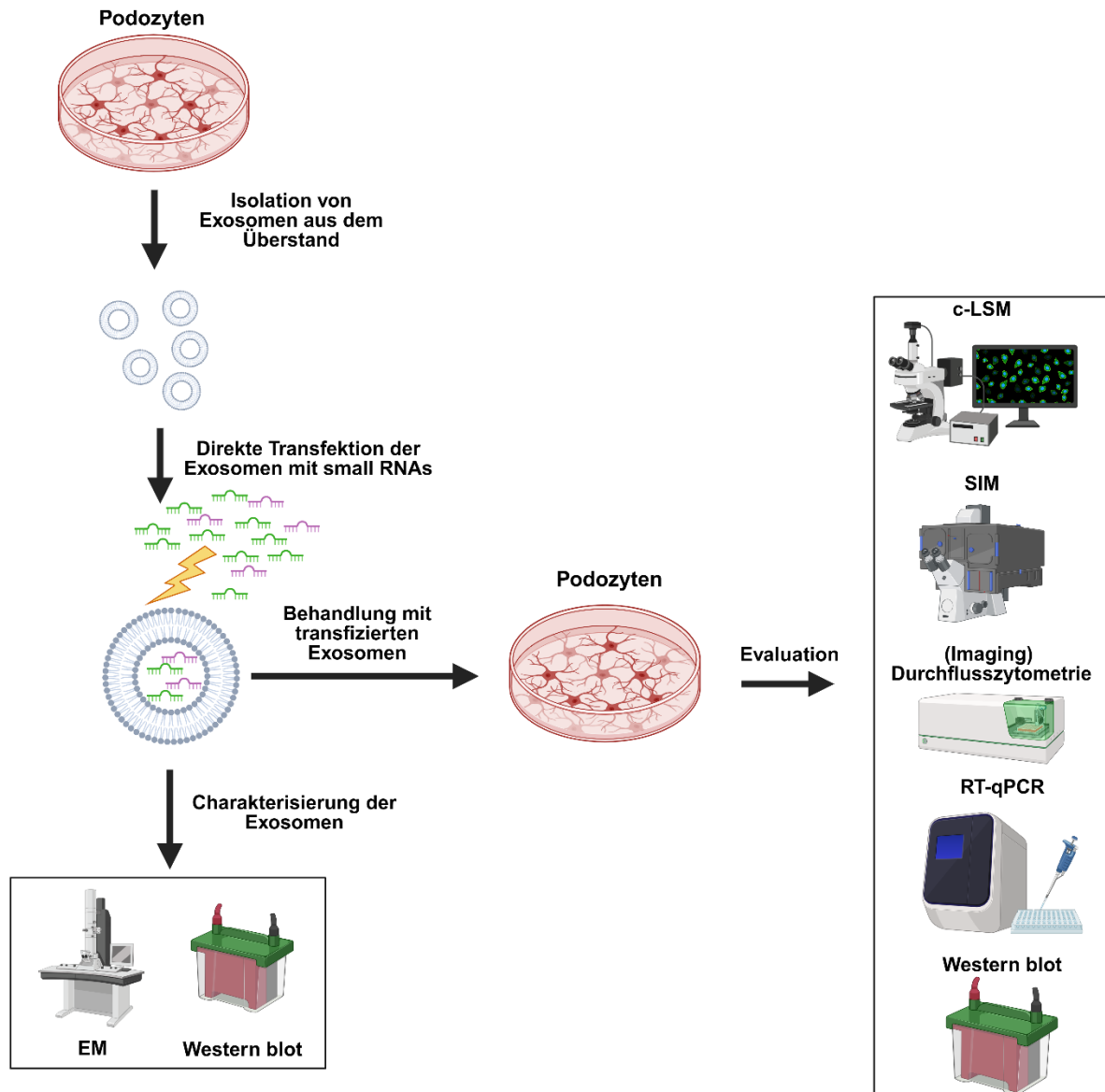
Um Exosomen zu gewinnen und anschließend mit der gewünschten RNA zu beladen, wurde eine immortalisierte murine Podozytenzelllinie verwendet, die unter standardisierten Bedingungen kultiviert wurde. Diese Zellen geben kontinuierlich Exosomen in das Zellkulturmedium ab, aus dem diese anschließend isoliert und aufgereinigt werden. Zur Beladung mit der gewünschten RNA wurden die isolierten Exosomen mittels eines klassischen Verfahrens transfiziert. Die verwendeten siRNAs beziehungsweise miRNAs waren fluoreszenzmarkiert, um die RNA-Fracht präzise verfolgen und kontrollieren zu können.

Die Charakterisierung der Exosomen erfolgte mittels Elektronenmikroskopie sowie durch den Nachweis Exosomen-typischer Markerproteine wie CD9 und TSG101. Diese Analysen dienten dazu, sicherzustellen, dass es sich um intakte Exosomen handelte und dass der Transfektionsprozess keine relevanten strukturellen Veränderungen verursachte. Für die Analyse der erfolgreichen RNA-Aufnahme wurden verschiedene Verfahren verwendet. Die intrazelluläre Lokalisation der fluoreszenzmarkierten RNAs wurde mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie und der hochauflösenden Super-Resolution-Mikroskopie untersucht.

Ferner erfolgte eine quantitative Erfassung der RNA-Aufnahme mit Hilfe der Durchflusszytometrie.

## Überprüfung der Transfektionseffizienz von ExoNephX

Um zu untersuchen, ob diese neue Methode tatsächlich funktionelle Auswirkungen auf die Zellen hat, wurden gezielte siRNA-vermittelte Knockdown Experimente mehrerer podozytärer Proteine sowie die Überexpression einer spezifischen miRNA durchgeführt. Veränderungen der Gen- und Proteinexpression wurden anschließend mittels RT-qPCR und Western-Blot Analysen bestimmt. Parallel dazu wurden die Zellviabilität und Morphologie analysiert, um potenzielle toxische Effekte auszuschließen (Abb. 1) (14).



**Abb. 1: Schematische Darstellung der experimentellen Durchführung von ExoNephX.** Small RNAs = siRNA/(pre-) miRNA, EM = Elektronenmikroskopie, c-LSM = konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie, SIM = Structured-Illumination Mikroskopie, RT-qPCR = Reverse Transcription-quantitative PCR.

## Ergebnisse

### 1. Charakterisierung der Exosomen

Die isolierten Exosomen zeigten eine einheitliche Struktur mit einer typischen Größe von etwa 20-80 nm. Elektronenmikroskopische Analysen ergaben keine Hinweise auf Aggregation oder strukturelle Schädigungen der Exosomen nach der Beladung mit RNA (Abb. 2A). Der Nachweis der Markerproteine CD9 und TSG101 bestätigte zudem, dass es sich um Exosomen handelt. Gleichzeitig zeigte sich, dass die direkte Transfektion der Exosomen weder ihre Zusammensetzung noch die Menge der Exosomen beeinträchtigt.

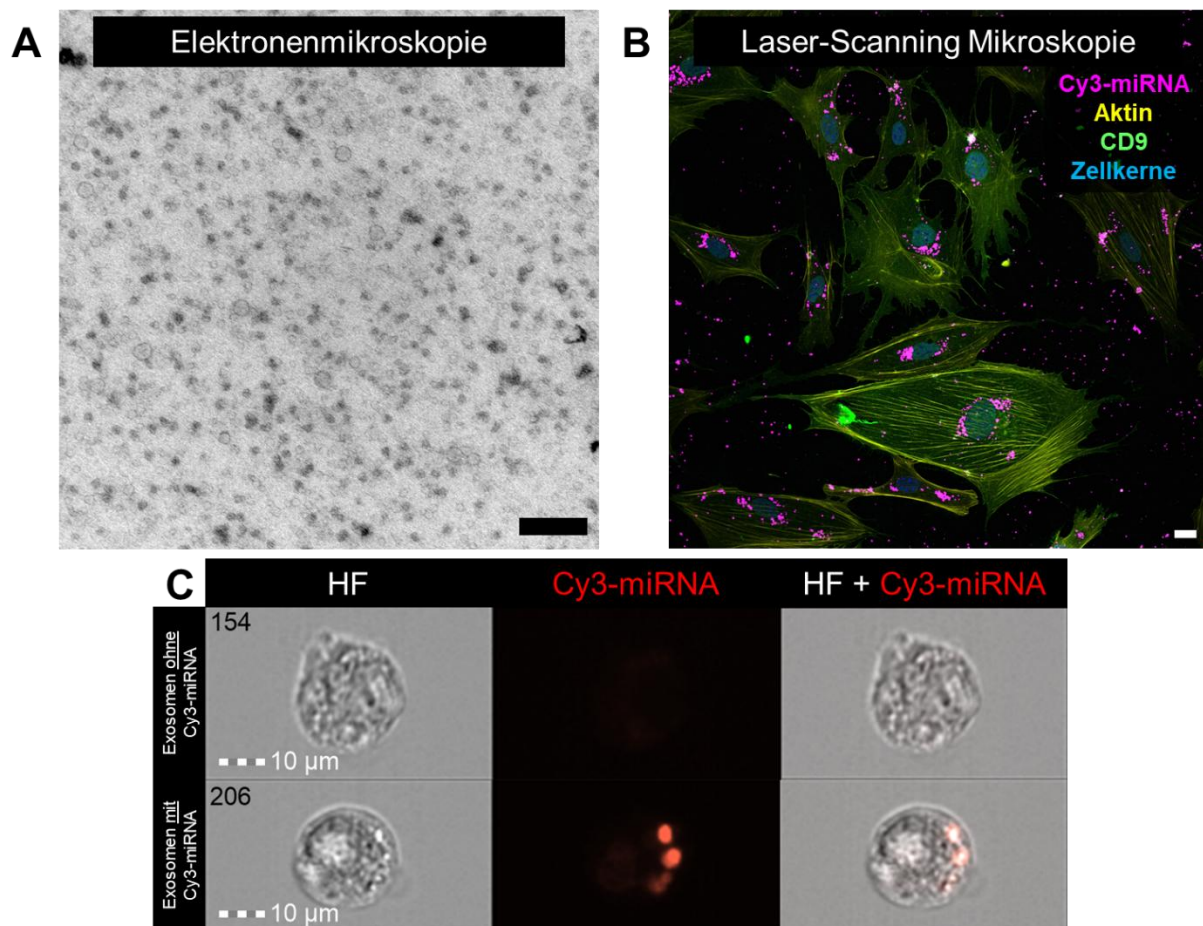
## **2. Aufnahmeeffizienz und intrazelluläre Lokalisation der mit ExoNephX transfizierten RNA**

Ein zentrales Ergebnis der Studie war die außergewöhnlich hohe Effizienz der Aufnahme von RNA-beladenen Exosomen durch kultivierte Podozyten. Bereits wenige Stunden nach der Inkubation ließ sich eine intensive Fluoreszenz der markierten RNA in den Podozyten nachweisen. Mikroskopische Analysen zeigten eindeutig, dass das Fluoreszenzsignal nicht auf einer Adhäsion der Exosomen an der Zelloberfläche der Podozyten beruhte, sondern dass die Exosomen tatsächlich in die Zellen aufgenommen worden waren (Abb. 2B). Innerhalb der Podozyten wurde keine Anhäufung der Fluoreszenz in den abbauenden Kompartimenten der Zellen, den sogenannten Lysosomen, gefunden.

Die quantitative Durchflusszytometrie bestätigte diese Befunde und zeigte, dass über 96 % der behandelten Podozyten ein positives Fluoreszenzsignal aufwiesen. Ergänzend belegte die Imaging-Durchflusszytometrie, dass das Signal intrazellulär lokalisiert war und nicht auf unspezifische Oberflächenbindung zurückzuführen ist. Zusammen liefern beide Methoden einen robusten Nachweis für die hohe Effizienz des Exosomen-basierten RNA-Transfers (Abb. 2C). Darüber hinaus beobachteten wir eine klare Dosis- und Zeitabhängigkeit der Exosomen-basierten RNA-Aufnahme (ExoNephX). Mit zunehmender Exosomen-Konzentration nahm die Intensität des intrazellulären Fluoreszenzsignals kontinuierlich zu. Auch bei längeren Inkubationszeiten blieb die Zellviabilität erhalten, ohne dass morphologische Veränderungen oder Hinweise auf zelluläre Toxizität beobachtet wurden, was das enorme Potenzial der Methode noch weiter unterstreicht.

## **3. Funktionelle Wirksamkeit der übertragenen RNAs**

Die funktionelle Relevanz der mittels ExoNephX transfizierten RNA wurde durch gezielte Knockdown-Experimente von spezifischen Proteinen intensiv untersucht. Nach Behandlung mit siRNA-beladenen Exosomen zeigte sich eine signifikante Reduktion der Expression der jeweiligen Zielproteine. Darüber hinaus führte die Behandlung mit Exosomen, die mit einer Vorform der miR-21 (pre-miR-21) beladen waren, zu einem deutlichen Anstieg der Expression reifer miR-21 in den behandelten Podozyten. Die beobachteten Effekte waren ausgeprägter als jene, die mit konventionellen Transfektionsmethoden in diesem Zelltyp erzielt werden konnten. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass direkt transfizierte Exosomen nicht nur effizient von Podozyten aufgenommen werden, sondern dass ihre RNA-Fracht auch funktionell wirksam ist (14).



**Abbildung 2: Charakterisierung RNA-beladener Exosomen und Analyse ihrer Aufnahme in Podozyten.** (A) Isolierte Exosomen wurden direkt mit RNA beladen und anschließend mittels Elektronenmikroskopie analysiert, um Morphologie, Größe und strukturelle Integrität der Vesikel zu beurteilen. Dargestellt sind homogene Exosomen mit einer typischen Größe von 20-80 nm ohne Hinweise auf Aggregation. Maßstab = 100 nm. (B) Podozyten wurden mit RNA-beladenen Exosomen inkubiert und die intrazelluläre Lokalisation der aufgenommenen RNA mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht. Die Cy3-markierte miRNA ist überwiegend im Zytoplasma mit perinukleärer Anreicherung lokalisiert. Magenta = exosomale Cy3-markierte miRNA; Gelb = F-Aktin; Grün = Zellmembranmarker CD9; Blau = Zellkerne. Maßstab = 20  $\mu$ m. (C) Zur quantitativen Analyse der RNA-Aufnahme und zur Validierung der intrazellulären Lokalisation wurde bildgebende Durchflusszytometrie eingesetzt. Dargestellt ist die nahezu vollständige Transfektion der Podozytenpopulation sowie die intrazelluläre Verteilung des Fluoreszenzsignals. HF = Hellfeld; Rot = exosomale Cy3-markierte miRNA. Maßstab = 10  $\mu$ m.

## Diskussion

Podozyten sind in bis zu 75 % der chronischen Nierenerkrankungen strukturell und funktionell geschädigt und spielen damit eine zentrale Rolle in der Pathogenese glomerulärer Erkrankungen. Vor diesem Hintergrund besteht ein erheblicher Bedarf an neuen, gezielten und zugleich schonenden therapeutischen Ansätzen für diesen Zelltyp (4). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass direkt mit RNAs transfizierte Exosomen ein hoch effizientes und zugleich zellschonendes Transportsystem für Podozyten darstellen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Podozyten bislang als eine der am schwierigsten transfizierbaren Zellpopulationen gelten (8). Frühere Arbeiten berichteten zwar über prinzipielle Erfolge bei der

RNA-Transfektion von Podozyten, beschrieben jedoch zugleich erhebliche Einschränkungen durch geringe Effizienz, ausgeprägte Zytotoxizität und funktionelle Störungen der Zellen (8,15).

Ein entscheidender Unterschied zur bisherigen Literatur liegt in der gewählten Beladungsstrategie der Exosomen. Der überwiegende Teil der publizierten Studien nutzt sogenannte indirekte Beladungsansätze, bei denen Exosomen-Spenderzellen zunächst mit RNA-Molekülen transfiziert werden und diese anschließend über endogen gebildete Exosomen in den Zellkulturüberstand gelangen. Dieses Vorgehen ist mit einer geringen Kontrolle über Art und Menge der transportierten RNA verbunden. Entsprechend berichten mehrere Studien über eine hohe Variabilität der RNA-Fracht sowie über schwankende biologische Effekte. Zudem ist die Effizienz dieses Ansatzes stark abhängig vom Zelltyp der Spenderzellen und von deren exosomaler Biogenese (16,17). Gerade bei schwer transfizierbaren Zelltypen wie Podozyten stellt dies eine erhebliche Limitation dar.

Demgegenüber erlaubt die direkte Transfektion isolierter Exosomen eine präzise Kontrolle der RNA-Beladung. Frühere Arbeiten bewerteten diesen Ansatz jedoch kritisch, da insbesondere elektroporationsbasierte Verfahren häufig mit Aggregation der RNA sowie mit strukturellen Schädigungen der Vesikel assoziiert waren (18). Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzte schonende Beladungsstrategie vermeidet diese Nachteile, wie die erhaltene Morphologie der Exosomen und die hohe biologische Aktivität der transportierten RNAs zeigen. Damit stellt die direkte Exosomen-basierte Transfektion ExoNephX einen klaren methodischen Fortschritt gegenüber bisherigen Methoden dar.

Besonders hervorzuheben ist die außergewöhnlich hohe Aufnahmeeffizienz der RNA-beladenen Exosomen in Podozyten. Während indirekt beladene Exosomen in früheren Studien häufig nur moderate Transfektionsraten erzielten (19), wurde hier nahezu die gesamte Podozytenpopulation, d.h. fast 100 %, erreicht. Dieser Aspekt ist von zentraler Bedeutung für alle Studien, da heterogene Transfektionseffizienzen die Interpretation biologischer Effekte erheblich erschweren können. Darüber hinaus stellt eine hohe Effizienz eine wesentliche Voraussetzung für potenzielle therapeutische Anwendungen dar.

Auch auf funktioneller Ebene unterscheiden sich die Ergebnisse deutlich von der bisherigen Literatur. Indirekt beladene Exosomen zeigten in früheren Arbeiten häufig nur begrenzte Effekte auf die Zielgenexpression (19). Die hier beobachteten robusten Veränderungen der Protein- und miRNA-Expression zeigen hingegen, dass direkt transfizierte Exosomen in der Lage sind, ausreichend RNA zu transportieren, um ausgeprägte biologische Effekte in Podozyten und somit auch für die Filtrationsbarriere erzielen zu können.

Trotz dieser überzeugenden *in vitro* Ergebnisse bleibt die Translation des Ansatzes *in vivo* eine Herausforderung. Frühere tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass systemisch applizierte Exosomen bevorzugt in Leber und Milz akkumulieren können. Ob und in welchem Ausmaß eine gezielte Ansteuerung von Podozyten in der Niere möglich ist, muss in zukünftigen präklinischen Modellen untersucht werden. Entsprechende Arbeiten werden derzeit unter anderem in Kooperation mit der University of Texas Medical Branch (UTMB) in Texas (USA) durchgeführt. Ferner wird der hier etablierte Ansatz im Rahmen des geförderten nTTP-GCT-Tandem-Drittmitelprojekts weiterentwickelt, mit dem Ziel, effiziente und zielgerichtete RNA-Therapiestrategien für glomeruläre Zellen zu etablieren. Die in dieser Arbeit erzielten hohen Transfektionsraten in Podozyten *in vitro* bilden hierfür eine wichtige methodische Grundlage.

### **Perspektiven für die Therapie von Glomerulopathien**

Das Verfahren ExoNephX legt den Grundstein für ein neuartiges therapeutisches Konzept einer Exosomen-basierten RNA-Therapie von glomerulären Erkrankungen. Durch die direkte

Beladung von Exosomen, die zudem aus dem jeweiligen Zielzelltyp gewonnen werden, können kleine RNA-Moleküle kontrolliert, effizient, und zellschonend in Podozyten eingebracht werden. Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit, krankheitsrelevante Signalwege gezielt zu modulieren und so beispielsweise zur Reduktion fibrotischer Prozesse, zur Stabilisierung der Podozytenmorphologie oder zur Modulation inflammatorischer Reaktionen beizutragen.

Perspektivisch könnten Exosomen somit als therapeutische Vehikel für siRNAs oder miRNAs eingesetzt werden. Die präzise Steuerung der RNA-Fracht in Kombination mit der hohen Aufnahmeeffizienz versprechen eine deutliche Verbesserung der Wirksamkeit RNA-basierter Therapien. Darüber hinaus eröffnet dieser Ansatz neue Perspektiven für personalisierte Therapiestrategien, bei denen die Exosomenbeladung individuell an das Krankheitsprofil der Patient\*innen angepasst wird. Auch Kombinationstherapien, bei denen mehrere RNA-Moleküle simultan transportiert werden, erscheinen realistisch, um komplexe pathophysiologische Netzwerke gezielt zu beeinflussen.

### **Fazit**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass ein Exosomen-basierter RNA-Transport einen vielversprechenden Ansatz für die gezielte und zellschonende Behandlung von Podozyten darstellt. Durch die Verwendung von direkt aus Podozyten gewonnenen Exosomen in Kombination mit einer schonenden direkten Beladung lassen sich kleine RNA-Moleküle mit hoher Effizienz und geringer Toxizität in Podozyten einschleusen. Auf diese Weise können krankheitsrelevante Signalwege gezielt moduliert werden, wodurch sich neue therapeutische Perspektiven für die Behandlung glomerulärer Erkrankungen eröffnen, die sogar auf den einzelnen Patienten\*in zugeschnitten sein können.

Das hier vorgestellte Verfahren wurde zum Patent angemeldet.

### **Literatur**

1. Bikbov B, Purcell C, Levey AS, et al.: Global, regional, and national burdens of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2020; 395: 709–33.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al.: Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet* 2018; 392: 2052–90.
3. Kriz W: Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 189–95.
4. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M: Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253–307.
5. Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC: Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 375–84.
6. Takabatake Y, Isaka Y, Mizui M, et al.: Exploring RNA interference as a therapeutic strategy for renal disease. *Gene Therapy* 2005 12:12 2005; 12: 965–73.

7. Ho J, Ng KH, Rosen S, Dostal A, Gregory RI, Kreidberg JA: Podocyte-Specific Loss of Functional MicroRNAs Leads to Rapid Glomerular and Tubular Injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2069–75.
8. Shankland SJ, Pippin JW, Reiser J, Mundel P: Podocytes in culture: past, present, and future. *Kidney Int* 2007; 72: 26–36.
9. Naldini L: Gene therapy returns to centre stage. *Nature* 2015; 526: 351–60.
10. Kalluri R, LeBleu VS: The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* 2020; 367: eaau6977–eaau6977.
11. Baker MA, Davis SJ, Liu P, et al.: Tissue-Specific MicroRNA Expression Patterns in Four Types of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2985–92.
12. Lange T, Stracke S, Rettig R, et al.: Identification of miR-16 as an endogenous reference gene for the normalization of urinary exosomal miRNA expression data from CKD patients. *PLoS One* 2017; 12: e0183435–e0183435.
13. Lange T, Artelt N, Kindt F, et al.: MiR-21 is up-regulated in urinary exosomes of chronic kidney disease patients and after glomerular injury. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 4839–43.
14. Lange T, Maron L, Weber C, Biedenweg D, Schlüter R, Endlich N: Efficient delivery of small RNAs to podocytes in vitro by direct exosome transfection. *J Nanobiotechnology* 2025; 23.
15. Agarwal S, Sudhini YR, Reiser J, Altintas MM: From Infancy to Fancy: A Glimpse into the Evolutionary Journey of Podocytes in Culture. *Kidney360* 2021; 2: 385–97.
16. Jin C, Wu P, Li L, Xu W, Qian H: Exosomes: Emerging Therapy Delivery Tools and Biomarkers for Kidney Diseases. *Stem Cells Int* 2021; 2021: 7844455.
17. Cao H, Li Z, Ye J, et al.: Emerging roles of exosomes in the diagnosis and treatment of kidney diseases. *Front Pharmacol* 2025; 16: 1525314.
18. Sutaria DS, Badawi M, Phelps MA, Schmittgen TD: ACHIEVING THE PROMISE OF THERAPEUTIC EXTRACELLULAR VESICLES: THE DEVIL IS IN DETAILS OF THERAPEUTIC LOADING. *Pharm Res* 2017; 34: 1053.
19. Iqbal Z, Rehman K, Mahmood A, et al.: Exosome for mRNA delivery: strategies and therapeutic applications. *Journal of Nanobiotechnology* 2024 22:1 2024; 22: 395-.

Abbildung 1: Created in BioRender. Lange, T. (2026) <https://BioRender.com/0vnzj9f>