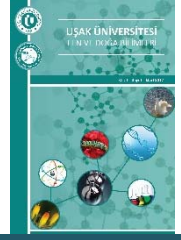




**Uşak Üniversitesi Fen ve Doğa
Bilimleri Dergisi**
Usak University Journal of Science and Natural Sciences

<http://dergipark.gov.tr/usufedbid>
<https://doi.org/10.47137/usufedbid.1520798>



Derleme Makalesi (Review Article)

Eksozomların IVF'deki Kullanımları

Rabia Tuana Lekesiz¹, Hilal Körükcü¹, Murat İhlamur^{2}*

¹*Moleküler Biyoloji ve Genetik, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakülte, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

²*Biyomedikal Cihaz Teknolojisi, Meslek Yüksekokulu, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

Geliş: 23 Temmuz 2024
Received: 23 July 2024

Revizyon: 11 Kasım 2024
Revised: 11 November 2024

Kabul: 2 Aralık 2024
Accepted: 2 December 2024

Özet

Günümüzde, kısırlık vb. üreme sistemi kaynaklı çeşitli fonksiyonel bozuklukların tedavisi *in vitro* fertilizasyon (IVF) ile mümkün olsa da başarı düzeyleri henüz istenilen orana ulaşamamıştır. Hücre tipi farketmeksizin hemen hemen her hücre tarafından salgılanabilen ekstrasellüler vezikül ailesinin en küçük üyesi olan eksozomlar her ne kadar maliyet, karakterizasyon ve izolasyon gibi sorunları barındırsa da IVF'te kullanılan geleneksel yöntemlere kıyasla; hem düşük invazyonla izolasyonunun gerçekleştirilebilmesi hem de zengin biyoaktif molekül içeriğiyle endometriyum-embriyo etkileşiminin yanı sıra embriyonel gelişimi de modüle edebilmektedir. Eksozomlar sağlık alanındaki birçok çalışmanın yanı sıra reproduktif çalışmalarda da son yıllarda ilgi görmektedir. Yumurta, sperm, blastosit ve endometriyumdan salgılanan eksozomlar IVF'nin kalitesini etkilemektedir. Bu doku ve hücrelerle yapılan çalışmalarda eksozomların yardımcı üreme tekniklerinde diagnostik ve terapötik olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Eksozom, in vitro fertilizasyon, ekstrasellüler veziküller, tedavi.*

Uses of Exosomes in IVF

Abstract

Nowadays, infertility etc. Although the treatment of various functional disorders originating from the reproductive system is possible with *in vitro* fertilization (IVF), the success levels have not yet reached the desired rate. Although exosomes, the smallest member of the extracellular vesicle family that can be secreted by almost every cell regardless of cell type, have problems such as cost, characterization and isolation, compared to the traditional methods used in IVF; It can be isolated with low invasion and can modulate embryonal development as well as endometrium-embryo interaction with its rich bioactive molecule content. Exosomes have attracted interest in reproductive studies as well as many studies in the field of health in recent years. Exosomes secreted from eggs, sperm, blastocytes and endometrium affect the quality of *in vitro* fertilization (IVF). Studies with these tissues and cells suggest that exosomes can be used diagnostically and therapeutically in assisted reproductive techniques.

Keywords: *Exosome, IVF, extracellular vesicles, treatment.*

©2024 Usak University all rights reserved.

E-mail: rabialekesiz@gmail.com (ORCID ID: 0009-0009-6628-3959)

korukcuhal@gmail.com (ORCID ID: 0009-0001-7777-347X)

*Corresponding author-E-mail: ihlamurmurat@gmail.com (ORCID ID: 0000-0002-0458-5638)

©2024 Usak University all rights reserved.

1. Giriş

Hücre çeşidi fark etmeksizin, birçok hücre türü tarafından üretimi ve salımı gerçekleştirilebilen, tek bir lipid tabakasından oluşmak üzere çift katlı membranla çevrili olan ve eldesi biyolojik salgılardan; kan, idrar, tükürük, beyin-omurilik sıvısı (BOS) vb. kolaylıkla sağlanabilen yapılara “Ekstraselüler veziküller (EV)” denilmektedir [1]. Keşfedildikleri ilk yıllarda “hücrelerin atıkları” olarak görülmüş olsalar da bu durum zamanla değişmiş ve günümüzde hücre salınımı ve iletişim araçları olarak ön kazanmışlardır [2, 3]. Vezikül kökenli olan bu yapılar kendi aralarında köken aldıkları hücre türünden işlevsel özellikleri ve biyogenezlerine kadar çeşitli alanlarda farklılıklar içerebilmektedir. Bu nedenle kendi aralarında da onkozomlar, ektozomlar, apoptotik cisimler, eksozomlar, mikroveziküller olarak sınıflanma göstermektedirler [4].

2. Ekstraselüler Veziküller

EV’ler genel olarak, onkozomlar, ektozomlar, apoptotik cisimler, eksozomlar, mikroveziküller olarak ayrılmaktadır. Apoptotik cisimler (1000-5000 nm), apoptoz geçiren hücrelerin hücre zarlarında meydana gelen sarkmalar (blebbing) sonucunda salınımları gerçekleşen yapılar olup, diğer EV’lerden farklı olarak hücreye ait tüm molekül ve yapıları (DNA parçaları, organeller vb.) içermektedir [5]. Mikroveziküller (100-1000nm), apoptotik cisimlerin aksine hücre zarında meydana gelen sarkma sonucu oluşmayıp, oluşumunu hücre zarı kökenli tomurcuklanma (budding) ile gerçekleştirmektedir [6]. Onkozomlar (100-400 nm), tıpkı apoptotik cisimler gibi plazma zarının kabarcıklaşması ile oluşmaktadır. Fakat bu yapılar tümör hücrelerinden köken almaktadır. Eksozomlar (50-500 nm), her ne kadar bazı araştırmacılar tarafından mikroveziküllerin bir alt grubu olduğu düşünülse de mikroveziküllere göre daha özelleşmiş olarak varsayabilen bu yapılar, genellikle hücre salınımı için (sitokinler, büyüme faktörleri vb.) hücre zarından tomurcuklanma yoluyla salınımlarıdır [1]. Bu yapıların içerikleri, hücre zarının sitozolik yüzeyinde bulunan (plazma membranı) birikmiş molekülleri içermektedir [1, 4]. Eksozomlar (30-150 nm), EV’lerin en küçük çeşididir. Üretimleri ve salımları “endozomal yolak” aracılığıyla gerçekleşmektedir [6]. Bu yapılar çeşitli biyomoleküller (nükleik asit, lipid, protein, hücre yüzey reseptörleri vb.) yapılar bakımından oldukça zengindir [7]. Bu veziküller elektron mikroskopuyla incelendiğinde genellikle dairesel bir morfolojiyi takip eden şekillerde gözlemlenmektedir [8]. Bu yapılar; tükürük [8], kan (plazma ve serum) [9], idrar [10], anne sütü [11], seminal [12], amniyotik [13], serebral [14] vb. fizyolojik sıvılardan elde edilebileceği gibi; dentritik [15], B/T lenfositler [16], trombosit, retikülositler [17], fibroblastlar [18], nöronlar [19], makrofajlar [20], epitel [21], mast [22], kök hücreler [23] vb. hücre tiplerinden hem patolojik hem de fizyolojik koşullar altında salgılanabilmektedirler [24].

EV’ler kendi içlerinde çeşitlendirilse bile, aslında tüm vezikül çeşitleri tek bir hücreden köken alabilmektedir. Ancak aynı hücreden elde edilseler bile, bu çeşitlerin üretiminde ve salım sisteminde farklılıklar gözlemleneceğinden üretilen veziküllerin; boyut, içerik ve işlevsel olarak heterojen olmaları oldukça muhtemeldir [25]. Endozomal yolak aracılığıyla üretilen eksozomlar, EV’lerin klatrin bağımlı (CME) ya da klatrinden bağımsız (CIE) “endositoz” yoluyla hücrenin içerisine girmesiyle başlayıp, erken endozom yapısının oluşumuyla tamamlanmaktadır. Oluşturulan bu erken endozom yapılarının bir kısmı geri dönüşümü için plazma membranına geri gönderilirken; bir kısmında multiveziküller cisim (MVB) ya da geç MVB kökenli endozom (MVE) dönüşümü gözlemlenmektedir [26]. Büyüyen ve dönüşen bu yapılar (MVB ve MVE), belirli hücre içi içeriklerin alınımı ve modifikasyonuna yardımcı olmaları sebebiyle “Endoplazmik retikulum ve Trans-Golgi ağına” doğru ilerlemektedir [5].

Eksozom yapısının oluşumunda, hücre içerisinde bulunan protein ve protein ağlarının senkronizasyonu (tetraspaninler, Rab, GTPaz proteinleri, manifold ve ESCRT vb. kompleksler.) ve özellikle lipid modifiye edici enzim yapıları (sfgingomiyelinaz vb.) oldukça önem taşımaktadır. Çeşitli enzim yapıları veziküllerin oluşumunu teşvik ederken; proteinler ve protein kompleksleri ise veziküllerin oluşumunu kolaylaştırmakla görevlidir [27].

Çeşitli modifikasyonlar sebebiyle, MVB'ler hücre içi içerikleri membranın "invajinasyonu (katlanma ile kese, tüp oluşumu)" ile alıp, içerikleri içeren intraluminal veziküllerin (ILV'ler) oluşumunu gerçekleştirerek, aslında eksozomların temellerini oluşturmaktadır. Çünkü oluşan bu ILV'ler, hücreden salgılandıklarında birer eksozom görevi görmektedir. Eğer MBV'ler birçok ILV'ler ile dolmuşsa, üç farklı sinyal mekanizması devreye girmektedir. Bunlar; apoptotik cisimlerle kaynaşma (hücre apoptoz sürecinde ise), lizozomlarla kaynaşma (kargonun ve ILV'lerin parçalanması) ya da hücre dışı matrikse eksozomlar olarak salınması için plazma zarına "SNARE proteinleri" aracılı füzyonunun sinyalizasyonudur [28].

Ekstraselüler matrikse (ECM) salımı gerçekleşmiş olan eksozomların, hedef hücreye ulaştığında; yüzey proteinlerine, köken aldıkları hücre türüne ve boyutlarına bağlı olarak hedef hücreler tarafından farklı mekanizmalar aracılığıyla hücre içerisine alınmaktadır. Eksozomların hedef hücreler tarafından alınımı incelendiğinde, genel olarak bazı mekanizmalar mevcuttur. Bunlar; plazma zarı ile doğrudan füzyon, plazma membranının hücre dışı reseptörleriyle etkileşim ya da direkt olarak endositoz'dur. Bu mekanizmalar incelendiğinde, plazma zarıyla doğrudan füzyonun, "Rab ve SNARE" proteinleri aracılı olduğunu ve eksozomal içeriklerin hücrenin sitozolüne salımıyla tamamlandığı bilinmektedir. Eksozom transmembran proteinlerin hedef hücrelerin yüzey reseptörleriyle etkileşimi ise, normalde bağışıklık sistemi tepkilerine ve apoptozu tetikleyen "downstream" sinyal yolağının tetikleyerek hedef hücrenin aktivasyonuna neden olmaktadır [29].

Direkt olarak endositoz yoluyla hücre içerisine alınan eksozomların ise; kltrin aracılı, kaveolin aracılı, lipid-raft aracılı makropinositoz ya da fagositoz gibi farklı yöntemleri olduğu bilinmektedir. Endositoz türü fark etmeksizin hücre içerisine alınımı gerçekleştirilen eksozomlar, endozomal yolak için (MVB'lerde taşınma, serbest bırakılma veya lizozomal yolla parçalanma) ikinci bir şansa sahip olmaktadır [30].

3. Eksozomlar ve ILV

Eksozomlar sağlık alanındaki birçok çalışmanın yanı sıra reproduktif çalışmalarda da son yıllarda ilgi görmektedir. Yumurta, sperm, blastosit ve endometriyumdan salgılanan veziküller başta olmak üzere birçok etken in vitro fertilizasyonun (IVF) kalitesini etkilemektedir. Bu doku ve hücrelerle yapılan çalışmalarda eksozomların yardımcı üreme tekniklerinde (ÜYTE) diagnostik ve terapötik olarak kullanılabilceği düşünülmektedir [31].

Erken ve doğru teşhisin konulması, bütün hastalıkları önlemek ve hastalara doğru tedavi prosedürünü uygulamak için en önemli adımdır. ÜYTE alanında ise doğru teşhisin konması yeni nesillerin sağlıklı bir şekilde dünyaya gelmesi için önemlidir. İnfertilite, tekrarlayan düşükler, düşük yumurta ve sperm kalitesi kliniğe gelen hastaların yüzleştığı bazı problemler arasındadır. İlk tedavi olarak IVF yerine aşılama veya yumurtalık uyarımı önerilse de yıllar geçtikçe artan infertiliteden dolayı IVF tedavilerinin sayısı artmaktadır [32]. Eksozomların teşhisteki kullanım alanları başlıca blastosit kalitesinin belirlenmesi,

zona pellusula-sperm etkileşimleri, embriyo-uterin arasındaki etkileşimler olarak sıralanabilmektedir [33].

Endometriyal epitel hücreleri ile blastosit arasında sıkı bir ilişki vardır. Gerekli sinyal molekülleri, miRNA, büyüme faktörleri ve hücre belirteçleri gibi, hücreler arası iletişimle karşı tarafa ulaştırılmakta ve embriyonun tutunmasını etkilemektedir [33]. Bu etkileşimler embriyo ve endometriyal hücreler tarafından salgılanan eksozomlar aracılığıyla yapılmaktadır. Eksozomların uterus içine salınabilmesi içinse öncesinde zona pellusulayı aşması gerekmektedir. Yapılan araştırmalarda eksozomların zona pellusulayı aşabilecek büyüklük ve yapıda olduğu kanıtlanmıştır [34]. Ek olarak embriyo gün geçtikçe artan konsantrasyonda hücre dışı vezikül salgılamaktadır. Yapılan bir araştırmada 3. günde salgılanan veziküllerin 5. günde salgılananlara göre daha az olduğu görülmüştür [35].

Spermatik hücrelerden salgılanan eksozomların içeriği RNA (özellikle mRNA ve miRNA), protein, lipid ve çeşitli küçük moleküllerce zengin olup, sperm hücrelerinin motilite ve fertilizasyon kabiliyetlerini etkileyebilmektedir [31]. Over hücrelerinden salgılanan eksozomlara bakıldığında; büyüme faktörleri, östrojen ve progesteron gibi çeşitli hormonlarca zengin, tıpkı eksozomların genelinde olduğu gibi protein ve RNA yapılarını barındırarak folikül olgunlaşmasını ve endometriyal hücrelerin reseptivitesini regüle edebilmektedir [36]. Endometriyum hücrelerinde ise yine büyüme faktörleri RNA (mRNA ve miRNA), protein ve sitokin vb. çeşitli biyolojik yapılar içererek, endometriyal doku oluşumunu teşvik etmekte ve implantasyonu artırmaktadır. Embriyo implantasyon sürecin haricinde, gebelik süresince “fetüs-maternal” sinyal iletiminde görev almaktadır [37].

Eksozomların hücreler arası iletişimdeki rolü IVF tedavisiyle sınırlı kalmayıp erken menopoza (POI) geciktirme ve erektil bozukluk tedavilerinde de kullanılabilir. Erken menopoz tedavisi için birçok farklı eksozom türü denenmiş olup içlerindeki en etkili molekülün miRNA21 olduğu görülmüştür [38]. Ayrıca insan adipoz temelli mezenkimal kök hücre eksozomlarının (hADMS) SMAD5 geninin ekspresyonlarını artırma yoluyla Fas/Fas ligand, kaspaz8 ve kaspaz3 aktivitesini düşürdüğü gözlenmiştir [39].

Erektil bozukluk tedavisi için miR-126, miR-130a ve miR-132 molekülünü içeren eksozomlar örnek verilebilmektedir. MiR-126 VEGF genindeki ekspresyonu artırarak endotel hasarını önlenmesini sağlamaktadır. miR130a ise endotelyum çoğalması, göçü ve taşıyıcı tüp oluşumunu sağlayan endotel progenitor hücrelerini Runx3, VEGF ve AKT sinyal yolları aracılığıyla korumaktadır [3]. miR132 ise Ras GTPaz aktivatör proteinini (RasGAP) ve metil CpG bağlayıcı protein-2'yi baskılayarak endotel hücre hayatta kalımını artırmaktadır [1]. Ek olarak, farklı dokulardan elde edilen eksozomlar, gebelikle ilişkili diğer hastalıkları tedavi etmek için kullanılabilir. Endometriyal kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, eksozomun miR-148b'yi fibroblastlar yoluyla endometriyal kanser hücrelerine etkili bir şekilde taşıdığını ve miRNA'nın doğrudan hedef geni DNMT1'e bağlanarak endometriyal kanser metastazını engellediği belirlenmiştir [40].

4. Sonuç

Eksozomlar, hücreler arası sinyalleşmede rol oynayan EV'lerin en küçük üyesi olup, günümüzde kısmi infertil olan (infertilite sorunu yaşayan) bireylerin çocuk sahibi olabilmeleri adına uygulanan bir tedavi çeşidi olan IVF sürecinde meydana gelebilecek herhangi bir kusuru (embriyonik gelişim ve implantasyon problemi vb.) önleyebilecek niteliktedir [41].

IVF alanında, eksozomlar gebelik sonuçlarını iyileştirmek ve çeşitli infertilite sorunlarını ele almak için yeni bir yaklaşım olarak umut vaat etmektedir. Eksozomlar, hücreler arası sinyalleşmeleri regüle ederek hem embriyo-embriyo hem de embriyo-endometriyum arasındaki etkileşimi artırarak gebelik halini destekleyebileceği gibi; içeriğinde var olan büyüme faktörleri, RNA, protein vb. biyolojik materyallerle embriyonik gelişimi destekleyerek de yapabilmektedir [42].

Eksozomlar çeşitli üreme bozuklukları için biyobelirteç olarak hizmet etme ve kısırliğin altında yatan mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir. Örneğin, eksozomal mikroRNA'lar ve circRNA'lar foliküler gelişim, oosit olgunlaşması ve embriyo kalitesinin düzenlenmesinde rol oynayarak üreme sağlığını değerlendirmek ve potansiyel doğurganlık sorunlarını belirlemek için invazif olmayan bir yöntem sağlamaktadır. Son yıllarda, eksozomların IVF'de kullanılması, üreme sonuçlarının iyileştirilmesinde umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Üreme sistemi de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından salgılanan küçük hücre dışı veziküller olan eksozomlar, proteinler, lipitler ve nükleik asitlerden oluşan bir yük içermektedir ve bu da onları hücreler arası iletişimin potansiyel araçları ve hücrel süreçlerin düzenleyicileri haline getirmektedir. Eksozomların IVF'de uygulanması, embriyo kalitesini, implantasyon oranlarını ve nihayetinde yardımcı üreme teknolojilerinin başarı oranlarını iyileştirmek için önemli bir potansiyele sahiptir. Aslında IVF'de eksozom kullanmanın avantajlarına bakıldığında bu yapıların folikülogenez, oosit olgunlaşması ve embriyo implantasyonu vb. süreçlerde üreme sisteminin mikroçevresinin modülasyonunu sağladığı bilinmektedir [42].

Normal şartlar altında IVF'de kullanılan geleneksel yöntemlere bakıldığında, bu yöntemlerin başarısını engelleyen bir sürü etken olduğunu ve eksozomların bu sınırlamaları bir nebze de olsa aşabileceğini söylememiz mümkündür. Örneğin geleneksel yöntemlerden biri olan hormonal stimülasyonu incelediğinde, bu tedavinin foliküllerin aşırı üretimini tetikleyerek OHSS olarak adlandırılan "Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu" riskini artırarak oosit kalitesini etkileyebileceği, başka bir geleneksel tedavi olan embriyo kültür yöntemiyle dinamik olarak taklit edilmek istenen kadın üreme sisteminin taklidinin başarısızlığı sonucunda embriyonik gelişimde "suboptimal" koşulların gelişmesi olası bir durumdur [43]. Eksozomlar ise, biyoaktif moleküllerle doğrudan etkileşerek, implantasyon ve embriyonel gelişimdeki süreçlerin daha spesifik olarak modülasyonunu sağlayabilecek yetkinlikindedir [44]. Fakat, biyolojik yapılarca içeriği oldukça zengin olan bu küçük vezikülleri temel alan tedaviler biraz daha kişiselleştirilmiş tedavilere yakın olduğundan mali açıdan çeşitli zorluklara neden olabilmektedir. Bunların yanı sıra, üretim ve kullanım şartları açısından henüz bir standarda sahip olmadığından, eksozom içerikli olan bu tedavinin etkileri ve güvenilirliği hala tartışmalıdır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmada etik kurul onayına gerek duyulmamaktadır.

Katkı Oranı

Yazarlar eşit oranda katkı sağlamışlardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Anand S, Samuel M, Kumar S, Mathivanan S. Ticket to a bubble ride: Cargo sorting into exosomes and extracellular vesicles, *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019;1867(12):140203.
2. Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes), *J Biol Chem*, 1987;262(19):9412-20.
3. Pan Q, Wang Y, Lan Q, Wu W, Li Z, Ma X, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells ameliorate hypoxia/reoxygenation-injured ECs via transferring microRNA-126, *Stem Cells Int*, 2019;2019:2831756.
4. Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. A comprehensive review on factors influencing biogenesis, functions, therapeutic and clinical implications of exosomes, *Int J Nanomedicine*, 2021;16:1281-312.
5. Kang M, Jordan V, Blenkiron C, Chamley LW. Biodistribution of extracellular vesicles following administration into animals: A systematic review, *J Extracell Vesicles*, 2021;10(8):e12085.
6. Xie S, Zhang Q, Jiang L. Current knowledge on exosome biogenesis, cargo-sorting mechanism and therapeutic implications, *Membranes*, 2022;12:498.
7. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles, *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014;30:255-89.
8. Yang C, Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis, *Clin Dev Immunol*, 2011;2011:842849.
9. Caby MP, Lankar D, Vincendeau-Scherrer C, Raposo G, Bonnerot C. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma, *Int Immunol*, 2005;17(7):879-87.
10. Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004;101(36):13368-73.
11. Lässer C, Alikhani VS, Ekström K, Eldh M, Paredes PT, Bossios A, et al. Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages, *J Transl Med*, 2011;9:9.
12. Höög JL, Lötvall J. Diversity of extracellular vesicles in human ejaculates revealed by cryo-electron microscopy, *J Extracell Vesicles*, 2015;4:28680.
13. Konoshenko MY, Lekchnov EA, Vlassov AV, Laktionov PP. Isolation of extracellular vesicles: general methodologies and latest trends, *Biomed Res Int*, 2018;2018:8545347.
14. Bachy I, Kozyraki R, Wassef M. The particles of the embryonic cerebrospinal fluid: how could they influence brain development? *Brain Res Bull*, 2008;75(2-4):289-94.
15. Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes, *Nat Med*, 1998;4(5):594-600.
16. Blanchard N, Lankar D, Faure F, Regnault A, Dumont C, Raposo G, et al. TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex, *J Immunol*, 2002;168(7):3235-41.
17. Fader CM, Savina A, Sánchez D, Colombo MI. Exosome secretion and red cell maturation: Exploring molecular components involved in the docking and fusion of multivesicular bodies in K562 cells, *Blood Cells Mol Dis*, 2005;35(2):153-7.
18. Lespagnol A, Duflaut D, Beekman C, Blanc L, Fiucci G, Marine JC, et al. Exosome secretion, including the DNA damage-induced p53-dependent secretory pathway, is severely compromised in TSAP6/Steap3-null mice, *Cell Death Differ*, 2008;15(11):1723-33.

19. Fauré J, Lachenal G, Court M, Hirrlinger J, Chatellard-Causse C, Blot B, et al. Exosomes are released by cultured cortical neurons, *Mol Cell Neurosci*, 2006;31(4):642-8.
20. Bhatnagar S, Shinagawa K, Castellino FJ, Schorey JS. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response in vitro and in vivo, *Blood*, 2007;110(9):3234-44.
21. van Niel G, Raposo G, Candalh C, Boussac M, Hershberg R, Cerf-Bensussan N, et al. Intestinal epithelial cells secrete exosome-like vesicles, *Gastroenterology*, 2001;121(2):337-49.
22. Skokos D, Botros HG, Demeure C, Morin J, Peronet R, Birkenmeier G, et al. Mast cell-derived exosomes induce phenotypic and functional maturation of dendritic cells and elicit specific immune responses in vivo, *J Immunol*, 2003;170(6):3037-45.
23. Console L, Scalise M, Indiveri C. Exosomes in inflammation and role as biomarkers, *Clin Chim Acta*, 2019;488:165-71.
24. Kelleci K, Allahverdiyev A, Bağırova M, Ihlamur M, Abamor E. Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review, *J Vector Borne Dis*, 2023;60(2):125-41.
25. Gurunathan S, Kang MH, Qasim M, Khan K, Kim JH. Biogenesis, membrane trafficking, functions, and next-generation nanotherapeutics medicine of extracellular vesicles, *Int J Nanomedicine*, 2021;16:3357-83.
26. Xie S, Zhang Q, Jiang L. Current knowledge on exosome biogenesis, cargo-sorting mechanism and therapeutic implications, *Membranes [Internet]*, 2022;12(5).
27. Wortzel I, Dror S, Kenific CM, Lyden D. Exosome-mediated metastasis: Communication from a distance, *Dev Cell*, 2019;49(3):347-60.
28. Ihlamur M, Kelleci K, Zengin Y, Allahverdiyev MA, Abamor E. Applications of exosome vesicles in different cancer types as biomarkers, *Curr Mol Med*, 2024;24(3):281-97.
29. Ihlamur M, Akgul B, Zengin Y, Korkut ŞV, Kelleci K, Abamor E. The mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: Next-generation inhibitors and approaches, *Curr Mol Med*, 2024;24(4):478-94.
30. Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, Baruteau J. The exosome journey: From biogenesis to uptake and intracellular signaling, *Cell Commun Signal*, 2021;19(1):47.
31. Shen Y, You Y, Zhu K, Fang C, Chang D, Yu X. Exosomes in the field of reproduction: A scientometric study and visualization analysis, *Front Pharmacol*, 2022;13:1001652.
32. Borumandnia N, Alavi Majd H, Khadembashi N, Alaii H. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: A cross-sectional study, *Int J Reprod Biomed*, 2022;20(1):37-46.
33. Ng YH, Rome S, Jalabert A, Forterre A, Singh H, Hincks CL, et al. Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: A new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation, *PLoS One*, 2013;8(3):e58502.
34. Vyas P, Balakier H, Librach CL. Ultrastructural identification of CD9-positive extracellular vesicles released from human embryos and transported through the zona pellucida, *Syst Biol Reprod Med*, 2019;65(4):273-80.
35. Giacomini E, Vago R, Sanchez A, Podini P, Zarovni N, Murdica V, et al. Secretome of in vitro cultured human embryos contains extracellular vesicles that are uptaken by the maternal side, *Sci Rep*, 2017;7.
36. Kharazi U, Badalzadeh R. A review on the stem cell therapy and an introduction to exosomes as a new tool in reproductive medicine, *Reprod Biol*, 2020;20(4):447-59.

37. Homer H, Rice GE, Salomon C. Review: Embryo- and endometrium-derived exosomes and their potential role in assisted reproductive treatments-liquid biopsies for endometrial receptivity, Placenta, 2017;54:89-97.
38. Elahi N, Ai J, Makoolati Z. A review on treatment of premature ovarian insufficiency: Characteristics, limitations, and challenges of stem cell versus exosome therapy, Vet Med Int, 2023;2023:5760011.
39. Huang B, Lu J, Ding C, Zou Q, Wang W, Li H. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD, Stem Cell Res Ther, 2018;9(1):216.
40. Guo XR, Ma Y, Ma ZM, Dai TS, Wei SH, Chu YK, Dan XG. Exosomes: The role in mammalian reproductive regulation and pregnancy-related diseases, Front Physiol, 2023;14:1056905.
41. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, et al. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: A meta-analysis of published comparative studies, Hum Reprod, 1999;14(5):1243-9.
42. Chan JC, Morgan CP, Adrian Leu N, Shetty A, Cisse YM, Nugent BM, et al. Reproductive tract extracellular vesicles are sufficient to transmit intergenerational stress and program neurodevelopment, Nat Commun, 2020;11(1):1499.
43. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: Composition, biogenesis and function, Nat Rev Immunol, 2002;2(8):569-79.
44. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity, Curr Opin Obstet Gynecol, 2015;27(3):187-92.