



## REVISÃO

# Explorando a realidade dos exossomos na Dermatologia<sup>☆,☆☆</sup>

Taciana Dal’Forno-Dini <sup>ID</sup> <sup>a,\*</sup>, Martina Souilljee Birck <sup>ID</sup> <sup>b</sup>, Marco Rocha <sup>ID</sup> <sup>c</sup> e Edileia Bagatin <sup>ID</sup> <sup>c</sup>



<sup>a</sup> Clínica Privada, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 19 de julho de 2024; aceito em 2 de setembro de 2024

## PALAVRAS-CHAVE

Dermatologia;  
Exossomos;  
Vesículas  
extracelulares

**Resumo** Os exossomos são nanovesículas extracelulares secretadas por várias células do corpo humano e de animais. Compostos por membrana lipídica e proteínas encapsuladas, os exossomos contêm substâncias biologicamente ativas, como proteínas, DNA, RNA, fatores de transcrição e metabólitos. Descobertos na década de 1980, os exossomos desempenham papel importante na comunicação entre células e na função imunológica. Eles variam em tamanho, conteúdo e função, dependendo da célula de origem. Os exossomos têm despertado interesse na área da Dermatologia por suas potenciais aplicações no tratamento de cicatrizes, rejuvenescimento da pele, regeneração capilar e outras condições dermatológicas. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para comprovar sua eficácia e segurança. Questões regulatórias também precisam ser consideradas, pois o uso de exossomos em cosméticos e tratamentos médicos ainda não é totalmente aprovado em alguns países. Além disso, é importante entender os riscos e efeitos colaterais associados ao uso de exossomos antes de sua utilização clínica. Embora promissores, mais pesquisas são necessárias para explorar todo o potencial dos exossomos na Medicina e na Dermatologia.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

Os exossomos são vesículas extracelulares nanométricas, de aproximadamente 30–150 nm,<sup>1-4</sup> derivadas da via endossômica e secretadas por diversos tipos de células, incluindo células-tronco, queratinócitos, fibroblastos, células do sistema imunológico de humanos e animais e também por células de vegetais.<sup>5</sup> São compostos por bicamada lipídica repleta de proteínas de superfície encapsuladas, isolando

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.002>

☆ Como citar este artigo: Dini TD, Birck MS, Rocha M, Bagatin E. Exploring the reality of exosomes in Dermatology. An Bras Dermatol. 2025;100:121–50.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica Privada, Porto Alegre, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [tacianad@terra.com.br](mailto:tacianad@terra.com.br) (T. Dal’Forno-Dini).

uma carga biologicamente ativa, incluindo proteínas, DNA, RNA mensageiro, microRNA (miRNA), fatores de transcrição, proteínas de tráfego de membrana, proteínas apresentadoras de antígenos, outros peptídeos, metabólitos e lipídios.<sup>3,4</sup>

Os exossomos foram relatados pela primeira vez em 1983, por Johnstone et al., e denominados inicialmente de "carreadores de lixo celular".<sup>3,6</sup> Na década de 1990, descobriu-se que eles desempenham papel vital na comunicação intercelular e na função imunológica, por expressarem características da célula de origem, funcionando como moléculas parácrinas que interagem com a matriz extracelular (MEC) e com as células adjacentes.<sup>3</sup>

Os exossomos obtidos do mesmo tipo de célula podem ser altamente variáveis com base nas características da célula e seu microambiente, com diferentes tamanhos, conteúdos e funções nas células-alvo ou receptoras.<sup>4,7</sup> Dadas suas diferenças, os exossomos são muito heterogêneos na estrutura e função.<sup>4</sup> Assim, seus efeitos nas células receptoras dependem de seu conteúdo e dos diferentes receptores de sua superfície celular.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, os exossomos emergiram como tratamento promissor para o fornecimento de terapêutica com base em ácidos nucleicos em virtude de sua biocompatibilidade inerente, capacidade de atravessar barreiras fisiológicas e baixa imunogenicidade. Por serem gerados naturalmente pelas células do corpo humano, acredita-se que resultam em respostas inflamatórias reduzidas.<sup>5</sup> Além disso, como alternativa ao uso de terapia celular regenerativa (uso de células vivas, como células-tronco, para reparar ou substituir tecidos danificados), teoricamente, os exossomos teriam várias vantagens, incluindo estabilidade, baixa toxicidade, biocompatibilidade, diminuição de rejeição imunológica e do risco de tumorigênese, por não se tratar do uso de células vivas.<sup>8</sup>

Esta revisão objetiva abordar de maneira independente o recente grande interesse no uso de exossomos na Dermatologia, com base nos mais recentes artigos e pesquisas publicados, fornecendo um resumo abrangente do seu real papel no processo de cicatrização, tratamento das cicatrizes, rejuvenescimento cutâneo, regeneração capilar, neoplasias cutâneas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, acne, melasma e outras hiperpigmentações, assim como discutir sobre biossegurança, questões regulatórias, produtos disponíveis no mercado brasileiro, uso irregular e perspectivas futuras. Espera-se, assim, fornecer maior compreensão dos mecanismos de ação e possíveis aplicações clínicas atuais e futuras dos exossomos na Dermatologia.

## Origem

Estudos revelam que os exossomos podem ser obtidos a partir de células, tecidos ou fluidos corporais de quase todas as espécies de mamíferos. Essas fontes incluem células-tronco, células cancerígenas, células imunológicas, células derivadas de folículos capilares (HFSC) e fibroblastos dérmicos (HDF); saliva, sangue, urina<sup>8</sup> e plaquetas também são consideradas fontes para isolamento de exossomos.<sup>1</sup> Eles demonstram capacidade de transporte molecular com biocompatibilidade, tornando-os promissores para comunicação intercelular e interespecies.<sup>6</sup> As

células-tronco mesenquimais (MSC) são células-tronco pluri-potentes que se originam de células-tronco adultas e têm a capacidade de autorrenovação e autorreparação, bem como a capacidade de se diferenciar em múltiplas células funcionais sob certas condições.<sup>4</sup> As MSC podem ser obtidas de diversas fontes, incluindo tecido adiposo (ADSC), tecido placentário (PMSC), tecido do cordão umbilical (UCMSC) e medula óssea (BMSC). Os exossomos obtidos dessas células são chamados ADSC-exos, PMSC-exos, UCMSC-exos e BMSC-exos.<sup>8</sup>

Os exossomos derivados de plantas são chamados de nanopartículas semelhantes a exossomos derivados de plantas (PELNs) e representam alternativa atraente por sua teórica biossegurança. Existem relatos de que os PELNs têm propriedades regenerativas, anti-inflamatórias e de baixa imunogenicidade.<sup>3</sup> Em recente revisão de literatura, os PELNs foram avaliados como promissores substitutos dos exossomos humanos por sua similaridade em estrutura e função, e foram descritos como potenciais agentes terapêuticos para doenças dos sistemas digestivo, respiratório, neurológico, vascular, genitourinário, endócrino e musculoesquelético. Sua origem engloba diversas fontes, como flores, gengibre, uva, brócolis, aspargo, cúrcuma, limão, toranja, alho, soja, cogumelos, tomate, pera e morango.<sup>6,9</sup>

Alguns estudos *in vitro* e em animais também avaliaram os efeitos de nanovesículas semelhantes a exossomos de *Phellinus linteus*, um fungo medicinal conhecido por suas propriedades antitumorais e anti-inflamatórias,<sup>5,10</sup> e de *Lactobacillus plantarum*, uma bactéria capaz de realizar fermentação láctica.<sup>5</sup> Outros exossomos derivados de bactérias encontradas na microbiota intestinal humana também já foram relatados.<sup>11</sup>

## Técnica de isolamento dos exossomos

Os potenciais benefícios teóricos do uso dos exossomos na prática clínica dependem, também, da padronização dos métodos de isolamento. Técnicas derivadas da ultracentrifugação são, atualmente, consideradas o método padrão-ouro. No entanto, outros métodos têm sido desenvolvidos e incluem isolamento por ultrafiltração, imunoafinidade e precipitação. A dificuldade dessas técnicas está no isolamento exclusivo dos exossomos, sem a presença de outros componentes da MEC. A combinação de técnicas é descrita para garantir isolamento de exossomos puros na amostra, porém aumenta os custos e necessidade de treinamento técnico mais avançado.<sup>4</sup>

Após o isolamento, em virtude da variação no rendimento final dos exossomos, uma análise é necessária para caracterizar sua pureza e concentração. A microscopia eletrônica fornece informações morfológicas, possibilitando a visualização de estruturas ligadas à membrana dos exossomos. Técnicas como espalhamento dinâmico de luz e rastreamento de nanopartículas medem a distribuição de seu tamanho e concentração. Métodos imunológicos, incluindo citometria de fluxo e *Western blot*, utilizam marcadores específicos para detectar exossomos, os quais comumente expressam tetraspaninas (CD9, CD63, CD81) e proteínas de choque térmico (HSP70, HSP90). A espectrometria de massa torna possível a identificação e quantificação de seus componentes moleculares, como proteínas, ácidos

nucleicos e lipídios, e a reação quantitativa de cadeia de polimerase em transcrição reversa confirma e quantifica o RNA dos exossomos.<sup>4,5,8</sup>

## Funções

Dada a capacidade dos exossomos de mediar a comunicação celular e as potenciais aplicações terapêuticas com base em sua composição, os pesquisadores começaram a explorar seu papel na Medicina, como parte de uma área ainda sem reconhecimento denominada regenerativa.<sup>5</sup> A fonte da qual os exossomos são isolados é de crítica importância em relação às suas funções e, portanto, uso clínico.

Pesquisas na última década descobriram funções dos exossomos na sobrevivência, proliferação, migração, diferenciação e senescência celular, imunomodulação, angiogênese, cicatrização de feridas, além de potenciais biomarcadores de neoplasias e doenças autoimunes.<sup>11</sup>

Os exossomos começaram a ser explorados, mais recentemente, para uso em Dermatologia em virtude de seus efeitos positivos na cicatrização em estudos *in vitro* e em modelos murinos, por meio da promoção da migração celular, reconstrução da MEC e angiogênese.<sup>4</sup> No contexto de doenças cutâneas, na descoberta de que os exossomos modulam a comunicação entre as células da pele e seu microambiente, acredita-se que possam estar por trás da complexa patogênese das dermatoses crônicas inflamatórias e autoimunes e, portanto, pesquisas os trazem como alvos promissores para seu diagnóstico e tratamento.<sup>12</sup>

Na cosmética, diversos estudos investigam os exossomos para fins estéticos e regeneração celular, porém a maioria das pesquisas permanece na fase pré-clínica. Apesar da plethora de estudos desenvolvidos na última década, poucos investigadores publicaram os resultados pré-clínicos promissores, com estudos em humanos.<sup>4</sup> Por isso, mais estudos clínicos bem delineados, principalmente randomizados, controlados por grupo veículo, ainda são necessários para justificar, com eficácia e segurança, o uso dos exossomos e suas variações.

## Exossomos na cicatrização e no tratamento de cicatrizes

A cicatrização é um processo complexo que compreende fases distintas e sobrepostas.<sup>13</sup> Sabe-se que a presença da inflamação é crucial para a regeneração da pele. No entanto, a persistência da inflamação não é benéfica, e o grau de inflamação tem impacto significativo em todo o processo. O início e o desaparecimento da reação inflamatória são a chave para determinar a qualidade e o tempo da formação do tecido regenerado ou da cicatriz. Estudos mostram que, durante a cicatrização de ferimentos cutâneos, as células-tronco têm a capacidade de reduzir a inflamação, acelerar a fase de proliferação e ajudar na remodelação dos tecidos, agindo por meio de mecanismos parácrinos, liberando fatores de crescimento e exossomos.<sup>8</sup>

Nos últimos anos, os exossomos surgiram como tratamento promissor para melhorar a cicatrização em virtude de suas características únicas. Sua composição diversificada possibilita, teoricamente, a regulação de múltiplos processos celulares envolvidos na cicatrização,

incluindo inflamação, angiogênese, proliferação celular e remodelação da MEC.<sup>5</sup>

## Estudos *in vitro* e em animais

Uma revisão sistemática publicada em 2022 encontrou 105 estudos pré-clínicos do uso de exossomos em cicatrização de ferimentos, dos quais 51 foram realizados em modelos murinos. Os exossomos mais utilizados foram os derivados de humanos (MSC-exos e UCMSC-exos); a técnica de isolamento mais utilizada foi a ultracentrifugação; e o modo de administração mais encontrado nos estudos foi a injeção subcutânea. Nessa análise, a terapia com exossomos melhorou a cicatrização de ferimentos, independentemente do modo de administração, concentração, número de administrações ou sua fonte.<sup>14</sup>

Estudo em modelo animal mostrou que a injeção intralesional de exossomos derivados de macrófagos de camundongos produziu aumento da proliferação e migração fibroblástica, do depósito de colágeno e estímulo de células endoteliais, o que reduziu o tempo de fechamento dos ferimentos.<sup>15</sup>

Metanálise sobre o uso de exossomos na cicatrização em modelos murinos diabéticos mostrou um total de 21 estudos com 323 animais. A terapia com exossomos de origem de células-tronco humanas, com muitos estudos utilizando ADSC-exos, mostrou-se superior ao tratamento controle em termos de taxa de cicatrização de feridas, reepitelização, deposição de colágeno e diminuição da largura após a formação da cicatriz. Além disso, a expressão de fatores inflamatórios foi significativamente menor no tratamento com exossomos.<sup>16</sup> Estudo mostrou que exossomos derivados de sangue menstrual aumentaram a angiogênese e a reepitelização de feridas em camundongos diabéticos.<sup>17</sup>

Chen et al. avaliaram a eficácia da aplicação tópica de exossomos derivados de células embrionárias humanas em úlceras de pressão em camundongos idosos, demonstrando fechamento de ferida mais rápido e estímulo à angiogênese por provável rejuvenescimento de células endoteliais senescentes.<sup>18</sup>

Em se tratando de cicatrizes hipertróficas e queloides, os ADSC-exos demonstraram capacidade de inibir a produção e ativação fibroblástica na MEC, prevenindo o surgimento de cicatrização anormal.<sup>19</sup> Em modelo animal, as terapias combinadas de HDF-exos associados a toxina botulínica tipo A<sup>20</sup> e de UCMSC-exos com *laser* fracionado foram mais efetivas para cicatrizes hipertróficas quando comparadas com uso dos tratamentos isolados.<sup>19</sup> A combinação de UCMSC-exos incorporado em hidrogel parece prevenir mais efetivamente a formação de cicatriz hipertrófica em comparação com exossomos injetados em monoterapia, ao longo de quatro meses de acompanhamento.<sup>21</sup>

Alguns estudos pré-clínicos e experimentos *in vitro* com PELNs produziram resultados promissores, demonstrando a capacidade de fornecer moléculas bioativas, modular as respostas celulares e melhorar os processos de reparo tecidual. Em estudo conduzido por Sahin et al., observou-se que PELNs derivados do trigo promovem a produção de colágeno tipo I, assim como a proliferação e migração de fibroblastos e células imunes, com atividade antiapoptótica em fibroblastos e queratinócitos humanos. Ainda, constatou-se que esses

PELNs induzem a angiogênese em células endoteliais da veia umbilical humana, demonstrando seu potencial uso para regeneração de tecidos. Adicionalmente, os PELNs podem potencializar a neurogênese, a qual garante suprimento adequado de neuropeptídeos ao tecido em cicatrização, facilitando sua regeneração por estimular a diferenciação neural de MSCs. Estudos *in vitro* com exossomos derivados de ginseng demonstraram sua capacidade de estimular a neurogênese de MSCs mamíferas ao transferir seu miRNA, sugerindo que seu uso possa aprimorar a diferenciação neural e estimular a cicatrização de feridas.<sup>22</sup>

## Estudos clínicos

Em relação ao processo de cicatrização, um ensaio clínico com exossomos derivados de plaquetas injetados uma única vez em lesões geradas por biopsia de pele, em 11 pacientes saudáveis, não demonstrou diferença no tempo de fechamento em relação às lesões que não foram tratadas com os exossomos.<sup>23</sup>

Kwon et al. publicaram, em 2020, um ensaio clínico *split-face* com 25 pacientes mostrando que a combinação de ADSC-exos em *drug delivery* após *laser* de CO<sub>2</sub> fracionado para o tratamento de cicatrizes de acne na face, em três sessões a cada três semanas, produziu menos eritema nos locais de tratamento, menor tempo de inatividade pós-tratamento (4,1 dias vs. 4,3 dias) e melhora significativa na avaliação por meio de Escala Clínica de Avaliação de Cicatrizes de Acne e pela Avaliação Global do Investigador, a critério dos próprios avaliadores, das cicatrizes a partir da segunda sessão, em comparação com o tratamento com *laser* de CO<sub>2</sub> isolado (melhora de 32,5% vs. 19,9%, respectivamente). Efeitos adversos, como dor e edema após o tratamento, foram levemente menores no lado tratado com o *drug delivery* de ADSC-exos, embora sem significância estatística.<sup>24</sup>

## Exossomos no rejuvenescimento cutâneo

Os efeitos do envelhecimento cutâneo são um dos motivos mais comuns de consulta dermatológica. Fatores internos e externos contribuem para o envelhecimento da pele, incluindo radiação ultravioleta (RUV), poluição e tabagismo. O fotodano, em particular, produz alterações na MEC, incluindo diminuição das fibras colágenas e elásticas, levando à aparência clínica de rugas e modificação na firmeza e textura da pele. Por apresentarem capacidade de modular a comunicação celular e funções dos fibroblastos, os exossomos ganharam muita atenção no potencial de utilidade terapêutica no rejuvenescimento da pele nos últimos anos.<sup>17</sup>

## Estudos *in vitro* e em animais

Recentes artigos de revisão analisaram estudos pré-clínicos sobre o uso de exossomos no tratamento do fotoenvelhecimento, concluindo que, ao diminuir marcadores inflamatórios e regular positivamente a MEC, existe a possibilidade de prevenção da senescência dos fibroblastos com estímulo ao colágeno tipo I, elastina, produção de fibronectina e diminuição da expressão de colágeno tipo III.<sup>3,25</sup>

Estudo mostrou que os ADSC-exos, quando injetados em pele fotoenvelhecida de camundongos, produzem redução significativa da espessura epidérmica e aumento da espessura dérmica após sete dias de tratamento, assim como redução das rugas da pele em camundongos com fotoenvelhecimento induzido por RUV.<sup>26</sup> Experimentos *in vitro* com esses exossomos demonstraram potencial estímulo à proliferação fibroblástica e redução da produção intracelular de radicais livres, indicando efeito antioxidante associado.<sup>25</sup> Estudo *in vitro* com BMSC-exos em fibroblastos dérmicos fotoenvelhecidos apresentaram redução do estresse oxidativo e da apoptose induzida pela radiação UVB. O pré-tratamento com UCMSC-exos (antes da exposição solar) e tratamento com HDF-exos também demonstraram efeito protetor nos fibroblastos dérmicos.<sup>5</sup>

Exossomos do fungo *Phellinus linteus* e da bactéria *Lactobacillus plantarum* mostraram, *in vitro*, atividade antioxidante e antienvhecimento ao induzir proliferação fibroblástica e regular genes relacionados à MEC.<sup>5,10,27</sup>

## Estudos clínicos

Park et al. avaliaram eficácia clínica de ADSC-exos aplicados previamente ao microagulhamento com agulhas de 1 mm para tratar o envelhecimento da pele facial. Em estudo *split face* prospectivo e randomizado com duração de 12 semanas, 28 pacientes foram submetidos a três sessões com intervalo de três semanas. Em cada tratamento, a aplicação dos ADSC-exos seguida por microagulhamento foi realizada em um lado da face, e solução salina e microagulhamento no outro lado, como controle. A pontuação da Escala Global de Melhoria Estética (GAIS) foi significativamente maior no lado tratado com exossomos a partir de seis semanas da primeira sessão. Ao final das 12 semanas, os participantes que receberam tratamento com ADSC-exos obtiveram maior pontuação na GAIS (28% vs. 14%), assim como maior redução de rugas (12,4% vs. 6,6%), melhora da elasticidade cutânea (melhora de 11,3% no lado tratado com ADSC-exos vs. piora de 3,3% no grupo controle), melhora na hidratação (6,5% vs. 4,5%) e na pigmentação (9,9% vs. 1%).<sup>28</sup> Outro ensaio clínico, com 21 mulheres, realizou tratamento da hiperpigmentação com aplicação tópica duas vezes ao dia, por oito semanas dos mesmos exossomos, mostrando diminuição significativa nos níveis de melanina, avaliados com Mexameter®, no grupo tratamento após quatro semanas, avaliada por métodos indiretos. No entanto, o efeito clareador foi reduzido ao longo das quatro semanas seguintes.<sup>29</sup>

Em estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo, a aplicação tópica de PMSC-exos após microagulhamento demonstrou melhor resultado na qualidade da pele. Os 20 pacientes submetidos ao tratamento com exossomos, em três sessões mensais, apresentaram aparente melhora das rugas, poros, oleosidade, uniformidade e vascularização cutânea 120 dias após a última sessão, sem descrição de análise estatística desses resultados. A satisfação com o tratamento com exossomos, no entanto, foi significativamente maior em comparação ao grupo placebo. Não houve relato de efeitos adversos.<sup>30</sup> A aplicação tópica dos mesmos exossomos (PMSC-exos) imediatamente antes de injeção de hidroxiapatita de cálcio na face de cinco pacientes

demonstrou, após 30 dias, na avaliação dos pesquisadores e participantes, resposta clínica mais rápida (21 dias vs. 30 dias) em comparação ao bioestímulo injetável em monoterapia.<sup>31</sup>

Um relato de dois casos de aplicação tópica de exossomos derivados de células-tronco após procedimento de *resurfacing* facial com *laser* ablativo fracionado resultou em recuperação mais rápida, em torno de cinco dias, em comparação com o *laser* isolado, que apresentou tempo de reepitelização de 7–10 dias.<sup>32</sup>

Quanto ao uso de exossomos de origem não humana no rejuvenescimento, um estudo coreano realizou aplicação tópica de exossomos derivados de *Lactobacillus plantarum*, na posologia de duas vezes ao dia por quatro semanas, na região periorbitária de 16 mulheres com média de idade de 50 anos, demonstrando, em sistemas de análise de imagens, redução de 15,89% das rugas e de 8,5% da pigmentação ao final do acompanhamento.<sup>27</sup>

## Exossomos na regeneração capilar

A perda de cabelo é um dos fenótipos óbvios associado ao envelhecimento. Sabe-se que a alopecia associada ao envelhecimento está ligada à quiescência folicular e à miniaturização dos fios.<sup>8</sup> No cabelo normal, o crescimento ocorre ao nível do folículo piloso como contínuo ciclo trifásico: anágeno (crescimento ativo), catágeno (transição e involução) e telógeno (repouso). As células da papila dérmica (DPCs), responsáveis pelo desenvolvimento do folículo piloso, são conhecidas por liberar vários fatores de crescimento, comunicando-se com células epiteliais, células germinativas e células-tronco. Estas, por sua vez, são responsáveis pelo crescimento normal do cabelo e pela proliferação durante um novo ciclo capilar. Dado o papel crítico que as DPCs desempenham no folículo capilar e ciclo do cabelo, elas têm sido usadas como fonte de exossomos, pois regulam positivamente a sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, uma via celular chave envolvida na regulação, regeneração e morfogênese capilar. Exossomos derivados de ADSC, BMSC, de queratinócitos e de demais MSC também foram estudados.<sup>4,6,33</sup>

## Estudos *in vitro* e em animais

Evidências pré-clínicas do uso de exossomos para tratamento de alopecia androgenética (AAG) utilizaram majoritariamente DPCs-exos.<sup>34</sup> Em modelo murino, injeções intradérmicas de DPCs-exos induziram o crescimento do cabelo em comparação com placebo pela conversão do folículo piloso da fase telógena para anágena e pelo atraso na transição da fase anágena para catágena, observada tanto clínica quanto histologicamente.<sup>4,6</sup> DPCs-exos também reduziram a perda capilar e inflamação perifolicular em camundongos com alopecia areata.<sup>34</sup>

Estudo em modelo murino com AAG comparou injeção de MSC-exos intradérmico associada a fórmula manipulada de ervas medicinais tradicionalmente utilizadas na China para tratamento da AAG, com minoxidil tópico e a mesma fórmula manipulada como controle, demonstrando regeneração capilar mais precoce do que os controles, por

meio da conversão dos folículos capilares da fase telógena à anágena, observada clínica e histologicamente.<sup>35</sup>

Pesquisa *in vitro* e em animais com ADSC-exos demonstrou estímulo na proliferação, migração e indução de DPCs, promoção do alongamento da haste capilar e do crescimento do fio e ação neutralizadora dos efeitos da di-hidrotestosterona, garantindo aumento número de folículos e espessura do fio.<sup>36</sup> Estudo *in vivo* em camundongos demonstrou maior eficácia clínica e histológica de transplante capilar quando o enxerto continha ADSC-exos, além de células dérmicas e epidérmicas, com significativa regeneração capilar.<sup>37</sup>

Exossomos derivados de plantas ou PELNs também parecem promover crescimento capilar por meio da ativação da via Wnt/ $\beta$ -catenina e liberação de fatores de crescimento. Estudo em modelo murino avaliou a eficácia na regeneração capilar de exossomos derivados de alho administrados oralmente, em duas doses diferentes, e topicamente. Os camundongos que receberam exossomos por via oral em dose alta demonstraram maior sinalização da via Wnt-B-catenina e folículos pilosos com maior diâmetro. A via oral em baixa dose produziu efeitos semelhantes, clínica e histologicamente, ao uso tópico.<sup>38</sup>

## Estudos clínicos

Em uma série de casos, 39 pacientes com AAG leve a moderada receberam ADSC-exos humanos aplicados topicamente após microagulhamento, em sessões semanais por 12 semanas, demonstrando aumento significativo da densidade (aumento de 24,9 fios/cm<sup>2</sup>) e espessura dos fios (aumento de 8,8  $\mu$ m) ao final do acompanhamento.<sup>39</sup>

Um relato de caso de paciente do sexo masculino de 38 anos com AAG e poliose demonstrou aparente crescimento capilar e repigmentação dos pelos brancos após quatro sessões mensais de *laser* fracionado de picossegundos Nd:YAG 1.064 nm seguido por *drug delivery* de exossomos derivados da *Rosa x damascena*.<sup>9</sup>

## Exossomos em neoplasias cutâneas

### Melanoma

O melanoma é responsável por 80% das mortes por neoplasia cutânea. Com o aumento de sua incidência nos últimos anos, o diagnóstico precoce e a detecção de biomarcadores, em especial associados ao prognóstico, monitorização de progressão de doença e resposta ao tratamento são necessários. Assim, os exossomos têm desempenhado papel significativo em oncologia cutânea por sua capacidade de evasão imunológica e, assim, formação de nicho pré-metastático em diversos cânceres. Exossomos derivados de células de pacientes com melanoma são potenciais “biopsias líquidas” e, por carregarem carga genética de sua célula de origem, são ferramentas promissoras para diagnóstico e prognóstico.<sup>40</sup> Atualmente, pesquisadores empenham-se para determinar o perfil metabólico e assinatura exossômica específica do melanoma; no entanto, os dados disponíveis são limitados a modelos animais e em células *in vitro*.<sup>41</sup>

## Carcinoma espinocelular

Evidências pré-clínicas sugerem que os exossomos estejam ligados à patogênese do carcinoma espinocelular ao intensificar atividade de proteínas envolvidas na translação, transcrição e sinalização de divisão celular de queratinócitos mutados. No entanto, mais estudos são necessários para entender seus mecanismos e potencial uso clínico.<sup>42</sup>

## Micose fungoide

Por mais que o papel desempenhado por exossomos na forma mais comum de linfoma cutâneo ainda seja pouco compreendido, dada a superexpressão de certos miRNAs de exossomos de pacientes com micose fungoide, em especial miR-155 e miR-1246, têm sido estudados como potenciais biomarcadores diagnósticos, prognósticos e como alvo de novas terapias.<sup>43,44</sup>

## Exossomos em doenças autoimunes e inflamatórias

### Psoríase

A fisiopatologia da psoríase permanece sendo estudada e, nos últimos anos, muitas descobertas têm sido feitas. Estudos *in vitro* com exossomos de pacientes com psoríase demonstram potente ativação de cascata inflamatória e aumento de estresse oxidativo por seu alto poder de comunicação intercelular e relação com o sistema imune.<sup>45</sup> Exossomos de pacientes tratados com secuquinumabe, adalimumabe e ustequinumabe, em comparação com pacientes não tratados, demonstraram diferenças em sua composição lipídica, com carga lipídica qualitativamente maior nos pacientes em uso de imunobiológicos, o que enfatiza a redução do risco cardiovascular quando há controle da doença, e o papel dos exossomos no seguimento terapêutico.<sup>46</sup>

Estudos *in vitro* e em modelos murinos demonstraram que a injeção de UCMSC-exos reduz a proliferação epidérmica, a extensão e a gravidade de doença,<sup>47,48</sup> e que o uso tópico de exossomos derivados de embriões humanos e de ADSC reduzem níveis de interleucinas, como a IL-17.<sup>45,49</sup> Mais recentemente, o uso de exossomos como meio de entrega tópica de tofacitinibe aumentou seus efeitos terapêuticos e reduziu eventos adversos em camundongos.<sup>49</sup>

### Dermatite atópica

A capacidade de modulação do sistema imune com a utilização de exossomos os coloca como agentes provavelmente envolvidos na patogênese da dermatite atópica (DA), mas também possíveis agentes terapêuticos.<sup>50</sup>

*In vitro*, HDF-exos promoveram aumento de barreira e da recuperação cutânea em células cronicamente inflamadas<sup>50</sup> e ADSC-exos reduziram vias inflamatórias e angiogênese.<sup>51</sup> Em camundongos com DA, quando administrados via subcutânea e endovenosa, esses mesmos exossomos promoveram redução do nível sérico de IgE e atenuação dos sintomas.<sup>42</sup>

Ensaio clínico, ao pesquisar a eficácia de dose única de UCMSC-exos humanos aplicados por via subcutânea em 34

adultos atópicos, demonstrou melhora nos escores de atividade e gravidade da doença, sem eventos adversos. O uso intravenoso de BMSC-exos alogênico em pacientes adultos com DA moderada a grave e refratária demonstrou melhora significativa dos sintomas em quatro dos cinco pacientes por pelo menos 38 semanas, sem eventos adversos.<sup>52</sup>

## Vitiligo

Assim como nas demais doenças autoimunes, os exossomos, em virtude de sua relação com o sistema imune, estão sendo envolvidos na fisiopatologia do vitiligo. *In vitro*, descobriu-se que exossomos de pacientes com vitiligo são capazes de inibir melanogênese e reduzir atividade de tirosinase pela presença de anticorpos contra melanócitos.<sup>53</sup> No entanto, seu mecanismo ainda permanece pouco compreendido e novos estudos estão sendo desenvolvidos para identificar e utilizar exossomos como biomarcadores da doença ou, ainda, como opção terapêutica.<sup>54</sup>

## Exossomos em doenças do tecido conjuntivo

### Lúpus eritematoso sistêmico

Os exossomos, pelos mesmos motivos citados acima, parecem estar ligados à patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Biomarcadores associados a exossomos vêm sendo estudados para diagnóstico e prognóstico da doença,<sup>42</sup> especialmente na nefrite lúpica,<sup>55</sup> assim como possíveis alvos de novas terapias.<sup>42</sup>

### Esclerodermia

A fibrose causada pela produção exacerbada de tecido conjuntivo decorrente da disfunção dos fibroblastos dérmicos está no centro da fisiopatologia da esclerodermia. Estudos com exossomos de fibroblastos esclerodérmicos demonstraram aumento da produção e desregulação de colágeno I e fibronectina em fibroblastos normais.<sup>42,55</sup>

Como medida terapêutica, a aplicação única de UCMSC-exos em camundongos demonstrou inibição da proliferação, migração e ativação fibroblástica.<sup>53</sup> Como úlceras cutâneas são complicações frequentes da doença, o uso de exossomos para esse fim vem sendo estudado e parece ser promissor.<sup>55</sup>

### Dermatomiosite

Estudos *in vitro* demonstram que há circulação excessiva de exossomos contendo carga genética ativadora de autofagia celular e de anticorpos musculares em pacientes com a doença, e que houve redução de seus níveis após início de terapia antirreumática. Além disso, esses exossomos parecem estar ligados à atividade da doença, presença de doença pulmonar intersticial e alterações vasculares.<sup>53</sup>

## Outras aplicações

### Farmacodermia

Exossomos de pacientes acometidos por farmacodermias graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), demonstraram presença de gene capaz de superexpressar vias inflamatórias e promover apoptose celular e que, quanto maior sua concentração, maior área de pele é afetada. Pacientes que apresentam reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e psoríase pustulosa generalizada também apresentam, em seus exossomos, miRNA pró-inflamatórios, com ativação de células T.<sup>53</sup>

### Doença enxerto versus hospedeiro cutânea crônica

Há, na literatura, relato de caso de transplante alogênico de medula óssea, o qual evoluiu com doença enxerto *versus* hospedeiro cutânea crônica (DECH) sem controle com tratamento por fotoforese extracorpórea, tacrolimus, imatinibe, ciclosporina e altas doses de corticoide. O caso se apresentava com lesões cutâneas do tipo pápulas, placas, eczema, erosões e ulcerações, além de acometimento ungueal e alopecia cicatricial, com início um ano após o transplante. O uso endovenoso de PMSC-exos, em quatro sessões com intervalo semanal, demonstrou melhora do acometimento cutâneo e perfil laboratorial após 15 dias da última sessão, sem eventos adversos, intolerância ou surgimento de infecções no período de acompanhamento (cinco meses). Não há, no entanto, hipóteses sobre como essa melhora ocorreu.<sup>56</sup>

### Biossegurança

A terapia com exossomos está sendo considerada por muitos autores método livre de células, portanto uma terapêutica correlacionada com menores riscos de tumorigenicidade e imunogenicidade, potencial reduzido para diferenciação celular descontrolada e proliferação celular em comparação com a terapia com células-tronco.<sup>7</sup> No entanto, proteínas, metabólitos e ácidos nucleicos entregues pelos exossomos nas células receptoras alteram efetivamente sua resposta biológica, podendo promover ou inibir doenças.<sup>11</sup>

Os exossomos podem, por exemplo, limitar ou promover infecções virais. As cargas exossômicas podem suprimir infecção, limitando a replicação viral ou aumentando a imunidade antiviral, mas também podem promover a replicação viral, após sequestro da maquinaria de biogênese dos exossomos. Esses podem servir como pseudoenvelope que melhora a entrada viral, aumentando sua infectividade. As semelhanças em tamanho, densidade, carga molecular e uso de componentes comuns para aproveitar as proteínas celulares e a maquinaria do tráfego de vesículas entre retrovírus envelopados, em particular HIV 1 e 2, e os exossomos apoiam essa ideia. Do mesmo modo, exossomos originados de células imunológicas e células neoplásicas liberam cargas que podem influenciar a atividade do sistema imune na célula destinatária, estimulando ou suprimindo sua proliferação e função. Doses exógenas de níveis supra-fisiológicos de

exossomos em camundongos foram associadas à indução e progressão neoplásica.<sup>11</sup>

Apenas alguns estudos clínicos com exossomos alogênicos, em seus métodos, afirmaram realização de rastreamento infeccioso do doador e do produto final, os quais incluem tipagem sanguínea e fator Rh, pesquisa de doenças virais e de doenças sexualmente transmissíveis.<sup>23,24,30,31</sup>

Além disso, não há consenso/padronização ou regulação vigente sobre métodos de extração, purificação, quantificação, concentração, dosagem e posologia seguras, o que dificulta a realização de ensaios clínicos multicêntricos com amostra suficiente de pacientes.<sup>39</sup>

Em relação aos exossomos derivados de plantas, mais estudos são necessários para garantir sua aplicação segura. Há necessidade de uma compreensão abrangente de seus aspectos toxicológicos, biodegradabilidade e dinâmica de depuração.<sup>22</sup>

### Questões regulatórias

Na Europa e nos Estados Unidos, o uso de cosméticos à base de produtos derivados de humanos é proibido, visto que há possibilidade de transmissão de doenças virais ou por príons. Em dezembro de 2019, o FDA publicou uma notificação de segurança sobre o uso de exossomos após múltiplos relatos de eventos adversos graves sofridos por pacientes no estado de Nebraska, não especificados, tratados com produtos não aprovados contendo exossomos.<sup>57</sup>

Embora vários estudos *in vitro* em animais e clínicos básicos descreveram os benefícios potenciais dos exossomos, o FDA ainda não aprovou sua utilização como tratamento tópico, injetável ou intravenoso. Mesmo assim, nos Estados Unidos, seis empresas produzem e fornecem produtos com exossomos, todos de origem humana, sem especificar a fonte, para uso clínico.<sup>3</sup>

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autoriza o uso de exossomos de origem não humana dentro do grupo de cosméticos grau 2, o que significa que os produtos devem ser de uso externo, ou seja, apenas podem ser aplicados sobre a pele, com a epiderme intacta,<sup>58</sup> não permitindo, portanto, o uso injetável ou como *drug delivery*. A apresentação em frascos estéreis, no entanto, estimula seu uso injetável ou como *drug delivery* após procedimentos que provocam rompimento da barreira cutânea, como o microagulhamento ou os *lasers* fracionados.<sup>17</sup>

### Produtos disponíveis no Brasil

A combinação de exossomos alogênicos derivados principalmente de células-tronco de humanos adultos, com hidratantes e sérums de venda livre, é tendência crescente no mercado mundial. Quantidade, pureza e segurança dos exossomos nesses produtos são indefinidas, uma vez que não há regulação e vigilância pós-comercialização.<sup>17</sup>

Até o momento desta revisão, no Brasil, dentro dos produtos registrados pela ANVISA como cosméticos, estão o Inno-Exoma® Exo-skin da INNOAESTHETICS, comercializado pela Suprema Marcas e o ASCE plus SRLV (para pele), HLRV (para cabelos) e ILRV (íntimo) desenvolvido pela BENEV Inc. em parceria com a ExoCoBio.

O produto comercial Inno-Exoma® Exo-skin foi desenvolvido por meio de tecnologia NARBEX (*Non-Animal Regenerative Bioengineering Exosome*) o qual utiliza bioengenharia para mimitizar exossomos derivados de células. Por ser considerado produto bioidêntico, é chamado pela empresa, portanto, de exossomos-*like* ou exossomos sintéticos. Sua apresentação é em frasco estéril, e cada caixa contém um frasco de 10 mL de exossomos liofilizados, associados a complexo de aminoácidos e peptídeos, manitol e ácido hialurônico, acompanhado por uma ampola de 2 mL de soro fisiológico para diluição. Não há estudos clínicos publicados até o momento com esse produto.

Os produtos ASCE Plus são exossomos derivados da planta rosa damascena, diferentemente dos exossomos derivados de células mesenquimais comercializados pela ExoCoBio em outros países, como a Coreia do Sul. Sua apresentação é em frasco estéril, e a caixa comercializada no Brasil possui um frasco de 20 mL de exossomos, contendo complexo de aminoácidos e peptídeos e outros ativos como ácido ascórbico, retinol, nicotinamida e tiamina, assim como um frasco de 5 mL como diluente, que contém água, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio, hialuronato de sódio e complexo de aminoácidos. Seu uso foi avaliado em relato de único caso no tratamento de AAG e poliose após quatro sessões mensais de *laser* fracionado de picosegundos e *drug delivery* do produto, demonstrando crescimento capilar e repigmentação dos pelos brancos, sem efeitos adversos.<sup>9</sup> Não existem outros estudos publicados com esse produto.

Dois revisões sistemáticas publicadas em 2024<sup>57,59</sup> incluíram nove estudos em dermatologia: regeneração de tecidos (um estudo), DA (dois estudos), melasma (um estudo), rejuvenescimento (um estudo), pele sensível (um estudo), síntese de melanina (um estudo), brilho da pele (um estudo), adjuvante ao *laser* para cicatrizes de acne (um estudo). Os autores destacam o grande número de publicações (estudos *in vitro*, em cultura de células, modelos animais, revisões sobre as perspectivas) relacionadas aos possíveis benefícios estéticos dos exossomos. Contudo, há falta de estudos clínicos com boa metodologia e seguimento a longo. Além disto, presença de inúmeros componentes nos frascos e o uso associado a técnicas, ainda que minimamente invasivas, como *laser* fracionado e microagulhamento, impedem conclusões sobre o real benefício dos exossomos. Não há conflito de interesse dos autores com nenhuma empresa envolvida na comercialização de exossomos e derivados.

## Conclusão

Apesar das infinitas possibilidades e futuras aplicabilidades, existem questões importantes sobre os exossomos que precisam ser elucidadas previamente à liberação do seu uso: 1) identificação de fontes celulares ideais para condições/doenças específicas; a otimização de métodos de isolamento e sua caracterização; 2) padronização da produção em larga escala em conformidade com os regulamentos atuais de boas práticas de fabricação e consideração de fatores regulatórios; 3) estabelecimento de regimes de dosagem (quantidade apropriada, mas também o número de administrações repetidas necessárias); 4) identificação da via de administração mais eficiente; 5) compreensão da biodistribuição e eliminação dos exossomos *in vivo*; 6)

superação das limitações causadas pela ausência de estudos controlados por placebo; 7) avaliação cuidadosa dos riscos e toxicidade a longo prazo. Todas essas considerações são muito importantes, especialmente porque se trata, em sua maioria, de uso de carga genética derivada de células-tronco humanas, sem ainda existir o estabelecimento da sua real eficácia e segurança.

Médicos e pacientes apreciam a inovação, mas também valorizam muito a segurança. Apesar dos dados pré-clínicos promissores, é difícil extrapolar as descobertas em culturas de células e modelos animais à complexidade da fisiologia humana. Mais estudos são necessários para compreender todas as questões que envolvem o uso e a aplicabilidade dos exossomos na Medicina e na Dermatologia. A determinação dos potenciais riscos e efeitos secundários associados ao uso de exossomos são essenciais para sua aprovação e o início de seu uso para qualquer indicação.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Taciana Dal'Forno-Dini: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Martina Souilljee Birck: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Marco Rocha: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Edileia Bagatin: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final deste manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Proffer SL, Paradise CR, DeGrazia E, Halaas Y, Durairaj KK, Somenek M, et al. Efficacy and tolerability of topical platelet



- exosomes for skin rejuvenation: six-week results. *Aesthet Surg J*. 2022;42:1185–93.
2. Xiong M, Zhang Q, Hu W, Zhao C, Lv W, Yi Y, et al. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics. *Pharmacol Res*. 2021;166:105490.
  3. Ku YC, Omer Sulaiman H, Anderson SR, Abtahi AR. The potential role of exosomes in aesthetic plastic surgery: a review of current literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023;11:e5051.
  4. Hartman N, Loyal J, Fabi S. Update on exosomes in aesthetics. *Dermatol Surg*. 2022;48:862–5.
  5. Cai CS, He GJ, Xu FW. Advances in the applications of extracellular vesicle for the treatment of skin photoaging: a comprehensive review. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:6411–23.
  6. Mu N, Li J, Zeng L, You J, Li R, Qin A, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: current progress and prospects. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:4987–5009.
  7. Amirhossein HN, Mohammad HS, Nastaran M. Exosomes in skin photoaging: biological functions and therapeutic opportunity. *Cell Commun Signal*. 2024;22:32.
  8. Zheng J, Yang B, Liu S, Xu Z, Ding Z, Mo M. Applications of exosomal mirnas from mesenchymal stem cells as skin boosters. *Biomolecules*. 2024;14:459–69.
  9. Suparuj L, Byong SC, Therdpong T. Hair repigmentation of poliosis circumscripta in androgenetic alopecia patient treated with exosomes and fractional picosecond laser. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23:2307–11.
  10. Han J, Wu T, Jin J, Li Z, Cheng W, Dai X, et al. Exosome-like nanovesicles derived from *Phellinus linteus* inhibit Mical2 expression through cross-kingdom regulation and inhibit ultraviolet-induced skin aging. *J Nanobiotechnology*. 2022;20:455.
  11. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367:eau6977.
  12. Yu H, Feng H, Zeng H, Wu Y, Zhang Q, Yu J, et al. Exosomes: the emerging mechanisms and potential clinical applications in dermatology. *Int J Biol Sci*. 2024;20:1778–95.
  13. Chen B, Sun Y, Zhang J, Zhu Q, Yang Y, Niu X, et al. Human embryonic stem cell-derived exosomes promote pressure ulcer healing in aged mice by rejuvenating senescent endothelial cells. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:142.
  14. Xiong M, Zhang Q, Hu W, Zhao C, Lv W, Yi Y, et al. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics. *Pharmacol Res*. 2021;166:105490.
  15. Kim H, Wang SY, Kwak G, Yang Y, Kwon IC, Kim SH. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing. *Adv Sci (Weinh)*. 2019;6:1900513.
  16. Qiao Z, Wang X, Zhao H, Deng Y, Zeng W, Yang K, et al. The effectiveness of cell-derived exosome therapy for diabetic wound: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2023;85:101858.
  17. Kehinde Raji Olumesi, Goldberg DJ. A review of exosomes and their application in cutaneous medical aesthetics. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:2628–34.
  18. Chen B, Sun Y, Zhang J, Zhu Q, Yang Y, Niu X, et al. Human embryonic stem cell-derived exosomes promote pressure ulcer healing in aged mice by rejuvenating senescent endothelial cells. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:142.
  19. Zhong Y, Zhang Y, Yu A, Zhang Z, Deng Z, Xiong K, et al. Therapeutic role of exosomes and conditioned medium in keloid and hypertrophic scar and possible mechanisms. *Front Physiol*. 2023;14:1247734.
  20. Hu CH, Tseng YW, Lee CW, Chiou CY, Chuang SS, Yang JY, et al. Combination of mesenchymal stem cell-conditioned medium and botulinum toxin type A for treating human hypertrophic scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73:516–27.
  21. Zhang C, Wang T, Zhang L, Chen P, Tang S, Chen A, et al. Combination of lyophilized adipose-derived stem cell concentrated conditioned medium and polysaccharide hydrogel in the inhibition of hypertrophic scarring. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:23.
  22. Feng H, Yue Y, Zhang Y, Liang J, Liu L, Wang Q, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles: emerging nanosystems for enhanced tissue engineering. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:1189–204.
  23. Johnson J, Law SM, Mozghan Shojaee, Hall A, Bhuiyan S, Moon Nian Lim, et al. First-in-human clinical trial of allogeneic, platelet-derived extracellular vesicles as a potential therapeutic for delayed wound healing. *J Extracell Vesicles*. 2023;12:e12332.
  24. Kwon H, Yang S, Lee J, Park B, Park K, Jung J, et al. Combination treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosomes and fractional CO<sub>2</sub> laser for acne scars: a 12-week prospective, double-blind, randomized, split-face study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00310.
  25. Li K, Zhou P, Guo Y, Xu T, Lin S, Lin S, et al. Recent advances in exosomal non-coding RNA-based therapeutic approaches for photoaging. *Skin Res Technol*. 2023;29:e13463.
  26. Liang JX, Liao X, Li SH, Jiang X, Li ZH, Wu YD, et al. Antiaging properties of exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells in photoaged rat skin. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1–13.
  27. Jo CS, Myung CH, Yoon YC, Ahn BH, Min JW, Seo WS, et al. The effect of *Lactobacillus plantarum* extracellular vesicles from Korean women in their 20s on skin aging. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44:526–40.
  28. Park GH, Kwon HH, Seok J, Yang SH, Lee J, Park BC, et al. Efficacy of combined treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosome-containing solution and microneedling for facial skin aging: A 12-week prospective, randomized, split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:3418–26.
  29. Cho BS, Lee J, Won Y, Duncan DI, Jin RC, Lee J, et al. Skin brightening efficacy of exosomes derived from human adipose tissue-derived stem/stromal cells: a prospective, split-face, randomized placebo-controlled study. *Cosmetics*. 2020;7:90.
  30. Chernoff G. The utilization of human placental mesenchymal stem cell derived exosomes in aging skin: an investigational pilot study. *J Surg*. 2021:1388.
  31. Chernoff G. Combining topical dermal infused exosomes with injected calcium hydroxylapatite for enhanced tissue biostimulation. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22 Suppl 1:15–27.
  32. Duncan DI. Combining PDO threads with exosomes for microlifting. *Cosmetic Surgery*. IntechOpen. 2020.
  33. Rezaie J, Feghhi M, Etemadi T. A review on exosomes application in clinical trials: perspective, questions, and challenges. *Cell Commun Signal*. 2022;20:145.
  34. Kost Y, Muskat A, Mhaimeed N, Nazarian RS, Kobets K. Exosome therapy in hair regeneration: A literature review of the evidence, challenges, and future opportunities. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:3226–31.
  35. Wang G, Wang Z, Zhang J, Shen Y, Hou X, Su L, et al. Treatment of androgenetic alopecia by exosomes secreted from hair papilla cells and the intervention effect of LTF. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:2996–3007.
  36. Tang X, Cao C, Liang Y, Han L, Tu B, Yu M, et al. Adipose-derived stem cell exosomes antagonize the inhibitory effect of dihydrotestosterone on hair follicle growth by activating wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Stem Cells Int*. 2023:2023.
  37. Wu J, Yang Q, Wu S, Yuan R, Zhao X, Li Y, et al. Adipose-derived stem cell exosomes promoted hair regeneration. *Tissue Eng Regen Med*. 2021;18:685–91.
  38. Inan Yuksel E, Cicek D, Demir B, Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, et al. Garlic exosomes promote hair growth through the wnt/ $\beta$ -catenin pathway and growth factors. *Cureus*. 2023;15:e42142.
  39. Gupta AK, Wang T, Rapaport JA. Systematic review of exosome treatment in hair restoration: preliminary evidence, safety, and future directions. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:2424–33.

40. Bollard SM, Casalou C, Goh CY, Tobin DJ, Kelly P, McCann A, et al. Circulating melanoma-derived extracellular vesicles: impact on melanoma diagnosis, progression monitoring, and treatment response. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13:475.
41. Palacios-Ferrer JL, García-Ortega MB, Gallardo-Gómez M, García MÁ, Díaz C, Boulaiz H, et al. Metabolomic profile of cancer stem cell-derived exosomes from patients with malignant melanoma. *Mol Oncol*. 2021;15:407–28.
42. Wang WM, Wu C, Jin HZ. Exosomes in chronic inflammatory skin diseases and skin tumors. *Exp Dermatol*. 2019;28:213–8.
43. Pospischil I, Guenova E. Mycosis fungoides-derived exosomes and their microRNA-1246 cargo: a message from the skin. *Br J Dermatol*. 2021;185:884–6.
44. Moyal L, Arkin C, Gorovitz-Haris B, Querfeld C, Rosen S, Knaeh J, et al. Mycosis fungoides-derived exosomes promote cell motility and are enriched with microRNA-155 and microRNA-1246, and their plasma-cell-free expression may serve as a potential biomarker for disease burden. *Br J Dermatol*. 2021;185:999–1012.
45. Kim HR, Lee SY, You GE, Kim HO, Park CW, Chung BY. Adipose-derived stem cell exosomes alleviate psoriasis serum exosomes-induced inflammation by regulating autophagy and redox status in keratinocytes. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3699–711.
46. Paolino G, Buratta S, Mercuri SR, Pellegrino RM, Urbanelli L, Emiliani C, et al. Lipidic profile changes in exosomes and microvesicles derived from plasma of monoclonal antibody-treated psoriatic patients. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:923769.
47. Lai RC, Tan TT, Sim WK, Zhang B, Lim SK, et al. A roadmap from research to clinical testing of mesenchymal stromal cell exosomes in the treatment of psoriasis. *Cytotherapy*. 2023;25:815–20.
48. Rodrigues SC, Cardoso RMS, Freire PC, Gomes CF, Duarte FV, Neves RPDas, et al. Immunomodulatory properties of umbilical cord blood-derived small extracellular vesicles and their therapeutic potential for inflammatory skin disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9797.
49. Dehghani P, Varshosaz J, Mirian M, Minaiyan M, Kazemi M, Bodaghi M. Keratinocyte exosomes for topical delivery of tofacitinib in treatment of psoriasis: an in vitro/in vivo study in animal model of psoriasis. *Pharm Res*. 2024;41:263–79.
50. Yoo K, Thapa N, Lee J, Jang Y, Lee JO, Kim J. Dermal fibroblast cell-derived exosomes for atopic dermatitis: In-vitro test. *Skin Res Technol*. 2023;29:e13382.
51. Shi C, Pei S, Ding Y, Tao C, Zhu Y, Peng Y, et al. Exosomes with overexpressed miR 147a suppress angiogenesis and inflammatory injury in an experimental model of atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2023;13:8904.
52. Najera J, Hao J. Recent advance in mesenchymal stem cells therapy for atopic dermatitis. *J Cell Biochem*. 2023;124:181–7.
53. Zhang R, Wei Y, Wang T, Nie X, Shi Z, Deng Y, et al. Exosomal miRNAs in autoimmune skin diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1307455.
54. Wong PM, Yang L, Yang L, Wu H, Li W, Ma X, et al. New insight into the role of exosomes in vitiligo. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102664.
55. Zhu T, Wang Y, Jin H, Li L. The role of exosome in autoimmune connective tissue disease. *Ann Med*. 2019;51:101–8.
56. Norooznejhad AH, Yarani R, Payandeh M, Hoseinkhani Z, Kiani S, Taghizadeh E, et al. Human placental mesenchymal stromal cell-derived exosome-enriched extracellular vesicles for chronic cutaneous graft-versus-host disease: A case report. *J Cell Mol Med*. 2022;26:588–92.
57. Pinto H, Sánchez-Vizcaíno Mengual E. Exosomes in the real world of medical aesthetics: a review. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48:2513–27.
58. Conceitos e definições [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/perguntasfrequentes/cosmeticos/conceitos-e-definicoes>>.
59. Ash M, Zibitt M, Shauly O, Menon A, Losken A, Gould D. The innovative and evolving landscape of topical exosome and peptide therapies: a systematic review of the available literature. *Aesthetic Surg J Open*. 2024;6, ojae017.