

Exossomos na Dermatologia: revisão de sua ação em doenças cutâneas e rejuvenescimento

Exosomes in dermatology: A review of their role in skin diseases and rejuvenation

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2024160324>

RESUMO

Os exossomos são pequenas vesículas extracelulares, liberadas por diversos tipos de células, que atuam na comunicação intercelular. Na pele, a transferência de informação mediada por exossomos e a comunicação intercelular são necessárias para a manutenção das funções celulares e homeostase tecidual. Recentemente, diversos estudos têm demonstrado o envolvimento dos exossomos nas doenças dermatológicas e no rejuvenescimento, incluindo possibilidades terapêuticas. Dessa forma, iremos abordar, a seguir, pesquisas recentes sobre exossomos na Dermatologia, por meio de trabalho de revisão sobre a ação dos exossomos em doenças cutâneas e rejuvenescimento.

Palavras-chave: Exossomos; Pele; Rejuvenescimento; Dermatopatias.

ABSTRACT

Exosomes are small extracellular vesicles, released by different types of cells, that play roles in intercellular communication. In the skin, exosome-mediated information transfer and intercellular communication are necessary for the maintenance of cellular function and tissue homeostasis. Recently, several studies have demonstrated the involvement of exosomes in skin diseases and rejuvenation, including potential therapeutic uses. In this context, we address recent research on exosomes in dermatology by reviewing the role of exosomes in skin diseases and rejuvenation.

Keywords: Exosomes; Skin; Rejuvenation.

Artigo de Revisão

Autores:

Carlos Roberto Antonio¹

Livia Arroyo Tridico¹

¹ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Dermatologia, São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência:

Livia Arroyo Tridico

E-mail: latridico@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 22/11/2023

Decisão final: 07/02/2024

Como citar este artigo:

Antonio CR, Tridico LA. Exossomos na Dermatologia: revisão de sua ação em doenças cutâneas e rejuvenescimento. Surg Cosmet Dermatol. 2024;16:e20240324.

INTRODUÇÃO

A pele é a barreira física, química e imunológica do corpo humano que previne a perda de substâncias do organismo e apresenta diversas funções, tais como reparação tecidual, transpiração, detecção de temperatura e pressão, além de promover suporte estrutural. O desenvolvimento das múltiplas funções da pele é afetado por vários fatores, desde ambientais até hormonais. Recentemente, surgiram estudos indicando a atuação dos exossomos em processos fisiológicos e patológicos da pele. Tais achados trouxeram uma nova perspectiva de entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos nesse processo.¹

Os exossomos são pequenas vesículas extracelulares liberadas por diversos tipos de células que atuam na comunicação intercelular por meio da entrega de proteínas bioativas, lipídios, RNAs e DNA das células doadoras às células receptoras, sendo capazes de regular eventos fisiológicos celulares e participar do processo patológico.² O reconhecimento dos exossomos por alvos celulares é específico e envolve os seguintes eventos: reconhecimento entre a superfície dos receptores, fusão direta do exossomo com o alvo na membrana celular e absorção na célula-alvo por meio de endocitose. Dessa forma, são importantes mediadores da comunicação intercelular e estão envolvidos em múltiplos processos, incluindo resposta imune, angiogênese e inflamação. As células secretam exossomos a fim de apresentar moléculas sinalizadoras a tecidos ou a outras células atuando de maneira regulatória.³

Na pele, a transferência de informação mediada por exossomos e a comunicação intercelular são necessárias para a manutenção das funções celulares e homeostase tecidual. Estudos têm demonstrado que o transporte de exossomos endógenos ocorre em múltiplos tipos de células da pele e participa de mecanismos moleculares de doenças cutâneas.⁴ Além disso, o conteúdo dos exossomos pode ser potente biomarcador para diagnóstico e tratamento de disfunções e doenças da pele. Os exossomos de células-tronco podem ser opções terapêuticas na medicina regenerativa e estética.⁵ Dessa forma, iremos abordar, a seguir, pesquisas recentes sobre exossomos e a pele por meio de trabalho de revisão sobre a interação dos exossomos da pele, ação dos exossomos em doenças cutâneas e rejuvenescimento.

Exossomos: definição e características biológicas

A primeira observação sobre a existência dos exossomos foi no início da década de 1960, com pouca informação sobre o assunto.⁶ Maiores descobertas ocorreram no final da década de 1980 em um estudo sobre maturação de reticulócitos de carneiro, sendo revelado o mecanismo de formação dos exossomos. O estudo demonstrou que as pequenas vesículas eram formadas dentro de endossomos e, então, liberadas no meio extracelular por exocitose.⁷ Anos depois, um estudo propôs que os exossomos eram pequenos transportadores contendo RNA e microRNA que possibilitavam a comunicação genética remota.⁸ Desde então, os exossomos têm revelado um novo paradigma em vários campos terapêuticos, e por serem derivados de diferentes

células ou tecidos, apresentam múltiplas ações, podendo estar associados a funções celulares e estados de doença.⁹

As vesículas extracelulares (EVs) possuem importante papel na comunicação intercelular. São caracterizadas em exossomos (diâmetro de 60 a 180nm), microvesículas (50 a 1000nm) e apoptossomos (diâmetro de 50 a 5000nm). Os exossomos são secretados pela maioria das células e apresentam uma variedade de proteínas e nucleotídeos.¹⁰ Os órgãos danificados secretam sinais que induzem as células-tronco a produzir RNAs e proteínas contendo exossomos, a fim de facilitar a manutenção da homeostase tecidual. A composição dos exossomos é influenciada por sinais inflamatórios como os lipopolissacarídeos, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama e hipóxia. Além disso, outros fatores fisiológicos e condições celulares também afetam a liberação de exossomos, tais como níveis de cálcio intracelular, energia celular, componentes fosfolípides de membrana, enzimas que atuam na membrana, interações entre citoesqueleto e membrana e outros efeitos de exocitose, hipóxia e estresse oxidativo.¹¹ Os exossomos são carregados com componentes bioativos de comunicação intercelular e amadurecem gradualmente conforme são entregues aos corpos multivesiculares por brotamento interno. Esse processo previne a degradação dos exossomos pela degradação citoplasmática realizada pelos lisossomos. Os corpos multivesiculares se fundem com a membrana plasmática e são secretados ao microambiente (espaço extracelular ou fluidos biológicos), levando RNAs e proteínas, dependendo do tipo de célula da qual eles foram secretados.¹³ O conteúdo transportado pelos exossomos são substâncias biologicamente ativas, incluindo proteínas, RNAm, microRNA, citocinas e fatores de transcrição. Os exossomos circulantes são reconhecidos por diversos recep-

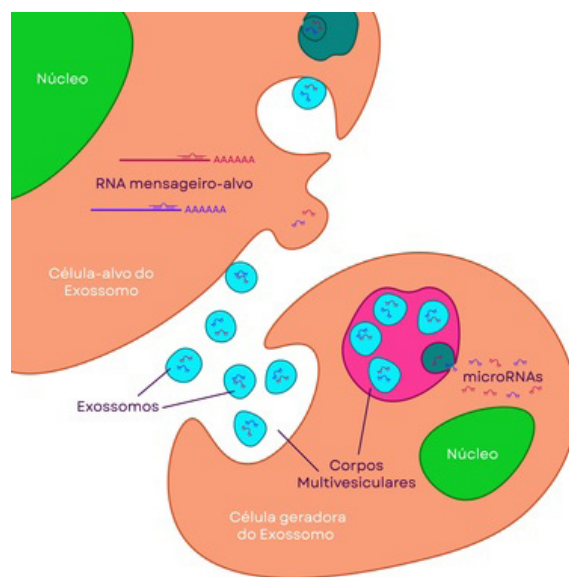


FIGURA 1: Mecanismo celular de formação, secreção e recepção dos exossomos

tores celulares que recebem seu conteúdo (Figura 1). A absorção do exossomo ocorre por três mecanismos: endocitose, absorção de ligante-receptor e fusão.¹⁴

Exossomos e fisiologia cutânea

A pele, conhecida por ser o maior órgão do corpo, é composta de epiderme, derme e subcutâneo. A camada externa da pele apresenta de 10 a 20µm de espessura no extrato córneo, contendo de 10 a 15 camadas de células mortas. A segunda camada, denominada epiderme viável, apresenta de 100 a 150µm de espessura e é composta predominantemente por queratinócitos e vários estágios de diferenciação, além de melanócitos, células de Langerhans e diversos outros tipos de células.¹⁴ A terceira camada, a derme, é rica em proteínas da matriz extracelular (ECM) e fatores de crescimento, devido à presença de várias linhagens de fibroblastos. A última camada, ou subcutâneo, é composta de adipócitos, células-tronco mesenquimais (MSC) e tecido conjuntivo.¹⁵ Os diferentes tipos de células das camadas da pele, incluindo queratinócitos, fibroblastos, macrófagos, dentre outros, possuem a capacidade de comunicação com o ambiente podendo gerar respostas complexas após estímulos internos e externos.¹⁶ Dessa forma, diversos tipos de células da pele secretam exossomos para outras células ou fluidos corporais a fim de participar das atividades biológicas.⁴

O desenvolvimento da pele, principalmente a epiderme, é essencial para a sobrevivência do organismo. O balanço entre renovação e diferenciação celular deve ser regulado pelas células-tronco progenitoras.¹⁷ Os exossomos são abundantes nas células progenitoras da epiderme e são essenciais para impedir a diferenciação prematura das células progenitoras. As vias de sinalização Wnt possuem importante papel em processos de desenvolvimento e renovação da pele e, em estudo prévio, observou-se que o transporte de proteínas Wnt ocorre por exossomos.¹⁸

A pigmentação da pele também é regulada por meio de exossomos derivados de queratinócitos que carregam RNAm específicos e se ligam a melanócitos. Além disso, os exossomos são capazes de afetar a angiogênese, proliferação e diferenciação celular, apoptose e inflamação.⁵ Os exossomos derivados de fibroblastos mostraram aumento da síntese de colágeno e elastina, podendo atuar em processos de rejuvenescimento e cicatrização de feridas.¹⁹ Também atuam na regulação da inflamação cutânea, uma vez que exossomos de células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo regulam negativamente a expressão de citocinas inflamatórias (tais como IL-4, IL-23, IL-31 e TNF-α). Sugere-se, ainda, que os exossomos de células-tronco mesenquimais possuem a habilidade de balancear as respostas imunes Th1 e Th2.²⁰

Exossomos e células-tronco mesenquimais

As células-tronco mesenquimais (MSCs) são células-tronco multipotentes com capacidade de autorrenovação, potencial de diferenciação multidirecional e regulação parácrina. Devido

a seu fácil isolamento, expansão in vitro e origem multipotente, as MSCs têm sido reconhecidas como um importante tipo de célula-tronco no campo da medicina regenerativa, incluindo a reparação tecidual.²¹ Além da presença das MSCs na medula óssea, essas células também estão presentes no tecido adiposo, músculo, cordão umbilical, diversos órgãos e tecidos. As células-tronco possuem excelentes efeitos terapêuticos na promoção da remodelação tecidual, vascularização dos tecidos, regeneração de tecidos moles, reparação de ossos e cartilagem, rejuvenescimento de diversos tecidos e regeneração do folículo capilar. Atualmente, as células-tronco estão principalmente envolvidas em facilitar a cicatrização de feridas da pele por meio da função parácrina de múltiplos fatores. O uso terapêutico das células-tronco na cicatrização de feridas é limitado devido à dificuldade de armazenamento, às mutações relacionadas à tumorigenicidade, à rejeição imune e a fatores éticos.²²

Os exossomos das células-tronco mesenquimais possuem funções biológicas únicas similares às funções das MSCs, uma vez que os exossomos são os produtos e mapeamentos de suas células parentais. Os exossomos de células-tronco são mediadores essenciais dos efeitos biológicos de fatores parácrinos de células-tronco.²³ Exossomos derivados de MSC (MSC-exos) também contêm citocinas como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador β1 (TGF-β1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF), que facilitam a angiogênese e a imunomodulação.²⁴ Os principais componentes de empacotamento de MSC-exos, incluindo metabólitos, proteínas, DNA e RNAs não codificantes (ncRNAs), podem ser internalizados por células receptoras, como fibroblastos, células formadoras de queratina, células imunológicas e células endoteliais (ECs) e promover ainda melhor reparo tecidual. Além disso, a eficácia do reparo de MSC-exos pode ser melhorada pela edição direcionada do conteúdo do exossomo, pré-tratamento de MSCs ou modificação artificial dos receptores moleculares de superfície do exossomo.²⁵

Em resumo, os MSC-exos possuem potencialmente vantagens de aplicação específicas sobre as MSCs na pele. Células-tronco derivadas do tecido adiposo (ADSCs), MSCs derivadas da medula óssea (BMSCs) e MSCs do cordão umbilical humano (hUC-MSCs) são as células produtoras de exossomos mais frequentemente usadas. Porém os MSC-exos possuem mecanismos específicos, demonstrando estratégias terapêuticas livres de células promissoras para regeneração cutânea.²⁶

Diante das diversas atuações dos exossomos nas células da pele, iremos abordar, a seguir, sua ação em doenças cutâneas e rejuvenescimento.

Exossomos e doenças dermatológicas

Cicatrizes

Diversos estudos têm demonstrado o papel terapêutico dos exossomos em várias etapas da cicatrização de feridas. Na

fase inflamatória, os exossomos mostraram modular as células imunes e células locais do tecido, levando à redução na resposta inflamatória incontrolada. Durante a fase de proliferação, exossomos atuam no fechamento da cicatriz pela ativação de células endoteliais e fibroblastos. Essa ativação promove um ambiente proangiogênico e inicia a deposição da matriz extracelular. Na fase de remodelação, os exossomos influenciam o balanço entre metaloproteinases de matriz e inibidores teciduais das metaloproteinases de matriz, favorecendo ótimos resultados em cicatrização tecidual. A terapia com exossomos também aumenta a cicatrização tecidual por estabilizar e estimular grande variedade de mediadores envolvidos em cada fase.²⁷

Em trabalho de revisão sistemática, Sousa e colaboradores (2023) destacaram o grande potencial dos exossomos como opções terapêuticas para feridas crônicas que não cicatrizam. Em resumo, o tratamento com exossomos mostrou resultados positivos consistentes, incluindo aumento das taxas de fechamento de feridas, estímulo da angiogênese local e reepitelização e aumento da deposição de colágeno. Além disso, os exossomos demonstraram a capacidade de reduzir a formação de cicatrizes, aliviar a inflamação local, promover o aumento da formação de tecido de granulação e aumentar a proliferação e migração de fibroblastos dérmicos. Estas descobertas ressaltam a eficácia terapêutica dos exossomos na promoção da cicatrização de feridas. Além disso, houve avanços significativos nos últimos cinco anos, combinando exossomos com estratégias de engenharia inovadoras. As terapias baseadas em exossomos surgiram como ferramentas promissoras para a cicatrização de feridas, com vantagens como fontes abundantes; facilidade de preparação, armazenamento e transporte; bem como imunogenicidade mínima.²⁸

A cicatrização é um processo que se resume, parcialmente, à interação celular via exossomos entre várias células da pele, incluindo queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais, adipócitos, macrófagos e outras células do sistema imunológico. Li et al. sugeriram que exossomos derivados de macrófagos sejam capazes de promover a cicatrização de feridas diabéticas com intensos efeitos de promoção e proliferação da angiogênese, atenuando a secreção de citocinas e enzimas pró-inflamatórias.²⁹ Kim et al. descobriram que a administração subcutânea de exossomos derivados de macrófagos M2 (M2-exos) na ferida de camundongo poderia diminuir e aumentar acentuadamente as populações locais de macrófagos M1 e M2, respectivamente, contribuindo assim para a conversão bem-sucedida de macrófagos M1 em M2.³⁰ Os macrófagos M2 reprogramados guiados por exossomo melhoraram a migração de fibroblastos, a deposição de colágeno e a formação de tubos de células endoteliais na cicatrização de feridas. Curiosamente, os exossomos derivados de queratinócitos tratados com mesoglicano, que continham exossomos, poderiam induzir o aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) em fibroblastos humanos e células endoteliais, aumentando, assim, a angiogênese e a formação de fibras de estresse in vitro.³¹ Esse achado revelou uma alça autó-

crina com ação positiva de reepitelização para cicatrização de feridas. Além disso, Zhao et al. descobriram que exossomos derivados de células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) poderiam acelerar a cicatrização de feridas, tanto in vitro quanto in vivo, e promover as atividades de proliferação e migração de queratinócitos e fibroblastos, duas células efetoras importantes para a regeneração da pele.³²

Dermatite atópica

Os exossomos apresentam papel crítico na patogênese de doenças inflamatórias da pele e doenças cutâneas autoimunes. Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo (ADSCs) podem exercer importante efeito parácrino ao secretar fatores solúveis ativos e exossomos que modulam a inflamação, mostrando-se opção para tratamento da dermatite atópica (DA). Cho e colaboradores descobriram que a injeção de ADSC-exos poderia melhorar a DA em camundongos tratados com antígenos de ácaros do pó doméstico, reduzindo o nível de IgE sérica, eosinófilos e citocinas pró-inflamatórias, como IL-4, IL-23, IL-31 e TNF- α , a fim de melhorar os sintomas patológicos nas lesões cutâneas de DA.³³ Shin et al. descobriram que, em um modelo de dermatite induzida por oxazolona, a injeção subcutânea de ADSC-exos reduziu notavelmente a perda de água transepidermica, ao mesmo tempo que melhorou a hidratação do estrato córneo e diminuiu acentuadamente os níveis de citocinas inflamatórias, como IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , IFN- γ , IL-17 e linfopoietina estromal tímica (TSLP), indicando que os ASC-exos restauraram com eficácia as funções da barreira epidérmica na DA, promovendo a síntese de ceramidas.³⁴

Psoríase

A psoríase resulta, em parte, de disfunção do sistema imune; sendo assim, os exossomos podem atuar modulando a produção de citocinas pró-psoriásicas. A fosfolipase A2 é altamente expressiva na psoríase e, recentemente, descobriu-se que os mastócitos produzem exossomos com fosfolipase A2, gerando antígenos neolipídeos e reconhecimento pelas células CD1 ativas, resultando na produção de interleucinas IL-22 e IL-17, envolvidas na patogênese da psoríase. As células T de pele de pacientes com psoríase revelaram aumento da sensibilidade à fosfolipase A2 versus células T controle, sugerindo que os exossomos de mastócitos são importantes mediadores na patogênese da psoríase e que a inibição dos exossomos de fosfolipase A e CD1 podem ser estratégias terapêuticas na psoríase.³⁵

Como a terapia direcionada a anti-IL-17 e IL-23 demonstrou-se eficaz na psoríase, pode-se supor que a manipulação da função do exossomo das células dendríticas (que liberam as IL-23 responsáveis por controlar a liberação da IL-17) pode ser um caminho promissor para combater esta doença crônica frequente. Nessa linha, Jiang et al. demonstraram que os exossomos, isolados de queratinócitos semelhantes à psoríase e tratados com um 'coquetel de citocinas psoriáticas' (envolvendo IL-17A, IL-22 e TNF- α), são atores críticos na indução da inflamação

psoriática, devido à ativação e infiltração de células T e neutrófilos. Foi relatado aumento da expressão de citocinas inflamatórias IL-6, IL-8 e TNF- α após estímulo com exossomos derivados de queratinócitos, sugerindo que o controle de exossomos derivados de queratinócitos pode ser potencial terapêutico para tratar a psoríase.³⁶

Exossomos derivados de queratinócitos da epiderme exacerbaram lesões cutâneas em camundongos semelhantes à psoríase. Os queratinócitos interagem com células imunes infiltrantes (como neutrófilos e mastócitos) por meio de exossomos, afetando positivamente o microambiente epidérmico da psoríase. Shao et al. verificaram que os exossomos secretados por neutrófilos de pacientes com psoríase pustulosa generalizada poderiam ser internalizados pelos queratinócitos e, então, aumentar a expressão de moléculas inflamatórias nos queratinócitos via ativação de vias de sinalização como IL-1 β , IL-36 G, IL-18 e TNF- α .³⁷

Demonstrou-se que IFN- γ pode mediar a secreção exossômica em células que desempenham papel crítico na patogênese da psoríase, ativando células imunes inatas e adotivas, tais como células dendríticas, linfócitos, neutrófilos, células NK e macrófagos.³⁸ Evidências sugerem que RNAs transportados pelos exossomos desempenham um papel crítico na regulação das respostas inflamatórias contra endotoxina e em várias doenças, incluindo a artrite psoriática. Recentemente, foi demonstrado que os microRNAs exossômicos plasmáticos são críticos na patogênese de doenças autoimunes, incluindo a psoríase, e podem ser usados como 'biomarcadores' de doença ou prognóstico.³⁹

Câncer de pele não melanoma

Os exossomos desempenham importante papel na terapia contra o câncer de pele. Zhao e colaboradores relataram que os exossomos são críticos na terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico (ALA-PDT) do carcinoma espinocelular (CEC) cutâneo, uma vez que medeiam sua ação antitumoral por meio da indução da maturação das células dendríticas e da secreção de fibroblastos de TGF- β 1, fornecendo nova estratégia para a resposta imune antitumoral.⁴⁰ Chang e colaboradores identificaram exossomos agrupados de fibroblastos e queratinócitos em pacientes com carcinoma basocelular (CBC), demonstrando aumento na proliferação, atividade metabólica, migração e capacidade de invasão aumentados dos exossomos em pacientes com CBC em relação ao grupo controle sem CBC.⁴¹

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é um câncer agressivo com prognóstico pobre, sendo necessários biomarcadores para detecção precoce e resposta ao tratamento. Konstatinell e colaboradores investigaram exossomos de quatro diferentes linhagens de células com CCM e identificaram 164 proteínas comuns, muitas das quais estavam envolvidas em progressão e metástase tumorais, demonstrando a importância de se obterem informações sobre a carga proteica do exossomo, estabelecendo bases para a identificação de proteínas do exossomo que poderiam ser medidas em "biópsia" para biomarcadores prognósticos e diagnósticos relacionados à progressão do CCM.⁴²

Melanoma

Recentemente, a importância dos exossomos derivados do melanoma na progressão desse câncer tornou-se mais evidente, devido ao seu papel em vários estágios da metástase, incluindo indução de migração, invasão, manipulação de nicho primário, modulação imunológica e formação de nicho pré-metastático. Em trabalho de revisão sobre o papel de exossomos na progressão do melanoma, Isola e demais autores concluíram que os exossomos derivados do tumor participam como mensageiros celulares e também estão envolvidos em várias etapas que são essenciais para uma metástase bem-sucedida. Algumas proteínas específicas de exossomos de melanoma encontradas nos exossomos circulantes de pacientes se correlacionam com o prognóstico; essas evidências mostram as grandes possibilidades do uso de exossomos na detecção do câncer e na estimativa do prognóstico. O campo da pesquisa de exossomos na progressão do câncer está se expandindo e sendo explorado como um alvo para terapia bem como uma ferramenta para fornecer medicamentos anticânceres aos tumores.⁴³

Distúrbios de pigmentação

Os queratinócitos humanos liberam exossomos que modulam a pigmentação. Os exossomos transportam RNAs específicos para os melanócitos e modulam o status da pigmentação alterando a expressão gênica e a atividade da tirosinase. Dessa forma, podem agir tanto inibindo quanto estimulando a melanogênese. Kim e colaboradores mostraram que os exossomos de queratinócitos podem inibir a melanogênese, por meio da diminuição dos níveis do fator de transcrição associado à microftalmia, o principal regulador transcricional da melanogênese, em melanócitos.⁴⁴ Lo Cicero e colaboradores revelaram que os exossomos de queratinócitos estimulados com UVB aumentaram a atividade da tirosinase nos melanócitos. Além disso, a transfecção de melanócitos com pré-mRNAs de queratinócitos específicos aumenta a produção de melanina e a expressão gênica do fator de transcrição associado à microftalmia. Assim, os exossomos de queratinócitos têm papéis na entrega de carga de RNA para alterar a produção de pigmentos de melanócitos em vias dependentes do fator de transcrição associado à microftalmia e independentes do fator de transcrição associado à microftalmia.⁵

Takano et al. descobriram que exossomos de queratinócitos irradiados com UVB ativaram significativamente os melanócitos, sugerindo mudanças quantitativas em exossomos secretados pelos queratinócitos na regulação substancial de desenvolvimento da cor da pele humana.⁴⁵ Liu et al. também sugeriram que os queratinócitos fazem crosstalk com os melanócitos na unidade epidérmica de melanina via mRNAs exossômicos, relatando que os exossomos de queratinócitos induziram diminuição significativa na produção de melanina e na expressão da tirosinase nos melanócitos.⁴⁶ Apesar das evidências, mais estudos desta natureza são necessários para obter informações sobre como os exossomos podem ser usados para manipular a pigmentação em distúrbios de hipo e hiperpigmentação.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Exossomos circulantes demonstraram ser imunologicamente ativos e seus níveis se correlacionam com a atividade da doença em pacientes com LES. Os exossomos do LES medeiam maior produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β e IL-6, que podem desempenhar um papel no processo inflamatório do LES.⁴⁷ Em trabalho de revisão sobre o papel dos exossomos no lúpus eritematoso sistêmico, Fei e colaboradores relataram que os exossomos desempenham papéis importantes na ocorrência e desenvolvimento do lúpus por meio de vários mecanismos moleculares que medeiam significativamente sua progressão. Concluíram, ainda, que os exossomos têm atraído cada vez mais atenção de farmacologistas e desenvolvedores de medicamentos como potenciais transportadores de medicamentos, uma vez que já foi demonstrado que os exossomos possuem benefícios substanciais na distribuição direcionada de medicamentos e biomoléculas, tornando-os excelentes candidatos para o tratamento do LES e outras doenças autoimunes.⁴⁸

Esclerose sistêmica

Exossomos de pacientes com esclerose sistêmica contêm mRNAs com perfil profibrótico e induzem fenótipo profibrótico em fibroblastos normais *in vitro*. No trabalho de Wermuth e colaboradores, descobriu-se que os exossomos séricos da esclerose sistêmica apresentavam mRNAs profibróticos. Exossomos isolados de pacientes com esclerose sistêmica estimularam a expressão do gene profibrótico, colágeno tipo 1 e fibronectina em fibroblastos dérmicos humanos. Assim, os exossomos estão envolvidos na patogênese da esclerose sistêmica e podem ser um alvo terapêutico promissor.⁴⁹

Crescimento capilar

As células da papila dérmica (DPCs) desempenham um papel importante na diferenciação de células-tronco do folículo pilar (HFSCs). Na fase de repouso, os HFSCs localizam-se na região de bulge dos folículos. Durante a apoptose das células da matriz, a papila dérmica (DP) migra para cima e, ao atingir o bulge, libera sinais que estimulam a diferenciação das HFSCs e desencadeiam a regeneração dos folículos.⁵⁰ Os exossomos desempenham um papel importante na comunicação célula a célula, e foi demonstrado que os exossomos das DPCs promovem o estágio anágeno e retardam o estágio catágeno do crescimento do folículo pilar, além de estimular a proliferação e diferenciação de células da bainha radicular externa.⁵ Zhou e colaboradores investigaram a função dos exossomos das células da papila dérmica na regulação do ciclo folículo capilar e no crescimento de células do cabelo. Descobriram que os exossomos da DPC induziram a fase anágena enquanto atrasava a fase catágena, produzindo fios de cabelo mais longos e protuberâncias maiores em camundongos. Além disso, os exossomos das células da papila dérmica melhoraram a proliferação e migração da célula da bainha externa da raiz *in vitro*. Demonstrou-se ainda que esses efeitos foram mediados pela sinalização de β -catenina e hedgehog. Estes dados

destacam um novo papel dos exossomos na regulação do crescimento e desenvolvimento do folículo capilar e fornecem um caminho potencial para o tratamento da queda de cabelo.⁵²

Yan e demais autores demonstraram que a diferenciação das células-tronco do folículo pilar foi induzida pela cultura de células da papila dérmica com exossomos da papila dérmica acoplados à superfície das células-tronco do folículo. Usando sequenciamento de alto rendimento de micro RNA (miRNA), foram identificados 111 miRNAs que foram significativamente expressos diferencialmente entre DPC-exos e DPCs, e os genes-alvo previstos dos 34 principais miRNAs expressos diferencialmente indicaram que DPC-exos regulam a proliferação e diferenciação de HFSCs via genes envolvidos na transdução de sinal celular, regulação da expressão de ácidos graxos e comunicação celular.⁵³

Em estudo recente de Wang e demais autores, foi avaliado o uso de exossomos secretados das células da papila dérmica no tratamento de alopecia androgenética em modelo animal com alopecia androgenética. Os resultados evidenciaram regeneração capilar significativa no grupo tratado com exossomos obtidos das células da papila dérmica que, provavelmente, ativaram a expressão de VEGF e AKT1 a fim de proteger células da papila dérmica e restaurar o crescimento capilar.⁵⁴

Exossomos e rejuvenescimento

O envelhecimento cutâneo é um mecanismo complexo que envolve processos intrínsecos e extrínsecos que se manifestam clinicamente como perda de espessura epidérmica e dérmica, aprofundamento das rítes, aumento dos poros, despigmentação e diminuição da elasticidade dos tecidos moles. Trata-se de um processo multifatorial, mas um componente-chave – que é a senescência das células de vital importância, como queratinócitos, fibroblastos e melanócitos – é um processo que se acredita ser mediado pela desregulação do miRNA. Consequentemente, ocorrem mudanças estruturais e funcionais na matriz extracelular, tais como a diminuição da organização e produção de colágeno, elastina e proteoglicanos, todos necessários para a resistência à tração, elasticidade e hidratação da pele jovem. Muitos fatores são indicativos de exacerbadores do envelhecimento, incluindo estresse oxidativo, danos ao DNA, encurtamento dos telômeros, regulação de miRNA, acúmulo de produto final de glicação avançada, mutação genética e inflamação. Acredita-se que os exossomos atuem principalmente no estresse oxidativo e nas vias inflamatórias, impactando tanto na matriz extracelular quanto no colágeno.⁵⁵

A terapia com exossomos aumenta o interesse pela proliferação de fibroblastos e estímulo de sua migração. Estudos *in vitro* e *in vivo* de modelos fotoenvelhecidos por UVB mostraram que o tratamento com exossomos protege as células dos danos por UVB, diminuindo marcadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), enquanto regula positivamente o TGF- β e o inibidor tecidual de MMP (TIMP).⁵⁶ Esses mecanismos levam à reversão da senescência dos fibroblas-

tos, com regulação positiva da produção de colágeno I, elastina e fibronectina, e à diminuição da expressão de colágeno III.⁵⁷

Guo e colaboradores isolaram com sucesso exossomos do meio de cultura de células-tronco de tecido adiposo humano (ADCS) e descobriram que exossomos derivados de ADSC (ADSC-exos) poderiam atenuar a senescência de fibroblastos dérmicos humanos (HDF) e estimular a migração de HDF. Além disso, os ADSC-exos aumentaram o nível de expressão do colágeno tipo I e reduziram as espécies reativas de oxigênio (ROS) e a atividade da β -galactosidase associada à senescência (SA- β -Gal) em HDFs. Demonstrou-se ainda que ADSC-exos inibiram os níveis de expressão proteica relacionados à senescência de p53, p21 e p16. Em conclusão, revelaram os efeitos anti-senescência dos ADSC-exos em fibroblastos dérmicos humanos, podendo trazer uma nova ferramenta terapêutica livre de células para o antienvelhecimento.⁵⁸

Oh e demais autores demonstraram que exossomos derivados de células-tronco humanas pluripotentes inibem os danos aos fibroblastos dérmicos e a superexpressão das enzimas que degradam a matriz, causados pela radiação UVB, além de restaurar a expressão do colágeno tipo 1 nos fibroblastos dérmicos senescentes, sugerindo potencial terapêutico no rejuvenescimento.⁵⁶

Estudos recentes avaliando exossomos tópicos em conjunto com tratamentos faciais não cirúrgicos demonstraram efeitos sinérgicos.^{59,60} Chernoff descobriu que a combinação de exossomos tópicos com microagulhamento facial produziu maior qualidade, tom, textura, vascularização, clareza da pele e maior satisfação geral entre os pacientes em comparação com o microagulhamento isolado.⁵⁹ Duncan adicionou exossomos tópicos após procedimentos de rejuvenescimento facial, como resurfacing a laser, resultando em recuperação mais rápida e menos efeitos colaterais em comparação com o resurfacing a laser isolado.⁶⁰

CONCLUSÃO

Os exossomos apresentam papel fundamental na fisiologia da pele, doenças cutâneas e rejuvenescimento. Embora os estudos e evidências científicas sejam recentes, sua importância na Dermatologia tem se consolidado. Dessa forma, os exossomos representam um novo olhar que abrange mecanismos celulares e moleculares envolvidos em cada processo dermatológico e uma possibilidade de terapêuticas revolucionárias em um futuro próximo. ●

REFERÊNCIAS:

1. Liu Y, Wang H, Wang J. Exosomes as a novel pathway for regulating development and diseases of the skin. *Biomed Rep.* 2018;8(3):207-14
2. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell Biol.* 2013;200:373-83.
3. Bach DH, Hong JY, Park HJ, Lee SK. The role of exosomes and miRNAs in drug-resistance of cancer cells. *Int J Cancer.* 2017;141:220-30.
4. Wang WM, Wu C, Jin HZ. Exosomes in chronic inflammatory skin diseases and skin tumors. *Exp Dermatol.* 2019;28(3):213-8.
5. Lo Cicero A, Delevoye C, Gilles-Marsens F, Loew D, Dingil F, Guéré C, et al. Exosomes released by keratinocytes modulate melanocyte pigmentation. *Nat Commun.* 2015;6:7506.
6. Bonucci E. Fine structure of early cartilage calcification. *J Ultrastruct Res.* 1967;20(1):33-50.
7. Pan BT, Teng K, Wu C, Adam M, Johnstone RM. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol.* 1985;101(3):942-8.
8. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654-9.
9. Zhou H, Cheruvanky A, Hu X, Matsumoto T, Hiramatsu N, Cho ME, et al. Urinary exosomal transcription factors, a new class of biomarkers for renal disease. *Kidney Int.* 2008;74(5):613-21.
10. Barile L, Moccetti T, Marban E, Vassalli G. Roles of exosomes in cardio protection. *Eur Heart J.* 2017;38(18):1372-9.
11. Turturici G, Tinnirello R, Sconzo G, Geraci F. Extracellular membrane vesicles as a mechanism of cell-to-cell communication: advantages and disadvantages. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2014;306:C621-C633.
12. Rashed MH, Bayraktar E, Helal GK, Abd-Allah MF, Amero P, Chavez-Reyes A, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets. *Int J Mol. Sci.* 2017;18(3):538.
13. Fitzner D, Schnaars M, Van Rossum D, Krishnamoorthy G, Dibaj P, Bakhti M, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 3):447-58.
14. Gaur M, Dobke M, Lunyak VV. Mesenchymal stem cells from adipose tissue in clinical applications for dermatological indications and skin aging. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):208.
15. Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *J Cell Commun Signal.* 2018;12(1):35-43.
16. 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.
17. Mistry DS, Chen Y, Sen GL. Progenitor function in self-renewing human epidermis is maintained by the exosome. *Cell Stem Cell.* 2012;11:127-35.

18. Gross JC, Chaudhary V, Bartscherer K, Boutros M. Active Wnt proteins are secreted on exosomes. *Nat Cell Biol.* 2012;14:1036–45.
19. Hu S, Li Z, Cores J, Huang K, Su T, Dinh P-U, et al. Needle-free injection of exosomes derived from human dermal fibroblast spheroids ameliorates skin photoaging. *ACS Nano.* 2019;13(10):11273–82.
20. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue- derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):187.
21. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell- based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:272.
22. Mazini L, Rochette L, Admou B, Amal S, Malka G. Hopes and limits of adipose- derived stem cells (ADSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) in wound healing. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1306.
23. Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes for immunomodulatory therapeutics and skin regeneration. *Cells.* 2020;9:1157.
24. An Y, Lin S, Tan X, Zhu S, Nie F, Zhen Y, et al. Exosomes from adipose- derived stem cells and application to skin wound healing. *Cell Prolif.* 2021;54:e12993.
25. Tutuianu R, Rosca AM, Iacomi DM, Simionescu M, Titorencu I. Human mesenchymal stromal cell-derived exosomes promote in vitro wound healing by modulating the biological properties of skin keratinocytes and fibroblasts and stimulating angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6239.
26. Zhou C, Zhang B, Yang Y, Jiang Q, Li T, Gong J, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):107.
27. Prasai A, Jay JW, Jupiter D, Wolf SE, El Ayadi A. Role of exosomes in dermal wound healing: a systematic review. *J Investig Dermatol.* 2022;142:662– 678.e8.
28. Sousa P, Lopes B, Sousa AC, Moreira A, Coelho A, Alvites R, et al. Advancements and insights in exosome-based therapies for wound healing: a comprehensive systematic review (2018-June 2023). *Biomedicines.* 2023;11(8):2099.
29. Mengdie Li, Tao Wang, He Tian, Guohua Wei, Liang Zhao, Shi Y. Macrophage-derived exosomes accelerate wound healing through their anti- inflammation effects in a diabetic rat model. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1): 3793-803.
30. 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(20):1900513.
31. Belvedere R, Pessolano E, Porta A, Tosco A, Parente L, Petrella F, et al. Mesoglycan induces the secretion of microvesicles by keratinocytes able to activate human fibroblasts and endothelial cells: a novel mechanism in skin wound healing. *Eur J Pharmacol.* 2020;869:172894.
32. Zhao D, Yu Z, Li Y, Wang Y, Li Q, Han D. GelMA combined with sustained release of HUVECs derived exosomes for promoting cutaneous wound healing and facilitating skin regeneration. *J Mol Histol.* 2020;51(3):251-63.
33. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):187.
34. Shin KO, Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, Wakefield JS, et al. Exosomes from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote epidermal barrier repair by inducing de novo synthesis of ceramides in atopic dermatitis. *Cells.* 2020;9(3):680.
35. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, Chen YL, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med.* 2016;213(11):2399-412.
36. Jiang M, Fang H, Shao S, Dang E, Zhang J, Qiao P, et al. Keratinocyte exosomes activate neutrophils and enhance skin inflammation in psoriasis. *FASEB J.* 2019;33(12):13241-53.
37. Shao S, Fang H, Zhang J, Jiang M, Xue K, Ma J, et al. Neutrophil exosomes enhance the skin autoinflammation in generalized pustular psoriasis via activating keratinocytes. *FASEB J.* 2019;33(6):6813-28.
38. Zhou W, Hu M, Zang X, Liu Q, Du J, Hu J, et al. Luteolin attenuates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice via suppression of inflammation response. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110696.
39. Alexander M, Hu R, Runtsch MC, Kagele DA, Mosbrugger TL, Tolmachova T, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin. *Nat Commun.* 2015;6:7321.
40. Zhao Z, Zhang H, Zeng Q, Wang P, Zhang G, Ji J, et al. Exosomes from 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy-treated squamous carcinoma cells promote dendritic cell maturation. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;30:101746.
41. Chang J, Tran DC, Zhu GA, Li R, Whitson R, Kim YH, et al. Initial in vitro functional characterization of serum exosomal microRNAs from patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2017;177(5): e187-90.
42. Konstantinell A, Bruun JA, Olsen R, Aspar A, Škalko-Basnet N, Sveinbjørnsson B, et al. Secretomic analysis of extracellular vesicles originating from polyomavirus-negative and polyomavirus-positive Merkel cell carcinoma cell lines. *Proteomics.* 2016;16(19):2587-91.
43. Isola AL, Eddy K, Chen S. Biology, therapy and implications of tumor exosomes in the progression of melanoma. *Cancers (Basel).* 2016;8(12):110.
44. Kim NH, Choi SH, Kim CH, Lee CH, Lee TR, Lee AY. Reduced MiR-675 in exosome in H19 RNA-related melanogenesis via MITF as a direct target. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):1075-82.
45. Takano K, Hachiya A, Murase D, Tanabe H, Kasamatsu S, Takahashi Y, et al. Quantitative changes in the secretion of exosomes from keratinocytes homeostatically regulate skin pigmentation in a paracrine manner. *J Dermatol.* 2020;47(3):265–76.
46. Liu Y, Xue L, Gao H, Chang L, Yu X, Zhu Z, et al. Exosomal miRNA derived from keratinocytes regulates pigmentation in melanocytes. *J Dermatol Sci.* 2019;93(3):159–67.
47. Kusaoi M, Yamaji K, Ishibe Y, Murayama G, Nemoto T, Sekiya F, et al. Separation of circulating microRNAs using apheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial.* 2016;20(4):348-53.
48. Fei Y, Liu Q, Peng N, Yang G, Shen Z, Hong P, et al. Exosomes as crucial players in pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res.* 2022;2022:8286498.
49. Wermuth PJ, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Exosomes isolated from serum of systemic sclerosis patients display alterations in their content of profibrotic and antifibrotic microRNA and induce a profibrotic phenotype in cultured normal dermal fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 106(4):21-30.
50. Organ BA. The dermal papilla: an instructive niche for epithelial stem and progenitor cells in development and regeneration of the hair follicle. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(7):a015180–a015180.
51. Yan H, Gao Y, Ding Q, Liu J, Li Y, Jin M, et al. Exosomal micro RNAs derived from dermal papilla cells mediate hair follicle stem cell proliferation and differentiation. *Int J Biol Sci.* 2019;15(7):1368-82.

52. Zhou L, Wang H, Jing J, Yu L, Wu X, Lu Z. Regulation of hair follicle development by exosomes derived from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;500(2):325-32.
53. Yan H, Gao Y, Ding Q, Liu J, Li Y, Jin M, et al. Exosomal Micro RNAs derived from dermal papilla cells mediate hair follicle stem cell proliferation and differentiation. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1368-82.
54. 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(11):2996-3007.
55. Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell Transplant*. 2018;27:729-38.
56. Oh M, Lee J, Kim YJ, Rhee WJ, Park JH. Exosomes derived from human induced pluripotent stem cells ameliorate the aging of skin fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1715.
57. 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;2020:6406395.
58. Guo JA, Yu PJ, Yang DQ, Chen W. The antisenescence effect of exosomes from human adipose-derived stem cells on skin fibroblasts. *Biomed Res Int*. 2022;2022:1034316.
59. Chernoff G. The utilization of human placental mesenchymal stem cell derived exosomes in aging skin: an investigational pilot study. *J Surg*. 2021;6(5):1388.
60. Duncan DI. Combining PDO threads with exosomes for microlifting. *Cosmetic Surgery*. IntechOpen. 2020.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Carlos Roberto Antonio  ORCID 0000-0001-9243-8293

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Livia Arroyo Tridico  ORCID 0000-0002-7743-4195

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.