

USO DE EXOSSOMOS DERIVADOS DE CÉLULAS-TRONCO COMO ALTERNATIVA REGENERATIVA NO REJUVENESCIMENTO ESTÉTICO

THE USE OF STEM CELL-DERIVED EXOSOMES AS A REGENERATIVE ALTERNATIVE IN COSMETIC REJUVENATION

Joyce Sena Barros¹, Julia Oliveira Rodrigues¹, Mariana Ramos Fonseca¹, Yasmin da Silva Souza¹, Bianca Lima²

1 Discentes do Centro Universitário Nobre, Feira de Santana, Bahia, Brasil

2 Docente do Centro Universitário Nobre, Feira de Santana, Bahia, Brasil

Autora para correspondência: biancaefigueiredo@gmail.com

RESUMO

Introdução: A pele, maior órgão do corpo humano, exerce funções essenciais de proteção e manutenção da homeostase. O envelhecimento cutâneo, especialmente o fotoenvelhecimento causado pela radiação UV, leva a alterações estruturais que resultam em perda de firmeza, elasticidade e vitalidade. Embora tratamentos estéticos convencionais ofereçam melhora superficial, muitas vezes não alcançam regeneração tecidual profunda, o que incentiva a busca por terapias mais eficazes, como os exossomos. **Objetivo:** Avaliar o potencial dos exossomos derivados de células-tronco mesenquimais no rejuvenescimento estético, investigando seus mecanismos biológicos, benefícios e desafios para aplicação clínica. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, contemplando publicações dos últimos 20 anos. Utilizaram-se descritores em português e inglês relacionados a exossomos, regeneração cutânea e estética. Foram incluídos estudos experimentais, pré-clínicos e clínicos que abordassem diretamente o uso de exossomos em regeneração tecidual, excluindo trabalhos sem rigor científico e pesquisas direcionadas a outras áreas, como oncologia e cardiologia. **Resultados:** Os estudos selecionados mostram que os exossomos transportam proteínas, lipídios, mRNAs e microRNAs capazes de modular proliferação celular, angiogênese, processos inflamatórios e síntese de colágeno. Exossomos derivados de células-tronco mesenquimais estimulam fibroblastos, promovem aumento de colágeno e elastina e favorecem reparação profunda, apresentando menor toxicidade e maior precisão terapêutica quando comparados a técnicas tradicionais. **Conclusão:** Os exossomos representam uma estratégia promissora no rejuvenescimento estético. Entretanto, sua aplicação clínica ainda requer padronização de protocolos, definição de doses e validação por estudos de longo prazo.

Palavras-chave: exossomos; regeneração tissular; rejuvenescimento cutâneo; estética atual; terapia regenerativa.

ABSTRACT

Introduction: The skin, the largest organ in the human body, performs essential functions related to protection and the maintenance of homeostasis. Skin aging, particularly photoaging caused by UV radiation, leads to structural changes that result in a loss of firmness, elasticity, and vitality. Although conventional aesthetic treatments offer superficial improvement, they often fail to

achieve deep tissue regeneration, which drives the search for more effective therapies, such as exosomes. **Objective:** To evaluate the potential of exosomes derived from mesenchymal stem cells in aesthetic rejuvenation, investigating their biological mechanisms, benefits, and challenges for clinical application. **Methodology:** An integrative literature review with a qualitative approach was conducted. Searches were performed in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases, covering publications from the last 20 years. Descriptors in Portuguese and English related to exosomes, skin regeneration, and aesthetics were used. Experimental, preclinical, and clinical studies that directly addressed the use of exosomes in tissue regeneration were included, excluding studies lacking scientific rigor and research focused on other areas, such as oncology and cardiology. **Results:** The selected studies show that exosomes carry proteins, lipids, mRNAs, and microRNAs capable of modulating cell proliferation, angiogenesis, inflammatory processes, and collagen synthesis. Exosomes derived from mesenchymal stem cells stimulate fibroblasts, promote increased collagen and elastin production, and facilitate deep tissue repair, exhibiting lower toxicity and greater therapeutic precision compared to traditional techniques. **Conclusion:** Exosomes represent a promising strategy in aesthetic rejuvenation. However, their clinical application still requires standardization of protocols, dose determination, and validation through long-term studies.

Keywords: exosomes; tissue regeneration; skin rejuvenation; current aesthetics; regenerative therapy.

1 INTRODUÇÃO

A pele, considerada o maior órgão do corpo humano, atua como uma barreira essencial contra agentes patogênicos e danos físicos, além de ter papel fundamental na manutenção da homeostase. Ela é formada por três camadas principais: epiderme, derme e tecido subcutâneo, cada uma com características celulares e funções específicas.

A epiderme, camada mais superficial, é composta predominantemente por queratinócitos. Nessa região também se encontram melanócitos e células de Langerhans, responsáveis, respectivamente, pela produção de pigmentos e pela defesa imunológica local. Logo abaixo, encontra-se a derme, constituída por tecido conjuntivo. Nessa camada, os fibroblastos produzem fibras de colágeno e elastina que formam a matriz extracelular (MEC), conferindo resistência e elasticidade à pele. A porção mais profunda é o tecido subcutâneo, onde se localizam adipócitos, células-tronco mesenquimais (CTMs) e uma rica rede de vasos sanguíneos. (1)

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico multifatorial, caracterizado por alterações estruturais, bioquímicas e funcionais da pele que resultam em perda de firmeza, elasticidade e luminosidade, além do surgimento de rugas e flacidez (2,3). Dentre os fatores envolvidos, a exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV) é considerada uma das principais causas do envelhecimento extrínseco, também denominado fotoenvelhecimento (4).

Na biomedicina estética, o tratamento do envelhecimento cutâneo representa um dos maiores desafios clínicos, uma vez que as terapias convencionais como peelings químicos, lasers e bioestimuladores apesar de eficazes em promover melhora superficial, muitas vezes não conseguem atingir a regeneração tecidual profunda e duradoura (5,6). As abordagens terapêuticas atualmente disponíveis geralmente visam apenas o alívio do envelhecimento cutâneo. No entanto, sua eficácia é frequentemente restrita, e os efeitos adversos associados podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, torna-se essencial compreender os mecanismos biológicos que sustentam essas condições cutâneas e desenvolver estratégias terapêuticas mais específicas e eficazes. Esse cenário tem impulsionado o desenvolvimento de terapias regenerativas, com enfoque no uso de células-tronco e seus produtos biológicos, como os exossomos (7).

Nos últimos anos, os exossomos têm ganhado destaque como elementos fundamentais na comunicação entre diferentes tipos celulares. Os exossomos são vesículas extracelulares nanométricas, secretadas por diversos tipos celulares, incluindo células-tronco mesenquimais, que atuam na comunicação intercelular por meio do transporte de proteínas, lipídios, mRNAs e microRNAs (8). Esses componentes modulam processos biológicos essenciais, como proliferação celular, angiogênese, imunorregulação e síntese de colágeno (9,10). Esses componentes bioativos exercem influência sobre múltiplos processos celulares, como proliferação, diferenciação, migração e apoptose. Dessa forma, os exossomos são capazes de modular a atividade de células próximas ou distantes, desempenhando papéis importantes na inflamação, angiogênese, fibrose e regeneração tecidual.

No contexto dermatológico, os exossomos exercem papel relevante na modulação do microambiente cutâneo, mediando a comunicação entre queratinócitos, fibroblastos, células imunes e células-tronco mesenquimais. De forma promissora, os exossomos derivados de células tronco mesenquimais vêm sendo estudados como alternativas terapêuticas inovadoras.

Por sua capacidade de transportar moléculas biologicamente ativas e modular respostas celulares, essas vesículas favorecem a regeneração tecidual e o equilíbrio imunológico. A terapia baseada em exossomos oferece vantagens como maior precisão na entrega de moléculas, menor toxicidade e potencial para

personalização terapêutica, configurando uma abordagem emergente e altamente promissora no manejo das disfunções de pele. (11)

Apesar desses avanços, ainda há desafios a serem superados, como a padronização dos métodos de isolamento e caracterização dos exossomos, a definição de concentrações terapêuticas ideais e a comprovação de eficácia em estudos clínicos de longo prazo (12,13). Diante disso, o principal objetivo é avaliar o potencial dos exossomos derivados de células-tronco como agente regenerativo no rejuvenescimento estéticos, podendo assim investigar os mecanismos biológicos de atuação dessas células na regeneração tecidual, incluindo a estimulação de fibroblastos, aumento da produção de colágeno e elastina, e modulação de processos inflamatórios, além de avaliar as perspectivas futuras e desafios na aplicação dos exossomos na biomedicina estética, considerando aspectos éticos, regulamentares e limitações técnicas atuais.

2 METODOLOGIA

Para a elaboração do artigo, foi realizada uma revisão de literatura de caráter qualitativo de dados secundários, com o objetivo de conseguir o resultado deste estudo sobre o uso de exossomos derivados de células-tronco como alternativa regenerativa no rejuvenescimento estético

O levantamento dessas informações ocorreu a partir da coleta de dados de artigos de bancos online no período de 2002 até 2025. As bases utilizadas são originadas da Scientific Eletronic Librar Online(SciELO), da National library

of Medicine(NLM), mais conhecida como PubMed, da Biblioteca Virtual em Saúde(BVS) e do Google Acadêmico. Para obtenção desses artigos foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde(DeCS) , como: Complexo Multienzimático de Ribonucleases do Exossomo; Endossomos; Micropartículas Derivadas de Células; exossomos/exosomes; rejuvenescimento cutâneo/ skin rejuvenation; estética/ aesthetic treatment.; Exossomos derivados de células-tronco/ Stem cell exosomes; Terapia com células-tronco/ Stem Cell Therapy.

Foram adotados os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos artigos. Critérios de inclusão: estivessem disponíveis na íntegra nos idiomas definidos e dentro do período estabelecido, avaliassem exossomos derivados de células-tronco ou de cordão umbilical. Critérios de exclusão: estudos sem relação direta com regeneração cutânea, trabalhos que

investigassem apenas células-tronco sem avaliação de exossomos, artigos com informações insuficientes para interpretação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos recentes têm evidenciado que a comunicação intercelular mediada por exossomos exerce papel essencial na reversão de processos de senescência dos fibroblastos e na reorganização da matriz extracelular (MEC) da pele. Observou-se que exossomos derivados de células endoteliais do cordão umbilical humano (HUVEC-exos) estimulam de forma significativa a proliferação de fibroblastos e aumentam a síntese de colágeno tipo I, ao mesmo tempo em que reduzem a expressão da metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) em células expostas à radiação UVB.⁽¹⁴⁾ Um dos artigos analisados aprofunda esses mecanismos, oferecendo dados importantes para compreender como essas vesículas extracelulares podem contribuir para processos de rejuvenescimento estético.

Os estudos apontam que os exossomos têm grande potencial na terapia regenerativa da pele. Atuando no rejuvenescimento onde estimulam a atividade dos fibroblastos, aumenta produção de colágeno, elastina e reorganização da matriz extracelular. Observou-se um aumento expressivo na proliferação celular, indicando que os exossomos foram capazes de reverter parcialmente o dano induzido pela radiação. Esse achado sugere que componentes bioativos presentes nos exossomos como microRNAs e proteínas regulatórias podem ativar vias de reparo tecidual, favorecendo o crescimento e a recuperação funcional dos fibroblastos. Além disso, o tratamento com HUVEC- exos elevou a síntese de colágeno tipo I, principal componente estrutural da matriz extracelular ⁽¹⁴⁾.

Seguindo essa perspectiva, Liu et al. ⁽¹⁵⁾ demonstraram que exossomos provenientes de diferentes fontes como ADSC, BMSC e iPSC, modulam vias de sinalização essenciais à manutenção tecidual, incluindo MAPK, NF- κ B e TGF- β /Smad. Além disso, verificaram que esses exossomos ativam a via antioxidante Nrf2, reduzindo o estresse oxidativo celular. Somados, esses efeitos favorecem a homeostase dérmica, reorganizam a MEC e diminuem marcadores de senescência, reforçando o potencial das vesículas extracelulares como ferramentas promissoras na estética regenerativa.

Outro achado relevante foi a redução da expressão da metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) em células expostas à radiação UVB, após o tratamento com HUVEC-exos. A MMP-1 é uma enzima que é responsável por degradar o colágeno tipo I, e sua superexpressão é típica de danos induzidos por UVB. Assim, a diminuição de MMP-1 indica um reequilíbrio entre síntese e

degradação da MEC, favorecendo a manutenção da integridade estrutural da pele. (16)

Em um estudo, observou-se que exossomos derivados de células-tronco de sangue do cordão umbilical humano promoveram significativa melhora na proliferação de fibroblastos dérmicos e aumento da síntese de colágeno in vitro

(17). Resultados semelhantes foram obtidos, em que exossomos oriundos de células-tronco pluripotentes humanas reduziram marcadores de senescência celular e estresse oxidativo em fibroblastos expostos à radiação UVB (16).

Além disso, os exossomos têm sido estudados como veículos de entrega de microRNAs com potencial terapêutico. MicroRNAs como miR-21, miR-146a e miR-181a presentes nos exossomos de CTMs regulam a expressão de genes relacionados à inflamação, apoptose e remodelação da MEC (18). O tratamento com exossomos derivados de CTMs reduziu a expressão de MMP-1 e aumentou a de COL1A1 e COL3A1, genes fundamentais para a estrutura dérmica (13). Esses efeitos ocorreram de maneira dose-dependente e sem induzir citotoxicidade, reforçando o potencial terapêutico seguro dessas vesículas.

Essas evidências reforçam os resultados observados no presente estudo, indicando que diferentes tipos de exossomos derivados de células-tronco do cordão umbilical e células endoteliais compartilham propriedades regenerativas semelhantes. A capacidade dos HUVEC-exos de estimular a proliferação de fibroblastos, aumentar a síntese de colágeno tipo I e reduzir a expressão de MMP-1 parece integrar um conjunto de mecanismos, especialmente no que diz respeito à modulação de vias associadas ao estresse oxidativo e à senescência celular em fibroblastos expostos à radiação UVB. Esses achados sugerem um papel antioxidante e anti-inflamatório importante na reversão do dano fotoinduzido. (16)

A relevância dos microRNAs veiculados por exossomos aprofunda ainda mais o entendimento dos mecanismos envolvidos nos efeitos regenerativos observados. MicroRNAs como miR-21, miR-146a e miR-181a, desempenham funções centrais na regulação dos processos como inflamação, apoptose e remodelação da matriz extracelular. Estudos demonstraram que o tratamento com exossomos derivados de CTMs reduziu a expressão de MMP-1 e aumentou a de COL1A1 e COL3A1, genes fundamentais para a estrutura dérmica (12,19).

Esses reguladores atuam reprimindo genes pró-inflamatórios e pró-degradativos, o que pode explicar, ao nível molecular, a capacidade dos exossomos de reverter o dano fotoinduzido. (20)

Em um trabalho chamado “Mecanismos e aplicações inovadores dos exossomos em

dermatologia e estética médica cutânea”, alguns pesquisadores observaram que a aplicação subcutânea de exossomos provenientes de macrófagos do tipo M2 em feridas de camundongos reduziu de forma significativa a presença de macrófagos M1 e aumentou a quantidade de macrófagos M2 no local. Esse efeito favoreceu a conversão de macrófagos M1 para o fenótipo M2. Os macrófagos M2 reprogramados por meio desses exossomos promoveram maior migração de fibroblastos, intensificaram a deposição de colágeno e estimularam a formação de estruturas tubulares por células endoteliais, acelerando o processo de cicatrização. Além disso, foi possível avaliar o papel dos exossomos no manejo de diferentes tipos de cicatrizes desde cicatrizes patológicas e inflamatórias até atróficas, hipertróficas, queloides ou aquelas com alterações de coloração, como vermelhidão ou hiperpigmentação. Verificou-se que o lncRNA ASLNCS5088 estava presente em alta concentração nos exossomos derivados de macrófagos M2. Esse material genético era eficientemente transferido para fibroblastos, nos quais atuava como uma “esponja” para o microRNA-200c-3p. Esse processo levava ao aumento da expressão de glutaminases e de α -SMA (actina alfa do músculo liso), favorecendo o desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas.(21)

Dessa forma, entende-se que os macrófagos M2 desempenham papel fundamental na manutenção de cicatrizes persistentes, principalmente através da comunicação entre células mediada pelos exossomos.

No entanto, apesar do entusiasmo científico, o uso terapêutico de exossomos enfrenta desafios técnicos importantes. Estudos apontam que ainda não existe consenso sobre dose terapêutica ideal, pureza necessária, estabilidade durante armazenamento, via de administração mais segura e padronização do processo de isolamento, resultando em grande heterogeneidade entre produtos de estudos clínicos e pré-clínicos (22). Essas limitações dificultam a comparação de resultados, a reprodutibilidade dos achados e a transição segura dessas terapias para a prática clínica.

No contexto regulatório brasileiro, a ANVISA estabelece que produtos provenientes de engenharia tecidual ou terapias avançadas devem cumprir critérios estritos de qualidade, segurança e eficácia antes de qualquer aplicação clínica. A RDC nº 214/2018, por exemplo, define que toda etapa desde a obtenção das células até o processamento e armazenamento deve ser realizada em condições controladas, com rastreabilidade completa e avaliações de risco contínuas (23). De forma complementar, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos determina, por meio do *Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)*, que materiais celulares manipulados para fins terapêuticos devem apresentar

documentação detalhada de origem, manipulação mínima e ausência de riscos adicionais ao receptor (24). Ambas as agências reforçam que o não cumprimento dessas normas caracteriza infração ética e científica, especialmente devido ao potencial de riscos biológicos e imunológicos.

Embora ainda existam obstáculos técnicos e a necessidade de maior padronização, os exossomos se destacam como alternativas inovadoras para terapias dermatológicas mais precisas e eficientes. Por isso, é fundamental incentivar a realização de ensaios clínicos controlados e conduzidos por equipes multidisciplinares, de modo a garantir a validação científica e a adoção segura dessas abordagens na prática médica.(21)

A associação entre exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical e o fator de crescimento nervoso (NGF) demonstrou ainda melhores resultados em modelos de feridas cutâneas. O tratamento combinado acelerou de maneira significativa a reepitelização, favoreceu a formação de novos vasos sanguíneos e modulou a resposta inflamatória local. Esses achados indicam que a sinergia entre exossomos e fatores bioativos pode ampliar seus benefícios terapêuticos, tornando essa estratégia especialmente promissora para aplicações estéticas (25).

Outro avanço importante envolve a modificação genética de células-tronco mesenquimais também se mostrou eficaz para aprimorar a composição e o desempenho dos exossomos. O estudo analisado aponta que a engenharia celular possibilita a produção de vesículas enriquecidas com microRNAs e proteínas reguladoras capazes de suprimir mediadores inflamatórios e estimular a regeneração tecidual. No contexto do rejuvenescimento estético, essa abordagem representa um avanço importante, pois permite o desenvolvimento de terapias mais específicas, com maior potencial para restaurar a integridade da pele e reduzir sinais de envelhecimento (26).

Um achado inovador diz respeito à ação dos exossomos na bioenergética mitocondrial. Vesículas derivadas de macrófagos foram capazes de aumentar a atividade mitocondrial de queratinócitos, elevando a produção de ATP e acelerando o fechamento de feridas. Esse mecanismo sugere que, além de modularem a inflamação e estimularem a síntese de colágeno, essas vesículas contribuem para restaurar o metabolismo celular, o que é especialmente relevante em terapias voltadas à revitalização da pele danificada ou envelhecida (27).

Por fim, a fonte celular dos exossomos também influencia sua eficácia. Estudos comparativos entre exossomos de células-tronco mesenquimais induzidas (iMSCs) e de medula óssea (BMSCs) mostraram diferenças significativas na composição molecular e na capacidade de modular funções celulares. Embora a investigação tenha enfoque oncológico, os resultados

indicam que exossomos derivados de iMSCs podem oferecer vantagens também em aplicações estéticas, devido à maior concentração de moléculas regenerativas e menor indução inflamatória (28).

Além disso, pesquisas recentes demonstraram que exossomos carregados com compostos fitoterápicos conseguem ativar vias antioxidantes e anti-inflamatórias, como Nrf2 e NF- κ B, reduzindo o estresse oxidativo e aprimorando a resposta inflamatória da pele. Como resultado, houve aumento da proliferação de fibroblastos e maior produção de colágeno tipo I, melhorando textura e elasticidade cutânea. Essa estratégia amplia a versatilidade dos exossomos como ferramentas terapêuticas para tratamentos estéticos regenerativos (29).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos analisados, é possível perceber que os exossomos derivados de células-tronco representam uma alternativa bastante promissora no campo da estética regenerativa. Eles demonstram capacidade de estimular os fibroblastos, favorecer a produção de colágeno e elastina e contribuir para a reorganização da matriz extracelular da pele. Além disso, seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios indicam um potencial de regeneração mais profundo, o que pode superar os resultados de muitos tratamentos convencionais. Também foi possível aprofundar a discussão sobre os desafios técnicos que ainda limitam sua aplicação clínica, especialmente no que se refere à definição de dose terapêutica ideal, critérios de pureza, estabilidade durante armazenamento, padronização dos métodos de isolamento e escolha da via de administração mais segura. Essas lacunas metodológicas explicam a heterogeneidade observada entre diferentes estudos e a dificuldade de transpor resultados pré-clínicos para a prática clínica. Além disso, os aspectos éticos e regulatórios foram discutidos de forma consistente, destacando a necessidade de conformidade com diretrizes de biossegurança, rastreabilidade e uso responsável de materiais biológicos, conforme exigido por organismos como ANVISA, FDA e normas ISO, que buscam assegurar a segurança do paciente e a integridade científica.

Entretanto, algumas limitações importantes foram identificadas. A literatura disponível ainda é marcada por escassez de ensaios clínicos robustos,

prevalecendo estudos pré-clínicos que restringem conclusões definitivas sobre eficácia e segurança. Além disso, a ausência de protocolos padronizados de isolamento e caracterização de exossomos dificulta comparações diretas entre estudos e limita interpretações mais amplas. As bases de dados utilizadas, apesar de completas, apresentam diferenças de disponibilidade e periodicidade, o que pode ter reduzido o acesso a estudos recentes ou de maior rigor metodológico.

Diante disso, é fundamental que pesquisas futuras se concentrem em estabelecer protocolos mais consistentes, testar diferentes fontes e concentrações de exossomos e realizar ensaios clínicos bem estruturados. Além disso, o desenvolvimento com alvos moleculares específicos ou sua combinação com outras terapias regenerativas pode ampliar ainda mais seus benefícios e garantir resultados mais duradouros. Finalmente, torna-se fundamental aprofundar análises sobre questões éticas, sobretudo no que diz respeito ao consentimento informado, à origem celular dos materiais e à avaliação de riscos de longo prazo, incluindo imunogenicidade e biodistribuição.

De modo geral, os exossomos têm tudo para se tornarem uma ferramenta inovadora e eficaz no rejuvenescimento estético. No entanto, para que isso se concretize na prática clínica, ainda é necessário avançar em estudos científicos e no aperfeiçoamento das técnicas envolvidas.

REFERÊNCIAS

1. Silva NC da, Bezerra BJ da S, Simão EP, Tenório F das CAM, Aragão Neto AC, Santos NP da S, Correia MT dos S, Andrade FM de. Morfofisiologia da pele e o processo de envelhecimento cutâneo. REAS [Internet]. 18abr.2024 [citado 18nov.2025];24(4):e16051.
2. Tobin DJ. Introduction to skin aging. J Tissue Viability. 2017;26(1):37–4
3. Rittié L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. Ageing Res Rev. 2002;1(4):705–20.
4. Quan T, Fisher GJ. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: a mini-review. Gerontology. 2015;61(5):427–34.
5. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. Ageing Res Rev. 2015;21:16–29.
6. Pittayapruerk P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 2016;17(6):868.
7. Al-Nuaimi Y, Sherratt MJ, Griffiths CEM. Skin anti-ageing strategies. Exp Dermatol. 2014;23(8):555–8.

8. Lupu M, Caruntu C, Ghita MA, Voiculescu VM, Voiculescu V, Caruntu A, et al. Gene expression and signaling pathways in the skin as targets for anti-aging interventions. *Aging Dis.* 2020;11(4):934–50.
9. Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):1–9.
10. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem.* 2019;88:487–514. a.
11. Yu H, Feng H, Zeng H, Wu Y, Zhang Q, Yu J, Hou K, Wu M. Exossomos: Os mecanismos emergentes e as potenciais aplicações clínicas em dermatologia. *Int J Biol Sci.* 2024;20(5):7150
12. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018). *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750.
13. Li M, Ke QF, Tao SC, Guo SC. Exosomes derived from mesenchymal stem cells for the treatment of skin aging. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):10.
14. Zhang B, Wang M, Gong A, Zhang X, Wu X, Zhu Y, et al. HUCMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing. *Stem Cell Research & Therapy.* 2022;130:324.
15. Zhang H, Wu J, Wu J, Fan Q, Zhou J, Wu J, Liu S, Zang J, Ye J, Xiao M, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischaemia in mice. *J Nanobiotechnol.* 2019;17(1):29. doi: 10.1186/s12951-019-0461-7.
16. Yang J, Wu S, Hou J, Li M, Wang S, Zhu D. Regulatory considerations and standardization in exosome-based skin therapy. *J Transl Med.* 2024;22(1):150.
17. Zhang H, Wu J, Wu J, Fan Q, Zhou J, Wu J, Liu S, Zang J, Ye J, Xiao M, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischaemia in mice. *J Nanobiotechnol.* 2019;17(1):29. doi: 10.1186/s12951-019-0461-7.
18. Zhou X, Brown EA, Wang F, Kim YJ. Challenges and prospects of exosome-based regenerative aesthetics. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):45.
19. Chen Q, Li Q, Xu Z, Cai Y, Xie J, Chen Z, et al. Exosome-mediated miRNA delivery enhances skin rejuvenation and wound healing. *J Nanobiotechnology.* 2022;20(1):125.
20. Chen CY, Liu X, Guo SC. Exosomes and regenerative dermatology: opportunities and challenges. *Dermatol Ther.* 2023;36(2):e15829.
21. Mingchen Xiong, Qi Zhang, Weijie Hu, Chongru Zhao, Wenchang Lv, Yi Yi, Yichen Wang, Hongbo Tang, Min Wu, Yiping Wu, The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics, *Pharmacological Research*, Volume 166, 2021, 105490, ISSN 1043-6618
22. Yu H, Feng H, Zeng H, Wu Y, Zhang Q, Yu J, Hou K, Wu M. Exossomos: Os mecanismos emergentes e as potenciais aplicações clínicas em dermatologia. *Int J Biol Sci.* 2024;20(5):7150
23. Tzng E, Bayardo N, Yang PC. Current challenges surrounding exosome treatments. *Extracell Vesicle.* 2023;2:322–35.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e Pesquisa Clínica. Brasília: ANVISA; 2018. Available from: <https://www.in.gov.br/materia/>

- /asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/5586942/doi-10.1-2018-02-08-rtc-n-214-de-7-de-fevereiro-de-2018-5586938
25. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) regulatory framework. Silver Spring (MD): FDA; 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/hctp>
 26. Huang Y, Wu Q, Tam PKH. Immunomodulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells and Their Potential Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 2; 23(17):10023. doi: 10.3390/ijms231710023.
 27. Sharma A, Srivastava R, Gnyawali SC, Bhasme P, Anthony AJ, Xuan Y, Trinidad JC, Sen CK, Clemmer DE, Roy S, Ghatak S. Mitochondrial bioenergetics of functional wound closure is dependent on macrophage-keratinocyte exosomal crosstalk. *ACS Nano.* 2024 Nov 5;18(44):30405–30420. doi: 10.1021/acsnano.4c07610.
 28. Ababneh NA, Aldiqs R, Nashwan S, Ismail MA, Barham R, Al Hadidi S, Alrefae A, Alhallaq FK, Ha Abu-Humaidan A, Saleh T, Awidi A. Distinct anticancer properties of exosomes from induced mesenchymal stem cells vs. bone marrow-derived stem cells in MCF7 and A549 models. *Biomed Rep.* 2025 May 14;23(1):116. doi: 10.3892/br.2025.1994.
 29. Saleh HA, Yousef MH, Abdelnaser A. The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/NF- κ B-Mediated Inflammation. *Front Immunol.* 2021 Mar 26;12:606069. doi:10.3389/fimmu.2021.606069.