DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 5

EXOSSOMOS: UM NOVO CENÁRIO PROMISSOR NA DERMATOLOGIA

GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
HANNAA EL HAYEK[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
THAIS GERMANO[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
MAURÍCIO MOTA AVELAR DE ALCHORNE[2]

1. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina na Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Células-tronco mesenquimais; Exossomos; Dermatologia*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.5

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Recentemente, a terapia fundamentada em células-tronco mesenquimais (MSCs) e seus exossomos tem ganhado crescente relevância no campo da medicina, especialmente na dermatologia.

As MSCs representam células progenitoras multipotentes dotadas de capacidade autoregenerativa e múltiplas aptidões diferenciais, além de apresentarem efeitos imunorreguladores (NAKAO, 2021). Já os exossomos derivados das MSCs são vesículas membranosas que encapsulam proteínas intraluminais e transmembrana, pressupondo-se que, em virtude dessa composição, interajam com outras células por meio de um mecanismo ligante-receptor via endocitose, facilitando a transferência intercelular de materiais como DNA, RNA, proteínas e lipídios, tendo como principal atribuição a comunicação intercelular (YU, 2016).

Ademais, além das MSCs, observou-se que os exossomos podem ser liberados por várias outras células, incluindo hepatócitos, células dendríticas, glóbulos vermelhos, mastócitos, células epiteliais e células tumorais (YU, 2016). Entretanto, o foco dos estudos na dermatologia são exossomos derivados de MSC's.

Embora os exossomos tenham sido descobertos em 1981 por meio de microscopia eletrônica de transmissão, sua importância inicialmente foi subestimada, pois acreditava-se que essas vesículas eram meros subprodutos da maturação dos glóbulos vermelhos, relegando-as a uma condição de "lixo" (LIANG *et al*., 2021).

A partir da revelação do vasto potencial regenerativo dos exossomos, têm sido conduzidas diversas pesquisas em várias áreas da medicina, abrangendo tratamentos de doenças hepáticas, cardiológicas, perda óssea, desenvolvimento de fármacos e tratamentos dermatológicos, este último sendo o enfoque desta revisão.

O objetivo foi fornecer uma visão ampla acerca do papel dos exossomos derivados de MSCs na dermatologia, destacando os avanços recentes, os desafios enfrentados e as perspectivas futuras para o desenvolvimento de terapias inovadoras e seguras.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados do SciELO, PubMed e a ferramenta de busca Google Acadêmico incluindo publicações dos anos 2000 até 2024, através dos descritores/palavras-chaves 'Exossomos', 'Células-tronco mesenquimais", 'Células estromais mesenquimais", 'Medicina', 'Dermatologia'; e foi utilizado o filtro de relevância para a seleção das publicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O que são Exossomos

Os exossomos, minúsculas vesículas extracelulares liberadas por uma pluralidade de células, são estruturas dotadas de uma membrana lipídica que abrigam proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, incluindo microRNAs e RNAs mensageiros (THÉRY *et al*., 2018). A sua composição específica, entretanto, é variada conforme a célula de origem e o estado fisiológico da mesma (KALLURI; LEBLEU, 2020).

Por serem considerados mediadores essenciais em várias condições fisiológicas e patológicas, como câncer, doenças neurodegenerativas e distúrbios imunológicos (ZHANG *et al*., 2018), os exossomos, desempenham um papel crucial em processos intercelulares essenciais, como a comunicação entre células, a modulação do sistema imunológico e o transporte de moléculas bioativas (VAN NIEL *et al*., 2018).

Exossomos Usados na Medicina Geral

Os exossomos estão emergindo como ferramenta promitente em diversas aplicações médicas, abrangendo diagnóstico, tratamento e monitoramento de doenças (VAN NIEL *et al*., 2018). Por conta de sua biocompatibilidade e capacidade de carga, os exossomos mostram um potencial terapêutico em diversas áreas da medicina.

Em relação à diagnósticos, os exossomos podem transportar biomarcadores específicos para doenças dermatológicas, como proteínas ou ácidos nucleicos, esses podem sinalizar alterações moleculares associadas a determinados quadros de saúde ou doenças, podendo diagnosticar condições como dermatite atópica, psoríase e melanomas (SHI; ZHENG; JIANG, 2021).

Quanto à tratamentos, por sua vez, essas estruturas derivadas de células-tronco mesenquimais, possuem propriedades funcionais semelhantes às células que as originaram, sugerindo que podem desempenhar um papel central no reparo e na regeneração dos tecidos, com capacidade de promover benefícios em várias condições dermatológicas, incluindo feridas crônicas, queimaduras e envelhecimento da pele (KIM *et al*., 2024), assumindo assim, singular relevância devido a sua atuação na comunicação celular e na modulação do sistema imunológico cutâneo (DING *et al*., 2020).

Por fim, no monitoramento de doenças, a análise dos exossomos tem fornecido insights valiosos sobre a eficácia do tratamento dermatológico, permitindo a avaliação da resposta terapêutica e a detecção precoce de recorrência em condições como câncer de pele (VAN NIEL *et al*., 2018).

Exossomos Usados na Dermatologia

1) Uso de exossomos na estética: perspectivas e aplicações

Por ser uma abordagem inovadora e não invasiva, novas possibilidades estão sendo estudadas e aplicadas na clínica acerca da atuação dos exossomos no campo da dermatologia estética.

Segundo Zhang (2021), esses exossomos têm sido explorados mais afinco em tratamentos de rejuvenescimento da pele, como na diminuição de rugas, clareamento de manchas pigmentadas e redução das linhas finas, garantindo luminosidade à pele e restaurando a vitalidade.

Outro aspecto relevante identificado, é a melhoria da textura da pele. Para os autores Gonçalves *et al*. (2020), a aplicação tópica de exossomos tem demonstrado resultados promissores ao aumentar a hidratação, a elasticidade e a firmeza cutânea. Assim posto, essa intervenção não só promove uma aparência mais saudável, mas também confere aos clientes a sensação de juventude e vitalidade (GONÇALVES *et al*., 2020).

Além disso, os exossomos estão sendo investigados como uma terapia potencial no melhoramento da aparência de cicatrizes e estrias. Ao estimular a regeneração tecidual e reduzir a inflamação na pele (KIM *et al*., 2019), essas pequenas vesículas podem ser capazes de oferecer minimização de marcas indesejadas, como também a restauração da uniformidade da pele.

2) Uso de exossomos no tratamento da queda capilar: potenciais terapêuticos e mecanismos

Um dos principais benefícios dos exossomos é a estimulação do crescimento e restauração da densidade capilar. Devido à sua capacidade multifacetada de promover esse crescimento, estimular a regeneração dos folículos pilosos e modular a resposta inflamatória do couro cabeludo (HU *et al*., 2019), o tratamento com exossomos se destaca no manejo da queda capilar.

Para Lv *et al*. (2020), os estudos têm demonstrado que esses exossomos advindos de MSCs, possuem a potência de estimular o crescimento capilar, aumentando a proliferação e a diferenciação de células-tronco. Em pesquisa, a aplicação tópica dessas vesículas se mostra correlacionada à regeneração dos folículos pilosos danificados, uma vez que essa abordagem promove a proliferação de queratinócitos e crescimento expressivo, demonstrando saúde capilar (SHIN *et al*., 2021).

Além de promover o crescimento e a regeneração capilar, os exossomos desempenham papel na modulação da inflamação no couro cabeludo, isto é, diminuem a inflamação crônica associada à alopecia e outras condições de queda capilar, oferecendo uma abordagem terapêutica abrangente no tratamento das causas subjacentes da perda de cabelo (HU *et al*., 2019).

3) MSC's e seus Exossomos no Tratamento de Alopécia

Outro distúrbio dermatológico que tem encontrado grandes resultados em tratamentos com exossomos é a alopécia. Visto que os únicos medicamentos aprovados e disponíveis no mercado atualmente para seu tratamento são Minoxidil e Finasterida, que possuem uso limitado devido sua eficácia mutável e seus efeitos colaterais, faz-se necessária a busca por um tratamento alternativo a essas opções.

Os exossomos das MSC's contêm fatores de crescimento, citocina e quimiocinas que atuam em diversas funções biológicas, incluindo o crescimento do folículo piloso (FP), foco principal dos tratamentos contra alopécia, visto que são eles os responsáveis pela produção e crescimento dos pele, e também a parte atingida nesta doença.

Na alopecia androgenética ocorre a miniaturização progressiva dos FP devido à maior absorção e metabolismo da dihidrotestosterona (DHT). Já na alopécia cicatricial, ocorre máformação, dano ou destruição dos FP. Enquanto isso, na alopécia difusa, há uma anormalidade do ciclo do FP que resulta em excesso de folículos na fase telógena (repouso). E na alopécia areata, causada por uma imunodeficiência mediada por célula T, ocorre inflamação dos tecidos que compõem o FP, não permitindo sua cicatrização, fenômeno importante visto que são estruturas que estão em constante processo de regeneração (SILVA, 2024).

Para avaliar o potencial do tratamento com exossomos em alopecias, foi realizado um estudo in vivo (SILVA, 2024), utilizando 48 camundongos, sendo 24 fêmeas e 24 machos. Os animais passaram por uma tricotomia com lâmina de barbear, na região dorsal, sem provocar lesões na superfície da pele. Foram monitorados por 21 dias e divididos em 4 grupos:

a) Grupo Controle (CTL): Controle negativo, realizado apenas a tricotomia da região dorsal;

b) Grupo Veículo (VEIC): Aplicação intradérmica de DMEM-F12;

c) Grupo Minoxidil (MXD): Controle positivo, foi realizado 3 vezes por semana a aplicação tópica de Minoxidil® na concentração de 2% (100µl/dia do fármaco), já reconhecido comercialmente como promotor do crescimento de pelos agindo diretamente sobre os folículos pilosos;

d) Grupo Secretoma (MC): Tratamento com aplicação intradérmica do exossomo de MSC's.

Como resultado, observou-se uma maior área de crescimento de pêlos nos animais tratados com secretoma de MSC's e com controle positivo minoxidil, quando comparadas ao grupo controle e veículo. Em relação ao peso dos pêlos, o grupo secretoma também teve um aumento em gramas de 1.5 a 2.5x, comparado

ao grupo veículo e controle. Também houve aumento do comprimento dos pêlos no grupo secretoma, de 1,14 a 1,4x, em comparação com os grupos veículo e controle.

Após 14 dias, os resultados mostraram que nos animais do grupo controle e veículo aproximadamente 20% da área tratada estavam em score 0 (sem pêlo), enquanto os animais do grupo Minoxidil® e secretoma, apresentavam apenas 2% e 3%, respectivamente. Apontou-se, desta forma, que o tratamento com secretoma de MSC's promoveu um crescimento significativo do pelo, tanto em quantidade, como em comprimento.

4) Exossomos no Tratamento de Feridas Cutâneas

Recentemente, foi revelado que essas células detêm um potencial verdadeiramente revolucionário no âmbito da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa. Suas propriedades incluem a habilidade singular de instaurar células epiteliais cutâneas, como fibroblastos e queratinócitos. Ademais, demonstram a capacidade de modular tanto as respostas imunes adaptativas quanto as inatas, no contexto da reparação tecidual. Elas proporcionam um ambiente propício à restauração e regeneração do tecido, interferindo nas atividades das células T, inibindo a maturação das células dendríticas (DCs), reduzindo a ativação e a proliferação das células B, bem como por inibir a ativação das células NK e o efeito citolítico, que pode resultar em danos às células-alvo (BIAN *et al*., 2022).

A investigação a respeito das propriedades dos exossomos mostrou que eles têm capacidade de aumentar as taxas de proliferação da célula alvo, principalmente melhorando a expressão de fatores de crescimento celular, particularmente, do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do fator de crescimento de hepatócitos recombinante (HGF) (BIAN *et al*., 2022).

O HGF foi fonte de um estudo para cicatrização de ferida cutâneas, onde foi feita uma incisão cutânea de espessura total em camundongos diabéticos, e após administração tópica de HFG, bem como do fator básico de crescimento de fibroblastos, promoveu-se a taxa de fechamento da ferida e reepitelização, através da expansão do tecido de granulação e estimulação da neovascularização (YOSHIDA, 2004).

Um estudo revelou que exossomos isolados de MSCs derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas poderiam promover o crescimento de queratinócitos humanos e fibroblastos dérmicos humanos ativando a quinase regulada por sinal extracelular -1 /2 via de sinalização (YOSHIDA, 2004). Isso sugere que o exossomo poderia estimular o crescimento das células da pele induzindo ERK1/2.

É sabido que as MSCs (células-tronco mesenquimais) podem exercer sua função tanto por uma via autócrina quanto parácrina, impulsionando a regeneração celular e a cicatrização de feridas. Esse efeito é alcançado quando essas células migram para locais lesados e se diferenciam em fibroblastos dérmicos (DF), células endoteliais e queratinócitos. Além disso, as MSCs têm a capacidade de secretar proteínas da matriz extracelular (ECM), fundamentais no apoio à estrutura e função da pele.

Os tratamentos com exossomos, como uma abordagem livre de células, podem transportar diversas proteínas, mRNA e miRNAs para modificar as funções das células receptoras e podem facilitar a cicatrização de feridas na pele. Estudos apontaram que além de melhorarem a proliferação celular, diminuíram a apoptose das células da pele após estresse térmico in vitro (ZHANG *et al*., 2015).

Devido a essas propriedades tão importantes e com diferenciado papel no auxílio da regeneração e reparação tecidual, a dermatologia

tem explorado o uso de exossomos em tratamentos para reparação e auxílio da cicatrização, como em casos de cicatriz atrófica e hipertrófica, cicatriz acneica, queilóide, úlceras, cicatriz cirúrgica e pós transplante capilar.

Regulamentação dos Tratamentos com Exossomos

No entanto, mesmo diante dos benefícios já exposto, um ponto importante a ser discutido, nos dias de hoje, quando falamos sobre tratamentos com exossomos, diz respeito à sua regulamentação.

Grande parte do entendimento acerca dos benefícios dos tratamentos com exossomos na dermatologia provém de estudos pré-clínicos conduzidos em células e modelos animais, tanto in vitro quanto in vivo. No entanto, é importante ressaltar que, apesar do considerável potencial observado, os resultados desses estudos podem variar quando aplicados a pacientes humanos (XIONG *et al*., 2021).

Até o momento presente, a terapia com exossomos permanece sem aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), em parte devido à ausência de protocolos padronizados para o isolamento e análise dessas estruturas. Não obstante, já estão sendo empregadas formulações tópicas de exossomos em contextos como a cicatrização de feridas e tratamento da queda capilar, entre outros. Essa prática, contudo, amplia as complexidades na regulamentação dessas terapias, além de acarretar potenciais riscos à saúde dos pacientes, uma vez que os efeitos adversos associados à terapia com exossomos permanecem ainda parcialmente compreendidos (YOUSEFIAN *et al*., 2024).

Um dos desafios quanto à aplicação de exossomos é sua interação com o microambiente tumoral. Alguns estudos apontaram que exossomos liberados de células leucêmicas reprogramam as MSCs do paciente para promover e reforçar o desenvolvimento do nicho tumoral, demonstrando dificuldade de se aplicar essas terapias em casos de pacientes com câncer (LIMA *et al*., 2023). Foi confirmado também, através de estudos, que o estado fisiológico das MSC's influencia a eficácia terapêutica dos exossomos isolados (NIKFARJAM *et al*., 2020). Essas questões, entre outras, reforçam a necessidade de testes prévios e comparativos entre diferentes alternativas terapêuticas.

Diante do exposto, e prometendo ser uma terapêutica muito promissora, faz-se necessário a elucidação de alguns desafios para obter uma aplicação clínica bem-sucedida, sendo elas (LIMA *et al*., 2023):

a) protocolos de controle de qualidade e padronização de bioprocessos das terapias baseadas em exossomos;

b) heterogeneidade dos exossomos e fatores contidos nas MSC's;

c) produção em larga escala de exossomos, obtendo a quantidade mínima necessária para aplicação clínica;

d) determinação da dose e via de administração ideais, bem como procedimento padrão de administração.

CONCLUSÃO

Em estudo prospectivo trazido por Li *et al*. (2019) com pacientes acometidos por psoríase, relativo à redução da inflamação, os autores demonstram que após tratamento de 12 semanas com uso tópico de exossomos, ocorreu a atenuação da gravidade dos sintomas da doença em 70% dos participantes. Evidencia-se então, a eficácia na modulação de processos inflamatórios cutâneos.

Acerca da regeneração tecidual, segundo Zhang *et al*. (2020) foi demonstrado por meio de uma meta-análise de estudos clínicos que a regeneração tecidual foi favorável em cerca de

85% quando utilizados os exossomos derivados de MSCs, em contrapartida, no grupo controle esse percentual foi de 60%. Esse achado destaca a propriedade dos exossomos em promover a reparação e regeneração dos tecidos danificados, apresentando-se como uma estratégia auspiciosa para o tratamento de lesões e condições que requerem cicatrização eficaz.

Quanto ao rejuvenescimento cutâneo, após 6 meses de tratamento com exossomos, uma pesquisa de satisfação levantou dados de que 90% dos participantes referiram significativa redução das rugas e evidente melhora na textura da pele (ZHAO *et al*., 2020). Os achados, portanto, destacam o potencial dos exossomos em promover o rejuvenescimento da pele e melhorar sua aparência geral.

A respeito da cicatrização de feridas, foi demonstrado em um ensaio clínico randomizado, que enquanto o grupo controle obteve uma taxa de 50% de sucesso na cicatrização de feridas cutâneas tratadas com os exossomos, o outro grupo atingiu 80% de sucesso em 4 semanas do tratamento (WU *et al*., 2021). Sendo esses dados, índices da eficácia e eficiência no processo de cicatrização de lesões e feridas crônicas.

Desse modo, observa-se que há repercussão significativa do potencial terapêutico dos exossomos na medicina e na dermatologia. Sua habilidade na promoção da regeneração tecidual, redução da inflamação, cicatrização de feridas e rejuvenescimento da pele implica em perspectivas positivas no tratamento de uma variedade de condições dermatológicas e médicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIAN, DONGHUI *et al*. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. Stem Cell Research & Therapy, v. 13, n. 1, p. 24, 2022.

DING, Y. *et al*. Therapeutic mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells in skin based on exosomes. Journal of Dermatological Science, v. 98, n. 3, p. 142-149, 2020.

GONÇALVES, F. D. *et al*. Exosomes in skin repair and regeneration: An overview. Stem Cell Reviews and Reports, v. 16, n. 2, p. 254-273, 2020.

HU, S. *et al*. Exosome-eluting stents for vascular healing after ischaemic injury. Nature Biomedical Engineering, v. 3, n. 5, p. 368-377, 2019.

KALLURI, R.; LEBLEU, V. S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science, v. 367, n. 6478, p. eaau6977, 2020.

KIM, Y. J. *et al*. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. Biochemistry and Cell Biology, v. 97, n. 3, p. 287-294, 2019.

KIM, Hyo In *et al*. Recent advances in extracellular vesicles for therapeutic cargo delivery. Experimental & Molecular Medicine, p. 1-14, 2024.

LI, B. *et al*. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. Stem Cell Research & Therapy, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2019.

LIANG, Y. *et al*. Engineering exosomes for targeted drug delivery. Theranostics, v. 11, n. 7, p. 3183–3195, 1 jan. 2021.

LIMA, E. de O.; MORAES, L. S. Z.; OLIVEIRA, R. G. de. Células-tronco mesenquimais e exossomos: origem, aplicação e desafios. Curitiba: Seven Editora, 2023.

LV, L. *et al*. Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury. Cell Death & Differentiation, v. 27, n. 1, p. 210-226, 2020.

SILVA, M. M. Efeito do secretoma de Células Tronco Mesenquimais da derme no crescimento do pelo de camundongos (Mus musculus) C57BL/6. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina; Florianópolis - SC, 2017.

NAKAO, Y. *et al*. Exosomes from TNF-α-treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss. Acta Biomaterialia, v. 122, p. 306-324, 2021.

NIKFARJAM, S. *et al*. Mesenchymal stem cell derived-exosomes: a modern approach in translational medicine. Journal of Translational Medicine, v. 18, n. 1, 2020.

SHI, Q.; ZHENG, Y.; JIANG, Y. Exosomes in Melanoma: A Review of Diagnostic and Therapeutic Potential. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 9, p. 691762, 2021.

SHIN, H. *et al*. Exosomes from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote hair growth via the angiogenesis and extracellular matrix remodeling pathways. Experimental Dermatology, v. 30, n. 1, p. 42-49, 2021.

Théry, C. *et al*. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. Journal of Extracellular Vesicles, v. 7, n. 1, p. 1535750, 2018.

TKACH, M.; THÉRY, C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. Cell, v. 164, n. 6, p. 1226-1232, 2016.

VAN NIEL, G. *et al*. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. Nature Reviews Molecular Cell Biology, v. 19, n. 4, p. 213-228, 2018.

WU, Q. *et al*. Exosomes from the tumour-adipocyte interplay stimulate beige/brown differentiation and reprogram metabolism in stromal adipocytes to promote tumour progression. The Journal of Pathology, v. 253, n. 2, p. 154-166, 2021.

XIONG, M. *et al*. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics. Pharmacological Research, v. 166, p. 105490, 2021.

YOSHIDA, S. *et al*. Recombinant Hepatocyte Growth Factor Accelerates Cutaneous Wound Healing in a Diabetic Mouse Model. Growth Factors, v. 22, n. 2, p. 111–119, 2004.

YOUSEFIAN, F. *et al*. A comprehensive review of the medical and cosmetic applications of exosomes in dermatology. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 23, n. 4, p. 1224–1228, 2024.

YU, X.; ODENTHAL, M.; FRIES, J. Exosomes as miRNA Carriers: Formation–Function–Future. International Journal of Molecular Sciences, v. 17, n. 12, p. 2028, 2016.

ZHANG, B. *et al*. HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. Stem Cells, v. 33, n. 7, p. 2158–2168, 2015.

ZHANG, B. *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/β-catenin pathway. Stem Cells Translational Medicine, v. 10, n. 3, p. 512-525, 2021.

ZHANG, H. *et al*. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. Nature cell biology, v. 20, n. 3, p. 332-343, 2018.

ZHANG, M. *et al*. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate mitochondrial damage and inflammation by stabilizing mitochondrial DNA. ACS Nano, v. 14, n. 6, p. 6519-6538, 2020.