

KOSECKA, Katarzyna, RUDZIŃSKI, Patryk, CIEŚLIK, Aleksandra, JARGIEŁO, Anna, KOSIERADZKA, Karolina, ADAMOWICZ, Dominik, STAŃCZYK, Justyna, ŁOPUSZYŃSKA, Inga, WOSIŃSKA, Alicja and MELIKSETIAN, Astrik. The potential of using exosomes in modern medicine. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;25(1):120-133. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.25.01.011>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44854>
<https://zenodo.org/record/8173588>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 30.06.2023. Revised: 20.07.2023. Accepted: 20.07.2023. Published: 25.07.2023.

The potential of using exosomes in modern medicine

Katarzyna Kosecka

**The National Institute of Medicine of the Ministry of Interior and Administration,
Wołoska 137, 02-507 Warszawa**

<https://orcid.org/0009-0001-8434-7030>

Patryk Rudziński

Orłowski Hospital, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

<https://orcid.org/0000-0003-4709-2187>

Aleksandra Cieślik

Praski Hospital in Warsaw, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warszawa

<https://orcid.org/0009-0007-0272-8045>

Anna Jargielo

<https://orcid.org/0009-0008-9300-4655>

Karolina Kosieradzka

Praski Hospital, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warszawa

<https://orcid.org/0000-0002-2446-6396>

Dominik Adamowicz

**University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw, Banacha 1a, 02-097
Warszawa**

<https://orcid.org/0009-0007-0386-9392>

Justyna Stańczyk

**National Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation Institute, name of prof. Eleonora
Reicher in Warsaw, Spartańska 1, 02-637 Warszawa**

<https://orcid.org/0000-0002-6004-4406>

Inga Łopuszyńska

**The National Institute of Medicine of the Ministry of Interior and Administration,
Wolosa 137, 02-507 Warszawa**

<https://orcid.org/0000-0002-0002-9917>

Alicja Wosińska

**Marshal Józef Piłsudski Memorial Hospital in Płońsk, Henryka Sienkiewicza 7, 09-100
Płońsk**

<https://orcid.org/0009-0000-8712-6148>

Astrik Meliksetian

**The National Institute of Medicine of the Ministry of Interior and Administration,
Wolosa 137, 02-507 Warszawa**

<https://orcid.org/0000-0002-7014-4638>

Abstract

Introduction and purpose of the work: The purpose of this article is to determine the potential for the application of exosomes in modern medicine, inferring from research directions in world literature. Among other things, this paper considers some of the most recent work in the fields of aesthetic medicine, dermatology and transplantation.

Methodology and materials: The search was conducted using PubMed, Google Scholarship, Scopus and Web of Science databases. The search strategy was based on the following terms: exosomes, regenerative medicine, dermatology.

The variety of available scientific works on exosomes raises the question in which of the fields of medicine they will be used the fastest and/or most commonly. Given that a significant part of research focuses on their use in skin treatments, it can be expected that it will be dermatology and/or aesthetic medicine, given its exceptional openness to the implementation of new techniques and the constant search for new solutions that allow physiologically or optically to oppose aging. In addition, the use of exosomes is characterized by a relatively low risk of life-threatening complications or permanent damage to health.

However, the potential applications of exosomes in other fields of medicine should not be underestimated. Therefore, it can be expected that procedures and therapies using exosomes will also be developed and implemented independently in transplantology, cardiology, or other fields that can use exosomes as drug carriers or markers for early detection of complications or diseases.

Keywords: exosomes, regenerative medicine, aesthetic medicine, transplantation, cardiovascular disease.

Potencjał zastosowania egzosomów we współczesnej medycynie.

Abstrakt

Wprowadzenie i cel pracy: Celem pracy jest określenie potencjału zastosowania egzosomów we współczesnej medycynie, w ramach wnioskowania na podstawie kierunków badań naukowych w światowej literaturze. W niniejszym artykule uwzględniono między innymi jedne z najnowszych prac w dziedzinie medycyny estetycznej, dermatologii i transplantologii.

Metodyka i materiały: Wyszukiwanie zostało przeprowadzone za pomocą baz danych PubMed, Google Scholarship, Scopus, Web of Science. Strategia wyszukiwania opierała się na następujących terminach: egzosomy, medycyna regeneracyjna, dermatologia.

Słowa kluczowe: Egzosomy, medycyna regeneracyjna, medycyna estetyczna, transplantologia, choroby sercowo-naczyniowe.

Wstęp:

W ostatnim czasie w literaturze naukowej różnych dziedzin medycyny coraz częściej można spotkać się z pojęciem egzosomów. Niniejszy artykuł powstał w celu usystematyzowania wyników wybranych badań, ustalenia stanu aktualnej wiedzy oraz przedstawienia wniosków dotyczących perspektyw rozwoju zastosowań egzosomów we współczesnej medycynie. W związku z tym w kolejnej części artykułu podsumowano wstępnie wiedzę o egzosomach w zakresie budowy i pełnionych funkcji, aby dalej przejść do omówienia wybranych wyników badań.

Czym są i jakie funkcje biologiczne pełnią egzosomy?

Wzmianki o egzosomach pojawiły się w literaturze naukowej pod koniec lat 80. XX wieku, kiedy stwierdzono ich obecność w przestrzeni pozakomórkowej [1]. Opisuje się je jako rodzaj wewnątrzkomórkowych mikropęcherzyków błonowych [2] - zwykle kulistych struktur (pęcherzyków) uwalnianych przez komórki eukariotyczne i prokariotyczne [3]. Można wyróżnić mniejsze, bardziej jednorodne pęcherzyki (egzosomy) oraz większe (ektosomy) [4],[5]. Wielkość egzosomów waha się od średnicy 40-160 nm [6], chociaż w innych źródłach podaje się też wielkości od 30-100 nm [7]. Budowa i skład biochemiczny błony egzosomów nie jest identyczny z komórką rodzicielską, co związane jest z procesem ich powstawania [8],[9].

Biogeneza egzosomów rozpoczyna się od wpuklenia błony komórkowej do wnętrza komórki, w efekcie czego powstają ciała wielopęcherzykowe, które w wyniku fuzji z błoną plazmatyczną są wydzielane do przestrzeni pozakomórkowej [10],[11]. Dwuwarstwowa błona lipidowa egzosomów bogata jest w sfingomielinę, glicerofolipidy i cholesterol.[12]. Ponadto zawierają one wiele cennych składników, takich jak lipidy, funkcjonalne białka czy różnorodne kwasy nukleinowe - DNA, miRNA, mRNA[13].

Rolą egzosomów jest przede wszystkim modulacja podstawowych procesów komórkowych takich jak regulacja, proliferacja komórek czy regeneracja tkanek[14]. Pośredniczą w lokalnej i ogólnoustrojowej komunikacji międzykomórkowej przenosząc informacje do komórek docelowych za pośrednictwem lipidów, białek czy kwasów nukleinowych[15]. Transport ten odbywa się przez fuzję z komórkami biorcy, oddziaływaniem receptor-ligand czy internalizacją egzocytozy (wydalenie nanocząsteczki z odpowiednimi składnikami i oznaczonej dobranymi receptorami)[16].

Badania udowodniły, że egzosomy są wydzielane przez różne rodzaje komórek, w tym przez mezenchymalne komórki macierzyste, neurony, komórki nowotworowe czy miocyty.

Ich obecność można stwierdzić w wielu płynach ustrojowych, m.in.: ślinie, nasieniu, mleku, krwi, płynie otrzewnowym czy mózgowo-rdzeniowym[17]. Na ich wydzielanie wpływa wiele czynników, w tym stres fizjologiczny taki jak niedotlenienie, zmiany pH, stres oksydacyjny i szok cieplny[17],[18],[19].

Egzosomy w najnowszych badaniach naukowych

Odkrycie występowania i funkcji egzosomów w komórkach organizmów żywych doprowadziło do postępu badań nad ich wykorzystaniem w różnych dziedzinach medycyny. W literaturze naukowej można znaleźć opisy badań dotyczących odmładzania ludzkiej skóry przy zastosowaniu egzosomów pochodzących z komórek macierzystych ludzkiej krwi pępowinowej. W badaniu skupiono się na wykorzystaniu egzosomów pochodzących z mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w celu przyspieszenia gojenia się ran i wzrostu komórek. W szczególności zbadano rolę egzosomów pochodzących z komórek macierzystych z krwi pępowinowej (UCB-MSC) w syntezie i przenikaniu kolagenu w skórze. Wykazano, że egzosomy pochodzące z USC-CM (USC-CM Exos) zawierają czynniki wzrostu związane z odmładzaniem skóry. Badania *in vitro* wykazały, że USC-CM Exos integrują się z fibroblastami skóry właściwej (HDF), co prowadzi do migracji komórek i syntezy kolagenu. Ponadto, badano przenikanie USC-CM Exos przez skórę przy użyciu ludzkich tkanek skóry, a rezultaty wykazały, że egzosomy zbliżyły się do naskórka po pewnym czasie. Po trzech dniach stwierdzono zwiększoną ekspresję kolagenu i elastyny w skórze. Te wyniki wskazują na potencjał integracji USC-CM Exos z kosmetykami lub terapiami, ponieważ wspierają syntezę kolagenu i elastyny w skórze, które są niezbędne do odmłodzenia skóry [20].

Ponadto w ostatnich latach miał miejsce znaczący postęp w poszukiwaniu nowych terapeutycznych podejść w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS). Dotychczasowe metody leczenia, takie jak terapia z wykorzystaniem mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC), napotykają jednak na pewne ograniczenia, takie jak niepożądane reakcje immunologiczne, ich krótki okres półtrwania i oraz trudności w kontroli jakości [21]. Biorąc pod uwagę wymienione niedogodności związane z leczeniem MSC, egzosomy zaczęły odgrywać istotną rolę w badaniach. Ich potencjał terapeutyczny polega na naprawie nieszczelnej bariery skórnej oraz tłumieniu stanu zapalnego w warstwach skóry [22]. Badania nad AZS przeprowadzone na mysim modelu, wykazały, że podskórne wstrzyknięcie egzosomów pochodzących z komórek macierzystych pochodzenia tkankowego (ASC-exos) zmniejsza utratę wody przez skórę, poprawia nawilżenie warstwy rogowej naskórka oraz obniża poziomy cytokin prozapalnych, w szczególności IL-17, IL-13, IL-5, IL-4, TNF- α , interferonu gamma (IFN- γ) i TSLP (Thermo Fisher Scientific). Dostrzeżono, że wyżej wymienione, korzystne efekty były zależne od dawki egzosomów. Co więcej, ASC-exos

stymulował produkcję ceramidów i dihydroceramidów, które są istotne dla odbudowy bariery skórnej [23]. Na podstawie tych badań można wnioskować, że systemowe podawanie ASC-exos może stanowić obiecującą bezkomórkową terapię w leczeniu AZS poprzez regulację odpowiedzi zapalnych i przywrócenie funkcji bariery naskórkowej. Egzosomy, jako potencjalne narzędzie terapeutyczne, mogą przyczynić się do poszerzenia opcji leczenia AZS, które obecnie są ograniczone.

Zastosowanie egzosomów MSC rozważane jest w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD). Badania kliniczne potwierdzają korzystne efekty terapeutyczne, które prawdopodobnie wynikają z parakrynnnej produkcji egzosomów [24], [25]. Przeprowadzone badania eksperymentalne dostarczyły dowodów na to, że egzosomy pochodzące z komórek macierzystych MSC mają zdolność do gromadzenia się w sercu i naczyniach krwionośnych. Co więcej, te egzosomy wykazują istotny wpływ hamujący na proces apoptozy, stan zapalny oraz przebudowę serca. Dodatkowo, mają działanie proangiogenne one angiogenezę podczas naprawy uszkodzonych tkanek [26], [27], [28], [29], [30]. Apoptoza odgrywa istotną rolę w rozwoju embrionalnym i homeostazie tkanek, a także w sercu, gdzie jest kluczowa dla regulacji wzrostu strukturalnego i różnicowania tkanki serca [31],[32],[33]. Odnosnie egzosomów MSC zostało wykazane, że hamują one programowaną śmierć komórki poprzez regulację markerów apoptozy, takich jak kaspaza-3, Bad, Bax, oraz poprzez zwiększenie poziomu białka antyapoptotycznego BCL-2 u szczurów po uszkodzeniu mięśnia sercowego [24]. Ponadto, miRNA zawarte w egzosomach MSC, takie jak miR-25-3p i miR-210, również odgrywa rolę w hamowaniu apoptozy poprzez regulację białek proapoptotycznych [34]. Egzosomy MSC wykazują także działanie przeciwzapalne poprzez regulację układów komplementarnych oraz modulację odpowiedzi immunologicznej [35],[36]. Badania wykazały, że egzosomy MSC hamują odpowiedź zapalną poprzez regulację mediatorów, takich jak cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6, IFN- γ) i przeciwzapalne (TGF- β , IL-10), oraz poprzez wpływ na aktywność makrofagów [37], [38]. Działanie ochronne egzosomów MSC może przyczyniać się do przywracania funkcji serca i naczyń krwionośnych poprzez regulację układów komplementarnych [39]. Egzosomy MSC mogą również opóźnić proces przebudowy serca poprzez hamowanie przerostu kardiomiocytów, apoptozy oraz włóknienia miocytów.

Nadto, najnowsze badania naukowe wskazują, że egzosomy mogą mieć ogromny potencjał jako biomarkery w transplantologii, między innymi ze względu na ich powszechną obecność

i wysoką stabilność. Egzosomy są chronione przed enzymami trawiennymi, co oznacza, że ilość białek i miRNA w nich zawartych pozostaje nietknięta. W przypadku przeszczepów narządów i tkanek, klinicyści często mają trudności w ustaleniu ich patofizjologicznego stanu ze względu na brak wiarygodnych markerów. Egzosomy pochodzące z przeszczepu mogą stanowić atrakcyjne cele dla biomarkerów odrzucenia przeszczepów ponieważ umożliwiają identyfikację wczesnych nieinwazyjnych biomarkerów odrzucenia umożliwiając wczesne interwencje. Egzosomy z surowicy i moczu stanowią źródło biomarkerów pozyskiwanych nieinwazyjnie, w efekcie mogą zastąpić tradycyjne biopsje tkanek w monitorowaniu stanu przeszczepu. Znalazły one zastosowanie jako biomarkery prognostyczne i diagnostyczne odrzucania przeszczepu, a także jako biomarkery stresu komórkowego oraz ich uszkodzeń. Monitorowanie przeszczepu na podstawie egzosomów może dostarczać informacji na temat trwającego stresu lub uszkodzenia, co umożliwia wczesne podejmowanie decyzji i zapobieganie dysfunkcji przeszczepu. Skuteczność biomarkerów egzosomalnych została potwierdzona w przypadku przeszczepów wysp trzustkowych, gdzie wykazano, że egzosomy zawierające specyficzne dla komórki RNA i białka które mogą służyć jako biomarkery do monitorowania odrzucenia immunologicznego. Dodatkowo, identyfikacja konkretnych miRNA i białek egzosomalnych wysepek trzustkowych wywołanych stresem umożliwia wczesne wykrycie uszkodzeń w przeszczepie wysp trzustkowych. Wyniki te dostarczają obiecujących dowodów na skuteczność egzosomów jako biomarkerów w transplantologii [40].

W literaturze naukowej badania skupiają się także na roli egzosomów w leczeniu wypadania włosów. Biomolekuły przenoszone przez egzosomy mają związek z kontrolą cyklu mieszków włosowych, wobec czego przedmiotem badań jest ich potencjał w ukierunkowanej terapii w leczeniu chorób włosów i skóry głowy [41]. Przypuszcza się, że egzosomy MSC z komórki brodawki skórnej (DP) mogą stymulować porost włosów. W związku z faktem, że komórki DP wydzielają czynniki wzrostu, mają wpływ na aktywację sygnału Wnt oraz różnicowanie komórek macierzystych mieszków włosowych (HFSC) [42]. Wykazano, że egzosomy pochodzące z komórek macierzystych mezenchymalnych (MSC) indukują przekształcenie mieszków włosowych z fazy telogenu do anagenu, co jest związane ze zwiększoną ekspresją β -kateniny [43],[44]. Dodatkowo, eksperymenty na myszach pokazały, że wstrzykiwanie egzosomów MSC z komórek ludzkich DP prowadzi do tworzenia liczby komórek Ki67-dodatnich w hodowanych mieszkach włosowych, oraz do aktywacji sygnału Wnt i białka morfogenetycznego kości, co indukuje wzrost nowych mieszków włosowych [44]. Te

odkrycia otwierają możliwość wykorzystania egzosomów MSC z komórek DP jako narzędzia do postępowania w leczeniu wypadania włosów.

Ponadto, współczesna medycyna wciąż poszukuje nowych nośników dostarczania leków, zwłaszcza pozwalających na celowanie w określone typy komórek, przy unikaniu nieswoistego dostarczania substancji, oraz innych działań niepożądanych nośników. W związku z odkryciem egzosomów jako naturalnych nośników materiału RNA, ich potencjalne zastosowania zostały dostrzeżone przez badaczy. Ustalono, że egzosomy cechują się dobrymi parametrami biodystrybucji, biokompatybilnością i możliwością selektywnego obciążania i optymalizowania kombinacji leków. W związku z tym, bardzo dobrze rokują jako nośniki dostarczania leków, jednakże na dziś nie ma jeszcze badań, które by jednoznacznie rozstrzygnęły czy mogą być w ten sposób stosowane w praktyce kliniczne [45].

Wnioski

Autorzy prac naukowych dostrzegają wielki potencjał zastosowania egzosomów w różnych dziedzinach medycyny. Niemniej, na dzień dzisiejszy brak jest jeszcze danych opisujących powtarzalne wyniki powszechnie akceptowanych zabiegów klinicznych z zastosowaniem egzosomów. Biorąc pod uwagę dynamikę i wielodyscyplinowość publikacji dotyczących możliwości wiążących się z egzosomami, w najbliższym czasie można oczekiwać opracowania terapii przeznaczonych do powszechnego stosowania klinicznego. Ich wprowadzenie i upowszechnienie się stanowiłoby kamień milowy w rozwoju zastosowania egzosomów w nowoczesnej medycynie.

Różnodyscyplinowość dostępnych prac naukowych dotyczących egzosomów budzi pytanie w której z dziedzin medycyny znajdą one zastosowanie najszybciej lub/i najpowszechniej. Biorąc pod uwagę, że znaczna część badań skupia się na ich zastosowaniu w zabiegach w obszarze skóry, można oczekiwać, że będzie to dermatologia lub/i medycyna estetyczna zważywszy na jej wyjątkową otwartość na wdrażanie nowych technik oraz stałe poszukiwanie nowych rozwiązań pozwalających fizjologicznie lub optycznie przeciwstawiać się starzeniu. Ponadto zastosowanie egzosomów charakteryzuje stosunkowo niskie ryzyko powikłań zagrażających życiu lub trwałemu uszczerbku na zdrowiu.

Nie można jednak bagatelizować potencjalnych zastosowań egzosomów także w pozostałych dziedzinach medycyny. Dlatego można oczekiwać, że w sposób niezależny będzie miało również miejsce opracowanie i wdrożenie zabiegów i terapii stosujących egzosomy między innymi w transplantologii, kardiologii, czy też innych dziedzinach potrafiących znaleźć zastosowanie dla egzosomów jako nośników leków lub markerów wczesnego wykrywania powikłań lub schorzeń.

Wkład autorski

Konceptualizacja, KK, KK, AC ; metodologia, KK, PR; sprawdzenie, KK, IŁ i AW; zasoby, JS, AM, DA; pismo - przygotowanie zgrubne, KK, AJ; pisanie - recenzja i redakcja, KK, IŁ, AC, DA;

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu

Praca nie była finansowana.

Oświadczenie o dostępności danych

Dane użyte w artykule mogą zostać udostępnione przez autora korespondencyjnego po wystosowaniu odpowiedniej prośby.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy deklarują brak konfliktów interesów.

Bibliografia

- [1]. Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem.* 1987 Jul 5;262(19):9412-20. PMID: 3597417.
- [2]. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, Buzas K, Casal E, Cappello F, Carvalho J, Colás E, Cordeiro-da Silva A, Fais S, Falcon-Perez JM, Ghobrial IM, Giebel B, Gimona M, Graner M, Gursel I, Gursel M, Heegaard NH, Hendrix A, Kierulf P, Kokubun K, Kosanovic M, Kralj-Iglic V, Krämer-Albers EM, Laitinen S, Lässer C, Lener T, Ligeti E, Linē A, Lipps G, Llorente A, Lötvall J, Manček-Keber M, Marcilla A, Mittelbrunn M, Nazarenko I, Nolte-'t Hoen EN, Nyman TA, O'Driscoll L, Olivan M, Oliveira C, Pállinger É, Del Portillo HA, Reventós J, Rigau M, Rohde E, Sammar M, Sánchez-Madrid F, Santarém N, Schallmoser K, Ostenfeld MS, Stoorvogel W, Stukelj R, Van der Grein SG, Vasconcelos MH, Wauben MH, De Wever O. Biological properties of extracellular vesicles and their

physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015 May 14;4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066. PMID: 25979354; PMCID: PMC4433489

[3]. Wójtowicz A, Baj-Krzyworzeka M, Baran J. Charakterystyka i znaczenie biologiczne mikropęcherzyków błonowych [Characterization and biological role of extracellular vesicles]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Dec 4;68:1421-32. Polish. doi: 10.5604/17322693.1130655. PMID: 25531706.

[4]. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol*. 2009 Feb;19(2):43-51. doi: 10.1016/j.tcb.2008.11.003. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19144520.

[5]. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, Nieuwland R. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest*. 2004 Jun;34(6):392-401. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01355.x. PMID: 15200490.

[6]. Hong, P., Yang, H., Wu, Y. i in. Funkcje i potencjał zastosowania klinicznego egzosomów pochodzących z mezenchymalnych komórek macierzystych tkanki tłuszczowej: kompleksowy przegląd. *Komórki macierzyste Res Ther* 10 , 242 (2019).

[7]. Wójtowicz A, Baj-Krzyworzeka M, Baran J. Charakterystyka i znaczenie biologiczne mikropęcherzyków błonowych [Characterization and biological role of extracellular vesicles]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Dec 4;68:1421-32. Polish. doi: 10.5604/17322693.1130655. PMID: 25531706.

[8]. Kharaziha P, Ceder S, Li Q, Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug;1826(1):103-11. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.006. Epub 2012 Apr 1. PMID: 22503823.

[9]. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2009 Mar;101(3):439-51. PMID: 19277403.

[10]. Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jan;75(2):193-208. doi: 10.1007/s00018-017-2595-9. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28733901; PMCID: PMC5756260.

[11]. Wójtowicz A, Baj-Krzyworzeka M, Baran J. Charakterystyka i znaczenie biologiczne mikropęcherzyków błonowych [Characterization and biological role of extracellular vesicles]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Dec 4;68:1421-32. Polish. doi: 10.5604/17322693.1130655. PMID: 25531706.

- [12]. Valadi, Hadi i in. „Transfer mRNA i mikroRNA za pośrednictwem egzosomów to nowy mechanizm wymiany genetycznej między komórkami”. *Biologia komórki przyrody* 9.6 (2007): 654-659.
- [13]. Subra C, Laulagnier K, Perret B, Record M. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies. *Biochimie*. 2007 Feb;89(2):205-12. doi: 10.1016/j.biochi.2006.10.014. Epub 2006 Nov 16. PMID: 17157973.
- [14]. UTT Than, DI Leavesley, TJ Parker Charakterystyka i rola pęcherzyków zewnątrzkomórkowych uwalnianych przez keratynocyty naskórka J. Eur. Acad. Dermatol. Wenerol., 33 (2019), s. 2264 - 2272 ,
- [15]. Raghu Kalluri Valerie S. LeBleu „Biologia, funkcja i zastosowania biomedyczne egzosomów. *Nauka* 367, eau6977 (2020). DOI: 10.1126/science.aau69
- [16]. Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell*. 2016 Mar 10;164(6):1226-1232. doi:10.1016/j.cell.2016.01.043. PMID: 26967288.
- [17]. JL Welton , S. Loveless , T. Stone , C. von Ruhland , NP Robertson , A. Clayton Wzbogacenie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych płynu mózgowo-rdzeniowego w celu odkrycia biomarkerów białkowych w chorobach neurologicznych; stwardnienie rozsiane
- [18]. L. Debbi , S. Guo , D. Safina , S. Levenberg Zwiększenie zewnątrzkomórkowego wydzielania pęcherzyków *Biotechnologia. adw.* , 59 (2022) , Artykuł 107983
- [19]. Saravanan, PB, Vasu, S., Yoshimatsu, G. et al. Zróżnicowana ekspresja i uwalnianie egzosomalnych miRNA przez ludzkie wysepki pod wpływem stresu zapalnego i niedotlenienia. *Diabetologia* 62 , 1901–1914 (2019).
- [20]. Kim YJ, Yoo SM, Park HH, Lim HJ, Kim YL, Lee S, Seo KW, Kang KS. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 18;493(2):1102-1108. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.056. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28919421.
- [21]. Lou G., Chen Z., Zheng M., Liu Y. (2017). Egzosomy pochodzące z mezenchymalnych komórek macierzystych jako nowa strategia terapeutyczna w chorobach wątroby. Do potęgi. *Mol. Med.* 49 : e346 . 10.1038/emm.2017.63
- [22]. Alves NO, da Silva GT, Weber DM, Luchese C., Wilhelm EA, Fajardo AR (2016). Biokompozyty chitozan/poli(alkohol winylowy)/sproszkowane kości wołowe: potencjalny biomateriał do leczenia zmian skórnych przypominających atopowe zapalenie skóry. *Węglowodany. Polim.* 148 115–124. 10.1016/j.carbpol.2016.04.049

- [23]. Shin K.-O., Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, Wakefield JS i in. (2020). Egzosomy z mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z ludzkiej tkanki tłuszczowej promują naprawę bariery naskórkowej poprzez indukowanie syntezy de novo ceramidów w atopowym zapaleniu skóry. *Komórki* 9 : 680 . 10.3390/cells9030680
- [24]. H.Cheng, S.Chang , R. Xu, L. Chen, X. Song, J. Wu i in. Prowokowane niedotlenieniem egzosomy pochodzące z MSC dostarczają miR-210 w celu osłabienia apoptozy serca po zawale *Komórki Macierzyste Ter.* , 11 (1) (2020) , s. 224
- [25]. D.Zhu, S. Liu ,K. Huang, Z. Wang, S. Hu, J. Li i in. Doosierdziowa terapia egzosomami tłumi uszkodzenie serca poprzez aktywację Foxo3 *cyrk. Rez.*, 131 (10) (2022), s. e135 - e150
- [26]. MI Nasser, M. Masood , S. Adlat , D. Gang , S. Zhu , G. Li i in. MikroRNA egzosomów pochodzących z mezenchymalnych komórek macierzystych jako terapia uszkodzenia niedokrwiennego serca *Biomed. Farmakoterapeuta. = Biomedecine Pharmacother.*, 143 (2021), Artykuł 112118
- [27]. AS Moghaddam, JT Afshari, SA Esmaili, E.Saburi, Z. Joneidi , AA Momtazi-Borojeni *Kardioprotekcyjne mikroRNA: wnioski z egzosomalnych mikroRNA pochodzących z komórek macierzystych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych Miażdżycy tętnic*, 285 (2019), s. 1- 9
- [28]. L.Huang, W. Ma, Y. Ma , D. Feng, H. Chen , B. Cai *Egzosomy w mezenchymalnych komórkach macierzystych, nowa strategia terapeutyczna w chorobach układu krążenia?* *Int. J. Biol. nauka*, 11(2)(2015), s. 238 - 245
- [29]. C. Wang, H. Zhou, R. Wu, Y. Guo, L. Gong, K. Fu i in. Egzosomy i niekodujące RNA pochodzące z mezenchymalnych komórek macierzystych: rola regulacyjna i terapeutyczna w chorobach wątroby *Biomed. Farmakoterapeuta. = Biomedecine Pharmacother.* , 157 (2023), Artykuł 114040
- [30]. E. Ghasempour, S. Hesami, E. Movahed, SH Keshel, M. Doroudian *Egzosomy pochodzące z mezenchymalnych komórek macierzystych jako nowa strategia terapeutyczna w guzach mózgu* *Komórki Macierzyste Ter.*, 13 (1)(2022), s. 527
- [31]. Y.mLi , X. Liu *Hamująca rola chińskiej materia medica w apoptozie kardiomiocytów i leżący u jej podstaw mechanizm molekularny* *Biomed. Farmakoterapeuta. = Biomedecine Pharmacother.*, 118 (2019), Artykuł 109372

- [32]. SA Fisher, BL Langille, D. Srivastava Apoptoza podczas rozwoju układu sercowo-naczyniowego cyrk. Rez., 87 (10)(2000), s. 856 - 864
- [33]. SA Fisher, BL Langille, D. Srivastava, J.X. Wang, P.F. Li Apoptoza podczas rozwoju układu sercowo-naczyniowego cyrk. Rez. , 87 (10)(2000), s. 856 - 864
- [34]. Y.Peng, JL Zhao, ZY Peng, WF Xu, GL Yu Egzosomalny miR-25-3p z mezenchymalnych komórek macierzystych łagodzi zawał mięśnia sercowego poprzez celowanie w białka proapoptotyczne i EZH2 Śmierć komórkowa Dis.,11(5)(2020) , s. 317
- [35]. Y.Peng, JL Zhao, ZY Peng, WF Xu, GL Yu Egzosomalny miR-25-3p z mezenchymalnych komórek macierzystych łagodzi zawał mięśnia sercowego poprzez celowanie w białka proapoptotyczne i EZH2 Śmierć komórkowa Dis., 11(5)(2020),s. 317-1478
- [36]. S. Zhang, KYW Teo, SJ Chuah, RC Lai, SK Lim, WS Toh Egzosomy MSC łagodzą chorobę zwyrodnieniową stawu skroniowo-żuchwowego poprzez łagodzenie stanu zapalnego i przywrócenie homeostazy macierzy Biomateriały, 200(2019), s. 35 - 47
- [37]. K.Hamidzadeh, SM Christensen, E.Dalby, P.Chandrasekaran, DM Mosser Makrofagi i powrót do zdrowia po ostrym i przewlekłym zapaleniu rok Wielebny Fizjol.,79 (2017), s. 567-592
- [38]. K. Hamidzadeh, SM Christensen, E. Dalby, P. Chandrasekaran, DM Mosser, L.He, et al. Makrofagi i powrót do zdrowia po ostrym i przewlekłym zapaleniu rok Wielebny Fizjol., 79 (2017), s.567-592
- [39]. S. Zhang, KYW Teo, SJ Chuah, RC Lai, SK Lim, WS Toh Egzosomy MSC łagodzą chorobę zwyrodnieniową stawu skroniowo-żuchwowego poprzez łagodzenie stanu zapalnego i przywrócenie homeostazy macierzy Biomateriały , 200 (2019), s. 35 - 47
- [40]. Saravanan PB, Kalivarathan J, Khan F, Shah R, Levy MF, Kanak MA. Egzosomy w transplantacji: rola w odrzucaniu alloprzeszczepu, biomarker diagnostyczny i potencjał terapeutyczny. Nauka o życiu. 1 lipca 2023 r.;324:121722. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121722. Epub 2023 24 kwietnia. PMID: 37100379.
- [41]. E.Carrasco, G. Soto-Heredero, M. Mittelbrunn Rola pęcherzyków pozakomórkowych w przebudowie skóry i dynamice mieszków włosowych Int J Mol Sci , 20 (11)(2019) , s . 2758
- [42].E.Carrasco, G.Soto-Heredero, M.Mittelbrunn, et al. Rola pęcherzyków pozakomórkowych w przebudowie skóry i dynamice mieszków włosowych Int J Mol Sci, 20 (11) (2019), s. 2758

- [43]. E.Carrasco, G.Soto-Heredero, M.Mittelbrunn, et al. Rola pęcherzyków pozakomórkowych w przebudowie skóry i dynamice mieszków włosowych *Int J Mol Sci*, 20 (11) (2019), s. 2758
- [44]. L. Zhou, H. Wang, J. Jing i in. Regulacja rozwoju mieszków włosowych przez egzosomy pochodzące z komórek brodawki skórnej *Biochem Biophys Res Commun* , 500(2) (2018), s. 325-332
- [45]. Natasha G, Gundogan B, Tan A, Farhatnia Y, Wu W, Rajadas J, Seifalian AM. Exosomes as immunotheranostic nanoparticles. *Clin Ther*. 2014 Jun 1;36(6):820-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.04.019. Epub 2014 May 23. PMID: 24863261.