



dr n. med. Luiza Balicka-Adamik

Balicka Clinic w Jarosławiu

Egzosomy – czy czeka nas przełom w medycynie estetycznej?

W ciągu ostatnich kilkunastu lat w medycynie estetycznej systematycznie poszukuje się nowych rozwiązań – nie chcemy już tylko używać wypełniaczy i toksyny botulinowej, zamiast tego wolimy rozwijać się w kierunku medycyny regeneracyjnej. Wszystko po to, aby uzyskać jak najbardziej naturalny efekt. Kilkanaście miesięcy temu egzosomy pojawiły się na rynku medycyny estetycznej. Warto więc przeanalizować, skąd pochodzą, jakie jest ich znaczenie i czy naprawdę mogą zrewolucjonizować rynek medycyny estetycznej.

Pierwsze opisane w latach osiemdziesiątych przez Johnstone i wsp. egzosomy, które poznano jako wydzielające się z endosomu pęcherzyki, początkowo traktowano jak „śmieciarki”, w których znajdowano nagromadzone białka i tłuszcze. Dopiero w latach 90. powoli zaczęto odkrywać, że ich rola nie polega tylko na magazynowaniu, ale tak naprawdę na transporcie tych związków między różnymi komórkami. W wielkim skrócie możemy powiedzieć, że egzosomy to jakby maleńcy kurierzy o wyglądzie pęcherzyków, którzy poprzez zmagazynowany w sobie materiał przenoszą różnego rodzaju dobre i złe informacje między poszczególnymi komórkami.

Właściwości egzosomów są determinowane przez komórkę, z której pochodzą. Ich średnica wynosi między 40 a 160 nm i w dużej mierze także zależy od ich pochodzenia. Dwuwarstwowa błona lipidowa, której grubość ocenia się na około 5 nm, zapewnia eg-

zosomom sztywność i spójność podczas transportu. We wnętrzu mieszczą się białka, lipidy i kwasy RNA.

Badania wykazały, że egzosomy mogą być wydzielane przez wiele rodzajów komórek, w tym mezenchymalne komórki macierzyste (MSC), immunocyty, neurony, komórki nowotworowe, komórki nabłonka, osteocyty czy mioocyty. Są one obecne w wielu płynach ustrojowych, takich jak ślina, osocze, limfa, mocz, nasienie, a nawet mleko matki. Co więcej, naukowcy odkryli obecność egzosomów nie tylko w komórkach zwierząt, ale także w komórkach roślin. Jednak te ostatnie nie będą przedmiotem zainteresowania niniejszego artykułu.

Wieloetapowy proces powstawania egzosomów zaczyna się w układzie endosomalnym, kiedy to wczesne endosomy dojrzewają do późnych form. W trakcie tej przemiany błona endosomalna ulega przekształceniom i pączkowaniu, tworząc pęche-



Ryc. 1. Możliwości zastosowania autologicznej regeneracji egzosomalnej w organizmie człowieka.

rzyki w świetle, tzw. ILV (ang. *intraluminal vesicles*), wewnątrz ciałek pęcherzykowatych MVB (*multi vesicular body*). W większości MVB poprzez łączenie się z lizosomami ulegają degradacji, pozostałe jednak, łącząc się z błoną komórkową i uwalniając do przestrzeni pozakomórkowej ILV, dodatkowo wydzielają drobne pęcherzyki zwane właśnie egzosomami.

W procesie uwalniania egzosomów biorą udział skomplikowane mechanizmy biochemiczne z użyciem różnych czynników, np. tetraspanin (rearanżacja błony komórkowej,) kompleksów białkowych, np. ESCRT (ang. *Endosomal Sorting Required for Transport*

– Endosomalny kompleks sortujący) z białkiem Alix i syntnieniną (mechanizm ESCRT zależny) oraz mechanizm ESCRT niezależny, w który zaangażowane są ceramidy, DAG, cholesterol, enzymy, np. fosfolipazy D2 (PLD2), tetraspaniny (CD9, CD63, CD81) i inne małe błonowe białka SIMPLE czy białka chaperonowe opiekuńcze (HSC70).

Egzosomy pochodzące z różnych komórek wydzielane są do otaczającego środowiska. Pełnią w naszym organizmie głównie funkcje komunikacyjne, wpływając i indukując sygnały do docelowych komórek. Co ciekawe, biorą udział nie tylko w procesach fizjologicznych, ale także patofizjologii, np. po-

przez udział w procesie hemostazy i krzepnięcia, prowadzą do nowotworzenia, rozrostu oraz przerzutowania nowotworów czy do rozwoju choroby żylnozakrzepowej. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi także obserwuje się podwyższoną ilość egzosomów, co świadczy bardziej o ich udziale w mechanizmach prozapalnych, poprzez aktywację przez nie limfocytów T i makrofagów, pobudzenie i sekrecję cytokin. Z kolei egzosomy uwalniane przez neutrofile zaangażowane są w pobudzenie wydzielania cytokin TGF- α , IL-8 oraz IL-6, wspomagają także proces fagocytozy komórek skierowanych na proces apoptozy.

Egzosomy w medycynie estetycznej

Pozytywna rola egzosomów polega na aktywacji procesów naprawczych i regeneracyjnych. W naszej skórze z wiekiem zachodzą zmiany polegające na zaniku naskórka, wzroście grubości skóry i jej porowatości, dyspigmentacji oraz zmniejszeniu elastyczności.

Regeneracyjne właściwości egzosomów skupiają się głównie na zmianie fenotypu komórek oraz uwalnianiu czynników wzrostowych w tkankach, takich jak TGF beta (*transforming growth factor beta*), odpowiedzialnych za proliferację i zróżnicowanie komórek czy hamowanie stresu oksydacyjnego. Dzięki tym właściwościom egzosomy mogą na poziomie komórkowym dawać sygnały i indukować do proliferacji i zwiększenia produkcji kolagenu, elastyny i fibronektyny. Udowodniono także ich rolę w procesach naprawczych po nadmiernym promieniowaniu UVB, co wiąże się ze wzrostem produkcji kolagenu Typu I. Z kolei wpływając na spadek markerów zapalnych, takich jak TNF alfa – hamują powstawanie złego kolagenu typu III obecnego w przerostłych bliznach czy keloidach. Stare uszkodzone słońcem skóry, które poddane były zabiegom mikronakłuwania z dodatkiem miejscowo

wo działających egzosomów, w sposób znaczący zmniejszały hyperpigmentację, natomiast zwiększała się ich elastyczność i napięcie oraz poprawiał koloryt.

Także egzosomy zastosowane na skórze z szerokimi porami, ranami, świeżymi i starymi przerostłymi bliznami i keloidami, poprzez wzmacnianie wcześniej wymienionych mechanizmów stymulacji cytokin, wzmagają procesy gojenia i regeneracji, syntezy kolagenu typu I, a nawet powodowały transformację kolagenu typu III w kolagen typu I (hamując krzyżowe sieciowanie i nieprawidłową proliferację mio- i fibroblastów).

Inne interesujące nas w medycynie estetycznej działania egzosomów to sprzyjanie procesom reepitelizacji naskórka, regeneracji przydatków skóry, wzrost nowotworzenia naczyń skóry i lepsze jej ukrwienie, odżywienie macierzy, proliferacja i migracja komórek. Egzosomy stosowane zewnętrznie po zabiegach laserowych z użyciem lasera CO₂ wpłynęły na zmniejszenie nawet starych przerostłych blizn, co udowodnili Kwon i wsp. Ponadto po zabiegach laserowych dodanie egzosomów wpływało na szybsze gojenie, mniejszy obrzęk pozabiegowy i powodowało mniej innych powikłań, które zwykle towarzyszą zabiegom z użyciem skutecznego, ale niejako stosunkowo inwazyjnego lasera ablacyjnego CO₂.

Egzosomy a stymulacja włosów

Kolejnym niezwykle ciekawym zagadnieniem będzie udział egzosomów w procesach regeneracji i stymulacji wzrostu włosów. Fazy cyklu włosa to anagen (faza aktywnego wzrostu), faza przejściowa (katagen) i faza spoczynku (telogen). To właśnie komórki pnia pęcherzyków włosa odpowiedzialne są za jego normalny wzrost i gwałtownie proliferują podczas rozpoczęcia każdego nowego cyklu. Działanie egzosomów podczas mikronakłuwania polega na intensyfikacji i wydłuże-

niu fazy anagenu, powodując wzrost młodych włosów (Yang i wsp). Także Huh i Kwon w swoim 12-tygodniowym badaniu pokazali, iż egzosomy mogą stymulować wzrost włosów przy praktycznie braku działań niepożądanych, jak przy stosowaniu np. minoksydylu.

Egzosomy ludzkie czy roślinne?

Jak wynika z powyższych opisów, egzosomy mogą stać się milowym kamieniem w rozwoju medycyny regeneracyjnej. Problem tkwi jednak w ich pozyskiwaniu. Pochodzą bowiem z komórek ludzkich a Prawo Unii Europejskiej zabrania handlu komórkami i tkankami ludzkimi, w związku z czym tak naprawdę jedynym legalnym i bezpiecznym źródłem egzosomów jest nasza własna krew. Istnieją co prawda na rynku preparaty syntetyczne, preparaty pozyskiwane z roślin (np. róży damasceńskiej) czy imitujące egzosomy nazywane PEN, P-EVs lub PELN. Produkty te nie mają w składzie prawdziwych egzosomów i mogą być stosowane jedynie zewnętrznie jako kosmetyk (!), dodatkowo nie posiadają one certyfikacji medycznej.

Exo Smart™ umożliwia uzyskanie autologicznych, a przez to najbezpieczniejszych naturalnych egzosomów, dzięki filtracji naszej własnej krwi. Wówczas nie ma ryzyka odrzucenia materiału i co gorsza przeniesienia chorób zakaźnych od nieznanych dawców. Aby skorzystać z systemu Exo Smart™ należy pobrać od pacjenta 25–30 ml osocza. Dzięki systemom filtracyjnym w końcowej fazie uzyskujemy 6–8 ml płynu zawierającego skoncentrowaną ilość białek, składników odżywczych i kilku miliardów egzosomów gotowych do podania w formie iniekcji do skóry twarzy lub skóry głowy owłosionej. Należy zaznaczyć, że system Exo Smart™ jest certyfikowanym wyrobem medycznym. Egzosomy podane w formie iniekcji są niezwykle skuteczne w redukcji zmarszczek, przebudowo-

wie blizn, poprawie napięcia skóry oraz wyrównaniu jej kolorytu, a także przyspieszają wzrost włosów i gojenie tkanek po zabiegach laserowych.

Przed nami otwiera się zatem nowa era w medycynie estetycznej i regeneracyjnej, w której dominować będą nowoczesne, ale oparte na naturalnych i bezpiecznych źródłach metody leczenia i poprawiania urody naszych pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Johnstone RM, Bianchini A, Teng K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions. *Blood*. 1989;74:1844–1851.
2. Borzdziłowska P, Bednarek I. Biogeneza i znaczenie egzosomów w komunikacji międzykomórkowej w wybranych procesach fizjologicznych i w nowotworzeniu. *Postępy Biologii Komórkowej*, tom 48, 2021, 4; 345-364.
3. KS Vyas , J Kaufman , GS Munavalli , K Robertson, A Behfar , SP Wyles, Exosomes: the latest in regenerative aesthetics, *Regen Med*. 2023 Feb;18(2):181-194. Doi: 10.2217/rme-2022-0134. Epub 2023 Jan 4.
4. Greg C. The utilization of human placental mesenchymal stem cell derived exosomes in aging skin: an investigational pilot study. *J Surg*. 2021;6:1388.
5. Hartman N, Loyal J, Update on Exosomes in Aesthetics. *Fabi S. Dermatol Surg*. 2022 Aug 1;48(8):862-865.
6. Ku YC, Omer Sulaiman H, Anderson SR, Abtahi AR The Potential Role of Exosomes in Aesthetic Plastic Surgery: A Review of Current Literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Jun 12;11(6):e5051.
7. Kwack MH, Seo CH, Gangadaran P, et al. Exosomes derived from human dermal papilla cells promote hair growth in cultured human hair follicles and augment the hair-inductive capacity of cultured dermal papilla spheres. *Exp Dermatol*. 2019;28:854–857.
8. Yang G, Chen Q, Wen D, et al. A therapeutic microneedle patch made from hair-derived keratin for promoting hair regrowth. *ACS Nano*. 2019;13:4354–4360.
9. Huh CH, Kwon SH. Exosome for hair regeneration: from bench to bedside. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:AB62.
10. Kwon HH, Yang SH, Lee J, et al., Combination treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosomes and fractional CO2 laser for acne scars: a 12-week prospective, double-blind, randomized, split-face study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):5913.