

Perspectivas actuales de la terapia regenerativa basada en exosomas de células madre del tejido adiposo

Current Perspectives on Regenerative Therapy Based on Exosomes of Stem Cells from Adipose Tissue

Alicia María Tamayo Carbón^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5006-266x>

Melvis Anaya Blanco² <https://orcid.org/0000-0001-8901-465X>

Zainela Labordes López² <https://orcid.org/0000-0002-9313-8943>

Paula Pifarré² <https://orcid.org/0000-0001-6753-7708>

Diana Katherine Cuastumal Figueroa¹ <https://orcid.org/0000-0001-5277-281x>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

²Escuela Internacional de Medicina Estética y Cirugía (EIMEC). Barcelona, España.

Autor para la correspondencia: aliciatamayo67@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La terapia regenerativa basada en los exosomas se ha popularizado como una opción terapéutica de mayor tolerancia y seguridad por las ventajas que implica la exclusión celular. Resulta una buena opción terapéutica para acelerar la cicatrización, mejorar la calidad de la piel, regenerar tejidos dañados y tratar lesiones musculoesqueléticas. Aun cuando se obtienen de las células madre mesenquimales del tejido adiposo, el uso de las nanovesículas parece ofrecer resultados superiores.

Objetivo: Exponer las perspectivas actuales de la terapia regenerativa, basada en los exosomas de las células madre derivadas del tejido adiposo, así como su papel

en la comunicación intercelular y su contribución al potencial regenerativo del tejido adiposo.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de artículos, en inglés y español, en PubMed, Elsevier, Google Académico, Research y SciELO.

Resultados: De las 187 fuentes encontradas, se seleccionaron 54 al tener en cuenta los criterios de inclusión, desde 1987 hasta 2024. El tejido adiposo sorprende con su potencial regenerativo. Los resultados que, en un inicio se atribuían a la presencia de las células madre, parecen corresponderse, además, a las señales de comunicación intercelular que aportan los exosomas que de ellas derivan, potenciados por la terapia celular bioactiva.

Conclusiones: La evidencia científica muestra los avances cronológicos que reafirman al tejido adiposo como la fuente más abundante, accesible, segura y disponible de los elementos regenerativos.

Palabras clave: exosomas; terapia regenerativa; cirugía plástica; medicina estética; células madre del tejido adiposo; células mesenquimales.

ABSTRACT

Introduction: Exosome-based regenerative therapy has become popular as a therapeutic option with increased tolerance and safety due to the advantages of cell exclusion. It is a good therapeutic option to accelerate healing, improve skin quality, regenerate damaged tissues and treat musculoskeletal injuries. Even when obtained from adipose tissue mesenchymal stem cells, the use of nanovesicles seems to offer superior outcomes.

Objective: To present the current perspectives of regenerative therapy based on adipose tissue-derived stem cell exosomes, as well as their role in intercellular communication and their contribution to the regenerative potential of adipose tissue.

Methods: A literature review of articles in English and Spanish was carried out in PubMed, Elsevier, Google Scholar, Research and SciELO.

Results: Of the 187 found sources, 54 were selected according to the inclusion criteria, from 1987 to 2024. Adipose tissue surprises for its regenerative potential. The results, initially attributed to the presence of stem cells, seem to correspond, in addition, to the intercellular communication signals provided by the exosomes derived from them, enhanced by bioactive cell therapy.

Conclusions: The scientific evidence shows chronological advances that reaffirm adipose tissue as the most abundant, accessible, safe and available source of regenerative elements.

Keywords: exosomes; regenerative therapy; plastic surgery; esthetic surgery; adipose tissue stem cells; mesenchymal cells.

Recibido: 22/03/2025

Aceptado: 27/03/2025

Introducción

La reparación y regeneración de tejidos han representado un desafío significativo para los investigadores, dado que la capacidad de regeneración de los tejidos humanos es, en general, bastante limitada. Anteriormente, diversos tipos de lesiones o defectos tisulares se limitaban a enfoques farmacológicos o quirúrgicos, en el que el uso de los injertos de tejido autólogo podía ocasionar daño en el sitio donante, mientras que el implante de prótesis presentaba el riesgo de rechazo inmunológico e inflamación aséptica de diversos grados.⁽¹⁾

La medicina regenerativa se ha consolidado como una de las áreas de investigación más prometedoras para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y lesiones, y ha ofrecido alternativas innovadoras para la reparación de tejidos y órganos. Dentro de esta disciplina, las células madre mesenquimales (MSC) han despertado un interés particular, debido a su capacidad para diferenciarse en múltiples tipos celulares y secretar factores bioactivos que modulan el

microambiente celular. Entre las fuentes disponibles de MSC, el tejido adiposo se ha destacado no solo por su accesibilidad y abundancia, sino también por la capacidad única de estas células para secretar exosomas con propiedades regenerativas y moduladoras del sistema inmunológico.^(1,2)

Los exosomas son vesículas extracelulares de tamaño nanométrico (100 nm a 200 nm) que la mayoría de las células secretan de forma natural para facilitar la comunicación entre ellas, mediante el transporte de materiales genéticos y moleculares a las células y tejidos vecinos. Están enriquecidos con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, y sirven como mediadores críticos de procesos biológicos clave tanto en células como en tejidos, a través de mecanismos de señalización intracelular.⁽³⁾ Aunque aún queda mucho por investigar, los esfuerzos de colaboración de la Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares (ISEV) han delineado los requisitos mínimos para la definición, el aislamiento, la caracterización, la producción y las condiciones de almacenamiento para su aplicación en muchos entornos no clínicos y clínicos que incluyen la terapia sin células y el cuidado avanzado de heridas.⁽⁴⁾

Los exosomas derivados de las células madre del tejido adiposo (ASC exos), al contener proteínas, ácidos nucleicos (ARN mensajeros y microARNs), lípidos y otros factores bioactivos, facilitan la transferencia de información y la activación de vías celulares en células diana, y promueven los procesos de reparación y regeneración sin necesidad de administrar células completas. En particular, muestran beneficios en la reducción de inflamación, angiogénesis, diferenciación celular y reparación de tejidos, lo que los convierte en una opción atractiva en aplicaciones clínicas.⁽⁵⁾

A medida que los estudios avanzan, se ha identificado que los mecanismos de acción de los exosomas van más allá de la simple entrega de factores proregenerativos. Los efectos epigenéticos y la regulación de las vías de señalización celular sugieren que los exosomas podrían desempeñar un papel clave en la medicina personalizada, y ofrecer tratamientos adaptados a las necesidades específicas de cada paciente; sin embargo, aún existen desafíos en términos de estandarización de los métodos de producción, aislamiento y dosificación, además

de una necesidad crítica de comprender en profundidad los mecanismos moleculares y epigenéticos que sustentan su función regenerativa.⁽⁶⁾

La terapia regenerativa basada en los exosomas se ha popularizado como una opción terapéutica de mayor tolerancia y seguridad por las ventajas que implica la exclusión celular. Aun cuando se obtienen de las células madre derivadas del tejido adiposo (ASC), el uso de nanovesículas parece ofrecer resultados superiores.

Este artículo tuvo con el objetivo de exponer las perspectivas actuales de la terapia regenerativa, basada en los exosomas de las células madre derivadas del tejido adiposo, así como su papel en la comunicación intercelular y su contribución al potencial regenerativo del tejido adiposo

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos, en inglés y español, en PubMed, Elsevier, Google Académico, Research y SciELO. Se utilizaron las siguientes estrategias de búsqueda, mediante la combinación de descriptores con operadores Booleanos, y se limitó el “AND” para términos diferentes y el “OR” para homólogos:

- Exosomas AND terapia regenerativa
- Exosomas AND origen OR biología
- Exosomas AND cirugía plástica OR medicina estética
- Células madre derivadas del tejido adiposo OR células madre mesenquimales AND exosomas

De las 187 fuentes encontradas, se seleccionaron 54 al tener en cuenta como criterio de inclusión de artículos completos, originales, revisiones bibliográficas, metanálisis, ensayos clínicos en idioma inglés y español, desde 1987 hasta 2024. Se excluyeron 133, que no cumplieron el criterio de selección por tratarse de

presentaciones de casos, comunicaciones breves, resúmenes de congresos, cartas al editor y artículos inpress.

Desarrollo

Conceptualización

Células madre derivadas del tejido adiposo

El tejido adiposo se encuentra ampliamente distribuido en el organismo, más que un soporte de órganos, resulta un tejido complejo y dinámico que envuelve diversos procesos fisiológicos y patológicos. Además de ser un órgano almacenador de energía, es un órgano endocrino que libera múltiples hormonas como leptina y adiponectina, y regula la homeostasis.⁽⁷⁾

Se compone de adipocitos, ASC, células vasculares, pericitos, fibroblastos, macrófagos, linfocitos y tejido conectivo. Las ASC se ubican alrededor de los capilares, responden ante la isquemia al liberar el factor de crecimiento vascular y se diferencian en adipocitos y células endoteliales.⁽⁷⁾

Las células troncales provenientes de tejido adulto se localizan entre las células diferenciadas y su función, entre otras, consiste en mantener y reparar los nichos en los que se encuentran. Estos nichos representan un microambiente tisular especializado en lo que se producen interacciones intercelulares con la formación de uniones adherentes mediadas por cadherinas, cateninas, integrinas, selectinas y sus ligandos, moléculas de adhesión, receptores para factores de crecimiento y quimioquinas.⁽⁸⁾ Asimismo, el tejido adiposo participa en la secreción de diversos factores solubles como mecanismos de interacción celular no mediados por adhesión que contribuyen a la movilidad restringida de la célula troncal y a la adopción de un estado quiescente o la adquisición de un estado activo dentro del nicho.

Normalmente estas células son multipotentes, ya que tienen cierto compromiso para formar células del tejido en donde se encuentran. En lo que se refiere a la

capacidad de esas células de originar tejidos del organismo, las células madre embrionarias se clasifican como pluripotentes y las células madre adultas (CMA) poseen un potencial de diferenciación más restringido y se clasifican como multipotentes.⁽⁹⁾

Las CMA pueden localizarse en el tejido adiposo, la médula ósea, la dentición o incluso en la sangre periférica. No obstante, aunque las ASC son adultas, estas tienen la capacidad de diferenciarse *in vitro* en células derivadas de cualquiera de las tres capas embrionarias, por lo que son consideradas pluripotenciales.⁽⁷⁾

El reto más grande consiste en crear técnicas y métodos que tengan en cuenta la terapia celular para tratar, de una manera sencilla, fácil y precoz, enfermedades en las que la reparación endógena resulta deficiente. Hasta la fecha, las células adultas empleadas con este fin son las obtenidas de la sangre con la necesidad de previo estímulo de la médula ósea. La terapia regenerativa a partir de tejido adiposo requiere de métodos enzimáticos y medios de cultivo específicos y costosos. Estos procesos se pueden simplificar a partir de una obtención mecánica.

Choudhery y otros⁽⁹⁾ se interesaron en estudiar estas variables y su relación con los resultados del tratamiento y la eficacia de la lipotransferencia, pero no con el número de células presentes en cada caso. Concluyeron que existe un comportamiento similar entre hombres y mujeres, sin diferencias relacionadas con la edad, la condición clínica ni la vía de inyección; sin embargo, hicieron énfasis en que variables como el sexo, la edad, el IMC, la presencia de cáncer o no, podrían afectar el rendimiento, la composición, la pureza y la potencia de las muestras de SFV recién aisladas.

El uso de tejido adiposo como fuente de CMA se ha vuelto ventajoso para los enfoques de terapia basados en células, debido a su fácil accesibilidad, mayor rendimiento celular y capacidad de diferenciación proliferativa y multilínea *in vitro*. En contraste con la biología de las células madre hematopoyéticas, en las que la jerarquía de diferenciación está bien establecida, la naturaleza compleja de la biología de las células madre estromales sigue siendo un lugar abierto para el descubrimiento. Por tanto, las nuevas investigaciones se centran en la

caracterización de las propiedades de las células madre inmaduras similares a las CMA y en la identificación de los factores microambientales que las regulan. Como dijeron Cao y otros,⁽¹⁰⁾ queda por determinar si el lugar anatómico del que se aíslan, el sexo y la edad del donante o la presencia de comorbilidades, pueden afectar a la eficacia terapéutica.

Berman y Lander⁽¹¹⁾ han publicado recientemente sus datos de evaluación clínica y de seguridad, recopilados de un gran número de pacientes con diversas afecciones médicas al emplear implementaciones endovenosas y regionales de fracción vascular estromal (SFV). Sus datos mostraron tanto seguridad como un buen resultado clínico al utilizar un procedimiento de lipotransferencia quirúrgico estéril cerrado.

La SFV puede aislarse del estroma que se encuentra dentro del tejido adiposo y los vasos sanguíneos, y usarse clínicamente como células autólogas sin más manipulación *in vitro* el mismo día en que se recoge el tejido adiposo. En Cuba, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" existen antecedentes de investigaciones recientes al respecto.^(12,13)

El éxito de la investigación biomédica y su potencial para tratar diversas patologías como las enfermedades neurodegenerativas, hepáticas, cardíacas, quemaduras de la piel y otros traumas, depende de un análisis constante del estado actual de las investigaciones, su impacto y las proyecciones futuras. Son múltiples los estudios que se han dedicado a determinar la presencia de dichas células en el tejido adiposo, pero con la utilización de diferentes métodos de obtención, procesamiento, aislamiento y determinación de las células madre. Está demostrada la utilidad de los métodos convencionales de purificación y potenciación de las células madre; sin embargo, no está identificada la presencia de estas luego de procesar el tejido adiposo por decantación, centrifugación y emulsión.⁽⁸⁾

Demostrar su existencia constituye un aporte científico en el campo de la cirugía plástica, asociado a la terapia regenerativa. El descubrimiento de las células madre hematopoyéticas del tejido adiposo es relativamente reciente. Se cree que se originan a partir de una población de células estromales y se encuentran en la

actualidad en investigación por su potencialidad para una variedad de tratamientos. Una de las posibles aplicaciones consiste en la regeneración de los tejidos dañados. Por ejemplo, se ha demostrado que pueden diferenciarse en células del músculo esquelético, lo que sugiere que podrían ser útiles en la reparación de lesiones musculares. Además, se ha investigado su uso en la regeneración del tejido nervioso y en la reparación de lesiones de la médula espinal. Estas células pueden actuar como reguladoras de la respuesta inmunitaria, lo que podría ser beneficioso en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.⁽⁸⁾

Exosomas

En 1981, Trams y otros colaboradores descubrieron un grupo de estructuras similares a vesículas con diámetros entre 40 y 1000 nm, mediante microscopía electrónica de transmisión, según lo refieren *MacDonald y Salem*.⁽¹⁴⁾ En 1987, *Johnstone y otros*⁽¹⁵⁾ identificaron una estructura similar a una vesícula en el proceso de maduración de los reticulocitos y las aislaron mediante ultracentrifugación a 100.000 ×g durante 90 minutos. Por primera vez, estas estructuras en forma de vesículas recibieron el nombre de exosomas; sin embargo, en ese momento, su descubrimiento no recibió mucha atención ya que se pensaba que eran productos de desecho de los glóbulos rojos en maduración.

Los exosomas se encuentran en todos los fluidos y tejidos corporales, incluida la sangre, el líquido amniótico, el sinovial, el ascítico, la saliva y el tejido adiposo. A través de ellos, las células donantes pueden transferir sustancias exógenas, como proteínas, ARNm, microARN (miARN) y lípidos a las células receptoras; estos también pueden penetrar en los tejidos, difundirse a la sangre e incluso cruzar la barrera hematoencefálica.⁽¹⁶⁾

Los exosomas han generado un cambio en el concepto del papel que desempeñan las vesículas extracelulares en los organismos vivos. Son de estructura y composición heterogénea y varían según las células de las que provengan, puesto que su membrana y contenido reflejan los de sus células de origen.

Las funciones que realizan también resultan muy variadas, modulan los procesos celulares esenciales como la proliferación, diferenciación, migración y muerte celular, al depender del tipo de célula progenitora, el contenido de la vesícula el estado fisiológico de la célula en el momento de la excreción, el estado fisiológico y patológico, e incluso el sitio preciso de liberación celular; pero todas se basan en una actividad básica que consiste en la capacidad de transmitir señales entre las células distantes.

Esto lo hacen al modular el comportamiento de las células cercanas, mediante el transporte de las moléculas bioactivas como receptores de membrana, miRNAs, factores de transcripción, proteínas y otras moléculas de señalización, así como miRNAs que se traducen por las células receptoras.⁽¹⁶⁾

Se generan en un proceso que implica una doble invaginación de la membrana plasmática y la formación de cuerpos multivesiculares intracelulares (MVB), que contienen vesículas intraluminales (ILV).

Constituyen nuevas fronteras de comunicación intercelular que regulan los comportamientos biológicos de las células, como la angiogénesis, la modulación inmune, la proliferación y la migración.⁽¹⁷⁾

Exosomas derivados de células madre derivadas del tejido adiposo

Los exosomas transportan contenidos específicos de las ASC, incluidos ADN, ARN, lípidos, citocinas y enzimas, son capaces de proteger sus cargas de la degradación y resultan altamente estables en suero y sangre, por lo que entregan cargas de manera eficiente a las células diana.

Los ASC exos se utilizan como herramientas para la reparación y la activación regenerada de células dañadas, fomentan los eventos necesarios para la regeneración de tejidos, la función inmune, la homeostasis y el desarrollo del destino celular.

Por lo tanto, aunque sin capacidad de diferenciación, los ASC exos pueden limitar la capacidad de las ASC para realizar terapias innovadoras sin células, como la regeneración y la reparación de tejidos, la reducción de lesiones y la antiinflamación. En términos de almacenamiento y entrega, a diferencia de las ASC, los exosomas consisten en pequeñas sustancias no vivas que pueden filtrarse de forma esterilizada y congelarse sin criopreservantes.⁽¹⁸⁾

La evidencia ha indicado que los exosomas derivados de las MSC desempeñan un papel fundamental en la mediación de los efectos beneficiosos de las MSC en la regeneración de tejidos.

Estos datos sugieren que podrían ser una alternativa convincente a las MSC en la medicina regenerativa porque ayudarían a evitar la mayoría de los problemas relacionados con el uso de la terapia basada en MSC vivas.⁽¹⁹⁾

Método de obtención

Los exosomas pueden obtenerse a partir de múltiples tipos de células y una variedad de fluidos y tejidos corporales, lo que subraya su versatilidad y potencial en aplicaciones biomédicas.

Estas vesículas se originan en células de tejidos como el adiposo, la médula ósea, el cordón umbilical y el tejido epitelial, y también se pueden aislar de fluidos corporales como la sangre, la saliva, el líquido amniótico, el líquido cefalorraquídeo y la orina.

Cada fuente de exosomas aporta características específicas en cuanto a su contenido bioactivo, que incluye proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, y estas propiedades varían en función del origen celular y el ambiente fisiológico de donde provienen.

La diversidad en las fuentes de obtención permite una adaptación personalizada para distintos usos terapéuticos y de investigación, al hacer de los exosomas una herramienta prometedora en medicina regenerativa⁽²⁰⁾ (tabla 1).

Tabla 1 - Fuentes de obtención de los exosomas

Origen	Autores	Año	URL/DOI
Células tumorales mamarias	<i>Tominaga y otros</i> ⁽²¹⁾	2015	10.1038/ncomms7716
MSC	<i>Yang y otros</i> ⁽²²⁾	2017	10.1016/j.omtn.2017.04.010
	<i>Kim y otros</i> ⁽²³⁾	2019	10.1166/jbn.2019.2866
	<i>Liu y otros</i> ⁽²⁴⁾	2019	10.1155/2019/4273290
Macrófagos	<i>Wang y otros</i> ⁽²⁵⁾	2019	10.1039/c9nr01255a
ASC	<i>Geng y otros</i> ⁽²⁶⁾	2019	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899379/
Células beta pancreáticas	<i>Liu y otros</i> ⁽²⁷⁾	2019	10.1073/pnas.1814874116
Plasma sanguíneo	<i>Qi y otros</i> ⁽²⁸⁾	2020	10.1080/10717544.2020.1762262
	<i>Zheng y otros</i> ⁽²⁹⁾	2021	10.2174/1566524020666200719021653
Líquido cefalorraquídeo	<i>Im y otros</i> ⁽³⁰⁾	2021	10.3390/jcm10214860
Leche humana	<i>Li y otros</i> ⁽³¹⁾	2021	10.2174/1567201817666200817112503
Médula ósea	<i>Hu y otros</i> ⁽³²⁾	2021	10.1016/j.bioactmat.2021.02.014
Suero sanguíneo	<i>Lin y otros</i> ⁽³³⁾	2022	10.1186/s12967-022-03487-4
Humor vítreo	<i>Habibi y otros</i> ⁽³⁴⁾	2023	10.3389/fimmu.2023.1097456
Orina humana	<i>Tong y otros</i> ⁽³⁵⁾	2023	10.1016/j.jot.2023.02.002
Grasa subcutánea	<i>Zhao y otros</i> ⁽³⁶⁾	2023	10.1186/s12951-023-02086-9
Músculos	<i>Zeng y otros</i> ⁽³⁷⁾	2023	10.3389/fnmol.2023.1146329

Aplicaciones

Lai y otros⁽³⁸⁾ en 2010, reportaron que el medio condicionado por los exosomas de MSC median en la cardioprotección durante la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica a través de grandes complejos de 50-100 nm. Informaron que estas MSC secretaron partículas de 50 a 100 nm. visualizadas mediante microscopía electrónica que demostró que eran vesículas de fosfolípidos compuestas de colesterol, esfingomielina y fosfatidilcolina. Contenían proteínas asociadas a exosomas coinmunoprecipitantes, por ejemplo, CD81, CD9 y Alix. Estos exosomas purificados redujeron el tamaño del infarto en un modelo de ratón de lesión por isquemia/reperfusión miocárdica. Por lo tanto, MSC medió su efecto paracrino

cardioprotector mediante la secreción de exosomas. Este nuevo papel de los exosomas destaca una nueva perspectiva sobre la mediación intercelular de la lesión y reparación de tejidos, y genera nuevos enfoques para el desarrollo de productos biológicos para la reparación de tejidos.

Lai y otros,⁽³⁹⁾ en otro artículo, informaron que influyen positivamente en la regeneración/reparación del tejido cardíaco ya que contienen mayoritariamente MiARN, que codifica la regulación de las vías de señalización involucradas en la reparación y regeneración tisular. Refirieron que existe evidencia que sugiere que los MiARN de los exosomas regulan la diferenciación osteoblástica. Además, *Lou* y otros⁽⁴⁰⁾ expresaron que las vías de señalización de Integrina y mTOR, son importantes en la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso, al ser un componente en la señalización paracrina, demostrado a través de un modelo de cicatrización de fracturas en ratones, en donde la administración de los exosomas evidenció un acelerado proceso de rehabilitación en comparación con los medios libres de estos.

En 2013, *Arslan* y otros⁽⁴¹⁾ consiguieron en un estudio realizado en ratones que se sometieron a una isquemia de 30 minutos, seguida de perfusión. Se administraron exosomas purificados o solución salina 5 minutos antes de la perfusión. Los exosomas redujeron el tamaño del infarto en un 45 % en comparación con el tratamiento con solución salina. Los animales tratados con exosomas exhibieron una preservación significativa del ventrículo izquierdo y el rendimiento contráctil durante los 28 días de seguimiento. Una hora después de la perfusión, el tratamiento con exosomas aumentó los niveles de ATP, disminuyó el estrés oxidativo, aumentó la Akt fosforilada y la GSK-3 β fosforilada y redujo la c-JNK fosforilada en corazones isquémicos/reperfundidos, y concluyeron que los exosomas intactos restauran la bioenergética, reducen el estrés oxidativo y activan la señalización prosupervivencia, y mejoran así la función y la geometría cardíaca, después de una lesión del miocardio.

Wei y otros⁽⁴²⁾ reportaron que las combinaciones de exosomas y otros biomarcadores pueden mejorar aún más la precisión del diagnóstico del cáncer de

páncreas (PC). Una de las principales desventajas de CA19-9 resulta su escasa capacidad para distinguir las enfermedades pancreáticas benignas de la maligna. Refirieron que el exosoma-EphA2 + CA19-9 + antígeno carbohidrato 242 (CA242) como marcador de diagnóstico temprano para el cáncer de páncreas mostró que la combinación de exosoma-EphA2 + CA19-9 + CA242 puede mejorar no solo la capacidad de detección temprana diagnóstico de PC, sino también la capacidad de distinguir entre PC y enfermedades pancreáticas benignas

Exosomas derivados de las células madre mesenquimales del tejido adiposo

Perspectivas de la terapia regenerativa basada en exosomas

Los ASC exos tienen la capacidad de modular la respuesta celular y promover la regeneración de tejidos dañados, mediante la transferencia de los factores bioactivos específicos, sin los riesgos inherentes a la administración de células vivas. Gracias a su perfil de seguridad y efectividad, los exosomas han captado la atención de la investigación biomédica como agentes terapéuticos en diversas patologías degenerativas y lesiones complejas.

Recientemente, se ha informado que los exosomas de ASC humanos promueven la reparación de la barrera epidérmica en un modelo de ratón, donde la inyección subcutánea indujo su restauración mediante la producción de ceramidas y dihidroceramidas con largas cadenas de acilo de manera de dosis dependiente. *Maguire* ⁽⁴³⁾ informaron que el análisis del transcriptoma de pieles enfermas reveló que los exosomas ASC revertían la expresión anormal de genes implicados en el mantenimiento de la barrera cutánea, el metabolismo de los lípidos, el ciclo celular y las respuestas inflamatorias inducidas por exposiciones repetidas a oxazolona. Lo que sugieren que podría ser prometedor un tratamiento sin células para la regeneración de la barrera cutánea en diversas enfermedades con defectos de esta. Muchos tipos de células interactúan entre sí durante el proceso de cicatrización cutáneas de la siguiente manera: los MSC exosomas actúan en todas las fases de la cicatrización, debido a su capacidad para modular la inflamación, activar la

migración y proliferación de diversas células, incluidas las inmunitarias, los fibroblastos y los queratinocitos, e incluso, mejorar las cicatrices. *Zou* y otros⁽⁴⁴⁾ anunciaron una reepitelización completa en un modelo de curación de heridas mediante la aplicación de ASC exos humanos en ratas. Recientemente, se ha revelado que los ASC exos inducen la proliferación, la expresión de N-cadherina, ciclina 1, PCNA, colágeno I/III y elastina *in vitro*, lo que resulta en una reducción de la formación de cicatrices en ratones y regula la remodelación de la matriz extracelular. Los MSC exosomas contribuyen a cada fase de la cicatrización de heridas al inducir la polarización de macrófagos y estimular los fibroblastos dérmicos para producir proteínas estructurales y proteasas necesarias para la remodelación de la matriz extracelular.

Zhang y otros⁽⁴⁵⁾ reportaron que los exosomas de MSC podrían promover la reepitelización y la angiogénesis, la promoción de la madurez del colágeno y reducir el ancho de las cicatrices. Durante la curación de heridas en ratones diabéticos, mejoraron la neoangiogénesis a través de la regulación positiva de VEGF-A, aceleraron la reepitelización, posiblemente a través de la regulación positiva de la subunidad p65 de NF- κ B, lo que resultó en una menor formación de cicatrices. Refirieron que los exosomas de MSC están enriquecidos en miR-21, miR-23a, miR-125b y miR-145, específicos. Además, *Hu* y otros⁽³²⁾ demostraron que tienen un alto contenido de miR-21-3p lo que aceleró la reepitelización, redujo el ancho de las cicatrices y mejoró la angiogénesis al inhibir PTEN y el homólogo de brotes 1 (SPRY1) en las heridas de la piel del ratón.

El ciclo del folículo piloso es un proceso dinámico, complejo y la tasa de supervivencia del injerto capilar depende en gran medida del cirujano. Los ASC exos resultan una opción en el tratamiento de la alopecia, y ofrecen una terapia avanzada basada en la capacidad de estas vesículas para influir en la regeneración del folículo piloso. Estos exosomas actúan como portadores de factores de crecimiento, proteínas, y ARN mensajero que estimulan las células madre del folículo, y promueven la fase anágena del ciclo capilar, en la cual el cabello crece activamente. *Zhou* y otros⁽⁴⁶⁾ refirieron que los MSC exos de ratón promovían la proliferación de

células de la papila dérmica humanas e inducían la secreción de factores de crecimiento como VEGF e IGF-1, que son esenciales para el crecimiento del cabello. Reseñan que cuando a los ratones se les inyectaron por vía intradérmica MSC exos, se evidenció un aumento de la proporción anágeno a telógeno, junto con niveles elevados de proteína Wnt en la piel dorsal. Estos resultados sugieren que los MSC exos podrían tener el potencial de promover el crecimiento del cabello. Estos exosomas se secretan a través de señalización paracrina y facilitan el transporte y la comunicación de célula a célula a través de factores de transcripción, citocinas y ácidos nucleicos. Refieren que existen resultados prometedores en estudios preclínicos, y los exosomas podrían ser fundamentales en el tratamiento de la alopecia, relacionada con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico.

Estas vesículas extracelulares ayudan a modular la respuesta inmune y a reducir la inflamación crónica característica de la dermatitis atópica. Al aplicarse en la piel pueden mejorar la función de la barrera cutánea, promueve la regeneración de los tejidos dañados y alivia los síntomas como el enrojecimiento, el prurito y la sequedad. *Cho y otros*,⁽⁴⁷⁾ en 2018, refieren que en su estudio al inyectar exosomas por la vía intravenosa o subcutánea en ratones tratados con antígenos de ácaros del polvo doméstico, se descubrió que los ASC exos reducen los síntomas patológicos como la puntuación clínica, los niveles de IgE sérica, el número de eosinófilos en sangre y la infiltración de mastocitos, células CD86+ y CD206+ en lesiones cutáneas. Redujeron también la expresión de ARNm de varias citoquinas inflamatorias como la interleucina IL-4, IL-23, IL-31 y el factor de necrosis tumoral α en lesiones cutáneas con dermatitis atópica.

En 2020, *Shin y otros*⁽⁴⁸⁾ informaron que la inyección subcutánea de exosomas de ASC en un modelo de dermatitis inducida por oxazolona redujo notablemente la pérdida de agua transepidérmica, al tiempo que mejoró la hidratación del estrato córneo y disminuyó los niveles de citoquinas inflamatorias como IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , IFN- γ , IL-17 y TSLP, todos de forma de dosis dependiente. Además, indujeron la producción de ceramidas y dihidroceramidas. El análisis microscópico

electrónico reveló cuerpos laminares epidérmicos mejorados y formación de una capa laminar en la interfaz del estrato córneo y granuloso con el tratamiento ASC exos. *Cho* y otros ⁽⁴⁷⁾ demostraron en un modelo de ratón de dermatitis atópica que ASC exos humanas redujeron los niveles de IgE y los recuentos de eosinófilos, mastocitos infiltrados y células CD86 + y CD206 +. Describen que se ha demostrado que las partículas en suspensión (PM) exacerban la dermatitis atópica al inducir una respuesta inflamatoria, pero que los ASC exos promueven la cicatrización de heridas y alivian la inflamación a través de sus capacidades regenerativas e inmunomoduladoras. Realizaron un estudio con el objetivo de investigar los efectos de los ASC exos humanos en la dermatitis atópica inducida por PM. Establecieron un modelo de triple célula similar a la dermatitis mediante el tratamiento de queratinocitos humanos, fibroblastos dérmicos y mastocitos con ácido poliinosínico: policitidílico (Poli I:C) e interleucina 1 alfa (IL-1 α). Examinaron los efectos de las PM y ASC exos en la expresión de citocinas proinflamatorias y proteínas de barrera cutánea, mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real, transferencia Western e inmunofluorescencia. Refirieron que la PM aumentó las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β e IL-1 α) y disminuyó la citocina antiinflamatoria IL-10, mientras que la expresión de ARNm de las proteínas de la barrera cutánea (loricrina y filagrina) disminuyó. Sin embargo, cuando las células fueron tratadas con ASC exos, los efectos inducidos por la PM sobre las citocinas proinflamatorias y las proteínas de la barrera cutánea se revirtieron. Concluyeron que sus resultados confirmaron que la inflamación inducida por la PM y el daño a la barrera cutánea se aliviaron con ASC exos, lo que sugiere que pueden servir como un agente terapéutico para la dermatitis atópica exacerbada por la PM. *Ha* y otros ⁽⁴⁹⁾ informaron que los exosomas de MSC humanos reducen el fotoenvejecimiento y la inflamación en ratones, lo que podría ser útil para prevenir y tratar el envejecimiento cutáneo. Refirieron que mejoran la neovascularización y la supervivencia del colgajo de piel en una lesión de rata del modelo de trasplante de colgajo al reducir la inflamación y la apoptosis. *Han* y otros ⁽⁵⁰⁾ reportaron que los exosomas de MSC confieren efectos antisenescencia, a través de su contenido

único de MiARN, ARNIn y enzimas. Al inducir la proliferación y reducir la senescencia en las células, tienen un gran potencial para disminuirlas en los tejidos, por lo que crea un entorno proregenerativo y homeostasis tisular, y crea esto un enfoque preferible para inducir la regeneración o el rejuvenecimiento de los tejidos.

Como molécula funcional secretada por las ASC, se describe que los exosomas derivados del tejido adiposo exhiben efectos comparables en la mejora de la retención del injerto de grasa en comparación con las células madre adiposas. *Ku* y otros⁽⁵¹⁾ expresaron que no solo promueven la supervivencia, sino que atenúan la inflamación y mejoran la neovascularización en los injertos de grasa. *Han* y otros⁽⁵²⁾ informaron que el preconditionamiento hipóxico podría mejorar aún más los efectos de los ASC exos; además, en el contexto del cáncer de mama previo, la tasa de recurrencia oncológica no aumentó en pacientes después de una mastectomía, lo que indica el uso potencial de exosomas con fines tanto cosméticos como reconstructivos. Aunque los datos disponibles actualmente sugieren que los ASC exos podrían ser un candidato prometedor para promover la supervivencia del injerto en la lipotransferencia, las concentraciones óptimas, las células fuente, la duración del tratamiento y las posibles complicaciones de la terapia con exosomas aún no están delineadas.

Harrell y otros⁽⁵³⁾ reportaron que estos exosomas contienen neurotrofinas, factores inmunorreguladores y angiomoduladores secretados por sus células parentales, además de enzimas, citocinas, quimiocinas, factores inmunorreguladores, tróficos y de crecimiento que alivian la inflamación y promueven la supervivencia de las células lesionadas en los tejidos neuronales y retinianos.

Debido a su dimensión nanométrica y a su envoltura lipídica bicapa, eluden fácilmente las barreras hematoencefálicas y hematorretinianas, y entregan su carga directamente a las células diana. Al administrar neurotrofinas previenen la apoptosis de neuronas y células retinianas lesionadas y promueven la neuritogénesis.

Por otro lado, alivian la inflamación en el cerebro, la médula espinal y las retinas lesionadas al administrar factores inmunorreguladores en las células inmunes, al

suprimir sus propiedades inflamatorias. Pueden actuar también como mediadores biológicos que administran MiRNA proangiogénicos en las células endoteliales, lo que permite la revascularización de los tejidos neuronales y retinianos isquémicos. No obstante, las investigaciones realizadas por *Moreno* y otros,⁽⁵⁴⁾ confirmaron que la expresión transgénica de los vectores retrovirales está sujeta a una extinción gradual en un modelo de cultivo ASC, lo que podría limitar la eficacia del ASC genéticamente diseñado para aplicaciones de reparación o regeneración de tejidos. Refirieron que después de un análisis sistemático de las secuencias aislantes IFN-SAR y 50HS4 por su capacidad de superar los efectos de posición, encontraron que el elemento IFN-SAR, incorporado entre el extremo 3' de la secuencia transgénica y el 3' LTR, impidió la desacetilación de histona H3 y la metilación de CpG en la región 5'LTR-PBS. Informaron que, en consecuencia, fue capaz de inducir una expresión transgénica sostenida de alto nivel en ASC retrovirales diseñados con vectores independientemente de su estado de diferenciación. Por lo tanto, concluyeron que se debe considerar la mejora del diseño de vectores oncoretrovirales y posiblemente lentivirales, mediante la incorporación del elemento IFN-SAR para superar la extinción de transgenes epigénicos y mejorar la expresión transgénica en una variedad de aplicaciones clínicas, susceptibles de emplear ASC genéticamente modificados para la inmunomodulación y regeneración de tejidos o ingeniería.

Conclusiones

El tejido adiposo continúa sorprendiendo con su potencial regenerativo. Los resultados que en un inicio se atribuían a la presencia de células madre parecen corresponderse además a las señales de comunicación intercelular aportadas por los exosomas y que de ellas derivan, potenciados por la terapia celular bioactiva. La evidencia científica muestra avances cronológicos que reafirman al tejido adiposo como la fuente más abundante, accesible, segura y disponible de elementos regenerativos.

Referencias bibliográficas

1. Margiana R, Markov A, Zekiy A, Hamza M, Al Dabbagh K, Al Zubaidi S. Clinical Application of Mesenchymal Stem Cell in Regenerative Medicine: A Narrative Review. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):366. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03054-0>
2. Sel F, Oguz F. Regenerative Medicine Application of Mesenchymal Stem Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1387:25-42. DOI: https://doi.org/10.1007/5584_2022_713
3. Krylova S, Feng D. The Machinery of Exosomes: Biogenesis, Release, and Uptake. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1337. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021337>
4. Witwer K, Goberdhan D, O'Driscoll L, Théry C, Welsh J, Blenkiron C, et al. Updating MISEV: Evolving the Minimal Requirements for Studies of Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2021;10(14):e12182. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12182>
5. Li X, Xie X, Lian W, Shi R, Han S, Zhang H, et al. Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells Overexpressing Nrf2 Accelerate Cutaneous Wound Healing by Promoting Vascularization in a Diabetic Foot Ulcer Rat Model. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0058-5>
6. Eirin A, Thaler R, Glasstetter L, Xing L, Zhu X, Osborne A, et al. Obesity-Driven Mitochondrial Dysfunction in Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells Involves Epigenetic Changes. *Cell Death Dis.* 2024;15(6):387. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06774-8>
7. Zhang J, Liu Y, Chen Y, Yuan L, Liu H, Wang J, et al. Adipose-Derived Stem Cells: Current Applications and Future Directions in the Regeneration of Multiple Tissues. *Stem Cells Int.* 2020;2020:8810813. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8810813>
8. Bourin P, Bunnell B, Casteilla L, Dominici M, Katz A, March K, et al. Stromal Cells from the Adipose Issue-Derived Stromal Vascular Fraction and Culture Expanded Adipose Issue-Derived Stromal/Stem Cells: A Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International

- Society for Cellular Therapy (ISCT). Cytotherapy. 2013;15(6):641-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.02.006>
9. Choudhery M, Badowski M, Muise A, Pierce J, Harris D. Donoragenegatively Impacts Adiposet issue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation. J Transl Med. 2014;12:8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-8>
10. Cao P, Xiang X, Chen C. Letteron a Prospective Study of the Efficacy of Cell-Assisted Lipotransfer with Stromal Vascular Fraction to Correct Contour Deformities of the Autologous Reconstructed Breast. Aesthetic Plast Surg. 2021;45(3):1359. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-020-02020-6>
11. Berman M, Lander E. A Prospective Safety Study of Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Using a Specialized Surgical Processing System. The American Journal of Cosmetic Surgery. 2017;34(3):129-42. DOI: <https://doi.org/10.1177/0748806817691152>
12. Tamayo A, Bencosme Y, Orozco M, Posada D, Estévez M. Efectos del lipoinjerto en lipoatrofias de causa inmune. Presentación de casos. Rev Colomb Reumatol. 2020;29(4):423-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.10.004>
13. Tamayo A, Trujillo I, Cuastumal D, Andrade J. Uso de la lipotransferencia en el tratamiento de las alteraciones cutáneas por alojenosis iatrogénica. Elsevier Piel. 2021;37(2):120-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2021.04.011>
14. MacDonald E, Salem N Jr. Dr. Eberhard Trams-The Man Who Coined the Name "Exosomes"-A Prescient but Largely Forgotten Pioneer. J Extracell Vesicles. 2023;12(10):e12370. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12370>
15. Johnstone R, Adam M, Hammond J, Orr L, Turbide C. Vesicle Formation During Reticulocyte Maturation. Association of Plasma Membrane Activities with Released Vesicles (Exosomes). J Biol Chem. 1987 [acceso 12/11/2024];262(19):9412-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3597417/>
16. Krylova S, Feng D. The Machinery of Exosomes: Biogenesis, Release, and Uptake. Int J Mol Sci. 2023;24(2):1337. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021337>

17. D'Acunzo P, Kim Y, Ungania J, Pérez R, Goulbourne C, Levy E. Isolation of Mitochondria-Derived Mitovesicles and Subpopulations of Microvesicles and Exosomes from Brain Tissues. *Nat Protoc.* 2022;17(11):2517-49. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00719-1>
18. Lee J, Lötval J, Cho B. The Anti-Inflammatory Effects of Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cell Exosomes in a Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16877. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242316877>
19. Lotfy A, AboQuella N, Wang H. Mesenchymal Stromal/Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes in Clinical Trials. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):66. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>
20. Qian X, Xie F, Cui D. Exploring Purification Methods of Exosomes from Different Biological Samples. *Biomed Res Int.* 2023;2023:2336536. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/2336536>
21. Tominaga N, Kosaka N, Ono M, Katsuda T, Yoshioka Y, Tamura K, *et al.* Brain Metastatic Cancer Cells Release Microrna-181c-Containing Extracellular Vesicles Capable of Destructing Blood-Brain Barrier. *Nat Commun.* 2015;6:6716. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms7716>
22. Yang J, Zhang X, Chen X, Wang L, Yang G. Exosome Mediated Delivery of miR-124 Promotes Neurogenesis after Ischemia. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;7:278-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.04.010>
23. Kim M, Kim G, Hwang D, Lee M. Delivery of High Mobility Group Box-1 siRNA Using Brain-Targeting Exosomes for Ischemic Stroke Therapy. *J Biomed Nanotechnol.* 2019;15(12):2401-12. DOI: <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2866>
24. Liu Y, Fu N, Su J, Wang X, Li X. Rapid Enkephalin Delivery Using Exosomes to Promote Neurons Recovery in Ischemic Stroke by Inhibiting Neuronal p53/Caspase-3. *Biomed Res Int.* 2019;2019:4273290. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4273290>
25. Wang H, Sui H, Zheng Y, Jiang Y, Shi Y, Liang J, *et al.* Curcumin-Primed Exosomes Potently Ameliorate Cognitive Function in AD Mice by Inhibiting

- Hyperphosphorylation of the Tau Protein Through the AKT/GSK-3 β pathway. *Nanoscale*. 2019;11(15):7481-96. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9nr01255a>
26. Geng W, Tang H, Luo S, Lv Y, Liang D, Kang X, et al. Exosomes from miRNA-126-Modified Adscs Promotes Functional Recovery After Stroke in Rats by Improving Neurogenesis and Suppressing Microglia Activation. *Am J Transl Res*. 2019 [acceso 12/11/2024];11(2):780-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899379/>
27. Liu C, Ge H, Liu B, Dong R, Shan K, Chen X, et al. Targeting Pericyte-Endothelial Cell Crosstalk by Circular RNA-Cpwwp2a Inhibition Aggravates Diabetes-Induced Microvascular Dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(15):7455-64. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1814874116>
28. Qi Y, Guo L, Jiang Y, Shi Y, Sui H, Zhao L. Brain Delivery of Quercetin-Loaded Exosomes Improved Cognitive Function in AD Mice by Inhibiting Phosphorylated Tau-Mediated Neurofibrillary Tangles. *Drug Deliv*. 2020;27(1):745-55. DOI: <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1762262>
29. Zheng H, Yang F, Ea V, Zhou L, Wu L, Zhao G, et al. Proteomics Profiling of Plasma Exosomes in VKH Patients. *Curr Mol Med*. 2021;21(8):675-89. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566524020666200719021653>
30. Im JH, Kim TH, Lee KY, Gwak HS, Lin W, Park JB, et al. Exploratory Profiling of Extracellular MicroRNAs in Cerebrospinal Fluid Comparing Leptomeningeal Metastasis with Other Central Nervous System Tumor Statuses. *J Clin Med*. 2021;10(21):4860. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10214860>
31. Li S, Tang Y, Dou Y. The Potential of Milk-Derived Exosomes for Drug Delivery. *Curr Drug Deliv*. 2021;18(6):688-99. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567201817666200817112503>
32. Hu Y, Li X, Zhang Q, Gu Z, Luo Y, Guo J, et al. Exosome-Guided Bone Targeted Delivery of Antagomir-188 as an Anabolic Therapy For Bone Loss. *Bioact Mater*. 2021;6(9):2905-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.014>

33. Lin H, Chen H, Zhao X, Ding T, Wang Y, Chen Z, *et al.* Advances of Exosomes In Periodontitis Treatment. J Transl Med. 2022;20(1):279. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03487-4>
34. Habibi A, Zarei Z, Falamarzi K, Malekpour M, Ebrahimi F, Soleimani M, *et al.* Extracellular Vesicles as a New Horizon in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Eye Diseases: A Narrative Review Of The Literature. Front Immunol. 2023;14:1097456. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1097456>
35. Tong X, Xu Y, Zhang T, Deng C, Xun J, Sun D, *et al.* Exosomes from CD133⁺ Human Urine-Derived Stem Cells Combined Adhesive Hydrogel Facilitate Rotator Cuff Healing by Mediating Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. J Orthop Translat. 2023;39:100-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2023.02.002>
36. Zhao S, Xiu G, Wang J, Wen Y, Lu J, Wu B, *et al.* Engineering Exosomes Derived from Subcutaneous Fat Mscs Specially Promote Cartilage Repair as Mir-199a-3p Delivery Vehicles in Osteoarthritis. J Nanobiotechnology. 2023;21(1):341. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02086-9>
37. Zeng X, Bian W, Liu Z, Li J, Ren S, Zhang J, *et al.* Muscle-Derived Stem Cell Exosomes with Overexpressed Mir-214 Promote The Regeneration and Repair of Rat Sciatic Nerve after Crush Injury To Activate the JAK2/STAT3 Pathway by Targeting PTEN. Front Mol Neurosci. 2023;16:1146329. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1146329>
38. Lai R, Arslan F, Lee M, Sze N, Choo A, Chen TS, *et al.* Exosome Secreted by MSC Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. Stem Cell Res. 2010;4(3):214-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2009.12.003>
39. Lai R, Yeo R, Tan K, Lim S. Mesenchymal Stem Cell Exosome Ameliorates Reperfusion Injury Through Proteomic Complementation. Regen Med. 2013;8(2):197-209. DOI: <https://doi.org/10.2217/rme.13.4>
40. Lou G, Chen L, Xia C, Wang W, Qi J, Li A, *et al.* MiR-199a-Modified Exosomes From Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Hepatocellular Carcinoma Chemosensitivity Through Mtor Pathway. J Exp Clin Cancer Res. 2020;39(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1512-5>

41. Arslan F, Lai R, Smeets M, Akeroyd L, Choo A, Agur E, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Increase ATP Levels, Decrease Oxidative Stress and Activate PI3K/Akt Pathway To Enhance Myocardial Viability and Prevent Adverse Remodeling after Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Stem Cell Res.* 2013;10(3):301-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002>
42. Wei K, Ma Z, Yang F, Zhao X, Jiang W, Pan C, et al. M2 Macrophage-Derived Exosomes Promote Lung Adenocarcinoma Progression by Delivering miR-942. *Cancer Lett.* 2022;526:205-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.10.045>
43. Maguire G. Exosomes: Smart Nanospheres for Drug Delivery Naturally Produced by Stem Cells. *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials.* 2016;1:179-209. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-41533-0.00007-6>
44. Zou J, Yang W, Cui W, Li C, Ma C, Ji X, et al. Therapeutic Potential and Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes As Bioactive Materials In Tendon-Bone Healing. *J Nanobiotechnology.* 2023;21(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01778-6>
45. Zhang J, Guan J, Niu X, Hu G, Guo S, Li Q, et al. Exosomes Released from Human Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Mscs Facilitate Cutaneous Wound Healing by Promoting Collagen Synthesis and Angiogenesis. *J Transl Med.* 2015;13:49. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0417-0>
46. Zhou Y, Seo J, Tu S, Nanmo A, Kageyama T, Fukuda J. Exosomes for Hair Growth and Regeneration. *J Biosci Bioeng.* 2024;137(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2023.11.001>
47. Cho B, Kim J, Ha D, Yi Y. Exosomes Derived from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Atopic Dermatitis. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):187. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0939-5>
48. Shin K, Ha D, Kim J, Crumrine D, Meyer J, Wakefield J, et al. Exosomes from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing de Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis. *Cells.* 2020;9(3):680. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9030680>

49. Ha D, Kim H, Lee J, Kwon H, Park G, Yang S, *et al.* Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*. 2020;9(5):1157. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051157>
50. Han Q, Li W, Hu K, Gao J, Zhai W, Yang J, *et al.* Exosome Biogenesis: Machinery, Regulation, and Therapeutic Implications in Cancer. *Mol Cancer*. 2022;21(1):207. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01671-0>
51. Ku Y, Omer H, Anderson S, Abtahi A. The Potential Role of Exosomes in Aesthetic Plastic Surgery: A Review of Current Literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023;11(6):e5051. DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000005051>
52. Han Y, Bai Y, Yan X, Ren J, Zeng Q, Li X, *et al.* Co-transplantation of Exosomes Derived from Hypoxia-Preconditioned Adipose Mesenchymal Stem Cells Promotes Neovascularization and Graft Survival in Fat Grafting. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;497(1):305-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.076>
53. Harrell C, Volarevic V, Djonov V, Volarevic A. Therapeutic Potential of Exosomes Derived from Adipose Tissue-Sourced Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Neural and Retinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4487. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23094487>
54. Moreno R, Martínez I, Petriz J, Nadal M, Tintoré X, Gonzalez J, *et al.* The β -Interferon Scaffold Attachment Region Confers High-Level Transgene Expression and Avoids Extinction by Epigenetic Modifications of Integrated Provirus in Adipose Tissue-Derived Human Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011;17(3):275-87. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2010.0383>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.