

EXOSSOMOS COMO POTENCIAIS BIOMARCADORES E SUAS APLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO E TERAPIA

EXOSOMES AS POTENTIAL BIOMARKERS AND THEIR APPLICATIONS IN DIAGNOSIS AND THERAPY

¹PEREIRA, Beatriz Ormeneze; ²RASMUSSEN, Lucas Trevizani

^{1e2}Curso de Biomedicina - Centro Universitário das Faculdades Integradas
de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

Os exossomos são vesículas extracelulares de escala nanométrica, com dimensões variando entre 30 a 100 nm e estão amplamente presentes em diversos fluidos biológicos, incluindo células tumorais. Suas aplicações se destacaram nos campos biomédicos devido às suas cargas específicas de moléculas que facilitam as comunicações intercelulares por meio da transferência de compostos biologicamente ativos. Recentemente, microRNAs (miRNAs) foram identificados em exossomos, revelando seu potencial como biomarcadores promissores para diversas doenças devido ao seu papel na regulação da expressão gênica. O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica na qual foram utilizados como fonte de análise artigos científicos indexados na plataforma virtual *PubMed*. Conclui-se que miRNAs exossômicos podem refletir a diversidade genética presente em inúmeras patologias, proporcionando uma abordagem mais precisa, eficaz e menos invasiva para o diagnóstico, prognóstico e terapia de diferentes condições médicas. Porém, apesar de seu potencial, desafios como a padronização de métodos de isolamento e a integração com práticas clínicas precisam ser superados para sua implementação efetiva.

Palavras-chave: Exossomos; miRNAs; Câncer; Biomarcadores; Terapia; Comunicação Intercelular.

ABSTRACT

Exosomes are extracellular vesicles of nanometer scale, with dimensions ranging from 30 to 100 nm and are widely present in various biological fluids, including tumor cells. Its applications have stood out in the biomedical fields due to its specific loads of molecules that facilitate intercellular communications through the transfer of biologically active compounds. Recently, microRNAs (miRNAs) have been identified in exosomes, revealing their potential as promising biomarkers for various diseases due to their role in the regulation of gene expression. The present work is a bibliographic review in which scientific articles indexed in the virtual platform *PubMed* were used as a source of analysis. It is concluded that exosomal miRNAs can reflect the genetic diversity present in numerous pathologies, providing a more precise, effective and less invasive approach to the diagnosis, prognosis and therapy of different medical conditions. However, despite its potential, challenges such as the standardization of isolation methods and integration with clinical practices need to be overcome for their effective implementation.

Keywords: Exosomes; miRNAs; Cancer; Biomarkers; Therapy; Intercellular Communication.

INTRODUÇÃO

O câncer representa um dos maiores desafios de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de mortalidade, tornando-se um obstáculo marcante para o aumento da expectativa de vida. Na última década, houve um crescimento de 20% na incidência e espera-se que, para 2030, ocorram mais de 25 milhões de novos casos (Santos *et al.*, 2023).

Entre os homens, o câncer de próstata é o mais comum (30,0%), enquanto para as mulheres, o câncer de mama é o mais frequente (30,1%). No ano de 2018, o governo

federal brasileiro investiu cerca de R\$ 3,50 bilhões em procedimentos hospitalares e ambulatoriais para pacientes oncológicos do Sistema Único de Saúde (INCA, 2021).

Os gastos com a assistência oncológica vêm crescendo de forma expressiva, colocando em risco a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde. A prevenção primária tem sido apontada como a estratégia mais efetiva para o controle e redução econômica do câncer no Brasil. A cada ano, são aproximadamente 232 mil mortes e 450 mil novos casos diagnosticados, excluindo os casos de câncer não melanoma (INCA, 2022).

O desenvolvimento de uma neoplasia é um processo dinâmico, o microambiente tumoral é composto por diversos componentes, incluindo células tumorais, células estromais e células imunes, dificultando o diagnóstico. Nesse contexto, a descoberta e compreensão dos exossomos, que são pequenas vesículas extracelulares de origem endocítica, abrem novas perspectivas na pesquisa de neoplasias e no desenvolvimento de abordagens diagnósticas mais sensíveis e menos invasivas (Yañez-Mó, *et al.*, 2015).

Encontrados em diversos fluidos corporais, os exossomos desempenham um papel fundamental na comunicação intercelular, estando envolvidos em inúmeros processos fisiológicos e patológicos. Sua capacidade em transportar uma ampla variedade de moléculas biologicamente ativas revela sua complexidade funcional (Jalalian *et al.*, 2019).

A descrição de nanovesículas secretadas pelo corpo apareceram pela primeira vez em 1960, mas foi somente em 1983 que os exossomos foram de fato descobertos (HARDING, *et al.*, 1984; PAN, *et al.*, 1985). Eles são formados pelo brotamento interno da membrana dos endossomos iniciais, que eventualmente amadurecem em corpos multivesiculares (MVBs). Essas vesículas são liberadas das células no ambiente extracelular através da fusão da membrana do MVB com a membrana plasmática, em um processo de exocitose (Lin *et al.*, 2015).

Inicialmente, os exossomos eram tidos como “latas de lixo”, destinados apenas à eliminação do material indesejado das células. Após análises mais detalhadas, observou-se que eles atuavam como mensageiros intercelulares, transportando uma carga complexa de moléculas, como miRNAs, mRNAs, proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e fragmentos de DNA (Balaj *et al.*, 2011).

Segundo Zhang e colaboradores (2015), essas vesículas podem conter biomarcadores específicos de câncer, como proteínas oncogênicas, moléculas de RNA específicas de tumor e até mesmo fragmentos de DNA mutado. A detecção desses

biomarcadores nos exossomos pode fornecer informações valiosas a serem utilizadas, tanto para fins diagnósticos quanto terapêuticos.

Devido à sua capacidade de transportar material genético e proteico entre as células, os exossomos têm despertado um grande interesse a seres estudados, especialmente no contexto da medicina regenerativa, do diagnóstico de doenças e da terapia direcionada. No mais, sua presença em fluidos biológicos, como sangue, saliva e urina, oferece novas oportunidades para o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos. (Becker *et al.*, 2016).

Deste modo, o presente estudo busca evidenciar o papel dos exossomos como biomarcadores e sua aplicabilidade como ferramenta diagnóstica, visando compreender sua relevância clínica e potencial impacto na prática médica.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de forma analítica, no qual foram utilizados como fonte de análise, artigos científicos do banco de dados *PubMed*. Durante a pesquisa, termos como "*exosome*", "*cancer*", "*biomarkers*", "*therapy*" "*exosome and cancer*", "*exosome and biomarkers*" e "*exosomes and biomedical applications*" foram empregados como descritores. A seleção dos artigos não foi limitada por critérios temporais. Posteriormente, os artigos foram selecionados de acordo com a relevância do tema proposto na revisão. No total foram 34 artigos, publicados de 1984 à 2023.

DESENVOLVIMENTO

BIOGÊNESE DOS EXOSSOMOS

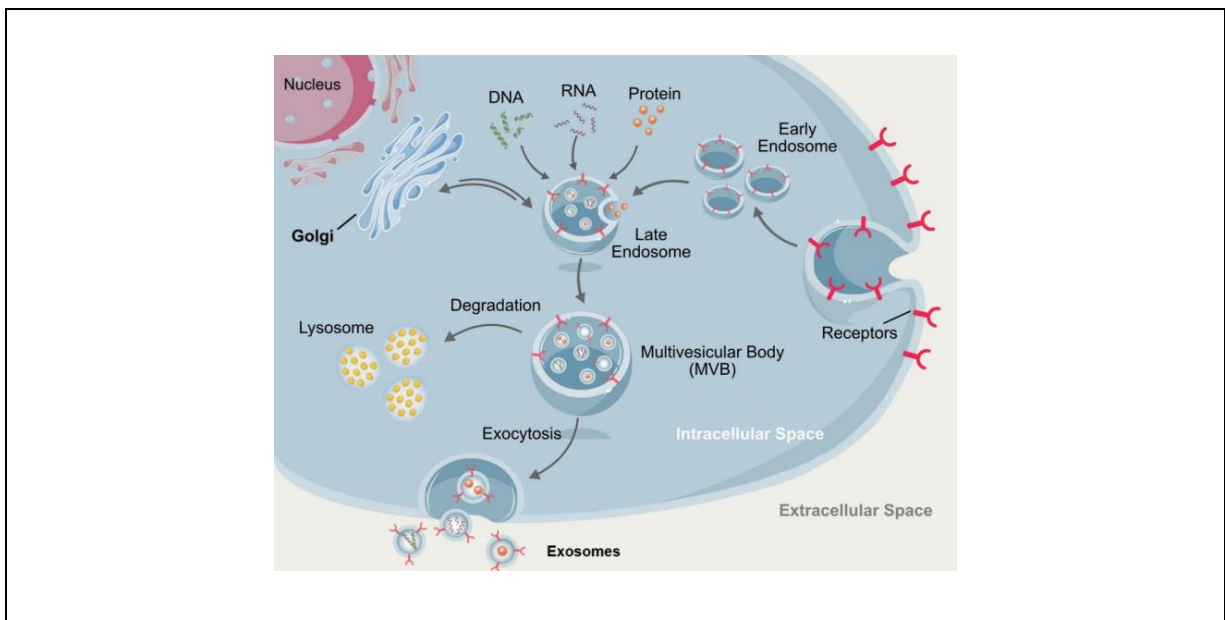
Os exossomos são caracterizados como vesículas extracelulares em nanoescala, com um diâmetro típico variando entre 30 e 100 nm, sendo secretados por uma variedade de células, incluindo células tumorais. Sua principal função é mediar a comunicação intercelular, transportando uma carga de moléculas bioativas altamente diversificada. Dispõem de ampla distribuição no organismo, podendo ser detectados em diversos fluidos corporais, como plasma, bile, urina, saliva, secreção mamária, e fluido pleural, o que aumenta a gama de possíveis fontes para a extração e emprego dos mesmos (Melo *et al.*, 2015).

A biogênese dos exossomos é influenciada por diversos fatores externos, incluindo tipo celular, condições séricas, presença e ausência de citocinas e fatores de

crescimento. Durante a biogênese, as membranas celulares sofrem uma série de eventos dinâmicos que culminam na formação de corpos multivesiculares (MVBs), que são os precursores dos exossomos (Pegtel, *et al.*, 2019).

Inicialmente, o processo ocorre por meio de invaginações da membrana plasmática para formar pequenas vesículas endossomais primárias. Em seguida, o endossomo tardio se desenvolve a partir do endossomo primário pela acidificação, mudanças no conteúdo de proteínas e fusão com membranas. Esses endossomos tardios sofrem um processo de maturação, tornando-se corpos multivesiculares. Esses MVBs contêm uma variedade de vesículas intraluminais, que são derivadas das membranas endossomais durante a invaginação, e compartimentalizam uma carga diversificada de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Uma vez formados, os MVBs podem ter dois destinos possíveis: 1) fundir-se com lisossomos para degradação intracelular ou 2) fundir-se com a membrana plasmática e liberar seu conteúdo no espaço extracelular como exossomos (Figura 1). A determinação do destino dos MVBs é altamente regulada e depende de uma série de fatores, incluindo sinalização celular e estado fisiológico da célula (Keller *et al.*, 2006).

Figura 1 - Representação esquemática da biogênese dos exossomos.



Fonte: Revista Internacional de Nanomedicina, 2013.

Os exossomos apresentam uma biogênese complexa, seu conteúdo é classificado e carregado através de complexos de classificação endossomal necessários para o transporte (ESCRT). Dentro dos MVBs, o ESCRT contribui para a seleção e concentração de proteínas, lipídios e RNA que serão incorporados nos exossomos. Ele reconhece e direciona proteínas ubiquitinadas para degradação no lisossomo ou para incorporação nos MVBs (Thery *et al.*, 2002).

A interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase celular e na promoção da comunicação eficiente entre células nos tecidos e sistemas orgânicos. Os fatores intrínsecos incluem elementos genéticos e proteicos específicos das células, que influenciam diretamente na formação e no conteúdo dos exossomos. Por outro lado, os fatores extrínsecos, que incluem o microambiente celular e sistêmico, podem modular a liberação e o conteúdo dos exossomos (Gundogan, *et al.*, 2014).

De acordo com Kowal e colaboradores (2016), as células tumorais podem secretar exossomos contendo moléculas que promovem a disseminação do câncer, enquanto células do sistema imunológico podem liberar exossomos que modulam respostas imunes. Disfunções nesse processo têm sido associadas a uma variedade de condições patológicas, destacando o papel desta nanovesícula na saúde celular e na fisiologia dos organismos.

FUNÇÃO EXOSSÔMICA

A presença de exossomos nos fluidos corporais circulantes evidencia seu papel significativo em diversas condições patológicas, como diferentes tipos de câncer, doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares, complicações na gravidez, obesidade e doenças autoimunes (BANG & THUM, 2012).

Essas pequenas vesículas atuam como mensageiros especializados, permitindo a transferência de informações genéticas e proteicas entre células distantes. Os exossomos liberados por células-tronco têm a capacidade de influenciar a diferenciação e a função de células progenitoras em tecidos-alvo, o que, por sua vez, promove a regeneração e a reparação tecidual (Beach *et al.*, 2014).

Além disso, o papel mais substancial dos exossomos foi identificado principalmente no contexto do câncer, dada sua relevância na regulação do microambiente celular e tecidual. Ao transportar moléculas sinalizadoras, como fatores de crescimento, citocinas e microRNAs, essas vesículas são capazes de modular a

atividade de células-alvo, influenciando processos como a disseminação metastática, a resposta imune, a angiogênese e a remodelação tecidual, contribuindo assim para a agressividade tumoral e a resistência terapêutica, destacando sua importância neste contexto clínico (Pegtel; Gould, 2019).

MÉTODOS DE ISOLAMENTO DE EXOSSOMOS

O isolamento dos exossomos é um passo essencial para compreender detalhadamente sua biologia e explorar seu potencial em aplicações biomédicas. Ao isolá-los, podemos analisar sua composição molecular, suas interações com células e tecidos, bem como suas funções biológicas. Essa compreensão detalhada é crucial para a identificação de biomarcadores específicos associados a diversas doenças, proporcionando bases para diagnósticos mais precisos e estratégias terapêuticas mais eficazes (BASTOS *et al.*, 2018).

O método de isolamento de exossomos pode variar dependendo dos objetivos específicos do estudo e das características que se deseja isolar. Os exossomos são comumente isolados por meio de ultracentrifugação diferencial, devido seu pequeno tamanho e baixa densidade. Nesse método, as amostras são inicialmente centrifugadas a baixas velocidades para remover células e detritos celulares maiores. Em seguida, uma segunda centrifugação é realizada para eliminar células mortas e resíduos celulares. Para um isolamento mais específico, o sobrenadante filtrado é submetido a ultracentrifugação a velocidades muito altas por várias horas. Esse processo permite que os exossomos sedimentem no fundo do tubo, separando-os de outras vesículas e contaminantes (Xie *et al.*, 2019).

Dois aspectos fundamentais devem ser cuidadosamente controlados para obter preparações de exossomos de alta qualidade: coleta e armazenamento adequados das amostras e a obtenção de exossomos isolados com alta pureza e rendimento. Após o isolamento, os exossomos podem ser caracterizados quanto ao tamanho, concentração e composição (Taylor *et al.*, 2011).

Embora a ultracentrifugação seja eficaz na separação de exossomos de outras vesículas e partículas celulares, ela apresenta algumas limitações. Além de trabalhoso e demorado, este método requer equipamentos laboratoriais especializados, como ultracentrífugas de alto desempenho, tornando-o de alto custo e menos prático para aplicações clínicas em larga escala. Atualmente, novas técnicas tornaram o isolamento do exossomo mais fácil e rápido e, conseqüentemente, mais econômico. (Wang, 2017).

PAPEL DOS EXOSSOMOS NO CÂNCER

Nos últimos anos, houve uma ampla expansão no entendimento da aplicabilidade dos exossomos no contexto do câncer, evidenciando sua relevância na progressão do tumor primário, na promoção da angiogênese, na ativação de fibroblastos estromais, na modificação da adesão da matriz extracelular do câncer, na formação de nichos pré-metastáticos, na supressão da resposta imune local, na resistência à apoptose e no desenvolvimento da resistência a fármacos (Kalluri, 2016).

Os tumores são compostos por uma mistura heterogênea de células cancerígenas, cada uma com seu próprio conjunto de mutações e deleções genéticas. A heterogeneidade clonal surge quando diferentes conjuntos de mutações e deleções conduzem diferentes clones de células cancerígenas, gerando zonas dentro dos tumores que contêm conjuntos únicos de células cancerígenas com genética definida. Neste contexto, biópsias ou porções de tumores não fornecem uma visão de toda a diversidade genética presente (Kahlert; Kalluri, 2013).

Entretanto, no trabalho realizado por WANG e colaboradores (2019), foi possível demonstrar que atualmente, a biópsia líquida tem ganhado destaque como uma abordagem não invasiva e conveniente para o diagnóstico do câncer. Em comparação com outras fontes de biópsias líquidas, como células tumorais circulantes (CTCs) e DNA tumoral circulante (ctDNA), os exossomos apresentam superioridades notáveis. Em primeiro lugar, as concentrações de exossomos são superiores às de CTCs, evitando assim procedimentos que requerem grandes quantidades de sangue ou urina. Além disso, destaca-se o fato dos exossomos terem alta estabilidade na circulação, enquanto o ctDNA é rapidamente degradado na corrente sanguínea. Essas nanovesículas carregam informações genéticas que refletem todas as células cancerígenas presentes no tumor, proporcionando uma visão abrangente dos defeitos genéticos associados ao câncer.

MiRNAs EXOSSÔMICOS COMO BIOMARCADORES

Conforme citado anteriormente, uma grande variedade de biomoléculas está contida nos exossomos, incluindo proteínas, lipídios, DNAs, mRNAs e miRNAs. Dentre elas, os miRNAs têm se destacado devido seus papéis reguladores na expressão gênica, tornando-os promissores biomarcadores para o diagnóstico de câncer, contudo, sua aplicação como biomarcador se estende para além do câncer, demonstrando potencial em diversas áreas da medicina (Ingenito *et al.*, 2019).

Em doenças cardiovasculares, esses miRNAs podem auxiliar na avaliação do risco cardiovascular, em distúrbios neurodegenerativos, como Alzheimer e Parkinson, podem servir como biomarcadores diagnósticos e prognósticos, possibilitando a detecção precoce e o acompanhamento da progressão da doença, já em distúrbios autoimunes, como lúpus e artrite reumatoide, eles podem fornecer informações sobre a atividade da doença e auxiliar no ajuste terapêutico individualizado (Liu *et al.*, 2019).

Segundo Elewaily e Elsergany (2021), no âmbito do câncer, os miRNAs exossômicos podem atuar como oncogenes, sendo secretados por células tumorais e células adjacentes no microambiente tumoral, isso significa que podem desempenhar um papel na comunicação intercelular dentro do tumor e na sua interação com células do sistema imunológico, células endoteliais e células estromais, influenciando assim o comportamento e a resposta do tumor ao tratamento. Os miRNAs exossômicos têm a capacidade de reprogramar células estromais, como fibroblastos e células da matriz extracelular, para promover a criação de um ambiente tumoral favorável. Essa reprogramação pode contribuir para a proliferação do tumor, sua capacidade invasiva e a formação de metástases.

Em contrapartida, apesar de seu grande potencial como biomarcador, diversos desafios precisam ser superados para sua implementação clínica efetiva. A padronização de métodos para isolamento e detecção de miRNAs exossômicos, a integração com o diagnóstico e prognóstico, a implementação em ensaios clínicos, bem como a validação de biomarcadores específicos para diferentes doenças, são exemplos de medidas indispensáveis para assegurar a consistência dos resultados e garantir a confiabilidade do uso de miRNAs exossômicos na prática clínica e, conseqüentemente, sua efetiva contribuição para o avanço da medicina personalizada (Sun *et al.*, 2018).

POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS EXOSSOMOS

Os exossomos apresentam características únicas, devido à sua capacidade de atravessar barreiras biológicas e interagir com células-alvo, sua falta de toxicidade, respostas imunes, biodistribuição e distribuição direcionada, eles podem representar não apenas promissores biomarcadores nas práticas médicas, mas também um nanovetor muito valioso e eficaz como veículos de transporte para a entrega de medicamentos direcionados com baixa imunogeneidade e toxicidade na terapia do câncer (Sadegui *et al.*, 2023).

Até o presente momento, abordagens terapêuticas baseadas em exossomos encontraram suas principais aplicações no tratamento do câncer e de doenças neurodegenerativas, mas também foram propostas estratégias terapêuticas inovadoras para outras patologias (Shao *et al.*, 2020).

Tomasetti *et al.* (2017), demonstraram que exossomos derivados de células-tronco apresentam uma alta eficácia na promoção da regeneração e reparação de tecidos danificados. Essas pequenas vesículas são capazes de transferir moléculas bioativas que estimulam a proliferação celular, a angiogênese e a diferenciação celular, facilitando a cicatrização de feridas e a recuperação de lesões. Além disso, os exossomos apresentam propriedades imunomoduladoras, permitindo sua aplicação na modulação da resposta imune em doenças autoimunes, alérgicas e inflamatórias.

Diferentemente de terapias convencionais, os exossomos destacam-se por sua biocompatibilidade e baixa indução de respostas imunológicas adversas ou efeitos colaterais significativos. Esta característica os torna uma opção atrativa para o desenvolvimento de terapias mais seguras e eficazes (Urbanelli, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, torna-se evidente que os exossomos representam uma área de pesquisa promissora para o avanço, compreensão e tratamento de cânceres e outras patologias. Nesta revisão, resumimos alguns aspectos da biologia dos exossomos, focalizando sua aplicabilidade como biomarcadores, juntamente com as técnicas utilizadas para o isolamento, bem como suas funções e aplicações terapêuticas. Embora as nanotecnologias tenham promovido o desenvolvimento de sistemas de entrega baseados em exossomos, seu uso continua a apresentar desafios. Refinamentos na elaboração de novos métodos de isolamento e detecção de conteúdos exossômicos de maneira rápida e sensível devem impulsionar significativamente a aplicação prática dos exossomos como biomarcadores e veículos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- BALAJ, L.; LESSARD, R.; DAI, L. et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. **Nat Commun**, v. 2, p. 180, 2011.
- BANG, C. THUM, T. Exosomes: New players in cell–cell communication. The **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 44, p. 2060-2064, 2012.
- BASTOS, N.; RUIVO, CF; S, S.; MELO, SA. Exosomes in cancer: Use them or target them? **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 78, p. 13-21, 2018.
- BEACH, A., ZHANG, HG., RATAJCZAK, M.Z. *et al.* Exosomes: an overview of biogenesis, composition and role in ovarian câncer. **J Ovarian**, 2014.
- BECKER, A., THAKUR, BK, WEISS, JM, KIM, HS, PEINADO, H. e LYDEN, D. Vesículas extracelulares no câncer: mediadores de metástase célula a célula. **Célula Câncer**, v. 30, p. 836-848, 2016.
- ELEWAILY, MI.; ELSERGANY, AR. Emerging role of exosomes and exosomal microRNA in cancer: pathophysiology and clinical potential. **J Cancer Res Clin Oncol**, p. 637-648, 2021.
- GUNDOGAN, B. *et al.* Exossomos como nanopartículas imunoteranósticas. **Clin Ther**, v. 36, p.820–829, 2014.
- HARDING, C. V. *et al.* Endocytosis and intracellular processing of transferrin and colloidal gold-transferrin in rat reticulocytes: demonstration of a pathway for receptor shedding. **European Journal of Cellular Biology**, v. 35, p. 256–263, 1984.
- INCA. **Atlas de Mortalidade por Câncer**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, v. 1, 2021.
- INCA. Gastos federais atuais e futuros com os cânceres atribuíveis aos fatores de risco relacionados à alimentação, nutrição e atividade física no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer**, v. 1, p. 5-48, 2022.
- INGENITO, F. *et al.* The Role of Exo-miRNAs in Cancer: A Focus on Therapeutic and Diagnostic Applications. **Int J Mol Sci**, 2019.
- JALALIAN, S. H.; RAMEZANI, M.; JALALIAN, S. A.; ABNOUS, K.; TAGHDISI, S. M. Exosomes, new biomarkers in early cancer detection. **Analytical biochemistry**, v. 571, p. 1–13, 2019.
- KAHLERT, C., KALLURI, R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. **J Mol Med**, p. 431–437, 2013.
- KALLURI, R. The biology and function of exosomes in cancer. **J Clin Invest**, 2016.
- KELLER, S; SANDERSON, M.P; STOECK, A; ALTEVOGT, P. Exomes: from biogenesis and secretion to biological function. **IMMUNO LETTERS**, Alemanha, v.107, p.102-108, nov. 2006.

KOWAL, M. TKACH E C. ÉRY. Biogênese e secreção de exossomos. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 29, p. 116–125, 2016.

LIN, J. *et al.* Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis. **Scientific World Journal**, 2015.

LIU, SL. *et al.* Exosomes as critical mediators of cell-to-cell communication in cancer pathogenesis and their potential clinical application. **Transl Cancer Res**, p. 298-311, 2019.

MELO, S, A. *et al.* **Glypican-1** identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. **Nature**, v. 523, p. 177-82, 2015.

PAN, B. T. *et al.* Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. **Journal of Cellular Biology**, v. 101, p. 942 - 948, 1985.

PEGTEL, DM.; GOULD, SJ. Exosomes. **Annual Review of Biochemistry**, v. 88, p. 487-514, 2019

SADEGHI, S.; TEHRANI, FR.; TAHMASEBI, S.; SHAFIEE, A.; HASHEMI, SM. Exosome engineering in cell therapy and drug delivery. **Inflammopharmacology**, 2023.

SANTOS, M. de O.; LIMA, F. C. da S. de; MARTINS, L. F. L.; OLIVEIRA, J. F. P.; ALMEIDA, L. M. de; CANCELA, M. de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, p. e–213700, 2023.

SHAO, J.; ZARO, J.; SHEN, Y. Advances in Exosome-Based Drug Delivery and Tumor Targeting: From Tissue Distribution to Intracellular Fate. **Int J Nanomedicine**, 2020.

SUN, Z., SHI, K., YANG, S. *et al.* Efeito do miRNA exossômico na biologia do câncer e aplicações clínicas. **Mol Câncer**, v. 17, p. 147, 2018.

TAYLOR, D.; ZACHARIAS, W.; GERCEL, C. Isolamento de exossomo para análises proteômicas e perfil de RNA. **Métodos Mol. Biol**, p. 235-246, 2011.

THÉRY, C.; ZITVOGEL, L.; AMIGORENA, S. Exosomes: composition, biogenesis and function. **Nature reviews. Immunology**, v. 8, p. 569-579, 2002.

TOMASETTI, M.; LEE, W.; SANTARELLI, L.; NEUZIL, J. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy. **Exp Mol Med**, 2017.

URBANELLI, L. *et al.* Exosome-based strategies for Diagnosis and Therapy. **Recent Pat CNS Drug Discov**, p. 10-27, 2015.

WANG, N.; XIE, L. Aplicações diagnósticas e terapêuticas de exossomos associados a tumores. **Precisão Rad. Oncol**, p. 34–39, 2017.

WANG, S. *et al.* Exosomes: The Indispensable Messenger in Tumor Pathogenesis and the Rising Star in Antitumor Applications. **Adv. Biosys**, 2019.

XIE, F.; ZHOU, X.; FANG, M. *et al.* Extracellular Vesicles in Cancer Immune Microenvironment and Cancer Immunotherapy. **Adv Sci (Weinh)**, 2019

YÁÑEZ-MÓ, M.; SILJANDER, P.; ANDREU, Z. *et al.* Propriedades biológicas das vesículas extracelulares e suas funções fisiológicas. **J Extracell Vesículas**, 2015.

ZHANG, X.; YUAN, X.; SHI, H. *et al.* Exosomes in cancer: small particle, big player. **J Hematol Oncol**, v. 8, p. 83, 2015.