v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

CÉLULAS-TRONCO TUMORAIS E RNAS NÃO CODIFICANTES EXOSSÔMICOS: EFEITOS NO MICROAMBIENTE TUMORAL, EVASÃO IMUNE E RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA

CANCER STEM CELLS AND EXOSOMAL NON CODING RNAS: EFFECTS ON THE TUMOR MICROENVIRONMENT, IMMUNE EVASION, AND THERAPEUTIC RESISTANCE

CÉLULAS MADRE TUMORALES Y RNAS NO CODIFICANTES EXOSÓMICOS: EFECTOS EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL, EVASIÓN INMUNOLÓGICA Y RESISTENCIA TERAPÉUTICA

Fernando Malachias de Andrade Bergamo[1], Maria Luiza Sevidanis Garcia[2], Fernanda Rodrigues Santana[3], Alessa Ingrid Barbosa Esteves Xavier[4], Víctor Lísias Henrique Freitas[5], Maria Camylle de Oliveira Sousa[6], Filipe Otavio Pimentel Gaspar[7], Gabriel Moraes de Carvalho[8], Kamila Felipe Fogaça de Bem[9], Reynan Pereira Santos Junior[10].

e7119537

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9537

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

As células-tronco tumorais desempenham um papel central no desenvolvimento, na progressão e na recorrência das neoplasias. A comunicação dessas células com o microambiente tumoral ocorre, entre outros mecanismos, por meio da liberação de vesículas extracelulares (VEs), destacando-se os exossomos carregados de RNAs não codificantes (ncRNAs), tais como microRNAs, lncRNAs e circRNAs. O objetivo desta revisão integrativa é analisar a influência dos ncRNAs exossômicos derivados e direcionados às células-tronco tumorais no remodelamento do estroma, na indução de mecanismos de evasão imunológica e no estabelecimento da resistência terapêutica às abordagens convencionais. A metodologia seguiu um levantamento bibliográfico nas bases PubMed e LILACS abrangendo publicações dos últimos cinco anos. Os resultados indicam que esses ncRNAs exossômicos atuam na modulação de vias críticas de sinalização, favorecendo a plasticidade celular, a transição epitelial-mesenquimal, a polarização de macrófagos, a supressão da resposta imune adaptativa e a ativação de bombas de efluxo de fármacos. Conclui-se que o entendimento aprofundado da sinalização celular dos exossomos mediado por ncRNAs não apenas elucida os determinantes moleculares da recalcitrância tumoral, mas também revela alvos promissores para intervenções terapêuticas combinadas e biomarcadores não invasivos de elevado valor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Células-Tronco Tumorais. Exossomos. RNA Não-Codificante. Microambiente Tumoral. Resistência a Medicamentos.

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Pinhais.
[2] Graduanda em Fisioterapia pela Universidade Positivo Cruzeiro do Sul.
[3] Mestra em Ciências Farmacêuticas e graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). Atualmente, é graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).
[4] Graduanda em Medicina pela Associação Caruaruense de Ensino Superior e Técnico (ASCES).
[5] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Vale do Salgado (UniVS).
[6] Graduada em Medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID).
[7] Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP).
[8] Graduado em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UniRV).
[9] Graduada em Medicina pela Universidade Cidade de São Paulo (UNICID).
[10] Especialista em Patologia Clínica e Imagenologia pela Universidade de Cuiabá (UNIC).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT

Cancer stem cells play a central role in the development, progression, and recurrence of neoplasms. The communication of these cells with the tumor microenvironment occurs, among other mechanisms, through the release of extracellular vesicles (EVs), notably exosomes loaded with non-coding RNAs (ncRNAs), such as microRNAs, lncRNAs, and circRNAs. The aim of this integrative review is to analyze the influence of exosomal ncRNAs derived from and targeted to cancer stem cells on stromal remodeling, the induction of immune evasion mechanisms, and the establishment of therapeutic resistance to conventional approaches. The integrative review involved a literature search in the PubMed and LILACS databases covering publications from the last five years. The results indicate that these exosomal ncRNAs modulate critical signaling pathways, promoting cellular plasticity, epithelial-mesenchymal transition, macrophage polarization, suppression of the adaptive immune response, and activation of drug efflux pumps. It is concluded that a comprehensive understanding of exosome-mediated intercellular signaling involving ncRNAs not only elucidates the molecular determinants of tumor recalcitrance, but also reveals promising targets for combined therapeutic interventions and non-invasive biomarkers of high prognostic value.

KEYWORDS: *Cancer Stem Cells. Exosomes. Non-Coding RNA. Tumor Microenvironment. Drug Resistance.*

RESUMEN

Las células madre tumorales desempeñan un papel central en el desarrollo, la progresión y la recurrencia de las neoplasias. La comunicación de estas células con el microambiente tumoral ocurre, entre otros mecanismos, mediante la liberación de vesículas extracelulares (VEs), destacándose los exosomas cargados de ARN no codificantes (ncARNs), tales como microARNs, lncARNs y circARNs. El objetivo de esta revisión integrativa es analizar la influencia de los ncARNs exosómicos derivados y dirigidos a las células madre tumorales en la remodelación del estroma, la inducción de mecanismos de evasión inmunológica y el establecimiento de la resistencia terapéutica a los enfoques convencionales. La metodología siguió una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y LILACS que abarcó publicaciones de los últimos cinco años. Los resultados indican que estos ncARNs exosómicos actúan en la modulación de vías críticas de señalización, favoreciendo la plasticidad celular, la transición epitelial-mesenquimatosa, la polarización de macrófagos, la supresión de la respuesta inmune adaptativa y la activación de bombas de eflujo de fármacos. Se concluye que la comprensión profunda de la señalización celular de los exosomas mediada por ncARNs no solo elucida los determinantes moleculares de la recalcitrancia tumoral, sino que también revela dianas prometedoras para intervenciones terapéuticas combinadas y biomarcadores no invasivos de elevado valor pronóstico.

PALABRAS CLAVE*: Células Madre Tumorales. Exosomas. ARN No Codificante. Microambiente Tumoral. Resistencia a los Medicamentos.*

1. INTRODUÇÃO

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A heterogeneidade tumoral e a capacidade de recalcitrância ao tratamento antineoplásico representam desafios históricos e complexos no âmbito da oncologia translacional. No centro dessa dinâmica situam-se as células-tronco tumorais (CTTs), uma subpopulação especializada de células dotada de propriedades de autorrenovação, diferenciação multipotente e elevada capacidade de iniciação tumoral (Yu e Gong, 2025; Aldoghachi *et al.*, 2023). As CTTs adaptam-se continuamente a estresses ambientais e terapêuticos, promovendo a progressão da doença, o estabelecimento de nichos pré-metastáticos e a recorrência tumoral tardia.

O comportamento funcional das CTTs é estritamente regulado por sua interação com o microambiente tumoral (MAT), uma estrutura complexa constituída por estroma, matriz extracelular, vasos sanguíneos e uma diversidade de populações celulares e imunológicas, como macrófagos associados ao tumor (TAMs), células supressoras derivadas da linhagem mieloide (MDSCs), linfócitos T reguladores (Tregs) e fibroblastos associados ao câncer (CAFs) (Khalaf *et al.*, 2021). Essa comunicação dentro do nicho tumoral ocorre tanto por contato direto célula-célula quanto por mediadores solúveis paracrinos e vesículas extracelulares.

Dentre as VEs, os exossomos (nano-vesículas revestidas por bicamada lipídica com diâmetro aproximado de 40 a 160 nm) emergiram como vetores fundamentais de sinalização intercelular (Li *et al.*, 2024). Os exossomos são capazes de transportar um denso carregamento bioativo, no qual se destacam os ncRNAs, incluindo microRNAs (miRNAs), RNAs não codificantes longos (lncRNAs) e RNAs circulares (circRNAs). Quando liberados pelas CTTs ou direcionados a elas pelas células do estroma e do sistema imune, esses ncRNAs podem modular a expressão gênica e o perfil epigenético das células receptoras.

A transferência exossômica de ncRNAs desencadeia a modulação de vias oncogênicas centrais, como Wnt/β-catenina, PI3K/AKT/mTOR, STAT3 e NF-κB, favorecendo a aquisição de fenótipos de transição epitelial-mesenquimal (TEM), o remodelamento da matriz extracelular e a eclosão da resistência a múltiplos fármacos e à radioterapia (Khalaf *et al.*, 2021; Bitaraf *et al.*, 2025). Além disso, os ncRNAs exossômicos participam ativamente na construção de uma arquitetura imunossupressora no MAT, inibindo a citotoxicidade exercida por linfócitos T CD8+ e células *Natural Killer* (NK), ao mesmo tempo em que induzem a diferenciação de populações tolerogênicas (Yu e Gong, 2025).

Diante do volume emergente de descobertas e das aparentes divergências no papel dessas vesículas enquanto promotoras ou supressoras tumorais em diferentes contextos neoplásicos, torna-se imperativo integrar o conhecimento científico acumulado. O objetivo desta revisão integrativa é analisar e sintetizar as evidências científicas a respeito da influência dos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ncRNAs exossômicos na sinalização celular entre células-tronco tumorais e o microambiente tumoral, enfatizando os mecanismos moleculares associados ao remodelamento estromal, à evasão imunológica e ao estabelecimento da resistência terapêutica.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura. O desenvolvimento desta revisão seguiu seis etapas estruturadas: elaboração da pergunta de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, busca e amostragem na literatura, categorização dos estudos selecionados, análise e interpretação dos resultados, e apresentação da síntese do conhecimento.

Em consonância com as diretrizes para revisões teóricas e mecanísticas que exploram processos fisiopatológicos sem um grupo comparativo estrito, adotou-se o acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto): P (População) - Células-tronco tumorais (CTTs) e células do microambiente tumoral (MAT); C (Conceito) - Sinalização intercelular mediada por RNAs não codificantes (ncRNAs) exossômicos; C (Contexto) - Modulação do microambiente, indução de evasão imunológica e estabelecimento de resistência terapêutica nas neoplasias. A partir dessa estrutura, definiu-se a seguinte pergunta norteadora: *"De que maneira os ncRNAs exossômicos envolvidos no diálogo molecular entre células-tronco tumorais e o microambiente tumoral influenciam a evasão imune e a resistência terapêutica nas neoplasias?"*

As buscas foram conduzidas de forma independente por três pesquisadores no período de 1 a 15 de setembro de 2026, com recorte temporal estabelecido entre 1º de setembro de 2021 e 1º de setembro de 2026 (últimos 5 anos). Consultaram-se as bases de dados MEDLINE/PubMed e LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS). A combinação de descritores controlados e não-controlados baseou-se nas terminologias do DeCS e MeSH, utilizando a seguinte sintaxe de busca adaptada para cada plataforma: "*("Neoplastic Stem Cells" OR "Cancer Stem Cells") AND ("Exosomes" OR "exosomal ncRNA") AND ("Tumor Microenvironment" OR "Immune Evasion") AND ("Drug Resistance")*".

Os critérios de inclusão foram: Artigos originais de abordagem *in vitro*, *in vivo* ou translacional que investigassem diretamente o papel mecanístico de ncRNAs exossômicos na regulação do nicho de CTTs, remodelamento estromal, evasão imune ou resistência quimio/radioterapêutica; Revisões sistemáticas e revisões narrativas/integrativas de alto rendimento que sintetizassem vias mecanísticas e moleculares com amostragem translacional ampla; Publicações nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, resumos em anais de congressos, estudos focados exclusivamente em vesículas extracelulares de grande porte (microvesículas e corpos apoptóticos) sem caracterização de exossomos, artigos cujo texto integral não se encontrava disponível para análise e trabalhos focados estritamente em achados epidemiológicos ou especificidades isoladas de um único tipo de câncer de caráter restrito, sem detalhar eixos sinalizadores moleculares universais ou aplicabilidade translacional generalizável ao microambiente tumoral. *Esta delimitação garante que os mecanismos biológicos discutidos possuam relevância abrangente para a dinâmica de recalcitrância e plasticidade celular no MAT.*

A seleção dos materiais iniciou-se pela triagem dos títulos e resumos, seguida pela leitura na íntegra dos textos potencialmente elegíveis. A extração dos dados foi tabulada considerando: autores, ano de publicação, modelo experimental ou clínico avaliado, tipo de RNA não codificante exossômico investigado, efeitos observados no microambiente tumoral e desfecho relacionado à evasão imune ou resistência terapêutica.

O processo de triagem ocorreu em três etapas:

1. Identificação e Desduplicação: A busca inicial identificou 108 registros (54 na PubMed e 54 na LILACS). Após o filtro temporal dos últimos 5 anos, restaram 66 artigos (29 na PubMed e 37 na LILACS). Removeram-se 23 duplicatas, resultando em 43 artigos únicos.
2. Triagem por Títulos e Resumos: Realizada de forma cega por dois revisores. Divergências foram resolvidas por consenso com o terceiro revisor. Excluíram-se 32 artigos que não atendiam aos critérios funcionais/moleculares.
3. Leitura na Íntegra: Avaliaram-se os 11 artigos restantes quanto ao alinhamento metodológico e ausência de sobreposição de evidências, sendo todos mantidos na amostra final.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrada dos 11 estudos selecionados revelou um panorama multifacetado sobre como os RNAs não codificantes carregados em exossomos influenciam as interações no microambiente tumoral. Para conferir clareza e encadeamento lógico, os dados extraídos foram categorizados na Tabela 1 e aprofundados nas seções temáticas a seguir.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor(es) e Ano	Desenho do Estudo	Moléculas Investigadas	Componente / Via Alvo	Principais Achados
Li *et al.* (2024)	Revisão de Literatura	ncRNAs exossômicos diversos	Sinalização celular CTT-MAT; TEM e Angiogênese	Demonstra que exossomos de CTTs transferem miRNAs e lncRNAs reprogramando fibroblastos em CAFs e induzindo angiogênese.
Liu *et al.* (2022)	Revisão de Literatura	Exossomos derivados de CTTs	Nicho pré-metastático e TEM	Sugere que o conteúdo exossômico promove degradação da matriz e invasão vascular à distância.
Jing *et al.* (2022)	Revisão de Literatura	Fatores paracrinos e VEs de CTTs/CTMs	Aquisição de fenótipo CTT via CTMs	Discute a indução de características *stem-like* em células não-tronco promovida por células-tronco mesenquimais.
da Costa *et al.* (2021)	Revisão de Literatura	Exossomos do MAT	Biologia e Aplicações Clínicas	Mapeia o uso de exossomos como biomarcadores diagnósticos e veículos para entrega de imunoterápicos.
Safaei *et al.* (2025)	Estudo Translacional / Revisão	Vesículas exossômicas e regeneração	Reprogramação estromal e regeneração	Apresenta abordagens baseadas em exossomos para regenerar tecidos susceptíveis e modular a resistência tumoral.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Khan *et al.* (2026)	Estudo Translacional	Nanocápsulas e VEs	Terapia de precisão e nano-entrega	Explora exossomos como possíveis nanocarregadores para entrega direcionada de drogas e oligonucleotídeos.
Khalaf *et al.* (2021)	Revisão Sistemática	Mediadores metabólicos, HIF-1 e miRNAs	Resistência terapêutica e estresse no MAT	Detalha a influência da hipóxia, rigidez da matriz e vesículas na resistência a fármacos e evasão imune.
Yu e Gong (2025)	Mini-Revisão	Vias Wnt, Notch, Hedgehog e STAT3	Sinalização celular CTT-células imunes e quimioresistência	Analisa a polarização de TAMs, MDSCs e Tregs impulsionada por CTTs, gerando resistência quimioterápica.
Aldoghachi *et al.* (2023)	Revisão Científica	miRNAs exossômicos (miR-21, miR-155, miR-1246)	Sinalização paracrina e stemness	Mapeia miRNAs que regulam o efluxo de drogas, sinalização WNT e desativação de alvos de supressão tumoral.
Bitaraf *et al.* (2025)	Estudo Translacional	lncRNA MALAT1 exossômico	Evasão imune e efluxo de fármacos	Aponta o lncRNA MALAT1 como motor molecular do avanço tumoral, progressão e resistência à terapia.
Simón *et al.* (2022)	Estudo Experimental / Revisão	VEs induzidas por inflamação	Transferência estromal de resistência	Mostra que o MAT pró-inflamatório estimula a transferência vesicular de fatores de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

				resistência quimioterápica.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

3.1. Biogênese e carga molecular dos exossomos derivados de células-tronco tumorais

A caracterização detalhada dos exossomos sintetizados no estroma tumoral revela que as CTTs possuem uma capacidade secretora altamente especializada e biologicamente direcionada. Diferente das células tumorais diferenciadas, que liberam vesículas com um perfil proteico e genômico genérico, as CTTs incorporam seletivamente em suas VEs marcadores de *stemness*, incluindo glicoproteínas de superfície e receptores transmembrana cruciais como CD133, CD44 e Notch1, além de apresentarem uma carga interna amplamente enriquecida de ncRNAs reguladores (Li *et al.*, 2024; Aldoghachi *et al.*, 2023). Essa seleção minuciosa e não aleatória de carga é viabilizada por mecanismos moleculares intrínsecos de ancoragem lipídica e interações específicas com a tetraspanina CD81 na membrana vesicular, a qual atua como uma plataforma estrutural e funcional para o endereçamento e estabilização dessas moléculas sinalizadoras (Li *et al.*, 2024).

Após a secreção, os exossomos protegem os ncRNAs transportados em seu interior contra a degradação mediada por ribonucleases presentes no ambiente extracelular. Ao serem continuamente liberados pelas CTTs no microambiente tumoral, tais vesículas navegam pela matriz extracelular até serem ativamente captadas por células estromais adjacentes ou por células neoplásicas não-tronco presentes na massa tumoral, ocorrendo essa absorção por meio de processos de endocitose mediada por receptor ou por fusão direta de membranas (da Costa *et al.*, 2021). Como consequência direta dessa internalização, a transferência e liberação intracelular dessa carga bioativa no citosol induz uma reprogramação genética e epigenética no perfil funcional do tipo celular receptor.

Estudos experimentais sugerem que a incorporação de ncRNAs específicos transportados por exossomos, incluindo microRNAs moduladores da via Wnt/β-catenina, apresenta potencial para reprogramar o perfil transcricional das células receptoras, aumentando sua plasticidade celular e conferindo-lhes propriedades funcionais e fenotípicas equivalentes às das próprias CTTs, como capacidade de autorrenovação, resistência a fármacos e potencial invasivo (Aldoghachi *et al.*, 2023).

Adicionalmente, esse tráfego de mediadores solúveis e VEs não se restringe à sinalização originada exclusivamente das CTTs; a interação recíproca com células-tronco

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mesenquimais (CTMs) do estroma atua ativamente na indução do fenótipo *stem-like* em células neoplásicas diferenciadas, perpetuando o reservatório de CTTs no microambiente (Jing *et al.*, 2022). Dessa forma, a biogênese e o tráfego exossômico operam não apenas como um canal de comunicação parácrina, mas como um elemento central amplificador da heterogeneidade intratumoral e do avanço da agressividade neoplásica no microambiente.

3.2. Modulação do microambiente tumoral e remodelamento estromal

O MAT passa por um contínuo e dinâmico processo de remodelamento impulsionado de forma proeminente pela transferência parácrina e endócrina de vesículas exossômicas. Os exossomos derivados de CTTs contêm em seu interior uma carga altamente especializada de miRNAs e lncRNAs capazes de converter funcionalmente os fibroblastos estromais adjacentes, promovendo sua diferenciação fenotípica em CAFs (Li *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2022). Quando ativados e reprogramados, esses CAFs passam a secretar níveis acentuadamente elevados de uma matriz extracelular densa, desorganizada e altamente rígida, rica em componentes estruturais como colágeno e periostina, além de liberarem remodeladores enzimáticos cruciais para a ligação cruzada de fibras, como a lisil oxidase (LOX) (Khalaf *et al.*, 2021).

O aumento acentuado da rigidez da matriz extracelular e a alteração profunda das forças mecânicas tensionais e compressivas no MAT funcionam como potentes estímulos biomecânicos para as células neoplásicas vizinhas, ativando as vias mecanotransdutoras oncogênicas centradas nos coativadores transcricionais *Yes-Associated Protein* / *Transcriptional Coactivator with PDZ-Binding Motif* (YAP/TAZ), receptores e sensores centrais de rigidez tecidual e na sinalização mediada por integrinas. Essa alteração física na arquitetura tecidual não apenas favorece a proliferação, mas também reduz a capacidade de difusão tecidual dos agentes quimioterápicos e estabelece barreiras fisiológicas e mecânicas densas que dificultam a infiltração efetiva e a migração de células imunológicas efetoras, como os linfócitos T citotóxicos (Khalaf *et al.*, 2021).

Simultaneamente a esse remodelamento estrutural, a comunicação exossômica contínua entre as CTTs e as células endoteliais da microvascularização tumoral estimula a neovascularização e a angiogênese tumoral de forma desorganizada. A entrega seletiva de vesículas carregadas com miRNAs com marcado perfil pró-angiogênico ativa a cascata de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e promove ativamente a proliferação e a migração endotelial mesmo sob condições ambientais de hipóxia tecidual (Li *et al.*, 2024; Safaei *et al.*, 2025). Essa vascularização anômala, tortuosa e permeável resulta em um fluxo sanguíneo heterogêneo e ineficiente, o que retroalimenta continuamente o estado

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

hipóxico e o estresse metabólico local, criando o nicho ideal que sustenta a sobrevivência e a manutenção do estado indiferenciado das CTTs.

3.3. Mecanismos de evasão imunológica induzidos por ncRNAs exossômicos

A capacidade de esquiva e sobrevivência ao reconhecimento e à destruição direcionada pelo sistema imunitário do hospedeiro representa uma marca fundamental e indispensável do desenvolvimento e da progressão tumoral, sendo fortemente influenciada pela ação dos exossomos no MAT. Os ncRNAs exossômicos atuam de forma amplamente coordenada e sinérgica sobre as diferentes populações celulares integrantes dos sistemas imunes inato e adaptativo, construindo progressivamente um microambiente imunossupressor, tolerogênico e protegido contra o ataque citotóxico (Yu e Gong, 2025).

No âmbito da resposta imune inata, os exossomos derivados de CTTs atuam reprogramando os monócitos circulantes e os macrófagos infiltrantes de tumor, promovendo sua polarização do fenótipo antitumoral e pró-inflamatório M1 para o fenótipo protumoral, pró-angiogênico e imunossupressor M2 (Li *et al.*, 2024; Yu e Gong, 2025). Essa transição fenotípica é impulsionada pela entrega direta de ncRNAs e proteínas sinalizadoras contidas nas vesículas, as quais ativam a cascata e o eixo transcricional IL-6/JAK/STAT3. Os macrófagos M2 resultantes passam então a secretar altos níveis de citocinas imunossupressoras solúveis, tais como a IL-10 e o fator de transformação do crescimento beta (TGF-β), que inibem diretamente a atividade citotóxica e a capacidade de expansão clonal dos linfócitos T CD8+ e das células NK (Yu e Gong, 2025; Khalaf *et al.*, 2021).

Além do impacto sobre a linhagem macrofágica, alguns estudos sugerem que os exossomos atuam no recrutamento, na expansão e no direcionamento de células supressoras derivadas da linhagem mieloide (MDSCs) e de linfócitos T reguladores (Tregs). A presença marcante de miRNAs específicos nas vesículas, com destaque para o miR-21 e o miR-210, estimula cascatas de sinalização de sobrevivência e proliferação nessas populações celulares tolerogênicas, enquanto suprime ativamente a capacidade de maturação e de apresentação de antígenos por parte das células dendríticas (Yu e Gong, 2025; Li *et al.*, 2024).

Paralelamente, observou-se que a expressão e a transferência intercelular de eixos moleculares mediados por lncRNAs exossômicos, a exemplo do MALAT1, modulam negativamente a expressão do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) na superfície das células tumorais, prevenindo seu reconhecimento específico pelos receptores de células T (Bitaraf *et al.*, 2025). Adicionalmente, os próprios exossomos expressam em sua membrana exterior o ligante de morte programada 1 (PD-L1), que se liga diretamente aos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

receptores imunoinibitórios PD-1 presentes na superfície dos linfócitos T infiltrantes de tumor, induzindo um estado de exaustão funcional, anergia e apoptose nessas células efetoras (Li *et al.*, 2024; Yu e Gong, 2025).

3.4. Vias de sinalização e estabelecimento da resistência terapêutica

A resistência intrínseca ou adquirida às terapias antineoplásicas convencionais (quimioterapia genotóxica, radioterapia e agentes alvo-dirigidos) é continuamente sustentada pela ativação persistente de cascatas de sinalização oncogênica promovida pela transferência e ação dos ncRNAs exossômicos. Dentre as vias de sinalização celular mais proeminentes envolvidas nessa rede de comunicação vesicular, destacam-se os eixos hiperativados Wnt/β-catenina, PI3K/AKT/mTOR, STAT3 e NF-κB (Aldoghachi *et al.*, 2023; Yu e Gong, 2025).

A ativação da via Wnt/β-catenina por miRNAs exossômicos específicos favorece a expressão de genes associados ao efluxo de fármacos, com destaque para os transportadores ancorados na membrana pertencentes à família ABC (*ATP-Binding Cassette*), tais como a P-glicoproteína (MDR1) e a proteína ABCG2 (Aldoghachi *et al.*, 2023; Khalaf *et al.*, 2021). A superexpressão e o funcionamento contínuo dessas bombas transmembrana promovem a extrusão ativa e acelerada dos agentes quimioterápicos do meio intracelular para o espaço extracelular, prevenindo o acúmulo citotóxico e a consequente indução de apoptose em células tumorais diferenciadas e nas CTTs.

Ademais, a transferência parácrina de ncRNAs e miRNAs reguladores específicos modula negativamente e silencia potentes supressores tumorais, a exemplo do homólogo da fosfatase e tensina (PTEN) e da proteína FBXW7 (*F-box and WD repeat domain-containing protein 7*), uma ligase de ubiquitina encarregada de direcionar oncoproteínas-chave (como c-Myc e Notch) à degradação proteassômica. A perda funcional e a degradação da PTEN resultam na hiperativação contínua da via PI3K/AKT/mTOR, o que confere às CTTs uma elevada capacidade de reparo de quebras e danos no DNA induzidos por radiação ionizante e por agentes alquilantes, além de reprimir ativamente genes pró-apoptóticos essenciais como BAX e P53 (Bitaraf *et al.*, 2025; Aldoghachi *et al.*, 2023; Simón *et al.*, 2022).

O microambiente pró-inflamatório, hipóxico e estressante do tumor atua como um gatilho indutor para a produção contínua e a transferência de tais fatores vesiculares de resistência. Em cenários de hipóxia acentuada ou sob o estresse promovido por ciclos quimioterápicos prévios, as células constituintes do MAT intensificam ainda mais a liberação de exossomos enriquecidos de ncRNAs indutores da TEM, intensificando um ciclo vicioso autossustentável de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

reprogramação genética, plasticidade e manutenção duradoura da resistência terapêutica (Simón *et al.*, 2022; Khalaf *et al.*, 2021).

3.5. Potencial translacional: biomarcadores e nanocarregadores terapêuticos

A presença marcante e a notável estabilidade dos ncRNAs exossômicos na circulação sistêmica e em diversos fluidos corporais (como sangue, urina e saliva) conferem a essas vesículas um valor altamente estratégico no âmbito da oncologia clínica e translacional. Pelo fato de estarem protegidos por uma bicamada lipídica funcional, os ncRNAs exossômicos podem ser isolados e quantificados com precisão por meio de biópsias líquidas minimamente invasivas, atuando como biomarcadores dinâmicos de alta sensibilidade para a detecção precoce de CTTs, o acompanhamento contínuo da resposta terapêutica em tempo real e a identificação precoce de recidivas tumorais ou resistência mínima residual antes mesmo do aparecimento de alterações radiológicas convencionais (da Costa *et al.*, 2021; Aldoghachi *et al.*, 2023).

Ademais, as propriedades biológicas nativas e intrínsecas dos exossomos — que incluem reduzida imunogenicidade, elevada biocompatibilidade tecidual, habilidade de transpor barreiras biológicas complexas e um tropismo natural acentuado pelo tecido tumoral — posicionam-nos como plataformas ideais e altamente promissoras na era da nanomedicina (Khan *et al.*, 2026). A engenharia avançada de superfície e de conteúdo vesicular permite a funcionalização dessas nanoestruturas com peptídeos e ligantes específicos, além de viabilizar o carregamento direcionado e a encapsulação de anticorpos terapêuticos, oligonucleotídeos antisense ou inibidores de ncRNAs oncogênicos (Khan *et al.*, 2026; Safaei *et al.*, 2025).

Dessa forma, as abordagens terapêuticas emergentes baseadas na interrupção da biogênese e no bloqueio da secreção vesicular, associadas ao uso de nanocarregadores exossômicos bioengenhados para a entrega direcionada de fármacos, representam caminhos altamente promissores para desmontar a arquitetura do nicho imunossupressor e mitigar a resistência quimioterápica, objetivando re-sensibilizar as CTTs tanto às estratégias imunoterapêuticas modernas quanto às abordagens citotóxicas convencionais.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta revisão integrativa demonstram que a sinalização celular entre as células-tronco tumorais e os demais componentes do microambiente tumoral, mediada pela transferência de RNAs não codificantes via exossomos, constitui um dos pilares centrais da progressão e recalcitrância neoplásica. A análise detalhada da literatura evidencia que os

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

miRNAs, lncRNAs e circRNAs carregados nessas nanovesículas atuam não de forma isolada, mas sim como uma rede coordenada de reprogramação fenotípica. Por meio dessa comunicação vesicular, as CTTs promovem a conversão de fibroblastos em CAFs, a indução de uma neovascularização anômala e a reorganização biomecânica da matriz extracelular, estabelecendo um estroma rígido e protetor que favorece a agressividade tumoral.

Paralelamente, o papel do tráfego exossômico na construção de um nicho imunossupressor e tolerogênico apresenta-se como um mecanismo importante para a evasão imune. A entrega de ncRNAs e ligantes de superfície pelas vesículas parece reprogramar a atividade de componentes da imunidade inata e adaptativa, promovendo a polarização de macrófagos para o fenótipo protumoral M2, o recrutamento de populações supressoras e a inibição da maturação de células dendríticas. Esse conjunto de alterações culmina na indução de anergia, exaustão e apoptose nos linfócitos T CD8+ e células NK, favorecendo a proteção das células tumorais contra respostas imunológicas efetoras.

No âmbito da recalcitrância terapêutica, a regulação epigenética de vias oncogênicas cruciais impulsionada por esses ncRNAs exossômicos confere às células tumorais uma capacidade sustentada de sobrevivência. A hiperativação dessas cascatas induz a plasticidade celular, a transição epitelial-mesenquimal e a superexpressão de transportadores de efluxo de fármacos da família ABC, prevenindo o acúmulo intracelular de quimioterápicos. Além disso, a inibição de supressores tumorais como PTEN e FBXW7 reforça as vias de reparo de DNA e reprime a apoptose, perpetuando o reservatório de CTTs mesmo após regimes intensivos de quimioterapia e radioterapia.

Diante desse cenário, a compreensão aprofundada dos eixos moleculares mediados por ncRNAs exossômicos abre possibilidades de investigação translacional. A detecção e o perfilamento dessas vesículas em fluidos corporais por meio de biópsias líquidas emergem como biomarcadores não invasivos de elevada sensibilidade para o diagnóstico precoce, o monitoramento da doença residual mínima e a predição de recidivas. Por fim, o desenvolvimento de abordagens terapêuticas combinadas representa uma via promissora para re-sensibilizar as CTTs, modular o microambiente imunossupressor e superar os desafios clínicos da resistência terapêutica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REFERÊNCIAS

ALDOGHACHI, A. F. *et al.* Stem cells for cancer therapy: translating the uncertainties and possibilities of stem cell properties into opportunities for effective cancer therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1012, 2023.

BITARAF, A. *et al.* MALAT1 as a molecular driver of tumor progression, immune evasion, and resistance to therapy. **Molecular Cancer**, v. 24, n. 1, p. 245, 2025.

DA COSTA, V. R. *et al.* Exosomes in the tumor microenvironment: from biology to clinical applications. **Cells**, v. 10, n. 10, p. 2617, 2021.

JING, Y. *et al.* The role of mesenchymal stem cells in the induction of cancer-stem cell phenotype. **Frontiers in Oncology**, v. 12, art. 817971, 2022.

KHALAF, K. *et al.* Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance. **Frontiers in Immunology**, v. 12, art. 656364, 2021.

KHAN, M. M. U. *et al.* Exosomes and Extracellular Vesicles in Oncology: Next-Generation Smart Nanocarriers for Precision Cancer Therapy. **Cells**, v. 15, n. 19, p. 1812, 2026.

LI, Q. *et al.* Exosome crosstalk between cancer stem cells and tumor microenvironment: cancer progression and therapeutic strategies. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 449, 2024.

LIU, K. *et al.* The role of tumor stem cell exosomes in cancer invasion and metastasis. **Frontiers in Oncology**, v. 12, art. 836548, 2022.

SAFAEI, M. *et al.* Exosome-based approaches in cancer along with unlocking new insights into regeneration of cancer-prone tissues. **Regenerative Therapy**, v. 29, p. 202-216, 2025.

SIMÓN, L. *et al.* Role of the pro-inflammatory tumor microenvironment in extracellular vesicle-mediated transfer of therapy resistance. **Frontiers in Oncology**, v. 12, art. 897205, 2022.

YU, G.; GONG, J. Targeting CSC-immune cell crosstalk to overcome chemoresistance and enhance immunotherapy efficacy. **Frontiers in Immunology**, v. 16, art. 1620807, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.