



Papel dos exossomos na leucemia mieloide crônica

The role of exosomes in chronic myeloid leukemia

El papel de los exosomas en la leucemia mieloide crónica

Anna Thawanny Gadelha Moura¹, Pedro Aurio Maia Filho¹, Tarcísio Paulo de Almeida Filho¹, Suzzy Maria Carvalho Dantas¹, Romélia Pinheiro Golçalves Lemes¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar o papel dos exossomos na Leucemia Mieloide Crônica (LMC), destacando sua origem, impacto na progressão da doença, resistência a fármacos e potencial terapêutico.

Métodos: Revisão integrativa com artigos entre 2013 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol, com texto completo disponível. A questão norteadora foi: "Como os exossomos têm influenciado a progressão da Leucemia Mieloide Crônica e o tratamento da doença?". A pesquisa foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando os descritores Exosomes, Chronic Myeloid Leukemia OR CML e Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance (TKIs), combinados com "AND".

Resultados: Estudos indicam que os exossomos modulam o microambiente tumoral da LMC, promovendo proliferação celular, resistência terapêutica e remodelação do nicho hematopoiético. Além disso, interferem na resposta imune ao modular células T e favorecer a expansão de macrófagos M2, contribuindo para a evasão tumoral. Estratégias terapêuticas emergentes sugerem a inibição da biogênese exossomal ou a manipulação de seu conteúdo como abordagens promissoras para conter a progressão da doença.

Considerações finais: Os exossomos desempenham papel central na progressão e resistência terapêutica da LMC, sendo alvos promissores para novas terapias. Estudos adicionais são necessários para caracterizar seu conteúdo molecular e avaliar estratégias terapêuticas baseadas em sua modulação.

Palavras-chave: Exossomos, Leucemia mieloide crônica, Resistência terapêutica, Inibidores de tirosina quinase.

ABSTRACT

Objective: To identify the role of exosomes in Chronic Myeloid Leukemia (CML), highlighting their origin, impact on disease progression, drug resistance, and therapeutic potential. **Methods:** Integrative review of articles published between 2013 and 2025, in Portuguese, English, and Spanish, with full-text availability.

The guiding question was: "How have exosomes influenced the progression of Chronic Myeloid Leukemia and the treatment of this disease?" The search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and SciELO databases, using the descriptors Exosomes, Chronic Myeloid Leukemia OR CML, and Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance (TKIs), combined with "AND". **Results:** Studies indicate that exosomes modulate the tumor microenvironment in CML, promoting cell proliferation, therapeutic resistance, and hematopoietic niche remodeling. Additionally, they interfere with the immune response by modulating T-cell activation and favoring M2 macrophage expansion, contributing to tumor immune evasion. Emerging therapeutic strategies suggest inhibiting exosome biogenesis or manipulating their content as promising

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza - CE.

approaches to controlling disease progression. **Final considerations:** Exosomes play a central role in CML progression and therapeutic resistance, making them promising targets for new therapies. Further studies are needed to characterize their molecular content and evaluate therapeutic interventions based on their modulation.

Keywords: Exosomes, Chronic myeloid leukemia, Therapeutic resistance, Tyrosine kinase inhibitors.

RESUMEN

Objetivo: Identificar el papel de los exosomas en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), destacando su origen, impacto en la progresión de la enfermedad, resistencia a fármacos y potencial terapéutico. **Métodos:** Revisión integrativa con artículos publicados entre 2013 y 2025, en portugués, inglés y español, con texto completo disponible. La pregunta orientadora fue: "¿Cómo han influido los exosomas en la progresión de la Leucemia Mieloide Crónica y en el tratamiento de esta enfermedad?" La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y SciELO, utilizando los descriptores Exosomes, Chronic Myeloid Leukemia OR CML y Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance (TKIs), combinados con "AND". **Resultados:** Los estudios indican que los exosomas modulan el microambiente tumoral en la LMC, promoviendo la proliferación celular, la resistencia terapéutica y la remodelación del nicho hematopoyético. Además, interfieren en la respuesta inmune al modular la activación de las células T y favorecer la expansión de macrófagos M2, contribuyendo a la evasión tumoral. Las estrategias terapéuticas emergentes sugieren la inhibición de la biogénesis exosomal o la manipulación de su contenido como enfoques prometedores para controlar la progresión de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Los exosomas desempeñan un papel central en la progresión de la LMC y la resistencia terapéutica, lo que los convierte en objetivos prometedores para nuevas terapias. Se requieren más estudios para caracterizar su contenido molecular y evaluar intervenciones terapéuticas basadas en su modulación.

Palabras clave: Exosomas, Leucemia mieloide crónica, Resistencia terapéutica, Inhibidores de la tirosina quinasa.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é um distúrbio clonal das células-tronco hematopoiéticas, caracterizado pela proliferação descontrolada de células mieloides, com uma incidência de aproximadamente 1 a 2 casos por 100.000 indivíduos por ano – correspondendo a cerca de 15% de todas as leucemias em adultos (JABBOUR E e KANTARJIAN H, 2020; ROMA-RODRIGUES C, et al. 2023). A translocação t(9;22) (q34;q11.2), que gera o cromossomo Filadélfia, resulta na fusão dos genes BCR e ABL1 e na formação do gene BCR-ABL1. Embora a proteína resultante possa aparecer em várias isoformas (como p190, p210 e p230), a isoforma p210 é a mais frequente na LMC (ROMA-RODRIGUES C, et al. 2023). Essa proteína tem atividade tirosina quinase de forma contínua, o que leva à proliferação descontrolada das células, bloqueio da apoptose e alterações no microambiente hematopoiético. Essa atividade também aciona diversas vias de sinalização (por exemplo, Ras, RAF, JUN, MYC, PI3K/Akt e Jak/Stat) que regulam o crescimento, a sobrevivência e a diferenciação celular, contribuindo para a progressão da LMC (KARABAY AZ, et al. 2024; GAO X, et al. 2019).

No contexto clínico, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam sintomas no momento do diagnóstico, como fadiga, perda de peso e esplenomegalia com diagnóstico diferencial molecular e citogenético. A doença é tradicionalmente classificada em três fases: crônica, acelerada e blástica. A maioria dos pacientes (entre 90% e 95%) é diagnosticada na fase crônica, onde a resposta ao tratamento tende a ser mais favorável (JABBOUR e KANTARJIAN H, 2020; BERNARDI S, et al. 2024). Contudo, sem uma intervenção terapêutica adequada, muitos evoluem para fases mais avançadas em um período médio de 3 a 5 anos (JABBOUR e KANTARJIAN H, 2020). Durante essa progressão, a transição para a fase acelerada é marcada por um aumento na proliferação celular, surgimento de alterações genéticas secundárias e desenvolvimento de resistência terapêutica (BERNARDI S, et al. 2024; JAFARZADEH N, et

al. 2021). Em cerca de 20% dos casos, os pacientes na fase acelerada evoluem para a fase blástica em poucos meses, estágio em que a doença apresenta um comportamento agressivo semelhante ao das leucemias agudas, com uma redução drástica na sobrevida (CHAI C, et al. 2023). Ademais, enquanto os sintomas na fase crônica englobam fadiga, perda de peso, sudorese noturna e esplenomegalia, nas fases avançadas podem ocorrer complicações severas, como anemia grave, sangramentos, infecções recorrentes e infiltração de blastos em órgãos extramedulares (JAFARZADEH N, et al. 2021).

No tocante ao manejo terapêutico, o tratamento da LMC foi evoluído com a introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITKs), como o imatinibe, que demonstrou alta eficácia na fase crônica da doença (CHEN X, et al. 2022). Aproximadamente 80 a 90% dos pacientes tratados com imatinibe alcançam uma resposta molecular completa; entretanto, 10 a 20% podem desenvolver resistência ao medicamento (VAN NIEL G, et al. 2018, MORADI F, et al. 2019). Essa resistência pode ocorrer por diversos mecanismos, incluindo mutações no domínio quinase do BCR-ABL1, amplificação do gene BCR-ABL1 e ativação de vias alternativas de sinalização celular (ALLEGRA A, et al. 2022).

Nesse contexto, estudos recentes têm evidenciado que os exossomos, pequenas vesículas extracelulares liberadas por diferentes tipos celulares, desempenham um papel crucial na comunicação intercelular. Esses exossomos influenciam tanto processos fisiológicos quanto patológicos, incluindo o desenvolvimento e a progressão da LMC (KALLURI R e LEBLEU VS. 2020). Ao modular a interação entre as células leucêmicas e o microambiente da medula óssea, os exossomos podem contribuir para a resistência ao tratamento e impactar a resposta terapêutica. Dessa forma, o presente estudo objetiva analisar o impacto dos exossomos na progressão da LMC, enfatizando sua influência na modulação do microambiente tumoral e na resistência aos tratamentos. Compreender esses mecanismos moleculares e clínicos é fundamental para o aprimoramento do manejo da LMC e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

MÉTODOS

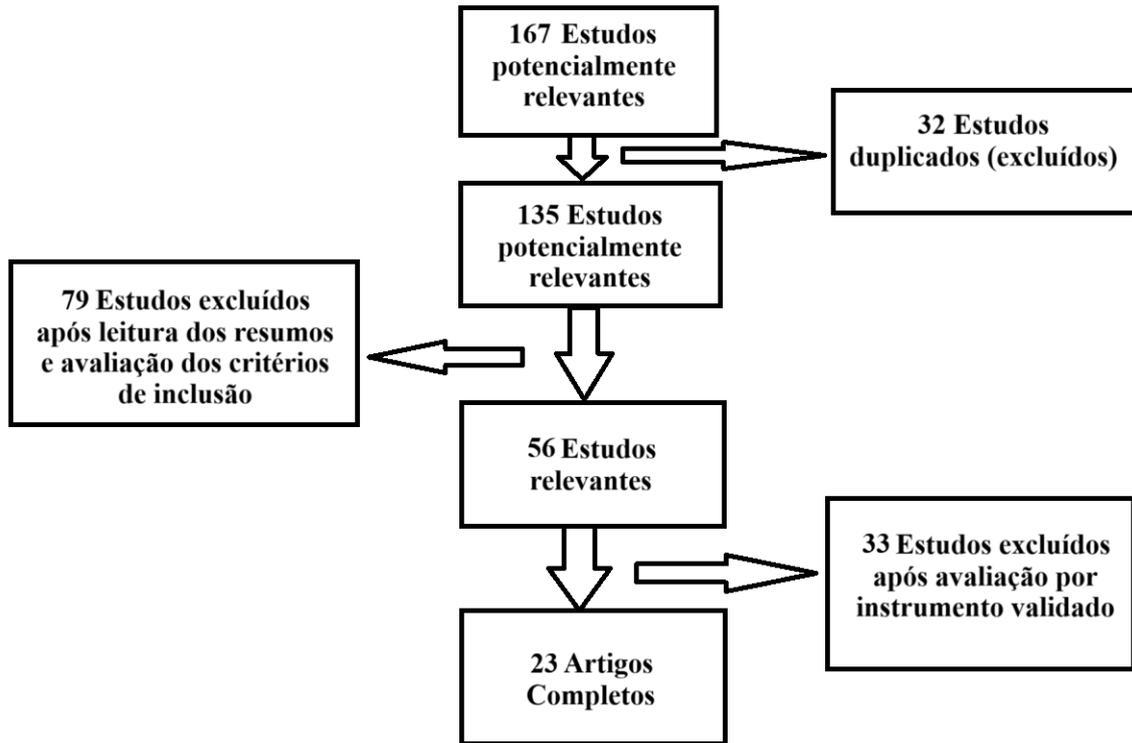
A presente revisão integrativa tem como questão norteadora a seguinte pesquisa: "Como os exossomos têm influenciado a progressão da Leucemia Mieloide Crônica e o tratamento desta doença?". A pesquisa bibliográfica foi realizada em fevereiro de 2025, com buscas nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) utilizados foram "Exossomos", "Leucemia Mieloide Crônica", "Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica", "Progressão da Doença", "Resistência aos Inibidores de Tirosina Quinase", "Inibidores de Tirosina Quinase OR TKI" e "Biomarcadores". A combinação dos termos foi feita utilizando o operador booleano "AND" para ampliar a busca.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em bases de dados nacionais e internacionais, estudos publicados entre 2013 e 2025, com textos completos disponíveis nas bases de dados. Além disso, foram aceitos artigos publicados em português, inglês e espanhol, que abordem a relação dos exossomos com a progressão da Leucemia Mieloide Crônica ou seu impacto no tratamento. Os critérios de exclusão incluem: artigos que não estejam na íntegra, publicações fora do período de 2013 a 2025, estudos duplicados e publicações em idiomas diferentes de português, inglês ou espanhol, e artigos que não abordam diretamente os exossomos na LMC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após busca nas bases de dados, foram localizados 167 artigos. Destes, foram excluídos 32 artigos devido a duplicidade e 79 por não atenderem aos critérios estabelecidos. Foram selecionados 56 artigos para leitura na íntegra, com uma amostra final de 23 artigos, esquematizados no fluxograma da **Figura 1**.

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Moura ATG, et al., 2025.

O **Quadro 1** apresenta de maneira resumida os artigos incluídos na amostra final, abrangendo os autores e ano de publicação, tipo de estudo, objetivos e conclusões, inseridos nos principais resultados.

Quadro 1 – Artigos selecionados para esta revisão integrativa.

Autor e ano	Tipo de Estudo	Principais resultados
ROMA-RODRIGUES C, et al. (2023)	Estudo Experimental	Analisa o envolvimento dos exossomos na angiogênese da LMC, sugerindo que a via RAB11A pode ser um alvo terapêutico viável para bloquear a progressão da doença.
HRDINOVA T, et al. (2021)	Estudo Experimental	Identifica biomarcadores de exossomos associados à resistência ao imatinibe, destacando seu papel na progressão da LMC e nas interações celulares que promovem a sobrevivência de células leucêmicas.
MARTÍNEZ-FONSECA R, et al. (2023)	Estudo Experimental	Utiliza análise Bayesiana para investigar como os exossomos influenciam a progressão tumoral em um modelo animal, fornecendo evidências sobre sua contribuição para a evolução da LMC.
CHAI C, et al. (2023)	Estudo Experimental in vitro e in vivo	Investiga como os exossomos mediados pelo miR130b-3p influenciam a comunicação intercelular via conexina-43 em células-tronco mesenquimais, sugerindo um papel essencial na evolução subclonal da LMC e potenciais alvos terapêuticos.
KARABAY AZ, et al. (2024)	Estudo Experimental in silico e in vitro	Identifica microRNAs exossomais e genes associados à resistência ao imatinibe na LMC, fornecendo insights sobre mecanismos moleculares que podem ser explorados para reverter a resistência terapêutica.
JAFARZADEH N, et al. (2021)	Estudo Experimental in vitro	Demonstra que exossomos derivados da LMC promovem alterações funcionais favoráveis ao tumor em células T, destacando seu papel na modulação do microambiente imune e progressão da doença.
CHEN X, et al. (2022)	Estudo Experimental in vitro	Mostra que exossomos derivados de células-tronco mesenquimais humanas promovem apoptose induzida por imatinibe em células resistentes, através do eixo miR-145a-5p/USP6/GLS1, sugerindo uma estratégia para superar a resistência ao tratamento.
JIMENEZ AJ, et al. (2014)	Estudo Experimental in vitro	Demonstra a necessidade da maquinaria ESCRT para a reparação da membrana plasmática, destacando sua relevância na biogênese dos exossomos e suas funções celulares.
UMEZU T, et al. (2013)	Estudo Experimental in vitro	Demonstra como exossomos derivados de células leucêmicas podem transferir microRNAs para células endoteliais, promovendo angiogênese e progressão tumoral.
RAIMONDO S, et al. (2015)	Estudo Experimental in vitro	Revela que exossomos derivados da LMC promovem o crescimento tumoral por meio de um mecanismo autócrino, sugerindo seu papel na manutenção e progressão da doença.
CORRADO C, et al. (2016)	Estudo Experimental in vitro	Demonstra que exossomos da LMC modulam o microambiente da medula óssea ativando o receptor do fator de crescimento epidérmico, influenciando a progressão da leucemia.
KANG KW, et al. (2018)	Estudo Experimental in vitro	Analisa o potencial dos exossomos derivados de células da LMC como biomarcadores, destacando suas assinaturas moleculares específicas que podem ser exploradas para diagnóstico e prognóstico.
BELLAVIA D, et al. (2017)	Estudo Experimental in vitro e in vivo	Mostra que exossomos direcionados ao receptor de interleucina-3 podem inibir o crescimento de células da LMC tanto in vitro quanto in vivo, sugerindo novas abordagens terapêuticas para a doença.
TADOKORO H, et al. (2013)	Estudo Experimental in vitro	Demonstra que exossomos derivados de células leucêmicas em condições de hipóxia promovem a formação de tubos em células endoteliais, sugerindo um papel na angiogênese tumoral.

Autor e ano	Tipo de Estudo	Principais resultados
JAFARZADEH N, et al. (2019)	Estudo Experimental in vitro	Mostra que exossomos derivados de células da LMC alteram propriedades celulares e imunológicas de células-tronco mesenquimais e macrófagos da medula óssea, favorecendo o microambiente tumoral.
LIU Y, et al. (2018)	Estudo Experimental in vitro	Demonstra que exossomos de células-tronco mesenquimais aumentam a apoptose induzida por imatinibe em células leucêmicas humanas, ativando a via de sinalização das caspases.
KORDELAS L, et al. (2014)	Estudo Experimental clínico	Mostra que exossomos derivados de células-tronco mesenquimais podem ser uma ferramenta promissora no tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro refratária à terapia convencional.
ZHANG F, et al. (2020)	Estudo Experimental in vitro	Demonstra que exossomos de células-tronco mesenquimais transferem miR-222-3p para células de leucemia mieloide aguda, reduzindo sua proliferação por meio da inibição de IRF2/INPP4B.
SMYTH LA, et al. (2013)	Estudo Experimental in vitro	Revela que vesículas extracelulares derivadas de células T reguladoras expressam CD73, contribuindo para sua função imunossupressora e regulação da resposta imune.
TKACH M, et al. (2017)	Estudo Experimental in vitro	Analisa as diferenças qualitativas na ativação de células T por subtipos de vesículas extracelulares derivadas de células dendríticas, destacando suas implicações para imunoterapia.
CHENG Y e SCHOREY JS. (2013)	Estudo Experimental in vivo	Demonstra que exossomos carregando antígenos micobacterianos podem proteger camundongos contra infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , sugerindo seu uso como estratégia vacinal.
GAO X, et al. (2019)	Estudo Experimental in vitro e in vivo	Demonstra que células da LMC remodelam o nicho da medula óssea através da transferência mediada por exossomos do miR-320, impactando a sobrevivência e proliferação celular no microambiente tumoral.
MIN QH, et al. (2018)	Estudo Experimental in vitro	Revela que exossomos derivados de células resistentes ao imatinibe na LMC transferem a resistência ao tratamento para células sensíveis através da entrega do miR-365, promovendo a adaptação e sobrevivência celular.

Fonte: Moura ATG, et al., 2025.

Biogênese, Composição e Papel Geral dos Exossomos

Os exossomos são vesículas extracelulares de pequeno diâmetro (40 a 160 nm) originárias do sistema endossomal, e têm sido objeto de intensa investigação devido ao seu papel na comunicação intercelular. Sua formação ocorre a partir dos corpos multivesiculares (MVBs), estruturas formadas pela invaginação da membrana dos endossomos, que geram vesículas intraluminais. Quando os MVBs se fundem com a membrana plasmática, os exossomos são liberados de forma altamente regulada ao meio extracelular. Essa liberação possibilita a transferência seletiva de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos para células próximas ou distantes, funcionando como um sistema de comunicação que atua tanto em condições fisiológicas quanto patológicas (VAN NIEL G, et al. 2018; JAFARZADEH N, et al. 2021).

A regulação da biogênese dos exossomos é complexa e envolve uma série de componentes moleculares essenciais. O complexo ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) é central neste processo e é subdividido em ESCRT-0, ESCRT-I, ESCRT-II e ESCRT-III. Na fase inicial, a ESCRT-0 identifica e agrupa proteínas que estão marcadas por ubiquitinação, direcionando essas moléculas para a formação das vesículas intraluminais. Em seguida, as subunidades ESCRT-I e ESCRT-II cooperam para induzir a invaginação da membrana e a curvatura necessária para a formação do compartimento vesicular. Por fim, a ESCRT-III executa o estrangulamento final da membrana, liberando as vesículas; nesse estágio, a ATPase Vps4 é fundamental para dissociar e reciclar os componentes do complexo, garantindo a continuidade do processo de biogênese (JAFARZADEH N, et al. 2021).

Adicionalmente, proteínas tetraspaninas, como as CD63 e CD81, desempenham papel crucial na organização e estabilidade da bicamada lipídica dos exossomos. Estas proteínas auxiliam no empacotamento seletivo de biomoléculas, determinando a especificidade da carga transportada (VAN NIEL G, et al. 2018). A proteína ALIX também exerce uma função importante ao atuar como elo entre o complexo ESCRT e as tetraspaninas, facilitando o recrutamento de proteínas específicas para a formação dos exossomos. Rab GTPases, especialmente Rab11, são essenciais para o tráfego intracelular dos MVBs, coordenando sua movimentação e fusão com a membrana plasmática. Essa coordenação garante que os exossomos contenham um conjunto diversificado de proteínas funcionais e estruturais, além de múltiplas classes de ácidos nucleicos (mRNAs, miRNAs, fragmentos de DNA) que refletem o estado da célula de origem, seja ela normal ou patológica (VAN NIEL G, et al. 2018; ALLEGRA A, et al. 2022). Estudos experimentais reforçam que a precisão deste processo de empacotamento é determinante para a função dos exossomos na transmissão de sinais intercelulares, sendo a especificidade desse empacotamento crucial para suas implicações em diversas condições.

Composição molecular, mecanismos de resistência e influência no microambiente na LMC

Em condições fisiológicas, os exossomos desempenham funções importantes na manutenção da homeostase, no reparo tecidual e na modulação da resposta imunológica. Entretanto, na LMC, a composição dos exossomos passa a ser um componente crítico na progressão da doença. Células leucêmicas liberam exossomos que se mostram enriquecidos em fatores pró-tumorais, oncoproteínas e RNAs não codificantes (ncRNAs). Essa liberação altera profundamente o microambiente da medula óssea, favorecendo a sobrevivência e a expansão clonal do clone maligno, além de permitir a adaptação frente às pressões ambientais e terapêuticas (BERNARDI S, et al. 2024; KARABAY AZ, et al. 2024).

Estudos recentes reportam a presença da oncoquinase BCR-ABL1 em exossomos provenientes da LMC, juntamente com microRNAs (miRNAs) que regulam vias de proliferação e conferem resistência aos ITKs (BERNARDI S, et al. 2024; KARABAY AZ, et al. 2024). Esses achados sugerem que a liberação de exossomos pela célula leucêmica não é apenas um subproduto do metabolismo celular, mas sim um mecanismo ativo de adaptação e de transferência de sinais que promovem a progressão da LMC.

A internalização dos exossomos pelas células-alvo pode ocorrer por diversos mecanismos, endocitose mediada por receptores, fusão direta ou pinocitose, processos que dependem de interações específicas entre moléculas como integrinas, adesinas e conexinas (BISSIG C, GRUENBERG J. 2014; MATHIEU M, et al. 2019). Estudos indicam que exossomos na LMC transportam miR-130b-3p, que altera a comunicação

intercelular através das junções de gap (Cx43), resultando em resistência aos ITKs. Além disso, a presença de proteínas quinases, como BCR-ABL1, dentro desses exossomos ativa cascatas de sinalização oncogênica, que mantêm a proliferação celular mesmo em condições adversas de tratamento (CHAI C, et al. 2023; BERNARDI S, et al. 2024).

Os ncRNAs, incluindo miRNAs e longos RNAs não codificantes (lncRNAs), têm papel determinante nesse contexto, atuando em níveis pós-transcricionais e epigenéticos para manter o fenótipo leucêmico e promover resistência terapêutica. Estudos com linhagens de LMC, como as células K562, demonstraram que os exossomos interferem em vias críticas, como a via PI3K/Akt, prevenindo a apoptose e favorecendo a proliferação (SOUSA D, et al. 2015; YANG K, FU LW. 2015; GAO X, et al. 2019; KARABAY AZ, et al., 2024; MIN QH, et al. 2018). Adicionalmente, a atividade dos transportadores de efluxo (ABC transporters) pode ser modulada por ncRNAs, o que reduz a retenção intracelular de ITKs e contribui para a resistência ao tratamento (CHEN X, et al. 2022). Por exemplo, o miR-365 tem sido implicado na regulação do equilíbrio entre proteínas pró e antiapoptóticas (BAX, PUMA, BCL-XL) (YANG K, FU LW. 2015; MIN QH, et al. 2018), enquanto o miR-130b-3p reforça a comunicação via gap-junction Cx43, promovendo evasão imunológica e resistência aos ITKs (CHAI C, et al. 2023; BERNARDI S, et al. 2024). Esses dados sugerem que a modulação terapêutica dos ncRNAs, por meio de antagonistas ou miméticos, pode ser uma estratégia promissora para superar a resistência e auxiliar a conter a progressão da LMC.

No microambiente da medula óssea, os exossomos exercem efeitos que vão além da transferência de sinais. Umezu T, et al. (2013) demonstraram que exossomos provenientes de células leucêmicas, quando internalizados por células endoteliais, estimulam a expressão de fatores angiogênicos e promovem a formação de novos vasos. Essa ação remodela o microambiente tumoral, contribuindo para a sustentação do crescimento neoplásico. Análises quantitativas utilizando abordagens bayesianas em modelos xenográficos reforçam o papel desses exossomos na disseminação de sinais oncogênicos e na manutenção do clone maligno (RAFAEL MARTÍNEZ-FONSECA, et al., 2023). Além disso, os exossomos interferem na resposta imunológica ao modular a apresentação de antígenos. Eles alteram as interações entre MHC e TCR e reduzem a expressão de moléculas coestimuladoras, como CD80 e CD40, o que resulta em menor ativação de células T efetoras e favorece a expansão de células T reguladoras (Tregs) (CORRADO C, et al. 2016; SMYTH LA, et al. 2013; TKACH M, et al. 2017; ZHANG Y, et al. 2019). Paralelamente, a veiculação de miR-92 e miR-126 pelos exossomos estimula a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e promove angiogênese, um mecanismo que também envolve a via RAB11A, essencial para suprir as demandas nutricionais e para a remoção de metabólitos tóxicos das células leucêmicas (ZHANG F, et al. 2020; LYU T, et al. 2021; KARABAY AZ, et al., 2024).

Adicionalmente, exossomos portando TGF- β 1 ativam vias intracelulares como ERK, AKT e NF- κ B, que estimulam a proliferação celular e inibem a apoptose (SMYTH LA, et al. 2013; BERNARDI S, et al. 2024). Estudos apontam também que a transferência de miR-130b-3p para células-tronco mesenquimais (CTMs) reconfigura a comunicação intercelular via gap-junction Cx43, contribuindo para a resistência aos ITKs e para a emergência de subclones resistentes (CHAI C, et al. 2023; YANG C, et al. 2019). Estudos de Yang K e Fu LW. (2015) e de Min QH, et al. (2018) enfatizam que a transferência de resistência aos ITKs mediada por exossomos é um determinante crítico para a progressão da LMC.

Outros mecanismos que reforçam a resistência na LMC incluem a manutenção de células tolerantes (YU B, et al., 2014) e a expressão de marcadores como IFITM3 e CD146, associados a processos mediados por vesículas extracelulares (HRDINOVA T, et al., 2021). Estudos de Raimondo S, et al. (2015), Sousa D, et al. (2015) e Patel GK, et al. (2018) sugerem que os exossomos promovem tanto a sobrevivência autócrona quanto a transferência intercelular de características resistentes, facilitando a metástase.

Biomarcadores, Terapias Alvo e Perspectivas Futuras

A caracterização dos exossomos em fluidos biológicos, como sangue periférico e líquido cefalorraquidiano, tem revelado assinaturas moleculares específicas que podem ser exploradas como biomarcadores para o diagnóstico precoce e a estratificação de risco na LMC (BERNARDI S, et al. 2024).

Estudos translacionais com modelos animais e organoides, como os relatados por Roma-Rodrigues C, et al. (2023) e Lyu T, et al. (2021), reproduzem a complexidade do microambiente humano, permitindo a avaliação *in vitro* da atuação dos exossomos e fundamentando novas estratégias terapêuticas.

No campo terapêutico, a modulação dos ncRNAs veiculados pelos exossomos tem emergido como uma abordagem promissora para reduzir a resistência aos ITKs. Karabay AZ, et al. (2024) demonstraram que o uso de antagomirs ou miméticos pode inibir miRNAs pró-tumorais, diminuindo a capacidade de sobrevivência das células leucêmicas na LMC. Além disso, abordagens inovadoras sugerem o uso de exossomos como veículos para a entrega de fármacos ou para a modulação do microambiente, conforme ilustrado pelo estudo de Bellavia D, et al. (2017), que explorou exossomos direcionados ao receptor de interleucina-3 para inibir o crescimento tumoral, sugerindo que a engenharia de exossomos para direcionamento específico pode melhorar a eficácia do tratamento. Além disso, as descobertas de Corrado C, et al. (2016) sobre a ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) pelos exossomos indicam que eles podem modular o microambiente da medula óssea por meio de múltiplos mecanismos. O estudo de Smyth LA, et al. (2013) ressalta a função dos exossomos derivados de células T reguladoras, que expressam CD73, na regulação da resposta imune, fornecendo direcionamentos sobre os mecanismos de imunossupressão na LMC.

Outra abordagem terapêutica envolve a manipulação de células-tronco mesenquimais (CTMs) para secretar exossomos antitumorais, conforme sugerido por Chen X, et al. (2022) e corroborado por Kordelas L, et al. (2014), como estratégia para modular a resposta imune e aprimorar a eficácia do tratamento na LMC.

Entretanto, desafios metodológicos persistem, como a heterogeneidade genética da LMC e a falta de padronização nos protocolos de isolamento e análise de exossomos. Avanços técnicos e estudos multicêntricos são fundamentais para validar marcadores exossomais e consolidar sua aplicação clínica. Além disso, o monitoramento em tempo real dessas vesículas, baseado em alterações dinâmicas de miRNAs e proteínas, desponta como ferramenta essencial na medicina de precisão, permitindo ajustes terapêuticos imediatos e antecipando a formação de subclones resistentes (ROMA-RODRIGUES C, et al. 2023; KARABAY AZ, et al. 2024). Zhang Y, et al. (2019) destacam seu potencial como sistemas de entrega de fármacos, ampliando as perspectivas terapêuticas para a LMC. Além disso, o desenvolvimento de organoides e modelos murinos humanizados oferece um cenário experimental mais próximo do ambiente humano, minimizando limitações e favorecendo a aplicação clínica dos achados, com impacto direto nas estratégias terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os exossomos ocupam uma posição central no curso da LMC, influenciando a proliferação celular, angiogênese, remodelação do microambiente, imunomodulação e resistência a fármacos. A biogênese dessas vesículas, controlada pelo complexo ESCRT e por proteínas associadas (tetraspaninas, Rab GTPases, ALIX), promove a seleção de biomoléculas que permitem que as células leucêmicas disseminem oncoproteínas, ncRNAs e fatores imunossupressores. Ao conduzir miRNAs e lncRNAs envolvidos em rotas de sobrevivência, mecanismos de transporte de drogas e sinalização inflamatória, os exossomos demonstram elevada relevância clínica e terapêutica, evidenciando que a LMC vai além das mutações em BCR-ABL1 e reflete uma transformação ativa do nicho hematopoiético. Nesse contexto, interferir ou modular a comunicação exossomal – por meio de antagomirs, miméticos, inibição de vias intracelulares (ERK, AKT, NF- κ B, PI3K/Akt) ou pela manipulação de células-tronco mesenquimais (CTMs) para secretar exossomos antitumorais – desponta como uma estratégia terapêutica essencial. O monitoramento contínuo do conteúdo exossomal em fluidos corporais fortalece a medicina de precisão, permitindo diagnósticos precoces, estratificação de risco refinada e ajustes terapêuticos em tempo real, com o objetivo de aprimorar a eficácia dos tratamentos e aumentar a sobrevida dos pacientes com LMC.

REFERÊNCIAS

1. ALLEGRA A, et al. Specialized intercellular communications via tunnelling nanotubes in acute and chronic leukemia. *Cancers*, 2022; 14(3): 659.
2. BELLAVIA D, et al. Interleukin 3 receptor targeted exosomes inhibit in vitro and in vivo Chronic Myelogenous Leukemia cell growth. *Theranostics*, 2017; 7(5): 1333–45.
3. BERNARDI S, et al. Extracellular vesicles in the Chronic Myeloid Leukemia scenario: an update about the shuttling of disease markers and therapeutic molecules. *Frontiers in Oncology*, 2024; 13: 1239042.
4. BISSIG C, GRUENBERG J. ALIX and the multivesicular endosome: ALIX in Wonderland. *Trends in Cell Biology*, 2014; 24(1): 19–25.
5. CHAI C, et al. BCR-ABL1-driven exosome miR130b 3p mediated gap junction Cx43 MSC intercellular communications imply therapies of leukemic subclonal evolution. *Theranostics*, 2023; 13(12): 3943–3963.
6. CHEN X, et al. HucMSC exosomes promoted imatinib induced apoptosis in K562 R cells via a miR 145a 5p/USP6/GLS1 axis. *Cell Death & Disease*, 2022; 13: 92.
7. CHENG Y, SCHOREY JS. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *European Journal of Immunology*, 2013; 43(12): 3279–90.
8. CORRADO C, et al. Chronic myelogenous leukaemia exosomes modulate bone marrow microenvironment through activation of epidermal growth factor receptor. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016; 20(10): 1829–39.
9. FAROOQI AA, et al. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds. *Biotechnology Advances*, 2018; 36(1): 328–34.
10. GAO X, et al. Chronic myelogenous leukemia cells remodel the bone marrow niche via exosome mediated transfer of miR 320. *Theranostics*, 2019; 9(19): 5642–56.
11. HRDINOVA T, et al. Exosomes released by imatinib resistant K562 cells contain specific membrane markers, IFITM3, CD146 and CD36 and increase the survival of imatinib sensitive cells in the presence of imatinib. *International Journal of Oncology*, 2021; 58(2): 238–250.
12. JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*, 2020; 95(6): 691–709.
13. JAFARZADEH N, et al. CML derived exosomes promote tumor favorable functional performance in T cells. *BMC Cancer*, 2021; 21(1): 1002.
14. JAFARZADEH N, et al. Alteration of cellular and immune related properties of bone marrow mesenchymal stem cells and macrophages by K562 chronic myeloid leukemia cell derived exosomes. *Journal of Cellular Physiology*, 2019; 234(4): 3697–710.
15. JIMENEZ AJ, et al. ESCRT machinery is required for plasma membrane repair. *Science*, 2014; 343(6174): 1247136.
16. KARABAY AZ, et al. Identification of exosomal microRNAs and related hub genes associated with imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2024; 397(12): 9701–9721.
17. KANG KW, et al. The potential of exosomes derived from chronic myelogenous leukemia cells as a biomarker. *Anticancer Research*, 2018; 38(7): 3935–42.
18. KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020; 367(6478): eaau6977.
19. KORDELAS L, et al. MSC derived exosomes: a novel tool to treat therapy refractory graft versus host disease. *Leukemia*, 2014; 28(4): 970–3.
20. LIU Y, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells enhance imatinib induced apoptosis in human leukemia cells via activation of caspase signaling pathway. *Cytotherapy*, 2018; 20(2): 181–8.
21. LYU T, et al. Research progress on exosomes derived from mesenchymal stem cells in hematological malignancies. *Hematology/Oncology*, 2021; 39(2): 162–9.
22. MATHIEU M, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell to cell communication. *Nature Cell Biology*, 2019; 21(1): 9–17.

23. MIN QH, et al. Exosomes derived from imatinib resistant chronic myeloid leukemia cells mediate a horizontal transfer of drug resistant trait by delivering miR 365. *Experimental Cell Research*, 2018; 362(2): 386–93.
24. PATEL GK, et al. Exosomes: Key supporters of tumor metastasis. In: AMIJI M, RAMESH R, editors. *Diagnostic and Therapeutic Applications of Exosomes in Cancer*. 1st ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 261–83.
25. RAIMONDO S, et al. Chronic myeloid leukemia derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism. *Cell Communication and Signaling*, 2015; 13: 8.
26. RAFAEL MARTÍNEZ-FONSECA, et al. Bayesian analysis of the effect of exosomes in a mouse xenograft model of chronic myeloid leukemia. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2023; 20(11): 19504–19526.
27. ROMA-RODRIGUES C, et al. Exploring RAB11A pathway to hinder chronic myeloid leukemia induced angiogenesis in vivo. *Pharmaceutics*, 2023; 15(3): 742.
28. SMYTH LA, et al. CD73 expression on extracellular vesicles derived from CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells contributes to their regulatory function. *European Journal of Immunology*, 2013; 43(9): 2430–40.
29. SOUSA D, et al. Inter cellular transfer of cancer drug resistance traits by extracellular vesicles. *Trends in Molecular Medicine*, 2015; 21(10): 595–608.
30. TADOKORO H, et al. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2013; 288(48): 34343–51.
31. TKACH M, et al. Qualitative differences in T cell activation by dendritic cell derived extracellular vesicle subtypes. *The EMBO Journal*, 2017; 36(20): 3012–28.
32. UMEZU T, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. *Oncogene*, 2013; 32(22): 2747–55.
33. VAN NIEL G, et al. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018; 19(4): 213–28.
34. YU B, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014; 15(3): 4142–57.
35. YANG C, et al. Focus on exosomes: novel pathogenic components of leukemia. *American Journal of Cancer Research*, 2019; 9(8): 1815–29.
36. YANG K, FU LW. Mechanisms of resistance to BCR-ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2015; 93(3): 277–92.
37. ZHANG F, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells transfer miR 222 3p to suppress acute myeloid leukemia cell proliferation by targeting IRF2/INPP4B. *Molecular and Cellular Probes*, 2020; 51: 101513.
38. ZHANG Y, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell & Bioscience*, 2019; 9(1): 19.