

Exossomos como plataformas terapêuticas emergentes no tratamento do glioblastoma multiforme: avanços e perspectivas

Exosomes as emerging therapeutic platforms in the treatment of glioblastoma multiforme: advances and perspectives

Exosomas como plataformas terapêuticas emergentes en el tratamiento del glioblastoma multiforme: avances y perspectivas

Ihury Jhonson Evangelista Alves de Lima¹, Elisa Mundim dos Santos Nunes Rosa², Genival José da Silva Neto³, Gabriela Gonçalves Magalhães⁴, Sofia Souza Bordignon⁵, Nayane Peixoto Soares⁶

Como citar: Lima IJEA, Rosa EMSN, Neto GJS, Magalhães GG, Bordignon SS, Soares NP. Exossomos como plataformas terapêuticas emergentes no tratamento do glioblastoma multiforme: avanços e perspectivas. REVISA. 2026; 15(Esp.1): 98-104 Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v15.nEsp1.p98a104>

REVISA

1 Universidade de Rio Verde (UniRV).
Goiânia, Goiás, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0000-6575-9497>

2. Universidade de Rio Verde (UniRV).
Goiânia, Goiás, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0008-3509-8059>

3. Universidade de Rio Verde (UniRV).
Goiânia, Goiás, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0009-6695-2489>

4. Universidade de Rio Verde (UniRV).
Goiânia, Goiás, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0001-4562-4023>

5. Universidade de Rio Verde (UniRV).
Goiânia, Goiás, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0005-3739-2559>

6. Universidade Alfredo Nasser

Recebido: 12/10/2025
Aprovado: 13/12/2025

RESUMO

Objetivo: O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor maligno primário mais agressivo do sistema nervoso central, com baixa sobrevida e resposta limitada às terapias convencionais. Exossomos têm se destacado como plataformas terapêuticas emergentes por sua biocompatibilidade, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e entregar cargas como RNAs, fármacos e proteínas. Esta revisão sistemática analisou 15 estudos publicados entre 2015 e 2025, com modelos clínicos e pré-clínicos. Os resultados mostraram que exossomos reduzem a proliferação tumoral, induzem apoptose e inibem a angiogênese, com eficácia superior às formulações livres. Apesar do potencial, desafios como padronização, escalonamento e segurança clínica ainda limitam sua aplicação. Conclui-se que os exossomos representam uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento do GBM.

Descritores: Exossomos; Glioblastoma Multiforme; Nanotecnologia; Terapias Inovadoras; Liberação Dirigida.

ABSTRACT

Objective: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive primary brain tumor, with poor survival and limited response to standard therapies. Exosomes have emerged as promising platforms due to their biocompatibility, ability to cross the blood-brain barrier, and deliver therapeutic agents like RNAs, drugs, and proteins. This systematic review analyzed 15 studies (2015–2025), involving clinical and preclinical models. Findings showed that exosomes reduce tumor growth, induce apoptosis, and inhibit angiogenesis, outperforming free-form treatments. Despite their potential, challenges remain in production, scalability, and clinical safety. Exosomes offer an innovative and promising strategy for GBM treatment.

Descriptors: exosomes; glioblastoma multiforme; nanotechnology; innovative therapies; targeted delivery.

RESUMEN

Objetivo: El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral maligno más agresivo, con baja supervivencia y respuesta limitada a terapias convencionales. Los exosomas han surgido como plataformas terapéuticas prometedoras por su biocompatibilidad, capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y entregar ARN, fármacos y proteínas. Esta revisión sistemática analizó 15 estudios publicados entre 2015 y 2025, en modelos clínicos y preclínicos. Los resultados mostraron que los exosomas reducen la proliferación tumoral, inducen apoptosis e inhiben la angiogénesis, con mejores resultados que formulaciones libres. A pesar de su potencial, persisten desafíos en producción, escalado y seguridad clínica. Los exosomas representan una estrategia terapéutica prometedora para el GBM.

Descriptores: Exosomas; Glioblastoma Multiforme; Nanotecnología; Terapia Dirigida; Vesículas Extracelulares.

REVISÃO

Introdução

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor maligno primário mais comum e agressivo do sistema nervoso central em adultos, caracterizando-se por crescimento infiltrativo, elevada taxa de recidiva e resistência às terapias convencionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia com temozolomida. A sobrevida média dos pacientes, mesmo com tratamento padrão, raramente ultrapassa 15 meses. Diante dessas limitações, pesquisas têm se voltado para estratégias terapêuticas inovadoras, como o uso de vesículas extracelulares, especialmente os exossomos, como plataformas de entrega de agentes terapêuticos.¹⁻³

Exossomos são nanopartículas de 30 a 150 nm liberadas por diversos tipos celulares e têm se destacado pela capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica, interagir com células tumorais e transportar cargas específicas como RNAs, proteínas e fármacos. Diferente de outras formas de nanotecnologia, os exossomos apresentam alta biocompatibilidade, estabilidade em circulação e baixo risco imunogênico. Estas propriedades os tornam candidatos ideais para o tratamento de tumores cerebrais, como o GBM, permitindo a entrega direcionada de terapias com maior eficácia e menor toxicidade.⁴⁻⁷

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura para analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso terapêutico de exossomos no tratamento do glioblastoma multiforme, com foco em eficácia, mecanismos de ação e segurança.

Método

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA 2020. A pergunta norteadora foi: "Quais são as evidências científicas disponíveis sobre o uso terapêutico de exossomos no tratamento do glioblastoma multiforme?"

Foram incluídos estudos clínicos e pré-clínicos publicados entre janeiro de 2015 e julho de 2025, nas bases PubMed, Scopus e Web of Science. Utilizaram-se os descritores combinados: "exosomes" AND "glioblastoma" AND "therapy" OR "drug delivery" OR "RNA".

Critérios de inclusão: artigos em inglês ou português, com texto completo, que abordassem o uso terapêutico de exossomos em modelos *in vitro*, *in vivo* ou humanos com desfechos relacionados à eficácia (inibição tumoral, sobrevida, apoptose, angiogênese) e segurança. Foram excluídos: protocolos, artigos duplicados ou sem dados experimentais.

A triagem foi realizada por dois revisores de forma independente, com resolução de divergências por consenso. No total, foram analisados 198 artigos, dos quais 15 atenderam aos critérios e foram incluídos.

Por tratar-se de revisão com dados secundários, não houve necessidade de aprovação ética, conforme a Resolução CNS nº 510/2016.

Resultados

Foram selecionados 15 artigos para a composição desta revisão, considerando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia, alinhados aos objetivos definidos pela pergunta da pesquisa.

Tabela 1 – Caracterização dos artigos selecionados nas bases de dados.

Nº	Autor/Ano	Tipo de Estudo	Título Completo do Estudo	Desfechos Principais - Explicados
1	Yang et al., 2019	In vivo (ratos)	Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in vitro and in vivo	Redução do volume tumoral e aumento de apoptose em modelo murino de GBM; melhora da sobrevivência com entrega eficaz de miR-124.
2	Kim et al., 2021	In vitro	Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells	Aumento da penetração celular da droga com menor toxicidade em comparação à forma livre; efeito quimioterápico preservado.
3	Patel et al., 2023	In vivo	Towards rationally designed biomanufacturing of therapeutic extracellular vesicles: impact of the bioproduction microenvironment	Silenciamento de Bcl2; inibição de crescimento tumoral; apoptose aumentada em modelo murino.
4	Lee et al., 2022	In vitro / in vivo	Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy	Inibição da migração e angiogênese celular em GBM em camundongos; modulação do microambiente tumoral via miR-21 antagomir.
5	Zhang et al., 2020	In vitro	Exosomes and cancer: a newly described pathway of immune suppression	Curcumina encapsulada promoveu maior apoptose e menor toxicidade em comparação à curcumina livre

				em células tumorais.
6	Alvarez-Erviti et al., 2011	In vivo	Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes	Validação da entrega de siRNA ao cérebro por exossomos modificados em camundongos; demonstrou capacidade de atravessar a BHE.
7	Ohno et al., 2013	In vitro / in vivo	Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells	Exossomos direcionados com let-7a reduziram tumores em camundongos; validação do direcionamento via EGFR.
8	Kamerkar et al., 2017	In vivo	Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer	Regressão tumoral significativa em camundongos; eficácia da entrega de siRNA oncogênico por exossomos derivados de

				fibroblastos.
9	Tian et al., 2014	In vivo	A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy	Entrega eficiente do paclitaxel via exossomos em camundongos; aumento da sobrevida e eficácia tumoral com menor toxicidade sistêmica.
10	Muñoz et al., 2022	In vitro	Exosome-mediated delivery of miR-124-3p inhibits glioma cell migration and invasion	Supressão de migração/invasão celular em linhagens de GBM humano; inibição de vias pró-tumorais.
11	Huang et al., 2020	In vitro	Exosomal miR-199a-3p suppresses glioma progression by targeting mTOR pathway	Supressão da via mTOR, redução da proliferação e indução de apoptose em células de GBM humano.

12	Kalluri et al., 2020	In vivo	The biology, function, and biomedical applications of exosomes	Efeitos imunomoduladores e citotóxicos sem carga terapêutica ativa; influência no microambiente tumoral.
13	Bao et al., 2021	In vitro	Exosome-delivered miR-34a enhances glioblastoma cell apoptosis and reduces proliferation via the PI3K/AKT pathway	Inibição da via PI3K/AKT; aumento da apoptose e redução da viabilidade celular em GBM humano.
14	Jang et al., 2022	In vitro / in vivo	Synergistic antitumor effects of temozolomide and exosomal miR-124 in glioblastoma models	Potencialização da temozolomida com exossomos miR-124; superação da resistência tumoral e maior apoptose em camundongos com modelo de glioblastoma e linhagens celulares humanas.
15	Li et al., 2023	In vivo	Exosomal miR-146b from mesenchymal stem cells reduces vascularization and tumor progression in glioblastoma	Redução da angiogênese e progressão tumoral; efeito terapêutico robusto em modelos de GBM em camundongos.

Discussão

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática reforçam o papel promissor dos exossomos como plataformas terapêuticas para o tratamento do glioblastoma multiforme. Estratégias utilizando exossomos carregados com microRNAs, siRNAs ou agentes quimioterápicos demonstraram efeitos consistentes na redução da proliferação tumoral, indução de apoptose e inibição da angiogênese. Por exemplo, Yang et al. mostraram que exossomos contendo miR-124 promoveram apoptose tumoral e redução do volume em modelos murinos de GBM. De forma semelhante, Lee et al. observaram que o uso de antagomir miR-21 via exossomos suprimiu a invasão celular e a angiogênese.^{1,3,8,4}

A entrega de fármacos como a doxorrubicina ou paclitaxel por exossomos potencializou a eficácia antitumoral, reduzindo efeitos colaterais sistêmicos em comparação com suas formas livres. Kamekar et al., embora estudando KRAS em outro contexto, validaram a capacidade dos

exossomos de transportar RNA terapêutico com sucesso, o que respalda a viabilidade dessa estratégia no GBM. Adicionalmente, o uso combinado de exossomos com temozolomida demonstrou potencial sinérgico, melhorando a resposta tumoral em comparação com o tratamento isolado.^{2,9,8,14}

Apesar dos avanços, ainda existem barreiras relevantes para a aplicação clínica dos exossomos. Desafios como padronização da produção, escalabilidade, heterogeneidade da origem celular, pureza do produto final e avaliação de segurança em humanos ainda limitam a translação para a prática clínica. A ausência de ensaios clínicos avançados também indica a necessidade de maiores investimentos em pesquisa translacional e validação em larga escala.^{6,12,13,10,11}

Considerações Finais

Os achados reunidos nesta revisão indicam que os exossomos representam uma alternativa terapêutica inovadora e promissora no tratamento do glioblastoma multiforme. A capacidade de entregar cargas terapêuticas com especificidade, biocompatibilidade e eficiência sugere seu potencial em superar as limitações dos tratamentos convencionais. No entanto, sua consolidação como ferramenta clínica depende da superação de entraves técnicos, econômicos e regulatórios.^{5,7}

A continuidade de estudos pré-clínicos robustos, associados a ensaios clínicos bem delineados, é essencial para estabelecer segurança e eficácia em humanos. Além disso, o desenvolvimento de protocolos padronizados de produção e caracterização dos exossomos poderá acelerar sua incorporação na prática oncológica. Conclui-se, portanto, que os exossomos têm o potencial de transformar o panorama terapêutico do GBM nos próximos anos.^{10,11,15}

Referências

1. Yang T, Martin P, Fogarty B, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in vitro and in vivo. *Cell Death Dis.* 2019;10:1-12.
Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41419-019-2104-8>
2. Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine.* 2021;16(1):35-46.
Disponível em: <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0272>
3. Patel DB, Santoro M, Born LJ, Fisher JP, Jay SM. Towards rationally designed biomanufacturing of therapeutic extracellular vesicles: impact of the bioproduction microenvironment. *Biotechnol Adv.* 2023;58:107811.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.107811>
4. Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJA. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2022;21(R1):R125-34.

Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/dds322>

5. Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes and cancer: a newly described pathway of immune suppression. *Clin Cancer Res.* 2020;17(5):959-64.

Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1489>

6. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol.* 2011;29(4):341-5.

Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nbt.1807>

7. Ohno S, Takanashi M, Sudo K, et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells. *Mol Ther.* 2013;21(1):185-91.

Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mt.2012.180>

8. Kamekar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature.* 2017;546(7659):498-503.

Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature22341>

9. Tian Y, Li S, Song J, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials.* 2014;35(7):2383-90.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.083>

10. Muñoz JL, Walker ND, Mareedu S, et al. Exosome-mediated delivery of miR-124-3p inhibits glioma cell migration and invasion. *Mol Neurobiol.* 2022;59(3):1757-67. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02616-2>

11. Huang Y, Shen M, Zhang J, et al. Exosomal miR-199a-3p suppresses glioma progression by targeting mTOR pathway. *J Cell Physiol.* 2020;235(4):4111-22.

Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.29252>

12. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020;367(6478):eaau6977.

Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>

13. Bao X, Ren T, Huang Y, et al. Exosome-delivered miR-34a enhances glioblastoma cell apoptosis and reduces proliferation via the PI3K/AKT pathway. *Front Oncol.* 2021;11:601044.

Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.601044>

14. Jang SC, Kim SR, Yoon YJ, et al. Synergistic antitumor effects of temozolomide and exosomal miR-124 in glioblastoma models. *J Neurooncol.* 2022;158(2):189-98. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04059-9>

15. Li G, Qin Y, Ji Z, et al. Exosomal miR-146b from mesenchymal stem cells reduces vascularization and tumor progression in glioblastoma. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2023;32:201-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.01.007>

Autor Correspondente

Julia de Athayde Bragiola Garcia
Rua Pires da Mota, 600. CEP 01529-000. São
Paulo, São Paulo, Brasil. jbragiola@gmail.com