

O MECANISMO DE AÇÃO DOS EXOSSOMOS NO DESENVOLVIMENTO DA RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO COM QUIMIOTERÁPICOS NO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

¹ Gabriel da Silva Brito; ² Ana Gabrielle da Silva Mendes; ³ Francisco Douglas Oliveira Matias; ⁴ Isadora Maria dos Santos Nascimento; ⁵ Kaique Aguiar Souza; ⁶ Paulo Roberto Carneiro Gomes.

^{1,2,3, 4 e 5} Graduando (a) em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar;

⁶ Pós-graduando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar.

Área temática: Biomedicina e Inovações em Pesquisas

Modalidade: Comunicação Oral Presencial

E-mail dos autores: biel111222.silva@gmail.com¹; gabriellemendes@ufdpar.edu.br²; douglasmatias@ufpi.edu.br³; isamarxphb@gmail.com⁴; kaiqueaguiar255@ufpi.edu.br⁵; paulo.c.gomes1@outlook.com⁶

INTRODUÇÃO: Os exossomos são vesículas extracelulares cruciais na sinalização e comunicação celular, transportando proteínas e ácidos nucleicos que afetam a dinâmica celular, especialmente no câncer de mama, os quais influenciam a resistência à quimioterapia. No contexto do câncer de mama, essas vesículas têm sido amplamente estudadas devido ao seu impacto na interação entre células tumorais. **OBJETIVO:** Analisar o papel dos exossomos na resistência de células tumorais do câncer de mama frente aos tratamentos quimioterápicos. **MÉTODOS:** Foi realizada a busca nas bases de dados: PUBMED, EMBASE e WEB OF SCIENCE, com os descritores: “*exosomes*”, “*cancer resistance*”, “*breast cancer*” e “*chemotherapy*”. Foram incluídos artigos que debatiam sobre a ação dos exossomos na resistência a quimioterápicos, excluindo assim, os que não possuíam informações suficientes sobre o tema. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Ao final foram utilizados 10 artigos para confecção do trabalho. Dessa forma, observa-se que os exossomos derivados de células tumorais resistentes, desempenham um papel significativo na transferência de miRNAs, como miR-378a-3p e miR-378d, envolvem-se na regulação da resposta ao tratamento quimioterápico. Além disso, exossomos contendo lncRNA-SNHG14 e miR-9-5p foram identificados como influenciadores da resistência, modulando vias apoptóticas e promovendo características de stemness nas células tumorais de mama. Essas descobertas destacam a complexidade dos mecanismos envolvidos na quimiorresistência, além de sugerir potenciais alvos terapêuticos baseados na inibição da comunicação mediada por exossomos. **CONCLUSÃO:** Os

exossomos desempenham um papel crucial na resistência das células tumorais de mama à quimioterapia, atuando como potenciais biomarcadores de resistência e alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Exossomos, Quimiorresistência, Câncer de mama.

1 INTRODUÇÃO

Os exossomos são pequenas vesículas extracelulares formadas por bicamadas lipídicas, os quais realizam o transporte de membrana vesicular e, conseqüentemente, configuram-se como uma forma de sinalização e comunicação celular (Yang *et al.*, 2021). Posto isso, os exossomos influenciam o âmbito de interação entre as células por meio do carreamento de estruturas sinalizadoras, como: proteínas e ácido nucleico, ou seja, atuam como um intermédio para a propagação de componentes que irão influenciar na dinâmica da expressão celular.

Esse processo tem um impacto muito significativo no câncer, pois é evidenciado a atuação crítica dos exossomos na interatividade entre as células cancerígenas e o estroma, além de uma mudança no padrão de conteúdos e concentração dessas vesículas extracelulares nos estágios do carcinoma. Desse modo, a relação entre o mecanismo de atuação dos exossomos e o cancro de mama tem recebido uma atenção crescente, haja vista o implicate fato de ser o tipo de neoplasia maligna resultante em maior mortes entre a população feminina por câncer (Liu *et al.*, 2021).

Ademais, essa atuação abrange diversos processos associados com a progressão local e metastática do câncer de mama, assim como também na eficiência da quimioterapia empregada, principalmente no início após o diagnóstico, visto que a resistência a fármacos utilizados na prática terapêutica é um impasse determinante na permanência de células insensíveis aos métodos quimioterápicos aplicados.

A avaliação da relação dos mecanismos específicos desempenhados pelos exossomos durante o processo de reversão da quimiossensibilidade das células tumorais na neoplasia mamária é relevante, visto que as resistências *de novo* adquiridas à quimioterapia, radiação ou terapias direcionadas são desafios no tratamento do câncer de mama (Yu *et al.*, 2015).

Portanto, este trabalho tem como objetivo investigar o papel desempenhado pelos exossomos no desenvolvimento da resistência de células tumorais BC aos tratamentos quimioterápicos.

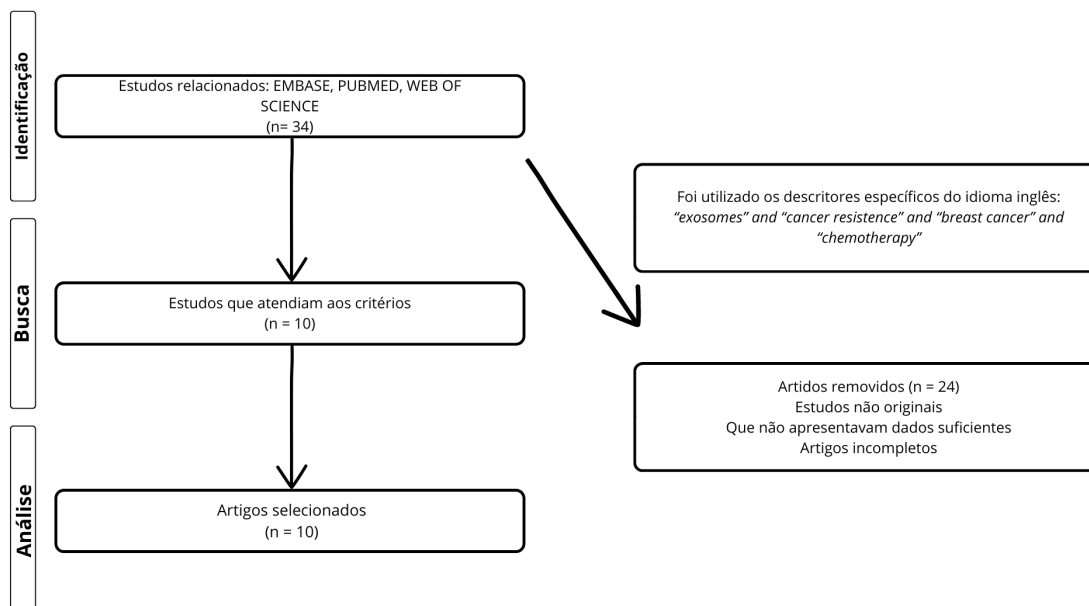
2 MÉTODO

O estudo trata-se de uma revisão de literatura, na qual a busca foi realizada utilizando a técnica PRISMA (Key Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses), com a utilização de descritores específicos do idioma inglês: “*exosomes*”, “*cancer resistance*”, “*breast cancer*” e “*chemotherapy*”, sendo utilizado o operador booleano “*and*” entre os termo, e mediante a classificação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Nesse sentido, utilizou-se as bases de dados: PUBMED, EMBASE e WEB OF SCIENCE.

Foram incluídos no estudo artigos que se adequaram aos critérios pré-estabelecidos. Sendo os que fossem publicados nos últimos 10 anos (janeiro de 2014 a junho de 2024), publicados integralmente, originais em português, inglês e espanhol e que abordavam sobre o tema proposto.

Por outro lado, foram excluídos os estudos que não cumpriam os critérios de inclusão e que não possuíam informações suficientes. A exclusão dos artigos foi necessária para garantir a relevância dos estudos selecionados para o presente estudo.

Figura 1: Fluxograma para identificação, avaliação, coleta e análise dos estudos incluídos na revisão realizada nas bases de dados Pubmed, Embase e Web of Science.



Fonte: Autoria própria.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em um total de 34 artigos encontrados nas plataformas de busca supracitadas, em que 10 foram incluídos ao fim, após as inclusões e exclusões. A avaliação foi realizada através da leitura dos resumos, na qual observou-se uma boa relação entre os estudos e o tema proposto.

A atividade dos exossomos como vínculos para o transporte de microRNAs responsáveis por influenciarem o fenótipo das células tumorais no câncer de mama (BC), é a questão destaque concluída após a análise dos artigos selecionados, o qual resume a associação dos exossomos com a aquisição da quimiorresistência. Posto isso, no estudo de Zhong *et al.*, (2016) foi demonstrado que exossomos derivados de células tumorais resistentes a medicamentos são capazes de transferir miRNAs específicos para células sensíveis, modificando sua resposta ao tratamento, na qual essa conclusão foi obtida por meio de ciclos expositivos de culturas de células BC a quimioterápicos como: docetaxel, epirrubicina e vinorelbina. A avaliação da perda de sensibilidade e posterior análise do conteúdo das vesículas extracelulares identificou 20 miRNAs com concentração marcante nas vesículas extracelulares liberadas por células BC resistentes, em que essa transferência intercelular não só influencia a distribuição do ciclo celular e a taxa de apoptose em resposta aos agentes quimioterápicos, mas também pode contribuir para a sobrevivência celular e a adaptação às pressões terapêuticas. Ademais, a identificação de miRNAs como mediadores potenciais desses efeitos sugere novas abordagens para mitigar a resistência terapêutica através da interrupção da comunicação mediada por exossomos.

Além disso, o trabalho de Yang *et al.*, (2021), avaliou amostras de tumores humanos obtidas de pacientes com câncer de mama que receberam de 4 a 8 ciclos de quimioterapia neoadjuvante consistindo de antraciclina combinada ou seguida de paclitaxel, em que essas células foram tratadas com doxorubicina ou paclitaxel em diferentes doses, durante 48 horas. Com posterior avaliação do conteúdo dos exossomos purificados e, por fim, uma associação com a resistência desenvolvida após os ciclos de quimioterapia foi efetivada por meio de análise dos miRNAs expressos nos exossomos. Assim, observou-se uma expressão significativa dos miRNAs *miR-378a-3p* e *miR-378d* em exossomos séricos, assim, ocorrendo uma relação desse padrão fenotípico na aquisição da quimiorresistência aos fármacos utilizados. Ademais, foi destacado o papel de regulação negativa desses miRNAs em genes responsáveis por regular a diferenciação e a

propagação das células, ao mesmo tempo tendo uma regulação positiva de vias possibilitadoras do *stemness* das células tumorais.

Semelhantemente, o trabalho de Li *et al.*, (2018), destacou padrões específicos de miRNA expressos em exossomos séricos de linhagens de células tumorais BC. O estudo concluiu que o *lncRNA-SNHG14* exerce influência na resistência ao trastuzumabe ao regular a via de sinalização apoptótica Bcl-2/Bax, isso porque a transferência, mediada por exossomo, deste lncRNA contribui para a progressão da resistência ao trastuzumabe em células cancerosas mamárias.

Enquanto isso, Liu *et al.*, (2021) investigou a presença do miRNA *miR-9-5* em exossomos produzidos por células BC resistentes ao tamoxifeno, da linhagem MCF-7, o qual o processo de liberação e internalização dessas vesículas extracelulares, carreadores do *miR-9-5p*, por células tumorais sensíveis resulta em uma regulação negativa de mecanismos genéticos associados com o processo de apoptose. Especificamente, a supressão da expressão do gene *ADIPOQ*, essencial para o controle da progressão das células tumorais, em que a interação exossômica *miR-9-5p-ADIPOQ* está associada com o mecanismo de reversão da sensibilidade quimioterápica.

Por fim, Wang *et al.*, (2017), avaliou a presença dos exossomos contendo a proteína receptora transitória 5, cirExo-TRPC5, com o desenvolvimento da quimioresistência no cancro de mama. Foi destacado, como resultado, o fato de no início da quimioterapia, o qual a células do tecido tumoral apresentam sensibilidade aos fármacos empregados, os níveis de cirExo-TRPC5 são baixos, enquanto na situação de resistência os níveis de cirExo-TRPC5 apresentam-se elevados, assim, indicando uma possível associação do mecanismo de transporte desses exossomos com a o desenvolvimento da insensibilidade quimioterápica. Ademais, os níveis de cirExo-TRPC5 foram relacionados diretamente com os níveis de expressão da proteína TRPC5 no tecido tumoral, indicando a possibilidade da utilização do cirExo-TRPC5 como um biomarcador do desenvolvimento da resistência cancerígena quanto também um preditor para diagnóstico precoce do câncer de mama.

4 CONCLUSÃO

Portanto, o papel dos exossomos no desenvolvimento da resistência das células tumorais BC é crucial no âmbito da quimioterapia ao carrear estruturas responsáveis por regular a atividade celular. Ademais, o conhecimento da função das vesículas extracelulares na reversão da

quimiossensibilidade não se limita somente ao entendimento da dinâmica da comunicação das células tumorais, haja vista a possibilidade de utilização como uma forma de indicação da efetividade da terapia.

REFERÊNCIAS

- YANG, Qianxi et al. Chemotherapy-elicited exosomal miR-378a-3p and miR-378d promote breast cancer stemness and chemoresistance via the activation of EZH2/STAT3 signaling. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 40, p. 1-18, 2021.
- LIU, Jianhui et al. Exosomes from tamoxifen-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-9-5p. **Cancer cell international**, v. 21, p. 1-15, 2021.
- YU, Dan-dan et al. Exosomes in development, metastasis and drug resistance of breast cancer. **Cancer science**, v. 106, n. 8, p. 959-964, 2015.
- ZHONG, Shanliang et al. MicroRNA expression profiles of drug-resistance breast cancer cells and their exosomes. **Oncotarget**, v. 7, n. 15, p. 19601, 2016.
- WANG, Teng et al. Increasing circulating exosomes-carrying TRPC 5 predicts chemoresistance in metastatic breast cancer patients. **Cancer Science**, v. 108, n. 3, p. 448-454, 2017.
- CHEN, Wei-xian et al. Exosomes from drug-resistant breast cancer cells transmit chemoresistance by a horizontal transfer of microRNAs. **PloS one**, v. 9, n. 4, p. e95240, 2014.
- CHEN, Wei-xian et al. Analysis of miRNA signature differentially expressed in exosomes from adriamycin-resistant and parental human breast cancer cells. **Bioscience reports**, v. 38, n. 6, p. BSR20181090, 2018.
- SANTOS, Juliana Carvalho et al. Exosome-mediated breast cancer chemoresistance via miR-155 transfer. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 829, 2018.
- LI, Xiu Juan et al. Exosomal MicroRNA MiR-1246 promotes cell proliferation, invasion and drug resistance by targeting CCNG2 in breast cancer. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 44, n. 5, p. 1741-1748, 2018.
- DONG, Huaying et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA-SNHG14 promotes trastuzumab chemoresistance in breast cancer Retraction in/10.3892/ijo. 2022.5382. **International Journal of Oncology**, v. 53, n. 3, p. 1013-1026, 2018.