



VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DE TUMOR NA PROGRESSÃO DO GLIOBLASTOMA: QUALIDADE METODOLÓGICA E ADERÊNCIA ÀS DIRETRIZES MISEV2023 EM REVISÃO SISTEMÁTICA EM ANDAMENTO

Isabella Ferreira de Carvalho¹; Gabriela Soares Esteves¹; Luíza Batistuta Maciel Pires¹; Rinaldo Wellerson Pereira²

¹Medicina – Universidade Católica de Brasília;

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia – Universidade Católica de Brasília.

E-mail: isabella.c2024@a.ucb.br; gabriela.sesteves@a.ucb.br; luiza.maciel@a.ucb.br; rinaldo@p.ucb.br

RESUMO

O glioblastoma permanece associado a prognóstico desfavorável, e as vesículas extracelulares tumorais têm sido implicadas em sua progressão. Esta revisão sistemática objetivou sintetizar os mecanismos envolvidos e avaliar a qualidade metodológica e a aderência à MISEV2023. Foram incluídos 40 estudos experimentais *in vitro* ou *in vivo*, publicados entre 2010 e 2025 e identificados no PubMed, Scopus e Web of Science. As vesículas transportaram proteínas e diferentes classes de RNAs, atuando sobre células tumorais e componentes do microambiente. Os principais efeitos envolveram crescimento e proliferação, invasão e migração, modulação imune, resistência terapêutica e angiogênese. A evidência foi majoritariamente pré-clínica. Na avaliação metodológica, predominaram risco moderado, incertezas nos experimentos animais e aderência intermediária à MISEV2023, com apenas dois estudos classificados com boa aderência. Os resultados indicam participação das vesículas em mecanismos de progressão, mas a heterogeneidade metodológica e a limitada padronização reduzem a robustez e a aplicabilidade translacional dos achados.

Palavras-chave: glioblastoma; vesículas extracelulares; progressão tumoral.

INTRODUÇÃO

O glioblastoma é o tumor primário maligno mais agressivo do sistema nervoso central, caracterizado por crescimento infiltrativo, elevada heterogeneidade e recorrência frequente. Apesar dos avanços terapêuticos, seu prognóstico permanece desfavorável. Sua progressão envolve a comunicação entre células tumorais e componentes do microambiente, como micróglia, macrófagos, astrócitos e células endoteliais (Abels et al., 2019). Nesse contexto, destacam-se as vesículas extracelulares (VEs), partículas delimitadas por bicamada lipídica que transportam proteínas, lipídios e ácidos nucleicos entre células.

As VEs derivadas de células de glioblastoma têm sido associadas à proliferação, invasão, angiogênese, modulação imune e resistência terapêutica (Abels et al., 2019; Setti et al., 2015; Zeng et al., 2017). Entretanto, diferenças na nomenclatura, nos métodos de separação e caracterização e nos modelos experimentais dificultam a comparação dos estudos e a atribuição dos efeitos observados às VEs. As diretrizes MISEV2023 buscam ampliar o rigor, a transparência e a reprodutibilidade dessas pesquisas (Welsh et al., 2024), tornando relevante sintetizar os mecanismos descritos e avaliar criticamente a qualidade metodológica dos estudos.

OBJETIVO



Mapear os mecanismos de progressão do glioblastoma mediados por vesículas extracelulares tumorais e avaliar a qualidade metodológica e a aderência dos estudos incluídos às diretrizes de caracterização.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática conduzida segundo o PRISMA 2020 e registrada no PROSPERO (CRD420251070720). Foram considerados elegíveis estudos experimentais originais, *in vitro* ou *in vivo*, publicados entre 2010 e 2025, em inglês, português ou espanhol, que avaliassem funcionalmente o efeito de vesículas extracelulares derivadas de células tumorais sobre desfechos de progressão tumoral. As buscas foram nas bases PubMed, Scopus e Web of Science. A triagem por título e resumo foi realizada de forma independente por três revisores, com resolução de divergências por consenso.

A seleção dos textos completos, a extração dos dados e as avaliações metodológicas foram realizadas e revisadas pelas autoras. A extração seguiu formulário padronizado de 28 variáveis, abrangendo características dos estudos e das VEs, modelos experimentais, aspectos metodológicos, mecanismos moleculares, desfechos de progressão e validação experimental, animal ou em amostras humanas. Os resultados foram sintetizados de forma narrativa e agrupados conforme os principais mecanismos de progressão tumoral. O risco de viés foi avaliado por meio de uma adaptação dos critérios do OHAT; a qualidade dos métodos *in vitro*, pela SAToRI-BTR; e os experimentos em animais, pela ferramenta SYRCLE. A nomenclatura, o isolamento e a caracterização das vesículas foram analisados segundo as recomendações da MISEV2023.

RESULTADOS

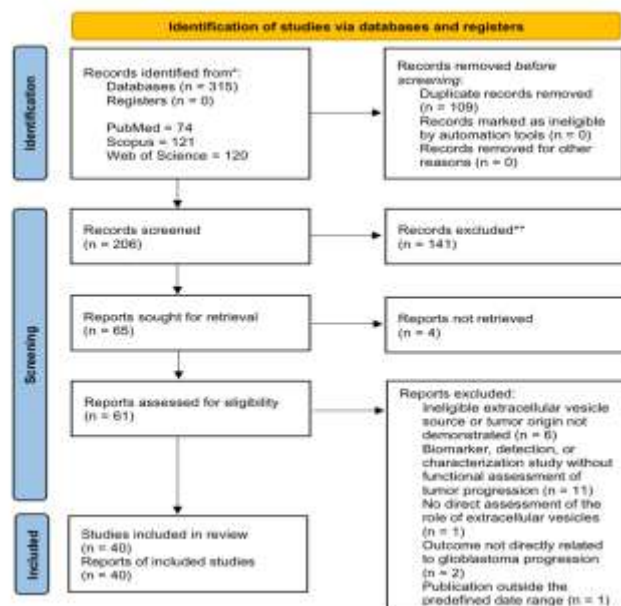
A busca recuperou 315 registros, sendo 74 no PubMed, 121 no Scopus e 120 no Web of Science. Após a remoção de 109 duplicatas, 206 registros foram submetidos à triagem por título e resumo, com exclusão de 141. Dos 65 textos completos buscados, quatro não foram recuperados e 61 foram avaliados quanto à elegibilidade, dos quais 21 foram excluídos, principalmente por ausência de avaliação funcional da progressão tumoral ou inadequação da origem das vesículas extracelulares. Ao final, 40 estudos foram incluídos na revisão (Figura 1).

Os estudos, publicados entre 2010 e 2025, utilizaram diferentes modelos de glioblastoma, condições de produção vesicular e células receptoras. As VEs transportaram proteínas e diferentes classes de RNAs, com efeitos sobre células tumorais e componentes do microambiente. Crescimento e proliferação foram identificados em 35 estudos (87,5%), invasão, migração ou alteração fenotípica em 23 (57,5%), modulação imune em 17 (42,5%), resistência, recorrência ou resposta ao tratamento em 13 (32,5%) e angiogênese ou remodelamento vascular em 10 (25,0%) (Tabela 1).

Trinta estudos incluíram experimentos animais; 26 utilizaram amostras de pacientes, seis recorreram exclusivamente a bancos públicos e oito não apresentaram validação. Pelo OHAT adaptado, 31 estudos apresentaram risco moderado e nove apresentaram risco alto, sem estudos na categoria de menor risco. Pela SAToRI-BTR, 24 estudos apresentaram qualidade moderada a boa, dez moderada, quatro baixa a moderada e dois moderada a baixa. Quanto à MISEV2023, dois estudos apresentaram boa aderência, moderada a boa em 21, moderada em oito, baixa a moderada em cinco e baixa em quatro. Dos estudos com experimentos em animais, 27 apresentaram domínios do SYRCLE predominantemente incertos.

Figura 1

Fluxograma da seleção dos estudos



Nota. n = número de registros ou estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Tabela 1

Principais resultados relacionados à progressão do glioblastoma nos 40 estudos incluídos

Resultado relacionado à progressão	n (%)	Principais desfechos observados
Crescimento e proliferação	35 (87,5%)	Proliferação e viabilidade celular, autorrenovação, formação de neuroesferas, crescimento tumoral e sobrevida
Invasão, migração e alteração fenotípica	23 (57,5%)	Migração, invasão, remodelamento da matriz extracelular e transição para fenótipos mesenquimais
Modulação do microambiente imune	17 (42,5%)	Polarização de micróglia e macrófagos, expansão de células supressoras, inibição de linfócitos T e escape imune
Resistência, recorrência ou resposta ao tratamento	13 (32,5%)	Resistência à temozolomida, radioterapia e bevacizumabe, além de alterações vesiculares induzidas pelo tratamento e associadas à recorrência
Angiogênese e remodelamento vascular	10 (25,0%)	Proliferação e migração endoteliais, formação de vasos, aumento da permeabilidade e mimetismo vasculogênico

Nota. As categorias não são mutuamente exclusivas, pois um mesmo estudo poderia apresentar resultados relacionados a mais de um mecanismo de progressão. VEs = vesículas extracelulares.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

CONCLUSÃO

Os estudos indicam que as VEs derivadas de glioblastoma participam de múltiplos mecanismos de progressão tumoral, principalmente crescimento e proliferação, invasão e migração,



modulação imune, resistência terapêutica e angiogênese. Entretanto, nenhum estudo apresentou menor risco de viés, apenas dois demonstraram boa aderência à MISEV2023 e 27 dos 30 estudos com animais apresentaram domínios do SYRCLE predominantemente incertos. Embora 26 estudos tenham utilizado amostras de pacientes, a demonstração funcional dos efeitos permanece majoritariamente pré-clínica. Assim, maior padronização da caracterização vesicular, melhor relato experimental e maior confirmação dos achados em modelos de origem humana são necessários para favorecer sua aplicabilidade translacional.

REFERÊNCIAS

- Abels, E. R., Maas, S. L. N., Nieland, L., Wei, Z., Cheah, P. S., Tai, E., Kolsteeg, C.-J., Dusoswa, S. A., Ting, D. T., Hickman, S., el Khoury, J., Krichevsky, A. M., Broekman, M. L. D., & Breakefield, X. O. (2019). Glioblastoma-associated microglia reprogramming is mediated by functional transfer of extracellular miR-21. *Cell Reports*, 28(12), 3105–3119.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.036>
- Bracher, M., Pilkington, G. J., Hanemann, C. O., & Pilkington, K. (2020). A systematic approach to review of in vitro methods in brain tumour research (SAToRI-BTR): Development of a preliminary checklist for evaluating quality and human relevance. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 936. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00936>
- Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B. M., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*, 14, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
- National Toxicology Program. (2019). *Handbook for conducting a literature-based health assessment using OHAT approach for systematic review and evidence integration*. Office of Health Assessment and Translation. https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/pubs/handbookmarch2019_508.pdf
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Setti, M., Osti, D., Richichi, C., Ortensi, B., Del Bene, M., Fornasari, L., Beznoussenko, G., Mironov, A., Rappa, G., Cuomo, A., Faretta, M., Bonaldi, T., Lorico, A., & Pelicci, G. (2015). Extracellular vesicle-mediated transfer of CLIC1 protein is a novel mechanism for the regulation of glioblastoma growth. *Oncotarget*, 6(31), 31413–31427. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5105>
- Welsh, J. A., Goberdhan, D. C. I., O'Driscoll, L., Buzás, E. I., Blenkiron, C., Bussolati, B., Cai, H., Di Vizio, D., Driedonks, T. A. P., Erdbrügger, U., Falcon-Perez, J. M., Fu, Q.-L., Hill, A. F., Lenassi, M., Lim, S. K., Mahoney, M. G., Mohanty, S., Möller, A., Nieuwland, R., ... Witwer, K. W. (2024). Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, 13(2), e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>
- Zeng, A.-L., Yan, W., Liu, Y.-W., Wang, Z., Hu, Q., Nie, E., Zhou, X., Li, R., Wang, X.-F., Jiang, T., & You, Y.-P. (2017). Tumour exosomes from cells harbouring PTPRZ1-MET fusion contribute to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastoma. *Oncogene*, 36(38), 5369–5381. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.134>

Financiamento: Universidade Católica de Brasília.