

EXOSSOMOS: ESTRUTURAS PROMISSORAS PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS E REGULAÇÃO DOS PROCESSOS DE INTERAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO.

EXOSOMES: PROMISING STRUCTURES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISEASES AND REGULATION OF PARASITE-HOST INTERACTION PROCESSES.

^{1,2}Danielle Silva Araújo*; **¹Juliana Santana De Curcio***; **¹Marielle Garcia Silva**; **³Igor Godinho Portis**; **¹Lucas Nojosa Oliveira**

Resumo

Introdução: Os exossomos são pequenas vesículas com diâmetro que varia entre 40 e 100 nm, produzidas pelo sistema endocítico de diversos tipos celulares. O interesse recente nos exossomos é atribuído ao seu papel na disseminação de organismos patogênicos, bem como na sua função em promover e regular a resposta imune. Destaca-se ainda o promissor uso dos exossomos como biomarcadores de doenças e como ferramentas terapêuticas. Além de mediar a comunicação intercelular, os exossomos também estão envolvidos em enfermidades como câncer e doenças degenerativas. **Objetivo:** Levantar novas abordagens relacionadas aos exossomos, sua formação, função e sua relevância para o uso de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas, e durante a interação parasito-hospedeiro. **Metodologia:** Este é um estudo de revisão bibliográfica desenvolvido através de levantamento na literatura sobre o tema abordado. **Resultados e discussão:** Os exossomos tem sido atribuído a diferentes funções biológicas, entre elas estão a influência no sistema imune, transferência de receptores de uma célula para outra, assim como a entrega de mRNAs, miRNAs e proteínas específicas da célula de origem para o citoplasma da célula recipiente. Os exossomos facilitam também o transporte e disseminação de patógenos. Sua análise tem sido descrita em abordagens diagnósticas e terapêuticas. **Conclusão:** Componentes específicos dos exossomos tem mostrado serem uma ferramenta não invasiva no diagnóstico de doenças como câncer, além disso desempenham importantes papéis durante a interação parasito-hospedeiro.

¹ Patologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília - Distrito Federal, Brasil.

² **Autor correspondente:** Avenida T-5, n.1143, Ed. Lírio Dourado, CEP: 74230040, (62) 8141-3384 Setor Bueno. daniellebiomedaraujo@gmail.com

³ Genética e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Campus Samambaia, Goiânia - Goiás, Brasil.

* Autoria compartilhada

Data do recebimento: 10/02/2016

Data da aprovação: 25/03/2016

Palavras chaves: exossomos, biomarcadores, terapias, patógenos, comunicação celular.

Abstract

Introduction: Exosomes are small vesicles with a diameter ranging between 40 and 100 nm produced by the endocytic system of various cell types. The recent interest of exosomes is attributed to its role in the spread of pathogenic organisms, as well as their role in promoting and regulating immune response. We also emphasize the promising use of exosomes as disease biomarkers and as therapeutic tools. In addition to mediate intercellular communication, the exosomes are also involved in disease such as cancer and degenerative diseases. **Objective:** To raise new approaches related to exosomes, formation, function and its relevance to the use of new diagnostic and therapeutic techniques and during the parasite-host interaction. **Methodology:** This is a bibliographic review developed through review of the literature on the topic discussed. **Results and Discussion:** From exosomes have been assigned to different biological functions, among them is the influence on the immune system, receptors transfer from one cell to another, as well as the delivery of mRNAs, miRNAs and specific proteins from the source cell to the cytoplasm the recipient cell. The exosomes also facilitate the transport and spread of pathogens. Their analysis has been described in diagnostic and therapeutic approaches. **Conclusion:** Specific components of exosomes have been shown to be a non-invasive tool in diagnostic for diseases such as cancer, in addition play important roles in for parasite-host interaction.

Key words: exosomes, biomarkers, therapies, pathogens, cellular communication.

INTRODUÇÃO

Células secretam uma variedade de pequenas vesículas muitas vezes denominadas como exossomos, microvesículas, micropartículas e vesículas apoptóticas (PANT; HILTON; BURCZYNSKI, 2011). Exossomos são vesículas membranosas que possuem em torno de 40 a 100 nm de diâmetro de origem endocítica, liberadas por uma variedade de células para o espaço extracelular (SIMPSON; JENSEN; LIM, 2008). Como estas estruturas são derivadas de compartimento endossomal celular presume-se que o conteúdo dos exossomos seja de origem citoplasmática (PANT; HILTON; BURCZYNSKI, 2011).

Inicialmente os exossomos foram descritos como vesículas utilizadas para remover o receptor de transferrina durante a maturação e diferenciação dos reticulócitos. Johnstone e

colaboradores (1987) demonstraram que células sanguíneas de ovelhas perdiam seu receptor de transferrina durante a maturação dos reticulócitos *in vivo* e *in vitro*. Os receptores de transferrina são estritamente associados com a Hsp70 no exossomos, proteína relacionada à resposta ao choque térmico, que também desempenha um papel na liberação do exossomos do reticulócitos. Desde então tem sido descrito em vários tipos celulares os quais incluem células T, mastócitos, células dendríticas, células tumorais, células mesenquimais e células endoteliais (COCUCCI; RACCHETTI; MELDOLESI, 2009), sendo encontrado também em diferentes fluidos corporais como, plasma sanguíneo, urina, saliva, leite materno, lavado bronquial, fluido cerebral, fluido amniótico (LUDWIG; GIEBEL, 2012).

A biogênese de exossomos é um processo que ocorre nas seguintes etapas: vesículas endocíticas originadas através endocitose mediada pela clatrina ou por endocitose independente de clatrina na membrana plasmática são transportadas para o endossomo primário. Em seguida, o endossomo tardio se desenvolve a partir do endossomo primário pela acidificação, mudanças no conteúdo de proteínas e fusão com membranas. Os corpos multivesiculares (MVBs) se originam a partir de brotamentos formados pelo endossomos tardios, estes contêm pequenas vesículas intraluminais (ILVs) acumuladas em seu interior. Uma vez formados, os MVBs podem ter os seguintes destinos possíveis: i) a fusão com os lisossomos, culminando na degradação de proteínas e lipídios associados com as vesículas, permitindo que a célula remova proteínas transmembranas como também membranas excessivas, desempenhado um papel na diminuição de receptores de superfície ativados; ii) servem como sítios de armazenamento ou iii) fundem-se com a membrana plasmática liberando as ILVs no meio extracelular, denominados exossomos (KELLER et al., 2006).

A secreção de exossomos é um processo regulado por diversos fatores. Por exemplo, a liberação de exossomos pode ser induzida em condições de estresse (YU; HARRIS; LEVINE, 2006). Já em cultura de neurônios corticais a liberação de exossomos pode ser resultante de um aumento intracelular de cálcio (FAURE et al., 2006). Em adipócitos a secreção de vesículas exossomais é regulada por nutrientes e hormônios (AOKI et al., 2007).

Exossomos são formados por uma bicamada lipídica que podem conter mRNA, lipídios e proteínas (HOSSEINI et al., 2013). A composição lipídica desta estrutura é semelhante a plataformas lipídicas de membrana ricas em colesterol, esfingomielina e gangliosídeo (SMALHEISER, 2007). Além disso, um conjunto distinto de proteínas compõe a estrutura exossomal e são classificadas em dois grupos: o primeiro grupo inclui proteínas

conservadas, essenciais para biogênese e função dos exossomos. Além destas, proteínas envolvidas na adesão (Vinculina, caderina, CD166), componentes do citoesqueleto (actina, tubulina- β -5), proteínas de fusão de membrana (Anexina 1, 2, 4, 5, 6, 7 e 11; Rab 10) e proteínas da família tetraspanina (CD9, CD37, CD53, CD63, CD81, CD82) também foram identificadas em conteúdos de exossomos (HOSSEINI et al., 2013). Muitos exossomos podem conter moléculas de MHC classe I e II (LUDWIG; GIEBEL, 2012) bem como, microRNAs. Análises de exossomos provenientes de células B, T e células dendríticas do sistema imune revelaram a presença desses pequenos RNAs (MITTELBRUNN et al., 2011).

Os exossomos têm sido descrito envolvidos em muitos processos celulares incluindo comunicação celular. Os possíveis mecanismos empregados durante eventos de sinalização por estas vesículas secretadas seriam através da interação de proteínas de membrana exossomal com a célula alvo por meio de comunicação justácrina, ativando a célula alvo. Além disso, proteínas de membrana exossomal podem ser clivadas por proteases e o fragmento resultante atuaria como um ligante para receptores de superfície presentes na célula alvo. Os exossomos ainda podem fundir com a membrana da célula alvo resultando na liberação não seletiva de proteínas e RNAs na célula recipiente (MATHIVANAN; JI; SIMPSON, 2010).

Moléculas presentes nos exossomos são potenciais biomarcadores para o diagnóstico de inúmeras doenças. Dependendo da sua origem, os exossomos são capazes de estimular ou reprimir as funções do sistema imunitário. Ademais, os exossomos ainda podem ser empregados como uma nova estratégia terapêutica por apresentarem um sistema seletivo de entrega do seu conteúdo. A manipulação em laboratório destas características, podem fazer os exossomos como veículos para entrega de drogas, proteínas e siRNAs destinados a determinadas células ou tecidos (LUDWIG; GIEBEL, 2012).

Estudos tem evidenciado que os exossomos estão envolvidos em enfermidades como câncer, doenças degenerativas e durante à interação parasito-hospedeiro. A presença de antígenos veiculados por exossomos oriundos de células tumorais demonstram a capacidade desses exossomos em estimular uma resposta anti-tumoral *in vitro* e *in vivo* evidenciando o seu uso em terapias contra o câncer. Além do mais, o interesse recente em se estudar os exossomos é atribuído ao seu importante papel na disseminação de organismos patogênicos (SCHOREY; BHATNAGAR, 2008). Destaca-se ainda o promissor uso do exossomos na produção de vacinas contra vários patógenos (LUDWIG; GIEBEL, 2012).

Mediante o exposto, o objetivo desta minirevisão foi de examinar os dados disponíveis na literatura sobre a importância dos exossomos e suas funções na relação entre o patógeno e o hospedeiro bem como suas aplicações no desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas nos diversos tipos de doenças.

METODOLOGIA

Para o estudo de revisão bibliográfica, foi realizado um levantamento bibliográfico que compreende o tema abordado neste estudo. Através de consulta no banco de dados indexado na seguinte base eletrônica NCBI Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Foram utilizados para busca os seguintes descritores [exosomes; exosomes and cancer; exosomes and pathogens; exosomes and biomedical applications]. Os dados obtidos na pesquisa foram selecionados de acordo com a relevância do tema proposto na revisão como descritos na figura 1. As descrições de todos os artigos utilizados nesta revisão são demonstradas no anexo 1.

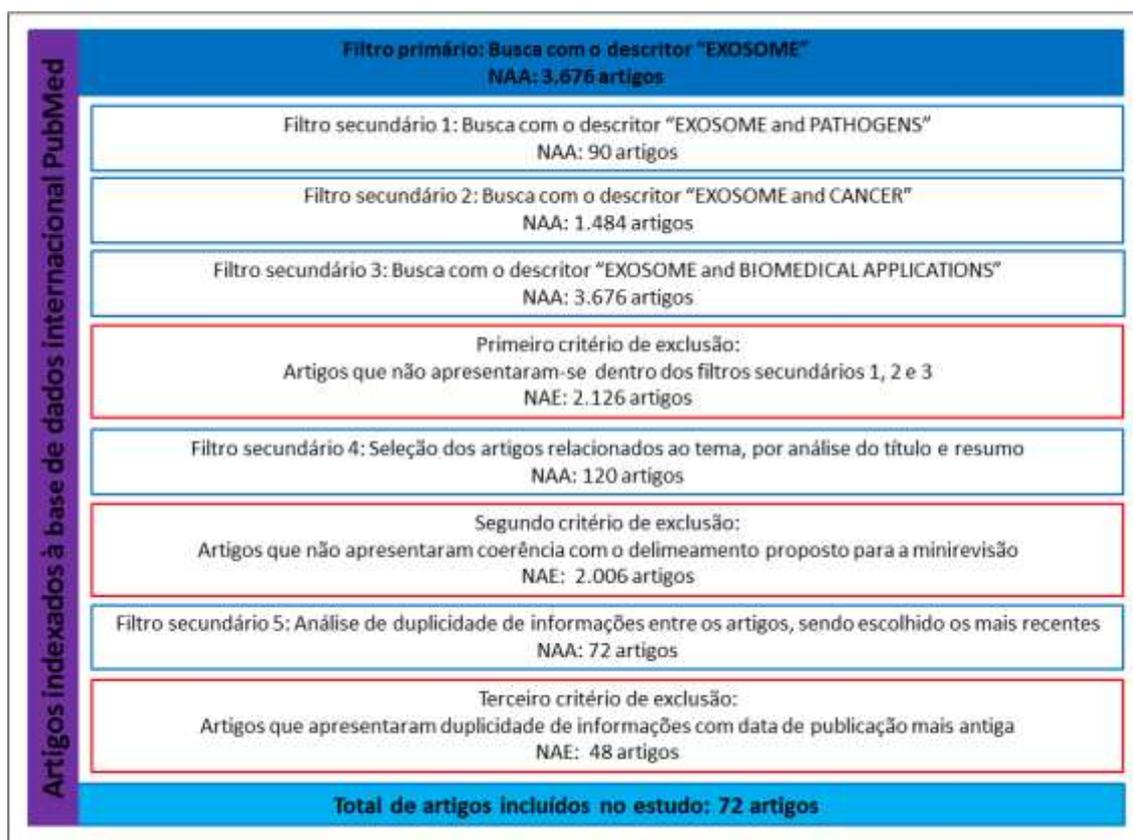


Figura 1: Critérios de inclusão e exclusão de artigos usados para a revisão. Para seleção foram buscados por artigos com descritores coerentes ao tema proposto desta revisão. **NAA:** número de artigos analisados; **NAE:** número de artigos excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.1 Exossomos na interação parasito-hospedeiro

Para o sucesso de uma infecção é necessário um balanço entre a replicação, persistência patogênica e sobrevivência aos mecanismos de defesa do hospedeiro. Os patógenos precisam desenvolver uma plasticidade para conseguir adaptar em diferentes ambientes. A liberação de vesículas é uma característica que contribui para capacidade adaptativa dos patógenos. Tem sido observado, que vários organismos patogênicos produzem vesículas tanto em interação *in vivo* como *in vitro* com as células do hospedeiro (DEATHERAGE; COOKSON, 2012). Como tem sido relatado, *Salmonella typhimurim* utiliza a liberação de vesículas para o seu crescimento em células epiteliais e macrófagos (GARCIA-DEL et al., 1997). *Helicobacter pylori*, agente causador de gastrites, dispõe da liberação de vesículas contendo fatores de virulências para o estabelecimento da infecção (FIOCCA et al., 1999). Em *Neisseria meningitidis* vesículas contendo endotoxinas são liberadas na corrente sanguínea contribuindo para patogênese da doença (STEPHENS et al., 1982, p.568; NAMORK; BRANDTZAEG, 2002).

A liberação de vesículas é a provável rota que *Cryptococcus neoformans* utiliza para acumular polissacarídeos capsulares durante infecção em modelo murino (FELDMESSER et al., 2001). As vesículas secretadas por este fungo possuem fatores de virulência como lacase, uréase, superóxido dismutase e proteínas relacionadas com processo de adesão incluindo fosfatase ácida. Algumas proteínas contidas nessas vesículas apresentaram-se altamente reagentes com soros de pacientes infectados por *C. neoformans*, sugerindo que proteínas presentes em exossomos são de alto valor na virulência deste fungo, e concomitantemente para a instalação da infecção (RODRIGUES et al., 2008). Tem sido evidenciado que *Trichomonas vaginalis* secreta vesículas contendo tetraspaninas e RNAs, a entrega destas moléculas pode ser uma alternativa empregada pelo patógeno para manipular a resposta do hospedeiro enquanto ele permanece no ambiente extracelular (TWU et al., 2013).

Leishmania spp., o agente etiológico da leishmaniose, apresentam a capacidade de produzir tais estruturas que atuam durante o processo de interação patógeno-hospedeiro. Exossomos liberados por este patógeno constitui o principal mecanismo de secreção de proteínas. Tais estruturas são evidentes no interior de macrófagos, demonstrando que *Leishmania* spp. utiliza exossomos para entregar moléculas efetoras a células do hospedeiro

inclusive quando já fagocitados. Análises da produção de citocinas produzidas por macrófagos expostos a exossomos derivados deste patógeno, evidenciaram um aumento da produção de interleucina 8 (IL-8) em uma maneira dose-dependente da concentração de exossomos (SILVERMAN et al., 2009).

Príons são estruturas proteicas responsáveis por causar inúmeras doenças incluindo Creutzfeldt-Jakob em humanos, scrapie em ovinos e à encefalopatia espongiforme bovina (PRUSINER, 1988). Exossomos tem sido descritos como moléculas responsáveis pela veiculação e fusão entre membranas intercelulares e propagação dos príons em todo o organismo (FEVRIER et al., 2004). Os vírus também utilizam de vesículas secretas como exossomos para iniciar e/ou progredir a infecção. Gould, Booth e Hildreth, (2003) propuseram a hipótese dos exossomos funcionarem semelhante a um “cavalo de tróia” para disseminação de retrovírus. Desta forma retrovírus usariam de vias de biogênese exossomal pré-existentes no hospedeiro, para formação, liberação e entrega da partícula viral. Estudos tem mostrado que exossomos derivados de hepatócitos provenientes de pacientes infectados com vírus da hepatite C, contém RNAs que podem promover a produção de IFN- α por células dendríticas, podendo resultar uma infecção produtiva (RAMAKRISHNAIAH; THUMANM; FOFANA, 2013).

Em micobactérias foram observados que alguns componentes da parede celular são trafegados em compartimentos endocíticos (BEATTY et al., 2000). Em contrapartida, exossomos podem atuar na vigilância imunológica durante infecções por bactérias intracelulares. Por exemplo, macrófagos infectados com *Mycobacterium avium* produzem exossomos contendo glicopeptideolipídeos (GLPs); tais vesículas podem ser transferidas entre macrófagos infectados e não infectados, desta forma vesículas contendo ligantes para receptores TLRs (do inglês *Toll Like Receptors*) podem ativar macrófagos e induzir uma resposta pró-inflamatória contra este patógeno (BHATNAGAR; SCHOREY, 2007).

1.2 Aplicações biomédicas

A função primária dos exossomos como já mencionado é a comunicação intracelular. Anteriormente esse mecanismo de comunicação em células do sistema imune, por exemplo, era descrito através da secreção de um fator solúvel como citocinas por uma célula, havendo o reconhecimento desse sinal por outra célula e esta por sua vez promoveria uma resposta a este estímulo. Outros meios de comunicação bem caracterizados ocorrem através do contato físico

entre as células onde ocorre uma interação entre as suas moléculas de superfície levando a uma resposta de uma ou ambas as células (DAVIS; DUSTIN, 2004). Hoje é ressaltado a importância dessa comunicação através da produção de vesículas extracelulares, os exossomos (SIMANDLE; HANNA; COX, 2016). Essa interação exossomos e célula alvo acontecem em diversas etapas seguindo, ativação do receptor de membrana da célula alvo, modificação do meio extracelular, seguido da fusão com a membrana celular e liberação da sua carga na célula alvo (MATHIVANAN; SIMPSON, 2009).

Devido a característica de possuir conteúdo específico da sua célula de origem, como proteínas, mRNAs e miRNAs, os exossomos tem sido associado a certas doenças, podendo ser usado para avaliar a progressão da doença, na terapia alvo específica, bem como para estabelecer novas abordagens diagnósticas como a determinação de biomarcadores diferenciais entre indivíduos saudáveis e doentes. Desordens neurodegenerativas como doenças de Parkinson, Huntington, Niemann-Pick, demência fronto-temporal, esclerose lateral amiotrófica e Alzheimer estão associados à agregação de proteínas e corpos de inclusão formados em determinadas áreas do sistema nervoso. Essas proteínas alteradas são secretadas nos exossomos dos portadores de tais doenças (GIAU; A.AN, 2016). Na doença de Alzheimer a concentração dessas proteínas deformadas são indicadores para o diagnóstico da doença, dessa forma os exossomos são importantes mediadores no transporte das partículas associadas a essa doença, por exemplo, A β , príons e proteína Tau (WATT et al., 2011; ROSENMAN, 2012).

É interessante ressaltar que a desregulação de um constituinte dos exossomos, os microRNAs tem sido associado com a doença de Alzheimer, dessa maneira esses pequenos RNAs não codificantes podem ser usados como um potencial biomarcador, uma vez que exossomos isolados do soro desses pacientes tem sido enriquecido com microRNAs, revelando a existência de uma expressão diferencial dos microRNAs em várias desordens neurodegenerativas (FINEBERG; KOSIK; DAVIDSON, 2009). A expressão de miRNA-107 tem mostrado mal funcionamento em pacientes com doença de Alzheimer (WANG et al., 2008). Já miRNA-219 é menos expresso nesses pacientes bem como miR-132 e miR-212 (COGSWELL et al., 2008; HEBERT; WANG; ZHU; NELSON, 2013; WONG et al., 2013; LAU; FRIGERIO, STROOPER, 2014; SANTA-MARIA; MCCABE; CRARY, 2015). Dessa maneira os miRNAs podem ser analisados via exossomos a partir do fluido corporal desses pacientes.

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença que envolve a morte da célula neuromotora (KIERNAN et al., 2011). Um dos fatores relacionados com a morte celular está na mutação da superóxido dimutase (SOD1), uma enzima responsável pela conversão de radicais de superóxido para oxigênio e peróxido de hidrogênio (CASHMAN et al., 1992). Por se tratar de uma doença incurável estratégias terapêuticas têm sido adotadas. Entre elas destacada o uso de células tronco, as células-tronco adultas derivadas do estroma do tecido adiposo (ADSCs) tem grande aplicação pelo fato de serem de fácil disponibilidade, capacidade de migrar para o tecido lesado, além do seu poder de diferenciação e contribuição em processos reparativos. Estudos tem mostrado que administração de ADSCs em ELA, promove a neuroproteção e neuroregeneração. (PERONI et al., 2008; CONSTANTIN et al., 2009; MARCONI et al., 2012; BAGLIO; PEGTEL; BALDINI, 2012; MARCONI et al., 2013; MEAMAR et al., 2013; TSUJI; RUBIN; MARRA, 2014). Os exossomos desempenham um papel chave na função fisiológica das ADSCs, pois para que haja sua ação é necessária uma atividade parácrina constituída pela troca de informação genética que pode ser transferida horizontalmente entre as células tronco e as células do tecido lesado através dos exossomos (KOUREMBANAS, 2015; HAN et al., 2016).

No trabalho realizado por Bonafede e colaboradores (2016) foi possível demonstrar que a administração de exossomos de ADSCs a células NSC-34 em atividade apoptótica, foi capaz de reverter processo de apoptose aumentando sua viabilidade. Eles propuseram que esse efeito pode ser devido a secreção de microRNAs como, miRNA21, miRNA222 e miRNAlet7a os quais são mediadores chaves na inibição da via apoptótica, além de desempenhar um papel protetivo na progressão celular e proliferação.

Outras células que tem destacado a importância dos exossomos são as células placentárias. Estes são identificados no sangue materno e estão envolvidos na comunicação entre a placenta e a células do sistema imune, atuando na interface materna-fetal. Exossomos derivados da placenta podem ser diferenciados pela presença de proteínas como a fosfatase alcalina placentária PLAP e microRNAs, como miRNA- 19 (SABAPATHA; GERCEL-TAYLOR; TAYLOR, 2006; DONKER et al., 2012). Além disso, exossomos isolados das células-tronco mesenquimal da placenta aumenta a migração endotelial e a formação de tubo vascular *in vivo* e *in vitro*. Durante a gravidez os exossomos desempenham um papel chave na regulação da imunotolerância suprimindo a resposta imune materna frente ao feto (ZHANG et al., 2012; SALOMON et al., 2013).

Outra função chave que tem sido atribuída a essas estruturas são a resistência à infecções virais. Estudos empregando exossomos placentários incubados com células não placentárias, tornaram essas células resistentes a infecção viral devido a entrega de microRNAs por exossomos semelhantes à célula fonte (DELORME-AXFORD et al., 2013). Mitchell e colaboradores (2015) mostraram em um estudo que a concentração de exossomos no sangue periférico materno foi 20 vezes maior que em mulheres não grávidas, além disso, essa concentração aumentava com a idade gestacional. Nesse estudo eles concluíram que o exossomos fornece informações a respeito da função placentária e status metabólico.

Em outro paralelo, foi feito um estudo com pacientes que foram submetidos a transplante renal, onde avaliou a abundância de uma lipocalina associada com a gelatinase de neutrófilos (NGAL) em exossomos urinário afim de, relacionar o dano renal após o transplante. Nesse estudo foi possível verificar que a NGAL na fração celular foi bem menos abundante comparada à fração exossomal. Portanto, conclui-se que a NGAL derivada do exossomos urinários são uma melhor fonte para marcadores de danos renais em pacientes submetidos ao transplante renal (ALVAREZ et al., 2013).

As células do fígado são alvo para entrega de exossomos de células de outros órgãos e tecidos. Durante o curso de uma inflamação hepática, Deng e colaboradores (2009) demonstraram que a administração de exossomos do sangue periférico de camundongos alimentados com um elevado teor de gordura na dieta levou ao acúmulo no fígado de células mielóides imaturas ativadas relacionadas com processos de inflamação crônica e desordens da obesidade em camundongos com uma dieta regular.

Nas células tumorais o aumento da liberação de exossomos nos últimos estágios da doença e sua abundância em diferentes tipos de malignidade propõem o seu uso como biomarcadores para o diagnóstico de câncer. Outra função relacionada aos exossomos na biologia do câncer é a manutenção do microambiente tumoral ajudando as células tumorais a crescer e disseminar, além de mediar à transferência de proteínas com atividade oncogênica. Entre elas destaca uma forma mutante do receptor do fator de crescimento epidérmico que pode ser entregue a células que não possuem essa forma mutante, além de exercer a função de transferência de proteínas que levam a quimioresistência (AL-NEDAWI et al., 2008; CORCORAN et al., 2012).

Um das funções das células tumorais culminam em modelar o microambiente em benefício do tumor, tem sido descrito que os exossomos tem um papel chave na manipulação desse ambiente. Outro dado a ser ressaltado é que a comunicação mediada entre as células tumorais e o sistema imune está envolvida no recrutamento de células pró-tumorigênicas através dos exossomos (BOBRIE et al., 2012). O câncer de próstata é uma das doenças mais frequentes em homens, sendo a segunda causa de mortalidade associada com câncer em indivíduos do gênero masculino (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015). Entre os métodos de diagnóstico do câncer de próstata o teste do antígeno específico da próstata (PSA) é o mais utilizado, embora ocorram limitações no diagnóstico usando esta metodologia (DRAISMA et al., 2009).

Li e colaboradores (2016) analisando o perfil de expressão do miRNA-141 em indivíduos saudáveis, portadores de hiperplasia de próstata benigna e pacientes com câncer de próstata, através de amostras de soro total e de exossomos obtidos do soro, observaram indução da expressão do miRNA-141 em pacientes com câncer de próstata. Além disso, exossomos obtidos do soro de pacientes foi o método mais preciso na identificação de microRNAs circulantes, demonstrando o potencial do uso de microRNAs contidos em exossomos com biomarcadores não invasivos para o diagnóstico de determinadas doenças.

Em pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal o transplante de aloenxerto do coração é um dos métodos eficazes para salvar a vida dos pacientes (ALRAIES; ECKMAN, 2014). Entretanto, um dos principais desafios clínicos do transplante de aloenxerto do coração é a rejeição do paciente (COSTELLO; MOHANAKUMAR; NATH, 2013). Estudo com exossomos derivados de camundongos doadores de coração revelaram que o tratamento com estas vesículas, antes do transplante de coração inibiu o padrão inflamatório do tipo Th2 nos camundongos transplantados e prolongou a sobrevivência dos camundongos com aloenxerto cardíaco. Desta forma, exossomos derivados de doadores poderiam ser usados para inibir a resposta inflamatória no transplante cardíaco (SONG et al., 2016).

Estudos tem revelado que exossomos podem ser moléculas promissoras no desenvolvimento de vacinas. Beauvillain e colaboradores (2009) demonstraram que a vacinação de camundongos fêmea CBA/J antes da gestação com exossomos obtidos de células dendríticas após o contato com *Toxoplasma gondii* protegeu fortemente os filhotes contra a infecção parasitária durante a gestação. Dados da literatura relevam que muitos

organismos utilizam do mecanismo de liberação de exossomos durante os processos de interação-patógeno hospedeiro. Tais estruturas são também envolvidas em processos de sinalização, assim como atua durante a modulação da resposta imune, demonstrando desta forma a importância de estudar exossomos e seus mecanismos de interação célula-célula.

CONCLUSÃO

As células em qualquer ambiente estão constantemente enviando e recebendo sinais, absorvendo e secretando macromoléculas e nutrientes para o espaço extracelular através de vesículas. Os exossomos são uma importante classe de vesículas que são formados através do brotamento de endossomos tardios formando corpos multivesiculares que fusionam com a membrana plasmática e libera vesículas intraluminal, denominadas exossomos, para o meio extracelular. Suas funções são atribuídas à comunicação intercelular, aumento da virulência de alguns patógenos, modulação do sistema imune do hospedeiro, bem como na vigilância e manutenção de células tumorais. Em seu conteúdo podem ser encontrados RNAs que se transferidos para outras células podem atuar como modulador gênico da célula alvo. Destaca-se também a importância dessa estrutura celular devido ao seu grande potencial diagnóstico como biomarcadores moleculares de prognóstico de doenças e o seu uso em novas modalidades terapêuticas, além de serem importantes moléculas durante o processo de progressão de doenças causadas por patógenos.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, S.; SUAZO, C.; BOLTANSKY, A.; URSU, M.; CARVAJAL, D.; INNOCENTI, G.; VUKUSICH, A.; HURTADO, H.; VILLANUEVA, S.; CARREÑO, J. E.; ROGELIO, A.; IRARRAZABAL, C. E. Urinary exosomes as a source of kidney Dysfunction Biomarker in Renal Transplantation. **Transplantation Proceedings**., v. 45, p. 3719-3723, 2013.

AL-NEDAWI, K.; MEEHAN, B.; MICALLEF, J.; LHOTAK, V.; MAY, L.; GUHA, A.; RAK, J. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. **Nature cell biology**., v.10, p. 619–624, 2008.

ALRAIES, M. C. & ECKMAN, P. Adult heart transplant: indications and outcomes. **J THORAC DIS**, Estados Unidos, v. 6, p-1120–1128, agos. 2014.

AOKI, N.; JIN-NO, S.; NAKAGAWA, Y.; ASAI, N.; ARAKAWA, E.; TAMURA, N.; TAMURA, T.; MATSUDA, T.; Identification and characterization of microvesicles secreted by 3T3-L1 adipocytes: redox- and hormonedependent induction of milk fat globule-epidermal growth factor 8-associated microvesicles. **Endocrinology**, Japão, v.148, p-3850-3862, august, 2007.

- BAGLIO, S. R.; PEGTEL, D. M.; BALDINI, N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell free therapy. **Front. Physiol.**, v.3, p. 359, 2012.
- BEAUVILLAIN, C; JUSTE, M.O; DION, M; PIERRE, J; POISSON, I.D. Exosomes are an effective vaccine against congenital toxoplasmosis in mice. **Vaccine**, França, v.27, p. 1750–1757, jan.2009.
- BEATTY, W. L.; RHOADES, E. R.; ULLRICH, H. J, CHATTERJEE, D.; HEUSER, J. E, RUSSELL, D. G. Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages. **Traffic.**, v.1, p.235–247, 2000.
- BONAFEDE, R.; SCAMBI, I.; PERONI, D.; POTRICH, V.; BOSCHI, F.; BENATI, D.; BONETTI, B.; MARIOTTI, R. Exosome derived from murine adipose-derived stromal cells: Neuroprotective effect on in vitro model f amyotrophic lateral sclerosis. **Cell Research.**, v. 340, p. 150-158, 2016.
- BOBRIE, A.; KRUMEICH, S.; REYAL, F.; RECCHI, C.; MOITA, L. F.; SEABRA, M. C.; OSTROWSKI, M.; THERY, C. Rab27a supports exosome-dependent and -independent mechanisms that modify the tumor microenvironment and can promote tumor progression. **Cancer research.**, 72:4920– 4930.10.1158/0008-5472.CAN-12-0925 [PubMed: 22865453], 2012.
- BHATNAGAR, S.; SCHOREY, J.S. Exosomes Released from Infected Macrophages Contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and Are Proinflammatory. **J Biol Chem**. Estados Unidos, v.282, n.35, p- 25779–25789, agos-2007.
- CASHMAN, N. R.; DURHAM, H. D.; BLUSZTAJN, J. K.; ODA,K.; TABIRA, T.; SHAV, I. T.; et. al. Neuroblastoma x spinal cord (NSC) hybrid cell lines resemble developing motor neurons. **Dev.Dyn.**, v.194, p. 209–221, 1992.
- CORCORAN, C.; RANI, S.; O'BRIEN, K.; O'NEILL, A.; PRENCIPE, M.; SHEIKH, R.,; WEBB, G.; MCDERMOTT, R.; WATSON, W.; CROWN, J.; et al. Docetaxel-Resistance in Prostate Cancer: Evaluating Associated Phenotypic Changes and Potential for Resistance Transfer via Exosomes. **PloS one.**, v.7, n. 12, 2012.
- COCUCCI E, RACCHETTI G, MELDOLESI J. Shedding microvesicles: artefacts no more. **TRENDS CELL BIOL**, Itália, v.19, p.43–51, feb.2009.
- CONSTANTIN, G.; MARCONI, S.; ROSSI, B.; ANGIARI, S.; CALDERAN, L.; ANGHILERI, E.; et. al. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental auto- immune encephalomyelitis. **StemCells.**, v.27, p.2624–2635, 2009.
- COSTELLO, J. P.; MOHANAKUMAR, T.; NATH, D. S.; Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection. **Tex Heart Inst J**, Estados Unidos, v.40, n.4, p-395–399, 2013.
- DAVIS, D.M.; DUSTIN, M.L. What is the importance of the immunological synapse?. **Trends Immunol.**, v. 25, n. 6, p.323–327, Jun. 2004.

COGSWELL, J. P. P.; WARD, J.; TAYLOR, I. A.; WATERS, M.; SHI, Y.; CANNON, B.; et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways. **J. Alzheimers Dis.**, v.14, p. 27–41, 2008.

DENG, Z. B.; LIU, Y.; LIU, C.; XIANG, X.; WANG, J.; CHENG, Z.; et al. Immature myeloid cells induced by a high-fat diet contribute to liver inflammation. **Hepatology.**, v.50, p.1412–1420, 2009.

DEATHERAGE, B. L.; COOKSON, B. T. Membrane vesicle release in Bacteria, Eukaryotes, and Archaea: a conserved yet Underappreciated Aspect of Microbial Life. **Infection and Immunity.**, v. 80, p. 1948-1957, June. 2012.

DELORME-AXFORD, E; DONKER, R. B.; MOUILLET, J. F.; et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. U S A, **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.110, p. 12048-53, 2013.

DONKER, R. B.; MOUILLET, J. F.; CHU, T.; et al. The expression profile of C19MC microRNAs in primary human trophoblast cells and exosomes. **Mol. Hum. Reprod.**, v.18, p. 417-24, 2012.

DRAISMA, G.; ETZIONI, R.; TSODIKOV, A.; MARIOTTO, A.; WEVER, E.; GULATI, R.; FEUER, E.; de KONING, H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. **J Natl Cancer Inst.** Rotterdam, v.101, n.6, p-374–383, mar., 2009.

FAURE, J.; LACHENAL, G.; COURT, M.; HIRRLINGER, J.; CHATELLARD-CAUSSE, C.; BLOT, B.; GRANGE, J.; SCHOEHN, G.; GOLDBERG, Y.; BOYER, V.; KIRCHHOFF, F.; RAPOSO, G.; GARIN, J.; SADOUL, R. Exosomes are released by cultured cortical neurones. **Mol Cell Neurosci**, França, v.31, n.4 p-642-648, abril, 2006.

FELDMESSER, M.; KRESS, Y.; CASADEVALL A. Dynamic changes in the morphology of *Cryptococcus neoformans* during murine pulmonary infection. **Microbiology.**, v.147, p.2355–2365, 2001.

FEVRIER, B; VILETTE, D; ARCHER, F; LOEW, D; FAIGLE, W; VIDAL, M; LAUDE, H; RAPOSO, G. Cells release prions in association with exosomes. **PNAS**, França, vol. 101, no. 26, p. 9683–9688, jun.2004.

FIOCCA, R.; et al. Release of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin by both a specific secretion pathway and budding of outer membrane vesicles. Uptake of released toxin and vesicles by gastric epithelium. **J. Pathol.** v.188, p. 220 –226, 1999.

FINEBERG, S. K.; KOSIK, K. S.; DAVIDSON, B. L. MicroRNAs potentiate neural development. **Neuron.**, v.64, p. 303–309, 2009.

GIAU, V.V.; A.AN, S.S. Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. **Neurological Sciences.**, v. 360, p. 141-152, 2016.

HAN, C.; SUN, X.; LIU, L.; JIANG, H.; SHEN, Y.; XU, X.; LI, J.; ZHANG, G.; HUANG, J., LIN, Z.; XIONG, N.; WANG, T. Exosomes and Their Therapeutic Potentials of Stem Cells. **Stem Cells International**, v. 2016, p-1-11, China, 2015.

HEBERT, S. S.; WANG, W.X.; ZHU, Q.; NELSON, P. T. A study of small RNAs from cerebral neocortex of pathology-verified Alzheimer's disease, dementia with lewy bodies, hippocampal sclerosis, frontotemporal lobar dementia, and non-demented human controls. **J. Alzheimers Dis.**, v. 35, p.335–348, 2013.

HOSSEINI, H.M. FOOLADI, A. A.I NOURANI, M.R, GHANEZADEH, F. The Role of Exosomes in Infectious Diseases. **Inflammation & Allergy - Drug Targets**, Irã, v. 12, p-29-37, dez., 2013.

GARCIA-DEL PORTILLO, F.; STEIN, M. A.; FINLAY, B. B. Release of lipopolysaccharide from intracellular compartments containing *Salmonella typhimurium* to vesicles of the host epithelial cell. *Infect. Immun.*, v. 65, p. 24–34, 1997.

GOULD, S.J.; BOOTH, A.M.; HILDRETH, J.E.K. The Trojan exosome hypothesis. **PNAS**, Baltimore, v.100, n-19, p-1-6, 2003.

JOHNSTONE, R.M; ADAM, K; HAMMOND, J.R; ORR, L; TURBIDE, C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). **J Biol Chem**, Estados Unidos, v.19, p- 9412-20, julho-1987).

KELLER, S; SANDERSON, M.P; STOECK, A; ALTEVOGT, P. Exomes: from biogenesis and secretion to biological function. **IMMUNO LETTERS**, Alemanha, v.107, p.102-108, nov. 2006.

KIERNAN, M.C.; VUCIC, S.; CHEAH, B. C.;TURNER, M. R.; EISEN, A.; HARDIMAN, O.; et. al. Amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet.**, v.377, p. 942–955, 2011.

KOUREMBANAS, K. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. **Annu. Rev. Physiol.**, v.77, p. 13-27, 2015.

LAU, P.; FRIGERIO, C. S.; DE STROOPER, B. Variance in the identification of microRNAs deregulated in Alzheimer's disease and possible role of lincRNAs in the pathology: the need of larger datasets. **Ageing Res. Rev.**, v.17, p. 43–53, 2014.

LI, Z.; MA, Y.Y.; WANG, J.; ZENG, X. F.; LI, R.; KANG, W.; HAO, X.K.; Exosomal microRNA-141 is upregulated in the serum of prostate cancer patients. **OncoTargets and Therapy**, China, v.9, p-139–148, dez. 2016.

LUDWIG, A. N.; GIEBEL, B.; Exosomes: Small vesicles participating in intercellular communication. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Alemanha v.44, p-11– 15, jan. 2012.

MARCONI, S.; CASTIGLIONE, G.; TURANO, E.; BISSOLOTTI, G.; ANGIARI, S.; FARINAZZO, A.; et. al. Human adipose derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush. **Tissue Eng. Part.**, v. 18, p.1264–1272, 2012.

MARCONI, S.; BONACONSA, M.; SCAMBI, I.; SQUINTANI, G. M.; RUI, W.; TURANO, E.; et. al. Systemic treatment with adipose derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model. **Neuroscience.**, v. 248, p. 333–343, 2013.

MATHIVANAN, S.; SIMPSON, R. J. Exocarta: a compendium of exosomal proteins and RNA. **Proteomics.**, v.9, n. 21, p.4997-5000, October. 2009.

MATHIVANAN, S. J.I. H; SIMPSON, R. J. Exosomes: Extracellular organelles important in intercellular communication. **JOURNAL OF PROTEOMICS**, Australia v.73, p. 1907-1920, set.2010.

MEAMAR, R.; NASR-ESFAHANI, M. H.; MOUSAVI, S. A.; BASIRI, K. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. **J.Clin.Neurosci.**, v. 20, p.1659–1663, 2013.

MITTELBRUNN, M; GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ, C; VILLARROYA-BELTRI, C; GONZÁLEZ, S; SÁNCHEZ-CABO, F. GONZÁLEZ, M. A; BERNAD, A; SÁNCHEZ-MADRID, F. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. **Nat Commun**, Espanha v.2, p.1-10, 2011.

MITCHELL, M. D.; PEIRIS, H. N.; KOBAYASHI, M.; KOH, Y. Q.; DUNCOMBE, G.; ILLANES, S. E.; RICE, G. E.; SALOMON, C. Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. **Obstetrics & Gynecology.**, p. 173-181, October. 2015.

MCCCOY-SIMANDLE, K.; HANNA, S.J.; COX, D. Exosomes and nanotubes: Control of immune cell communication. **Biochemistry & Cell Biology.**, v.71, p.44-54, 2016.

NAMORK, E.; BRANDTZAEG, P. Fatal meningococcal septicaemia with “blebbing” meningococcus. **Lancet.**, v. 360, p.1741, 2002.

PANT, S; HILTON, H; BURCZYNSKI, M.E. The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. **Biochemical Pharmacology**, Estados Unidos, v. 83, p.1484-1494, jun. 2012.

PRUSINER, S.B.; **Prions.**, USA Proc. Natl. Acad. Sci., v. 95, p. 13363–13383, nov. 1998.

PERONI, D.; SCAMBI, I.; PASINI, A.; LISI, V.; BIFARI, F.; KRAMPERA, M.; et. al. Stem molecular signature of adipose-derived stromal cells. **Exp.Cell Res.**, v.314, p.603–615, 2008.

RAMAKRISHNAIAH V, THUMANN C, FOFANA I et al. Exosome-mediated transmission of hepatitis C virus between human hepatoma Huh 7.5 cells. **PNAS EARLY**, Rotterdam, v.32 p. 13109–13113, ago-2013.

RODRIGUES, M.L; NAKAYASU, E.S; OLIVEIRA, D.L; NIMRICHTER, L; NOSANCHUK, J.D; ALMEIDA, I.C; CASADEVALL, A. Extracellular Vesicles Produced by *Cryptococcus neoformans* Contain Protein Components Associated with Virulence. **EUKARYOTIC CELL**, Rio de Janeiro, v.7, p. 58–67, jan.2008.

ROSENMAN, H. CSF biomarkers for amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease. **J. Mol. Neurosci.**, v.47, p. 1–14, 2012.

SANTA-MARIA, I.; ALANIZ, M. E.; RENWICK, N.; CELA, C.; FULGA, T. A.; VAN VACTOR, D.; et al. Dysregulation of microRNA-219 promotes neurodegeneration through posttranscriptional regulation of tau. **J. Clin. Invest.**, v. 125, p. 681–686, 2015.

SABAPATHA, A.; GERCEL-TAYLOR, C.; TAYLOR, D. D. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. **Am. J. Reprod Immunol.**, v. 56, p. 345-55, 2006.

SALOMON, C.; KOBAYASHI, M.; ASHMAN, K.; SOBREVIA, L.; MITCHELL, M. D.; RICE, G. E. Hypoxia induced changes in the bioactivity of cytotrophoblast derived exosomes. **PLoS One.**, v.8, p. 796-36, 2013.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2015. **CA Cancer J Clin.** Atlanta, v.65, v.1, p.5–29, jan-fev.2015.

SIMPSON, R.J; JENSEN, S.S; LIM, J.W. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives. **Proteomics.** Australia, v.8, p. 4083–99, out- 2008.

SILVERMAN, J.M; CLOS, J. de'OLIVEIRA, C.C; SHIRVANI, O.FANG, Y; WANG, C; FOSTER, L. J. REINER, N.E. An exosome-based secretion pathway is responsible for protein export from *Leishmania* and communication with macrophages, **Journal of Cell Science.** v. 123, p. 842-852, 2009.

SONG, J.; HUANG, J.; CHEN, X.; TENG, X.; SONG, Z.; XING, Y.; WANG, M.; CHEN, K.; WANG, Z.; YANG, P.; HU, S. Donor-derived exosomes induce specific regulatory T cells to suppress immune inflammation in the allograft heart. **Scientific Reports.** China v.2, p-1-11, jan-2016.

SMALHEISER, N. Exosomal transfer of proteins and RNAs at synapses in the nervous system. **Biology Direct,** Estados Unidos, v. 2, p-1-15, 2007.

SCHOREY, J, S; BHATNAGAR, S. Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology. **TRAFFIC,** Estados Unidos, v.9, p.871-881, jun.2008.

STEPHENS, D. S.; EDWARDS, K. M.; MORRIS, F.; MCGEE, Z. A. Pili and outer membrane appendages on *Neisseria meningitidis* in the cerebrospinal fluid of an infant. **J. Infect. Dis.**, v.146, p. 568, 1982.

TWU, O.; DE MIGUEL, N.; LUSTIG, G.; STEVENS, G. C.; VASHISHT, A. A.; WOHLSCHLEGEL, J. A.; JOHNSON, P. J. *Trichomonas vaginalis* exosomes deliver cargo to host cells and mediate host: parasite interactions. **PLOS pathogens.**, v.9, n.7, p.1-14, July. 2013.

TSUJI, W.; RUBIN, P.; MARRA, K. G. Adipose derived stem cells: implications in tissue regeneration. **J.Stem Cells.**, v.6, p. 312–321, 2014.

YU, X.; HARRIS, S.L.; LEVINE, A.J. The regulation of exosome secretion: a novel function of the p53 protein. **Cancer Res**, Estados Unidos, v.66, p-4795-4801, maio. 2006.

WANG, W. X.; RAJEEV, B . W.; STROMBERG, A. J.; REN, N.; TANG, G.; HUANG, Q.; et al., The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, **J. Neurosci.**, v. 28, p. 1213–1223, 2008.

WATT, A. D.; PEREZ, K. A.; FAUX, N. G.; PIKE, K. E.; ROWE, C. C.; BOURGEAT, P.; et al. Increasing the predictive accuracy of amyloid-beta blood-borne biomarkers in Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis.**, v. 24, p. 47-59, 2011.

WONG, H. K.; VEREMEYKO, T.; PATEL, N.; LEMERE, C.A.; WALSH, D.M.; ESAU, C.; et al. De-repression of FOXO3a death axis by microRNA-132 and-212 causes neuronal apoptosis in Alzheimer's disease. **Hum. Mol. Genet.**, v. 22, 3077–3092, 2013.

ZHANG, H. C; LIU, X. B; HUANG, S; et al. Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells stimulated by hypoxia promote angiogenesis both in vitro and in vivo. **Stem Cells Dev.**, v.21, p. 3289-97, 2012

Anexo 1. Artigos utilizados para a montagem da revisão bibliográfica.

Artigos publicados	Ano de publicação	Revista/Fator de impacto	Tema da revisão	Principais resultados
Urinary exosomes as a source of kidney Dysfunction Biomarker in Renal Transplantation	2013	Transplantation Proceedings/ 0.982	Lipocaina associada a gelatinase de neutrófilo (NGAL) como um biomarcador em pacientes submetidos a transplante renal.	NGAL na fração exossomal da urina foi mais abundante em comparação com a fração celular; a fração celular da urina não mostrou diferença no nível de expressão de NGAL entre os pacientes analisados ao contrario da fração exossomal.
Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells	2008	Nature cell biology/19.679	Expressão de EGFRvIII em gliomas.	EGFRvIII pode ser compartilhado entre celulas gliomas pela tranferência intracelular mediada por exossomos; detecção desse receptor em microvesículas.
Adult heart transplant: indications and outcomes	2014	J. Thorac. Dis./ 1.783	Transplante cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca em fase terminal.	Avanços do transplante cardíaco no pré-operatório, peri-operatório e pós-operatório de pacientes; melhora na sobrevida e qualidade de vida.
Identification and characterization of microvesicles secreted by 3T3-L1 adipocytes: redox- and hormonedependent induction of milk fat globule-epidermal growth factor 8-associated microvesicles	2007	Endocrinology/3.718	Secreção de microvesículas por adipócitos 3T3-L1.	Foram encontradas proteínas como MFG-E8, caveolina-1, c-Src kinase, heat shock protein 70 e adiponectina em microvesículas de adipocitos 3T3-L1; sugere-se ainda que microvesículas, especialmente MFG-E8-associados, modulam as funções de adiposo sob regulação redox- e hormono-dependente.
Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell free therapy	2012	Front. Physiol/3.534	MSCs e o seu uso na medicina regenerativa e no câncer.	MSC-MVs têm propriedades protetoras e reparadoras em tecidos e na terapia anti-câncer.

Exosomes are an effective vaccine against congenital toxoplasmosis in mice	2009	Vaccine/3.624	Vacinação com antígenos <i>Toxoplasma gondii</i> induz uma resposta protetora.	A vacinação de camundongos CBA /J, antes da gravidez com exossomos secretados com antígenos derivado do <i>Toxoplasma gondii</i> (TAG) induziu uma resposta protetora nos filhotes; a vacinação resultou na diminuição significativa de cistos no cérebro; a proteção foi associada a uma forte resposta humoral no soro <i>in vivo</i> . Observou-se também a proliferação celular <i>in vivo</i> associada com a produção de citocinas.
Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages	2000	Traffic/4.35	Análise de macrófagos infectados revela tráfico de motivos lipídicos da parede celular de micobactérias fora do vacúolo micobactéria.	O fracionamento subcelular de macrófagos infectados mostrou constituintes da bactéria marcados nos endossomos primário e tardios; a natureza lipídica dessas moléculas foi confirmada; estes lipídios micobacterianos foram também encontrados nas vesículas extracelulares isolados a partir do meio .
Exosome derived from murine adipose-derived stromal cells: Neuroprotective effect on in vitro model of amyotrophic lateral sclerosis	2016	Cell Research/ 12.413	Estratégias terapêuticas para a doença neurodegenerativa esclerose lateral amiotrófica.	Exossomos são capazes de proteger as células NSC-34 contra danos oxidativos, que é um dos principais mecanismos de danos na ELA, aumentando a viabilidade celular.
Rab27a supports exosome-dependent and -independent mechanisms that modify the tumor microenvironment and can promote tumor progression	2012	Cancer research/9.329	Os papéis específicos de exossomos secretados no microambiente tumoral.	O bloqueio de Rab27a em células de carcinoma mamário diminui a secreção de exossomos, também decresceu uma metaloproteinase 9 da matriz. O bloqueio de Rab27a resultou na diminuição do crescimento do tumor primário e a difusão no pulmão de um carcinoma metastático (4T1), mas não de um carcinoma não metastático (A / D). O crescimento local de tumores 4T1 requer a mobilização de uma população de células imunitárias de neutrófilos induzida pela secreção de exossomos Rab27a-dependente em conjunto com citocinas e / ou metaloproteinases.
Exosomes Released from Infected Macrophages Contain <i>Mycobacterium avium</i> glycopeptidolipids and Are Proinflammatory	2007	J. Biol. Chem./ 4.573	Glicopeptideo-lipídios GPLs liberados de macrófagos infectados com <i>M. avium</i> , são traficadas do fagossomo através da rede endocítica para os corpos multivesiculares.	Macrófagos infectados com <i>M. avium</i> liberam exossomos contendo GPLs levando a transferência de GPLs para macrófagos não infectados. Os exossomos isolados de macrófagos infectados podem estimular uma resposta pró-inflamatória em macrófagos em repouso.
Neuroblastoma x spinal cord (NSC) hybrid cell lines resemble developing motor neurons	1992	Dev.Dyn./2.376	Linhagem celular NSC em um sistema clonal imortalizado.	NSC-19, NSC-34, e os seus subclones expressar propriedades adicionais esperadas de neurônios motores; NSC-34 induzem um aglomerado de receptores de acetilcolina.

Docetaxel-Resistance in Prostate Cancer: Evaluating Associated Phenotypic Changes and Potential for Resistance Transfer via Exosomes	2012	PloS one/ 3.234	Mudanças fenotípicas associadas com a resistência docetaxel, avaliação da relevância de exossomos no câncer de próstata.	Exossomos de soros de pacientes com câncer de próstata induziu um aumento na proliferação celular e invasão, em comparação com exossomos controles. Os exossomos de soros de pacientes submetidos a um tratamento com docetaxel em comparação com o exossomas dos mesmos pacientes antes do início do tratamento com docetaxel, mostrou uma correlação entre a resposta celular ao docetaxel e resposta dos pacientes ao tratamento com docetaxel.
Shedding microvesicles: artefacts no more	2009	Trends Cell Biol./12.007	Funções e características de vesículas secretas.	Descrição das funções de vesículas: Trafégo de membranas para a superfície, transferência de proteínas, papel em doenças inflamatórias, progressão do tumor, características dos exossomos.
Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental auto-immune encephalomyelitis	2009	Stem Cells/ 6.523	Administração intravenosa de MSC derivadas de tecido adiposo (ASCs) antes do início da doença reduz significativamente a gravidade da EAE por modulação imune e diminui a inflamação e desmielinização da medula espinal.	Um subconjunto de ASC expressa alfa 4 integrinas e adere a vénulas inflamadas cerebrais; culturas ASC produzem: factor de crescimento de fibroblastos básico, factor de crescimento derivado do cérebro, e um fator de crescimento-AB derivado de plaquetas; além disso, a infiltração de ASC dentro de áreas mielinizadas é acompanhado por aumento do número de progenitores oligodendrócitos endógenos.
Mechanisms of chronic cardiac allograft rejection.	2013	Texas Heart Institute Journal/0.649	Fatores relacionados com o desenvolvimento da doença vascular do enxerto cardíaco	Artigo de revisão: Descreve os papéis dos fatores imunitários e não imunitários no desenvolvimento da doença vascular do enxerto Cardíaco.
What is the importance of the immunological synapse?	2004	Trends Immunol./2.47	Sinapse por células NK e células T	Artigo de revisão: Sinapse imunológica: Realizada por células NK e células T.
Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways.	2008	J Alzheimers Dis/ 4.15	Desregulação de microRNAs na doença de Alzheimer	MicroRNAs são desregulados durante a doença de Alzheimer, o perfil de expressão diferencial deste pequenos RNAs acontecem em estágios específicos da doença. Análises do líquido cefalorraquidiano identificaram específicos microRNAs expressos em resposta a doença e tais estruturas poderiam ser usadas como biomarcadores da doença de Alzheimer.

Immature myeloid cells induced by a high-fat diet contribute to liver inflammation.	2009	Hepatology/11.055	Administração de exossomos durante inflamação hepática	Durante inflamação hepática a administração de exossomos em camundongos que foram receberem uma dieta rica em gorduras, ativou células mielóides e induziu o acúmulo desta células imaturas no fígado tais moléculas são relacionadas com processos inflamatórios e desordens de obesidade.
Membrane vesicle release in Bacteria, Eukaryotes, and Archaea: a conserved yet Underappreciated Aspect of Microbial Life.	2012	Infect Immun/ 3.73	Liberação de vesículas entre diferentes organismos e seus possíveis mecanismos de secreção	Artigo de revisão: A liberação de vesículas é um processo conservado entre bactérias, fungos, parasitas, tais estruturas são importantes para a sobrevivência do patógeno no meio ambiente. A liberação de vesículas é um processo que ocorre <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> durante a infecção. Tais vesículas carregam toxinas, enzimas etc. O processo de liberação de vesículas requer um complexo ESCRT.
Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells.	2013	Proc Natl Acad Sci U S A/ 9.674	Trofoblasto e liberação de exossomos como mecanismo de resistência a infecção viral	Cultura contendo trofoblasto de placenta humana são altamente resistentes a infecção viral, e tais células conferem resistência a infecção viral em células não placentárias, através de específico mecanismo de entrega de microRNAs mediada por exossomos.
The expression profile of C19MC microRNAs in primary human trophoblast cells and exosomes.	2012	Mol Hum Reprod./3.747	Expressão diferencial de miR19	O cluster de microRNAs 19 são exclusivamente expressos em células placentárias. Análise do perfil de expressão destes microRNAs em trofoblasto e exossomos revelaram que miR19 são os mais abundantes microRNAs presentes em trofoblasto, o perfil de expressão destes microRNAs não é alterado em resposta a hipóxia, miR19 também é o microRNA mais abundante em exossomos liberados de trofoblasto.
Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context.	2009	J Natl Cancer Inst/12.583	Métodos de avaliação do teste de PSA	Avaliaram por três métodos diferentes os resultados para o diagnóstico usando o teste de antígeno específico da próstata.
Exosomes are released by cultured cortical neurones.	2006	Mol Cell Neurosci./3.73	Exossomos liberados por astrócitos e neurónios e suas funções durante eventos de sinapse	Exossomos são liberados por astrócitos e neurónios. Exossomos liberados por neurónios contêm moléculas de adesão celular L1, proteínas ancoradas ao GPI e GluR2 / 3. A liberação exossomal é regulada pela despolarização celular e tais estruturas podem ter funções regulatórias durante eventos de sinapses e também podem permitir a permuta intercelular de proteínas de membrana no interior do cérebro.

Dynamic changes in the morphology of <i>Cryptococcus neoformans</i> during murine pulmonary infection	2001	Microbiology/ 3.026	Mudanças morfológicas e estruturas de <i>C. neoformans</i> durante a infecção	Formas gigantes da fase de levedura ocorrem durante o curso da infecção, a presença de uma parede celular escura durante a infecção relaciona-se com a produção de melanina, o polissacarídeo GXM foi encontrado na cápsula, parede celular e citoplasma, consistindo com a síntese intracelular deste polissacarídeo.
Cells release prions in association with exosomes.	2004	PNAS/9.674	Liberação de prions mediada por exossomos	A liberação das proteínas PrPc e PrPsc no ambiente extracelular é associada com exossomos, tais vesícula carregando PrPsc são infecciosas. Exossomos podem contribuir para mudanças na membrana intercelular e disseminação de prions através do organismo.
Release of <i>Helicobacter pylori</i> vacuating cytotoxin by both a specific secretion pathway and budding of outer membrane vesicles.	1999	J Pathol./7.429	Produção de vesículas por <i>H. pylori</i> e relação com patogênese	Culturas de diferentes linhagens de <i>H. pylori</i> produzem vesículas, tais estruturas parecem ser originadas de vesículas da membrana externa, a toxina VacA foi encontrada em vesículas e brotamentos da membrana externa. VacA secreta e associada com vesículas são internalizadas por células MKN28 e detectadas na mucosa gástrica.
MicroRNAs potentiate neural development .	2009	Neuron/15.982	microRNAs no cérebro e possíveis funções	Pequenos RNAs da classe de microRNAs são encontrados em diferentes tecidos do organismo incluindo o cérebro, tais estruturas podem ter funções relevantes durante o desenvolvimento neural, estudos tem revelados específicos microRNAs neste tecido e estes poderiam influenciar o destino celular no cérebro.
Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease.	2016	Neurological sciences/2.47	microRNAs como potenciais biomarcadores da doença de Alzheimer	Artigo de revisão: Biomarcadores exossomais, assim como microRNAs presentes em exossomos como potenciais biomarcadores da doença de Alzheimer's, potenciais aplicações clínicas e função, formação e isolamento de exossomos.
A Study of Small RNAs from Cerebral Neocortex of Pathology-Verified Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, Hippocampal Sclerosis, Frontotemporal Lobar Dementia, and Non-Demented Human Controls	2013	Journal of Alzheimer's Disease/4.15	Análise do papel de pequenos RNAs em doenças neurodegenerativas	Nenhuma mudança nos padrões de edição de isomiR ou miRNAs em correlação com patologia neurodegenerativa; mudança nos níveis de expressão do miR-132 na doença de Alzheimer e demência frontotemporal lombar

Amyotrophic lateral sclerosis	2011	The Lancet/45.2	Esclerose lateral amiotrófica	Origem da doença, predisposição para desenvolvimento da doença, o que já se conhece sobre Esclerose lateral amiotrófica e para onde a investigação está se dirigindo (melhorar terapia, ensaios clínicos)
Exosomes: From biogenesis and secretion to biological function	2006	Immunology Letters/2.51	Exossomos	Nova plataforma para proteínas de membrana e papel dos exossomos na biologia do tumor e na regulação imune
Exosomal microRNA-141 is upregulated in the serum of prostate cancer patients	2015	Dovepress/2.07	Biomarcador para câncer de próstata humano	Níveis de miR-141 exossomal foi significativamente maior em pacientes com câncer de próstata do que em pacientes com hiperplasia benigna da próstata e pacientes saudáveis. Níveis de expressão foram significativamente maior em pacientes com câncer de próstata metastático quando comparado com pacientes com câncer de próstata localizado.
Exosomes and Their Therapeutic Potentials of Stem Cells	2016	Stem Cells International/2.8	Exossomos e seus potenciais terapeutico de células tronco	Funções dos exossomos de diferentes tipos de células tronco e seu potencial terapêutico
Exosomes: Small vesicles participating in intercellular communication	2011	The International Journal of Biochemistry & Cell Biology/4.05	Exossomos e comunicação intercelular	Origem e composição molecular dos exossomos; papel dos exossomos na fisiologia celular e em processos patológicos
Exosomes: Vehicles of Intracellular Signaling, Biomarkers, and Vectors of Cell Therapy	2014	Annual Review of Physiology/18.51	Exossomos	Biogênese dos exossomos, composição molecular, comunicação intercelular

The Role of Exosomes in Infectious Diseases	2013	Inflammation & Allergy - Drug Targets/2.52	Exossomos e doenças infecciosas	Composição e biogênese do exossomo; papel do exossomo na biologia da infecção; exossomos derivados de células infectadas
Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Systemically Injected Promote Peripheral Nerve Regeneration in the Mouse Model of Sciatic Crush	2012	Tissue engineering: Part A/4.44	Células tronco mesenquimal	Administração intravenosa da célula tronco mesenquimal derivada do adiposo (ASC) uma semana após lesão do nervo ciático acelerou significativamente a recuperação funcional; ASC pode contribuir para regeneração do nervo periférico
Release of Lipopolysaccharide from Intracellular Compartments Containing <i>Salmonella typhimurium</i> to Vesicles of the Host Epithelial Cell	1997	Infection and immunity/3.73	Lipopolissacarídeo	Liberação de lipopolissacarídeos da vesícula é restrito em células infectadas com <i>Salmonella typhimurium</i> com nenhum lipopolissacarídeo observado em células vizinhas não infectadas
Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model	2013	Neuroscience/3.35	Células tronco mesenquimal e esclerose lateral amiotrófica	Exame neuropatológico dos camundongos mutante para SOD1 tratados com ASC revelou um maior número de neurônios motores lombares em relação ao controle
The Trojan exosome hypothesis	2003	PNAS/9.67	Retrovírus	Biogênese e captação de exossomos; Biogênese retroviral e transmissão; Imunidade retroviral
Variance in the identification of microRNAs deregulated in Alzheimer's disease and possible role of lincRNAs in the pathology: The need of larger datasets	2014	Ageing Research Reviews/6.63	microRNAs e doença de Alzheimer	microRNAs não são expressos normalmente em pacientes com doença de Alzheimer

Vesicle Formation during Reticulocyte Maturation	1987	The Journal of Biological Chemistry/7.25	Formação de vesícula	Enzimas de origem citosólica não são detectadas ou estão presente em baixa atividade nas vesículas; composição dos lipídeos das vesículas mostrou alto conteúdo de esfingomielina
Exocarta: a compendium of exosomal proteins and RNA	2009	Proteomics/3.8	Exocarta e os conjuntos de proteínas exossomal	Identificação de proteínas exossomais
Extracellular organelles important in intercellular communication	2010	Journal of proteomics/3.8	Importância dos exossomos na comunicação intercelular	Função dos exossomos, levantamento na literatura, ligação dos exossomos com outras biomoléculas
Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis	2013	Journal of Clinical Neuroscience/1.3	Utilização da terapia celular no tratamento da esclerose	Comparação dos tipos celulares e vários, tipos de terapia, comparando com estudos relacionados a ELA
Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells	2011	Nature communications/11.4	Exossomos e células do sistema imune contém micro-RNA	Análise com cromatografia líquida acoplada ao espectrometro de massa, análise microarray, citometria de fluxo, qRT-PCR, todos estes resultados para identificação dos miRNA em exossomos
Placental exosomes in normal and complicated pregnancy	2015	Obstetrics & Gynecology	Análise de exossomos durante a gravidez	Levantamento das diferenças entre exossomos na gravidez normal e na gravidez complicada, isolamento dos exossomos, separação e identificação, análise da fosfatase alcalina presente nos exossomos da placenta

Exosomes and nanotubes: Control of immune cell communication	2016	Biochemistry & Cell Biology/4.04	Papel dos exossomos e nanotubos no controle da comunicação das células imunitárias	Análise da função, estrutura dos exossomos, microscopia eletrônica
Fatal meningococcal septicaemia with “blebbing” meningococcus	2002	The Lancet/45.2	Formação de "bolhas" na doença meningocócica	microscopia eletrônica
The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities	2012	Biochemical Pharmacology/5.0	Visão dos exossomos, papel na função celular e biomarcadores	Levantamento de diversos trabalhos sobre exossomos e sua importância nos papéis biológicos
Prions	1998	Proc Natl Acad Sci U S A/9.6	Prions, estrutura, função	Histopatologia em camundongos a partir de exposição à prions, imunoblotting de células infectadas e não infectadas, Eletromicrografias marcando as proteínas dos prions
Stem molecular signature of adipose-derived stromal cells	2008	Experimental Cell Research/3.2	Comparação das marcações de células estaminais e avaliar o perfil de expressão dessas células	Identificação de genes envolvidos no desenvolvimento biológico, citofluorometria, análises de microarranjos, qRT-PCR
Exosome-mediated transmission of hepatitis C virus between human hepatoma Huh 7.5 cells	2013	Pnas Early/9.6	Exossomos e infecção de hepatite	Imuno seleção de exossomos, imuno-magnético, seleção de exossomos, detecção do HCV em pacientes e em exossomos detecção de exossomos em HCV através de anticorpos

Extracellular Vesicles Produced by <i>Cryptococcus neoformans</i> Contain Protein Components Associated with Virulence	2008	Eucaryotic Cell/3.3	Vesícula extracelular que produz componentes de virulência em <i>Cryptococcus neoformans</i>	Isolamento e purificação da vesícula, microscopia de transmissão eletrônica para visualização da vesícula, detecção bioquímica de várias enzimas relacionadas a vesícula e virulência, identificação de proteínas relacionadas por espectrometria de massas
CSF biomarkers for amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease	2012	Journal of Molecular Neuroscience/2.3	Avaliação e identificação de biomarcadores da doença de Alzheimer	Várias formas de análise e biomarcadores que podem ser utilizados para o diagnóstico e alvo de drogas para o tratamento
Dysregulation of microRNA-219 promotes neurodegeneration through posttranscriptional regulation of tau	2015	The Journal of clinical investigation/13.2	miRNA e a associação a doença de Alzheimer	Sequenciamento de miRNA de cérebro de pacientes qRT-PCR, imunoblotting e imunofluorescência
Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences	2006	Am. J. Reproductive Immunology/2.4	Isolamento de exossomos em mulheres grávidas e suas consequências nas imunoregulações	Identificação de exossomos placentários em mulheres grávidas, exossomos regulando a expressão de vários tipos de células em mulheres grávidas
Hypoxia induced changes in the bioactivity of cytotrophoblast derived exosomes	2013	Plos One/3.2	Atividade dos exossomos induzidos pela hipoxia	Isolamento dos citrofoblasto, isolamento dos citrofoblasto em exossomos, realização do western blot, microscopia eletrônica de transmissão, efeitos da falta de oxigênio nos exossomos, identificação de proteínas na condição
Cancer statistics, 2015	2015	CA: a cancer journal for clinicians/144.8	Dados estatísticos e epidemiológicos do câncer	Dados epidemiológicos do câncer em 2015 nos Estados Unidos da América.

Proteomic profiling of exosomes: current perspectives	2008	Proteomics/3.8	Composição protéica dos exossomos	Revisão dos dados das proteínas que compõe os exossomos.
An exosome-based secretion pathway is responsible for protein export from <i>Leishmania</i> and communication with macrophages	2010	Journal of Cell Science/5.4	<i>Leishmania</i> utiliza exossomos na interação com o hospedeiro	Demonstração da importância dos exossomos no transporte de proteínas que interagem com os macrófagos durante a infecção por <i>Leishmania</i>
Bonor-derived exosomes induce specific regulatory T cells to suppress immune inflammation in the allograft heart	2016	Scientific Reports/5.5	Importância dos exossomos na supressão da inflamação no aloenxerto de coração	Utilizou-se exossomos de murinos como tecnologia de transporte da proteína MMP1a provenientes de células T regulatórias capaz de reprimir a inflamação no transplante de coração.
Exosomal transfer of proteins and RNAs at synapses in the nervous system	2007	Biology Direct/4.6	Atuação dos exossomos no sistema nervoso carregando proteínas e RNAs	Os exossomos transferem proteínas e RNAs que atuam na plasticidade sináptica tanto na sinalização anterógrada como na retrógrada.
Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology	2008	Traffic/4.3	Indispensabilidade dos exossomos na biologia da patogênese do tumor e dos micro-organismos	Atualização dos dados da importância dos exossomos na intercomunicação intracelular dos tumores e dos patógenos com as células de defesa do hospedeiro, e seu possível uso como biomarcadores de doenças e como candidatos a vacinas.
Pili and other membrane appendages on <i>Neisseria meningitidis</i> in the cerebrospinal fluid of na infant	1982	The Journal of Infectious Diseases/6.0	Vesículas carregando endotoxinas	Células da <i>N. meningitidis</i> liberam endotoxinas na corrente sanguínea contribuindo com a patogênese da doença.

Trichomonas vaginalis exosomes deliver cargo to host cells and mediate host:parasite interactions	2013	Plos Pathogens/7.5	Interação da <i>T. vaginalis</i> com o hospedeiro mediado por exossomos	<i>T. vaginalis</i> aumenta a sua aderência às células do hospedeiros por meio de exossomos. Proteínas contidas nos exossomos são capazes de modular a resposta imune.
Adipose-derived stem cells: implications in tissue regeneration	2014	World Journal of Stem Cells/Não avaliado	Entendimento do uso de células-tronco mesenquimais e derivadas dos adipócitos na regeneração tecidual	A administração de células tronco na esclerose lateral amiotrófica, promove a neuroproteção e neuroregeneração.
The regulation of exosome secretion: a novel function of the p53 protein	2006	Cancer Research/9.3	Ação da proteína p53 na biologia dos exossomos	Via p53 regula a produção dos exossomos.
The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme1	2008	The Journal of Neuroscience/2.5	Ação do miR-107	Micro-RNAs presentes em exossomos de importância na Doença de Alzheimer
Increasing the predictive accuracy of amyloid- β blood-borne biomarkers in Alzheimer's disease	2011	Journal of Alzheimer's Disease/4.1	Biomarcadores da doença de Alzheimer	Moléculas encontradas em exossomos podem ser usadas como biomarcadores na Doença de Alzheimer
De-repression of FOXO3a death axis by microRNA-132 and -212 causes neuronal apoptosis in Alzheimer's disease	2013	Human Molecular Genetics/6.3	Ação dos microRNAs já encontrados em exossomos	As vias sinalizadas a partir dos microRNAs miR-132/-212 promovem a ativação pro-apoptótica contribuindo com a neurodegeneração na Doença de Alzheimer

Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells stimulated by hypoxia promote angiogenesis both in vitro and in vivo	2012	Stem Cells Development/3.7	Entendimento ds microvesículas de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical na promoção da angiogênese	Os dados indicam que os exossomos de células-tronco mesenquimais umbilicais tem importante papel na promoção da angiogênese durante hipóxia.
---	------	----------------------------	--	--