



DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER

DYSREGULATION OF microRNAs IN PATHOLOGICAL CANCER PROCESSES

DESREGULACIÓN DE MICRORNAs EN PROCESOS PATOLÓGICOS DEL CÁNCER

Marcos Daniel Mendes Padilha¹, Rosimar Neris Martins Feitosa²

e3122492

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2492>

PUBLICADO: 12/2022

RESUMO

Os microRNAs (miRNAs) são moléculas endógenas de 19 a 25 nucleotídeos, transcritas pela RNA polimerase II, após a transcrição, os miRNAs são processados por uma RNase III chamada DROSHA e uma proteína de ligação ao RNA dupla fita DGCR8; a DICER se associa com a proteína de ligação a RNA responsiva a ativação gênica TRBP, na clivagem do duplex de miRNA com as proteínas do complexo de silenciamento induzido por RISC, ocasionando regulação negativa pós-transcricional do mRNA alvo. Os miRNAs estão envolvidos em vários processos biológicos, como regulação da homeostase, diferenciação da linhagem hematopoiética, sendo relacionados também a processos patológicos como câncer e várias outras doenças. Esse estudo é uma revisão integrativa, as bases de dados consultadas foram o NCBI, BVS, SciELO e lista de referências dos artigos selecionados. Foram baixados 156 artigos e apenas 36 foram incluídos na revisão, sendo artigos em português e inglês; utilizamos o fluxograma PRISMA 2020 para triagem dos artigos. Os achados demonstraram ampla gama de interações movidas por amplo espectro de proteínas, a regulação positiva e negativa dos miRNAs tem sido associada a vários tipos de câncer, essas moléculas podem atuar como oncogenes ou genes supressores de tumor e tem se tornado um alvo atraente para estudos terapêuticos, o que poderia guiar mecanismos mais eficazes baseados na tomada de decisão clínica como prognóstico, diagnóstico e até como procedimento não invasivo.

PALAVRAS-CHAVE: OncomiRs. miRs desregulados. miRNAs no plasma sanguíneo. Proteínas argonautas.

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNAs) are endogenous molecules of 19 to 25 nucleotides, transcribed by RNA polymerase II, after transcription, miRNAs are processed by an RNase III called DROSHA and a double-stranded RNA binding protein DGCR8; DICER associates with TRBP gene activation-responsive RNA-binding protein, in the cleavage of the miRNA duplex with the proteins of the RISC-induced silencing complex, causing post-transcriptional negative regulation of the target mRNA. miRNAs are involved in several biological processes, such as homeostasis regulation, hematopoietic lineage differentiation, and are also related to pathological processes such as cancer and several other diseases. This study is an integrative review, the databases consulted were NCBI, BVS, SciELO and the reference list of selected articles. 156 articles were downloaded and only 36 were included in the review, articles in Portuguese and English; we used the PRISMA 2020 flowchart to sort the articles. The findings demonstrate a wide range of interactions driven by a broad spectrum of proteins, the up and down regulation of miRNAs has been associated with several types of cancer, these molecules can act as oncogenes or tumor suppressor genes and have become an attractive target for studies therapeutic options, which could guide more effective mechanisms based on clinical decision-making such as prognosis, diagnosis and even as a non-invasive procedure.

KEYWORDS: OncomiRs. Deregulated miRs. miRNAs in blood plasma. Argonaute proteins.

¹ Universidade Federal do Pará - UFPA

² Universidade Federal do Pará - UFPA



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

RESUMEN

Los microARN (*miARN*) son moléculas endógenas de 19 a 25 nucleótidos, transcritas por la ARN polimerasa II, luego de la transcripción, los *miARN* son procesados por una ARNasa III llamada DROSHA y una proteína de unión a ARN de doble cadena DGCR8; DICER se asocia con la proteína de unión al ARN sensible a la activación del gen TRBP, en la escisión del dúplex de *miARN* con las proteínas del complejo de silenciamiento inducido por RISC, lo que provoca una regulación negativa postranscripcional del ARNm diana. Los *miARN* están involucrados en varios procesos biológicos, como la regulación de la homeostasis, la diferenciación del linaje hematopoyético y también están relacionados con procesos patológicos como el cáncer y varias otras enfermedades. Este estudio es una revisión integradora, las bases de datos consultadas fueron NCBI, BVS, SciELO y la lista de referencias de los artículos seleccionados. Se descargaron 156 artículos y solo 36 fueron incluidos en la revisión, artículos en portugués e inglés; utilizamos el diagrama de flujo PRISMA 2020 para ordenar los artículos. Los hallazgos demuestran una amplia gama de interacciones impulsadas por un amplio espectro de proteínas, la regulación hacia arriba y hacia abajo de los *miARN* se ha asociado con varios tipos de cáncer, estas moléculas pueden actuar como oncogenes o genes supresores de tumores y se han convertido en un objetivo atractivo para los estudios opciones terapéuticas, que podrían orientar mecanismos más efectivos basados en la toma de decisiones clínicas como pronóstico, diagnóstico e incluso como procedimiento no invasivo.

PALABRAS CLAVE: *OncomiRs. miR desreguladas. miRNAs en plasma sanguíneo. Proteínas argonautas.*

INTRODUÇÃO

Cada vez mais estudos demonstram que microRNAs (*miRNAs*) derivados de câncer estão intimamente envolvidos na formação do microambiente tumoral imunossupressor, desativando células efectoras, bem como a imunogenicidade no câncer desregulada. A alteração do perfil de expressão de *OncomiRNAs* torna as células cancerosas com maior potencial invasivo (YI *et al.*, 2020). Com as plataformas de sequenciamento de alto rendimento, *miRNAs* aberrantes regulados negativamente ou positivamente foram descritos em uma variedade de cânceres humanos malignos, incluindo linfomas, câncer de mama, colorretal, melanoma e gliomas. Embora as causas da expressão aberrante de *miRNAs* ainda não foram totalmente compreendidas, vários mecanismos podem ser possíveis, como anormalidades cromossômicas, mutações genéticas, epigenéticas e na biogênese do *miRNA* (LAN *et al.*, 2015).

Os *miRNAs* são reguladores pós-transcricionais da expressão gênica com potencial promissor no diagnóstico de câncer, aplicações terapêuticas e como novos biomarcadores para monitorar a progressão da doença, prever a resposta ao tratamento ou estimar os resultados clínicos (ZÁVESKÝ *et al.*, 2019). Os *miRNAs* são moléculas endógenas pequenas não codificantes com comprimento de 19 a 25 nucleotídeos, que podem regular a expressão do gene alvo, estando envolvidos em muitos processos patológicos incluindo gênese tumoral, proliferação celular, apoptose, angiogênese, resistência tumoral, invasão e metástase (LI *et al.*, 2020).

Apesar de serem secretados por diferentes tipos celulares, a expressão de *miRNAs* segue um padrão tecido específico, evidenciando o papel fundamental dessas moléculas na diferenciação celular e no controle da homeostase. Vários *miRNAs* têm sido implicados na regulação *upstream* e *downstream* de diferentes vias de sinalização contribuindo para o desenvolvimento de doenças (GALVÃO-LIMA *et al.*, 2021). Um único *miRNA* pode regular centenas de genes alvo, mas também



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

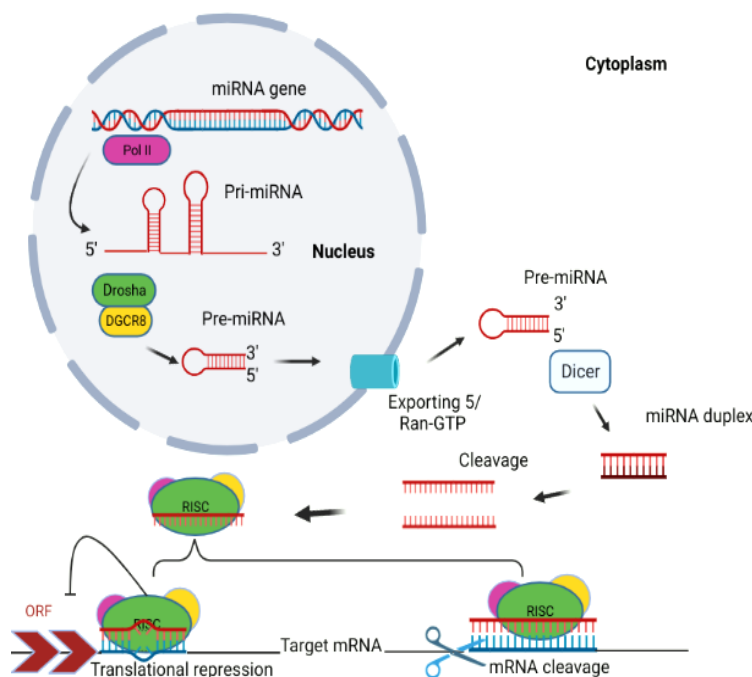
DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

levar a clivagem do mRNA e conseqüentemente depleção, os miRNAs que promovem a malignidade do câncer estão envolvidos na quimiorresistência, enquanto os miRNAs supressores de tumor induzem quimiossensibilidade (ABADI *et al.*, 2021).

A função primária dos miRNAs é interferir na tradução de mRNAs alvos ou promover a desregulação e degradação de seus alvos. A atividade dos miRNAs é dependente do contexto, mostrando expressão e atividades específicas da espécie de miRNAs, bem como específicas do tecido. O câncer é um conjunto heterogêneo, onde uma multiplicidade de tipos celulares e componentes da matriz extracelular coexistem e apoiam o crescimento e expansão de células malignas (CONTI *et al.*, 2020). Por se tratar de um assunto recente despertam interesse sobre seus mecanismos em alterações fisiológicas e patológicas, cerca de 50% dos genes de miRNAs humanos acredita-se estarem localizados em pontos de quebra cromossômica ou regiões de estabilidade, propensos a deleção de genes, mutações e todas consideradas regiões associadas ao câncer ou frágeis sítios do genoma (SERENO *et al.*, 2020).

A biogênese dos miRNAs começa no núcleo com a transcrição pela polimerase II, os Pri-miRNAs são processados em duas etapas catalisados por duas enzimas Drosha e Dicer. A primeira etapa é mediada pela proteína Drosha e DGCR8 que ocorre no núcleo, os miRNAs são processados em miRNAs precursores (pré-miRNA) que são exportados do núcleo pela Exporting-5. A segunda etapa ocorre no citoplasma onde os pré-miRNAs são processados pela Dicer (figura 1), esse processamento produz um dsRNA maduro que é carregado por um complexo de silenciamento RISC onde ocorre a ligação do miRNA ao mRNA ligando-se a 3'UTR (PIEDADE; AZEVEDO-PEREIRA, 2016).

Figura 1 - Biogênese de miRNAs



Fonte: Autor (2022).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

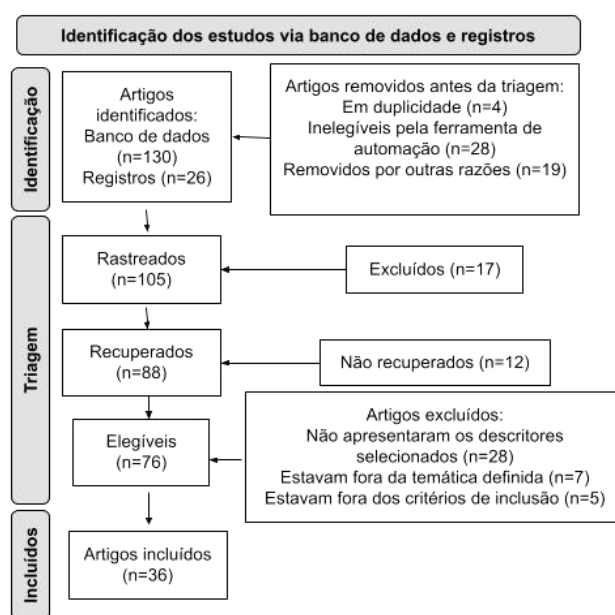
A compreensão da desregulação dessas moléculas em células progenitoras de câncer permite elucidar futuros mecanismos terapêuticos para a biologia do câncer. Sendo assim, pela superexpressão de miRNAs desregulados em células humanas sendo relacionados a diversos cânceres e patologias, são de extrema relevância mais estudos elucidativos introspectivos. Logo, a pesquisa tem como objetivos elucidar o perfil de miRNAs desregulados no câncer, definir quais cânceres estão condicionados a superexpressão dessas moléculas e analisar diferentes famílias de miRNAs relacionados a diversas malignidades por revisão integrativa da literatura.

MÉTODOS

Se trata de uma pesquisa de revisão integrativa, as bases de dados onde foram consultados os artigos foram no National Center for Biotechnology (NCBI), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library (SciELO), Lista de referência dos artigos selecionados e pesquisa de citação. Os artigos incluídos na pesquisa foram do ano de 2006 a 2022, sendo artigos em inglês e português, como critérios de inclusão utilizamos estudos experimentais de fase I/II e revisão da literatura. Os termos considerados para a pesquisa foram OncomiRs, miRs desregulados, miRNAs no plasma sanguíneo e Proteínas argonautas.

156 artigos foram baixados e apenas 36 foram selecionados para essa revisão. 9 para compor a sessão de introdução, 11 para os resultados e 16 para discussão. Os critérios de elegibilidade se basearam em 4 aspectos clínicos dos miRNAs: (1) regulação positiva e negativa de miRNAs, (2) miRNAs como potenciais biomarcadores, (3) modulação de miRNAs em oncogenes e (4) microRNAs circulantes em pacientes oncológicos. Para a triagem das informações foi utilizado o fluxograma PRISMA 2020 para seleção dos artigos (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma PRISMA para triagem e seleção dos artigos



Fonte: Autor (2022).



RESULTADOS

Xie *et al.*, (2019) demonstraram experimentalmente que o miRNA-663 foi regulado positivamente no câncer de ovário, a superexpressão do miRNA-663 induziu crescimento, migração e invasão de células cancerosas ovarianas. O TUSC2 foi identificado como gene alvo do miRNA-663, onde descobriram que esse miRNA promoveu agressividade de células de carcinoma ovariano suprimindo TUSC2 *in vitro* e *in vivo*. Zheng *et al.*, (2020) observaram experimentalmente que a função do miRNA-144 no retinoblastoma é diminuída, esse baixo nível está associado ao aumento do tamanho do tumor, os dados sugerem que sua expressão foi regulada negativamente e os níveis diminuíram em amostras de soro dos pacientes com retinoblastoma em relação aos pacientes controles saudáveis.

Peng *et al.*, (2020) em um estudo pioneiro descreveu a interação direta entre o miRNA-660-5p e TET2, a expressão desse miRNA foi aumentada e associada ao curto tempo de sobrevida em pacientes com câncer de mama. Foi analisado que a depleção de miRNA-660-5p regulou negativamente a fosforilação AKT-mTOR e a adição do inibidor si-TET2 restaurou os níveis de fosforilação de AKT e mTOR. Os resultados demonstraram que o miRNA-660-5p facilitou a proliferação e metástase de linhagens celulares de câncer de mama por regulação negativa TET2 e ativação de sinalização PI3K/AKT/mTOR.

Li *et al.*, (2022) analisaram em seu estudo pioneiro os níveis séricos dos miRNA-21 de exoma em pacientes com leucemia mielóide aguda, esse aumento do miRNA-21 no soro de pacientes foi associado a contagem de leucócitos, blastos e citogenética desfavorável. No estudo de Nayak *et al.*, (2020) foi analisado que o miRNA-187 é regulado negativamente no câncer de próstata sendo expresso diferencialmente de acordo com variáveis clínicas, outros miRNAs-224/34/221 também foram relacionados a desregulação no câncer de próstata, onde foi usado análise ROC para distinguir presença ou ausência de metástase óssea.

Furtado *et al.*, (2017) em estudo experimental identificaram miRNAs relacionados a leucemia linfocítica crônica, o miRNA-34a é superexpresso e tem sido associado a regulação TP53, o estudo sugere que alterações genéticas no locus cromossômico como deleções podem ser responsáveis pela presença de linfocitose de células B e leucemia linfocítica crônica. Fortunato *et al.*, (2019) identificaram experimentalmente em células de câncer de pulmão altos níveis do miRNA-126 nas células endoteliais, o miRNA-145 mostrou superexpressão em fibroblastos do pulmão, as alterações observadas no plasma de pacientes também foram sugestivas a alterações no fenótipo de células correlacionados a progressão do câncer, os fibroblastos demonstraram participar da tumorigênese.

Bai *et al.*, (2019) comprovaram que miRNAs são secretados no plasma por células cancerosas de carcinoma hepatocelular, o miRNA-1180-3p foi regulado positivamente nos tumores, esse estudo experimental investigou o perfil de expressão no plasma, descobriram que as células cancerosas podem bombear esses miRNAs no sistema circulatório para eliminar sua capacidade de controlar negativamente o crescimento tumoral. Takashima *et al.*, (2020) Analisaram por estudo, estudo experimental que miRNAs de linfoma primário do sistema nervoso central inibem a função da proteína por silenciamento do mRNA alvo, nesse estudo foram investigados os preditores de miRNAs



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

relacionados a genes de imunidade ao câncer como linfócitos Th1, Th2, T-reg e checkpoints estimuladores e inibitórios.

Silva *et al.*, (2021) analisaram experimentalmente o perfil de miRNAs em vesículas extracelulares de células de pacientes com câncer de cabeça e de pescoço, os miRNAs transportados em vesículas extracelulares mostraram corresponder ao carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, sendo o miRNA17-5p em carcinoma de células escamosas de orofaringe, miRNA-21 em carcinoma de células escamosas oral, miRNA-16/24/181 circulantes em células escamosas orais, orofaríngeas e o miRNA-23b que não foi previamente descrito no plasma de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, foi encontrado no plasma desses pacientes com esses subtipos de câncer.

Fan *et al.*, (2020) em estudo experimental identificaram que a expressão da proteína RHOA foi significativamente elevada em 63 tecidos de câncer de tireoide em comparação com tecidos não tumorais adjacentes, a expressão proteica foi correlacionada negativamente com a expressão do miRNA-154-3p e miRNA-487-3p; os achados apresentaram que esses miRNAs foram significativamente diminuídos em comparação a tecidos normais, seus baixos níveis de expressão correlacionam-se com estágio, tamanho do tumor, metástase linfonodal e menor sobrevida de pacientes com câncer de tireoide (Quadro 1).

Quadro 1 - Síntese qualitativa dos principais achados de miRNAs expressos em diferentes tipos de câncer

N ^o	Autores (Ano)	Título	Objetivos	Conclusão	Contribuição
1	Xie <i>et al.</i> (2019)	<i>MicroRNA-663 facilitates the growth migration and invasion of ovarian cancer cell by inhibiting TUSC2</i>	Demonstrar regulação positiva do miRNA-663 no câncer de ovário	Os resultados indicaram que o miRNA atua com um potencial promotor tumoral através do direcionamento TUSC2	Estudo experimental em que os resultados forneceram informações sobre o valor potencial terapêutico do miRNA-663 na redução e agressividade de células de câncer de ovário
2	Peng <i>et al.</i> (2020)	<i>miR-660-5p promotes breast cancer progression through down-regulating TET2 and activating PI3K/AKT/mTOR signaling</i>	Analisar a atividade da via pi3k/AKT/mTOR para explorar se o miR-660-5p é regulado por essa via	O estudo elucidou o efeito oncogênico do miR-660-5p e suprimiu a apoptose por pi3k/akt/mTOR por regulação negativa TET2	Estudo experimental onde foi possível identificar miR-660-5p regulando positivamente o câncer de mama através da modulação TET2 e PI3K/AKT/mTOR onde o eixo TET2 pode ser uma via alvo para o tratamento
3	Li <i>et al.</i> (2022)	<i>Upregulation of serum exosomal miR-21 was associated with poor prognosis of acute myeloid leukemia patients</i>	Analisar a expressão do miR-21 sérico em pacientes com leucemia mieloide aguda	Os níveis séricos de miRNAs foram drasticamente reduzidos em pacientes com leucemia mieloide aguda	Pesquisa experimental em que a análise de regressão multivariada de cox mostrou uma relação significativa com a sobrevida e pode ser usada como prognóstico ou diagnóstico



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

4	Nayak <i>et al.</i> (2020)	<i>Role of miRNA-182 and miRNA-187 as potential biomarkers in prostate cancer and its correlation with the staging of prostate cancer</i>	Investigar a expressão do miRNA-182 e miRNA-187 em pacientes com câncer de próstata	Ambos os miRNAs indicam que são biomarcadores promissores, o miRNA-187 pode ser um importante marcador diagnóstico no câncer de próstata metastático	Pesquisa experimental onde eles estabeleceram o miRNA-187 como o alvo de maior precisão para o câncer de próstata em estágio metastático
5	Furtado <i>et al.</i> (2017)	<i>Comparison of microRNA expression in high-count monoclonal B cell lymphocytosis and Binet A Chronic lymphocytic leukemia</i>	Comparar os perfis de expressão de miRNAs de pacientes com linfocítia crônica leucemia	Houve um aumento progressivo do miRNA-155 no desenvolvimento de leucemia de linfocitose monoclonal de células B para leucemia linfocítica crônica	Estudo experimental em que controles saudáveis e pacientes com linfocitose monoclonal de células B e leucemia linfocítica revelaram que a expressão diferencial do miRNA-115 em vias de sinalização propicia o desenvolvimento da doença
6	Silva <i>et al.</i> (2021)	<i>Extracellular vesicles cargo from head and neck cancer cell lines disrupt dendritic cells function and match plasma microRNAs</i>	Investigar perfis de miRNAs em vesículas extracelulares em células derivadas de monócitos circulantes	Os achados indicam comprometimento da maturação e migração das células dendríticas após internalização das vesículas extracelulares e os miRNAs transportados por essas vesículas indicam corresponder aos miRNAs plasmáticos de pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Pesquisa experimental que contribuiu para a compreensão de vesículas extracelulares na sinalização entre câncer e células imunes em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço
7	Fan <i>et al.</i> (2020)	<i>miR-154-3p and miR-487-3p synergistically modulate RHOA signaling in the carcinogenesis of thyroid cancer</i>	Determinar se o miRNA-154-3p e o miRNA-487-3p colaboram sinergicamente para regular a sinalização RHOA na carcinogênese do câncer de tireoide	Os resultados expuseram uma nova cascata de sinalização empregando miRNA-154-3p, miRNA-487-3p e RHOA para ajustar a proliferação e a apoptose de células cancerígenas da tireoide	Pesquisa experimental em que os achados destacam um papel antineoplásico do miRNA-154-3p e miRNA-487-3p e mostram o RHOA como um oncogene que pode ser transcrito reprimido por esses miRNAs

DISCUSSÃO

Família Let-7

Os membros de miRNAs da família Let-7 foram descritos desregulados em uma variedade de cânceres como melanoma, pancreático, sarcoma, linfoma, mesotelioma e de mama. A Let-7 tem demonstrado atuar como reguladores diretos de alguns importantes oncogenes como HMGA2, STAT3, UHRF2, MYC, RAS e IGF. A desregulação de miRNAs Let-7 tem sido também relacionada em meduloblastoma e câncer de pulmão (LARREA *et al.*, 2016; FERNEZA *et al.*, 2021; FIALA *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

miRNAs Let-7 atuam na regulação de angiogênese normal, quando seus níveis estão diminuídos são correlacionados a angiogênese aumentada, atuando como oncogenes, mediando migração, invasão, quimiorresistência e sua expressão tem sido associada a quadros de metástase (BERNSTEIN *et al.*, 2021).

Hilly *et al.*, (2016) analisou experimentalmente miRNAs em carcinomas de células escamosas da cavidade oral, os níveis de Let-7f-5p, miRNA-30b-5p e Let-7e-5p foi regulado positivamente em tumores, a expressão Let-7f-5p foi regulada positivamente em tumores não agressivos, enquanto a expressão Let-7e-5p foi super regulada em tumores agressivos; os tumores agressivos tiveram níveis mais altos de Let-7c, miRNA-130a-3p, miRNA-361-5p, miRNA-99a-5p, miRNA-29c-3p e Let-7d-5p do que tumores não agressivos. No câncer de próstata o HMGA1 é um alvo direto de miRNAs Let-7, a expressão Let-7 leva a redução da função da proteína HMGA1, a expressão reduzida dos miRNAs Let-7a/b/c podem desempenhar um papel na patogênese desse câncer, sendo que níveis baixos de Let-7b podem ter impacto na bioquímica e evolução clínica de pacientes com câncer de próstata (SCHUBERT *et al.*, 2013).

MiRNAs circulantes no plasma sanguíneo

miRNAs no plasma de pacientes são secretados por uma variedade de tipos de células em condições normais e patológicas, esses miRNAs são altamente estáveis e perfis alterados podem ser correlacionados a várias condições patológicas, incluindo o câncer. Esses miRNAs livres no plasma são liberados por células cancerosas, onde atuam em células receptoras no microambiente tumoral, sendo associados a angiogênese, metástase, evasão da resposta imune, além de funcionar como reguladores pró-oncogênicos, mas também podem ser usados para distinguir pacientes com câncer de indivíduos saudáveis como biomarcadores não invasivos para prognóstico e diagnóstico (GAYOSSO-GÓMEZ; ORTIZ-QUINTERO, 2021).

Preethi *et al.*, (2022) elucidam que o miRNA-378 exosomal sérico foi altamente expresso em câncer de pulmão de células não pequenas, os miRNA-323-3p, miRNA-1468-3p, miRNA-5189-5p e miRNA-6513-5p foram efetivamente aumentados e indicados como promissores biomarcadores prognósticos para distinguir pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas resistentes a osimertinibe de pacientes sensíveis a osimertinibe; miRNAs exossomais em vez de miRNAs séricos podem ser biomarcadores preferidos em estágios iniciais e uma combinação de ambos podem melhorar o diagnóstico.

Modulação de miRNAs em vias associadas a oncogênese

Os miRNAs atuam como oncomiRNAs, o miRNA-21 tem como alvo a via PTEN no câncer de estômago e de mama, com capacidade de promover resistência celular a uma variedade de drogas. Estudos *in vivo* já concluíram que a perda do miR-193a-3p poderia modular capacidades oncogênicas via ativação de MAPK/ERK, facilitando proliferação de metástase em câncer de ovário, essas moléculas também regulam o ciclo de divisão celular induzindo células cancerosas a entrar em mitose (PAJARES *et al.*, 2021). De acordo com Smolarz *et al.*, (2022) os miRNAs-15/16 regulam a expressão



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

antiapoptótica de BCL-2 e contribuem para o controle e proliferação de células de leucemia, enquanto o miRNA-146a regula a expressão de fatores de transcrição NF- κ B em células de câncer gástrico correlacionadas ao crescimento tumoral.

Fu *et al.*, (2018) identificaram experimentalmente em células de adenocarcinoma ductal pancreático que a regulação negativa do miRNA-98-5p tanto *in vitro* quanto *in vivo* suprime a via de sinalização MAPK/ERK através da regulação negativa de MAP4K4 favorecendo o desenvolvimento desse câncer. Os miRNAs-15/16 são menos expressos em adenomas hipofisários, sendo essa expressão inversamente correlacionada ao tamanho do tumor, já foi demonstrado que esses miRNAs regulam negativamente BCL2, um oncogene antiapoptótica que se apresenta superexpresso em diversos cânceres, incluindo leucemias e linfomas (FILHO; KIMURA, 2006).

miRNAs derivados de microvesículas de tumor foram encontrados prejudicando a função de células T, inibindo a diferenciação Th1 e Th17, regulação negativa via MAPK, afetando a secreção de citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-2, IL-17 e reduzindo o efeito antitumoral. Esses miRNAs têm como alvo a via PTEN que altera a ativação da via AKT e reduz a proliferação de Tregs CCR6⁺, anulando sua capacidade imunossupressora (YANG *et al.*, 2018). Interações de miRNAs podem promover alterações na via TP53 e conferir quimiorresistência, além de modular fatores de transcrição, reprimir genes e promover tumorigênese; sendo relacionadas aos genes TGFB1, EPHB6, comumente desregulados no câncer (DATTA *et al.*, 2019).

MiRNAs como biomarcadores no câncer

Vários miRNAs atuam na oncogênese humana, agindo como OncomiRNAs ou miRNAs supressores de tumor. Com base na expressão aberrante baseada no câncer, juntamente com suas características, tem demonstrado potencial como uma nova classe de biomarcadores, com diferentes tipos de plataformas de sequenciamento de alto rendimento para analisar a expressão de miRNAs regulados positivamente e negativamente, essa expressão pode refletir diretamente as características cromossômicas ou genômicas, o que permite traduções significativas para aplicações clínicas (CONDRAT *et al.*, 2020).

Estima-se que essas moléculas regulam pelo menos 30% dos genes humanos, vários estudos mostram a alta sensibilidade e especificidade dos miRNAs, destacando seu potencial na redução da mortalidade tumoral como consequência da detecção precoce. O perfil de miRNAs pode ser informativo para o diagnóstico, mas pode também sugerir o tratamento adequado para bloquear o crescimento do tumor e monitorar os efeitos da terapia, alguns estudos avaliaram essas moléculas como uma potencial terapia devido sua capacidade supressora em oncogenes, a identificação de biomarcadores na sobrevida de pacientes com câncer é um tema de pesquisa muito inovador e miRNAs estão ganhando um papel importante dentro dele (CONTI *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A expressão de miRNAs pode ser regulada por uma série de fatores, miRNAs desregulados levam a oncogênese e resistência a drogas antitumorais. A interação de miRNAs com mRNA, proteínas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

e outros RNAs não codificantes constituem toda sua rede regulatória, a complexidade dessa rede dá aos miRNAs uma ampla gama de funções biológicas, que ao mesmo tempo garantem seu grande potencial de aplicação clínica. Além disso, a expressão de miRNAs foi validada como indicadores de prognóstico em pacientes com certos tipos de câncer. Devido a heterogeneidade do câncer, alguns miRNAs têm efeitos regulatórios diferentes sobre resistência a drogas em diferentes tumores, alguns sendo o contrário; desse modo é necessário aprofundar os mecanismos e efeitos desses miRNAs para pesquisas no uso terapêutico.

REFERÊNCIAS

ABADI, A. J.; ZARRABI, A.; GHOLAMI, M. H.; MIRZAEI, S.; HASHEMI, F.; ZABOLIAN, A. et al. Small in Size, but Large in Action: microRNAs as Potential Modulators of PTEN in Breast and Lung Cancers. **Biomolecules**, v. 11, n. 304, p. 1-31, 2021.

BAI, X.; LIU, Z.; SHAO, X.; WANG, D.; DONG, E.; WANG, Y. et al. The heterogeneity of plasma miRNA profiles in hepatocellular carcinoma in patients and the exploration of diagnostic circulating miRNAs for hepatocellular carcinoma. **Plos One**, v. 14, n. 2, p. e0211581, 2019.

BERNSTEIN, D. L.; JIANG, X.; Rom S. *let-7* microRNAs: Their Role in Cerebral and Cardiovascular Diseases, Inflammation, Cancer, and Their Regulation. **Biomedicine**, v. 9, p. 1-18, 2021.

CONDRAT, C. E.; THOMPSON, D. C.; BARBU, M. G.; BUGNAR, O. L.; BOBOC, A.; CRETOIU, D. et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. **Cells**, v. 9, p. 1-32, 2020.

CONTI, I.; SIMIONI, C.; VARANO, G.; BRENNAN, C.; COSTANZI, E.; NERI, L. M. MicroRNAs Patterns as Potential Tools for Diagnostic and Prognostic Follow-Up in Cancer Survivorship. **Cells**, v. 10, p. 1-15, 2021.

CONTI, I.; VARANO, G.; SIMIONI, C.; LAFACE, I.; MILANI, D.; RIMONDI, E. et al. miRNAs as Influencers of Cell-Cell Communication in Tumor Microenvironment. **Cells**, v. 9, n. 220, p. 1-28, 2020.

DATTA, A.; DAS, P.; DEY, S.; GHUWALEWALA, S.; GHATAK, D.; ALAM, S. K. et al. Genome-Wide Small RNA Sequencing Identifies MicroRNAs Deregulated in Non-Small Cell Lung Carcinoma Harboring Gain-of-Function Mutant p53. **Genes**, v. 10, p. 1-23, 2019.

FAN, X-D.; LUO, Y.; WANG, J.; NA, N. miR-154-3p and miR-487-3p synergistically modulate RHOA signaling in the carcinogenesis of thyroid cancer. **Bioscience Reports**, v. 40, n. 1, p. 1-13, 2020.

FERNEZA, S.; FETSUCH, M.; SHULIAK, R.; MAKUKH, H.; VOLODKO, N.; YAREMA, R. et al. Clinical significance of microRNAs-200 and Let-7 families expression assessment in patients with ovarian cancer. **ecancer**, v. 15, p. 1-17, 2021.

FIALA, O.; SOREJS, O.; HOSEK, P.; LISKA, V.; VYCITAL, O.; BRUHA, J. et al. Association of miR-125b, miR-17 and Let-7c Dysregulation With Response to Anti-epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. **Cancer Genomics & Proteomics**, v. 17, p. 605-613, 2020.

FILHO, J. C. M. R.; KIMURA, E. T. MicroRNAs: Nova Classe de Reguladores Gênicos Envolvidos na Função Endócrina e Câncer. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 6, p. 1102-1107, 2006.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
 Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

FORTUNATO, O.; BORZI, C.; MILIONE, M.; CENTONZE, G.; CONTE, D.; BOERI, M. et al. Circulating mir-320a promotes immunosuppressive macrophages M2 phenotype associated with lung cancer risk. **International Journal of Cancer**, v. 144, p. 2746-2761, 2019.

FU, Y.; LIU, X.; CHEN, Q.; LIU, T.; LU, C.; YU, J. et al. Downregulated miR-98-5p promotes PDAC proliferation and metastasis regulating MAP4K4. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 37, p. 1-14, 2018.

FURTADO, F. M.; SCHEUCHER, P. S.; SANTAN, B. A.; ZANETTE, D. L.; CALADO, R. D. T.; REGO, E. M. et al. Comparison of microRNA expression B-cell lymphocytosis and Binet A chronic lymphocytic leukemia. **Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy**, v. 39, n. 3, p. 237-243, 2017.

GALVÃO-LIMA, L. J.; MORAIS, A. H. F.; VALENTIM, R. A. M.; BARRETO, J. S. S. miRNAs as biomarkers for early cancer detection and their application in the development of new diagnostic tools. **Biomedical Engineering Online**, v. 20, n. 21, p. 1-20, 2021.

GAYOSSO-GÓMEZ, L. V.; ORTIZ-QUINTERO, B. Circulating MicroRNAs in Blood and Other Body Fluids as Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Therapy Response in Lung Cancer. **Diagnostics**, v. 11, n. 3, p. 1-26, 2021.

HILLY, O.; PILLAR, N.; STERN, S.; STRENOV, Y.; BACHAR, G.; SHOMRON, N. et al. Distinctive pattern of Let-7 family microRNAs in aggressive carcinoma of the oral tongue in young patients. **Oncology Letters**, v. 12, p. 1729-1736, 2016.

LAN, H.; LU H.; WANG X.; JIN H. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Cancer: Opportunities and Challenges. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 125094, 2015.

LARREA, E.; SOLE, C.; MANTEROLA, L.; GOICOECHEA, I.; ARMESTO, M.; ARESTIN, M. et al. New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating miRNAs in Liquid Biopsies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 627, p. 1-42, 2016.

LI, X.; ZHANG, X.; MA, H.; LIU, Y.; CHENG, S.; WANG, H. et al. Upregulation of serum exosomal miR-21 was associated with poor prognosis of acute myeloid leukemia patients. **Food Science and Technology**, v. 42, p. e51621, 2022.

LI, Y.; ZHOU, J.; WANG J.; CHEN X.; ZHU Y.; CHEN Y. Mir-30b-3p affects the migration and invasion function of ovarian cancer cells by targeting the CTHRC1 gene. **Biological Research**, v. 53, n. 10, p. 1-8, 2020.

NAYAK, B.; KHAN, N.; GARG, H.; RUSTAGI, Y.; SINGH, P.; SETH, A. et al. Role of miR-182 and miR-187 as potential biomarkers in prostate cancer and its correlation with the staging of prostate cancer. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 46, n. 4, p. 614-623, 2020.

PAJARES, M. J.; ALEMANY-COSME, E.; GOÑI, S.; BANDRES, E.; PALANCA-BALLESTER.; SANDOVAL, J. Epigenetic Regulation of microRNAs in Cancer: Shortening the Distance from Bench to Bedside. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 1-23, 2021.

PENG, B.; LI, C.; HE, L.; TIAN, M.; LI, X. miR-660-5p promotes breast cancer progression through down-regulating TET2 and activating PI3K/AKT/mTOR signaling. **Brazilian Journal of Medical Research**, v. 53, n. 12, p. 1-10, 2020.

PIEADADE, D.; AZEVEDO-PEREIRA, J. M. The Role of microRNAs in the Pathogenesis of Herpesvirus Infection. **Viruses**, v. 8, n. 6, p. 1-32, 2016.

PREETHI, K. A.; SELVAKUMAR, S. C.; ROSS, K.; JAYARAMAN, S.; TUSUBIRA, D.; SEKAR, D. Liquid biopsy: Exosomal microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers in cancer. **Molecular Cancer**, v. 21, p. 1-15, 2022.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESREGULAÇÃO DE microRNAs EM PROCESSOS PATOLÓGICOS DO CÂNCER
Marcos Daniel Mendes Padilha, Rosimar Neris Martins Feitosa

SCHUBERT, M.; SPAHN, M.; KNEITZ, S.; SCHOLZ, C. J.; JONIAU, S.; STROEBEL, P. et al. Distinct microRNA Expression Profile in Prostate Cancer Patients with Early Clinical Failure and the Impact of *let-7* as Prognostic Marker in High-Risk Prostate Cancer. **Plos One**, v. 8, n. 6, p. e65064, 2013.

SERENO, M.; VIDEIRA, M.; WILHELM, I.; KRIZBAL, I. A.; BRITO, M. A. miRNAs in Health and Disease: A Focus on the Breast Cancer Metastatic Cascade towards the brain. **Cells**, v. 9, n. 1790, p. 1-27, 2020.

SILVA, E. D. P.; MARTI, L. C.; ANDREGHETTO, F. M.; SALES, R. O. D.; HOBERMAN, M.; DIAS, B. D. S. et al. Extracellular vesicles cargo from head and neck cancer cell lines disrupt dendritic cells function and match plasma microRNAs. **Scientific Reports**, v. 11, n. 18534, p. 16, 2021.

SMOLARZ, B.; DURCZYŃSKI, A.; ROMANOWICZ, H.; SZYLLO, K.; HOGENDORF, P. miRNAs in Cancer (Review of Literature). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 5, p. 1-18, 2022.

TAKASHIMA, Y.; KAWAGUCHI, A.; IWADATE, Y.; HONDOH, H.; FUKAI, J.; KAJIWARA, K. et al. miR-101, miR-548b, miR-554, and miR-1202 are reliable prognosis predictors of the miRNAs associated with cancer immunity in primary central nervous system lymphoma. **Plos One**, v. 15, n. 2, p. e0229577, 2020.

XIE, H. H.; HUAN, W. T.; HAN, J. Q.; REN, W. R.; YANG, L. H. MicroRNA-663 facilitates the growth, migration and invasion of ovarian cancer cell by inhibiting TUSC2. **Biological Research**, v. 52, n. 18, p. 1-9, 2019.

YANG, N.; ZHU, S.; LV, X.; QIAO, Y.; LIU, Y.-J.; CHEN, J. MicroRNAs: Pleiotropic Regulators in the Tumor Microenvironment. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1-12, 2018.

YI, M.; XU, L.; JIAO, Y.; LUO, S.; LI, A.; WU, K. The role of cancer-derived microRNAs in Cancer immune escape. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, n. 25, p. 1-14, 2020.

ZÁVESKÝ, L.; JANDÁKOVÁ, E.; WEINBERG, V.; MINÁR, L.; HANZÍKOVÁ, V.; DUSKOVÁ, D. et al. Ascites-Derived Extracellular microRNAs as Potential Biomarkers for Ovarian Cancer. **Reproductive Science**, v. 26, n. 4, p. 510-522, 2019.

ZHENG, Q.; ZHU, Q.; LI, C.; HAO, S.; LI, J.; YU, X. et al. microRNA-144 functions as a diagnostic and prognostic marker for retinoblastoma. **Clinics**, v. 75, p. e1814, 2020.