

Como citar este artigo:

Jorge AL, Pereira ER, Oliveira CS, Ferreira ES, Menon ET, Diniz SN, et al. MicroRNAs: entendendo seu papel como reguladores da expressão gênica e seu envolvimento no câncer. *einstein* (São Paulo). 2021;19:eRB5996.

Autor correspondente:

Julia Alejandra Pezuk
Avenida Raimundo Pereira de Magalhães,
3.305 – Pirituba
CEP: 05145-200 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 3512-8415
E-mail: julia.pezuk@hotmail.com

Data de submissão:

8/7/2020

Data de aceite:

15/12/2020

Copyright 2021



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

MicroRNAs: entendendo seu papel como reguladores da expressão gênica e seu envolvimento no câncer

MicroRNAs: understanding their role in gene expression and cancer

Ariany Lima Jorge¹, Erik Ribeiro Pereira¹, Christian Sousa de Oliveira¹, Eduardo dos Santos Ferreira¹, Edmara Toledo Ninzoli Menon¹, Susana Nogueira Diniz¹, Julia Alejandra Pezuk¹

¹ Universidade Anhanguera de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: [10.31744/einstein_journal/2021RB5996](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RB5996)

RESUMO

Os microRNAs são pequenas moléculas de RNAs que regulam a expressão gênica das células. Com entre 17 e 25 nucleotídeos, essas pequenas moléculas reconhecem RNA mensageiro-alvo, por meio da complementariedade entre as sequências, e regulam sua tradução proteica. Todas as células humanas expressam diversos microRNAs. De fato, existem mais de 2.500 microRNAs descritos em humanos, relacionados com praticamente todos os processos biológicos. Devido ao seu papel como reguladores da expressão gênica, essas moléculas têm sido estudadas e relacionadas com algumas condições fisiológicas e patológicas específicas, sendo propostas como biomarcadores. Recentemente, foi descoberto que os microRNAs são normalmente liberados para fora da célula, onde participam da comunicação intercelular. MicroRNAs presentes nos fluidos biológicos são chamados de circulantes e têm sido encontrados em todos os fluidos corporais, porém o perfil de expressão é específico para cada tipo. O uso de microRNAs circulantes como marcadores biológicos apresenta vantagens relacionadas com a alta estabilidade dessas moléculas e a facilidade de obtenção de amostra. Adicionalmente, considerando que as alterações em microRNAs são dependentes das condições individuais, essas moléculas apresentam alto potencial de uso na medicina personalizada. De fato, a determinação do perfil de expressão de microRNAs pode auxiliar na identificação e diagnóstico de doenças, no monitoramento de respostas terapêuticas e na definição do prognóstico dos pacientes, auxiliando na escolha do tratamento. Nesta revisão são apresentados aspectos gerais dos microRNAs, e discute-se a importância dessas moléculas no câncer, visando a uma melhor compreensão de seu papel nessa doença.

Descritores: MicroRNAs; Expressão gênica; Neoplasias; Biomarcadores

ABSTRACT

MicroRNAs are small RNA molecules that regulate gene expression in cells. These small molecules comprise 17 to 25 nucleotides and are able to recognize target messenger RNAs by sequence complementarity and regulate their protein translation. Different microRNAs are expressed in all human cells. There is over 2,500 microRNAs described in humans that are involved in virtually all biological processes. Given their role as gene expression regulators, these molecules have been widely investigated and are thought to be associated with some specific physiological and pathological conditions, being proposed as biomarkers. It has recently been reported that microRNAs are secreted outside cells and are involved in intercellular communication. MicroRNAs in biological fluids are named circulating and have been detected in all body fluids, although the expression profile is specific for each type. The major advantages of using circulating microRNAs

as biological markers are the high stability of those molecules and the wide availability of samples. Also, given the individual nature of microRNA expression changes, these molecules have a high potential for use in personalized medicine. In fact, microRNA expression profile determination may support disease recognition and diagnosis, and can be used to monitor therapeutic responses and establish patient prognosis, assisting in choice of treatment. This review provides a general overview of microRNAs and discusses the importance of those molecules in cancer, for deeper understanding of their role in this disease.

Keywords: MicroRNAs; Gene expression; Neoplasms; Biomarkers

INTRODUÇÃO

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) que não codificam proteínas, os quais têm ganhado destaque nos últimos anos por seu papel como reguladores da expressão gênica e envolvimento em doenças, como as neoplasias. De fato, o câncer corresponde a um conjunto de doenças genéticas que podem ser causadas por inativação de genes supressores tumorais e/ou ativação de proto-oncogenes. A malignização celular implica no acúmulo de mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA), que levam à desregulação da expressão gênica, a qual, por sua vez, acarreta consequências biológicas e funcionais para as células. Adicionalmente, alterações em processos epigenéticos também têm sido relacionadas com o desenvolvimento de tumores malignos. Dentre eles os miRNAs ganharam visibilidade devido a relação dessas moléculas com a aquisição de características malignas durante o processo de carcinogênese.⁽¹⁾

Considerando esse contexto, aqui são apresentados e discutidos os avanços científicos dos últimos anos relacionados ao processo de geração e funcionamento de miRNAs, bem como sua relação com o câncer. Este artigo traz informações atualizadas sobre o papel dessas moléculas, discutindo a potencialidade de uso de miRNAs para o avanço no tratamento e no monitoramento do câncer.

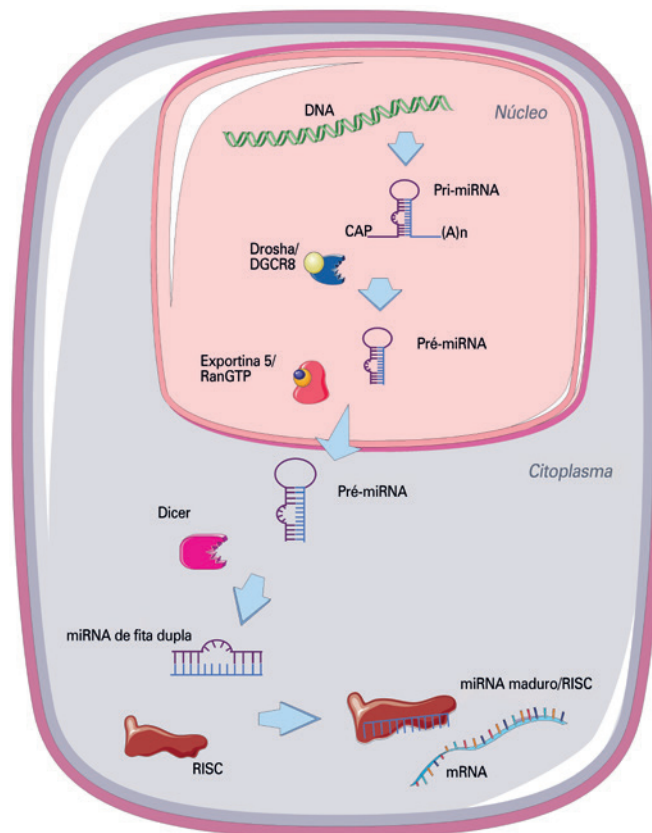
MicroRNAs

Os miRNAs foram descritos pela primeira vez na década de 1990 em *Caenorhabditis elegans*, e são atualmente considerados moléculas fundamentais na regulação da expressão gênica das células animais e vegetais.⁽²⁾ Essas moléculas têm entre 17 e 25 nucleotídeos e regulam a expressão gênica de maneira pós-transcricional, alterando o padrão de tradução proteica por meio da interação com RNAs mensageiros (mRNAs).⁽³⁾ Atualmente, existem mais de 18 mil miRNAs distintos em 168 espécies catalogados no banco de dados miRBase

(www.mirbase.org). Na espécie humana, já foram identificados mais de 2.500 miRNAs, no entanto a função de muitos deles ainda não é totalmente compreendida.⁽⁴⁾ Variações no padrão de expressão de miRNAs têm sido relacionadas com diversos processos biológicos e fisiológicos e descritas em praticamente todas as patologias humanas.^(5,6)

BIOGÊNESES DOS MicroRNAs

O processo de geração de miRNAs é complexo, inicia-se no núcleo e é finalizado no citoplasma, além de incluir a participação de diversas enzimas e complexos proteicos celulares, que regulam todo o percurso até a produção de miRNAs maduros capazes de desempenhar sua função (Figura 1). Existem ao menos três vias de produção de miRNAs conhecidas, sendo a canônica a mais estudada.⁽³⁾



DNA: ácido desoxirribonucleico; pri-miRNA: microRNA primário; miRNA: microRNA; RISC: complexo silenciador induzido por RNA; CAP: capped; Dicer: enzima.

Figura 1. Biogênese canônica de microRNAs. Os microRNAs são primeiramente traduzidos no núcleo em moléculas denominadas pri-microRNAs. A partir de sequências de DNA, os pri-microRNAs são processados pela enzima nuclear Drosha, dando origem a uma molécula menor, chamada pré-microRNA. O pré-microRNA é exportado ao citoplasma, com a ajuda da exportina-5, no qual será processado pela enzima Dicer, gerando uma molécula de microRNA de fita dupla, que se acoplará ao complexo proteico silenciador induzido por RNA. O microRNA associado ao complexo silenciador induzido por RNA terá suas fitas separadas, dando origem a microRNAs maduros e capazes de se ligar aos RNAs mensageiros, inibindo sua tradução

A biogênese por via canônica começa com a transcrição do DNA, sendo que os miRNAs podem estar codificados em regiões intragênicas (principalmente regiões intrônicas) e intergênicas, tanto da fita sense quanto da fita antisense do DNA. A transcrição é realizada geralmente pela RNA polimerase II e, alternativamente, pela RNA polimerase III.⁽⁷⁾ O primeiro transcrito, chamado miRNA primário ou pri-miRNA, tem uma estrutura de *hairpin*, ou grampo de cabelo, existindo uma parte na qual a molécula está pareada formando uma região de dsRNA (RNA de cadeia dupla) e com seus extremos protegidos por encapamento (CAP - *capped*) e cauda poli-A.⁽⁸⁾ O pri-miRNA é processado no núcleo pelo complexo enzimático formado pela RNase III Droscha e a proteína Pasha ou *DiGeorge Syndrome Critical Region 8 protein* (DGCR8), que tem capacidade de se ligar essa molécula de RNA de cadeia dupla e remover a cauda de poli A e o encapamento dos extremos da mesma. Esse processamento resulta em uma molécula de RNA de dupla fita com aproximadamente 70 nucleotídeos, denominada miRNA precursor ou pré-miRNA, que é exportada para o citoplasma com o auxílio das proteínas exportina-5 e Ran-GTP.⁽⁹⁾ No citoplasma, a enzima Dicer continua com o processamento do miRNA, removendo a alça não pareada da molécula e dando origem a um miRNA de fita dupla de aproximadamente 22 nucleotídeos. Alternativamente, a proteína argonauta 2 (*Ago2*) pode participar da clivagem do pré-miRNA no citoplasma.⁽¹⁰⁾ Esse miRNA de fita dupla é associado a um complexo proteico chamado complexo silenciador induzido por RNA (RISC), formado por diversas proteínas, sendo as proteínas Ago um dos fatores mais importantes, uma vez que são as responsáveis pela interação com as moléculas de RNAs.⁽¹¹⁾ O RISC causa a separação das duas fitas do miRNA, e, geralmente, uma delas é degradada, enquanto a outra, que corresponde ao miRNA maduro, fica exposta para poder parear com o mRNA-alvo.^(3,8)

No processo de biogêneses de miRNAs por vias não canônicas, a produção de pré-miRNAs ocorre no núcleo, a partir de outras moléculas, como *short hairpin RNA* (shRNAs), miRtron ou m7G-pre-miRN, sendo que existem também variações em algumas das etapas subsequentes. A produção de pré-miRNA a partir de miRtron requer a participação do spliceossomo no núcleo. Por outro lado, o m7G-pre-miRN precisa da proteína exportina-1 para ser transportado para o citoplasma. Por último, a diferença entre o processamento canônico e o não canônico, envolvendo os shRNAs, se deve a participação das proteínas Ago2 no lugar da Dicer.^(3,12)

MECANISMO DE AÇÃO DOS MicroRNAS

Para cumprir sua função, o miRNA se liga por meio do reconhecimento de mRNAs-alvo, de acordo com a complementariedade de sequências, alterando o padrão de tradução em proteínas dessas mRNAs. Esse pareamento pode ser total ou parcial, e quanto maior a complementariedade das sequências, mais forte e duradora parece ser essa interação. Os miRNAs são considerados importantes reguladores da expressão gênica, e seu mecanismo é dinâmico e influenciado pela localização dessas moléculas e pelos mecanismos de interação com seu alvo.⁽³⁾

O mecanismo de ação dos miRNAs incluem diversas etapas com a participação de várias proteínas.⁽¹²⁾ O miRNA se liga ao seu alvo principalmente na região 3' não traduzida (UTR) e, alternativamente, a outras regiões, como a 5'UTR, ou até em regiões promotoras do mRNA-alvo, o que determina a consequência biológica dessa interação. A maioria dos miRNAs apresenta efeito inibitório na expressão gênica, causado pelo impedimento da tradução proteica do mRNA-alvo. No entanto, quando o miRNA se liga à região promotora de um gene, seu efeito pode ser oposto, causando a ativação de sua expressão.⁽¹³⁾

A interação entre o miRNAs e o mRNA-alvo pode resultar na degradação do mRNA, por meio do processo de clivagem dessa molécula, causada por uma endonuclease presente no RISC, ao qual o miRNA está associado.⁽¹⁴⁾ Inicialmente, foi descrito que, para que isso aconteça, deveria haver complementariedade total entre as moléculas, e, no caso de complementariedade parcial, ocorreria apenas uma inibição temporária da tradução. No entanto, estudos mais recentes têm demonstrado que, em células animais, a maioria dos miRNAs apresenta apenas complementariedade parcial ao mRNA-alvo, o que parece ser suficiente para inibir de maneira permanente sua tradução.^(5,15)

O pequeno tamanho dos miRNAs e a tolerância de complementariedade parcial com seu alvo permitem a interação com grande número de mRNAs. Assim, as consequências biológicas de variações em um miRNA determinado podem ser diferentes, dependendo do contexto celular, fazendo-se necessária a verificação experimental, uma vez que o efeito celular do miRNA é dependente da função do mRNA-alvo. Um único miRNA pode ter consequências biológicas opostas em células diferentes, no caso de apresentar complementariedade de sequências com mRNAs-alvo com funções antagônicas. Desse modo, para entender o papel de cada miRNA, é fundamental considerar o perfil de mRNA transcritos em cada tipo celular. A rede de interação miRNA-mRNA é complexa, e os modelos bioinformáticos podem auxiliar no entendimento dessa relação, para identificar efeitos aditivos ou contraditórios entre miRNAs distintos.⁽³⁾

Adicionalmente, cada mRNA pode ser alvo de mais de um miRNA, e, quando se pretende entender os efeitos de um miRNA determinado, é necessário ponderar a interação entre o mRNA-alvo e outros miRNAs, uma vez que o desfecho biológico pode ser dependente da adição de efeitos dos diversos miRNAs expressos na mesma célula.⁽⁴⁾ Assim, é possível afirmar que um determinado miRNA pode regular processos opostos em distintos tipos celulares, como, por exemplo, aumentar a proliferação celular e da taxa de apoptose, ainda que níveis semelhantes de um miRNA específico podem não ter o mesmo efeito biológico, uma vez que dependem dos alvos e da interação com outras moléculas em um determinado tipo celular.

MicroRNAs NO CÂNCER

O papel dos miRNAs no câncer vem sendo pesquisado desde o começo dos anos 2000, quando foi publicado o estudo realizado por Calin et al.⁽¹⁶⁾ Eles mostraram que pacientes com leucemia linfoblástica crônica apresentam diminuição na expressão dos miR-15 e miR-16. A partir de então, alterações na expressão de diversos miRNAs em células tumorais têm apontando relação importante entre a desregulação dessas moléculas e o processo de carcinogênese.^(17,18) Teoricamente, todos os tipos de tumores apresentam desregulação na expressão de algum tipo de miRNA. De fato, hoje sabemos que mais da metade dos genes que codificam miRNAs em humanos está localizada em regiões genômicas que foram descritas como desreguladas no câncer.^(4,19)

Os miRNAs relacionados com o câncer podem ser classificados, de acordo com a função do mRNA-alvo, em supressores tumorais e miRNAs oncogênicos (oncomiRs). Essa segregação considera a habilidade dessas moléculas em interferir nos processos relacionados à carcinogênese, incluindo mecanismos associados com a migração e invasão celular, a apoptose e a proliferação. Pelo fato de a maioria dos miRNAs desempenhar um papel inibitório na expressão do mRNA-alvo, em geral sua classificação é oposta à de seu alvo. Assim, os miRNAs que agem como supressores tumorais são

aqueles que regulam a expressão de mRNAs necessários para a divisão ou sobrevivência celular, e os oncomiRs caracterizam-se por ter sua expressão aumentada nas células cancerosas, impedindo a atuação de genes capazes de suprimir o crescimento do tumor, estimulando a divisão de células cancerosa.⁽¹⁾

As mudanças no padrão de expressão de miRNAs observadas nas células cancerosas demonstram a importância destas no surgimento e na progressão do câncer.⁽²⁰⁾ Variações no perfil de miRNAs têm sido associadas com processos que determinam a progressão do câncer, a formação de metástase e até com as taxas de morte celular, podendo ser relacionadas com o prognóstico do paciente. A desregulação na expressão de miRNAs observada em tumores malignos que progridem ou metastizam justifica a exploração dessas moléculas como potencial alvo terapêutico para neoplasias em estágio avançado.⁽²¹⁾ Adicionalmente, a definição do perfil de expressão de miRNAs pode auxiliar na identificação e no diagnóstico de subtipos tumorais, podendo auxiliar a rever o prognóstico dos pacientes oncológicos.^(17,18)

Nos últimos anos, a quantidade de estudos investigando a relação entre miRNAs e câncer tem crescido exponencialmente. Levantamento no PubMed® (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) e na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) (www.scielo.org) das publicações científicas sobre o tema durante os últimos 7 anos demonstra o aumento no número de pesquisas científicas sobre miRNAs (Tabela 1).

Entender as particularidades de cada miRNA é fundamental para compreender o papel que essas moléculas têm nas doenças e no câncer. Nesse sentido, é possível encontrar diversas bases de dados que coletam e disponibilizam informações específicas para cada miRNA. Com o aumento de informações científicas sobre miRNAs, diversas bases de dados têm sido criadas para registrar características sobre tais moléculas. No *site* da tools4miRs (www.tools4mirs.org), são referenciadas diversas páginas *web* que coletam informações sobre miRNAs, nas quais podem ser encontradas as sequências, os mRNAs-alvo e os estudos científicos publicados sobre cada miRNA.

Tabela 1. Quantidade de artigos publicados por ano relacionando microRNAs e câncer, nos últimos 7 anos, de acordo com os descritores citados no título ou resumo

Base de dados	Descritores	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
PubMed®	"miRNA" e "câncer"	1.387	1.680	1.988	1.980	2.123	2.454	2.737	14.349
	"microRNA" e "câncer"	1.579	1.976	2.361	2.402	2.775	2.949	3.222	17.264
	"miRNA circulante" e "câncer"	24	32	33	32	35	35	49	240
	"microRNA circulante" e "câncer"	19	26	40	37	35	32	37	226
SciELO	"miRNA" e "câncer"	4	2	1	4	4	4	3	22
	"microRNA" e "câncer"	2	0	1	2	6	4	2	17
	"miRNA circulantes" e "câncer"	0	0	1	0	0	0	0	1
	"microRNA circulante" e "câncer"	0	0	1	0	0	0	0	1

Uma das bases de dados mais usadas é a miRBase. Nela são explicitadas as propriedades de cada miRNA, incluindo nomes atuais e anteriores, publicações relacionadas e a própria sequência da molécula. Nesse *site*, são ainda mencionados diversos *links* para outras bases de dados com informações complementares para cada miRNA.⁽⁴⁾

No *site* miRmine, pode ser encontrada a descrição do nível de expressão de miRNAs por tipo de tecido ou linhagem celular (<https://guanfiles.dcmf.med.umich.edu/mirmine/>), o que facilita o estudo de alterações patológicas potencialmente exploradas como biomarcadores. Adicionalmente, dados de expressão de miRNAs especificamente em células cancerosas podem ser verificados nas bases de dados miRCancer (<http://mircancer.ecu.edu/>), que disponibiliza o nível de expressão de acordo com o tipo de neoplasia usando dados científicos publicados.

Ainda, para entender o efeito biológico da expressão de um determinado miRNA, podem ser consultados *sites* e softwares, que, por meio de algoritmos matemáticos e análises de complementariedade de sequência entre as moléculas, preveem quais são os potenciais mRNAs-alvo para cada miRNA maduro. Dentre eles, destacam-se o miRDB (<http://mirdb.org/>) e o miRTar (<https://mcube.nju.edu.cn/jwang/mirTar/docs/mirTar/>). Cada software usa de algoritmos específicos, e os resultados podem variar entre os *sites* utilizados, sendo fundamental uma análise crítica dos resultados. Complementarmente, a esses dados, ainda existem *sites* na internet que registram apenas alvos validados experimentalmente para cada miRNA, estando entre os mais divulgados para essa categoria o miRTarBase (https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/~miRTarBase/miRTarBase_2019/php/index.php) e o TarBase (<https://carolina.imis.athena-innovation.gr>).

A maioria das informações disponíveis nesses *sites* e softwares é atualizada periodicamente com dados provenientes de pesquisas científicas publicadas. Novas bases de dados são criadas e reformuladas constantemente para incluir as informações atualizadas, de acordo com os conhecimentos adquiridos e publicados sobre miRNAs.

MicroRNAs Circulantes

Recentemente, tem sido demonstrado que os miRNAs não se findam apenas ao interior celular. Essas moléculas também são liberadas para fora das células, podendo ser encontradas circulando em diversos fluidos corporais, sendo, nesses casos, chamadas de miRNAs circulantes (c-miRNAs).⁽²⁰⁾ Os c-miRNAs parecem desempenhar papel importante na comunicação intercelular,

executando uma função tanto em processos fisiológicos como em patológicos. Os mecanismos de transporte e liberação de c-miRNAs implicam na participação e na associação dessas moléculas com proteínas e/ou o encapsulamento em vesículas formadas por lipoproteínas, que as protegem da degradação enzimática. Porém os mecanismos que controlam sua liberação ainda não foram totalmente desvendados.^(22,23)

A primeira publicação que relata a detecção de c-miRNAs é de 2008, quando foi descrita a presença de miR-155 e miR-21 em quantidades diferentes no soro de pessoas saudáveis quando comparadas com pacientes com linfoma de células B.⁽²⁴⁾ Logo em seguida, foi demonstrada a presença de c-miRNAs em diferentes quantidades em outros tipos de líquidos biológicos, incluindo fluido seminal, colostro, urina, saliva, leite materno, lágrimas, líquido amniótico, secreção brônquica, plasma, líquido pleural, líquido peritoneal e líquido cefalorraquidiano.⁽²²⁾ A presença de c-miRNAs nos diversos líquidos biológicos permite que essas moléculas tenham capacidade de transferência horizontal, passando entre diferentes tecidos e desempenhando função pleiotrópica, uma vez que podem causar efeitos biológicos a curtas e longas distâncias.

O mecanismo de seleção e liberação de c-miRNAs é controlado e implica em perfil específico em cada tipo fluido biológico, sendo que alterações em células distintas acarretam em variações particulares, que podem ser exploradas como marcadores biológicos de condições fisiológicas ou patológicas.⁽³⁾ De fato, tem sido sugerido usar o perfil de c-miRNAs no sangue, no plasma, no soro ou em outros fluidos corporais, para identificar ou monitorar a evolução de doenças e as respostas terapêuticas.⁽²²⁾ As principais vantagens do uso de c-miRNAs são alta especificidade e sensibilidade dessas moléculas; facilidade de obtenção de amostras e alta estabilidade. Isso facilita sua manipulação e favorece sua exploração como ferramenta importante para a medicina personalizada. No entanto, a falta de protocolos padronizados ainda limita seu uso na prática clínica, principalmente pela falta de normalizadores universais que permitam a quantificação de maneira que os resultados possam ser comparados.^(21,25,26)

miRNAs circulantes no câncer

As alterações biológicas celulares observadas durante o processo de carcinogênese podem acarretar variação no perfil de c-miRNAs de maneira específica. Porém tem sido reportado que mudanças na expressão de miRNAs intracelulares nem sempre se correlacionam diretamente com as variações na expressão de c-miRNAs ob-

servadas em fluidos biológicos. De fato, para entender essa relação, é necessário considerar os efeitos que o crescimento de um tumor tem no organismo. As modificações no perfil de c-miRNA podem ser ocasionadas não apenas pelo aumento ou pela alteração, observados nas células cancerosa, mas também podem ser consequências das respostas do sistema imune e/ou de processos inflamatórios, ou, ainda, serem causada pela terapia ou por mudanças fisiológicas.^(18,21)

No entanto, nos últimos anos, a determinação do perfil c-miRNAs tem sido proposta para identificar, prever o prognóstico e acompanhar a evolução de diversas neoplasias.⁽²¹⁾ O reconhecimento das variações no perfil de c-miRNAs é promissor, principalmente quando são levadas em consideração as vantagens de usar essas moléculas na classificação dos tumores.^(27,28) Adicionalmente, variações do perfil de c-miRNAs permitem identificar precocemente a resposta terapêutica, podendo ser usadas para prever resultados clínicos e inferir as taxas de sobrevivência.⁽²⁹⁾

Considerando que os c-miRNAs tem um papel na comunicação intercelular, essas moléculas podem afetar a expressão gênica de células distantes e, dessa forma, desempenhar outro papel importante, dessa vez nos processos de progressão tumoral e de formação de metástases.⁽²⁹⁾ De fato, acredita-se que os c-miRNAs participam da preparação do nicho de metástase, facilitando a colonização de novos ambientes pelas células cancerígenas. Adicionalmente, esse fluxo de informação das células tumorais poderia ainda ser importante no processo de evasão do sistema imunológico, pela regulação na expressão de genes específicos, favorecendo a disseminação e a progressão tumoral.⁽³⁰⁾

CONCLUSÃO

Qualquer condição que cause ou seja causada por variações na expressão gênica pode ser estudada à luz dos miRNAs. Diversos estudos comprovaram que os miRNAs são importantes moléculas no processo de carcinogênese. Por isso, variações no perfil de expressão dessas moléculas podem ser utilizadas como marcadores de identificação e diagnóstico do câncer e, ainda, exploradas como potenciais alvos terapêuticos. As funções que os miRNAs desempenham no controle da expressão gênica e o fato de a interação ser dependente do contexto celular individual destacam essas moléculas como potenciais alvos da medicina personalizada. Adicionalmente, a liberação de miRNAs para o espaço extracelular e a circulação observada nos fluidos biológicos apontam a importância dessas moléculas na comunicação intercelular, sugerindo que podem ter um

papel durante a progressão e a disseminação do câncer. As características intrínsecas dos miRNAs, junto da facilidade de obtenção de amostra de fluidos corporais, destacam os miRNAs circulantes como biomarcadores para o acompanhamento da evolução e da resposta terapêutica de patologias como o câncer. No entanto devido à complexidade de interação com os alvos e a dependência com as características celulares, ainda são necessários mais estudos para poder utilizar essas moléculas na prática clínica.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Kroton, pelo apoio financeiro (protocolos 2018-0008 e 2017-0228) e pela bolsa de Mestrado para Edmara Toledo Ninzoli Menon; e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelas bolsas do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação (PIBIC) de Ariany Lima Jorge e Christian Sousa de Oliveira.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Susana Nogueira Diniz e Julia Alejandra Pezuk: elaboração dos objetivos e coordenação do trabalho. Ariany Lima Jorge, Erik Ribeiro Pereira, Christian Sousa de Oliveira, Eduardo dos Santos Ferreira e Edmara Toledo Ninzoli Menon: coleta de informações. Ariany Lima Jorge, Christian Sousa de Oliveira, Erik Ribeiro Pereira e Julia Alejandra Pezuk: análise e organização dos dados. Ariany Lima Jorge, Christian Sousa de Oliveira e Julia Alejandra Pezuk: escrita do artigo. Susana Nogueira Diniz e Julia Alejandra Pezuk: revisão do texto.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Jorge AL: <http://orcid.org/0000-0001-7119-3151>
 Pereira ER: <http://orcid.org/0000-0002-9404-0606>
 Oliveira CS: <http://orcid.org/0000-0003-4556-3598>
 Ferreira ES: <http://orcid.org/0000-0003-4975-8472>
 Menon ET: <http://orcid.org/0000-0002-9142-7637>
 Diniz SN: <http://orcid.org/0000-0002-4329-848X>
 Pezuk JA: <http://orcid.org/0000-0001-5412-6619>

REFERÊNCIAS

- Dalmay T, Edwards DR. MicroRNAs and the hallmarks of cancer. *Oncogene*. 2006;25:6170-5. Review.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:402. Review.

4. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2018;47(D1):D155-D62.
5. Walayat A, Yang M, Xiao DL. Therapeutic implication of miRNA in human disease. In: Sharad S, Kapur S. *Antisense therapy.* London: IntechOpen; 2018. Chapter 6. p.1-20.
6. Oliveira-Carvalho V, Carvalho VO, Silva MM, Guimarães GV, Bocchi EA. MicroRNAs: a new paradigm in the treatment and diagnosis of heart failure? *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):362-9. Review.
7. Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol.* 2006;13(12):1097-101.
8. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(2):126-39. Review.
9. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev.* 2003;17(24):3011-6.
10. Yang JS, Maurin T, Lai EC. Functional parameters of Dicer-independent microRNA biogenesis. *RNA.* 2012;18(5):945-57.
11. Maniatakis E, Mourelatos Z. A human, ATP-independent, RISC assembly machine fueled by pre-miRNA. *Genes Dev.* 2005;19:2979-90.
12. Plotnikova O, Baranova A, Skoblov M. Comprehensive analysis of human microRNA-mRNA interactome. *Front Genet.* 2019;10:933.
13. Dharap A, Pokrzywa C, Murali S, Pandi G, Vemuganti R. MicroRNA miR-324-3p induces promoter-mediated expression of RelA gene. *PLoS One* 2013;8(11):e79467.
14. Hu W, Collier J. What comes first: Translational repression or mRNA degradation? The deepening mystery of microRNA function. *Cell Res.* 2012;22(9):1322-4.
15. Wei W, Hu Z, Fu H, Tie Y, Zhang H, Wu Y, et al. MicroRNA-1 and microRNA-499 downregulate the expression of the ets1 proto-oncogene in HepG2 cells. *Oncol Rep.* 2012;28(2):701-6.
16. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15524-9.
17. Li Q, Zhang LY, Wu S, Huang C, Liu J, Wang P, Cao Y. Bioinformatics Analysis Identifies MicroRNAs and Target Genes Associated with Prognosis in Patients with Melanoma. *Med Sci Monit.* 2019;25:7784-94.
18. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. miRNA profile in ovarian cancer. *Exp Mol Pathol.* 2020;113:104381
19. Van Roosbroeck K, Calin GA. Cancer Hallmarks and MicroRNAs: the therapeutic connection. *Adv Cancer Res.* 2017;135:119-49. Review.
20. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol.* 2007;302(1):1-12. Review.
21. Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. *Mol Aspects Med.* 2020;72:100825.
22. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids--the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;8(8):467-77. Review.
23. Nascimento LR, Domingueti CP. MicroRNAs: new biomarkers and promising therapeutic targets for diabetic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2019;41(3):412-22. Review.
24. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;141(5):672-5.
25. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, Bugnar OL, Boboc A, Cretoiu D, et al. miRNAs as biomarkers in disease: latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis. *Cells.* 2020;9(2):276. Review.
26. Hiam D, Lamon S. Circulating miRNAs: let's not waste the potential. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(2):C313-5.
27. Lopez-Rincon A, Mendoza-Maldonado L, Martinez-Archundia M, Schönhuth A, Kraneveld AD, Garssen J, Tonda A. Machine Learning-Based Ensemble Recursive Feature Selection of Circulating miRNAs for Cancer Tumor Classification. *Cancers (Basel).* 2020 3;12(7):1785.
28. Matsuzaki J, Ochiya T. Circulating microRNAs: next-generation cancer detection. *Keio J Med.* 2020;69(4):88-96.
29. Falcone G, Felsani A, D'Agnano I. Signaling by exosomal microRNAs in cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):32. Review.
30. Vignard V, Labbé M, Marec N, André-Grégoire G, Jouand N, Fonteneau JF, et al. MicroRNAs in tumor exosomes drive immune escape in melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2020;8(2):255-67.