

MicroRNAs: Nova Classe de Reguladores Gênicos Envolvidos na Função Endócrina e Câncer

Júlio C.M. Ricarte Filho
Edna Teruko Kimura

*Departamento de Biologia Celular
e do Desenvolvimento, Instituto de
Ciências Biomédicas,
Universidade de São Paulo, SP.*

*Recebido em 12/05/06
Aceito em 11/08/06*

RESUMO

MicroRNAs (miRNAs) representam uma nova classe de RNAs endógenos de ~22 nucleotídeos, que atuam como silenciadores pós-transcricionais, inibindo a tradução de RNAs mensageiros-alvo. Descobertos há pouco mais de uma década em *Caenorhabditis elegans*, os miRNAs são hoje reconhecidos como reguladores fundamentais da expressão gênica em plantas e animais. Até o momento, identificaram-se 462 genes de miRNA no genoma humano e estima-se que esse número supere 1000 miRNAs distintos. Análises bioinformáticas indicam que um único miRNA atue em diversos RNAs mensageiros, influenciando múltiplas vias de sinalização concomitantemente e apresentando enorme potencial regulatório. Apesar da biologia dos miRNAs ser ainda pouco entendida, essas moléculas já foram relacionadas a diversos processos biológicos. Além disso, a expressão anômala destes pequenos RNAs tem sido associada a diferentes patologias humanas, inclusive aquelas relacionadas ao sistema endócrino e câncer. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1102-1107)

Descritores: MicroRNAs; Regulação gênica; Biologia endócrina; Câncer

ABSTRACT

MicroRNAs: Novel Class of Gene Regulators Involved in Endocrine Function and Cancer.

MicroRNAs (miRNAs) represent a novel class of endogenous ~22-nucleotide RNAs that negatively regulate gene expression by inhibiting translation of target RNAs. Discovered just over a decade ago in *Caenorhabditis elegans*, miRNAs are now recognized as one of the major regulatory gene families in plants and animals. In the human genome, 462 miRNA genes have been discovered and the estimated number of miRNAs is as high as 1000. Bioinformatics analysis indicated that a unique miRNA acts on several mRNA, influencing multiple signaling pathways concomitantly, thus presenting enormous regulatory potential. Although the biology of miRNAs is not well understood, recent evidences have linked these molecules to diverse biological processes. Moreover, aberrant expression of miRNAs has been associated to human disease, including that related to the endocrine system and cancer. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1102-1107)

Keywords: MicroRNAs; Gene regulation; Endocrine biology; Cancer

MICRORNAs (miRNAs) SÃO moléculas de RNA fita simples de 19–25 nucleotídeos, não codificadores de proteínas, que agem como potentes reguladores pós-transcricionais da expressão gênica em plantas e animais (1). Lin4 (do inglês *lineage-deficient-4*) foi descoberto em 1993 como o primeiro miRNA, sendo nesta época associado à regulação do desenvolvimento larval em *Caenorhabditis elegans* (2). Até o momento, 462 miRNAs diferentes foram identificados em humanos, e estudos bioinformáticos estimam que este número supere 1000 miRNAs, constituindo uma

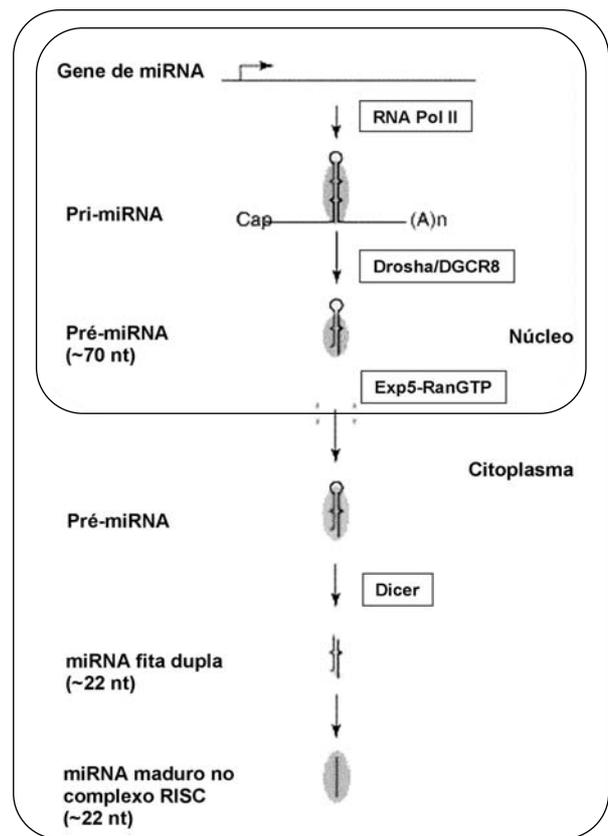
das maiores classes de reguladores gênicos (3). Os miRNAs exercem seus efeitos regulatórios ligando-se à região 3' não traduzida de RNAs mensageiros (RNAm)-alvo. Este mecanismo de atuação permite a redução dos níveis protéicos de seus genes-alvo, raramente afetando o nível de expressão transcricional (1). Apesar de não terem suas funções totalmente esclarecidas, a descoberta dos miRNAs atraiu a comunidade científica pelas evidências sugestivas de que estas moléculas apresentam papel fundamental em diversos processos biológicos. Em mamíferos, estes pequenos RNAs foram associados à regulação da proliferação, apoptose, diferenciação, hematopoiese, entre outras funções (4-6). Estudos recentes enfatizam a importância destas moléculas ao relatar alterações na expressão dos miRNAs em diferentes patologias humanas. Neste artigo, sintetizamos aspectos da biologia dos miRNAs e as atuais descobertas associando estas moléculas à fisiopatologia endócrina e câncer.

Biogênese dos miRNAs

A biogênese do miRNA, esquematizada na figura 1, inicia-se com a transcrição de seu gene pela RNA polimerase II, gerando um longo transcrito de miRNA primário (pri-miRNA) contendo cap 5' e cauda poli(A) (7). O pri-miRNA apresenta uma estrutura *hairpin* em seu arcabouço que é clivada ainda no núcleo pela RNase III, Drosha, e seu cofator DGCR8 (do inglês *DiGeorge syndrome critical region gene 8*), gerando uma molécula precursora do miRNA maduro denominada pré-miRNA, com cerca de 70 nucleotídeos (8). Em seguida, o pré-miRNA é transportado rapidamente ao citoplasma pela exportina-5 (Exp5), proteína de exportação nuclear que utiliza Ran-GTP como co-fator (9). No citoplasma, o pré-miRNA é processado pela RNase III, Dicer, gerando um miRNA fita dupla de aproximadamente 22 nucleotídeos (10). Este produto é incorporado a um complexo multimérico denominado RISC (do inglês *RNA-induced silence complex*), que inclui as proteínas Argonautas como principais componentes. Apenas uma das fitas do *duplex* de miRNA permanece no complexo RISC para controlar a expressão pós-transcricional de genes-alvo (11). A expressão alterada de componentes da maquinaria de biogênese dos miRNAs como Drosha, Dicer e Argonautas, tem sido associada a diferentes tumores humanos, destacando a importância desta via no funcionamento celular adequado (12).

Regulação por miRNAs

A regulação pós-transcricional exercida pelos miRNAs na região 3' não traduzida depende do grau de complementaridade com o RNAm-alvo, podendo ocorrer por inibição traducional ou degradação do RNAm. O



Adaptado de Kim, Trends Genet, 22(3):165-73, 2006

Figura 1. Via de biogênese dos miRNAs. O gene de miRNA é transcrito pela RNA polimerase II. O transcrito primário (pri-miRNA) apresenta uma estrutura *hairpin*, que é processada pela enzima RNase III, Drosha, formando o miRNA precursor (pré-miRNA) de ~70 nucleotídeos. A proteína exportina-5 leva esse produto ao citoplasma para ser processado pela RNase III, Dicer, gerando um miRNA fita dupla de ~22 nucleotídeos. Uma das fitas do *duplex* de miRNA é degradada enquanto a outra permanece no complexo RISC para controlar a expressão pós-transcricional de genes-alvo.

pareamento de modo imperfeito com o RNAm acarreta a inibição traducional do alvo, sendo o mecanismo principal de atuação dos miRNAs em mamíferos. Em função de os miRNAs possuírem seqüências pequenas e agirem sem a necessidade de pareamento completo, um único miRNA pode regular muitos RNAm-alvo, além de cooperarem no controle de um único RNAm (13). Alguns estudos indicam que um miRNA possa regular 200 RNAs apresentando funções totalmente diversas. Desta forma, os miRNAs constituem uma enorme e complexa rede regulatória da sinalização celular. Em plantas, a regulação dos miRNAs ocorre principalmente através de sua inte-

ração perfeita com o RNAm, levando-o à degradação (mecanismo de iRNA). No entanto, já se têm exemplos da ocorrência deste silenciamento gênico também em mamíferos (14). Apesar de estarmos apenas no início de entender a biologia dos miRNAs, o crescente número de trabalhos vem revelando importante desempenho destes pequenos RNAs em diversos processos biológicos. Além disso, através da regulação global da expressão gênica celular e associação a diferentes funções, torna-se evidente que os miRNAs possam alterar a progressão de diversas patologias.

MiRNAs e a função endócrina

O diabetes tipo 2 resulta de defeitos combinados na secreção e ação da insulina. A capacidade de secreção da insulina decai durante a progressão do diabetes, possivelmente devido ao acúmulo de danos causados pela hiperglicemia, hiperlipidemia e estresse oxidativo (15,16). A recente descoberta de miR-375, um miRNA expresso especificamente na ilhota pancreática, revelou um novo componente na maquinaria de secreção da insulina. MiR-375 regula a secreção deste hormônio em células β de pâncreas de camundongo, inibindo a expressão de miotrofina, uma proteína citoplasmática que induz a exocitose de grânulos de insulina (17). Além disso, miR-124 e let-7b, miRNAs altamente expressos nas ilhotas, atuam em conjunto com miR-375 no controle da expressão da miotrofina, mostrando um exemplo de atuação convergente de vários miRNAs na tradução de uma única proteína (18). Até o momento, não se sabe se ocorrem alterações na função dos miRNAs em pacientes diabéticos; no entanto, outros 67 miRNAs foram identificados em células β (17). A melhor caracterização do papel dos miRNAs nos mecanismos de secreção de insulina poderá levar à compreensão da fisiopatologia do diabetes, além de auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos.

Outro papel importante dos miRNAs na função endócrina é observado na regulação de adipócitos. A alta adiposidade é excessiva em países ocidentais e contribui para diversas patologias comuns incluindo diabetes tipo 2, hipertensão e doenças coronarianas. A deleção de mir-14 em *Drosophila melanogaster* está associada com o aumento do tamanho da gota do adipócito e o maior acúmulo de triacilglicerol (19). O miRNA MiR-143 foi associado à diferenciação de adipócitos. A redução dos níveis deste miRNA *in vitro* pela transfecção de segmentos *antisense* em pré-adipócitos humanos, promove a diminuição da expressão de genes específicos das células adipócitas, tais como: *GLUT4*, *HSL*, fatty acid-binding protein *aP2* e *PPAR- γ 2*, além de diminuir sua habilidade em

acumular triglicérides, características fundamentais na manutenção da diferenciação adipocitária (6). Outra consequência da inibição de miR-143 é o aumento da expressão protéica de *ERK5*, um dos RNAs-alvo preditos deste miRNA. No entanto, ainda é necessário determinar se este e outros alvos de miR-143 têm uma função direta na diferenciação dos adipócitos (20).

Até o momento, poucos miRNAs foram associados com o funcionamento endócrino; no entanto, foi predito que muitos genes importantes neste sistema (endócrino) são alvos potenciais destes pequenos RNAs. Deste modo, o reconhecimento de novos mecanismos controlados pelos miRNAs na função endócrina poderia apresentar um grande impacto clínico.

MiRNAs e câncer

A expressão alterada de miRNAs vem sendo relacionada a diversos tipos tumorais, podendo funcionar como oncogenes ou genes supressores de tumor. Em humanos, 50% dos genes de miRNAs estão localizados em sítios genômicos associados ao câncer (21). Os genes miR-15 e miR-16 estão situados no cromossomo 13q14, uma região deletada em mais da metade das leucemias linfocíticas crônicas (LLC) de células B (22). Além disso, observou-se uma mutação germinativa no locus gênico de miR-15/miR-16 que diminui a expressão destes miRNAs maduros em células de LLC (23). Estes miRNAs também estão menos expressos em adenomas hipofisários, sendo esta expressão inversamente correlacionada com o tamanho do tumor (24). Estes achados sugerem que miR-15 e miR-16 atuem como genes supressores tumorais no câncer humano. Interessantemente, um estudo recente mostrou que miR-15 e miR-16 regulam negativamente a expressão de *BCL2*, um oncogene anti-apoptótico que se apresenta superexpresso em diversos cânceres humanos, incluindo leucemias e linfomas (25).

Os níveis dos miRNAs maduros de miR-143 e miR-145 estão significativamente diminuídos em tumores colorretais e linhagens celulares de câncer linfóide, mama, próstata e colo uterino, sugerindo que possam atuar como supressores nestes tipos tumorais (26,27). Os miRNAs pertencentes à família let-7, que inclui doze homólogos em humanos, também estão inseridos no grupo de miRNAs supressores tumorais. A família let-7 de miRNAs regula negativamente a expressão das isoformas do oncogene *RAS* através de múltiplos sítios complementares à região 3' não traduzida destes RNAs (28). Além disso, a expressão de certos homólogos deste miRNA apresenta-se reduzida nos cânceres de pulmão humano de evolução

Tabela 1. MicroRNAs associados à biologia endócrina e câncer.

| miRNA | Associação | Referências |
|---------------------------|---|-------------|
| miR-375 | Secreção de insulina. | (17) |
| miR-14 | Metabolismo de adipócitos. | (19) |
| miR-143 | Diferenciação de adipócitos. | (6) |
| miR-15/miR-16 | Freqüentemente deletados ou inibidos em leucemia linfocítica crônica e adenomas hipofisários. | (22-25) |
| miR-143, miR145 | Diminuídos em câncer colorretal e linhagem celular de câncer linfóide, mama, próstata e colo uterino. | (26,27) |
| Let-7 | Inibição da diferenciação e proliferação celular; diminuído em câncer de pulmão. | (28,29) |
| miR-155 | Aumentado em linfomas e câncer de mama. | (27,31-33) |
| miR-221, miR-222, miR-146 | Aumentados em câncer de tireóide. | (34) |
| miR-21 | Fator anti-apoptótico; aumentado em glioblastoma e câncer de mama. | (27,35) |
| miR-17-92 | Aumentado em linfomas e carcinoma de pulmão. | (27,37-39) |

mais agressiva (29). Estudos *in vitro* utilizando linhagem celular de adenoma de pulmão humano mostram que a superexpressão de let-7 apresenta efeito inibitório na proliferação celular destas células (28,29). Estes achados indicam que let-7 seja um agente terapêutico promissor no tratamento de câncer causado pela ativação de *RAS*. De fato, nosso laboratório mostrou que a superexpressão de let-7 em células de câncer papilífero da tireóide (TPC-1) apresentando ativação natural da via RET/PTC-RAS-BRAF inibe a proliferação celular (30).

Por outro lado, alguns miRNAs exercem ação oncogênica nas células. MiR-155 apresenta expressão aumentada em linfomas e células de câncer de mama sugerindo que possa agir como oncogene (27,31-33). A análise da expressão global de miRNAs em carcinoma papilífero da tireóide revelou um grande aumento na expressão de três miRNAs: miR-221, miR-222 e miR-146, relacionando-os como possíveis oncogenes neste tipo tumoral (34). Além disso, miR-21 apresenta expressão aumentada em tumores de mama e glioblastoma, tumor cerebral altamente maligno (27,35). O *knockout* deste miRNA em cultura de células de glioblastoma leva à indução de apoptose (35).

Uma característica peculiar dos miRNAs consiste no fato de que grande parte de seus genes está alinhada no genoma, formando nichos denominados de *cluster*. Neste caso, um grupo de genes forma um único

transcrito primário que originará diversos miRNAs maduros após processamento (36). Um *cluster* de miRNAs designado miR-17-92, compreendendo os miRNAs miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1 e miR-92-1, tem sido considerado potencialmente oncogênico. MiR-17-92 apresenta-se amplificado em linfomas e câncer de pulmão (37-39). Em um modelo de camundongos transgênicos, a expressão do *cluster* miR-17-92 adicionada à expressão do oncogene *MYC* induziu a progressão de linfomas de células B (38). Mostrou-se também que a introdução de miR-17-92 intensifica a proliferação das células de câncer de pulmão (37). Interessantemente, os alvos preditos para o *cluster* miR-17-92 incluem os genes supressores de tumor *PTEEN*, associados com a Síndrome de Cowden, e *RB2*, membro da família da proteína Retinoblastoma.

O padrão de expressão de miRNAs por *microarray* em câncer humano pode ser utilizado eficientemente na classificação tumoral. Num painel de mais de 200 cânceres humanos, dados de expressão de 217 miRNAs foram mais eficientes na definição do tipo de câncer do que 16,000 RNAs. Estes achados indicam que o perfil de expressão de miRNA poderá ter extrema utilidade no diagnóstico de câncer. Além disso, observou-se de forma global a diminuição da expressão dos miRNAs em tumores, sugerindo que a maioria dos miRNAs representem supressores tumorais (40).

Apesar de ainda estarmos no estágio inicial do entendimento funcional dos miRNAs, a importância destas moléculas no câncer é promissora. A continuidade destes estudos para delinear a função dos miRNAs nos mecanismos celulares normais e tumorais poderá evidenciar métodos eficientes de diagnóstico, além de auxiliar na busca de novos alvos terapêuticos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. **Nat Rev Mol Cell Biol** 2005;6(5):376-85.
2. 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.
3. Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, Wienholds E, Plasterk RH, Cuppen E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. **Cell** 2005;120(1):21-4.
4. Chen CZ, Lodish HF. MicroRNAs as regulators of mammalian hematopoiesis. **Semin Immunol** 2005;17(2):155-65.
5. Brennecke J, Hipfner DR, Stark A, Russell RB, Cohen SM. Bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene *hid* in *Drosophila*. **Cell** 2003;113(1):25-36.
6. Esau C, Kang X, Peralta E, Hanson E, Marcusson EG, Ravichandran LV, et al. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation. **J Biol Chem** 2004;279(50):52361-5.
7. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. **Embo J** 2004;23(20):4051-60.
8. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III *Drosha* initiates microRNA processing. **Nature** 2003;425(6956):415-9.
9. Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. **Science** 2004;303(5654):95-8.
10. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. **Nature** 2001;409(6818):363-6.
11. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. **Cell** 2003;115(2):199-208.
12. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs — microRNAs with a role in cancer. **Nat Rev Cancer** 2006;6(4):259-69.
13. Brennecke J, Stark A, Russell RB, Cohen SM. Principles of microRNA-target recognition. **PLoS Biol** 2005;3(3):e85.
14. Valencia-Sanchez MA, Liu J, Hannon GJ, Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. **Genes Dev** 2006;20(5):515-24.
15. Wallace TM, Matthews DR. Coefficient of failure: a methodology for examining longitudinal beta-cell function in Type 2 diabetes. **Diabet Med** 2002;19(6):465-9.
16. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. **Diabetes** 2003;52(3):581-7.
17. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma X, Macdonald PE, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. **Nature** 2004;432(7014):226-30.
18. Krek A, Grun D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, et al. Combinatorial microRNA target predictions. **Nat Genet** 2005;37(5):495-500.
19. Xu P, Vernooij SY, Guo M, Hay BA. The *Drosophila* microRNA *Mir-14* suppresses cell death and is required for normal fat metabolism. **Curr Biol** 2003;13(9):790-5.
20. Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. **Cell** 2003;115(7):787-98.
21. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. **Proc Natl Acad Sci USA** 2004;101(9):2999-3004.
22. 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 USA** 2002;99(24):15524-9.
23. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, et al. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. **N Engl J Med** 2005;353(17):1793-801.
24. Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, Luchin A, Zatelli MC, degli Uberti EC. *MiR-15a* and *miR-16-1* down-regulation in pituitary adenomas. **J Cell Physiol** 2005;204(1):280-5.
25. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. *MiR-15* and *miR-16* induce apoptosis by targeting *BCL2*. **Proc Natl Acad Sci USA** 2005;102(39):13944-9.
26. Michael MZ, SM OC, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. **Mol Cancer Res** 2003;1(12):882-91.
27. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. **Cancer Res** 2005;65(16):7065-70.
28. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, et al. *RAS* is regulated by the *let-7* microRNA family. **Cell** 2005;120(5):635-47.

29. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. **Cancer Res** 2004;64(11):3753-6.
30. Ricarte-Filho JCM, Kimura ET. O microRNA let-7 apresenta função supressora de tumor em carcinoma papilífero da tireóide. In: XII Encontro Brasileiro de Tireóide; 2006; Curitiba, PR. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006. p. S248.
31. Kluiver J, Poppema S, de Jong D, Blokzijl T, Harms G, Jacobs S, et al. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. **J Pathol** 2005;207(2):243-9.
32. Eis PS, Tam W, Sun L, Chadburn A, Li Z, Gomez MF, et al. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. **Proc Natl Acad Sci USA** 2005;102(10):3627-32.
33. Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. **Genes Chromosomes Cancer** 2004;39(2):167-9.
34. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 2005;102(52):19075-80.
35. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. **Cancer Res** 2005;65(14):6029-33.
36. Lee Y, Jeon K, Lee JT, Kim S, Kim VN. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. **Embo J** 2002;21(17):4663-70.
37. Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. **Cancer Res** 2005;65(21):9628-32.
38. He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. **Nature** 2005;435(7043):828-33.
39. Tagawa H, Seto M. A microRNA cluster as a target of genomic amplification in malignant lymphoma. **Leukemia** 2005;19(11):2013-6.
40. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. **Nature** 2005;435(7043):834-8.

Endereço para correspondência:

Edna Teruko Kimura
Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento
Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo
Avenida Prof. Lineu Prestes 1524, 4º andar, sala 414
05508-000 São Paulo, SP
Fax: (11) 3091-7402
E-mail: etkimura@usp.br