



MICRORNAs NO CÂNCER: UMA ABORDAGEM MOLECULAR, TERAPÊUTICA E EVOLUTIVA

Geilza Carla de Lima Silva¹; Alanna Silva dos Santos²; Sabrina Barbosa da Silva³

¹Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza_55@yahoo.com.br

²Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: alannalanna@hotmail.com

³Faculdade de Ciências Médicas (FCM). E-mail: sabrinabar82@gmail.com

Resumo: O câncer é uma das principais causas de morte na atualidade e caracteriza-se por ser uma doença bastante heterogênea. Um dos fatores que contribuem para essa heterogeneidade são os miRNAs, pequenas moléculas de RNA não-codificante que regulam a expressão gênica em eucariotos. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico sobre a gênese dos microRNAs, sua atuação na regulação da expressão gênica normal das células, suas possíveis alterações durante a tumorigênese, além de sua importância para diagnóstico e terapêutica. A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e NCBI, durante o período de 02 à 29 de março de 2017, através de uma combinação específica de palavras-chaves. Como critérios, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental e com ano de publicação entre 2012-2017. Os miRNAs são moléculas conservadas entre os primatas, fundamentais para a evolução da espécie humana. São transcritos no núcleo celular e concluem seu processamento no citoplasma, onde se acoplam a complexos enzimáticos e podem silenciar genes por meio da degradação dos seus respectivos RNA mensageiros. Geralmente, os miRNAs estão envolvidos em processos homeostáticos normais, como desenvolvimento ósseo e cerebral, funcionamento do sistema imunológico, dentre outros. No câncer, sua expressão pode ser alterada quantitativa e qualitativamente, influenciando nas relações tumor-estroma, promovendo a progressão tumoral. Além disso, apresentam perfis de expressão característicos para diferentes tipos de câncer, ou até mesmo, diferentes graus de estadiamento. Nessa perspectiva, os miRNAs aparecem nesse cenário como moléculas importantes para o fenótipo cancerígeno, podendo, pelas suas características bioquímicas, serem utilizados como biomarcadores ou, até mesmo, como agentes terapêuticos.

Palavras-chaves: Câncer, MicroRNAs, Regulação gênica, Biomarcadores, Terapêutica.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo inteiro. Apesar de avanços significativos na compreensão da dinâmica da doença e na aplicação desse conhecimento na terapêutica, ainda se faz necessário muitos estudos, principalmente genômicos, para desvendar os inúmeros mecanismos de escape das células tumorais. Assim, devido a grande heterogeneidade dos tumores, busca-se constantemente novos biomarcadores em todas as escalas do fluxo da informação gênica visando o diagnóstico precoce e terapia efetiva para, consequentemente, reduzir os índices de mortalidade gerados por essa patologia (BARGER et al., 2016).

Os microRNAs (miRNAs), são pequenas moléculas de RNA não-codificante, encontradas amplamente em células eucariotas com a função de regular a expressão de proteínas. Desse modo, eles são reguladores pós-



transcricionais chaves, vindo a ser adjuvantes no desenvolvimento de cânceres humanos, bem como candidatos potenciais para o diagnóstico precoce dos mesmos. Vários miRNAs que são aberrantemente expressos no soro ou em tecidos já foram empregados como indicadores de diagnóstico ou prognóstico em vários tipos de câncer (LIANG et al., 2016).

Nessa perspectiva, compreender a origem dessas moléculas, bem como as modificações na expressão e suas formas de atuação são relevantes para o entendimento da evolução biológica e clínica da doença, podendo funcionar como biomarcadores de diferentes tipos de câncer, por vezes resistentes às terapias convencionais. Nessa perspectiva, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico sobre a gênese dos microRNAs, sua atuação na regulação da expressão gênica normal das células, suas possíveis alterações durante a tumorigênese, além de sua importância para diagnóstico e terapêutica.

2. METODOLOGIA

As revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, que têm nos estudos primários sua fonte de dados (GOMES; CAMINHA, 2014). A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e NCBI, sendo esta escolha justificada pelo fato de que nessas bases encontram-se um grande número de revistas indexadas da área de biologia celular e molecular, genética e afins. A busca bibliográfica foi realizada no período 02 à 29 de março de 2017. A combinação de palavras-chaves utilizadas no levantamento bibliográfico foram “*MicroRNA cancer*”, “*MicroRNA role*”, “*MicroRNA Therapy Cancer*”, “*MicroRNA biomarkers*”, “*Epigenomics*” e “*MicroRNA cancer regulation*”. Além disso, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental, com ano de publicação entre o período de 2012-2017.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. O que são MicroRNAs?

MicroRNAs (miRNA) são uma classe principal de pequenas moléculas de RNA endógenas não codificantes com aproximadamente 18 a 25 nucleotídeos de comprimento (NASSAR et al., 2017). Essas moléculas podem ser originadas de regiões intergênicas ou antisense, formando unidades de transcrição independente ou de regiões de introns de genes



codificadores de proteínas. Além disso, os miRNAs humanos podem ser montados em *clusters*, ou seja, não isolados genomicamente. A biogênese e a maturação dos microRNAs ocorrem primeiro no núcleo e depois no citoplasma, com o auxílio de várias proteínas e enzimas (CHEN et al., 2016).

A formação de miRNAs primários a partir do DNA ocorre no núcleo da célula. Essas sequências são transcritas através da enzima polimerase II, culminando na produção de centenas de milhares de pri-miRNAs. Após serem transcritos, essas moléculas são poliadeniladas e estruturadas em forma de *hairpin* (grampo). Essa estrutura é alvo de um complexo enzima-proteína composto pela enzima Drosha (RNase III) e a proteína DGCR8, onde é reconhecida e clivada em sequências de 70-100 nucleotídeos. Posteriormente, os pri-miRNAs são exportados para o citoplasma através da Exportina 5, que reconhece dois nucleotídeos alterados pela Drosha na extremidade 3'. No citoplasma, a enzima Dicer interage com ambas as extremidades 5' e 3' dos pré-miRNAs e cliva os *loops hairpins* dos mesmos, processando para um duplex de 19-25 nucleotídeos. Esse miRNA duplex liberta a estrutura da hélice após ser acoplado à proteína Argonata (Ago), integrante do complexo RISC (*RNA-induced Silencing Complex*). Sendo assim, o miRNA atua como guia até a sequência-alvo, reconhecendo esta e clivando-a por meio dos complexos RISC (POGRIBNY et al., 2016).

Após o reconhecimento da sequência alvo, esta pode ser inibida de duas formas. Se a sequência alvo apresentar complementaridade imperfeita, esta é apenas inibida pelo miRNA de ser traduzida. Por sua vez, se a complementariedade for perfeita, a sequência alvo é degradada e não expressa pela célula. Assim, o grau de complementariedade das bases influencia no mecanismo de regulação via miRNA (ARDILA-MOLANO et al., 2015).

3.2. MicroRNAs e evolução humana

A evolução da espécie humana é marcada pela aquisição de fenótipos específicos no qual diz respeito ao desenvolvimento cerebral. Esse fato propiciou o surgimento da linguagem e a capacidade de fabricar ferramentas, dentre outras peculiaridades humanas. Sugere-se que a evolução de redes complexas de regulação de genes permitiu mudanças importantes no desenvolvimento do cérebro (HOFMAN et al., 2014).

Relacionou-se a rápida especiação de seres humanos, se comparados com os primatas vivos mais próximos, à mutações em componentes reguladores do genoma que afetam amplamente a expressão gênica. Nesse contexto, são atribuídas aos miRNAs importantes contribuições para a acelerada evolução do transcriptoma cerebral, onde eventos de



coevolução podem ser validados para miRNAs específicos (KONOPKA et al., 2012).

Observou-se que há uma conservação interespecífica ao longo da escala evolutiva para um grande número de miRNAs, bem como um alto alinhamento dessas sequências entre humanos e chimpanzés. Além disso, em estudos com diferentes populações humanas, os genes de miRNAs específicos apresentaram menor densidade de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) se comparados com miRNAs conservados em outras espécies de primatas. Em contrapartida, as densidades de SNPs em torno dos locais de ligação aos miRNAs humano-específicos eram mais elevadas do que em espécies próximas. Assim, percebe-se que os miRNAs são bem conservados ao longo da evolução, onde humanos desenvolveram polimorfismos para diferenciar a atuação dessas moléculas na regulação da expressão gênica (BARBASH et al., 2014). Nessa perspectiva, os miRNAs mantiveram sua ação regulatória ao longo da escala evolutiva e permanecem auxiliando na homeostase dos processos fisiológicos normais.

3.3. Importância dos microRNAs para as células normais

Para analisar a importância dos microRNAs nas funções fisiológicas normais do organismo humano, foram realizados estudos de expressão em animais e células cultivadas e/ou estudos que usaram moléculas *antisense* como um meio de interromper o seu emparelhamento com os alvos. Desse modo, a partir desses experimentos, foram atribuídos papéis críticos aos miRNAs em processos como proliferação, diferenciação e sobrevivência celular, implicando-os como agentes cruciais durante o desenvolvimento normal e a homeostase (VIDIGAL; VENTURA, 2014).

Para o desenvolvimento ósseo, inúmeras vias moleculares podem regular a diferenciação de células ósseas através da conexão com células do estroma adjacente. A produção de miRNAs tem impacto relevante na fisiologia normal dos ossos. Por exemplo, o MiR-140 é um regulador positivo da condrogênese, contribuindo para o desenvolvimento craniofacial e formação óssea endocondral. Em contrapartida, o miR-199a e o miR-145 regulam negativamente esse processo. Por sua vez, a osteogênese é regulada positivamente por miR-138 e miR-181a e negativamente pelos miR-23a, miR-27a, miR-24, miR-30 e miR-34. Na osteoclastogênese, o miR-223 atua como ativador e repressor simultaneamente, dependendo das condições teciduais (ELL; KANG, 2014).

O cérebro é um órgão complexo, com vários tipos de células (neurônios e não-neurônios) que formam uma intrincada rede de



comunicação. Os miRNAs exercem uma grande influência para o bom funcionamento desse órgão, onde 70% dessas moléculas conhecidas são expressas no cérebro. Além disso, há diferenciações regionais quanto ao tipo e aos graus de expressão no mesmo órgão (NOWAK; MICHLEWSKI, 2013). Com isso, esses miRNAs têm alvos diferentes e desempenham funções diferentes, sugerindo uma ligação pura entre a biogênese, dinâmica de ação e potencial regulatório de miRNAs e a complexidade cerebral por meio do controle da proliferação neuronal, migração e destino. Estudos com ratos e humanos demonstraram que os miRNAs (7, 124a, 124b, 125a, 125b, 128, 132, 135, 137, 139, 153, 149, 183, 190 e 219) estão envolvidos na regulação da diferenciação neuronal, maturação e/ou sobrevivência em ambas as espécies (ADLAKHA; SAINI, 2014).

O sistema imunológico, apto para defender nosso organismo em condições patológicas, é altamente regulado por miRNAs, desde processos de regulação de células tronco hematopoiéticas (autorrenovação, diferenciação e sobrevivência) até a manutenção de atividades das células envolvidas na imunidade inata e adaptativa. Por exemplo, os miRNAs 146a, 193b, 221 e 222 exercem influência na resposta à diferentes citocinas pelas células tronco hematopoiéticas, bem como os miRNAs 155 e 146a são fortemente expressos em macrófagos e células dendríticas por NF- κ B e o AP-1 em resposta a sinais de citocinas e TLRs (*Toll-like Receptors*) (MEHTA; BALTIMORE, 2016).

Com os exemplos expostos acima, torna-se claro o fato de que os miRNAs atuam em um amplo espectro de funções fisiológicas dos seres humanos, contribuindo para a homeostase do organismo. Contudo, além de atuar para manter o bom funcionamento da saúde humana, essas moléculas podem contribuir para a progressão de várias condições patológicas, tendo como grande exemplo o câncer, o grande desafio em saúde do século XXI.

3.4. Alterações na expressão dos microRNAs no contexto tumoral

As funções dos miRNAs dividem-se em duas grandes categorias funcionais principais: (i) regulação homeostática da expressão gênica, através de ajustes na tradução de acordo com as necessidades celulares; e (ii) robustez nas respostas celulares, o que é importante nas decisões de destino celular em que grupos de microRNAs podem ditar o estado de diferenciação celular, atuando como "bloqueios" para manter a identidade das células. Assim, muitos cânceres podem apresentar diferenças na expressão gênica por meio da expressão diferencial de miRNAs, não apenas por mutações em genes-chaves, bem como podem modificar sua diferenciação terminal, culminando em um estado proliferativo (HAYES et al.,



2014).

Em geral, para ter influência sobre a tumorigênese, os miRNAs precisam regular as atividades de genes que atuam controlando o ciclo celular. Nesse caso, duas classes de genes são reguladas por essas moléculas – os supressores tumorais e os oncogenes. Nos primeiros, os miRNAs que regulam negativamente as regiões cromossômicas que codificam esse genes encontram-se amplificados em células tumorais. Esta amplificação resulta na expressão aumentada desses miRNAs e no conseqüente silenciamento dos genes supressores de tumor. Por outro lado, em condições normais, os microRNAs podem reprimir oncogenes freqüentemente localizados em *loci* frágeis, ou seja, mais susceptíveis à deleções ou mutações. Com isso, níveis reduzidos desses miRNAs podem resultar na expressão exacerbada do oncogene alvo. Assim, esses dois mecanismos [perda de atividade de supressores tumorais e aumento da atividade de oncogenes] conduzem à progressão tumoral (IORIO; CROCE, 2012).

A regulação dessas classes gênicas ocorre à nível epigenético, onde os miRNAs podem aumentar a metilação do DNA nos tumores. Além disso, os miRNAs podem interferir na modificação das histonas regulando a expressão gênica das enzimas responsáveis pelo seu remodelamento, e como resposta, modificações no remodelamento dessas proteínas compactadoras de DNA podem aumentar a expressão de miRNAs específicos em um modelo de retroalimentação positiva (SUZUKI et al., 2013).

Nesse contexto, cada tipo de tumor apresenta uma expressão distinta de miRNAs, que o distingue de tecidos normais e outros tipos de câncer. Essa expressão diferencial de miRNA pode ser alterada por amplificação/deleção cromossômica, metilação do promotor, ativação de fatores de transcrição, bem como alterações genéticas específicas. Algumas alterações corriqueiras na maquinaria de produção dessas moléculas são (1) a variação do local de ligação na extremidade 3' da sequência-alvo, (2) mudanças no processamento, (3) mutações na Exportina-5 (XPO5), (4) expressão reduzida da Dicer, dentre outras. Além disso, alterações à nível conformacional são muito relevantes para a atividade dos miRNAs, tais como mudanças na estrutura de *loop* em seqüências de pré-miRNA. Desse modo, essas alterações conduzem a uma redução e/ou aumento global de microRNAs em células cancerígenas, sendo a diminuição mais comumente encontrada (SORIANO et al. 2013; HAYES et al. 2014).

Como já descrito, os miRNAs relacionados ao câncer podem apresentar atividades análogas a oncogenes e/ou supressores de tumor. Além disso, têm numerosos efeitos biológicos tanto à curtas, quanto à longas distâncias, exercendo suas funções de maneira



pleiotrópica (SHEN et al., 2013). Pelo fato de serem transportados por microvesículas, no contexto tumoral, podem propiciar uma comunicação entre as células tumorais, adequando a expressão gênica às necessidades do tumor. Além disso, essa comunicação perpassa as relações entre as células tumorais e pode auxiliar no intercâmbio de informações entre o estroma e o tumor, possibilitando, por exemplo, a evasão do sistema imunológico. Assim, uma expressão diferenciada de miRNAs pode alterar as relações celulares durante a progressão tumoral (BELL; TAYLOR, 2017).

Alguns miRNAs são expressos para regular a expressão gênica em resposta à danos celulares. Os tratamentos convencionais utilizados na terapia anticâncer buscam gerar danos nas células tumorais para induzir a apoptose. Desse modo, os miRNAs podem fornecer um alvo promissor para aumentar a eficácia da terapia convencionais, tendo em vista que essas moléculas geralmente atuam suprimindo a reparação do DNA ou aumentando a tolerância ao dano do DNA em diferentes tipos de câncer (MAJIDINIA; YOUSEFI, 2016).

Assim, cada tumor pode apresentar um conjunto característico de miRNAs que torna seu fenótipo peculiar, conferindo, por vezes, propriedades malignas, tais como metástase, neocolonização e resistência à terapias. Nessa perspectiva, devido a essa expressão diferencial, algumas dessas moléculas estão sendo utilizadas como biomarcadores de subtipos tumorais.

3.5. Expressão diferencial de MicroRNAs em vários tipos de câncer

Como já descrito, cada tipo de câncer apresenta perfis de expressão de miRNAs característicos, os quais podem ajudar na diferenciação e classificação dos tumores. No câncer de próstata, tipo de câncer muito comum entre os homens, observou que alguns miRNAs apresentavam regulação positiva ou negativa no contexto tumoral. Por exemplo, os miRNAs 21, 141, 375 e 221 tem sua expressão aumentada em pacientes com câncer de próstata se comparado com pacientes saudáveis, apresentando correlações positivas com alguns fatores prognósticos. Por sua vez, o miRNA-181a é regulado negativamente em homens acometidos pela patologia (FABRIS et al., 2016).

Lee e colaboradores (2016) reúne alguns miRNAs regulados positivamente e negativamente no câncer nasofaríngeo, uma desordem neoplásica que se origina no revestimento da nasofaringe, onde mostra que os miRNAs 15b, 18a, 155 e 17 tem sua expressão aumentada em pacientes com a patologia, bem como os miRNAs 34b, 100, 152 e 195 tem sua expressão reduzida nesses pacientes.



O melanoma é uma das principais causas de morte por câncer de pele, que é desenvolvido através da transformação maligna de melanócitos. O miRNA-let-7a mostra uma expressão diminuída, se comparado à expressão em pacientes saudáveis. Por sua vez, os miRNAs 221 e 222 apresentam um aumento na expressão em pacientes com melanoma, ou seja, são regulados positivamente (MIRZAEI et al., 2016).

Os cânceres urológicos compreendem o câncer de próstata, carcinoma de células renais e o câncer de bexiga. Mlcochova e colaboradores (2014) reuniram uma série de miRNAs candidatos à biomarcadores nos cânceres urológicos e observaram que o miRNA 126 era regulado positivamente nessas patologias, bem como o miRNA 125b tinha sua expressão diminuída.

O câncer colorretal é um tipo de câncer que pode acometer células no cólon, reto e apêndice. Mohammadi e colaboradores (2016) mostraram que, nessa patologia, os miRNAs 9, 17, 20a e 31 tem sua expressão aumentada. Em contrapartida, os miRNAs 30a, 30c, 125 e 130 obtiveram uma redução nos seus níveis de expressão.

Desse modo, os miRNAs podem atuar como biomarcadores específicos para subtipos de câncer e graus de estadiamento.

3.6. MicroRNAs como biomarcadores

Um biomarcador ideal deve ter alta especificidade, sensibilidade e poder preditivo. Os miRNAs apresentam uma série de características intrínsecas que os tornam atraentes para tal função. Primeiramente, eles são altamente específicos, além de ter sido demonstrado que os perfis de expressão de miRNA diferem entre os tipos de câncer e entre os estágios de progressão do tumor, com uma resolução maior do que a análise de expressão gênica tradicional. Em segundo lugar, ao contrário de outras classes de RNA, os miRNAs são notavelmente estáveis e, portanto, podem ser medidos de forma robusta não só em fluidos biológicos, mas também a partir de material de parafina fixado com formalina preparado rotineiramente (LARREA et al., 2016). Nesse contexto, pelo fato de haver uma expressão diferencial de miRNAs em variados tipos de câncer, ou até no mesmo tipo, essas moléculas vem sendo utilizadas como biomarcadores de (i) diagnóstico e classificação, (ii) prognóstico e (iii) valores preditivos de terapias.

Cânceres que apresentam diferentes origens celulares, mostram um perfil de expressão de miRNAs diferenciado. Sendo assim, a expressão de alguns miRNAs pode caracterizar à nível molecular um tumor, caso a expressão seja bem



consolidada, conferindo mais uma ferramenta a ser utilizada no diagnóstico. Dessa forma, o incremento da expressão de miRNAs específicos às análises patológicas podem contribuir para um diagnóstico mais preciso, tendo em vista que, muitas vezes, as características morfológicas são insuficientes para classificação (LAN et al., 2015).

Os miRNAs específicos para cada tecido tumoral mostraram correlações relevantes com a doença e o prognóstico em vários tipos de câncer (RISTAU et al., 2014). Assim, as diferenças na expressão dessas moléculas podem ser utilizadas para distribuir os tumores em diferentes categorias de prognóstico pelos clínicos, propiciando um panorama comportamental no que diz respeito à progressão.

Além dos miRNAs serem biomarcadores interessantes para o diagnóstico e prognóstico do câncer, essas moléculas apresentam-se como importantes fatores para mensurar a resposta a determinado tipo de tratamento. Alguns miRNAs tem suas expressões correlacionadas com uma boa resposta a alguns fármacos, pois, como já descrito, essas moléculas podem interferir nas respostas celulares aos danos causados pelas terapias citotóxicas. Assim, os níveis plasmáticos de miRNA específicos podem ser monitorados repetidamente e servir assim como preditores de resultados clinicamente relevantes de recorrência, progressão e sobrevivência (BERTOLI et al., 2015; LAN et al., 2015).

3.7. MicroRNAs como agentes terapêuticos

A capacidade dos miRNAs de regular processos celulares importantes, atuando simultaneamente em múltiplos alvos, ilustra seu potencial como uma ferramenta terapêutica viável (SHAH et al., 2016). Dessa forma, há duas abordagens que são utilizadas para modular a função de miRNAs em cânceres. A primeira abordagem é direcionada para inibir a atividade de miRNAs oncogênicos utilizando antagonistas de miRNA, tais como anti-miRNAs sintéticos ou ácidos nucleicos bloqueados. Além disso, algumas sequências podem ser aplicadas como miRNA esponjas (miR-SP), visando o sequestro de miRNAs superexpressos (WANG et al., 2015).

Os miRNAs apresentam muitas vantagens no que diz respeito à sua aplicação na terapêutica do câncer, tendo em vista que podem silenciar os genes-alvos eficientemente e regular um conjunto amplo de genes de interesse simultaneamente, o que beneficia o tratamento do câncer como uma doença heterogênea. Além disso, os miRNAs podem exercer seu efeito tanto em células cancerígenas quanto em células estromais, atuantes sinérgicas para a progressão tumoral. Os miRNAs apresentam ainda uma resposta imunológica reduzida e



baixa toxicidade quando comparados com a terapia gênica baseada em DNA plasmídico e moléculas de fármaco acopladas em proteínas (CHEN et al., 2014).

Com o objetivo de utilizar essas moléculas para fins terapêuticos, faz-se necessário atenuar algumas limitações. Dentre elas, destacam-se a (1) pobre penetração nos tecidos tumorais devido às barreiras mecânicas, (2) degradação na corrente sanguínea por meio de nucleases (3) dificuldades na entrega intracelular e (4) diminuição das enzimas que processam os miRNAs terapêuticos. Sendo assim, incessantemente, busca-se vetores adequados, tais como carreadores virais, lipossomas, nanopartículas inteligentes e microemulsões para garantir a estabilidade dos miRNAs, bem como uma entrega efetiva que garanta a ação dos mesmos (PEREIRA et al., 2013).

4. CONCLUSÕES

Ao longo da evolução humana, os miRNAs foram peças-chaves para a regulação do fluxo da informação gênica e, por consequência, atuaram auxiliando nas modificações emergentes selecionadas pela pressão ambiental. Essas moléculas regulam a expressão das proteínas, mantendo a homeostase celular dos organismos. Em condições patológicas, podem sofrer alterações quantitativas e qualitativas, interferindo diretamente no comportamento das células. Diante da complexidade do câncer como desordem biológica e entidade evolutiva, se faz necessário compreender as peculiaridades celulares e moleculares dessa patologia e, assim, traçar estratégias para minimizar seus danos ao ser humano. Nessa perspectiva, os miRNAs aparecem nesse cenário como moléculas importantes para o fenótipo cancerígeno, podendo, pelas suas características bioquímicas, serem utilizados como biomarcadores ou, até mesmo, como agentes terapêuticos.

5. REFERÊNCIAS

ADLAKHA, Y. K.; SAINI, N. Brain microRNAs and insights into biological functions and therapeutic potential of brain enriched miRNA-128. **Molecular Cancer**, India, v. 13, p. 1-18, 2014.

ARDILA-MOLANO et al. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers. **Revista Colombiana de Cancerología**, Colombia, v. 19, n. 4, p.229-238, 2015.

BARBASH et al. Global Coevolution of Human MicroRNAs and Their Target Genes. **Molecular Biology and Evolution**, Israel, v. 31, n. 5, p. 1237-1247, 2014.

BARGER et al. Extracellular miRNAs as biomarkers in cancer. **Food and Chemical Toxicology**, USA, v. 98, p. 66-72, 2016.



BELL, E.; TAYLOR, M. A. Functional Roles for Exosomal MicroRNAs in the Tumour Microenvironment. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, UK, v. 15, p. 8-13, 2017.

BERTOLI et al. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. **Theranostics**, Italy, v. 5, n. 10, p. 1122-1143, 2015.

CHEN et al. In vivo delivery of miRNAs for cancer therapy: Challenges and strategies. **Advanced Drug Delivery Reviews** (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.009>

CHEN et al. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, Hungary, v. 15, p. 1171-1180, 2016.

ELL, B.; KANG, Y. MicroRNAs as regulators of bone homeostasis and bone metastasis. **BoneKEY Reports**, USA, v. 549, p. 1-9, 2014.

FABRIS et al. The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers. **European Urology**, USA, v. 70, p. 312-322, 2016.

GOMES, I. S.; CAMINHA, I, O. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 395-411, 2014.

HAYES et al. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. **Trends in Molecular Medicine**, UK, v.20, n. 8, p. 460-469.

HOFMAN. Evolution of the human brain: when bigger is better. **Frontiers in Neuroanatomy**, Netherlands, v. 8, p. 1-12, 2014.

IORIO, M. V.; CROCE, C. M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. **EMBO Molecular Medicine**, Italy, v. 4, p. 143-159, 2012.

KONOPKA et al. Human-specific transcriptional networks in the brain. **Neuron**, USA, v. 75, n. 4, p. 601-617, 2012.

LAN et al. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Cancer: Opportunities and Challenges. **BioMed Research International**, China, v. 125094, p. 1-18, 2015.

LARREA et al. New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating miRNAs in Liquid Biopsies. **International Journal of Molecular Sciences**, Spain, v. 17, p. 1-42, 2016.

LEE et al. MicroRNAs serving as potential biomarkers and therapeutic targets in nasopharyngeal carcinoma: A critical review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Australia, v. 103, p. 1-9, 2016.

LIANG et al. Diagnostic value of microRNAs as biomarkers for cholangiocarcinoma. **Digestive and Liver Disease**, China, v. 48, p. 1227-1232, 2016.



MAJIDINIA, M.; YOUSEFI, B. DNA damage response regulation by microRNAs as a therapeutic target in cancer. **DNA Repair**, Iran, v. 47, p. 1-11, 2016.

MEHTA, A.; BALTIMORE, D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. **Nature Reviews Immunology**, USA, v. 16, p. 279-294.

MIRZAEI et al. MicroRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. **European Journal of Cancer**, Iran, n. 53, p. 25-32, 2016.

MLCOCHOVA et al. Urine microRNAs as potential noninvasive biomarkers in urologic cancers. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, Czech Republic, v. 32, p. 41.e1-41.e9, 2014.

MOHAMMADI et al. The role of microRNAs in colorectal cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Iran, v. 84, p. 705-713, 2016.

NASSAR et al. MicroRNAs as biomarkers for early breast cancer diagnosis, prognosis and therapy prediction. **Pharmacology & Therapeutics**, Lebanon, v. 172, p. 34-49, 2017.

NOWAK, J. S.; MICHLEWSKI, G. miRNAs in development and pathogenesis of the nervous system. **Biochemical Society Transactions**, UK, v. 41, p. 815-820, 2013.

PEREIRA et al. Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics. **Drug Discovery Today**, Portugal, v. 18, n. 5/6, p. 282-289, 2013.

POGRIBNY et al. The role of microRNAs in the development and progression of chemical-associated cancers. **Toxicology and Applied Pharmacology**, USA, v. 312, p. 3-10, 2016.

RISTAU et al. Suitability of Circulating miRNAs as Potential Prognostic Markers in Colorectal Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Germany, v. 23, n. 12, p. 2632-2637, 2014.

SHAH et al. microRNA Therapeutics in Cancer — An Emerging Concept. **EBioMedicine**, USA, v. 12, p. 34-42, 2016.

SHEN et al. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. **Cancer Letters**, USA, v. 329, p. 125-136, 2013.

SORIANO et al. microRNAs as pharmacological targets in cancer. **Pharmacological Research**, Spain, v. 75, p. 3-14, 2013.

SUZUKI et al. Epigenetic alteration and microRNAs dysregulation in cancer. **Frontiers in Genetics**, Japan, v. 4, p. 1-8, 2013.

VIDIGAL, J. A.; VENTURA, A. The biological functions of miRNAs: lessons from in vivo studies. **Trends in Cell Biology (In Press)**, USA, 2014.

WANG et al. Recent Progress in microRNA Delivery for Cancer Therapy by Non-viral Synthetic Vectors, **Advanced Drug Delivery Reviews** (2014), doi:10.1016/j.addr.2014.10.031