INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO PAULO

CAMPUS
AVARÉ

CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

EDGAR PIMENTA DOS SANTOS

A UTILIZAÇÃO DE microRNAs NO DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DE DOENÇAS VARIADAS

AVARÉ
2019

EDGAR PIMENTA DOS SANTOS

A UTILIZAÇÃO DE microRNAs NO DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DE DOENÇAS VARIADAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo - *Campus* Avaré, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Profa. Dra. Geza Thais Rangel e Souza

AVARÉ
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Catalogação na fonte
Instituto Federal de São Paulo – Campus Avaré
Biblioteca Campus Avaré
Bibliotecária: Anna Karolina Gomes Dias - CRB-8/9563

Santos, Edgar Pimenta dos
A utilização de microRNAs no diagnóstico, prognóstico e terapêutica de doença variadas/ Edgar Pimenta dos Santos. – Avaré, 2019.
103 p.

Orientadora: Geza Thaís Rangel e Souza

Monografia (Graduação – Licenciatura em Ciências Biológicas) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo – Campus Avaré, Avaré, 2019.

1. Cienciometria. 2. MicroRNAs. 3. Patologia. 4. Diagnóstico. 5. Prognóstico. I. Geza Thaís Rangel e Souza. II. A utilização de microRNAs no diagnóstico, prognóstico e terapêutica de doenças variadas .

ANEXO IV

INSTITUTO FEDERAL
São Paulo
Campus Avaré

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
***Campus* Avaré**

FOLHA DE AVALIAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

IDENTIFICAÇÃO DO(A) ALUNO(A)

Nome: Edigar Pimenta dos Santos
Título: A utilização de micro RNAs no diagnóstico, prognóstico e terapêutica...
Curso: Licenciatura em Ciências Biológicas

BANCA EXAMINADORA

Nome: Fernando Portella Rodrigues de Arruda
Instituição/Departamento: IFSP / CCB
Nota: 9,88 **Julgamento:** (X) Aprovado ( ) Reprovado
Assinatura:

Nome: Ronald Ribeiro Alves
Instituição/Departamento: IFSP / CCB
Nota: 9,52 **Julgamento:** (X) Aprovado ( ) Reprovado
Assinatura:

Nome: Giza Thais Rangel e Souza
Instituição/Departamento: IFSP / CCB
Nota: 9,60 **Julgamento:** (X) Aprovado ( ) Reprovado
Assinatura:

RESULTADO FINAL

Como parte das exigências para conclusão do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, o candidato(a)/aluno(a), em sessão pública, foi considerado APROVADO pela Comissão Examinadora, com média final 9,68 ≅ 9,7

Avaré, 07 **de** dezembro **de 20** 19.

1ª via IFSP, 2ª via do(a) Aluno(a)

"Este documento não contém rasuras"

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, aos meus pais, Cláudio Gomes dos Santos e Adelina Pimenta Soares pela união de seus gametas e a possibilidade de existir assim como os cuidados e amor que estes dedicaram a mim; à minha esposa Daiane Aparecida Barbosa por sempre estar do meu lado e me apoiar e, principalmente, a meu filho Heitor Barbosa Pimenta dos Santos que é a força motriz em minha vida e que me faz querer ser um pai e um profissional melhor.

AGRADECIMENTOS

A minha avó Usesina Alves dos Santos, uma mulher extraordinária que pacientemente criou os filhos e os netos e que sempre viverá em minhas memórias.

A minha esposa Daiane Aparecida Barbosa que dedica o seu tempo livre a me dar ordens e cobrar resultados, sempre com muito carinho e amor.

Ao meu filho Heitor Barbosa Pimenta dos Santos que é o meu grande legado para este mundo e que me inspira a sempre querer melhorar como pai e profissional.

Aos meus genitores Cláudio Gomes do Santos e Adelina Pimenta Soares, pela doação do material genético e pelo cuidado parental dedicado a mim.

A Charles Robert Darwin e Alfred Russel Wallace que de maneira corajosa lançaram os fundamentos da mais bela ciência de todas, a Biologia.

Aos homens e às mulheres da ciência que dedicaram e dedicam suas vidas para acréscimo de conhecimento e progressão do saber científico nas mais diversas áreas.

Aos Professores do IFSP, os quais me auxiliaram na construção dos conhecimentos, em especial, a professora Dra. Geza Thaís Rangel e Souza que foi muito paciente comigo na orientação desse trabalho e também em sala de aula. Também agradeço aos professores indiretos cujas obras foram fundamentais na minha formação como Licenciado em Ciências Bilógicas, dentre estes destaco Ernest Myr, Richard Dawkins e Carl Sagan, que primeiramente me encantou com as suas belas histórias sobre a vida e o universo.

“Há uma grandeza nesta visão da vida, com os seus vários poderes originalmente soprados em algumas formas, ou em apenas uma; e enquanto este planeta foi girando na sua órbita, obedecendo à lei fixa da gravidade, intermináveis formas, belas a admiráveis, a partir de um começo tão simples, evoluíram e continuam a evoluir.”

Charles Robert Darwin

RESUMO

MiRNAs são um grupo de pequenos RNAs não codificantes, altamente conservados ao longo da evolução que atualmente vem representando uma das áreas mais estimulantes da ciência médica moderna por modularem uma enorme e complexa rede regulatória de expressão gênica. A expressão alterada dos miRNAs é muito bem documentada na literatura ocasionando doenças neurológicas, autoimunes, neoplasias e tumores sólidos. Várias evidências recentes mostram que miRNAs desenvolvem papel crucial em muitas doenças humanas, podendo ser também marcadores de seu progresso em prognóstico, diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento de Epilepsia do lobo temporal, doença de Alzheimer, doença de Huntington, Esclerose lateral amiotrófica, Esquizofrenia, Transtorno Afetivo Bipolar, Lúpus Eritematoso Sistêmico. Atualmente estuda-se a possibilidade de utilização desses miRNAs como marcadores ou em terapias através da inibição ou reposição dos mesmos. Este trabalho teve como objetivo realizar a análise do desenvolvimento do conhecimento científico ao longo dos anos até os dias atuiais sobre os microRNAs (miRNAs) e sua utilização no diagnóstico, no prognóstico e na terapia de patologias variadas, através de uma revisão da literatura sobre este assunto, tendo por base a análise cienciométrica. Foi realizada uma revisão bibliográfica e uma análise cienciométrica em bases de dados confiáveis, sendo utilizadas as palavras chaves: microRNAs, câncer, próstata, colorretal, pulmão, gástrico, cervical, autoimune, Lúpus Eritematoso, Artrite Reumatoide, doenças do metabolismo, Diabetes, doenças neurológicas, Epilepsia, Esclerose Múltipla, Alzheimer, neoplasias, Leucemias, Mielomas, Linfomas e terapia. Com base nos resultados observados ao término da realização da revisão literária constatou-se um grande desenvolvimento do conhecimento dessas moléculas no que diz respeito a sua importância na regulação da expressão gênica e também para o diagnóstico, prognóstico e terapia de vários tipos de patologias, tendo a área de diagnósticos um melhor desenvolvimento em relação a terapia e também apresentando uma maior concentração de estudos nas doenças oncológicas. Apresenta-se, ainda, uma revisão da bibliografia sobre o tema que visa a divulgação de informações, em virtude da baixa quantidade de publicações em língua portuguesa.

Palavras-chave: Cienciometria, MicroRNAs, Patologia, Diagnóstico, Prognóstico, Terapia.

ABSTRACT

MiRNAs are a group of small non-coding RNAs, highly conserved throughout evolution that currently represent one of the most stimulating areas of modern medical science by modulating a huge and complex regulatory network of gene expression. Altered miRNA expression is well documented in the literature causing neurological, autoimmune diseases, neoplasms and solid tumors. Recent evidence shows that miRNAs play a crucial role in many human diseases and may also be markers of their progress in prognosis, diagnosis and assessment of response to treatment of temporal lobe epilepsy, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, Schizophrenia, Bipolar Affective Disorder, Systemic Lupus Erythematosus. Currently, the possibility of using these miRNAs as markers or in therapies through their inhibition or replacement is being studied. This study aimed to analyze the development of scientific knowledge over the years up to the actuarial days on microRNAs (miRNAs) and their use in the diagnosis, prognosis and therapy of various pathologies, through a literature review on this subject. based on the sciometric analysis. A bibliographic review and sciometric analysis were performed in reliable databases, using the keywords: microRNAs, cancer, prostate, colorectal, lung, gastric, cervical, autoimmune, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, metabolic diseases, diabetes, diseases. Neurological disorders, Epilepsy, Multiple Sclerosis, Alzheimer's, Neoplasms, Leukemias, Myelomas, Lymphomas and therapy. Based on the results observed at the end of the literary review, there was a great development of knowledge of these molecules regarding their importance in the regulation of gene expression and also for the diagnosis, prognosis and therapy of various types of pathologies. the area of diagnostics better development in relation to therapy and also presenting a higher concentration of studies in cancer diseases. It is also presented a review of the bibliography on the subject that aims to disseminate information, due to the low amount of publications in Portuguese.

Key words: MicroRNAs, Pathology, Diagnosis, Prognosis, Therapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. Quantidade de artigos sobre miRNAs publicados por ano de publicação.5
FIGURA 2. Número de artigos publicados por patologias associadas a miRNAs. A. Neoplasias hematológicas. B. Tumores Sólidos. C. Doenças inflamatórias ou autoimunes. D. Demais patologias.6

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Número de artigos públicados por periódico científico apresentados6

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO1
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO3
1.2 OBJETIVOS3
1.2.1 Objetivo geral3
1.2.2 Objetivos específicos3
2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS4
2.1 FONTES BIBLIOGRÁFICAS E DE PESQUISA4
2.2 COLETA DE DADOS4
2.3 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS5
2.4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS5
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO5
3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA10
3.1.1 MiRNAs e suas implicações biológicas10
3.1.2 Uma visão geral dos miRNAs na fisiologia humana12
3.1.3 Tecido muscular cardíaco e esquelético13
3.1.4 Desenvolvimento e plasticidade sináptica17
3.1.5 Implicações patológicas de desregulação de miRNAs19
3.1.6 MiRNAs nas doenças cardiovasculares25
3.1.7 Diagnóstico e prognóstico baseados em miRNAs26
3.1.8 MiRNAs em doenças autoimunes ou inflamatórias crônicas49
3.1.9 MiRNAS como marcadores em outras doenças52
3.1.10 Aplicações terapêuticas com miRNAs58
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS62

1 INTRODUÇÃO

São notórios os avanços que se observam hoje, ligados à área da Biologia Molecular. Da descoberta da estrutura do DNA aos mecanismos de regulação gênica, muitos foram os achados de grande significância. Entre os últimos avanços encontram-se os microRNAs (miRNAs), descritos primeiramente na década de 90, dos quais se conhece o papel regulador desde os anos 2000. Pesquisas têm demonstrado a participação destas moléculas em diversas doenças – dentre elas, o câncer (PEREIRA, 2015). Evidências científicas demonstraram o envolvimento de miRNAs em doenças humanas, justamente devido a sua atuação na regulação do crescimento e diferenciação celular (CARLETON et al., 2007).

Pesquisas realizadas na última década trouxeram evidências de que os miRNAs possuem origem bastante antiga e já estariam presentes no genoma de formas de vida unicelulares, ainda metabolicamente bastante simples (MOLNÁR et al., 2007). Segundo Pereira et al. (2015, p. 34), “nesses organismos, os miRNAs teriam surgido como uma nova classe de reguladores e moduladores da expressão gênica”. Apesar do surgimento dos miRNAs em animais provavelmente ter acompanhado a emergência multicelular, nas plantas a evolução desses pequenos RNAs regulatórios ocorreu anteriormente ao surgimento dos organismos multicelulares, pois foram encontrados miRNAs ortólogos aos das plantas na alga unicelular *Chlamydomonas reinhardtii* (MOLNÁR et al., 2007). Esse fato, aliado à ausência de miRNAs no genoma de fungos e à diferença na estrutura e biogênese entre animais e plantas, sugere que a origem dos miRNAs tenha ocorrido de maneira independente nesses dois reinos (JONES-RHOADES et al., 2006).

Estudos da expressão gênica demonstraram que diferentes células, tecidos e órgãos dentro de um mesmo organismo possuem padrões diferentes de expressão gênica embora tenham o mesmo genoma (ALBERTS et al., 2010). Além disso, essas assinaturas de expressões gênicas foram consideradas dinâmicas, ou seja, sensíveis a alterações durante o desenvolvimento, nas mudanças no ambiente na presença de doenças, e na terapia com drogas (BIRCHLER; VEITIA, 2007). Recentemente os miRNAs foram reconhecidos pelos cientistas por terem um amplo papel na quantidade de proteínas

produzidas por muitos genes eucarióticos (GRIFFITHS et al., 2013). A descoberta de que a regulação gênica pode ser feita por pequenos RNAs não codificadores, principalmente pelos miRNAs, constitui um marco importante no campo da biologia molecular moderna (PEREIRA, 2015).

Várias evidências recentes demonstram que os miRNAs exercem um papel crucial no desenvolvimento de doenças humanas, podendo ser também marcadores de seu progresso, prognóstico, diagnóstico e na avaliação de respostas ao tratamento (BLENKIRON; MISKA, 2007). A maioria das pesquisas sobre miRNAs e doenças humanas tem foco no estudo do papel dos genes de miRNAs no processo da doença, com muitos estudos utilizando métodos de análise de expressão de miRNAS de forma global em amostras clínicas (MATTICK; MAKUNIN, 2006).

Por ser uma temática recente e dinâmica da ciência, muitos esforços têm sido realizados para ampliar o conhecimento sobre os mecanimos que envolvem os miRNAs. Levando em consideração a importância dessas moléculas no controle da expressão gênica e sua influência no organismo, torna-se evidente a necessidade do conhecimento e compreensão sobre os miRNAs, sua contribuição para o desenvolvimento de patologias e sua utilização no diagnóstico, no prognóstico e na terapêutica (PEREIRA, 2015).

A aquisição rápida e recente de informações sobre esses aspectos, bem como sua divulgação, torna necessária a avaliação destes avanços em uma abordagem quantitativa, visando identificar na própria produção científica o progresso do conhecimento nesta área de estudo, reconhecendo onde os esforços científicos têm sido aplicados. Essa abordagem requer medidores científicos, nominados de acordo com suas diversas atividades (VANTI, 2002), que permitem uma melhor compreensão da amplitude e da natureza das atividades de pesquisas desenvolvidas dentro de uma área do conhecimento. Dentro desses medidores científicos temos a cienciometria, estudo dos aspectos quantitativos das atividades científicas, que permitem identificar domínios de interesse, onde os assuntos estão mais concentrados (MACIAS-CHAPULA, 1998).

Dessa forma conhecer o atual estado da produção científica sobre miRNAs permitirá entender como se tem dado os esforços de investigação da comunidade científica, indentificando os avanços existentes no conhecimento

dentro desta área de estudo, fornecendo informações que permitirão posicionar apropriadamente novos temas e oportunidades de pesquisas. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi analisar o desenvolvimento do conhecimento científico sobre a utilização de miRNAs com base em resultados publicados em artigos científicos, identificando tendências e carências dentro desta temática.

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

Segundo Griffiths et al. (2013) um dos achados mais surpreendentes na Biologia foi o de que apenas uma pequena fração do código genético codifica proteínas, isto corresponde a pouco mais de 2% do genoma na maioria dos organismos multicelulares complexos. Ete fato aponta para a reflexão sobre a importância desses transcritos não codificadores de proteínas e quais as funções exercidas por estes no organismo. Os miRNAs são conhecidos pelo seu envolvimento na regulação do crescimento e diferenciação celular (CARLETON et al., 2007), sendo que uma das primeiras evidências de miRNAs em doenças humanas tem origem na área de oncologia (PEREIRA, 2015).

Levando em consideração a importância dessas moléculas no controle da expressão gênica e a sua influência no organismo, torna-se evidente a necessidade de desenvolvimento de mais estudos para compreender como estes microRNAs contribuem para o desenvolvimento de patologias e, possivelmente, utilizá-los para diagnóstico, prognóstico e terapêutica.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Analisar o desenvolvimento do conhecimento científico sobre a utilização de miRNAs em diagnósticos, prognósticos e terapia de patologias variadas com base em resultados publicados em artigos científicos.

1.2.2 Objetivos específicos

Revisar a literatura sobre a utilização de miRNAs no diagnóstico, no prognóstico e na terapia de patologias variadas.

Realizar estudo cienciométrico, quantificando o número de artigos publicados por ano, doença e periódico científico.

Evidenciar quais foram os progressos obtidos na utilização de miRNAs no diagnóstico, prognóstico e na terapia de patologias variadas.

2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório por meio de pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil (2008, p.50), “é desenvolvido a partir de material já elaborado constituídos de livros e artigos científicos”.

Nesta perspectiva a proposta de Gil (2008) foi utilizada nas seguintes etapas:

1. Fontes bibliográficas e de pesquisa; 2. Coleta de dados; 3. Análise e interpretação dos resultados; 4 Revisão Bibliográfica.

2.1 FONTES BIBLIOGRÁFICAS E DE PESQUISA

Foram utilizados livros e artigos científicos, físicos e de acervos digitais. Os livros abordaram temas gerais (Biologia Celular e Genética), que permitiram a revisão de conhecimentos para melhor compreensão da atuação dos microRNAs, e um livro específico sobre o tema abordado que embasou o desenvolvimento do trabalho. Os artigos sobre a temática foram acessados nas bases de dados miRbase, Scielo, PubMed, Human microRNA Disease database, miRCancer, VIRmiRNA e miR2Disease.

2.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados teve início em 01/01/2019 e término em 03/11/2019, inicialmente foram utilizadas palavras chaves relacionadas com o tema, sendo estas: microRNAs, câncer, próstata, colorretal, pulmão, gástrico, cervical, autoimune, Lúpus Eritematoso, Artrite Reumatoide, doenças do metabolismo, Diabetes, doenças neurológicas, Epilepsia, Esclerose Múltipla, Alzheimer, neoplasias, Leucemias, Mielomas, Linfomas e terapia nas bases de dados acima mencionados. Após o levantamento dos artigos foi realizada uma leitura exploratória, na qual se verificou se a obra era de interesse para o trabalho em andamento. Nas obras selecionadas foi realizada a leitura seletiva, mais

profunda, da qual foram extraídas as informações para compor a revisão bibliográfica dos resultados. Para o estudo cienciométrico foram extraídas informações específicas, tais como, ano de publicação, número de artigos publicados por tipo de doença e o número de publicações por periódicos científicos representados através de gráficos e tabela de dados.

2.3 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Durante esta etapa foi realizada a leitura analítica com a finalidade de sumarizar e ordenar as informações contidas nas fontes de forma que estas possibilitem a obtenção de informações para a pesquisa e revisão bibliográfica.

2.4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta etapa as categorias que emergiram das etapas anteriores foram analisadas e discutidas a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se um avanço crescente e significativo na publicação científica que aborda os miRNAs, com destaque especial nos dois últimos anos (2018-2019) (Fig.1).

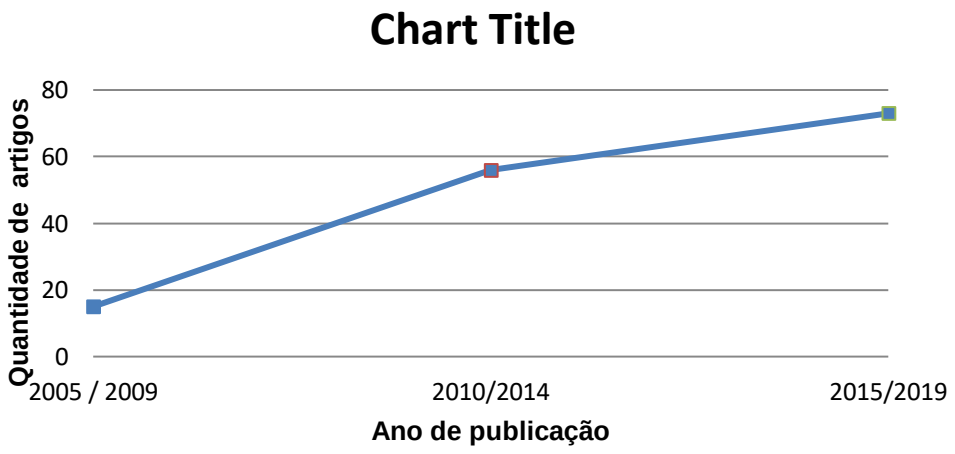

FIGURA 1. Quantidade de artigos sobre miRNAs publicados por ano de publicação.

Os 271 artigos encontrados estavam distribuídos por vários periódicos, destacando-se a PLOSOne (16 artigos), Proceedings of the National Academy Sciences (10) e Science (7), entretanto a maior parte dos periódicos apresentou somente um artigo sobre o tema (Tab. 1). Isto demonstra que apesar do reconhecimento de sua importância para o correto funcionamento homeostático corporal, os miRNAs ainda não possuem meios de divulgação (periódicos) especializados próprios para este ramo científico.

Na quantificação de trabalhos por patologias associadas ao miRNAs (Fig. 2) pode-se observar que a maioria dos trabalhos esteve concentrada na área da oncologia médica (Fig. 2B).

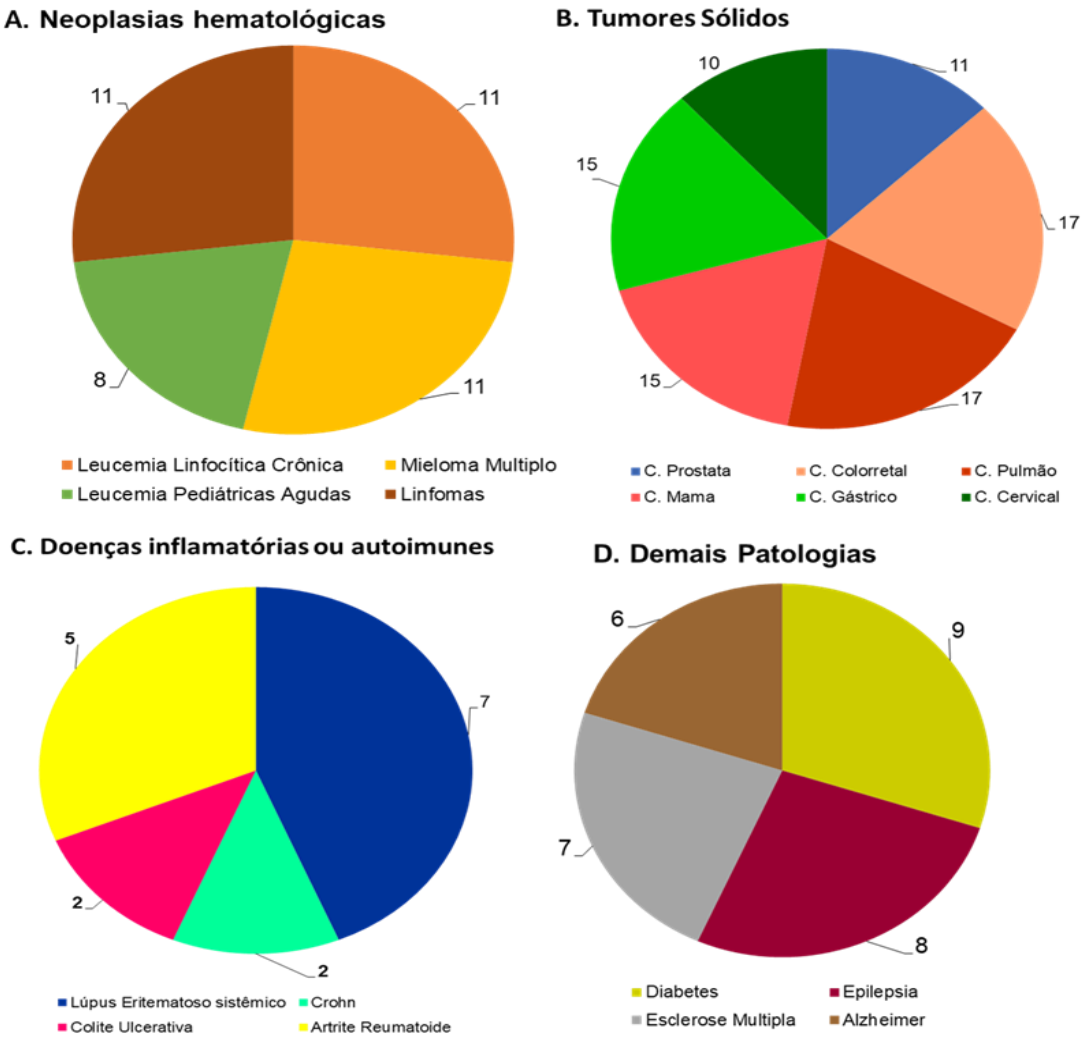

FIGURA 2. Número de artigos publicados por patologias associadas a miRNAs. A. Neoplasias hematológicas. B. Tumores Sólidos. C. Doenças inflamatórias ou autoimunes. D. Demais patologias.

TABELA 1. Número de artigos sobre miRNAs públicados por periódico científico.

Número de artigos por periódico científico

Periódicos científicos	Quantidade	Periódicos científicos	Quantidade
Acta Diabetologica	1	Human Molecular Genetics	2
African Journal of Infectious Diseases	1	International journal of Molecular Science	2
Anging	1	International Journal of Cancer	2
All Cycle	1	International Journal of Oncology	1
American Journal Psychiatry	1	Journal of Molecular Neuroscience	2
Annals of Surgery	1	International Journal of Neuroscience	1
Annals of Clinical and Translation Neurology	1	International Journal of Molecular Medicine	1
Annual Review of Genomics and Human Genetics	1	Journal of the American Medical Association	2
Annual Review of Palnt and Biology	1	Journal of Cellular Biochemistry	5
Anticancer Research	1	Journal of Gastroenterology	1
Apoptosis	1	Journal of Molecular Medicine	2
Arquivos de Neuro-Psiquiatria	1	Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	1
Artrithis & Rheumatisms	2	Journal of Clinical Investigation	1
Autoimmunity Reviews	1	Journal of Alzheimer's Disease	1
Behavioural Brain Research	1	Journal of Biochemichal and Molecular Toxicologiy	1
BMC Research Notes	1	Journal of Biological Chemistry	2
Biochemical and Biophysical Communications	2	Journal of Cardiovascular Pharmacology	1
Biological and Pharmaceutical Bulletin	1	Journal of Cell Science	1
BioMed Research International	1	Journal of Cellular Biochemistry	3
Biomedicine & Pharmacotherapy	1	Journal of Cellular Phisiology	1
Blood Cancer	1	Journal of Clinical Oncology	1
Blood	6	Journal of Crohn and Colites	1

Cont. Tabela 1

Cont. Tabela 1

Boiscience Reports	1	Journal of Gastroenterology and hepatology	1
Brain Research	3	Journal of Immunology	1
Breast Cancer Research	2	Journal of Investifgative Dermatology	1
British Journal of Hematology	1	Journal of Neurochemistry	1
British Journal of Cancer	1	Journal of Neuroscience	3
Cancer Biology & Therapy	1	Journal of Surgical Oncology	2
Cancer Biomakers	1	Laboratory Investigation	1
Cancer Cell	3	Lancet	1
Cancer Letters	1	Leukemia	3
Cancer Privention Research	1	Leukemia Research	1
Cancer Research	1	Leukemia & Lymphoma	1
Cancer Science	1	Lupus	1
Cardiovascular Research	1	Mayo Clinic Proceedings	1
Carcinogenesis	2	Medical Oncology	3
Cell Death & Differentiation	2	Medicinal Research Reviews	1
Cell Research	2	Molecular Medicine	1
Cell	7	Molecular Cell	1
Cellular Phisiology and Biochemistry	1	Molecular Oncology	1
Chemico-Biological Interactions	1	Molecular Therapy	1
Chemotherapy and Pharmacology	1	Molecular Therapy-Nucleic Acids	1
Chimical Biological Interactions	1	Moviment Disorders	1
Circulation	1	Multiple Sclerosis and Related Disorders	1
Circulation Research	3	Nature Cell Biology	1
Clinical Cancer Research	2	Nature Genetics	2
Clinical Chemistry	1	Nature Medicine	1
Clinical Experimental Medicine	1	Nature Methods	1
Clinical Geniturinary Cancer	1	Nature Neuroscience	1
Crohn Molecular Medicine Reports	1	Nature Reviews Cancer	1
Current Opinion in Hematology	1	Nature Reviews Drugs Discovery	1
Current Opinion in Neurology	1	Nature	9

Cont. Tabela 1

Cytokine Growth Factor Reviews	1	Neurobiology Anging	1
Disease Markers	1	Neurochemical Research	1
Development	5	Neurogenetics	1
Digestive Diseases	2	Neurology	2
DNA and Cell Biology	1	Neuron	1
Drug Discovery Today	1	Neuropsychopharmacology	2
EMBO Molecular Medicine	1	Neuroscience Letters	1
Epilepsy & Behavior	1	New England Journal of Medicine	1
Epilepsy Research	1	Oncology Targets and Therapy	2
European Journal of Neuroscience	1	Oncology Letters	4
European Journal of Haematology	1	Oncology Reports	3
European Journal of Immunology	1	Pediatric Blood & Cancer	1
Experimental and Molecular Pathology	1	Physiological Reviews	1
Experimental Cell Research	1	Plant Cell	1
Experimental Diabetes Research	1	PloSONE	16
Experimental Neurology	1	Proceedings of the National Academy Sciences	10
Experimental Review of Hematology	1	Psychiatric Services	1
Fe	1	Research Article	1
Frontiers in Genetics	1	Research and Pratic	1
Frontiers in Cellular Neuroscience	1	Science Translational Medicine	1
Frontiers in Immunology	2	Science Signaling	1
Frontiers in Pharmacology	1	Science	7
Gene	2	The Federation Europeans Biochemistry Societies Journal	1
Gene Regulatory Mechanisms	2	The Journal of the Cell Biology	2
Genetic Testing and Molecular Biomaker	1	The Journal Experimental Medicine	1
Genetic Research	1	The Journal of International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	1
Genes & Development	3	The Lancet Neurology	1
Genes Chromosomes and Cancer	1	The Oncologist	1

Cont. Tabela 1

Genome Biology	1	The Prostate	1
Genome Medicine	1	Trends in Endocrinology & Metabolism	1
Genome Research	1	Tumor Biology	1
Gut	1	World Journal of Gastroenterology	1
Hippocampus	1		
Subtotal	122	**Subtotal**	149
		Total 271	

3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1.1 MiRNAs e suas implicações biológicas

Descobertos em 1993, mas somente reconhecidos em 2001 como uma ampla classe de RNAs reguladores, os miRNAs são pequenos RNAs não codificadores, responsáveis pela regulação de amplas redes gênicas em diversos organismos, esses miRNAs participam também da regulação dos níveis proteicos da célula, controlando ativamente a homeostase, com grande implicação no desenvolvimento embrionário, proliferação e diferenciação celular (PEREIRA, 2015). No ser humano, o primeiro miRNA idententificado foi o let-7 em 2000 (PASQUINELLI et al., 2000) e atualmente mais de 2500 sequências maduras foram caracterizadas no genoma humano (PEREIRA, 2015).

Em algumas espécies, o número de genes de miRNAs correspondem de 1 a 2% do número de genes codificadores de proteínas (BARTEL, 2009) e no genoma eles representam diferentes classes de organização estrutural podendo estar localizados no contexto das unidades de transcrição não codificante ou alojados dentro de genes que codificam para proteínas (PEREIRA, 2015). Em células de mamíferos mais de 70% dos miRNAs estão localizados dentro de íntrons de genes codificadores de proteínas, regulados pelo promotor do gene hospedeiro ou ainda sobrepondo-se ao gene codificador da proteína, pela transcrição na direção antissenso, utilizando um promotor distinto (RODRIGUEZ et al., 2004). Curiosamente muitos genes de miRNAs apresentam-se em arranjos

policistrônicos[1], onde vários miRNAs maduros são gerados (cluster de miRNAs) (CHIANG et al., 2010), semelhante ao mecanismo de transcrição do operon lac em que os três genes lacZ, lacY e LacA são transcritos em um único RNA mensageiro (mRNA) (GRIFFITHS et al., 2013) . O catálogo do genoma humano realizado pelo extensivo estudo do projeto ENCODE (Encyclopedia of DNA Elementes, www.encodeproject.org) indica que aproximadamente 70% do genoma humano apresenta sítios que geram transcritos codificadores e não codificadores de proteínas e que aproximadamente 6% desses segmentos foram identificados como pequenos RNAs (DJEBALI et al., 2012).

Uma pequena população de miRNAs pode ser direcionada para fora da célula, esses são secretados envolvidos em vesículas (microvesículas ou exossomos) ou ligados a proteínas Argonauta2, atuando nas células circunvizinhas ou em células distantes via secreção na circulação (PEREIRA, 2015).

Em mamíferos, inclusive no homem, a repressão da expressão gênica ocorre pelo pareamento imperfeito do miRNA com a 3' UTR de seus mRNAs–alvos, modulando os níveis proteicos (BARTEL, 2009). O controle pós-transcricional de miRNAs em mamíferos ocorre predominantemente pela desestabilização do mRNAs-alvo (mais de 80%) e, em pequena proporção devido a repressão da tradução (GUO et al., 2010a). Estima-se que mais da metade de todos os mRNAs codificados no genoma humano são alvos de miRNAs (FRIEDMAN et al., 2009).

A presença de miRNAs no sistema adiciona uma substancial complexidade no controle das redes moleculares de uma grande variedade de processos biológicos. O impacto de um miRNA na expressão de um gene-alvo correlaciona-se com a quantidade de moléculas de miRNAs maduros; os hepatócitos, por exemplo, apresentam altas concentrações – 50 mil moléculas de miR por célula (KRÜTZFELDT et al., 2005).

[1] Grupo de miRNAs localizados dentro de introns que são regulados a partir do promotor do gene hospedeiro.

3.1.2 Uma visão geral dos miRNAs na fisiologia humana

A compreensão do papel de cada miRNA nos tecidos, considerando a complexa rede de interação miRNA e mRNA, está em seu início. Aspectos que dificultam a análise de função de um determinado miRNA nas células ou tecidos decorrem do fato de que a manipulação de um único miRNA pode não ter um efeito drástico por que existem “famílias de miRNAs” cujos membros contêm a mesma sequência *seed*[2], portanto esses membros podem se sobrepor funcionalmente (BARTEL, 2009). É necessário levar em conta que grande parte dos mRNAs possuem dois ou mais sítios de ligação para diferentes miRNAs que podem sinergizar ou antagonizar a expressão de mRNAs-alvo (PEREIRA, 2015).

Os miRNAs têm sido associados a várias vias metabólicas, tais como metabolismo do colesterol e da glicose, o miR-122, um miRNA fígado-específico e altamente expresso (TANG et al., 2011), quando deletado em modelo animal promove uma redução do colesterol sérico e de triglicérides. Da mesma forma, a utilização de antagomir (um miRNA antissenso inibidor) de miR-122 em ratos levou a diminuição de colesterol (KRÜTZFELDT et al., 2005). O efeito sobre o colesterol no soro é devido, em parte, a uma redução da expressão de enzima de biossíntese do colesterol em hepatócitos.

Muitas famíliais de miRNAs atuam no metabolismo da glicose. O miR-375 é altamente expresso nas células da ilhota pancreática e controla negativamente a secreção de insulina em células beta (POY et al., 2004). O miR-375 tem como alvo o mRNA de miotrofina (gene Mtpn) e inibe a expressão de miotrofina, enzima citoplasmástica que induz a exocitose de grânulos de insulina. O miR-124 e let-7b, miRNAs altamente expressos nas ilhotas, atuam em conjunto com o miR-375 no controle da expressão de miotrofina, sendo um exemplo da ação convergente de vários miRNAs na expressão de única proteína (KREK et al., 2005). Os miRNAs da família let-7 quando superexpressos em animal transgênico, induzem a uma redução a tolerância a glicose, e quando se inibe a biogênese de let-7 há uma melhora na captação da glicose (ZHU et al., 2011). Notavelmente nem sempre a desrupção de um gene de miRNA altamente

[2] Sequência na região 5’ do miRNA maduro crucial para o reconhecimento do mRNA alvo.

expresso nos tecidos adultos produz fenótipos deletérios na organogênese (OLIVE et al., 2015).

Os sistemas biológicos usam uma variedade de mecanismos para manter suas funções frente as perturbações ambientais e genéticas. Evidências crescentes indicam que os miRNAs conferem robustez ao sistema biológico, auxiliando na correção das flutuações do número de cópias transcritas (mRNAs) por influências endógenas ligadas a maquinaria de transcrição ou a estímulos externos (EBERT; SHARP, 2012). Até o momento a maioria dos estudos tem focado na interação binária de determinado miRNA e um único alvo para a definição de fenótipos, porém, não se pode ignorar que cada miRNA exerce sua influência em múltiplos genes alvos funcionalmente relacionados e que, em conjunto, constituem uma rede de expressão gênica (PEREIRA, 2015).

3.1.3 Tecido muscular cardíaco e esquelético

O desenvolvimento e a fisiologia dos tecidos muscular cardíaco e esquelético são modulados pela regulação pós-transcricinal exercida pelos miRNAs (PEREIRA, 2015). Um paralelo que podemos utilizar é a embriogênese em *Drosophila melanogaster* em que elementos regulatórios controlam respostas distintas na expressão gênica das células no zigoto (GRIFFITHS et al. 2013). Estudos recentes têm demonstrado a participação de miRNAs no processo de miogênese, crescimento muscular, embrionário, função cardíaca e hipertrofia. Os músculos cardíacos esqueléticos apresentam expressão enriquecida de determinados miRNAs denominados myomiRs, cuja expressão está sobre controle de fatores regulatórios miogênicos (do inglês MRF) como Myod, Miogenia, Myf5, Mf2, MRF4 e SRF (RAO et al., 2006). Os myomiRs miR-1 e miR-133 são expressos no coração e no músculo esquelético. Enquanto o miR-208a é expresso somente no coração, e miR-206 exclusivo do músculo esquelético (VAN ROOIJ et al., 2007).

3.1.3.1 Musculatura cardíaca

Os miRNAs regulam o correto desenvolvimento e a correta função do coração. Esse fato foi constatado por um estudo em que a deleção do gene de Dicer em camundongos geneticamente modificados resultou na cardiomiopatia dilatada progressiva, falência cardiáca e morte pós-natal, observando-se a perda

da expressão de proteínas contráteis e severo desarranjo sarcomérico (CHEN et al., 2008a). Um estudo de sequenciamento em larga escala no coração adulto de camundongos, mostrou que 20 miRNAs mais expressos correspondem a mais de 90% de transcritos de miRNAs detectado neste tecido (RAO et al., 2009). Dentre estes miRNAs destaca-se a alta expressão de miR-1, que corresponde a 40-45% dos transcritos de miRNAs (LAGOS-QUINTANA et al., 2002; RAO et al., 2009).

MiR-1 é transcrito a partir de dois genes, miR-1-1 e miR-1-2, localizados em cromossomos diferentes, cuja expressão é influenciada pelos fatores de transcrição SRF, MyoD e Mef2 9 (ZHAO et al., 2005). O enriquecimento da expressão de miR-1 no coração adulto indica que esse miRNA atua de maneira central na manutenção da função cardíaca. A desregulação na expressão de miR-1 resulta em importantes defeitos no desenvolvimento e na função cardiovascular. De fato, camundongos com *Knockout*[3] para o gene de miR-1-2 apresentaram múltiplos defeitos na função cardíaca, como interferência na morfogênese, resultando na letalidade de 50% até a amamentação, além de defeito na septação ventricular, disfunção ventricular, anormalidades na condução elétrica e controle do ciclo celular (ZHAO et al., 2007). Além disso, o aumento na expressão de miR-1 no coração em desenvolvimento resulta na proliferação defeituosa de mióciotos ventriculares (ZHAO et al., 2005). Um dos alvos validados de miR-1 é Hand2, um fator transcricional essencial para o desenvolvimento cardíaco cuja expressão encontra-se aumentada em animais com *Knockout* para miR-19 (ZHAO et al., 2007) e reduzida no coração de animais com superexpressão desse miRNA (ZHAO et al., 2005).

3.1.3.2 Remodelamento cardíaco

O coração apresenta um crescimento hipertrófico em resposta a diversos estímulos de estresse e hipotireoidismo, como resultado da modulação os níveis de proteínas contráteis da cadeia pesada de miosina (MHC) (genes MYH). Nesse processo ocorre perda da expressão αMHC (codificado pelo gene MYH6), a principal isoforma de miosina expressa no coração adulto de roedores, e o aumento da expressão de βMHC (codificado pelo gene MYH7). O miR-208a está

[3] Nocauteamento. Termo utilizado para indicar a inibição da expressão de um gene.

localizado no íntron 29 de MyH6, sendo expresso em altos níveis no coração enquanto o miR-208b está localizado no íntron 31 de MyH7 (VAN ROOIJ et al., 2007).

A disrupção do gene miR-208a em camundongos resulta em animais viáveis, mas que apresentam perda contínua da contratilidade cardíaca desde a idade jovem até a avançada. Além disso, a hipertrofia induzida por estímulos clássicos, como o aumento da pressão cardíaca e a ativação da via calcineurina, não ocorre nesses animais que também se tornam refratários ao efeito do hipotireoidismo sobre a expressão de β-MHC (VAN ROOIJ et al., 2007). Por outro lado, a expressão exógena de miR-208a no coração induz a hipertrofia cardíaca em camundongos (CALLIS et al., 2009). Esse efeito é atribuído a redução dos níveis proteicos de Thrap 1, um componente do complexo receptor nuclear do hormônio tiroidiano que inibe a transcrição do gene de βMHC enquanto ativa o gene de α-MHC (VAN ROOIJ et al., 2007). Cabe ressaltar também que o nocauteameto de miR-208a leva a perda da expressão de outro miRNA, o miR-499, localizado no íntron do gene Myh7b (VAN ROOIJ et al., 2009), e que também influencia no remodelamento cardíaco. A reposição de miR-499 em animais *knockout* para miR-208a é capaz de restaurar a resposta de βMHC e a expressão de miR-208a em animais hipotiroidianos, indicando que miR-499 é um mediador a jusante de miR-208a (PEREIRA, 2015).

Outro miRNA associado ao remodelamento cardíaco é o miR-195, que encontrava-se aumentado durante o processo de hipertrofia cardíaca em humanos, em camundongos o aumento deste miRNA *in vitro* resulta do crescimento hipertrófico de cardiomiócitos, observado pela organização da actina no citoplasma. Este processo também é observado *in vivo* quando o miR-195 é expresso especificamente no coração de camundongos e induz a hipertrofia em animais com poucas semanas de vida, e que progride para cardiomiopatia dilatada e falência cardíaca em animais jovens (VAN ROOIJ et al., 2006).

3.1.3.3 Músculo esquelético

Assim como no coração, o tecido muscular esquelético apresenta enriquecimento na expressão de diferentes myomiRs. A expressão conjunta de miR-1, miR-133a, miR-133b e miR-206 corresponde a quase 25% de toda a

expressão de miRNAs no músculo esquelético (MCCARTHY, 2008). Dentre esses miRNAs, miR-206 apresenta expressão exclusiva no músculo esquelético (KIM et al., 2006).

MiR-206 e miR-1 agrupam-se em uma mesma família, uma vez que a sequência de miR-206 apresenta 86% de identidade com a sequência de miR-1, sendo a região *seed* idêntica entre estes miRNAs. Apesar deste fato, a função de miR-206 no músculo esquelético parece ser específica, sendo que em mioblastos este miRNA induz a diferenciação muscular esquelética através da expressão de miosina de cadeia pesada (MHC) do fator de miogenina e da multinucleação celular (KIM et al., 2006).

Por sua vez o miR-1 encontra-se altamente expresso no tecido muscular esquelético (ZHAO et al., 2005), sendo que seus dois genes de miR-1-1 e miR1-2 encontram-se localizados em cluster com genes miR-133a-2 e miR-133a-1, respectivamente (CHEN et al., 2006). Apesar da localização genômica em cluster, miR-1 e miR-133 exercem papéis distintos nas células musculares esqueléticas. Equanto miR-1 estimula a diferenciação muscular, miR-133 induz a proliferação celular (CHEN et al., 2006). A superexpressão de miR-1 acelera a miogênese observada através do aumento da miogenina e do MHC, e outros marcadores como MyoD, MEF2 e α-actina esquelética em mioblastos, além de reduzir a proliferação celular (CHEN et al., 2006). A expressão de miR-133 inibe a expressão de miogenina e MHC enquanto promove a proliferação de mioblastos (PEREIRA, 2015).

MiR-208b e miR-499 também são expressos no músculo esquelético, influenciando a conversão de miofibrilas rápidas em lentas no músculo esquelético ao regular a expressão de fatores que controlam a expressão de β-MHC, como Sox-6, Pur-β e Sp3 (VAN ROOIJ et al., 2009). Neste etudo o duplo *knockout* de miR-208b e miR-499 resultou em animais que perderam substancialmente miofibras do tipo I, observado no músculo sóleo, além de redução na expressão de β-MHC. Por outro lado, a superexpressão de miR-499 no músculo esquelético rápido em camundongos causa a conversão das miofibrilas rápidas em lentas no músculo sóleo em animais transgênicos (VAN ROOIJ et al., 2009), o que se reflete em melhoramento de resistência (*endurance*), uma vez que esses animais correm 50% mais que animais selvagens quando desafiados em exercício de esteira (PEREIRA, 2015).

3.1.4 Desenvolvimento e plasticidade sináptica

Os miRNas são encontrados de maneira particularmente abundante no tecido nervoso e participam de diversas funções regulatórias, abrangendo desde o desenvolvimento neuronal até as regulações de sua função (PEREIRA, 2015). Até o momento, os resultados das pesquisas indicaram que a participação dos miRNAs no desenvolvimento do cérebro não é voltada para a decisão do destino celular das células progenitoras neurais em neurônios, mas essencial para o desenvolvimento apropriado e funcionamento adequado da célula nervosa madura (DE PIETRI TONELLI et al., 2008).

A deleção condicional de Dicer causa em embriões massiva hipotrofia do córtex pós-natal, gerando fenótipos anormais nos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo (KIM et al., 2007) nas células de Purkinje do cerebelo (SCHAEFER et al., 2007), neurônios do telencéfalo (MAKEYEV et al., 2007), neurônios excitatórios do córtex e hipocampo (DAVIS et al., 2008) e nos progenitores neurais olfatórios (CHOI et al., 2008), porém nenhum efeito foi observado nas células neuroepiteliais adjacentes, além disso, observou-se a morte de progenitores neurais indicando que os miRNAs participam do desenvolvimento do sistema nervoso desde estágios bem precoces (PEREIRA, 2015).

MiR-124 é considerado um dos miRNAs específicos do sistema nervoso central e apresenta funções bem conservadas no desenvolvimento neuronal de espécies que abrangem *Caermohabidits elegans* a *Homo sapiens* (KLOOSTERMAN et al., 2006). Esse miRNA é responsável por suprimir a expressão de transcritos relacionados a diferenciação neural (LIM et al., 2005), tendo como alvo mais de cem transcritos diferentes. Dessa forma, células não neurais expostas a miR-124 passam a emitir prolongamentos neurais conhecido como neuritos (YU et al., 2008a).

MiR-124 também estimula a proliferação de percursores neurais, assim como promove a diferenciação em neurônios. Os mecanismos moleculares pelos quais o miR-124 atua envolvem: (i) interação com a proteína de união de trato de polipirimidina (PTBP1), uma proteína ligante ao mRNA que influencia o processamento de pré-mRNA, assim como seu metabolismo e transporte (MAKEYEV et al., 2007); (ii) ligação e inibição do Fator Silenciador Neural

Restritivo (NRFS/REST), um gene que atua como repressor transcricional de genes neurais (VISVANATHAN et al., 2007); (iii) regulação de ATPases que atuam no complexo de fatores associados a Brg/Brm (BAF), responsáveis pelo remodelamento da cromatina relacionada aos fatores específicos neurais (YOO et al., 2009); (iv) superexpressão de Sox9 um fator inibidor da neurogênese (CHENG et al., 2009); (v) modulaçâo da expressão de laminina (LAMC1) e integrina β1 (ITGB1), proteínas responsáveis pela adesão entre as células-tronco neurais e a membrana basal (CAO et al., 2007).

Além de controlarem a diferenciação neural, os miRNAs podem controlar a excitabilidade de neurônios adultos. O receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) pode ser ativo, em partes, pelo aumento dos níveis de miR-219 (KOCERHA et al., 2007). Em conjunto com miR-132, miR-219 também pode alterar a responsividade neuronal ao potássio, ao glutamato e ao NMDA. Os mecanismos envolvidos na excitabilidade neural onde miRNAs atuam também incluem o controle dos receptores de neurotransmissores no local da sinapse. Por exemplo miR-1 é responsável por diminuir a expressão de receptores nicotínicos e colinérgicos, alterando a sensibilidade neural a esses receptores nas junções neuromusculares (SIMON et al., 2008).

Além dos miRNAs atuarem na regulação da morfologia neuronal (WAYMAN et al., 2008), diversos miRNAs e componentes da maquinaria molecular que participam da regulação mediada por eles incluindo Dicer eIF2c (Homólogo a Argonauta) Armitage, FRMP (FMR1), dentre outros, já foram observados nos locais de sinapses e de espículas dendríticas (COUGOT et al., 2008). Um dos primeiros a serem descritos nos locais de sinapses foi o miR-134, responsável pela repressão do mRNA da quinase da Proteína Remodeladora de Sinapse (LIMK1). O miR-138 também foi detectado em sinapses dendríticas e é responsável por inibir a enzima APT1, responsável pela palmitoilação de diversas proteínas da região sináptica (SIEGEL et al., 2009).

A participação dos miRNAs na regulação sináptica pode também levar a modulação comportamental, a regulação da síntese proteica no local das espículas dendríticas é fundamental no processo de aprendizado, na memória, bem como nas alterações severas na cognição e comportamento, como esquizofrenia, autismo, síndrome de Tourette e transtorno bipolar, que podem estar relacionados a disfunções sinápticas e regulação por miRNAs (PEREIRA,

2015). Por exemplo os transcritos de proteínas envolvidos na síndrome de Tourette apresentam sítios de ligação para o miRNA hsa-miR-189 (ABELSON et al., 2005).

3.1.5 Implicações patológicas de desregulação de miRNAs

3.1.5.1 MiRNAs nas doenças neurológicas

3.1.4.1.1 Epilepsias

As epilepsias formam um grupo de doenças crônicas decorrentes de alterações das funções cerebrais associadas ou não a outras doenças do sistema nervoso, atingindo cerca de 1,5% a 2% da população geral (HAUSER et al., 1996; BORGES et al., 2004), sendo considerda um problema de saúde pública segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A característica comum a todas as síndromes epilépticas é a ocorrência de crises causadas por descargas neuronais anormais, as quais ocorrem de forma passageira, sincrônica e desorganizada, levando a manifestações clínicas dependendo da região ou regiões afetadas do sistema nervoso central (SNC) (BEGHI, 2009).

Mckiernan et al. (2012) detectaram em espécimes saudáveis de hipocampo humano a expressão de, aproximadamente, 200 miRNAs entre 380 analisados. Esses autores, ao trabalharem com espécimes de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM), observaram a diminuição de miRNAs expressos. Desses 24% não foram encontrados no tecido epiléptico e 51% apresentaram menor expressão quando comprados com os controles. Os autores investigaram a possibilidade de falha na maquinaria de maturação dos miRNAs e constataram uma diminuição significativa da enzima Dicer, responsável pela formação de miRNAs maduros. Diversos miRNAs apresentam envolvimento nos mecanismos inflamatórios, sendo mir-146a o primeiro miRNA associado a inflamação em estudos com epilepsia (ARONICA et al., 2010). Esse miRNA regula a expressão de receptores *toll-like*[4] e seu nível elevado foi detectado em hipocampos de ratos imaturos e adultos após *status epilepticus* em espécimes de hipocampo de crianças e adultos com epilepsia do lobo temporal (ELT) (OMRAN et al., 2012). O aumento da expressão de mir-146a esteve presente em neurônios e astrócitos, indicando a especificidade de tipos

[4] Receptores transmembrana.

celulares que produzem esse miRNAs (IYER et al., 2012). Outro miRNA associado a processos inflamatórios do SNC na ELT é o miR-155 que apresenta aumento de expressão no tecido hipocampal em crianças com ELT e, além disso, também foi encontrado diferencialmente expresso em ratos imaturos, sendo o aumento da expressão correlacionada ao aumento de TNF-alfa no tecido nervoso (ASHHAB et al., 2013).

Um dos primeiros miRNAs encontrados diferencialmente expressos no hipocampo de animais modelo para ELT foi o miR-132 (NUDELMAN et al., 2010), sendo que a expressão desse miRNA estava aumentada no hipocampo de camundongos oito horas após a administração de pilocarpina (droga convulsivante) (TURSKI et al., 1983). A expressão de miR-132 em neurônios é induzida pela atividade elétrica, ação de neurotrofinas e tem como função a regulação gênica relacionada a plasticidade sináptica (WAYMAN et al., 2008). Estudos recentes com animais induzidos por pilocarpina, sensíveis e resistentes a ação de drogas antiepilépticas encontraram alteração da expressão de quatro tipos de miRNAs (miR-206, miR-374, miR-468, miR-142-5p). Essas observações foram encontradas através da comparação do grupo de animais resistentes com o grupo controle e com o grupo sensível (MOON et al., 2014).

3.1.4.1.2 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo que provoca a deterioração progressiva das funções cerebrais, como perda de memória, da linguagem, da razão e da capacidade de cuidar de si mesmo (MCKHANN et al., 1984). Acredita-se que mais de 5% da população mundial, com mais de 60 anos manifeste sintomas relacionados a doença de Alzheimer (FERRI et al., 2005). Não se conhece a causa específica desse distúrbio, porém existem algumas lesões cerebrais características, as duas principais são: 1. as placas senis decorrentes do depósito de proteína beta-amielóide, obtida através da clivagem da proteína precursora de amiloide (APP) pela enzima beta secretase 1(BACE1), e 2. dos emaranhados neurofibrilares da hiperfosforilação da proteína Tau (BRAAK; BRAAK, 1995; HARDY; SELKOE, 2002).

Estudos recentes relacionam a desregulação de miRNAs encontrados em cérebros de pacientes com a progressão da doença, destacando-se miR-29, miR-9, miR-34, miR-107, miR-106, miR-146 e miR-181 (SCHONROCK; GOTZ,

2012). Muitos deles têm sido associados a alteração da regulação de genes chaves, o miR-107 parece ser o mais relevante nesse distúrbio neurodegenerativo, sua baixa expressão foi observada nos estágios iniciais da doença no lobo temporal e correlacionado com a alta expressão do gene (BACE1) (WANG et al., 2008). Os mesmos autores confirmaram que o miR-107 diminuiu com o avanço da doença e observaram que o aumento de BACE1 ocasionou simultaneamente o excesso de deposição de beta-amilóide e aumento da densidade de placas neuríticas (WANG et al., 2008a). Do mesmo modo, Long et al. (2014) observaram que a desregulação de níveis de BACE1 pode ocorrer também em decorrência de diminuição significativa dos níveis de miR339-5p em amostras cerebrais de pacientes, quando comparadas com os indivíduos controles pareados cuidadosamente pela idade. A família do miR-29 também tem se mostrado presente em casos esporádicos de DA, pois esse cluster tem sítios de ligação para o gene BACE1 e sua perda é correlacionada a alta expressão deste gene (ZONG et al., 2011).

Além desses miRNAs, o miR-9 é altamente conservado e expresso no cérebro e foi encontrado desregulado na DA (SCHONROCK; GOTZ, 2012). Os alvos desse miRNA incluem NFH, uma proteína encontrada em emaranhados neurofibrilares e SIRT1, uma deacetilase que interage com a proteína TAU (SAUNDERS et al., 2010). O miR-146a conhecido por seu papel regulador na imunidade inata, foi encontrado hiperexpresso em hipocampo e córtex temporal em pacientes sugerindo também uma relação de via inflamatória associada a DA (SETHI; LUKIW, 2009).

Outro aspecto se refere a associação de miRNAs com DA em regiões específicas do cérebro. A baixa expressão de miR-132-3p foi reportada em três diferentes áreas: hipocampo, córtex pré-frontal e temporal do cérebro de três coortes de pacientes e validadas por duas diferentes técnicas (sequenciamento de nova geração e hibridização *in situ*). Foi observado, também, que com o agravamento da doença as células neuronais apresentaram menor expressão desses miRNA e o aparecimento da forma hiperfosforilada da proteína TAU (LAU et al., 2013). O diagnóstico precoce e preciso é fundamental para as tentativas de diminuir ou retardar a progressão da doença. Dada a dificuldade de métodos de imagem que forneçam diagnósticos claros e decisivos, tem se buscado marcadores de diagnóstico e prognósticos menos evasivos e estáveis. Tan et al.

(2014) apresentaram um perfil de miRNAs circulantes no soro que foram validados em 158 pacientes com DA e 155 controles, são eles: miR-98-5p, miR-885-5p, miR-483-3p, miR-342-3p, miR-191-5p e miR-let-7d-5p. Da mesma maneira, mas em líquido cefalorraquidiano, foi demonstrado que os níveis de miR-27a-3p em 35 pacientes com DA estavam reduzidos quando comparados aos níveis de expressão de 37 indivíduos do grupo controle (SALA FRIGERIO et al., 2013).

3.1.4.1.3 A doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é um distúrbio degenerativo associado a coreia, ou atetose, à perda da cognição e alterações psiquiátricas e é causada por uma expansão de repetições do códon CAG no gene que codifica a proteína huntingtina (HTT) (MACDONALD, 1993). A DH também é caracterizada pela perda progressiva de neurônios no córtex e corpo estriado, estimando-se que a prevalência seja de 2-5 em 100.000 habitantes (PRINGSHEIM et al., 2012). Em modelos desse distúrbio, miR-146-a, miR-125-b e miR-150 foram encontrados hipoexpressos, enquanto miR-34-b foi encontrado com expressão aumentada na presença da proteína HTT mutante (SINHA et al., 2010). Também foi observado que a família miR-200 estava alterada no córtex de camundongos mutantes de HTT nas fases iniciais da doença, isso poderia levar ao comprometimento de genes envolvidos na plasticidade e sobrevivência neuronais (JIN et al., 2012). Os componentes chave da biogenes de miRNAs foram associados a DH, Lee et al. (2011) demonstraram a desregulação de Dicer, Drosha e Exportin-5 em diferentes fases do curso da doença em modelo animais. Zuccato et al. (2007) observaram que o aumento da expressão do gene REST (RE1-silecing Transcripiton Factor) em neurônios de pacientes, diferentemente do que foi encontrado em neurônios de pacientes saudáveis sugeriu que essa desregulação pode ter uma repercussão no aumento da repressão do gene HTT e ocasionar efeito negativo de sobrevivência desse grupo celular.

3.1.5.2 MiRNAs e osTranstornos psiquiátricos

Os transtornos psiquiátricos ou mentais são geralmente caracterizados por uma geração de pensamentos, emoções e comportamentos anormais. Dados do Ministério da Saúde relataram que 3% da população brasileira tem transtornos mentais graves e persistentes que incluem esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, autismo e depressão (ONOCKO-CAMPOS; FURTADO, 2006). Resultados recentes dos estudos de associação baseados em genomas completos indicam que a maioria dos casos de distúrbios psiquiátricos foi decorrente de centenas de milhares de variantes genéticas comuns atuando em conjunto para produzir um fenótipo neropsiquiátrico e sugeriram que, tanto a esquizofrenia quanto o transtorno bipolar, são poligênicos com milhares de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) comuns que contribuem para uma grande porcentagem na doença (PURCELL et al., 2009).

Embora esses distúrbios possam ter um componente genético, a variabilidade entre os pacientes tem dificultado a identificação dos principais genes que participam do desenvolvimento desses transtornos (MILLER; WAHLESTEDT, 2010), sugerindo a participação de moléculas reguladoras adicionais ainda não conhecidas. Diante disso, a desregulação da expressão dos miRNAs pode ter papel importante em alguns aspectos do desenvolvimento neurológico dos transtornos psiquiátricos (PEREIRA, 2015).

3.1.5.2.1 Esquizofrenia

Segundo Pereira et al. (2015, p. 182), de acordo com o manual de Diagnóstico e Estatística da Sociedade Norte-Americana de Psiquiatria (DSM-IV), a esquizofrenia é uma doença complexa caracterizada por uma desintegração dos processos de pensamento e de capacidade de resposta emocional, alguns sintomas da doença são alucinações visuais e acústicas, delírios paranoicos, disfunção social e discurso e pensamento desorganizado, sendo complexa e pouco compreendida.

Níveis anormais de alguns miRNAs foram detectados nos cérebros de pacientes com Esquizofrenia em comparação com os cérebros de indivíduos sem diagnóstico de distúrbio psiquiátrico (PEREIRA, 2015). Perkins et al. (2007) analisaram a expressão de 254 miRNAs no córtex pré-frontal em 15 pacientes esquizofrênicos ou esquizoafetivos e 21 amostras de indivíduos controles,

identificando 16 miRNAs diferencialmente expressos, dos quais 15 estavam com a expressão diminuída nos pacientes. Os miRNAs miR-26b, miR-30b, miR-29b e miR-106b apresentaram maiores valores de alteração de expressão. Variantes raras nas sequências de pré-miRNAs (miR-18b, miR502 e miR-505) e de miRNAs maduros (let-7f, miR188, miR-325, miR-509, miR-510 e miR-660) foram encontrados em maior frequência em homens afetados por esse transtorno em comparação a indivíduos saudáveis (FENG et al., 2009).

Hansen et al. (2007) utilizaram uma amostra composta por 1476 indivíduos saudáveis e 840 pacientes com esquizofrenia para 18 SNPs, encontrando dois SNPs (rs17578796 e rs1700) nos miR-206 e miR-198, respectivamente, que mostraram uma associação significativa com a doença.

3.1.5.2.2 Transtorno Afetivo Bipolar

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é um distúrbio psiquiátrico grave e incapacitante, com uma prevalência na população mundial de 1,5% (HILTY et al., 1999). É caracterizado por episódios de mania ou hipomanias, intercalados com períodos de depressão e de eutimia (BARNETTE; SMOLLER, 2009 apud PEREIRA, 2015). As análises de miRNAs diferencialmente expressas entre indivíduos saudáveis e pacientes com o transtorno revelaram uma redução significativa na expressão de miR-132 no córtex pré-frontal desses pacientes (MILLER; WAHLESTED, 2010). Além disso, foi observado que a administração de cloreto de lítio e valproato, estabilizadores do humor utilizados para tratar TAB, alteram a expressão dos miRNAs: let-7b, let-7c, miR-128a, miR-24a, miR-30c, miR34a, miR-221 e miR-14. Os alvos identificados desses miRNAs desregulados dão indícios de que eles podem estar envolvidos na neurogênese. Estes resultados, em conjunto, indicaram que a expressão de miRNAs e de seus genes-alvos é afetada por drogas psicoativas (ZHOU et al., 2008).

3.1.5.2.3 Autismo

Grupo de distúrbios caracterizado por um espectro de prejuízos qualitativos na interação social, associados com diferentes graus de déficits na comunicação, comportamentos repetitivos e interesses restritos (DSM-IV apud PEREIRA, 2015). Estima-se que 1% a 2% da população seja acometida por alguma forma de autismo (KIM et al., 2011). A causa desse grupo de distúrbios

permanece desconhecida, mas em pelo menos 20% dos casos, uma causa genética foi identificada (DELORME et al., 2013). A desregulação do padrão da expressão de miRNAs em indivíduos com essa síndrome foi verificada primeiramente por Abu-Elneel et al. (2008), que relataram diferenças na expressão de 28 miRNAs em tecidos cerebelares de 13 pacientes com autismo e 13 indivíduos controle, pareados com relação à idade, ao sexo e ao hemisfério cerebelar estudado. Sarachana et al. (2010) foram capazes de identificar genes que são suscetíveis de serem regulados por miRNAs no autismo, validando dois genes-alvo de miRNAs ID3 e PLK2, que estão envolvidos no ciclo circadiano bem como com a modulação sináptica.

3.1.6 MiRNAs nas doenças cardiovasculares

Doenças cardiovasculares, inclusive a complicação mais severa, o infarto do miocárdio, tem se tornado a principal causa de morte no mundo (MUSUNURU; KATHIRESAN, 2010). Mais de 80% das mortes súbitas no mundo são causadas por aterosclerose coronária, e as outras 20% são causadas por outras doenças cardíacas, inclusive cardiomiopatias, doença congênita do coração, hipertrofia cardíaca, doença da válvula aorta e outros distúrbios cardíacos (MUSUNURU; KATHIRESAN, 2010).

Estudos indicaram que miRNAs são altamente expressos no sistema vascular e são moduladores críticos para a diferenciação, contração, migração e apoptose das células vasculares, sendo que a desregulação da expressão desses miRNAs pode causar doenças dos vasos (QIN; ZHANG, 2011). Já se conhece o miRNA específico que regula células endoteliais e a angiogênese: miR-126 (SMALL; OLSON, 2011), cuja função é regular a angiogênese e a neoangiogênese após infarto do miocárdio (WANG; OLSON, 2009 apud PEREIRA, 2015).

Através da clonagem direta (LAGOS-QUINTANA et al., 2002) e do estudo do perfil de microarranjos (VAN ROOIJ et al., 2006), vários miRNAs que são expressos no coração já foram identificados. Em particular, miR-1 e miR-133 são altamente expressos no coração e na musculatura esquelética, sendo assim, o seu papel no desenvolvimento do tecido cardíaco foram, e continuam sendo, o foco de estudos diversos. O miR-1 é um miRNA altamente conservado entre

espécies e o mais abundante no coração adulto representando 24% dos miRNAs presentes nesse órgão (LI et al., 2010).

A hipertrofia cardíaca se refere a uma extensa remodelagem do coração em repostas a vários estímulos bioquímicos e patológicos. Devido ao alargamento dos miócitos e ao aumento da fibroína, ocorre o aumento da espessura das paredes do ventrículo, levando a insuficiência cardíaca e a morte súbita (KEHAT; MOLKENTIN, 2010). Estudos demonstraram que genes da fase fetal do desenvolvimento cardíaco são reativos durante a hipertrofia cardíaca (ABRAHAN et al., 2002), aos quais tem sido associada a hiporegulação de miR-26b e do fator de transcrição GATA4 (HAN et al., 2012). Trabalhos recentes indicam o papel crítico do miR-22 no desenvolvimento da hipertrofia e na remodelagem cardíaca em resposta ao estresse (HUANG et al., 2013).

Outra doença cardíaca que está relacionada com miRNAs é a miocardite viral (MCV), condição que causa destruição irreversível dos miócitos e insuficiência cardíaca, esses sintomas são conhecidos por serem o resultado das respostas imunológicas agudas às viroses cardiotróficas (PEREIRA, 2015). Durante a miocardite viral o nível de expressão miR-1 é extremamente aumentado, correlacionando-se com a diminuição dos níveis de proteínas conexina-43 no coração com MCV (XU et al., 2012). Somando-se ao miR-1 outros miRNAs, como miR-155, miR-146b e miR-21 apresentam-se induzidos durante a miocardite viral aguda, o miR-155 já foi anormalmente localizado em infiltrações por macrófagos e em linfócitos T. A inibição do miR-155, através da utilização de LNAantagomirs, atenua a infiltração cardíaca dos macrófagos, diminui a ativação dos linfócitos T e reduz o dano no miocárdio na miocardite viral aguda (CORSTEN et al., 2012).

3.1.7 Diagnóstico e prognóstico baseados em miRNAs

3.1.7.1 Neoplasias

O padrão de expressão de miRNAs é uma assinatura em potencial da classificação, diagnóstico e predição sobre a progressão do câncer (DUTTAGUPTA et al., 2011), sendo utilizado para esta finalidade, não apenas somente amostras de biópsias dos tumores como também dos fluídos biológicos,

como soro, plasma, urina, escarro e outros, propiciando investigações minimamente invasivas.

O primeiro estudo que associou a desregulação de miRNAs em doenças humanas foi publicado em 2002 por Calin e colaboradores, descrevendo a deleção ou regulação negativa de miR-15a e miR-16-1 na Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) (CALIN et al., 2002). Depois desses relatos, a atividade dos miRNAs como supresores tumorais e oncogenes foi demonstrada em diversos tumores (KASINSKI; SLACK, 2011).

Devido a participação dos miRNAs na regulação de grande parte dos genes codificadores de proteínas, também participam da regulação de quase todos os processos biológicos das células (FRIEDMAN et al., 2009) e, portanto, estão envolvidos com a patogeneses das doenças humanas (MENDELL; OLSON, 2012). A expressão de grupos de miRNAs pode caracterizar determinadas doenças e, também, os seus diferentes estágios e subtipos, consequentemente a expressão e função de miRNAs podem ser úteis para o diagnóstico e o prognóstico das mais diversas patologias (GARZON et al., 2010), além de serem considerados promissores alvos terapêuticos (PEREIRA et al., 2013).

Apesar da grande evolução das técnicas de imagem para diagnósticos e acompanhamento de doenças neoplásicas, a análise de tecido tumoral por meio da biópsia ainda é muito utilizada, isso ocorre devido ao número de biomarcadores confiáveis no fluidos biológicos ainda ser baixo para que este seja usado com mais frequência em diagnósticos na prática clínica (PEREIRA, 2015). Neste sentido, os miRNAs são extremamente promissores, pois estão presentes de forma estável nos fluidos biológicos como saliva, plasma, suor e urina (MADHAVAN et al., 2013). A grande estabilidade dos miRNAs nesses fluidos é devido, em parte, ao fato deles serem carreados dentro de vesículas chamadas exossomos, que são formadas dentro das células e, posteriormente, liberadas ao fundirem-se com a membrana plamática. O fato importante é que as células tumorais parecem ser fonte primária dos exossomos e, portanto, dos miRNAs circulantes nestes pacientes (SHEN et al., 2013). Dessa maneira, os miRNAs encontrados em exossomos em fluidos biológicos refletem indiretamente o ambiente tumoral, já que provêm de células tumorais e que são liberadas pelas vesículas para a comunicação com as demais células tumorais, com o estroma

ou ainda para a sinalização de forma sistêmica (PEREIRA, 2015). Outras explicações para a existência de miRNAS em fluidos incluem o rompimento das células em situações patológicas e a subsequente liberação de miRNAs no fluido, além disso, já foram descritos miRNAs circulantes ligados a proteínas como Argonauta e Nucleofosmina (SHEN et al., 2013).

3.1.7.1.1 Neoplasias hematológicas

Os miRNAs têm um papel importante na hematopoese, pois regulam praticamente todos os estágios de diferenciação das células sanguíneas (PEREIRA, 2015), consequentemente, a expressão aberrante de miRNAs também está associada a diversas neoplasias hematológicas (VASILATOU et al., 2010).

3.1.7.1.1.1 Leucemia Linfocítica Crônica

A Leucemia Linfocítica Crônica é uma doença clonal de células B maduras acumuladas na medula óssea, baço, sangue periférico e linfonodos (SALEH et al., 2016).

O primeiro cluster de miRNA utilizado para diagnóstico e prognóstico de leucemia foi o miR-15-a/miR-16-1, inicialmente associado a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e posteriormente a outras neoplasias hematológicas e tumores sólidos (PEREIRA, 2015). Esse grupo de miRNAs possui atividade supressora tumoral e a expressão de sua forma madura pode desaparecer ou diminuir devido: (i) à deleção da região 13q14.3, onde estão localizados, (ii) à mutações de ponto na região 3’ do percursor do miR-16 ou (iii) à deleção do cluster miR-15a/miR-16-1 (KASINSKI; SLACK, 2011). Foi demonstrado a correlação inversa entre a expressão desses miRNAs e a expressão do gene da proteína Bcl-2, resultando na diminuição de apoptose de células tumorais levando a uma maior agressividade da LLC (CIMMINO et al., 2005). O cluster miR-15a/miR-16 correlaciona-se com outros fatores prognóstiscos em LLC, como a expressão alta ou baixa de ZAP70 (70-kD zeta-associated protein) e casos com o gene da região variável da cadeia pesada de imoglobulina (IgVH) não mutada ou mutada que indicam prognóstico agressivo e indolente, respectivamente. Essa correlação posicionou o cluster miR-15a/miR-16 como marcador de prognóstico em LLC na qual sua menor expressão representou um melhor prognóstico

(CALIN et al., 2005). Mais recentemente foi descrita uma rede maior de regulação em LLC na qual o supressor tumoral TP53 também foi alvo do cluster miR-15a/miR-16 e regulou outros miRNAs relacionados com o prognóstico de LLC: miR-34a, miR-34b, miR-34c (FABBRI et al., 2011).

A expressão elevada do oncogene Tcl1 (T cell leukemia/lynphoma 1) está associada a forma agressiva da LLC inclusive em status de IgVH e ZAP70 (PEREIRA, 2015), ocorrendo uma correlação inversa entre a expressão de Tcl1 e de miR-29 e miR-181b (HERLING et al., 2006). A menor expressão de miR-150 está associada com marcadores de mau prognóstico, com maior expressão de ZAP-70 e status não mutado de IgVH (MRAZ et al., 2014). Outro miRNA de importância em LLC é o miR-223, uma vez que foi verificado a associação de sua menor expressão com a agressividade e pior prognóstico de LLC (PEREIRA, 2015). No mesmo estudo foi também determinado que HSP90 (heat shock protein 90) é um alvo destes miRNA e sua alta expressão também é associada com o pior prognóstico o que demonstra a importância dessa via de regulação na LLC (RODRIGUEZ-VICENTE et al., 2015).

Um miRNA também estudado na LLC é o miR-155, sendo que indivíduos com LLC têm elevados níveis de expressão desse miRNA em células B que progridem de um estado normal para linfocitose monoclonal de células B, além disso, no mesmo estudo, foi demonstrado que o miR-155 pode ser usado como fator preditivo de resposta ao tratamento, uma vez que níveis plasmáticos significativamente menores desse miRNA foram encontrados em pacientes que desenvolveram resposta completa ao tratamento (FERRAJOLI et al., 2013).

Além do miR-155, outros miRNAs circulantes foram descritos no diagnóstico e acompanhamento da LLC: miR-195, miR-29a e miR-222 são capazes de diferenciar pacientes com LLC de controles (PEREIRA, 2015). Também foi descrita uma assinatura de seis miRNAs (miR-29a, miR-483-5p, miR-195, miR-185, miR-135a e miR-15a) com os quais se conseguiu separar pacientes com expressão positiva e negativa de ZAP70, apesar de não ser capaz de realizar essa mesma segregação para status IgVH (MOUSSAY et al., 2011). Estudo realizado por Saleh et al. (2016) demostrou que a expressão aberrante de miRNA desempenha um papel relevante na patogênese de LLC: na análise de 17 amostras de linfonodos e sangue periférico de pacientes com LLC foi identificado o aumento da expressão de um painel de miRNAs em linfonodos

com LLC. Além disso foi demonstrado que Ibrutinibe (fármaco atualmente utilizado para o tratamento de LLC) regula negativamente a expressão de um subgrupo de miRNAs relacionados à ativação de células B, levando ao aumento da expressão de alvos miRNA incluindo supressores de tumor e uma redução na proliferação celular (SALEH et al., 2016).

3.1.7.1.1.2 Mieloma Múltiplo

O Mieloma Múltiplo é uma doença hematológica maligna caracterizada por proliferação anormal de células malignas do plasma na medula óssea (WANG et al., 2019).

A primeira implicação da expressão de miRNA desregulado em Mieloma Múltiplo (MM) foi relatada por Loffler et al. em 2007 (CARACCIOLO et al., 2018), onde foi demonstrado que a transcrição de miR-21 está sob controle de interleucina 6 (IL-6) através de um mecanismo envolvendo STAT3 (do inglês: *signal transducers and activators of transcription*), e que a expressão ectópica de miR-21 torna as células MM independentes do estímulo de crescimento de IL-6 (CARACCIOLO et al., 2018).

Assinaturas de miRNAs associadas com diferentes anormalidades citogenéticas e estágios clínicos da doença já foram descritas (PEREIRA, 2015). O miR-21 e o cluster miR-17-92 são oncogênicos no MM levando a maior sobrevivência celular e menor apoptose (WONG et al., 2012). Já miR-15a e miR-16-1 são miRNAs que agem como supressores tumorais em MM, estimulamdo apoptose e suprimindo a via NF-kB (um complexo proteíco que atua como fator de transcrição) que promove a proliferação e a sobrevivência de células em MM (ROCCARO et al., 2009). Porém, há um relato cotraditório que aponta a superexpressão do cluster miR-15a/miR-16-1 como fator de mau prognóstico em MM (GAO et al., 2012). O miR-181a, o miR-181b, o cluster oncogênico miR-106b-25 e o miR-32 estão regulados positivamente em MM e interagem com o gene PCAF, codificador de uma histina acetiltransferase que regula a expressão de p53 (proteína que atua na supressão tumoral) nessa doença (LIONETTI et al., 2012). Foi estabelecido que a expressão aumentada de três miRNAs é capaz de agrupar pacientes com MM de acordo com a classificação do TC (referente a translocação existente e expressão de ciclina D1): miR-99b, Let-7 e miR-125a-

5p (LIONETTI et al., 2012). Outra pesquisa relatou o aumento da expressão de miR125b em amostras de plasmas de 35 pacientes com MM em comparação com outas 20 amostras de controles saúdaveis, foi demonstrado, ainda, que a expressão de um inibidor de miR-125b em células MM em um modelo de camundongo xenoenxertado suprimiu o crescimento do tumor (JIANG et al., 2018b).

Foi verificado que a superexpressão exógena do miR-29b inibiu a proliferação, mas induziu a parada do ciclo celular e a apoptose do MM. O FOXP1[5] foi identificado como um gene alvo direto para o miR-29b e a restauração da antiproliferação induzida por miR-29b e pró-apoptose em linhas de células MM de FOXP1, efeitos inibitórios do miR-29b sobre o crescimento de tumores MM foram validados em camundongos (WANG et al., 2018).

Análises através de microarranjos desvendou a expressão diferencial de miRNAs em subgrupos citogenéticos, seu envolvimento na biologia do tumor e sua eficácia em modelos prognósticos. Pequenos perfis de expressão de microarranjos de RNA-seq e miRNA GeneChip® foram obtidos em um painel representativo de 30 tumores primários de MM, totalmente caracterizado por aberrações genômicas e mutações (AGNELLI et al., 2019).

Uma pesquisa realizada por Jia et al. (2018), concluiu que o miR-26b-5p atuaram como um supressor tumoral através da supressão da proliferação celular, induzindo a apoptose de células diretamente direcionadas ao JAG1[6] no MM.

Estudos *in vitro* detectaram que o miR-19a está superexpresso nas células do mieloma. A proliferação e a invasão de células de mieloma são analisadas por ensaios de matrigel MTT e BD (ensaios colorimétricos), respectivamente. Sendo o miR-19a constatado como um oncogene em MM, promovendo a proliferação, a invasão e a inibição da apoptose celular (ZHANG et al., 2016).

[5] FOXP1 é o gene responsável pela síntese da proteína Forkhead box protein P, necessária para desenvovimento do cérebro, coração e pulmão em mamíferos.

[6] JAG é uma das cinco proteínas da superfície celular que interagem com 4 receptores na via de sinalização de Notch em mamíferos.

3.1.7.1.1.3 Leucemias pediátricas agudas

Nas leucemias pediátricas agudas, como a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) do tipo B, a expressão de alguns miRNAs nos blastos leucêmicos está associada com a resposta clínica e pode ser usada como fator preditivo de recaída (COCCO; AIROLDI, 2011).

Schotte et al. (2011) definiram um grupo de miRNAs que determina uma reposta clínica desfavorável, de forma independente do subtipo de LLA: miR-33, miR-215, miR-369-5p, miR-496, miR518, e miR-599. Por outro lado, miR-10a, miR-134, miR-214, miR-484, miR-572, miR-580, miR-624 e miR-627 são fatores preditivos de boa resposta clínica. Em relação a anormalidades citogenéticas e as respostas clínicas foi descrito que a regulação negativa do Let-7b é restrita em LLA-B.

Um estudo sobre a expressão do miR-143 e do miR-182 na LLA infantil avaliou sua significância clínica em pacientes que receberam o protocolo Berlin – Frankfurt – Münster (BFM). Amostras de medula óssea de 125 pacientes com LLA na infância após o diagnóstico e o final da indução (EoI; dia 33), bem como de 64 crianças controle saudáveis submetidas a extração de RNA, poliadenilação e transcrição reversa. Os níveis de expressão dos miRNAs foram quantificados por análise de qPCR, as avaliações citogenética, imuno-histotípica e doença residual mínima (DRM) dos pacientes foi realizada de acordo com as diretrizes internacionais. Os níveis de miR-143 / miR-182 em medula óssea foram significativamente diminuídos em pacientes com LLA na infância no momento do diagnóstico e aumentaram em mais de 90% dos pacientes no EoI. A análise de sobrevida dos pacientes destacou que as crianças que superexpressam miR-143 e miR-182 no EoI apresentaram risco significativamente maior de recaída de curto prazo (PIATOPOULOU et al., 2018).

Resultados sugeriram que um baixo nível de miR-652-3p pode estar envolvido na patogênese da LLA pediátrica. A superexpressão do miR-652-3p pode suprimir as células da leucemia linfoblástica, promovendo a apoptose e aumentando a sensibilidade aos medicamentos quimioterápicos (JIANG et al., 2018a). De forma mais ampla, o miR-7 e miR-216 foram associados a mau prognóstico e miR-150, miR-191, miR-312, miR-486 e miR-487 foram associados a um prognóstico favorável em LLAs pediátricas (DE OLIVEIRA et al., 2012). Foram descritas também associações entre miR-146a, miR-181a, e miR-181c

com menor sobrevida e de miR-221 com maior sobrevida em pacientes com LLA (OHYASHIKI et al., 2010). Em um trabalho realizado por Ghodousi e Rahgozar (2018) revelaram um novo papel diagnóstico para o miR-326 e o fo miR-200c como potenciais biomarcadores da LLA pediátrica, a regulação negativa do miR-326 foi introduzida, pela primeira vez, como um fator prognóstico para resistência a drogas na LLA infantil, sendo o transportador ABCA2 proposto como um gene alvo para o miR-326, através do qual ele pode exercer seu impacto sobre a resistência a drogas. Esses dados podem fornecer abordagens inéditas para novas terapias e diagnósticos (GHODOUSI; RAHGOZAR, 2018).

A expressão do miR-192 no soro foi associada ao bom desempenho para rastrear indivíduos pediátricos com leucemia mieloide aguda (LMA) a partir de controles normais. Além disso, o miR-192 sérico foi identificado como um indicador prognóstico independente tanto para a sobrevida global quanto para a sobrevida livre de eventos, sendo que a baixa expressão de miR-192 no soro contribuiu significativamente para o mau prognóstico em toda a coorte de pacientes com LMA (TIAN et al., 2018).

Em outro estudo com 60 crianças sendo 30 com LLA e 30 crianças saudáveis, pareadas por idade e sexo como grupo controle, a expressão de MiR-181a mostrou uma diminuição altamente significativa, com aumento e diminuição significativos dos níveis de proteína Smad7 e TGF-β1, respectivamente, em amostras de soro de LLA em comparação com o grupo controle. Evidenciando que miR-181a pode atuar como um supressor tumoral na LLA pediátrica com superexpressão do seu par alvo, Smad7 que regula a sinalização de TGF-β1 através de um *loop de feedback* negativo e medeia a interação entre o TGF-β1 e outras vias de sinalização; sugerindo que a superexpressão de Smad7 pode ter potencial terapêutico em LLA (NABHAN et al., 2017).

A análise da expressão de miR-128 e let-7b em amostras de medula óssea feitas com 56 pacientes com LLA demonstraram alta expressão de miR-128 e nenhuma alteração para os níveis de let-7b, tais resultados sugeriram que a determinação do nível de expressão do miR-128 pode fornecer uma ferramenta para confirmação do diagnóstico de LLA na infância, acompanhamento para resposta do tratamento e um possível preditor de recidiva precoce (SHAFIK et al., 2018).

3.1.7.1.2 Linfomas

Os linfomas constituem um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas que se originam de células do sistema imunológico, a grande maioria tem origem nas células B e uma minoria, em células T. Tradicionalmente são divididos em linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH), que correspondem respectivamente a 20% e 80% dos casos (COLLEONI et al., 2009).

Em linfomas, o padrão de expressão do miR-155 é muito importante para diferenciar o linfoma de Burkitt (LB), no qual a expressão de miR-155 é ausente do Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), no qual miR-155 está expresso (DI LISIO et al., 2012). A perda da expressão de miR-155 correlaciona-se com a presença da translocação MYC-IGH, típica de LB. Neste, a expressão de MYC encontra-se desregulada como consequências, translocações entre o MYC (8q24) e genes das imunoglobuinas. O MYC regula a expressão e vários miRNAs, que por sua vez agem coordenadamente para controlar a expressão de MYC. Assim o LB é caracterizado pelo descontrole dessa alça de regulação do qual participam let-7a, let-7e, let-7f, miR-34b, miR-98, miR-331, miR363, além do cluster miR-17-92, que está expresso no LB e é alvo transcricional de MYC (DI LISIO et al., 2012).

O cluster miR-17-92 também foi capaz de diferenciar o LDGCB de células B germinativas (LDGCB-CBG) do linfoma folicular de alto grau (LF grau 3) (FASSINA et al., 2012). Malumbres et al. (2009) definiram um grupo de miRNAS que podem ser utilizados para diferenciar tipos e LDGCB com prognósticos distintos, o LDGCB-CBG do LDGCB de células B ativas (LDGCB-CBA). Dentre esses miRNAs, a alta expressão de miR-22 associou-se com o subtipo CBA e, também, com a menor sobrevida total e a sobrevida sem progressão (MALUMBRES et al., 2009).

No linfoma de células do manto (LCM), pacientes com menor expressão e miR-29 apresentaram menor sobrevida, sendo esse um parâmetro comparável ao Índice de Prognóstico Internacional do LCM. Já a perda de miR-20b, esteve associado ao prognóstico favorável (DI LISIO et al., 2012). Quanto aos miRNAs circulantes, miR-12, miR-155, miR-210 estão mais expressos em pacientes com linfoma difuso de células B grandes em relação aos controles saudáveis (LAWRIE et al., 2008). O miR-221 plasmático foi capaz de diferenciar pacientes de controles em um estudo, além de correlacionar-se à sobrevida no linfoma

extranodal de células T e *natural killers*[7] (GUO et al., 2010a). Em estudo recente foi sugerido que miR-506 atua como um supressor de tumor e desempenha um papel significativo na inibição da proliferação e metástase de linfoma de células do manto (LCM) humanas pela supressão de B7-H3. Experimentos de resgate sugeriram que a restauração da expressão de B7-H3 em células LCM reverteu a inibição da proliferação e a invasão induzida pela superexpressão de miRNA-506 (ZHU et al., 2018).

Pesquisadores da cidade de Harbin (China) analisaram o líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC), glioblastoma (pré e pós quimioterapia) e controles saúdaveis, sendo revelado, por meio de reação de cadeia da polimerase transcrição quantitativa reversa, que o nível plasmático de expressão de miRNA-21 teve um valor diagnóstico notável na distinção entre LPSNC e glioblastoma, outro tumor neurológico comum. Além disso, os níveis de expressão de miRNA-21 no plasma correlacionaram-se positivamente com os do LCR. Portanto, miRNA-21 no plasma pode ser usado como um novo biomarcador diagnóstico para distinguir pacientes com LPSNC daqueles com glioblastoma, enquanto o miRNA-21 no LCR pode ter potencial aplicação como um preditor do efeito quimioterapêutico na LPSNC (YANG et al., 2019).

Tem sido demonstrado, em vários estudos genômicos recentes, que a molécula de sinalização STAT3, jusante da sinalização de citocina, é constitutivamente ativada em células neoplásicas do linfoma cutâneo de células T (LCCT) (NIELSEN et al., 1997; SOMMER et al., 2004; ZHANG et al., 1996 apud KOHNKEN; MISHRA, 2019). O miR-21 demonstrou ser um alvo direto de STAT3, de modo que a sinalização através da cadeia G comum resulta na ativação de STAT3 e na regulação positiva do miR-21. Importante para a consideração do miR-21 como um potencial alvo terapêutico em LCCT foram os dados mostrando aberrante superexpressão de miR-21 no estroma da pele de pacientes com LCCT (LINDAHL et al., 2016 apud KOHKEN; MISHRA, 2019). Estudos realizados por Takashima e colaboradores (2019) analisando 847 miRNAs expressos em 27 amostras de LPSNC, observaram que 16 miRNAs foram expressos em 27 amostras de LPSNC em uma frequência de 48%. Sua

[7] Grupo celular citotóxico importante na resposta a células tumorais e infecções virais.

importância variável foi medida pelo modelo de floresta aleatória (um algoritimo computacional) revelando que miR-192, miR-486, miR-28, miR-52, miR-181b, miR-194, miR-197, miR-93, miR-708 e let-7g tiveram efeitos positivos, já miR-29b-2*, miR-126 e miR-182 tendo efeitos negativos; e miR-18a*, miR-425 e miR-30d como neutros. Os 16 miRNAs foram enriquecidos por termos de ontologia gênica incluindo angiogênese, migração e proliferação celular e apoptose, além de vias de sinalização incluindo TGF-β / SMAD, Notch, TNF e MAPKinase. Os seus genes alvo incluíram genes relacionados com BCL2 (família de genes codificadores de proteínas em mamíferos), oncogene HMGA2 e marcador de células estaminais de cancro LIN28B. Estes resultados indicam que esta assinatura miRNA é útil para prognóstico em LPSNC e poderia auxiliar na compreensão das vias-alvo para terapias (TAKASHIMA et al., 2019).

3.1.7.1.3 Tumores sólidos

3.1.7.1.3.1 Câncer de próstata

O câncer de próstata (CP) foi o primeiro tipo de câncer utilizado para estabelecer os miRNAs circulantes como biomarcadores sanguíneos (PEREIRA, 2015). Foi identificado e validado um painel de cinco miRNAs com expressão diferencial em pacientes com câncer de próstata em relação a pacientes com Hiperplasia Prostática benigna (HPB). Três desses miRNAs foram hipoexpressos (let-7e, let-7c, miR-30c) e dois estavam hiperexpressos (miR-622 e miR-1285) nos pacientes com câncer (CHEN et al., 2012). O miR-141 plasmático foi capaz de permitir diagnóstico de câncer de próstata com uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 100% e, juntamente com miR-375, apresentou correlação com o *score* de Gleason (MITCHELL et al., 2008; BRASE et al., 2011). O miR-141plasmático também conseguiu predizer a resposta clínica com 78,9% de sensibilidade (GONZALES et al., 2011).

O mir-375 diferenciou pacientes com metástase e correlaconou-se com o status dos linfonodos (BRASE et al., 2011). A avaliação do nível plasmático do miR-26a teve a capaciadade de discriminar entre câncer e hiperplasia benigna da próstata com 89% de sensibilidade e 56% de especificidade (PEREIRA, 2015). Já os miRNAs miR-21 e miR-221 estavam mais expressos em pacientes com câncer de prostata em comparação com indivíduos saudáveis (YAMAN-

AGAOGLU et al., 2011) e o miR-221 parece ter sido elevado em pacientes com tumores dependentes de andrógenos (ZHENG et al., 2011a).

A citocina pleiotrópica Interleucina-24 (IL-24) demonstrou matar especificamente células de câncer de próstata em comparação com células normais quando superexpressadas em estudos *in vitro e in vivo*. A análise qRT-PCR mostrou que a superexpressão de miR-4719 e miR-6756-5p diminuiu significativamente a expressão de IL-24 em células em CP em comparação com o controle negativo. Constatou-se, portanto, que miR-4719 e miR-6756-5p podem regular a progressão de células cancerosas em CP através do direcionamento da expressão de IL-24, podendo ser utilizados como biomarcadores para a doença e que estratégias para inibir a expressão de miR-4719 e miR-6756-5p para aumentar a expressão de IL-24 no CP podem ter eficácia na terapêutica para essa patologia (DAS et al., 2019).

Estudos com o miR-1 em células de câncer de próstata realizados por Gao e colaboradores (2019a) obtiveram resultados que demonstraram que miR-1 poderia inibir a viabilidade e proliferação de células CP, visando as vias de sinalização c-Met / Akt / mTOR, sendo este, portanto, um potencial candidato para aplicação no tratamento de CP.

Foi evidenciado em análises que a supressão da expressão de miR-500 inibiu significativamente a proliferação de células PC-3 e LnCap (linhagem de células cancerosas em CP) e foi negativamente regulado com a proteína 1B (LRP1B), relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade. O aumento da parada do ciclo celular no estágio G1 e a diminuição da expressão proteica de ciclinaD1 e CDK2 foram observadas em resposta ao silenciamento miR-500 em células PC-3 e LnCap, em combinação com a superexpressão de LRP1B. O LRP1B foi identificado como alvo do miR-500 e diminuiu significativamente nos tecidos do CP. Em conjunto, estes resultados demonstraram que o miR-500 desempenha um papel importante na proliferação de células CP através da inibição da expressão de LRP1B (ZHANG et al., 2019).

Estudos realizados sobre miR-582-3p e miR-582-5p por Huang e colaboradores (2019), demonstraram que a regulação positiva desses miRNAs inibiram a invasão e a capacidade de migração das células CP *in vitro*, bem como metástase óssea reprimida *in vivo*.

3.1.7.1.3.2 Câncer colorretal

No câncer de colorretal (CCR) foram relatados 170 diferentes miRNAs regulados positivamente em amostras tumorais de CCR (PEREIRA, 2015). A regulação positiva de miR-21 foi demonstrada em quinze estudos, a de miR-31, miR-135b, e miR-183 em 11, 9 e 8 estudos, respectivamente, e a regulação negativa de miR-145 foi demonstrada em quinze estudos, de miR-143 em 9 estudos e de miR-1, miR-195 e miR-378, em seis trabalhos cada (MAZEH et al., 2013). Um estudo associou a expressão de miR-21, miR-31, miR-143 e miR-145 em amostras de tumor e margem com características clínicas, demonstrando-se que a expressão de miR-21 aumenta de forma consistente e significante de acordo com o estágio do CCR, em casos de linfonodos positivos de pacientes com doença disseminada (PEREIRA, 2015). O miR-31, cuja regulação positiva já havia sido associada com o estágio clínico, não foi associado nesse estudo, porém foi descrita a correlação positiva entre a expressão de miR-31 com o grau de diferenciação do tumor (SLABY et al., 2007). Em outro estudo, os níveis de miR-21 e miR-135b correlacionaram-se positivamente com o estágio do CCR, ao passo que miR-96 e miR-135b correlacionaram-se com a metástase hepática (XU et al., 2012).

Outros estudos também investigaram os níveis plasmáticos e séricos de miRNAs nos CCR e encontraram correlação com a expressão dos miRNAs nesses fluidos e nos tecidos tumorais (PEREIRA, 2015). O miR-21 conseguiu diferenciar pacientes com CCR de indivíduos saudáveis com alta especificidade e 90% de sensibilidade (KANAAN et al., 2012). Os miRNAs miR-601 e miR-760 estavam significativamente menos expressos no plasma de pacientes com CCR em relação a indivíduos saudáveis e foram validados em uma coorte de 191 pacientes e controles (WANG et al., 2012b). Dois miRNAs do cluster miR-17-92 (miR-12-3p e miR-92a) se apresentaram em níveis elevados no plasma de pacientes com CCR e podem discriminar pacientes e indivíduos saudáveis com 89% de sensibilidade e 70% de especificidade (PEREIRA, 2015). Quanto ao prognóstico a expressão alta de miR-21 no tecido tumoral esteve associada a um mau prognóstico em CCR (OKAYAMA et al., 2012). Dos três miRNAs mais comumente relatados como superexpressos no CCR (miR-21, miR-221, miR-222) apenas os níveis de miR-221 foram considerados suficientemente altos para utilização como biomarcador (PU et al., 2010). Além disso este estudo

demonstrou que a expressão de miR-21correlaciona-se com o prognóstico de CCR (PU et al., 2010), sendo que as maiores expressões deste miRNA estiveram associadas a estágios avançados da doença (FENG et al., 2011).

A regulação positiva de miR-141 no plasma de pacientes com CCR esteve associada com metástase e teve correlação com os níveis de Antígenos Carcionoembrinários (CEA) e com o mau prognóstico (CHENG et al., 2011). A menor expressão de miR-195 foi um fator independente de predição de maior sobrevida e esse miRNA estava mais expresso em pacientes com metástase nos linfonodos em estágios avançados da doença (WANG et al., 2012). O miR-125b foi um fator independente de predição de tamanho de tumor, invasão e mau prognóstico (NISHIDA et al., 2011).

A expressão de miRNAs também foi analisada em amostras de fezes de pacientes com CCR e foi identificada a maior expressão do cluster miR-17-92, miR-21 e miR-135 em relação aos indivíduos saúdaveis, com sensibilidade de 74% e especificidade de 79% em uma coorte de 206 pacientes e controles (KOGA et al., 2010). A superexpressão do miR-144* conseguiu detectar pacientes com CCR com sensibilidade e especificidade de 74% e 87%, respectivamente (KALIMUTHO et al., 2011). A superexpressão do miR-21 e do miR-92a nas fezes e no tecido tumoral foi confirmada e diminuiu significativamente após a remoção cirúrgica dos tumores (WU et al., 2011).

Alcantara e Garcia (2019) concluíram que o miR-92a apresentou um papel oncogênico em CCR, mediada em parte, pela sua regulação negativa das funções supressoras do tumor de Merlin (uma proteína supressora de tumor). De maneira geral, segundo os pesquisadores, os resultados confirmaram Merlin como alvo do miR-92a, expandindo sua função de miRNA oncogênico em câncer de células colorretal. O miR-32, um miRNA intrônico localizado no íntron 14 do gene da proteína 245 transmembrana (TMEM245), também foi relatado em estudos como tendo caráter oncogênico em CCR (WU et al., 2019b).

Em análises realizadas por He e colaboradores (2019) foi demonstrado miR-3191 como oncogene promovendo a metástase de células CCR através da repressão translacional do TGFBR2, verificou-se que este pode servir como um novo alvo para a previsão e a terapia de CCR.

3.1.7.1.3.3 Câncer de pulmão

Alguns miRNAs podem ser utilizados para discriminar pacientes saudáveis daqueles com diferentes tipos de câncer de pulmão. A baixa expressão de let-7 foi observada repetidamente em amostras tumorais de pulmão, comparada com amostra de pulmões saudáveis (KUMAR et al., 2008). Este procedimento pode ser realizado de forma não invasiva por meio da expressão de alguns miRNAs no escarro, tais como miR-210, miR-708, miR-205, miR-21, miR-486, miR-375 e miR200b (YU et al., 2010). Além deste, entre os métodos minimamente invasivos de diagnóstico e acompanhamento, tais como os níveis séricos e plasmáticos, já foram utilizados com sucesso na identificação de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) os níveis plasmáticos de miR-21, miR-210, miR-486-5p, miR-126, miR-25 e miR-223 (SHEN et al., 2013). Mir-155 e let-7 foram associados a menor sobrevida e ao mau prognóstico, respectivamente (YANAIHARA et al., 2006). Já a baixa expressão de miR-128b correlacionou-se com a resposta terapêutica ao Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR), além deste outros cinco miRNAs (let-7, miR-221, miR-137, miR-372 e miR-182) já foram usados para determinar o risco e a recaída neste tipo de câncer (YU et al., 2008b).

A maior expressão de miR-221 e miR-222 correlacionou-se com formas mais agressivas da CPCNP (GAROFALO et al., 2009). Além de miR-21 ser elevado no soro de pacientes com CPCNP em relação a indivíduos saudáveis, a sua maior expressão sérica correlacionou-se com a formação de metástase e com a menor sobrevida (WANG et al., 2011). O miR-21 foi também frequentemente associado com metástase de linfonodos, câncer avançado com monitoramento pós-operatório (LI et al., 2012). Os miRNAs circulantes miR-25 e miR-223 foram considerados marcadores de diagnóstico promissores para CPCNP (CHEN et al., 2008b). Os níveis séricos dos miRNAs miR-1, miR-30d, miR-486, e miR-499 correlacionaram-se com a sobrevida de CPCNP, pacientes que tenham dois ou mais desses miRNAs hiperexpressos no soro apresentaram menor sobrevida do que pacientes que apresentaram apenas um ou nenhum desses miRNAs (HU et al., 2010b).

Exames em 91 amostras de tecidos com câncer de pulmão de células não pequenas contrastados com os dados de 88 tecidos normais na base de dados Gene Expression Omnibus (GEO) permitiu a observação da

superexpressão de 21 miRNAs e a repressão de outros 281. Os resultados mais significantes foram em relação ao miRNA-520c-3p que demonstrou regulação negativa em CPCNP, sugerindo que este miRNA pode funcionar como supressor tumoral neste tipo de câncer (LI et al., 2019a). Estudos com hsa-miR661-3p demonstraram que este miRNA foi regulado negativamente em células não pequenas de câncer de pulmão enquanto a expressão da enzima conjugadora de ubiquitina E2 C (UbcH10) foi aumentada, hsa-miR-661-3p inibe a expressão do UbcH10 interagindo com o 3'UTR do mRNA UbcH10. O experimento *in vivo* realizado pelos mesmos pesquisadores, revelou que em 4 semanas consecutivas a expressão de hsa-mi-661-3p diminuiu significativamente o volume do tumor. No entanto, a superexpressão do UbcH10 poderia reverter significativamente a inibição causada pela deficiência de hsa-miR-661-3p (LU et al., 2019).

Pesquisadores poloneses em um estudo com soro sanguíneo de 50 pacientes com adenocarcinoma pulmonar (AP) observaram uma regulação negativa dos miRNAs miR-21-5p, miR-30a5p e miR-126-3p e regulação positiva de miR-210-3p e miR-486-5p em relação a 29 controles saudáveis, sendo que o nível de miR-210-3p no soro apresentou uma precisão considerável na discriminação de pacientes com adenocarcinoma pulmonar daqueles saudáveis, demonstrando uma possível utilidade desses miRNAs como uma alternativa não invasiva para diagnóstico de AP (ŚWITLIK et al., 2019). O miR-186-5p foi relatado como sendo superexpresso em vinte amostras de pacientes com adenocarcinoma pulmonar em comparação com tecidos pulmonares adjacentes ao tumor, neste mesmo estudo foi observado que miR-186-5p desempenha um papel importante na metástase de células de adenocarcinoma pulmonar, aumentando a capacidade de migração das células cancerosas (FENG et al., 2019).

Análises da expressão de miR-944 em 25 pacientes nas linhagens celulares de cancro de pulmão A549, H1299, SK-Lu-1 e PC-9, apresentaram uma diminuição significativa em relação ao grupo controle (saudável) e em comparação com células pulmonares normais de 16HBE, respectivamente. A expressão de miR-944 foi significativamente aumentada após o tratamento com o miR-944 mimetizador nas células A549 e H1299. Observou-se também que o

crescimento celular foi atenuado em células miméticas de miRNA-944, em comparação com as células miR-Negative control (MIR-NC) (AN et al., 2019).

Foi observada uma correlação inversa entre o estado de mutação do K-Ras e os níveis de miR-199b em linhas celulares de CNPCP. A inibição deste miRNA estimulou o crescimento e a metástase do CNPCP, enquanto a restauração do mesmo suprimiu a tumorigênese do pulmão causada pela mutação K-Ras, bem como o crescimento e a metástase do CNPCP mutado pelo K-Ras. O miR-199b inativou as vias ERK e Akt, tendo como alvo K-Ras, KSR2, PIK3R1, Akt1 e Rheb1. Além disso, foi identificado que K-Ras mutante inibiu a expressão de miR-199b aumentando a metilação do promotor miR-199b (JIN et al., 2019).

Em um experimento seis ratos foram injetados com células A549 infectadas com LV-NC (lentivírus negative control), outros seis camundongos foram injetados com células A549 infectadas com LV-anti-miR-135a-5p, sendo observado que o LV-anti-miR-135a-5p inibiu grandemente o miR-135a-5p e aumentou a expressão de LOXL4, reprimindo de maneira significativa a progressão do câncer de pulmão (ZHANG et al., 2019).

3.1.7.1.3.4 Câncer de mama

Atualmente não existem marcadores circulantes para a detecção precoce do câncer de mama que estejam em uso na rotina clínica, mas existem diversos estudos nesse âmbito (PEREIRA, 2015). Os miRNAs miR-30a e miR-155 circulantes foram considerados melhores marcadores de carcinoma de mama metastático do que os marcadores sanguíneos gerais, antígeno carcinoembrionário (ACE) e antígeno carboidrato (AC) (SUN et al., 2012). O nível sérico do miR-155 foi elevado em tumores primários de mama em relação a indivíduos normais (PEREIRA, 2015), já o miR-10b e miR-34a, além do próprio miR-155, foram elevados no soro de pacientes com metástase (ROTH et al., 2010).

O alto nível sérico de miR-195b conseguiu discriminar indivíduos saudáveis de pacientes com câncer de mama com sensibilidade de 88% e especificidade de 91% (HENEGHAN et al., 2010), o mesmo ocorreu com o miR-21 e o miR-29a (HU et al., 2012). A expressão baixa de miR-30 correlacionou-se com tumores negativos para o receptor de estrógeno e de progesterona

(PEREIRA, 2015). Altos níveis de miR-213 e miR-203 correlacionaram-se com tumores avançados, o miR-10b e o miR-21 estiveram associados com o grau do tumor, invasão vascular e potencial metastático (IORIO et al., 2008). As progestinas e a heregulina são importantes na etiologia do câncer de mama, do reconhecimento papel crítico da progesterona e dos fatores de crescimento da via do EGF/Erbb (Epidermal Growth Factor) na tumorigênese da glândula mamária, tanto a progestina quanto o ligante heregulina regularam negativamente miR-16, por meio da sua ação via Stat-3 e c-Myc, agindo, portanto, na inibição da ação supressora tumoral do miR-16 (RIVAS et al., 2012).

O miR-145 foi um fator importante de prognóstico no câncer de mama, pois tem como alvo o receptor alfa do estrógeno, além de exercer função pró-apoptótica depende de p53 (SPIZZO et al., 2009). Foi descrita uma alta expressão de miR-195 no sangue de pacientes com câncer de mama que não foi detectada em pacientes com outros tipos de câncer ou em indivíduos saudáveis, demonstrando sua utilidade no diagnóstico de câncer de mama (HENEGHAN et al., 2010). Os níveis circulantes de miR-125b estiveram associados com a resistência a quimioterapia (WANG et al., 2012a), sendo este, por muito tempo, considerado um supressor tumoral do câncer de mama devido a sua baixa expressão no tecido tumoral. No entanto, evidências recentes sugeriram que a alta expressão não está somente associada a resistência à quimioterapia, mas também com a quantidade de células tronco tumorais e com a metástase do câncer de mama (WANG et al., 2013). Para miR-205 foi descrita sua menor expressão em tumores de mama metastático e, portanto, esse miRNA pode ter correlação negativa com a metástase (GREENE et al., 2010).

A expressão reduzida do miR-4417 esteve significativamente associada ao pior prognóstico em pacientes com Câncer de Mama Triplo Negativo (CMTN), enquanto a superexpressão de miR-4417 foi suficiente para inibir a formação de migração e mamosfera de células CMTN *in vitro*. Para determinar se o miR-4417 poderia suprimir fenótipos malignos em CMTN, os pesquisadores transfectaram células MIII com miR-4417 mímico e observaram que o potencial migratório das células foi significativamente diminuído. Também sob condições sem soro, após a transfecção de miR-4417 como esperado, as células CMTN superexpressando miR-4417 exibiram deficiência em crescer como mamosferas, que são formadas

por células iniciadoras de tumor, indicando que o miR-4417 foi o supressor em tumor de CMTN (WONG et al., 2019).

A análise funcional de miR-122 revelou que esse teve um papel como supressor tumoral nas células parentais, diminuindo a sobrevida e promovendo a radiossensibilidade. No entanto, em células radiorresistentes, o miR-122 funciona como análogo ao promover a sobrevivência. Esses dados indicaram que a supra-regulação do miR-122 promoveu a sobrevivência celular na radiorresistência adquirida de células de câncer de mama, e sugeriu que o miR-122 controla diferencialmente a resposta à radioterapia por uma dupla função como supressor tumoral e como oncogene dependente do fenótipo celular (PEREZ-AÑORVE et al., 2019).

Investigações recentes mostraram papéis supressores de tumor para miR-16 e miR-34a. Linhagens de células de câncer de mama humano MDA-MB-231 e SK-BR-3 foram cultivadas e transfectadas duas vezes com hsamiR-16-5p e hsa-miR-34a-5p mimetizadas individualmente ou em combinação. As células foram analisadas quanto à taxa de apoptose e índices de ciclo celular por citometria de fluxo, em ambas as linhas celulares, o miR-16 e o miR-34a induziram apoptose e parada do ciclo celular, além de suprimirem a invasão e a migração. Alguns desses os efeitos, como a parada do ciclo celular e a indução de apoptose, foram significativamente maiores quando se utilizaram os dois microRNAs do que quando usados individualmente para transfecção das células. Esses resultados indicam que miR-16 e miR-34a podem colaborar na supressão do tumor de mama (HAGHI et al., 2019). O miR-4458 foi notavelmente reduzido em tecidos e células de câncer de mama, ao usar os imitadores miR-4458, a proliferação, a migração e a invasão de células foram suprimidas pela superexpressão deste miRNA, sendo aumentadas pela redução do miR-4458 (WU et al., 2019a).

3.1.7.1.3.5 Câncer gástrico

Os miRNAs miR-106 e miR-17 encontraram-se significativamente elevados no plasma de pacientes com câncer gástrico (CG) em relação a controles saudáveis, podendo, deste modo, serem úteis como biomarcadores desse tipo de câncer (ZHOU et al., 2010). A expressão sérica de três miRNAs (miR-221, miR-376, miR-744) foi capaz de diferenciar indivíduos com CG de

indivíduos saudáveis com 82,4% de sensibilidade e 58,8% de especificidade, sendo capazes de identificar esse câncer até cinco anos antes do diagnóstico clínico (SONG et al., 2012). O miR-221 esteve superexpresso nos tumores gástricos em comparação a tecido normal adjacente, sendo sua maior expressão associada com a progressão tumoral e com mau prognóstico (LIU et al., 2012).

O miR-21 foi um fator independente de mau prognóstico nos tumores gástricos, sendo que sua alta concentração plasmática esteve associada a um pior prognóstico e a uma menor sobrevida (KOMATSU et al., 2013). A menor expressão de miR-451 esteve associada a sobrevida geral e livre de doenças (BRENNER et al., 2011). O aumento dos níveis de miR-199a-3p foi relatado no CG, sendo este um possível biomarcador para a detecção precoce desse tipo de câncer (LI et al., 2013). Os miRNAs miR-451 e miR-486 também foram validados como biomarcadores, pois seus níveis foram elevados em pacientes com CG antes da remoção cirúrgica do tumor, observando-se uma queda pós-cirúrgica destes níveis (KONISHI et al., 2012). Os níveis plasmáticos de miR-106b, miR-20a e miR-221 foram elevados em pacientes com CG em relação aos controles, apresentando potencial para uso como biomarcadores para a detecção precoce de CG (CAI et al., 2013). A maior expressão de miR-21 e miR-223 e a menor expressão do miR-218 foi capaz de diferenciar pacientes com CG de indivíduos saudáveis, além disso, a expressão de miR-223 correlacionou-se especificamente com a infecção por *Helicobacter pylori*, um importante agente etiológico para CG (LI et al., 2012). O nível de expressão de miR-196a foi maior no tecido tumoral gástrico primário em relação a tecido normal adjacente, também a sua expressão encontrava-se elevada em soro de pacientes e associou-se com o estágio da doença e com a recaída (TSAI et al., 2011), o que também pode indicar seu uso como biomarcador. No entanto, existe muita variação nos estudos relacionados com expressão de miRNAs no CG, possivelmente devido a heterogeneidade desse tipo de tumor (LEJA et al., 2012), o que pode significar a utilização de um conjunto de biomarcadores.

Pesquisas atuais demonstraram que o miR-577 foi significativamente regulado em câncer gástrico (CG), sua expressão esteve positivamente correlacionada com o *status* de metástase em CG e com o mau prognóstico do paciente. Ensaios funcionais demonstram que este miRNA promoveu metástase

e quimiorresistência pela indução da Transição epitélio-mesenquimal (TEM) e propriedades semelhantes (LUO et al., 2019).

Estudos realizados por Youngsheng e Ce (2019) evidenciaram que o miR-1179 foi regulado negativamente de maneira expressiva em tecidos de câncer gástrico e linhas celulares, sendo a diminuição de sua expressão notavelmente correlacionada com o aumento do tamanho do tumor, estágio tumoral mais avançado e metástase linfonodal do câncer gástrico.

Análises de amostras de soro de 120 pacientes com câncer gástrico e 102 indivíduos saudáveis foram utilizadas na avaliação dos níveis de expressão de miR-17, miR-25 e miR-133b por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real. Os resultados demonstraram que nos pacientes com câncer gástrico o nível de expressão de miR-17 e miR-25 estava significativamente aumentado em comparação com o grupo controle, enquanto o nível de expressão do miR-133b foi significativamente diminuído nos grupos de pacientes em comparação com os casos de controle. Estes resultados sugerem que miR-17, miR-25 e miR-133b podem ser introduzidos como potenciais candidatos diagnósticos para a detecção em pacientes com câncer gástrico na fase inicial (ZIASARABI et al., 2019).

A avaliação dos níveis séricos, por meio de PCR em tempo real, foi realizada para miR-204, miR-182 em 75 pacientes, 40 deles apresentavam úlcera gástrica (UG) causada por *Helicobacter pylori* e 35 com câncer gástrico (CG). A expressão de miR-204 e miR-182 foi significativamente aumentada (12,5 e 2,6 vezes, respectivamente) em amostras de UG, comparados com aqueles de níveis de controle saudáveis. Os níveis elevados desses miRNAs foram significativamente diminuídos nas amostras de CG em comparação com UG e a diminuição foi avaliada em 2,2 vezes para o miR-204 e 1,8 vezes para o miR-182. Em termos de acurácia diagnóstica, ambos os miRNAs avaliados demonstraram especificidade (60%), sensibilidade (72,7%) e acurácia diagnóstica (68,8%) (MOHUMED et al., 2019).

Deng e colaboradores (2019a) constataram que a expressão do miR-206 foi significativamente diminuída em CG, seus níveis apresentaram associação negativa com metástase linfonodal e invasão tumoral, e pacientes com maior expressão de miR-206 tiveram melhor prognóstico. Estudos funcionais demonstraram que a superexpressão de miR-206 suprimiu significativamente a

proliferação, a migração e a invasão de células CG, e induziu a apoptose *in vitro*. O ensaio do gene repórter de luciferase demonstrou que o miR-206 pode ligar-se diretamente ao 3′UTR do gene MUC1[8] inibindo a síntese de mucina, sendo que sua superexpressão pode estar frequentemente associada a casos de câncer de variados tipos (DENG et al., 2019a).

3.1.7.1.3.6 Câncer cervical

Um perfil comum de expressão de miRNAs em câncer cervical, caracterizado por maior expressão de miR-21 e miR-155 e menor expressão de miR-126, miR-145, miR-424 e miR-450, foi relatado por três estudos independentes, como revisado por Zheng e Wang (2011b). Os miRNAs miR-143 e miR145 estiveram regulados negativamente no câncer cervical em relação ao tecido cervical saudável (PEREIRA et al., 2010) e foram igualmente modulados negativamente em todas as linhagens de câncer cervical, incluindo as linhagens de HPV negativa, indicando que a sua função na tumorigênese cervical é independente da infecção pelo HPV (TORRES et al., 2010).

Chen e colaboradores (2013) sugeriram que um perfil de seis miRNAs (miR-1246, miR-20a, miR-2392, miR-3147, miR-3162-5p e miR-4484) podem ser promissores como biomarcadores preditivos de metástase de linfonodos do câncer cervical de células escamosas (CHEN et al., 2013).

A maior expressão de miR-127 no estágio inicial de carcinomas cervicais de células escamosas invasivos foi um marcador de metástase em linfonodos (LEE et al., 2008). Já a maior expressão de miR-146a ocorreu em câncer cervical, mas não nas lesões pré-malignas induzidas por HPV (WANG et al., 2008b). A expressão de miR-200a foi capaz de predizer a sobrevida no câncer cervical e estudos funcionais sugeriram que a expressão desse miRNA afeta o potencial metastático de células tumorais cervicais (HU et al., 2010a).

Estudos realizados com miR-641 evidenciaram que este teve a sua expressão diminuída em tecidos de câncer cervical de maneira significativa, sendo que sua regulação positiva inibiu a proliferação celular, induziu apoptose

[8] MUC1 - gene responsável pela síntese de mucina, uma glicoproteína que reveste a superfície apical das células epiteliais no estômago, intestino, pulmões e outros órgãos, defendendo o organismo de infecção por patógenos.

e reduziu a metástase no câncer cervical. A análise previu ZEB1[9] como um novo gene alvo do miR-641. O miR-641 diminuiu a expressão de ZEB1 em células cancerígenas do colo do útero, visando diretamente a região não traduzida de 3′, o que indicou que este miRNA tem um papel como supressor tumoral no desenvolvimento de câncer de colo do útero, sendo este um alvo terapêutico para o tratamento de pacientes com esta doença (YAO et al., 2018).

Outro miRNA estudado, o miR-665 foi regulado negativamente em tecidos CC e linhas celulares, o que esteve negativamente correlacionado com o tamanho do tumor, metástases à distância, estágio avançado de tumor, nódulo, metástase (TNM) e mau prognóstico. Funcionalmente, miR-665 inibiu a proliferação celular, a migração, a invasão e a resistência da cisplatina (agente antineoplásico) para células CC, bem como o crescimento do tumor (CAO et al., 2018).

A análise da expressão de miR-10b constatou que esse miRNA foi regulado negativamente nos tecidos CC com relação a tecidos normais, sua menor expressão foi associada a tumores maiores, invasão vascular e positividade para HPV tipo 16. A expressão de miR-10b diminuiu em HeLa (positivo para HPV18) e células SiHa (HPV16-positivas) em comparação com C-33A (negativo para HPV), mas aumentaram após tratamento com 5-Aza-CdR (medicamento utilizado em síndromes mielodisplásicas). Funcionalmente, a superexpressão de miR-10b em HeLa e SiHa suprimiu a proliferação celular, a migração e a invasão, e induziu a apoptose (YU et al., 2018).

Análises sobre o miR-543 evidenciaram que este promoveu a apoptose celular e bloqueou a progressão do ciclo celular em células CC ensaio de dupla coloração com Anexina-V FITC / PI, demonstrando que a expressão ectópica de miR-543 promoveu notavelmente as proporções apoptóticas e a supressão da expressão do miR-543 aliviou substancialmente as taxas apoptóticas nas células Hela e SiHa em comparação com grupos controles (LIU et al., 2019).

A análise funcional da inibição do miR-20a demonstrou uma redução da proliferação, aumento da apoptose e diminuição da atividade autofágica em células CC, sendo a trombospondina 2 (THBS2) um alvo deste miRNA. Além

[9] ZEB1 - Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1 – é o gene responsável pela expressão de uma proteína que por sua vez reprime a expressão de Interleucina 2 em linfócitos T.

disso, a expressão de THBS2 foi notavelmente reduzida em tecidos CC e células e esteve inversamente associado com a expressão de miR-20a em tecidos CC (ZHOU et al., 2018).

3.1.8 MiRNAs em doenças autoimunes ou inflamatórias crônicas

Os miRNas estão envolvidos no desenvolvimento e na maturação de diversos componentes da imunidade inata, como granulócitos e macrófagos, e da imunidade adaptativa, linfócito T e B, além disso, esses RNAs desempenham importante papel na regulação da função do sistema imune (PEREIRA, 2015).

3.1.8.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O Lúpus Eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que pode ser caracaterizada pela produção de anticorpos reativos a antígenos nucleares e de fosfolipídeos, desencadeando lesões em diversos órgãos e sistemas. Alterações em diversos mecanismos do sistema imunológico, tais como sinalização aberrante nas vias NF-KB, TLR ou Interferon do tipo I, podem contribuir para a suceptibilidade a essa doença (PEREIRA, 2015).

Dai e colaboradores (2007) investigaram o envolvimento da desregulação de miRNAs em células sanguíneas circulantes no LES, por meio de técnica de microarranjo de DNA, e observaram um padrão alterado na expressão de miRNAs em células sanguíneas mononucleares de pacientes com LES quando comparado a controles saudáveis (DAI et al., 2007).

Entre os diversos miRNAs que apareceram com a sua expressão alterada em células sanguíneas de pacientes com LES, destacou-se o miR-146a. Esse miRNA é um regulador negativo de diversos componentes das vias de sinalização de receptores tipo *Toll* e apresentou expressão reduzida em células sanguíneas de paciente com LES (PEREIRA, 2015). É interessante notar que a superexpressão do miR146a em células sanguíneas mononucleares de pacientes com LES, via transformação genética, foi capaz de reduzir a indução de iterferon tipo I (TANG et al., 2009).

Os miRNAs miR-21 e miR-148a foram encontados superexpressos em linfócitos T CD4+ de pacientes portadores de LES. O miR148a atua suprimindo a expressão de DNA metiltransferase 1 (DMT1) nessas células favorecendo um

estado de hipometilação. Além disso, a repressão dos miRNAs miR-21 e miR148a em linfócitos T CD4+ de pacientes com LES ocasionou um aumento de expressão de DMT1 e do estado geral de metilação de diversas regiões do DNA (PAN et al., 2010).

Análises em sílico das relações entre microRNAs e genes que codificam fatores de transcrição, ubiquitilação, metilação do DNA e modificações de histonas no LES, demonstraram que 226 miRNAs estão associados a genes e processos. Também foi evidenciado que alterações de miRNAs como hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-142-5p e hsa-miR-324-3p foram mais comumente associadas a modificações pós-traducionais (NAVARRO et al., 2019).

A expressão do microRNA miR-146 em modelos de ratos reduziu a lesão renal induzida pelo LES através da regulação de NF-κB clássico e não clássico (FU et al., 2019). Já a expressão do miR-199-3p, analisada em 29 pacientes com LES, esteve alterada quando comparada com 25 controles saudáveis, sendo este miRNA regulado positivamente nos indivíduos com LES. O miR-199-3p demonstrou ter como alvo a poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1) inibindo a sua expressão, assim ativando a via ERK1/2 e promovendo a produção de interleucina (IL)-10, contribuindo para a patogênese do LES. A restauração dos níveis fisiológicos de miR-199-3p, segundo os autores do estudo, poderia representar uma estratégia terapêutica potencial para o tratamento do LES (SU et al., 2019).

3.1.8.2 Doenças Inflamatórias Intestinais

As doenças inflamatórias intestinais (DII), tais como a Colite Ulcerativa e a doença de Crohn (DC), são aquelas que podem ser caracterizadas por apresentarem ativação inadequada da resposta imune adaptativa contra fatores luminais do tubo gastroitestinal tais como antígenos da flora normal. Wu e colaboradores (2008 apud PEREIRA, 2015) exploraram o perfil de expressão de miRNAS em DIIs, encontrando 11 miRNAS expressos quando analisadas amostras de biópsias da mucosa intestinal de pacientes com Colite Ulcerativa em comparação com os controles saudáveis. Um exemplo de resultados provenientes de tais estudos foi a observação da redução da expressão dos

miRNAs miR-143 e miR-145 em pacientes com Colite Ulcerativa (PEREIRA, 2015).

Estudos da expressão do miR-16-1 em pacientes com a doença de Crohn submetidos à reoperação devido à estenose anastomótica, constataram que a superexpressão desse microRNA reverteu significativamente os efeitos inibitórios do tratamento com Tiptolídeo[10] na migração, na proliferação e na expressão de proteínas associadas a matriz extracelular de fibroblastos (CHEN et al., 2019).

Análises multivariadas mostraram que pacientes com DC com alta atividade da doença tinham um perfil distinto de miRNAs fecais. Os pacientes ativos da Colite Ulcerativa, exibiram níveis significativamente mais altos de miR-223 e miR-1246 do que os controles, enquanto os pacientes com DC apresentaram níveis mais altos de miR-1246 fecal, mas não miR-223 (VERDIER et al., 2019).

3.1.8.3 Artrite Reumatoide

A Artrite Reumatoide (AR) é caracterizada como uma doença autoimune e inflamatória crônica que afeta as articulações, a progressão da doença acaba levando a destruição das cartilagens articulares e erosão óssea (COOLES; ISAAC, 2011).

Alterações na expressão de miRNAs já foram relatadas em amostras obtidas do líquido sinovial de pacientes com AR como, por exemplo, miR124a, miR-155, miR-246 e miR-146, esse último apresenta a interessante correlação positiva com o mediador inflamatório TNF-alfa no líquido sinovial destes pacientes (PEREIRA, 2015). Também foi possivel ressaltar a importância do miR-124a, que além da expressão alterada, demonstrou-se que a indução da sua expressão em sinoviótico de pacientes com AR reduziu a prolieração dessas células em cultura, sendo observada a redução das proteínas Quinase dependentes de ciclina 2 e na proteína Quimiotractant de monócitos 1 (NAKAMACHI et al., 2009).

A variação genética de alguns genes do miRNA, especialmente o miR-499, pode predispor um indivíduo ao desenvolvimento da AR (EVANGELATOS

[10] substância considerada como tendo efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos em uma variedade de doenças auto-imunes, incluindo DC.

et al., 2019). Além disso, a expressão alterada de muitos miRNAs foi descoberta em várias células, tecidos e fluidos corporais em pacientes com AR, sendo que esta expressão também diferiu dependendo do estágio e da atividade da doença. MiR-22 e miR-103a séricos podem prever o desenvolvimento de AR em indivíduos suscetíveis (pré-AR), enquanto os níveis séricos de miR-16, miR-24, miR-125a e miR-223 foram alterados no início da AR em comparação com AR estabelecida ou com indivíduos saudáveis (EVANGELATOS et al., 2019).

Os monócitos CD14 apresentaram uma regulação positiva em pacientes com artrite reumatóide (AR), estes sendo mais resistentes à apoptose, promoveram a persistência do quadro inflamatório e, portanto, contribuiram crucialmente para a imunopatologia (REN et al., 2019). Observou-se que monócitos do sangue periférico (MSPs) CD14 positivos de pacientes com AR foram resistentes a apoptose espontânea em comparação com MSPs de voluntários saudáveis. Curiosamente, a expressão de miR-29b foi significativamente aumentada em PBMs de pacientes com AR do que em voluntários saudáveis, e essa regulação positiva foi correlacionada com a atividade da doença de AR (REN et al., 2019).

3.1.9 MiRNAS como marcadores em outras doenças

3.1.9.1 Diabetes

As doenças metabólicas constituem outro grande exemplo da capacidade regulatória dos miRNAS, uma vez que estes são capazes de alterar o metabolismo da glicose e da homeostase de lipídeos (LYNN, 2009). A alteração na expressão de miRNAs em pacientes com diabetes pode causar alterações na produção e na secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas (CHEN et al., 2014). A utilização de miRNAs como biomarcadores na diabetes já foi bem documentada, sendo que a quantificação de determinados miRNAs em fluídos corporais possibilita o monitoramento do desenvolvimento e a progressão da doença (PEREIRA, 2015). O alto nível de expressão de doze miRNAs (miR-152, miR-30a-5p, miR-181a, miR-24, miR-148a, miR-210, miR-27a, miR-29a, miR-26a, miR-27b, miR-25 e miR-200a), analisados em soro de pacientes, indicou a evidência de associação destes ao diabetes do tipo 1 (NIELSEN et al., 2012). Outras análises demonstraram que os níveis séricos de miR-23a com sensibilidade de 79,2% e especificidade de 75% (YANG et al.,

2014) e do miR-126 (LIU et al., 2014) foram capazes de discriminar pacientes com diabetes do tipo 2 de indivíduos indivíduos saudáveis utilizados como controle. Para a diabetes gestacional foi determinado que os níveis séricos de miR-132, miR-29a e miR-222 tiveram uma função preditiva para essa doença com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 63,3% (PEREIRA, 2015).

Um estudo realizado com 69 indivíduos, 22 com retinopatia diabética não proliferativa, 15 com retinopatia diabética proliferativa (RDP), 22 saudáveis e 10 com diabetes mellitus tipo 2 sem retinopatia, apontou que o baixo nível de expressão do miR-423 pode estar envolvido na regulação da proliferação retiniana vascular diabética. A comunicação cruzada entre o miR-423 e o Fator de Crescimento Endotelial (sigla em inglês: VEGF) afetou a função do mRNA da síntese de óxido nítrico endotelial (eNOS) (BLUM et al., 2019). Os níveis plasmáticos de miR-423 mostraram uma redução significativa de aproximadamente duas vezes nos pacientes com RDP comparado aos controles. Os níveis plasmáticos de óxido nítrico (NO) foram significativamente maiores na retinopatia, os níveis de VEGF foram significativamente menores e a capacidade oxidante total (sigla em inglês: TAO) foi significativamente diminuída. Os níveis de mRNA eNOS foram menores nas células de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) sem retinopatia, mas maiores em RDP (BLUM et al., 2019).

Pesquisas realizadas sobre os efeitos de spirinolactona (S) e captopril (C) em ratos com diabetes induzida por injeção intraperitoneal de estreptozotocina recém-dissolvida (60 mg/kg) em tampão de citrato, apontaram melhora dos indivíduos com Nefropatia Diabética (ND). Os resultados obtidos sugeriram que S, C e S + C possam melhorar o ND, atuando sobre as famílias miR-192 e miR-29 e alterando sua expressão. O miR-192 e o miRs-29a/b/c podem, portanto, ser alvos potenciais para a remediação de ND (EBADI et al., 2019).

Cardenas-Gonzales e colaboradores (2017 apud MONTEIRO et al., 2019) identificaram os miRNAs: miR-1915-3p, miR-2861 e miR-4532 como novos biomarcadores de miRNA na urina em doença renal diabética, validando os resultados em diferentes coortes de diabetes.

Em indivíduos com diabetes de início precoce ocorreram níveis aumentados de miR-101-3p, sendo consistente com vários relatos da literatura

sobre efeitos deletérios na secreção de insulina das células beta pancreáticas, detecção de glicose e aumento da suscetibilidade das células beta à apoptose inflamatória induzida por citocinas. Além disso, mostrou-se que este miRNA aumenta a quantidade inflamatória potencial das células imunes (SANTOS et al., 2019).

3.1.9.2 Doenças neurológicas

O estudo de miRNAs para doenças neurológicas tem se demonstrado um desafio, uma vez que o acesso ao tecido doente é complicado, desse modo a avaliação dos níveis circulantes de determinados miRNAs pode ser uma alternativa para esse tipo de doença (PEREIRA, 2015).

3.1.9.2.1 Epilepsia

A Epilepsia é caracterizada pela ocorrência de repetidas convulsões causadas pela atividade anormal e dessincronizada de neurônios no cérebro (HENSHALL, 2014). Em um esforço para determinar novos marcadores séricos para esse tipo de patologia foi realizado um estudo em larga escala que demonstrou a elevada expressão dos miRNAs: let-7d-5p, miR-106b-5p, miR-130a-3p, miR-146a-5p e uma diminuição da expressão dos miR-15a-5p e miR-194-5p nos pacientes em comparação a indivíduos saudáveis. Entre estes o miR-106b-5p foi determinado como o melhor preditor para a doença com sensibilidade de 80,3% e especificidade de 81,2% (PEREIRA, 2015).

Comparando-se 20 pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal (ELTM-EH), 9 amostras de tecido hipocampal provenientes de autópsias de indivíduos saudáveis e 10 amostras sanguíneas de doadors saudáveis demonstrou que as expressões dos miRNAs: miR-145, miR-181c, miR-199a e miR-1183 diferiram quantitativamente no hipocampo e no sangue de pacientes com ELMT-EH em comparação com o respectivo controle. Essa diferença foi mais pronunciada para o miR-145, que foi hipo-expresso no hipocampo e hiper-expresso no sangue de pacientes com ELTM-EH. Os miRNAs miR-145, miR-181c, miR-199a e miR 1183 foram hiper-expressos no sangue de pacientes com ELTM-EH. Esses resultados sugeriram que os microRNAs analisados podem ser potenciais biomarcadores circulantes para o diagnóstico de epilepsia (ANTONIO et al., 2019).

A expressão do miR-145-5p no plasma sanguíneo, analisado em 40 pacientes com epilepsia refratária, apresentaram uma regulação negativa do miR-145-5p nos pacientes em coparação com 42 controles saudáveis, o que evidenciou esse microRNA como um potencial biomarcador para esta patologia (CHUN-HONG et al., 2019).

Quinze miRNAs estavam expressos diferencialmente em amostras de líquido céfalo raquidiano (LCR) de pessoas que apresentavam quadro epiléptico, incluindo alguns miRNAs enriquecidos pelo cérebro e de alta abundância, como miR-9-3p, do conjunto dois, em particular, foram altamente regulados: miR-451a e miR 21-5p. Os níveis de ambos foram mais altos em pessoas que apresentam o *status epilepticus* do que em pessoas com epilepsia do lobo temporal (BRINDLEY et al., 2019).

Segundo Deng e colaboradores (2019b) evidências crescentes sustentam que os transportadores de efluxo, especialmente a glicoproteína P (gp-P), desempenha papel vital na resistência aos medicamentos na epilepsia. A superexpressão da gp-P no cérebro pode reduzir a concentração de drogas antiepilépticas (DAEs) na zona epileptogênica, resultando em resistência às drogas. Além disso, convulsões recorrentes induziram a expressão da gp-P e o status epilepticus (SE), o que poderia regular positivamente a expressão da gp-P, resultando em resistência aos medicamentos. Ao se investigar o impacto do miR-146a-5p na expressão da gp-P no córtex cerebral em modelos de rato com status epilepticus, constatou-se que a regulação positiva do miR-146a-5p e a superexpressão da P-gp foram evidentes 2 semanas após a indução ao SE por lítio-pilocarpina. No entanto, a injeção de miR-146a-5p no hipocampo diminuiu a expressão da gp-P no córtex cerebral e no hipocampo de ratos SE em comparação com os grupos controle (DENG et al., 2019b).

Estudos demonstraram que os níveis do miR-134 foram influenciados pela atividade cerebral epiléptica em roedores. A partir da utilização de PCR quantitativa em tempo real (RT-qPCR) revelou-se que 24 horas após a indução de SE houve um aumento nos níveis de miR-134 em todo o hipocampo, em comparação ao grupo controle. Outro fato importante observado foi que, 24 h após a injeção de 0,12 nmol de antagonista do miR-134 no ventrículo das cobaias, houve uma diminuição significativa do miR-134, apresentado, portanto, resultados promissores como possível biomarcador (GAO et al., 2019b).

A expressão do miRNA-34a e seus efeitos na descarga epileptiforme no padrão neuronal hipocampal de descargas epileptiformes espontâneas recorrentes, utilizando um inibidor do miRNA-34a, permitiu a observação de uma diminuição na frequência dos potenciais de ação e a ativação da sinalização de Notch e prevenção da apoptose neuronal (WANG et al., 2019a).

3.1.9.2.2 Esclerose múltipla

Uma outra patologia favorecida pelo estudo com miRNAs é a esclerose múltipla (EM), doença caracterizada pela degradação da bainha de mielina nos neurônios motores, com causas ainda não totalmente estabelecidas, porém a atividade autoimune dos linfócitos T em portadores é aceito como componente ativo da doença (HEMMER et al., 2015). Desse modo, estudos evidenciaram a desregulação da expressão de miRNAs em linfócitos T isolados do sangue periférico (LINDBERG et al., 2010; LORENZI et al., 2012), sendo demonstrados, inclusive, que o tratamento clássico com as drogas Natalizumab ou Acetato Glatimer pode normalizar os níveis de expressão dos miRNAs: miR-17, miR-18a, miR-20b, miR-29a e miR-103 no sangue periférico de paciente com EM (PEREIRA, 2015).

Existe um risco de esclerose múltipla em crianças ser influenciado por miRNAs que atuaram na sinalização imune e outros genes, porém, ainda serão necessários mais estudos para confirmar esses resultados e determinar se algum processo da doença mediado por miRNA é específico da população pediátrica (RHEAD et al., 2019).

Células T auxiliares 17 (Th17 sigla em inglês para T helper 17) são consideradas fatores-chave na patogênese da esclerose múltipla (EM). Embora tenha sido relatado o envolvimento de miRNAs no desenvolvimento da EM, seus papéis na diferenciação celular Th17 e na patogênese da EM permanecem pouco elucidados (LI et al., 2019b). A expressão de let-7f-5p foi significativamente reduzida em células T CD4 + de pacientes com EM e durante o processo de diferenciação Th17, já a superexpressão de let-7f-5p suprimiu a diferenciação de Th17, enquanto o *knockdown* da expressão de let-7f-5p aumentou esse progresso. O mecanismo molecular pelo qual let-7f-5p suprimiu a diferenciação de Th17 esteve envolvido com o transdutor de sinal e ativador

da transcrição 3 (STAT3), um fator de transcrição essencial das células Th17, como alvo direto de let-7f-5p. Em contraste com a expressão desregulada de let-7f-5p, os níveis de proteína STAT3 e p-STAT3 foram dramaticamente aumentados e correlacionados inversamente com let-7f-5p em células T CD4 + de sangue periférico de pacientes com EM. Isto é, let-7f-5p funcionou como um potencial inibidor da diferenciação de Th17 na patogênese da EM ao atingir STAT3 e poderá servir como um novo alvo terapêutico (LI et al., 2019b).

Um estudo realizado com 70 pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) indicou que o nível da expressão do miR-29-3p mudou em resposta ao tratamento com interferon beta (IFN-β) apresentando uma regulação negativa da sua expressão, sendo que tal resultado pode fornecer fundamentos para o desenvolvimento de novos marcadores dos efeitos biológicos da terapia com IFN-β (FATTAHI et al., 2019).

3.1.9.2.3 Doença de Alzheimer

Vários estudos evidenciaram o potencial do uso de miRNAs como biomarcadores para a doença de Alzheimer (DA) (PEREIRA, 2015). Foi definida anteriormente que a alteração de níveis séricos específicos de miRNAs: miR-98-5p, miR-885-5p, miR-483-3p, miR-191-5p, e miRlet-7d-5p nos pacientes em comparação com indivíduos saudáveis, sendo que o miR-342-3p apresentou a melhor sensibilidade (81,5%) e especificidade (70,1%) para a determinação da doença (TAN et al., 2014). Outra análise da expressão específica de miRNAs no fluido cérebro-espinhal demonstrou expressão elevada dos miRNAs: miR-100, miR-146a, miR-127a, miR103, miR-375, miR-505, miR-708, miR-4467, miR, -219, miR-296, miR-766, miR-3622-3p. Entretanto, nenhum desses miRNAs demonstrou níveis mínimos de sensibilidade e especificidade para serem utilizados como biomarcadores (DENK et al., 2015).

Estudos em tecidos e células do hipocampo isolados de camundongos com doença de Alzheimer indicaram que o miR-25 pode inibir a proliferação de neurônios do hipocampo enquanto promove a apoptose, agravando a lesão de neurônios desta região através da regulação negativa do KLF2[11] pela via de sinalização Nrf2[12] (DUAN et al., 2019).

[11] sigla em inglês para Kruppel-Like Factor 2
[12] sigla em inglês para: nuclear factor-E2-related factor 2

A expressão do miR-200a-3p no hipocampo de camundongos e em um modelo de células DA *in vitro*, bem como no plasma sanguíneo extraído de pacientes com DA confirmou que o miR-200a-3p está deprimido na análise do perfil de miRNA por microarranjos *in vitro* e *in vivo*, sugerindo que este miRNA é um potencial biomarcador para esta patologia. Também, demonstrou-se que o miR-200a-3p inibiu a apoptose celular acompanhada pela inativação do eixo Bax/caspase-3 e regulação negativa dos níveis de fosforilação de Aβ1-42 e TAU *in vitro* (WANG et al., 2019b).

Análise de amostras de proteínas em camundongos revelou que o miR-34a tem como alvo genes específicos envolvidos na formação da memória, metabolismo da proteína precursora de amilóide (PPA) fosforilação e desfosforilação da TAU, o que sugeriram que a disfunção poligênica causada pelo miR-34a pode ocorrer em Doença de Alzheimer idiopática de início tardio, evidenciando esse microRNA como um potencial alvo terapêutico (SARKAR et al., 2019).

3.1.10 Aplicações terapêuticas com miRNAs

O uso de miRNAs na terapêutica pode ser dividido em dois grandes segmentos, o primeiro relacionado ao uso de drogas inibidoras de miRNAs e o segundo composto da aplicação direta de miRANs como drogas (PEREIRA, 2015).

3.1.10.1 Terapêutica baseada na inibição de miRNAs

Segundo Pereira et al. (2015) a terapêutica de miRNAs pode ser entendida como um passo importante no tratamento de diversas doenças, uma vez que inúmeros estudos já demostraram a importância central da desregulação de determinados miRNAs em diversas patologias.

Nesta questão pode-se destacar o câncer, para qual o termo “oncomiR” foi cunhado, evidenciando a frequente relação de diversos miRNAs com a tumorigênese (HAMMOND, 2006). Os oncomiRs são miRNAs capazes de reprimir genes supressores de tumor; sua ação pode favorecer o aparecimento ou crescimento tumoral. O miR-21 é um oncomiR já detectado no glioblastomas (CIAFRÈ et al., 2005), tumores pancreáticos (BLOOMSTON et al., 2007) e de mama (IORIO et al., 2005). No caso desses tumores foi demonstrado que o miR-

21 tem como alvo genes supressores tumorais como PTEN[13] e PDCD4[14] (FRANKEL et al., 2007). A importância desse oncomiR foi notado pela empresa Régulus, em conjunto com a indústria Sanofi-Aventis, que estão desenvolvendo uma molécula reguladora desse miRNA (PEREIRA, 2015). A atividade desse modulador demonstrou que a inibição de miR-21 com a utilização de uma dose de 20mg/Kg foi capaz de reduzir a fibrose hepática em modelo animal (CHAU et al., 2012), sendo que sua ação inibidora se deve ao restabelecimento da expressão de proteínas PPAR-alfa[15] e Mpv17, determinados como alvo de miR-21 (PEREIRA, 2015).

Miravirsen é uma droga relacionada a inibição de miRNAs que também vem sendo testada como aplicação terapêutica contra a hepatite C pela atuação sobre miR-122 em células hepáticas (PEREIRA, 2015). Os estudos foram iniciados após a descoberta da expressão prevalente desse miRNA em células do fígado (LAGOS-QUINTANA et al., 2002), como segunda etapa ocorreu a determinação da importância central de miR-122 na replicação do vírus da hepatite C (JOPLING, 2005). Em 2010 os resultados desse, que foi o primeiro teste pré-clínico em primatas aprovado com uso de inibidores de miRNAs, foram revelados e demonstraram que a administração da droga não gerava efeitos colaterais importantes, bem como ocorria a diminuição drástica da contagem viral no sangue dos macacos tratados (LANFORD et al., 2009). Em um teste posterior realizado em humanos, verificou-se que o tratamento durante quatro semanas com doses de 5mg/Kg da droga eliminou completamente a contagem viral. (PEREIRA, 2015). Lindow e Kauppinen (2012) ressaltaram o avanço acelerado deste campo de pesquisa, já que o desenvolvimento dessa droga com potencial inibidor ocorreu somente duas décadas após o descobrimento dos miRNAs. Outro produto desenvolvido para atingir miR-122 foi o RG-101, produzido pela Regulus Terapêutica em colaboração com Ionis Pharmaceuticals e GSK, caracterizado como um conjugado com N-acetil-D-galactosamina RNA antagomiR que também tem como alvo o miR-122 em hepatócitos infectados pelo vírus da Hepatite C (BONNEAU et al., 2019).

13 Em inglês, phosphatase and tensin homologue.
14 Em inglês, programmed cell death 4.
15 Em inglês, peroxisome proliferator activated receptor alfa

A Régulus também trabalhou com a Genzyme (Sanofi) para testar a eficácia de RG-012, um antagomiR contra miR-21, que reduz a fibrogênese de órgãos associados à síndrome de Alport, a qual está ligada ao cromossomo X e é caracterizada por doença renal, perda auditiva e deficiência visual causada por mutações dos genes que codificam colágeno tipo IV. O uso desta droga mostrou uma melhoria importante na sobrevivência em um modelo com ratos portadores com redução da progressão da doença renal (BONNEAU et al., 2019).

A MiRagen Therapeutics está desenvolvendo ativamente o MRG-106, também conhecido como Cobomarsen, um antagomiR que tem como alvo o miR-155, um miRNA envolvido na diferenciação e proliferação de sangue e de células linfoides (BONNEAU et al., 2019).

3.1.10.2 Terapêutica baseada na reposição de miRNAs

Terapias relacionadas a reposição de miRNAs são baseadas principalmente na existência de miRNAs supressores tumorais (PEREIRA, 2015), os quais estão envolvidos na modulação da expressão de genes relacionados a gênese ou ao crescimento tumoral descontrolado, tais como os do cluster miR15a/ 16-1, cujo principal alvo, o gene BCL2 (B-cell CLL/Lymphoma 2), foi caracterizado como central no controle da apoptose (PEREIRA, 2015).

A empresa Mirna terapeutics, baseado em resultados de pesquisas anteriores, tem desenvolvido um modulador que mimetiza o miR-16 e que está sendo testado em fase inicial em alguns modelos de câncer. O miR-34, conhecido por regular diversos genes importantes relacionados ao controle da proliferação e do ciclo celular tem sido testado em modelos animais de câncer pulmonar (HERMEKING, 2009). Durante esse teste foi demonstrado que decorridas dez semanas de crescimento tumoral, uma única dose do modulador mimetizador do miR-34 foi capaz de induzir a apoptose das células tumorais, levando à diminuição da massa tumoral em 60% (TANG et al., 2011). Os resultados obtidos em testes e modelos experimentais levaram a empresa a solicitar o primeiro teste clínico dessa droga, agora chamada de MRX34. (PEREIRA, 2015). MRX34 demonstrou estudos pré-clínicos promissores quando utilizado em vários tipos de câncer, tais como carcinoma de células renais, melanoma acral e carcinoma hepatocelular. No entanto, o FDA interrompeu sua

fase 1 clínica quando muitos efeitos adversos graves, incluindo a morte, relacionados ao sistema imunológico apreceram (BONNEAU et al., 2019).

A MiRagen Therapeutics desenvolveu o MRG-201, também conhecido como Remlarsen, um imitador de miRNA que visa restaurar os níveis de miR-29b, um regulador negativo da matriz extracelular. O ensaio clínico de fase 2 está em andamento e, até o momento, essa droga demonstrou potencial para o tratamento ou prevenção da fibrose cutânea patológica, bem como de outras doenças fibróticas, incluindo doença pulmonar idiopáticafibrose (BONNEAU et al., 2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os miRNAs estão envolvidos na regulação gênica de muitas vias metabólicas, portanto a modulação de sua biogênese e a sua degradação é de suma importância para homeostase celular. Do período em que foram descobertos até os dias atuais muitos trabalhos foram feitos evidenciando a importância dos miRNAs para o diagnóstico, o prognóstico e a possível terapêutica de variadas doenças.

Neste sentido notou-se um rápido crescimento das publicações científicas, o que demonstrou o aporte financeiro no desenvolvimento de pesquisas relacionadas, visto as diversas terapias possíveis, e já se visualiza no mercado de biotecnologia um movimento de grandes empresas farmacêuticas na direção de colaboração ou até mesmo compra de empresas menores que desenvolvem pesquisas farmacológicas com miRNAs. Apesar deste fato, o campo ainda carece de periódicos especializados, que possam concentrar as informações resultantes de pesquisas científicas, estando restrito às patologias associadas.

Considerando que a primeira evidência do envolvimento do miRNA nas doenças humanas foi em 2002 e que a primeira detecção de miRNAs em sangue ocorreu em 2008, é possível notar, apenas uma década depois, grandes avanços, principalmente no que tange a sua utilização para o diagnóstico de doenças. Entretanto a terapêutica ainda carece de um maior amadurecimento, visto que os protocolos de testes clínicos são extensos e demorados.

As informações apresentadas no presente trabalho evidenciaram a importância que os miRNAs podem apresentam e a sua possível contribuição como ferramenta no diagnóstico, no prognóstico e na terapêutica para inúmeras doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELSON, J. F.; KWAN, K. Y.; O'ROAK, B. J.; BAEK, D. Y.; STILLMAN, A. A.; MORGAN, T. M.; MATHEWS, C. A.; PAULS, D. L.; RASIN, M. R.; GUNEL, M.; DAVIS, N. R.; ERCAN-SENCICEK, A. G.; GUEZ, D. H.; SPERTUS, J. A.; LECKMAN, J. F.; DURE, L. S. IV; KURLAN, R.; SINGER, H. S.; GILBERT, D. L.; FARHI, A.; LOUVI, A.; LIFTON, R. P.; SESTAN, N.; STATE, M. W. Sequence Variants in SLITRK1 Are Associated with Tourette's Syndrome**. Science**, v. 310, n. 5746, p. 317-320, 2005. DOI:10.1126/science.11165.

ABRAHAN, W. T.; GILBERT, E. M.; LOWES, B. D.; MINOBE, W. A.; LARRABEE, P.; RONDEN, R. L.; DUTCHER, D.; SEDERBERG, J.; LINDENFELD, J. A.; WOLFEL, E. E.; SHAKAR, S. F.; FERGUSON, D.; VOLKMAN, K.; LINSEMAN, J. V.; QUAIFE, R. A.; ROBERTSON, A. D.; BRISTOW, R. M. Coordination changes in Myosin heavy chain isoform gene expression are selectively associated with alterations in dilated cardiomyophaty phenotype. **Molecular Medicine**, v. 8, n. 11, p. 50-60, 2002. PMid: 12520092.

ABU-ELNEEL, K.; LIU T.; GAZZINGA F. S.; NISHIMURA Y.; WAL, D. P.; GESCHWIND, D. H.; LAO, K.; KOSIK, K. S. Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum. **Neurogenetics**, v. 9, n. 3, p. 153-161. PMid:18563458.

AGNELLI, L.; BISOGNIN, A.; TODOERTI, K.; MANZONI, M.; TAIANA, E.; GALLETTI, S.; NERI, A. Expanding the repertoire of miRNAs and miRNA-offset RNAs expressed in multiple myeloma by small RNA deep sequencing. **Blood Cancer Journal**, v. 9, n. 3, p. 21, 2019. doi:10.1038/s41408-019-0184-x.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K, WALTER, P. **Biologia Molecular da Célula**. 5 Ed, Porto Alegre: Artmed, 2010. 1396p.

ALCANTARA, K. M.; GARCIA, R. MicroRNA 92a promotes cell proliferation, migration and survival by directly targeting the tumor suppressor gene NF2 in colorectal and lung cancer cells. **Oncology Reports**, v. 41, n. 4, p. 2103-2116, 2019 doi:10.3892/or.2019.7020.

AN, J.; SHI, H.; HAO, W.; ZHU, K.; MA, B. MiR 944 inhibits lung adenocarcinoma tumorigenesis by targeting STAT1 interaction. **Oncology Letters**, v. 17, n. 4, p. 31790-3798, 2019. doi:10.3892/ol.2019.10045.

ANTONIO, L. G. L.; FREITAS-LIMA, P.; PEREIRA-DA-SILVA, G.; ASSIRATI, J. A.; MATIAS, C. M.; CIRINO, M. L. A.; TIRAPELLI, D. P. C.; Expression of MicroRNAs miR-145, miR-181c, miR-199a and miR-1183 in the Blood and

Hippocampus of Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. **Journal of Molecular Neuroscience**. 2019. doi:10.1007/s12031-019-01386-w.

ARONICA, E.; FLUITER, K.; IYER, A.; ZUROLO, E.; VREIJLING, J.; VAN, VLIET E.A.; BAAEN, J. C.; GORTER, J. A. Expression pattern of miR-146a, in inflammation- associated microRNA, in experimental and humam temporal lobe epilepsy. **European Journal Neuroscince**, 2010. Pmid20214679.

ASHHAB, M. U.; OMRAN, A.; KONG, H.; GAN, N.; HE, F.; PENG, J.; YIN, F. Expression of tumor necrosis factor alpha and microRNA-155 in mature rat model of status epileticus and children with mesial temporl lobe epilepsy. **Journal Molecular Neuroscince**, 2013.Pmid23636891.

BARTEL, D. P. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. **Cell**, v. 136, n. 2, p. 215-233, 2009. doi:10.1016/j.cell.2009.01.002

BEGHI, E. The concept of th epilepsy syndrome: how useful is it in clinical practice? **Epilepsia**, v. 50, n. 5, p. 4-10, 2009. PMid 19469838.

BIRCHLER, J. A.; VEITIA, R. A. The gene balance hypothesis: from classical genetics to modern genomics. **Plant Cell**, v. 19, n. 2, p. 395-402, 2007. PMid17293565.

BLENKIRON, C; MISKA, E, A. miRNAs in cancer: approaches, aetiology, diagnostics and therapy**. Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 1, p. 106-113, 2007. http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddm056. PMid:17613543.

BLOOMSTON, M.; FRANKEL, W. L.; PETROCCA, F.; VOLINIA, S.; ALDER, H.; HAGAN, J. P.; CROCE, C. M. MicroRNA Expression patterns to differentiate Pancreatic Adenocarcinoma from Normal Pancreas and Chronic Pancreatitis. **JAMA**, v. 297, n. 17, p. 1901-1908, 2007. doi:10.1001/jama.297.17.1901.

BLUM, A.; MEERSON, A.; ROHANA, H.; JABALY, H.; NAHUL, N.; CELESH, D.; ROMANENKO, O.; TAMIR, S. MicroRNA-423 may regulate diabetic vasculopathy. **Clinical and Experimental Medicine**, 2019. doi:10.1007/s10238-019-00573-8.

BONNEAU, E.; NEVEU, B.; KOSTANTIN, E.; TSONGALIS, G. J.; DE GUIRE, V. How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market. **The Jornal of international Federetion of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, 2019**.** PMID 31263388.

BORGES, M. A.; GUERREIRO, C. A.; YACUBIAN, E. M.; CORDEIRO, J. A.; TOGNOLA, W. A.; ZANETTA, D. M. T. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arqivos Neuro-psiquiatria,** v. 62, n. 2A, p. 199-204, 2004. http://dx.doi.org/10.1590/ S0004-282X2004000200002. PMid:15235717.

BRAAK, H.; BRAAK, E. Staging of Alzheimar's disease-related neurofibrillary changes. **Neurobiology Aging**, v. 16, n. 3, p. 271-278, 1995. PMid 21427580.

BRASE, J. C.; JOHANNES, M.; SCHLOMM, T.; FÄLTH, M.; HAESE, A.; STEUBER, T.; SÜLTMANN, H. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 3, p. 608-616, 2010. doi:10.1002/ijc.25376.

BRENNER, B.; HOSHEN, M. B.; PURIM, O.; DAVID, M. B.; ASHKENAZI, K.; MARSHAK, G. MicroRNA as potential prognostic factor in gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 35, p. 3976-3985, 2011. Pmid 2204085.

BRINDLEY, E., HILL, T. D. M., & HENSHALL, D. C. MicroRNAs as biomarkers and treatment targets in status epilepticus. **Epilepsy & Behavior**, 2019. doi:10.1016/j.yebeh.2019.04.025.

CAI, H.; YUAN, Y.; HAO, Y. F.; GUO, T. K.; WEI, X.; ZHANG, Y. M. Plasma microRNAs serve as novel potential biomarkers for early detection of gastric cancer. **Medical Oncology,** v. 30, n. 1, p. 452, 2013. doi:10.1007/s12032-012-0452-0.

CALIN, G. A.; DUMITRU, C. D.; SHIMIZU, M.; BICHI, R.; ZUPO, S.; NOCH, E.; CROCE, C. M. Nonlinear partial differential equations and applications: Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 24, p. 15524-15529, 2002. doi:10.1073/pnas.242606799.

CALIN, G. A.; FERRACIN, M.; CIMMINO, A.; DI LEVA, G.; SHIMIZU, M.; WOJCIK, S. E.; CROCE, C. M. A MicroRNA Signature Associated with Prognosis and Progression in Chronic Lymphocytic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 17, p. 1793–1801, 2005. doi:10.1056/nejmoa050995.

CALLIS, T. E.; PANDYA, K.; SEOK, H. Y.; TANG, R. H.; TATSUGUCHI, M.; HUANG, Z.-P.; WANG, D. Z. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 119, n. 9, p. 2772–2786, 2009. doi:10.1172/jci36154.

CAO, L.; JIN, H.; ZHENG, Y.; MAO, Y.; FU, Z., LI, X.; DONG, L. DANCR mediated miR-665 regulates proliferation and metastasis of cervical cancer through ERK/SMADs pathway. **Cancer Science**, 2018. doi:10.1111/cas.13921.

CAO, X.; PFAFF, S. L.; GAGE, F. H. A functional study of miR-124 in the developing neural tube. **Genes & Development**, v. 21, n. 5, p. 531–536, 2007. doi:10.1101/gad.1519207.

CARACCIOLO, D.; MONTESANO, M.; ALTOMARE, E.; SCIONTI, F.; DI MARTINO, M. T.; TASSONE, P. The potential role of miRNAs in multiple myeloma therapy. **Expert Review of Hematology**, 2018. doi:10.1080/17474086.2018.1517041.

CARLETON, M.; CLEARY M. A.; LINSLEY, P. S. MicroRNAs and cellcycle regulation. **Cell Cycle,** v. 26, n. 6, p. 2127–2132, 2007. doi: 10.4161/cc.6.17.4641.

CHAU, B. N.; XIN C.; HARTNER, J.; REN, S.; CASTANO, A. P.; LINN, G.; DUFFIELD, J. S. MicroRNA-21 Promotes Fibrosis of the Kidney by Silencing Metabolic Pathways. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 121, p. 121-128, 2012. DOI:10.1126/scitranslmed.3003205.

CHEN, H.; LAN, H. Y.; ROUKOS, D. H.; CHO, W. C. Application of microRNAs in diabetes mellitus. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 1, p. 1-10, 2014. DOI:10.1530/joe-13-0544.

CHEN, J. F.; MANDEL, E. M.; THOMSON, J. M.; WU, Q.; CALLIS, T. E.; HAMMOND, S. M.; WANG D. Z. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. **Nature Genetics**, v. 38, n. 2, p. 228-233, 2006. DOI:org/10.1038/ng1725. PMid:16380711.

CHEN, J. F.; MURCHISON, E. P.; TANG, R.; CALLIS, T. E.; TATSUGUCHI, M.; DENG, Z.; WANK, D. Z. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure**. Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 6, p. 2111–2116, 2008a. DOI:10.1073/pnas.0710228105.

CHEN, J.; YAO, D.; LI, Y.; CHEN, H.; HE, C.; DING, N.; LONG, F. Serum microRNA expression levels can predict lymph node metastasis in patients with early-stage cervical squamous cell carcinoma. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 32, n. 3, p. 557–567, 2013. DOI:10.3892/ijmm.2013.1424.

CHEN, M.; WANG, J.; WANG, D.; WU, R.; HOU, H. Triptolide inhibits migration and proliferation of fibroblasts from ileocolonic anastomosis of patients with Crohn's disease via regulating the miR-16-1/HSP70 pathway. **Molecular Medicine Reports**, 2019. DOI:10.3892/mmr.2019.10117.

CHEN, X.; BA, Y.; MA, L.; CAI, X.; YIN, Y.; WANG, K.; ZANG, C. Y. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. **Cell Research**, v. 18, n. 10, p. 997–1006, 2008b. DOI:10.1038/cr.2008.282.

CHEN, Z. H.; ZHANG, G. L.; LI, H. R.; LUO, J. D.; LI, Z. X.; CHEN, G. M.; YANG, J. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer. **The Prostate**, v. 72, n. 13, p. 1443–1452, 2012. DOI:10.1002/pros.22495.

CHENG, H.; ZHANG, L.; COGDELL, D. E.; ZHENG, H.; SCHETTER, A. J.; NYKTER, M.; ZHANG, W. Circulating Plasma MiR-141 Is a Novel Biomarker for Metastatic Colon Cancer and Predicts Poor Prognosis. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3: e17745, 2011. DOI:10.1371/journal.pone.0017745.

CHENG, L. C.; PASTRANA, E.; TAVAZOIE, M.; DOETSCH, F. MiR-124 regulates adult neurogenesis in the subventricular zone stem cell niche. **Nature Neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 399–408, 2009. DOI:10.1038/nn.2294.

CHIANG, H. R.; SCHOENFELD, L. W.; RUBY, J. G.; AUYEUNG, V. C.; SPIES, N.; BAEK, D.; BARTEL, D. P. Mammalian microRNAs: experimental evaluation

of novel and previously annotated genes. **Genes & Development**, v. 24, n. 10, p. 992–1009, 2010. DOI:10.1101/gad.1884710.

CHOI, P. S.; ZAKHARY, L.; CHOI, W. Y.; CARON, S.; ALVAREZ-SAAVEDRA, E.; MISKA, E. A.; DULAC, C. Members of the miRNA-200 Family Regulate Olfactory Neurogenesis. **Neuron**, v. 57, n. 1, p. 41–55, 2008. DOI:10.1016/j.neuron.2007.11.018.

CHUN-HONG, S.; YIN-XI, Z.; YANG, Z.; FAN, Y.; YIN, H.; SHA, X.; MEI, D. P. Expression of plasma microRNA-145-5p and its correlation with clinical features in patients with refractory epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 154, n. 2019, p. 21-25, 2019. PMID 31022636.

CIAFRÈ, S. A.; GALARDI, S.; MANGIOLA, A.; FERRACIN, M.; LIU, C. G.; SABATINO, G.; FERACE, M. G. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 334, n. 4, p. 1351–1358, 2005. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.07.030.

CIMMINO, A.; CALIN, G. A.; FABBRI, M.; IORIO, M. V.; FERRACIN, M.; SHIMIZU, M.; CROCE, C. M. MiR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 39, p. 13944–13949, 2005. DOI:10.1073/pnas.0506654102.

COCCO C.; AIROLDI I. Cytokines and microRNA in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. **Cytokine Growth Factor Reviews**, v. 22, n. 3, p. 149-156, 2011. PMid: 21764355.

COLLEONI, G. W. B.; SALLES, M. J.; COSTA, I. R. J.; GUIMARÃES, T. **Boletim de atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia** – Ano III – nº 10 – Abr/Mai/Jun 2009.

COOLES, F. A.; ISAACS, J. D. Pathofisiology of rheumatoid arthrits. **Current Opinion Rheumatology**, v. 23, n. 3, p. 233-240, 2011. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834518a3. PMid: 21428580.

CORSTEN, M. F.; PAPAGEORGIOU, A.; VERHESEN, W.; CARAI, P.; LINDOW, M.; OBAD, S.; HEYMANS, S. MicroRNA profiling identifies miRNA-155 as an adverse mediator of cardiac injuri and dysfunction during acute viral myocarditis**.** **Circular Research**, v. 111, n. 4, p. 415-425, 2012. PMid: 22715471.

COUGOT, N.; BHATTACHARYYA, S. N.; TAPIA-ARANCIBIA, L.; BORDONNE, R.; FILIPOWICZ, W.; BERTRAND, E.; RAGE, F. Dendrites of Mammalian Neurons Contain Specialized P-Body-Like Structures That Respond to Neuronal Activation. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 51, p. 13793–13804, 2008. DOI:10.1523/jneurosci.4155-08.2008.

DAI, Y.; HUANG, Y. S.; TANG, M. L.; HU, C. X.; TAN, Y. H.; YN, Y. B. Microarray analysis of microRNA expression i peripheral blood cells in systemic lupus erithematosos patients. **Lupus**, v. 16, n. 12, p. 939-946, 2012. PMid 18042587.

DAS, D.; PERSUAD, L.; SAUANE, M. MicroRNA-4719 and microRNA-6756-5p Correlate with Castration-Resistant Prostate Cancer Progression through Interleukin-24 Regulation. **Non-Coding RNA**, v. 5, n. 1, p. 10-24, 2019. DOI:10.3390/ncrna5010010.

DAVIS, T. H.; CUELLAR, T. L.; KOCH, S. M.; BARKER, A. J.; HARFE, B. D.; MCMANUS, M. T.; ULLIAN, E. M. Conditional Loss of Dicer Disrupts Cellular and Tissue Morphogenesis in the Cortex and Hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 17, p. 4322–4330, 2008. DOI:10.1523/jneurosci.4815-07.2008.

DE OLIVEIRA, J. C.; BRASSESCO, M. S.; SCRIDELI, C. A.; TONE, L. G.; NARENDRAN, A. MicroRNA expression and activity in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Pediatric Blood & Cancer**, v. 59, n. 4, p. 599–604, 2012. DOI:10.1002/pbc.24167.

DE PIETRI TONELLI, D.; PULVERS, J. N.; HAFFNER, C.; MURCHISON, E. P.; HANNON, G. J.; HUTTNER, W. B. miRNAs are essential for survival and differentiation of newborn neurons but not for expansion of neural progenitors during early neurogenesis in the mouse embryonic neocortex. **Development**, v. 135, n. 23, p. 3911–3921, 2008. DOI:10.1242/dev.025080.

DELORME, R.; EY, E.; TORO, R.; LEBOYER, M.; GILLBERG, C.; BOURGERON, T. Progress toward treatments for synaptic defects in autism. **Nature Medicine**, v. 19, n. 6, p. 685–694, 2013. DOI:10.1038/nm.3193.

DENG, M.; QIN, Y.; CHEN, X.; WANG, Q.; WANG, J. MiR–206 inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by targeting the MUC1 gene. **OncoTargets and Therapy**, v. 12, p. 849–859, 2019a. DOI:10.2147/ott.s180021.

DENG, X.; SHAO, Y.; XIE, Y.; FENG, Y.; WU, M.; WANG, M.; CHEN, Y. MicroRNA-146a-5p Downregulates the Expression of P-Glycoprotein in Rats with Lithium–Pilocarpine-Induced Status Epilepticus. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 5, p. 744–750, 2019b. DOI:10.1248/bpb.b18-00937.

DENK, J.; BOELMANS, K.; SIEGISMUND, C.; LASSNER, D.; ARLT, S.; JAHN, H. MicroRNA Profiling of CSF Reveals Potential Biomarkers to Detect Alzheimer`s Disease. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. 127-145, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0126423.

DI LISIO, L.; MARTINEZ, N.; MONTES-MORENO, S.; PIRIS-VILLAESPESA, M.; SANCHEZ-BEATO, M.; PIRIS, M. A. The role of miRNAs in the pathogenesis and diagnosis of B-cell lymphomas. **Blood**, v. 120, n. 9, p. 1782–1790, 2012. DOI:10.1182/blood-2012-05-402784.

DJEBALI, S.; DAVIS, C. A.; MERKE, L. A.; DOBIN, A.; LASSMANN, T.; MORTAZAVI, A.; SCHLESINGER, F. Landscape of transcription in human cells. **Nature**, v. 489, n. 7414, p. 101-8, 2012. DOI: org/10.1038/nature11233. PMid:22955620.

DUAN, Q.; SI, E. MicroRNA-25 aggravates Aβ1-42-induced hippocampal neuron injury in Alzheimer's disease by downregulating KLF2 via the Nrf2 signaling pathway in a mouse model. **Journal of Cellular Biochemistry**, 2019. DOI:10.1002/jcb.28861.

DUTTAGUPTA, R.; JIANG, R.; GOLLUB, J.; GETTS, R. C.; JONES, K. W. Impact of Cellular miRNAs on Circulating miRNA Biomarker Signatures**. PLoS ONE**, v. 6, n. 6, p. 207-219, 2011. DOI:10.1371/journal.pone.0020769.

EBADI, Z.; MORADI, N.; KAZEMI FAERD, T.; BALOCHNEJADMOJARRAD, T.; CHAMANI, E.; FADAEI, R.; FALLAH, S. Captopril and Spironolactone Can Attenuate Diabetic Nephropathy in Wistar Rats by Targeting microRNA-192 and microRNA-29a/b/c**. DNA and Cell Biology**, v. 38, n. 10, p. 1-9, 2019. DOI:10.1089/dna.2019.4732.

EBERT, M. S.; SHARP, P. A. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. **Cell**, v. 149, n. 3, p. 515-524, 2012. DOI:.org/10.1016/j. cell.2012.04.005. PMid:22541426.

EVANGELATOS, G.; FRAGOULIS, G. E.; KOULOURI, V.; LAMBROU, G. I. Microrna in rheumatoid arthritis: from pathogenesis to clinical impact. **Autoimmunity Reviews**, 2019. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102391.

FABBRI, M. Association of a MicroRNA/TP53 Feedback Circuitry With Pathogenesis and Outcome of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. **JAMA**, v. 305, n. 1, p. 5-9, 2011. DOI:10.1001/jama.2010.1919.

FASSINA, A.; MARINO, F.; SIRI, M.; ZAMBELLO, R.; VENTURA, L.; FASSAN, M.; FASSAN, M.; SIMONATO, F.; CAPPELLESSO, R. The miR-17-92 microRNA cluster: a novel diagnostic tool in large B-cell malignancies. **Laboratory Investigation**, v. 92, n. 11, p. 1574–1582, 2012. DOI:10.1038/labinvest.2012.129.

FATTAHI, M.; REZAEI, N.; NEMATALAHI, F. S.; SHAYGANNEJAD, V.; FOULADI, S.; KARIMI, L.; FATHI, F.; DEHGHANI, L. MIRMOSAYYEB, O.; ESKANDARI, N. MiR-29b variants and MxA expression change during interferon beta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 35, n. 2019, p. 241-245, 2019. DOI:10.1016/j.msard.2019.07.034.

FENG, H.; ZHANG, Z.; QING, X.; FRENCH, S. W.; LIU, D. MiR-186-5p promotes cell growth, migration and invasion of lung adenocarcinoma by targeting PTEN. **Experimental and Molecular Pathology**. V. 108, n. 2019, p. 105-113, 2019. DOI:10.1016/j.yexmp.2019.04.007.

FENG, J.; SUN, G.; YAN, J.; NOLTNER, K.; LI, W.; BUZIN, C. H.; SOMMER, S. S. Evidence for X chromossomal schizophrenia associated with microRNA alterations. **PLoS One**, v. 4, n. 7, p. 61-71, 2009. PMid 19568434.

FENG, Y. H.; WU, C. L.; TSAO, C. J.; CHANG, J. G.; LU, P. J.; YEH, K. T.; SHIAU, A. L. Deregulated expression of sprouty2 and microRNA-21 in human colon

cancer: Correlation with the clinical stage of the disease. **Fe**, v. 11, n. 1, p. 111–121, 2011. DOI:10.4161/cbt.11.1.13965.

FERRAJOLI, A.; SHANAFELT, T. D.; IVAN, C.; SHIMIZU, M.; RABE, K. G.; NOURAEE, N.; IKUO, M.; GHOSH, A. K.; LERNER, S.; RASSENTI, L. Z.; XIAO, L.; HU, J.; RUEBEN, J. M.; CALIN, S.; YOU, M. J.; MANNING, J. T.; WIERDA, W. G.; ESTROV, Z.; O'BRIENSM S.; KIPPS, T. J.; KEATNG, M. J. KAY, N. E.; CALIN, G. A. Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, v. 122, n. 11, p. 1891–1899, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-01-478222.

FERRI, C.P.; PRINCE, M.; BRAYNE, C.; BRODATY, H.; FRATIGLIONI, L.; GANGULI, M.; RIMMER E. S. M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2112-2117, 2005. PMid: 16360788.

FRANKEL, L. B.; CHRISTOFFERSEN, N. R.; JACOBSEN, A.; LINDOW, M.; KROGH, A.; LUND, A. H. Programmed Cell Death 4 (PDCD4) Is an Important Functional Target of the MicroRNAmiR-21in Breast Cancer Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 2, p. 1026–1033, 2007. DOI:10.1074/jbc.m707224200.

FRIEDMAN, R. C.; FARH, K. K. H.; BURGE, C. B.; BARTEL, D. P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. **Genome Research**, v. 19, n. 1, p. 92–105, 2008. DOI:10.1101/gr.082701.108.

FU, H. X.; FAN, X. P.; LI, M.; LIU, M. J.; SUN, Q. L. MiR-146a relieves kidney injury in mice with systemic lupus erythematosus through regulating NF-κB pathway. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23, n. 16, p. 7024-7032, 2019. DOI: 10.26355/eurrev_201908_18744.

GAO, S.; ZHAO, Z.; WU, R.; WU, L.; TIAN, X.; ZHANG, Z. MiR-1 inhibits prostate cancer PC3 cells proliferation through the Akt/mTOR signaling pathway by binding to c-Met. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 4, n. 109, p. 1406–1410, 2019a. DOI:10.1016/j.biopha.2018.10.098.

GAO, X.; GUO, M.; MENG, D.; SUN, F.; GUAN, L.; CUI, Y.; QI, S. Silencing MicroRNA-134 Alleviates Hippocampal Damage and Occurrence of Spontaneous Seizures After Intraventricular Kainic Acid-Induced Status Epilepticus in Rats. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, n. 15, 2019b. doi:10.3389/fncel.2019.00145.

GAO, X.; ZHANG, R.; QU, X.; ZHAO, M.; ZHANG, S.; WU, H.; CHEN, L. MiR-15a, miR-16-1 and miR-17-92 cluster expression. are linked to poor prognosis in multiple myeloma. **Leukemia Research**. v. 36, n. 12, p. 1505-1509, 2012. DOI:org/10.1016/j.leukres.2012.08.021. PMid:22959509.

GAROFALO, M.; DI LEVA, G.; ROMANO, G.; NUOVO, G.; SUH, S. S.; NGANKEU, A.; CROCE, C. M. MiR-221&222 Regulate TRAIL Resistance and Enhance Tumorigenicity through PTEN and TIMP3 Downregulation. **Cancer Cell**, v. 16, n. 6, p. 498–509, 2009. DOI:10.1016/j.ccr.2009.10.014.

GARZON, R.; MARCUCCI, G.; CROCE, C. M. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 10, p. 775–789, 2010. DOI:10.1038/nrd3179.

GHODOUSI, E. S.; RAHGOZAR, S. MicroRNA-326 and microRNA-200c: Two novel biomarkers for diagnosis and prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 7, p. 6024–6032, 2018. DOI:10.1002/jcb.26800.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GONZALES, J. C.; FINK, L. M.; GOODMAN, O. B.; SYMANOWSKI, J. T.; VOGELZANG, N. J.; WARD, D. C. Comparison of Circulating MicroRNA 141 to Circulating Tumor Cells, Lactate Dehydrogenase, and Prostate-Specific Antigen for Determining Treatment Response in Patients With Metastatic Prostate Cancer. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 9, n. 1, p. 39–45, 2011. DOI:10.1016/j.clgc.2011.05.008.

GREENE, S. B.; HERSCHKOWITZ, J. I.; ROSEN, J. M. The ups and downs of miR-205: Identifying the roles of miR-205 in mammary gland development and breast cancer. **RNA Biology**, v. 7, n. 3, p. 300–304, 2010. DOI:10.4161/rna.7.3.11837.

GRIFFITHS, A. J. F.; WESSLER, S. R.; CARROLL, S. B.; DOEBLEY, J. **Introdução à Genética**. 10 Ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2013.

GUO, H. Q.; HUANG, G. L.; GUO, C. C.; PU, X. X.; LIN, T. Y. Diagnostic and Prognostic Value of Circulating miR-221 for Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma. **Disease Markers**, v. 29, n. 5, p. 251–258, 2010a. DOI:10.1155/2010/474692.

GUO, H.; INGOLIA, N. T.; WEISSMAN, J. S.; BARTEL, D. P. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. **Nature**, v. 466, n, 7308, p. 835–840, 2010b. DOI:10.1038/nature09267.

HAGHI, M.; TAHA, M. F.; JAVERI, A. Suppressive effect of exogenous miR-16 and miR-34a on tumorigenesis of breast cancer cells**. Journal of Cellular Biochemistry**, 2019. doi:10.1002/jcb.28608.

HAMMOND, S. M. RNAi, microRNAs, and human disease**. Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 58, n. 1, p. 63–68, 2006. DOI:10.1007/s00280-006-0318-2.

HAN, M.; YANG, Z.; SAYED, D.; HE, M.; GAO, S.; LIN, L.; ABIDELLATFI, M. GATA4 expression is primarily regulated via a miR-26b-dependent post-transcriptional mechanism during cardiac hypertrophy. **Cardiovascular Research**, v. 93, n. 4, p. 645-654, 2012. DOI:org/10.1093/cvr/cvs001. PMid:22219180.

HANSEN, T.; OLSEN, L.; LINDOW, M.; JAKOBENSEN, K. D.; ULLUM, H.; JONSSON, E.; WERGW, T. Brain expressed microRNAs implicated in schizophrenia etiology. **PloS One**, v. 2, n. 9, p. 87-93, 2007. PMid 17849003.

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloide hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. **Science**, v. 297, n. 5580, p. 353-356, 2002. PMid 12130773.

HAUSER, W. A.; ANNEGERS, J. F.; ROCCA, W. A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 71, n. 6, p. 576-586, 1996. PMid 8642887.

HE, H.; ZHAO, X.; ZHU, Z.; DU, L.; CHEN, E.; LIU, S.; LEI, L. MicroRNA-3191 promotes migration and invasion by downregulating TGFBR2 in colorectal cancer. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, 2019. doi:10.1002/jbt.22308.

HEMMER, B.; KERSCHENSTEINER, M.; KORN, T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 406–419, 2015. DOI:10.1016/s1474-4422(14)70305-9.

HENEGHAN, H. M.; MILLER, N.; KELLY, R.; NEWELL, J.; KERIN, M. J. Systemic miRNA-195 Differentiates Breast Cancer from Other Malignancies and Is a Potential Biomarker for Detecting Noninvasive and Early Stage Disease. **The Oncologist**, v. 15, n. 7, p. 673–682, 2010. DOI:10.1634/theoncologist.2010-0103.

HENSHALL, D. C. MicroRNA and epilepsy. **Current Opinion in Neurology**, v. 27, n. 2, p. 199–205, 2014. DOI:10.1097/wco.0000000000000079.

HERLING, M.; PATEL, K. A.; KHALILI, J.; SCHLETTE, E.; KOBAYASHI, R.; MEDEIROS, L. J.; JONES, D. TCL1 shows a regulated expression pattern in chronic lymphocytic leukemia that correlates with molecular subtypes and proliferative state. **Leukemia**, v. 20, n. 2, p. 280–285, 2006. DOI:10.1038/sj.leu.2404017.

HERMEKING, H. The miR-34 family in cancer and apoptosis. **Cell Death & Differentiation**, v. 17, n. 2, p. 193–199, 2009. DOI:10.1038/cdd.2009.56.

HILTY, D., M.; BRADY, K., T.; HALES, R., E. A review of bipolar disorder among adults. **Psychiatric Services**, v. 50, n. 2, p. 201-213, 1999. DOI.org/10.1176/ ps.50.2.201. PMid:10030478

HU, X.; SCHWARZ, J. K.; LEWIS JR, J. S.; HUETTNER, P. C.; RADER, J. S.; DEASY, J. O.; GRIGSBY, P. W.; WANG, X. A microRNA expression. signature for cervical cancer prognosis. **Cancer Research,** v. 70, n. 4, p. 1441-1448, 2010a. DOI:org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3289. PMid:20124485

HU, Z.; CHEN, X.; ZHAO, Y.; TIAN, T.; JIN, G.; SHU, Y.; SHEN, H. Serum MicroRNA Signatures Identified in a Genome-Wide Serum MicroRNA Expression Profiling Predict Survival of Non–Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 10, p. 1721–1726, 2010b. DOI:10.1200/jco.2009.24.9342.

HU, Z.; DONG, J.; WANG, L. E.; MA, H.; LIU, J.; ZHAO, Y.; SHEN, H. Serum microRNA profiling and breast cancer risk: the use of miR-484/191 as

endogenous controls. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 4, p. 828–834, 2012. DOI:10.1093/carcin/bgs030.

HUANG, S.; ZOU, C.; TANG, Y.; WA, Q.; PENG, X.; CHEN, X.; PAN, J. MiR-582-3p and -5p Suppress Prostate Cancer Metastasis to Bone by repressing TGF-β signaling. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 16, 2019. DOI:10.1016/j.omtn.2019.01.004.

HUANG, Z. P.; CHEN, J.; SEOK, H. Y.; ZHANG, Z.; KATAOKA, M.; HU, X.; WANG, D. Z. MicroRNA-22 regulates cardiac hypertrophy and remodeling in response to stress. **Circulation Research**, v. 112, n. 9, p. 1234-1243, 2013. DOI:org/10.1161/CIRCRESAHA.112.300682. PMid:23524588.

IORIO, M. V.; CASALINI, P.; TAGLIABUE, E.; MÉNARD, S.; CROCE, C. M. MicroRNA profiling as a tool to understand prognosis, therapy response and resistance in breast cancer. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 18, p. 2753–2759, 2008. DOI:10.1016/j.ejca.2008.09.037.

IORIO, M. V.; FERRACIN, M.; LIU, C. G.; VERONESE, A.; SPIZZO, R.; SABBIONI, S.; CROCE, C. M. MicroRNA Gene Expression Deregulation in Human Breast Cancer. **Cancer Research**, v. 65, n. 16, p. 7065–7070, 2005. DOI:10.1158/0008-5472.can-05-1783.

IYER, A.; ZUROLO, E.; PRABOWO, A.; FLUITER, K.; SPLIET, W. G. M.; VAN RIJEN, P. C.; ARONICA, E. MicroRNA-146a: A Key Regulator of Astrocyte-Mediated Inflammatory Response. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, p. 478-479, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0044789.

JIA, C. M.; TIAN, Y. Y.; QUAN, L. N.; JIANG, L.; LIU, A. C. MiR-26b-5p suppresses proliferation and promotes apoptosis in multiple myeloma cells by targeting JAG1. Pathology - **Research and Practice**, v. 214, n. 9, p. 1388-1394, 2018. DOI:10.1016/j.prp.2018.07.025.

JIANG, Q.; LU, X.; HUANG, P.; GAO, C.; ZHAO, X.; XING, T.; ZHENG, H. Expression of miR-652-3p and Effect on Apoptosis and Drug Sensitivity in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **BioMed Research International**, 2018a. doi:10.1155/2018/5724686.

JIANG, Y.; DING, J.; LI, J.; CHEN, G. Effects of microRNA 125b on multiple myeloma cell growth in vitro and in vivo. **Oncology Reports**, 2018b. DOI: 10.3892/or.2018.6668.

JIN, H.; JANG, Y.; CHENG, N.; LI, Q.; CUI, P. F.; ZHOU, Z. W.; XU, C. X. Restoration of mutant K-Ras repressed miR-199b inhibits K-Ras mutant non-small cell lung cancer progression. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 38, n. 1, article 165, 2019. DOI:10.1186/s13046-019-1170-7.

JIN, J.; CHENG, Y.; ZHANG, Y.; WOOD, W.; PENG, Q.; HUTCHISON, E.; DUAN, W. Interrogation of brain miRNA and mRNA expression profiles reveals a molecular regulatory network that is perturbed by mutant huntingtin. **J. Neurochem**. v. 123, n. 4, p. 477-490, 2012. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07925.x.

JONES-RHOADES, M. W.; BARTEL, D. P.; BARTEL, B. MicroRNAs and their regulatory roles in plants. **Annual Review of Plant Biology**, v. 57, n.1, p. 19–53, 2006. DOI:10.1146/annurev.arplant.57.032905.

JOPLING, C. L. Modulation of Hepatitis C Virus RNA Abundance by a Liver Specific MicroRNA. **Science**, v. 309, n. 5740, p. 1577–1581, 2005. DOI:10.1126/science.1113329.

KALIMUTHO, M.; DEL VECCHIO BLANCO, G.; DI CECILIA, S.; SILERI, P.; CRETELLA, M.; PALLONE, F.; BERNARDINI, S. Differential expression of miR-144* as a novel fecal-based diagnostic marker for colorectal cancer. **Journal of Gastroenterology**, v. 46, n. 12, p. 1391–1402, 2011. DOI:10.1007/s00535-011-0456-0.

KANAAN, Z.; RAI, S. N.; EICHENBERGER, M. R.; ROBERTS, H.; KESKEY, B.; PAN, J.; GALANDIUK, S. Plasma MiR-21. **Annals of Surgery**, v. 256, n. 3, p. 544–551, 2012. DOI:10.1097/sla.0b013e318265bd6f.

KASINSKI, A. L.; SLACK, F. J. MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 11, n. 12, p. 849–864, 2011. DOI:10.1038/nrc3166.

KEHAT, I.; MOLKENTIN, J. D. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. **Circulation**, v. 122, n. 25, p. 2727-2735, 2010. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.942268. PMid:21173361.

KIM, H. K.; LEE, Y. S.; SIVAPRASAD, U.; MALHOTRA, A.; DUTTA, A. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation. **The Journal of Cell Biology,** v. 174, n. 5, p. 677–687, 2006. DOI:10.1083/jcb.200603008.

KIM, J.; INOUE, K.; ISHII, J.; VANTI, W. B.; VORONOV, S. V.; MURCHISON, E.; ABELIOVICH, A. A MicroRNA Feedback Circuit in Midbrain Dopamine Neurons. **Science**, v. 317, n. 5842, p. 1220–1224, 2007. DOI:10.1126/science.1140481.

KIM, Y. S.; LEVENTHAL, B. L.; KOH, Y. J.; FOMBONNE, E.; LASKA, E.; LIM, E. C.; GRINKER, R. R. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. **American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 9, p. 904-912, 2011. DOI.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532. PMid:21558103.

KLOOSTERMAN, W. P.; WIENHOLDS, E.; DE BRUIJN, E.; KAUPPINEN, S.; PLASTERK, R. H. A. In situ detection of miRNAs in animal embryos using LNA-modified oligonucleotide probes. **Nature Methods**, v. 3, n. 1, p. 27–29, 2006. DOI:10.1038/nmeth843.

KOCERHA, J.; FAGHIHI, M. A.; LOPEZ-TOLEDANO, M. A.; HUANG, J.; RAMSEY, A. J.; CARON, M. G.; WAHLESTDT, C. MicroRNA-219 modulates NMDA receptor-mediated neurobehavioral dysfunction. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 9, p. 3507–3512, 2009. DOI:10.1073/pnas.0805854106.

KOGA, Y.; YASUNAGA, M.; TAKAHASHI, A.; KURODA, J.; MORIYA, Y.; AKASU, T.; MATSUMURA, Y. MicroRNA Expression Profiling of Exfoliated Colonocytes Isolated from Feces for Colorectal Cancer Screening. **Cancer Prevention Research**, v. 3, n. 11, p. 1435–1442, 2010. DOI:10.1158/1940-6207.capr-10-0036.

KOHNKEN, R.; MISHRA, A. MicroRNAs in Cutaneous T-Cell Lymphoma: The Future of Therapy. **Journal of Investigative Dermatology**, 2019. doi:10.1016/j.jid.2018.10.035.

KOMATSU, S.; ICHIKAWA, D.; TSUJURA, M.; KONISHI, H.; TAKESHITA, H.; NAGATA, H.; KAWAGUCHI, T.; HIRAJIMA, S.; ARITA, T.; SHIOZAKI, A.; KUBOTA, T. FUJIWARA, H.; OKAMOTO, K.; OTSUJI, E. Prognostic impact of circulating miR-21 in the plasm of patients with gastric carcinoma. **Anticancer Research**, v. 33, n. 1, p. 271-276, 2013. PMid: 23267156.

KONISHI, H.; ICHIKAWA, D.; KOMATSU, S.; SHIOZAKI, A.; TSUJIURA, M.; TAKESHITA, H.; MORIMURA, R.; NAGATA, H.; ARITA, T.; KAWAGUCHI, T.; HIRASHIMA, S.; FUJIWARA, H.; OKAMOTO, K.; OTSUJI, E. Detection of gastric cancer-associated microRNAs on microRNA microarray comparing pre- and post-operative plasma. **British Journal of Cancer**, v. 106, n. 4, p. 740–747, 2012. doi:10.1038/bjc.2011.588.

KREK, A.; GRÜN, D.; POY, M. N.; WOLF, R.; ROSENBERG, L.; EPSTEIN, E. J.; RAJEWSKI, N. Combinatorial microRNA target predictions. **Nature Genetics**, v. 37, n. 5, p.495–500, 2005. DOI:10.1038/ng1536.

KRÜTZFELDT, J.; RAJEWSKY, N.; BRAICH, R.; RAJEEV, K. G.; TUSCHL, T.; MANOHARAN, M.; STOFFEL, M. Silencing of microRNAs in vivo with “antagomirs.” **Nature**, v. 438, n. 7068, p. 685–689, 2005. Doi:10.1038/nature04303.

KUMAR, M. S.; ERKELAND, S. J.; PESTER, R. E.; CHEN, C. Y.; EBERT, M. S.; SHARP, P. A.; JACKS, T. Suppression of non-small cell lung tumor development by the let-7 microRNA family. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 10, p. 3903–3908, 2008. DOI:10.1073/pnas.0712321105.

LAGOS-QUINTANA, M. Identification of Novel Genes Coding for Small Expressed RNAs. **Science**, v. 294, n. 5543, p. 853–858, 2001. DOI:10.1126/science.1064921.

LAGOS-QUINTANA, M.; RAUHUT, R.; YALCIN, A.; MEYER, J.; LENDECKEL, W.; TUSCHL, T. Identification of Tissue-Specific MicroRNAs from Mouse. **Current Biology**, v. 12, n. 9, p. 735–739, 2002. DOI:10.1016/s0960-9822(02)00809-6.

LANFORD, R. E.; HILDEBRANDT-ERIKSEN, E. S.; PETRI, A.; PERSSON, R.; LINDOW, M.; MUNK, M. E.; ORUM, H. Therapeutic Silencing of MicroRNA-122 in Primates with Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Science**, v. 327, n. 5962, p. 198–201, 2009. DOI:10.1126/science.1178178.

LAU, P.; BOSSERS, K.; JANKY, R.; SALTA, E.; FRIGERIO, C. S.; BARBASH, S; DE STROOPER, B. Alteration of the microRNA network during the progression of Alzheimer's disease. **EMBO Molecular Medicine**, v. 5, n 10, p. 1613–1634, 2013. DOI:10.1002/emmm.201201974.

LAWRIE, C. H.; GAL, S.; DUNLOP, H. M.; PUSHKARAN, B.; LIGGINS, A. P.; PULFORD, K.; BANHAN, A. H.; PEZZELLA, F.; BOULTWOOD, J.; WAINSCOAT, J. S.; HATTON, C. S.; HARRIS, A. L. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 141, n. 5, p. 672–675, 2008. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.

LEE, J. W.; CHOI, C. H.; CHOI, J. J.; PARK, Y. A.; KIM, S. J.; HWANG, S. Y.; BAE, D. S. Altered MicroRNA Expression in Cervical Carcinomas. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 9, p. 2535–2542, 2008. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-07-1231.

LEE, S. T.; CHU, K.; IM, W. S.; YOON, H. J.; IM, J. Y.; PARK, J. E.; ROH, J. K. Altered microRNA regulation in Huntington's disease models. **Experimental Neurology**, v. 227, n. 1, p. 172–179, 2011. DOI:10.1016/j.expneurol.2010.10.012.

LEJA, M.; WEX, T.; MALFERTHEINER, P. Markers for Gastric Cancer Premalignant Lesions: Where Do We Go? **Digestive Diseases**, v. 30, n. 3, p. 268–276, 2012. DOI:10.1159/000336990.

LI, B.; ZHAO, Y.; GUO, G.; LI, W.; ZHU, E.; LUO, X.; XIAO, B. Plasma microRNAs, miR-223, miR-21 and miR-218, as Novel Potential Biomarkers for Gastric Cancer Detection. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. 416-429, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0041629.

LI, C.; LI, J. F.; CAI, Q.; QIU, Q. Q.; YAN, M.; LIU, B. Y.; ZHU, Z. G. MiRNA-199a-3p: A potential circulating diagnostic biomarker for early gastric cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 108, n. 2, p. 89–92, 2013. DOI:10.1002/jso.23358.

LI, Q.; SONG, X. W.; ZOU, J.; WANG, G. K.; KREMNEVA, E.; LI, X. Q.; JING, Q. Attenuation of microRNA-1 derepresses the cytoskeleton regulatory protein twinfilin-1 to provoke cardiac hypertrophy. **Journal of Cell Science**, v. 123, n. 14, p. 2444–2452, 2010. DOI:10.1242/jcs.067165.

LI, X.; FU, Q.; LI, H.; ZHU, L.; CHEN, W.; RUAN, T.; YU, X. Micro RNA -520c-3p Functions as a Novel Tumor Suppressor in Lung Adenocarcinoma. **The FEBS Journal**, 2019a. doi:10.1111/febs.14835

LI, Z. H.; WANG, Y. F.; HE, D. D.; ZHANG, X. M.; ZHOU, Y. I.; YUE, H.; HUANG, S.; FUN Z.; ZHANG, L. Y.; MAO, Z. Q.; LI, S.; ZHANG, C. Y.; CHEN, X.; FU, J. Let-7f-5p suppresses Th17 differentiation via targeting STAT3 in multiple sclerosis. **Anging**, v. 11, issue 13, p. 4463-4477, 2019b. PMID 31326963.

LIM, L. P.; LAU, N. C.; GARRETT-ENGELE, P.; GRIMSON, A.; SCHELTER, J. M.; CASTLE, J.; JOHNSON, J. M. Microarray analysis shows that some

microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. **Nature**, v. 433, n. 7027, p. 769-773, 2005. DOI:org/10.1038/nature03315. PMid:15685193.

LINDBERG, R. L. P.; HOFFMANN, F.; MEHLING, M.; KUHLE, J.; KAPPOS, L. Altered expression of miR-17-5p in CD4+lymphocytes of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. **European Journal of Immunology**, v. 40, n.3, p. 888–898, 2010. DOI:10.1002/eji.200940032.

LINDOW, M.; KAUPPINEN, S. Discovering the first microRNA-targeted drug. **The Journal of Cell Biology**, v. 199, n. 3, p. 407–412, 2012. DOI:10.1083/jcb.201208082.

LIONETTI, M.; AGNELLI, L.; LOMBARDI, L.; TASSONE, P.; NERI, A. MicroRNAs in the Pathobiology of Multiple Myeloma. **Current Cancer Drug Targets**, v. 12, n. 7, p. 823-837, 2012. DOI:10.2174/156800912802429274.

LIU, K.; LI, G.; FAN, C.; DIAO, Y.; WU, B.; LI, J. Increased Expression of MicroRNA-221 in Gastric Cancer and Its Clinical Significance. **Journal of International Medical Research**, v. 40, n. 2, p. 467–474, 2012. DOI:10.1177/147323001204000208.

LIU, X.; GAN, L.; ZHANG, J. MiR-543 inhibites cervical cancer growth and metastasis by targeting TRPM7. **Chemico-Biological Interactions**, 2019. doi:10.1016/j.cbi.2019.01.036.

LIU, Y.; GAO, G.; YANG, C.; ZHOU, K.; SHEN, B.; LIANG, H.; JIANG, X. The Role of Circulating MicroRNA-126 (miR-126): A Novel Biomarker for Screening Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 6, p. 10567–10577, 2014. DOI:10.3390/ijms150610567.

LONG, J. M.; RAY, B.; LAHIRI, D. K. MicroRNA-339-5p downregulates protein expression of β-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1) in human primary brain cultures and is reduced in brain tissue specimens of Alzheimer disease subjects. **Journal of Biological Chemestry**, v. 289, n. 8, p. 5184-5198, 2014. DOI:org/10.1074/jbc.M113.518241. PMid:24352696.

LORENZI, J. C. C.; BRUM, D. G.; ZANETTE, D. L.; DE PAULA ALVES SOUZA, A.; BARBUZANO, F. G.; DOS SANTOS, A. C., DA SILVA, W. A. MiR-15a and 16-1 Are Downregulated in CD4+T Cells of Multiple Sclerosis Relapsing Patients. **International Journal of Neuroscience**, v. 122, n. 8, p. 466–471, 2012. DOI:10.3109/00207454.2012.678444.

LU, J.; GU, X.; LIU, F.; RUI, Z.; LIU, M.; ZHAO, L. Antitumor effects of hsa miR661 3p on non small cell lung cancer in vivo and in vitro. **Oncology Reports**, 2019. doi:10.3892/or.2019.7084.

LUO, Y.; WU, J.; WU, Q.; LI, X.; WU, J.; ZHANG, J.; LIAO, W. miR-577 regulates TGFβ induced cancer progression through a SDPR-modulated positive feedback loop with ERK/NF-κB in gastric cancer. **Molecular Therapy**, v. 27, n. 6, p. 1014-1028, 2019. doi:10.1016/j.ymthe.2019.02.002.

LYNN, F. C. Meta-regulation: microRNA regulation of glucose and lipid metabolism. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 9, p. 452–459, 2009. DOI:10.1016/j.tem.2009.05.007.

MACDONALD, M. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. **Cell**, v. 72, n. 6, p. 971–983. 1993. DOI:10.1016/0092-8674(93)90585-E.

MACIAS-CHAPULA, C. A. O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. **Ciência da informação**, v. 27, n. 2, p.134-140, 1998.

MADHAVAN, D.; CUK, K.; BURINKWEL, B.; YANG, R. Cancer diagnosis and prognosis decod by blood-based cirdulating microRNA signatures. **Frontiers in Genetics**, v. 4, article 116, 2013. Pmid: 23802013.

MAKEYEV, E. V.; ZHANG, J.; CARRASCO, M. A.; MANIATIS, T. The MicroRNA miR-124 Promotes Neuronal Differentiation by Triggering Brain-Specific Alternative 2007. Pre-mRNA Splicing. **Molecular Cell**, v. 27, n. 3, p. 435–448. DOI:10.1016/j.molcel.2007.07.015.

MALUMBRES, R.; SAROSIEK, K. A.; CUBEDO, E.; RUIZ, J. W.; JIANG, X.; GASCOYNE, R. D.; LOSSOS, I. S. Differentiation stage-specific expression of microRNAs in B lymphocytes and diffuse large B-cell lymphomas. **Blood**, v. 113, n. 16, p. 3754–3764, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-10-184077.

MATTICK, J. S.; MAKUNIN, I. V. Non-coding RNA. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 1, p. 17–29, 2006. DOI:10.1093/hmg/ddl046.

MAZEH, H.; MIZRAHI, I.; ILYAYEV, N.; HALLE, D.; BRÜCHER, B.; BILCHIK, A. The Diagnostic and Prognostic Role of microRNA in Colorectal Cancer - a **Comprehensive Reviews of Journal of Cancer**, v. 4, n. 3, p. 281-295, 2013. http://dx.doi.org/10.7150/jca.5836. PMid:23459799.

MCCARTHY, J. MicroRNA-206: The skeletal muscle-specific myomiR. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - **Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1779, n. 11, p. 682–691, 2008. DOI:10.1016/j.bbagrm.2008.03.001.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E. M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 34, n. 7, p. 939–939, 1984. DOI:10.1212/wnl.34.7.939.

MCKIERNAN, R. C.; JIMENEZ-MATEOS, E. M.; BRAY, I.; ENGEL, T.; BRENNAN, G. P.; SANO, T.; HENSHALL, D. C. Reduced Mature MicroRNA Levels in Association with Dicer Loss in Human Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 3592-3601, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0035921.

MENDELL, J. T.; OLSON, E. N. MicroRNAs in Stress Signaling and Human Disease. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1172–1187, 2012. DOI:10.1016/j.cell.2012.02.005.

MILLER, B. H.; WAHLESTEDT, C. MicroRNA dysregulation in psychiatric disease. **Brain Research**, v. 1338, n. 34, p. 89–99, 2010. doi:10.1016/j.brainres.2010.03.035.

MITCHELL, P. S.; PARKIN, R. K.; KROH, E. M.; FRITZ, B. R.; WYMAN, S. K.; POGOSOVA-AGADJANYAN, E. L.; TEWARI, M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 30, p. 10513–10518, 2008. DOI:10.1073/pnas.0804549105.

MOHUMED, W. A.; SCHAALAN, M. F.; RAMADAN, B. The expression profiling of circulating miR-204, miR-182, and lncRNA H19 as novel potential biomarkers for the progression of peptic ulcer to gastric cancer. **Journal of Cellular Biochemistry**, 2019. doi:10.1002/jcb.28620.

MOLNÁR, A.; SCHWACH, F.; STUDHOLME, D. J.; THUENEMANN, E. C.; BAULCOMBE, D. C. miRNAs control gene expression in the single-cell alga Chlamydomonas reinhardtii. **Nature**, v. 447, n. 7148, p. 1126–1129, 2007. DOI:10.1038/nature05903.

MONTEIRO, M. B.; SANTOS-BEZERRA, D. P.; PELAES, T. S.; VAIDYA, V. S.; CORRÊA-GIANNELLA, M. L. MicroRNAs 1915–3p, 2861, and 4532 Are Associated with Long-Term Renal Function Decline in Type 1 Diabetes. **Clinical Chemistry**, v. 65, n. 11, 2019. doi:10.1373/clinchem.2019.307686.

MOON, J.; LEE, S. T.; CHOI, J.; JUNG, K. H.; YANG, H.; KHALID, A.; CHU, K. Unique Behavioral Characteristics and microRNA Signatures in a Drug Resistant Epilepsy Model. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. 8561-8567, 2014. DOI:10.1371/journal.pone.0085617.

MOUSSAY, E.; WANG, K.; CHO, J.-H.; VAN MOER, K.; PIERSON, S.; PAGGETTI, J.; GALAS D. J. MicroRNA as biomarkers and regulators in B-cell chronic lymphocytic leukemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 16, p. 6573–6578, 2011. DOI:10.1073/pnas.1019557108.

MRAZ, M.; CHEN, L.; RASSENTI, L. Z.; GHIA, E. M.; LI, H.; JEPSEN, K.; KIPPS, T. J. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1. **Blood**, v. 124, n. 1, p. 84–95, 2014. DOI:10.1182/blood-2013-09-527234.

MUSUNURU, K.; KATHIRESAN, S. Genetics of Coronary Artery Disease. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 11, n. 1, p. 91–108, 2010. DOI:10.1146/annurev-genom-082509-141637.

NABHAN, M.; LOUKA, M. L.; KHAIRY, E.; TASH, F.; ALI-LABIB, R.; EL-HABASHY, S. MicroRNA-181a and its target Smad 7 as potential biomarkers for tracking child acute lymphoblastic leukemia. **Gene**, v. 628, n. 5, p. 253–258, 2017. doi:10.1016/j.gene.2017.07.052.

NAKAMACHI, Y.; KAWANO, S.; TAKENOKUCHI, M.; NISHIMURA, K.; SAKAI, Y.; CHIN, T.; SAURA, R.; KUROSAKA, M.; KUMAGAI, S. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion

in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 60, n. 5, p. 1294–1304, 2009. DOI:10.1002/art.24475.

NAVARRO QUIROZ, E.; NAVARRO QUIROZ, R.; PACHECO LUGO, L.; AROCA MARTÍNEZ, G.; GÓMEZ ESCORCIA, L.; GONZALEZ TORRES, H.; CADENA BONDANTI, A.; MARMOLEJO, M. D. C.; SANCHEZ, E.; VILLARREAL CAMACHO, J. L.; LORENZI, H.; TORRES A.; NAVARRO, K. F.; NAVARRO RODRIGUEZ, P.; VILLA, J. L.; FERNÁNDEZ-PONCE, C. Integrated analysis of microRNA regulation and its interaction with mechanisms of epigenetic regulation in the etiology of systemic lupus erythematosus. **PLOS ONE**, v. 14, n. 6, e0218116, 2019 DOI:10.1371/journal.pone.0218116.

NIELSEN, L., B.; WANG, C.; SORENSEN, K.; BANG-BERTHELSEN, C., H.; HANSEN, L.; ANDERSEN, M., L.; MORTENSEN, H. B. Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, article 896362, 2012. PMid:22829805.

NISHIDA, N.; YOKOBORI, T.; MIMORI, K.; SUDO, T.; MORI, M. MicroRNA miR 125b is a prognostic marker in human colorectal cancer. **International Journal of Oncology**, v. 38, n. 5, p. 1437-1443, 2011. DOI:10.3892/ijo.2011.969.

NUDELMAN, A. S.; DIROCCO, D. P.; LAMBERT, T. J.; GARELICK, M. G.; LE, J.; NATHANSON, N. M.; STORM, D. R. Neuronal activity rapidly induces transcription of the CREB-regulated microRNA-132, in vivo. **Hippocampus**, v. 20, n. 4, p. 492-498, 2009. DOI:10.1002/hipo.20646.

OHYASHIKI, J. H.; UMEZU, T.; KOBAYASHI, C.; HAMAMURA, R. S.; TANAKA, M.; KURODA, M.; KATSU, O. Impact on cell to plasma ratio of miR-92a in patients with acute leukemia: in vivo assessment of cell to plasma ratio of miR-92a. **BMC Research Notes**, v. 3, n. 1, p. 34-37, 2010. DOI:org/10.1186/1756-0500-3347. PMid:21182798.

OKAYAMA, H.; SCHETTER, A. J.; HARRIS, C. C. MicroRNAs and Inflammation in the Pathogenesis and Progression of Colon Cancer. **Digestive Diseases**, v. 30, n. 2, p. 9–15, 2012. DOI:10.1159/000341882.

OLIVE, V.; MINELLA, A. C.; HE, L. Outside the coding genome, mammalian microRNAs confer structural and functional complexity. **Science Signaling**, v. 8, n. 368, p. 2–12, 2015. DOI:10.1126/scisignal.2005813.

OMRAN, A.; PEN, J.; ZHENG, C.; XUE, J.; XIANG, Q. L.; YIN, F. The expression of Interleukein-1b and miRNa-146a in the cerebral cortex of Acute Escherichia Coli Meningitis immature rat model. **African Journal of Infectious Disease**, v. 6, n. 2, p. 41-47, 2012. PMid 23878714.

ONOCKO-CAMPOS, R. T.; FURTADO, J. P. Entre a saúde coletiva e a saúde mental: um instrumento metodológico para a avaliação da rede de Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) do Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 5, p.1053-1062, 2006. PMid 16680358.

PAN, W.; ZHU, S.; YUAN, M.; CUI, H.; WANG, L.; LUO, X.; SHEN, N. MicroRNA-21 and MicroRNA-148a Contribute to DNA Hypomethylation in Lupus CD4+ T Cells by Directly and Indirectly Targeting DNA Methyltransferase 1. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 12, p. 6773–6781, 2010. DOI:10.4049/jimmunol.0904060.

PASQUINELLI, A. E.; REINHART, B. J.; SLACK, F.; MARTINDALE, M. Q.; KURODA, M. I.; MALLER, B.; RUVKUN, G. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. **Nature**, v. 408, n. 6808, p. 86–89, 2000. DOI:10.1038/35040556.

PEREIRA, D. M.; RODRIGUES, P. M.; BORRALHO, P. M.; RODRIGUES, C. M. P. Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 5-6, p. 282–289, 2013. DOI:10.1016/j.drudis.2012.10.002.

PEREIRA, P. M.; MARQUES, J. P.; SOARES, A. R.; CARRETO, L.; SANTOS, M. A. S. MicroRNA Expression Variability in Human Cervical Tissues. **PLoS ONE**, v. 5, n. 7, e11780, 2010. DOI:10.1371/journal.pone.0011780.

PEREIRA, T. C. **Introdução ao mundo dos microRNAs**. Ribeirão Preto: Editora Cubo, 2015.

PEREZ-AÑORVE, I. X.; GONZALEZ-DE LA ROSA, C. H.; SOTO-REYES, E.; BELTRAN-ANAYA, F. O.; DEL MORAL-HERNANDEZ, O.; SALGADO-ALBARRAN, M.; ARECCHAGA O. E. New insights into radioresistance in breast cancer identify a dual function of miR-122 as a tumor suppressor and oncomiR. **Molecular Oncology,** v. 13**,** n. 2019, p.1249-1267, 2019. DOI:10.1002/1878-0261.12483.

PERKINS, D. O.; JEFFRIES, C. D.; JARSKOG, L. F.; THOMSON, J. M.; WOODS, K.; NEWMAN, M. A.; PARKER, J. S.; HAMMOND, S. M. MicroRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. **Genome Biology**, v. 8, n. 2, p. 2-7, 2007. DOI:10.1186/gb-2007-8-2-r27.

PIATOPOULOU, D.; AVGERIS, M.; DRAKAKI, I.; MARMARINOS, A.; XAGORARI, M.; BAKA, M.; SCORILAS, A. Clinical utility of miR-143/miR-182 levels in prognosis and risk stratification specificity of BFM-treated childhood acute lymphoblastic leukemia. **Annals of Hematology**, v. 97, n. 7, p. 1169–1182, 2018. DOI:10.1007/s00277-018-3292-y

POY, M. N.; ELIASSON, L.; KRUTZFELDT, J.; KUWAJIMA, S M. A. X.; MACDONALD, P. E.; STOFFEL, M. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. **Nature**, v. 432, n. 7014, p. 226-230, 2004. DOI: org/10.1038/nature03076. PMid:15538371.

PRINGSHEIM, T.; WILTSHIRE, K.; DAY, L.; DYKEMAN, J.; STEEVES, T., JETTE, N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 27, n. 9, p. 1083–1091, 2012. DOI:10.1002/mds.25075.

PU, X. X.; HUANG, G. L.; GUO, H. Q.; GUO, C. C.; LI, H.; YE, S. Circulating miR-221 directly amplified from plasma is a potential diagnostic and prognostic marker of colorectal cancer and is correlated with p53 expression. **J Gastroenterology Hepatology**, v. 25, n. 10, p. 1674-1680, 2010. DOI:org/10.1111/ j.1440-1746.2010.06417.x. PMid:20880178.

PURCELL, S. M.; WRAY, N. R.; STONE, J. L.; VISSCHER, P. M.; O'DONOVAN, M. C.; SULLIVAN, P. F.; SKLAR, P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. **Nature**, v. 460, n. 7256, p. 748-752, 2009. DOI:10.1038/nature08185.

QIN, S.; ZHANG, C. MicroRNAs in Vascular Disease. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 57, n. 1, p. 8–12, 2011. DOI:10.1097/fjc.0b013e318203759b.

RAO, P. K.; KUMAR, R. M.; FARKHONDEH, M.; BASKERVILLE, S.; LODISH, H. F. Myogenic factors that regulate expression of muscle-specific microRNAs. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 23, p. 8721–8726, 2006. DOI:10.1073/pnas.0602831103.

RAO, P. K.; TOYAMA, Y.; CHIANG, H. R.; GUPTA, S.; BAUER, M.; MEDVID, R.; BLELLOCK, R. Loss of Cardiac microRNA-Mediated Regulation Leads to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. **Circulation Research**, v. 105, n. 6, p. 585–594, 2009. DOI:10.1161/circresaha.109.200451.

REN, B.; LIU, J.; WU, K.; ZHANG, J.; LV, Y.; WANG, S.; LIU, D. TNF-α-elicited miR-29b potentiates resistance to apoptosis in peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis. **Apoptosis**, 2019. doi:10.1007/s10495-019-01567-3.

RHEAD, B.; SHAO, X.; GRAVES, J. S.; CHITNIS, T.; WALDMAN, A. T.; LOTZE, T. MiRNA contributions to pediatric-onset multiple sclerosis inferred from GWAS. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 6, n. 6, p. 1053-1061, 2019. DOI:10.1002/acn3.786.

RIVAS, M. A.; VENTURUTTI, L.; HUANG, Y. W.; SCHILLACI, R.; HUANG, T. H. M.; ELIZALDE, P. V. Downregulation of the tumor-suppressor miR-16 via progestin-mediated oncogenic signaling contributes to breast cancer development. **Breast Cancer Research**, v. 14, n. 3, r77, 2012. DOI:10.1186/bcr3187.

ROCCARO, A. M.; SACCO, A.; THOMPSON, B.; LELEU, X.; AZAB, A. K.; AZAB, F.; GHOBRIAL, I. M. MicroRNAs 15a and 16 regulate tumor proliferation in multiple myeloma. **Blood**, v. 113, n. 26, p. 6669–6680, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-01-198408.

RODRIGUEZ, A.; GRIFFITHS-JONES, S.; ASHURST J., L.; BRADLEY A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. **Genome Research**, v. 14, n. 10, p. 1902-1910, 2004. DOI:org/10.1101/gr.2722704. PMid:15364901.

RODRIGUEZ-VICENTE, A. E.; QUWAIDER, D.; BENITO, R.; MISIEWICZ-KRZEMINSKA, I.; HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, M.; DE COCA, A. G.; HERNÁNDEZ-RIVAS, J. M. MicroRNA-223 is a novel negative regulator of HSP90B1 in CLL. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 15-28, 2015. DOI:10.1186/s12885-015-1212-2.

ROTH, C.; RACK, B.; MÜLLER, V.; JANNI, W.; PANTEL, K., SCHWARZENBACH, H. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 12, n. 6, p. 1098-1107, 2010. DOI:10.1186/bcr2766.

SALA FRIGEIRO, C.; LAU, P.; SALTA, E.; TOURNOY, J.; BOSSER, K.; VANDERBERGHER, R.; STROOPER, B. Reduced expression of hsa-miR-27a-3p in CSF of patients with Alzheimer disease. **Neurology**, v. 81, n. 24, p. 2103-2106, 2013.

SALEH, L. M.; WANG, W.; HERMAN, S. E. M.; SABA, N. S.; ANASTAS, V.; BARBER, E.; CORRIGAN-CUMMINS, M.; FAROOQUI, M.; SUN, C.; SARASUA, S. M.; ZHAO, Z.; ABOUSAMRA, N. K.; ELBAZ, O.; ABDELGHAFFAR, A.; WIESTNER, A.; CALVO, K. R. Ibrutinib downregulates a subset of miRNA leading to upregulation of tumor suppressors and inhibition of cell proliferation in chronic lymphocytic leucemia. **Leukemia**, v. 31, n. 2, p. 340-349, 2016. DOI: 10.1038/leu.2016.181.

SANTOS, A. S.; CUNHA NETO, E.; FUKUI, R. T.; FERREIRA, L. R. P.; SILVA, M. E. R. Increased Expression of Circulating microRNA 101-3p in Type 1 Diabetes Patients: New Insights Into miRNA-Regulated Pathophysiological Pathways for Type 1 Diabetes. **Frontiers in Immunology**, v. 10, article 1637, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01637.

SARACHANA, T.; ZHOU, R.; CHEN, G.; MANJI, H., K.; HU, V. W. Investigation of post-transcriptional gene regulatory networks associated with autism spectrum disorders by microRNA expression profiling of lymphoblastoid cell lines. **Genome Medicine**, v. 2, n. 4, p. 23-28, 2010. DOI:org/10.1186/gm144. PMid:20374639.

SARKAR, S.; ENGLER-CHIURAZZI, E. B.; CAVENDISH, J. Z.; POVROZNIK, J. M.; RUSSELL, A. E.; QUINTANA, D. D.; MATHERS, P. H.; SIMPKINS, J. W. Over-expression of miR-34a Induces Rapid Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease-like Pathology. **Brain Research**, v. 1721, p. 146327, 2019. doi:10.1016/j.brainres.2019.146327.

SAUNDERS, L., R.; SHARMA, A., D.; TAWNEY, J.; NAKAGAWA, M.; OKITA, K.; YAMANAKA, S.; VERDIN, E. miRNAs regulate SIRT1 expression during mouse embryonic stem cell differentiation and in adult mouse tissues. **Aging**, v. 2, n. 7, p. 415-431, 2010. doi: 10.18632/aging.100176.

SCHAEFER, A; O'CARROLL, D.; TAN, C. L.; HILLMAN, D.; SUGIMORI, M.; LLINAS, R.; GREENGARD, P. Cerebellar neurodegeneration in the absence of microRNAs. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 204, n. 7, p. 1553–1558. 2007. DOI:10.1084/jem.20070823.

SCHONROCK, N.; GÖTZ, J. Decoding the non-coding RNAs in Alzheimer's disease. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 69, n. 21, p. 3543–3559, 2012. DOI:10.1007/s00018-012-1125-z.

SCHOTTE, D.; MOQADAM, F. A.; LANGE-TURENHOUT, E. A. M.; CHEN, C.; VAN IJCKEN, W. F. J.; PIETERS, R.; DEN BOER, M. L. Discovery of new microRNAs by small RNAome deep sequencing in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 25, n. 9, p. 1389–1399, 2011. DOI:10.1038/leu.2011.105.

SETHI, P.; LUKIW, W. J. MicroRNA abundance and stability in human brain: specific alteration in Alzheimer'disease temporal lobe neocortex. **Neuroscience Letter**, v. 459, n. 2, p. 100-104, 2009. DOI:org/10.1016/j.neulet.2009.04.052.

SHAFIK, R. E.; EL EAHAB, N. A.; SENOUNM S. A.; EBEID, E.; EL TAWEEL, M. Expression of Micro-RNA 128 and Let-7b in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Cases. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 9, n. 8, p. 2263-2267, 2018. DOI:10.22034/APJCP.2018.19.8.2263.

SHEN, J.; STASS, S., A.; JIANG, F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. **Cancer Letters**, v. 329, n. 2, p. 125-136, 2013. DOI:org/10.1016/j.canlet.2012.11.001. PMid:23196059.

SIEGEL, G.; OBERNOSTERER, G.; FIORE, R.; OEHMEN, M.; BICKER, S.; CHRISTENSEN, M.; SCHRATT, G. M. A functional screen implicates microRNA-138-dependent regulation of the depalmitoylation enzyme APT1 in dendritic spine morphogenesis. **Nature Cell Biology**, v. 11, n. 6, p. 705–716, 2009. DOI:10.1038/ncb1876.

SIMON, D. J.; MADISON, J. M.; CONERY, A. L.; THOMPSON-PEER, K. L.; SOSKIS, M.; RUVKUN, G. B.; KIM, J. K. The microRNA miR-1 regulates a MEF-2-dependent retrograde signal at neuromuscular junctions. **Cell**, v. 133, n. 5, p. 903-915, 2008. DOI:org/10.1016/j.cell.2008.04.035. PMid:18510933.

SINHA, M.; GHOSE, J.; BHATTARCHARYYA, N. P. MicroRNA-214,-150,-146a and 125b target huntingtin gene. **RNA Biology**, v. 8, n. 6, p.1005-1021, 2011.

SLABY, O.; SVOBODA, M.; FABIAN, P.; SMERDOVA, T.; KNOFLICKOVA, D.; BEDNARIKOVA, M.; SKROMT, V. Altered Expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 Is Related to Clinicopathologic Features of Colorectal Cancer**.** **Oncology**, v. 72, n. 5-6, p. 397–402, 2007. DOI:10.1159/000113489.

SMALL, E. M.; OLSON, E. N. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. **Nature**, v. 469, n. 7330, p. 336-342, 2011. http://dx.doi.org/10.1038/nature09783. PMid:21248840.

SONG, M.; PAN, K.; SU, H.; ZHANG, L.; MA, J.; LI, J.; YOU, W. Identification of Serum MicroRNAs as Novel Non-Invasive Biomarkers for Early Detection of Gastric Cancer. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, e33608, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0033608.

SPIZZO, R.; NICOLOSO, M. S.; LUPINI, L.; LU, Y.; FOGARTY, J.; ROSSI, S.; CALIN, G. A. miR-145 participates with TP53 in a death-promoting regulatory loop and targets estrogen receptor-α in human breast cancer cells. **Cell Death & Differentiation**, v. 17, n. 2, p. 246–254, 2009. DOI:10.1038/cdd.2009.117.

SU, X.; YE, L.; CHEN, X.; ZHANG, H.; ZHOU, Y.; DING, X.; CHEN, D.; LIN, Q.; CHEN, C. MiR-199-3p promotes ERK-mediated IL-10 production by targeting poly (ADP-ribose) Polymerase-1 in patients with systemic lupus erythematosus. **Chemico-Biological Interactions**, v. 306, p. 110-116, 2019. doi:10.1016/j.cbi.2019.04.015.

SUN, Y.; WANG, M.; LIN, G.; SUN, S.; LI, X.; QI, J.; LI, J. Serum MicroRNA-155 as a Potential Biomarker to Track Disease in Breast Cancer. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, e47003, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0047003.

ŚWITLIK, W. Z.; KARBOWNIK, M. S.; SUWALSKI, M.; KOZAK, J.; SZEMRAJ, J. Serum miR-210-3p as a Potential Noninvasive Biomarker of Lung Adenocarcinoma: A Preliminary Study. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 23, n. 5, p. 1-6, 2019. doi:10.1089/gtmb.2018.0275.

TAKASHIMA, Y.; KAWAGUCHI, A.; IWADATE, Y.; HONDOH, H.; YAMANAKA, R. MicroRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b is a promising prognostic marker in primary central nervous system lymphoma. **PLoS ONE**, v. 14, n. 1, e0210400, 2019. DOI:10.1371/journal.pone.0210400.

TAN, L.; YU, J. T.; TAN, M. S.; LIU, Q. Y.; WANG, H. F.; ZHANG, W.; TAN, L. Genome-Wide Serum microRNA Expression Profiling Identifies Serum Biomarkers for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 40, n. 4, p. 1017–1027, 2014. DOI:10.3233/jad-132144.

TANG, Y.; LIU, D.; ZHANG, L.; INGVARSSON, S.; CHEN, H. Quantitative analysis of miRNA expression in seven human foetal and adult organs. **PLoS One**, v. 6 n. 12, e28730, 2011. DOI:org/10.1371/journal.pone.0028730. PMid:22194897.

TANG, Y.; LUO, X.; CUI, H.; NI, X.; YUAN, M.; GUO, Y.; SHEN, N. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. **Arthritis Rheumtism**, v. 60, n. 4 p. 1065-1075, 2009. DOI:org/10.1002/art.24436. PMid:19333922.

TIAN, C.; ZHANG, L.; LI, X.; ZHANG, Y.; LI, J.; CHEN, L. Low miR-192 expression predicts poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. **Cancer Biomarkers**, v. 22, n. 2, p. 209–215, 2018. DOI:10.3233/cbm-170657.

TORRES, A.; TORRES, K.; MACIEJEWSKI, R.; HARVEY, W. H. MicroRNAs and their role in gynecological tumors. **Medicinal Research Reviews**, v. 31, n. 6, p. 895–923, 2010. DOI:10.1002/med.20205.

TSAI, K. W.; LIAO, Y. L.; WU, C. W.; HU, L. Y.; LI, S. C.; CHAN, W. C.; LIN, W. C. Aberrant expression of miR-196a in gastric cancers and correlation with recurrence. **Genes, Chromosomes and Cancer**, v. 51, n. 4, p. 394–401, 2011. DOI:10.1002/gcc.21924.

TURSKI, W. A.; CAVALHEIRO, E. A.; SCHWARZ, M.; CZUCZWAR, S. J.; KLEINROK, Z.; TURSKI, L. Limbic seizures produced by policarpine in rats: behavioural electroncephalographic and neuropathological study. **Behaviour Brain Research,** v. 9, n. 3, p. 315-335, 1983. PMid 6639740.

VAN ROOIJ, E.; QUIAT, D.; JOHNSON, B. A.; SUTHERLAND, L. B.; QI, X.; RICHARDSON, J. A.; OLSON, E. N. A Family of microRNAs Encoded by Myosin Genes Governs Myosin Expression and Muscle Performance. **Developmental Cell**, v. 17, n. 5, p. 662–673, 2009. DOI:10.1016/j.devcel.2009.10.013.

VAN ROOIJ, E.; SUTHERLAND, L. B.; LIU, N.; WILLIAMS, A. H.; MCANALLY, J.; GERARD, R. D.; OLSON, E. N. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure**. Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 48, p. 18255–18260, 2006. DOI:10.1073/pnas.0608791103.

VAN ROOIJ, E.; SUTHERLAND, L. B.; QI, X.; RICHARDSON, J. A.; HILL, J.; OLSON, E. N. Control of Stress-Dependent Cardiac Growth and Gene Expression by a MicroRNA. **Science**, v. 316, n. 5824, p. 575–579, 2007. DOI:10.1126/science.1139089.

VANTI, N. A. P. Da bibliotecometria à Webmotria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. **Ciência da informação**, v. 31, n. 2, p. 152-162, 2002.

VASILATOU, D.; PAPAGEORGIOU, S.; PAPPA, V.; PAPAGEORGIOU, E.; DERVENOULAS, J. The role of microRNAs in normal and malignant hematopoiesis. **European Journal of Haematology**, v. 84, n. 1, p. 1–16, 2010. DOI:10.1111/j.1600-0609.2009.01348.x.

VERDIER, J.; BREUNIG, I. R.; OHSE, M. C.; ROUBROCKS, S.; KLEINFELD, S.; ROY, S.; SELLGE G. Faecal micro-RNAs in inflammatory bowel diseases. **Journal of Crohn's and Colitis**, 2019.doi:10.1093/ecco-jcc/jjz120.

VISVANATHAN, J.; LEE, S.; LEE, B.; LEE, J. W.; LEE, S. K. The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. **Genes & Development**, v. 21, n. 7, p. 744–749, 2007. DOI:10.1101/gad.1519107.

WANG, H. J.; GUO, Y. Q.; TAN, G.; DONG, L.; CHENG, L.; LI, K., J.; WANG, Z. Y.; LUO, H. H. miR-125b regulates side population in breast cancer and confers a chemoresistant phenotype. **Journal of Cell Biochemistry**, v. 114, n. 10, p. 2248-2257, 2013. DOI:org/10.1002/jcb.24574. PMid:23606360.

WANG, H.; DING, Q.; WANG, M.; GUO, M.; ZHAO, Q. MiR-29b inhibits the progression of multiple myeloma through downregulating FOXP1. **Hematology**, v. 24, n. 1, p. 32-38, 2019c. doi:10.1080/10245332.2018.1502961.

WANG, H.; TAN, G.; DONG, L.; CHENG, L.; LI, K.; WANG, Z.; LUO, H. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer. **PLoS One**, v. 7, n. 4, e34210, 2012a. DOI:org/10.1371/journal. pone.0034210. PMid:22523546.

WANG, J.; ZHENG, Y.; CHENG, X.; XU, F.; ZHANG, P.; ZHOU, X.; ZHAO, H. Inhibition of microRNA-34a Suppresses Epileptiform Discharges Through Regulating Notch Signaling and Apoptosis in Cultured Hippocampal Neurons. **Neurochemical Research**, 2019a. doi:10.1007/s11064-019-02772-x.

WANG, L.; LIU, J.; WANG, Q.; JIANG, H.; ZENG, L.; LI, Z.; LIU, R. MicroRNA-200a-3p Mediates Neuroprotection in Alzheimer-Related Deficits and Attenuates Amyloid-Beta Overproduction and Tau Hyperphosphorylation via Coregulating BACE1 and PRKACB. **Frontiers in Pharmacology**, 2019b. doi:10.3389/fphar.2019.00806.

WANG, W. X.; RAJEEV, B. W.; STROMBERG, A. J.; REN, N.; TANG, G.; HUANG, Q.; RIGOUTSOS, I. NELSON, P. T. The Expression of MicroRNA miR-107 Decreases Early in Alzheimer's Disease and May Accelerate Disease Progression through Regulation of Site Amyloid Precursor Protein-Cleaving Enzyme 1. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 5, p.1213–1223, 2008a. DOI:10.1523/jneurosci.5065-07.2008.

WANG, X.; TANG, S.; LE, S., Y.; LU, R.; RADER, J., S.; MEYERS, C.; ZHENG, Z. M. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical câncer is required for cancer cell growth. **PLoS One**, v. 3, n. 7, e2557, 2008b. DOI:org/10.1371/journal. pone.0002557. PMid:18596939.

WANG, X.; WANG, J.; MA, H.; ZHANG, J.; ZHOU, X. Downregulation of miR-195 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. **Medical Oncology**, v. 29, n. 2, p. 919–927, 2012b. DOI:10.1007/s12032-011-9880-5.

WANG, Z. X.; BIAN, H. B.; WANG, J. R.; CHENG, Z. X.; WANG, K. M.; DE, W. Prognostic significance of serum miRNA-21 expression in human non-small cell lung cancer**. Journal of Surgical Oncology**, v. 104, n. 7, p. 847-851, 2011. DOI: org/10.1002/jso.22008. PMid:21721011.

WAYMAN, G. A.; DAVARE, M.; ANDO, H.; FORTIN, D.; VARLAMOVA, O.; CHENG, H. Y. M.; IMPEY, S. An activity-regulated microRNA controls dendritic plasticity by down-regulating p250GAP. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 26, p. 9093–9098, 2008. DOI:10.1073/pnas.0803072105.

WONG, C. K.; GROMISCH, C.; OZTURK, S.; PAPAGEORGIS, P.; ABDOLMALEKY, H. M.; REINHARD, B. M.; THIAGALINGAN, S. MicroRNA-4417 is a tumor suppressor and prognostic biomarker for triple-negative breast cancer. **Cancer Biology & Therapy**, v. 20, n. 8, p. 1113-1120, 2019. doi:10.1080/15384047.2019.1595285.

WONG, K. Y.; HUANG, X.; CHIM, C. S. DNA methylation of microRNA genes in multiple myeloma. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 9, p.1629–1638, 2012. DOI:10.1093/carcin/bgs212.

WU, C. W.; NG, S. S.; DONG, Y. J.; NG, S. C.; LEUNG, W. W.; LEE, C. W.; WONG, Y. N.; CHAN, F. K.; YU, J.; SUNG, J. J. Detection of miR-92a and miR-

21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. **Gut**, v. 61, n. 5, p. 739–745, 2011. DOI:10.1136/gut.2011.239236.

WU, J.; MIAO, J.; DING, Y.; ZHANG, Y.; HUANG, X.; ZHOU, X.; TANG, R. miR-4458 inhibits breast cancer cell growth, migration, and invasion by targeting CPSF4. **Biochemistry and Cell Biology**, 2019a. doi:10.1139/bcb-2019-0008.

WU, W.; TAN, W.; YE, S.; ZHOU, Y.; QUAN, J. Analysis of the promoter region of the human miR 32 gene in colorectal cancer. **Oncology Letters**, 2019b. doi:10.3892/ol.2019.10042.

XU, X. M.; QIAN, J. C.; DENG, Z. L.; CAI, Z.; TANG, T.; WANG, P.; CAI, J. P. Expression of miR-21, miR-31, miR-96 and miR-135b is correlated with the clinical parameters of colorectal cancer. **Oncology Letters**, v. 4, n. 2, p. 339–345, 2012. DOI:10.3892/ol.2012.714.

YAMAN-AGAOGLU, F.; KOVANCILAR, M.; DIZDAR, Y.; DARENDELILER, E.; HOLDENRIEDER, S.; DALAY, N.; GEZER, U. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. **Tumor Biology**, v. 32, n. 3, p. 583–588, 2011. DOI:10.1007/s13277-011-0154-9.

YANAIHARA, N.; CAPLEN, N.; BOWMAN, E.; SEIKE, M.; KUMAMOTO, K.; YI, M.; HARRIS, C. C. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. **Cancer Cell**, v. 9, n. 3, p. 189–198, 2006. DOI:10.1016/j.ccr.2006.01.025.

YANG, K.; WANG, S.; CHENG, Y.; TIAN, Y.; HOU, J. Role of miRNA 21 in the diagnosis and prediction of treatment efficacy of primary central nervous system lymphoma. **Oncology Letters**, 2019. DOI:10.3892/ol.2019.9941.

YANG, Z.; CHEN, H.; SI, H.; LI, X.; DING, X.; SHENG, Q.; ZHANG, H. Serum miR-23a, a potential biomarker for diagnosis of pre-diabetes and type 2 diabetes. **Acta Diabetologica**, v. 51, n. 5, p. 823–831. 2014. DOI:10.1007/s00592-014-0617-8.

YAO, R.; ZHENG, H.; WU, L.; CAI, P. miRNA-641 inhibits the proliferation, migration, and invasion and induces apoptosis of cervical cancer cells by directly targeting ZEB1. **OncoTargets and Therapy**, v. 11, p. 8965–8976, 2018. doi:10.2147/ott.s190303.

YOO, A. S.; STAAHL, B. T.; CHEN, L.; CRABTREE, G. R. MicroRNA-mediated switching of chromatin-remodelling complexes in neural development. **Nature**, v. 460, n. 7255, p. 642–646, 2009. DOI:10.1038/nature08139.

YOUNGSHENG, L. I; CE, Q. I. N. MiR-1179 inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting HMGB1. **Human Cell**, 2019. doi:10.1007/s13577-019-00244-6.

YU, J. Y.; CHUNG, K. H.; DEO, M.; THOMPSON, R. C.; TURNER, D. L. MicroRNA miR-124 regulates neurite outgrowth during neuronal differentiation. **Experimental Cell Research**, v. 314, n. 14, p. 2618–2633, 2008a. DOI:10.1016/j.yexcr.2008.06.002.

YU, L.; TODD, N. W.; XING, L.; XIE, Y.; ZHANG, H.; LIU, Z.; JIANG, F. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers. **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 12, p.2870–2878, 2010. DOI:10.1002/ijc.25289.

YU, M.; XU, Y.; PAN, L.; FENG, Y.; LUO, K.; MU, Q.; LUO, G. MiR-10b Downregulated by DNA Methylation Acts as a Tumor Suppressor in HPV-Positive Cervical Cancer via Targeting Tiam1. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 51, n. 4, p. 1763–1777, 2018. DOI:10.1159/000495680.

YU, S. L.; CHEN, H. Y.; CHANG, G. C.; CHEN, C. Y.; CHEN, H. W.; SINGH, S.; YANG, P. C. MicroRNA Signature Predicts Survival and Relapse in Lung Cancer. **Cancer Cell**, v.13, n. 1, p. 48–57, 2008b. DOI:10.1016/j.ccr.2007.12.008.

ZHANG, X.; CHEN, Y.; ZHAO, P.; ZANG, L.; ZHANG, Z.; WANG, X. MicroRNA-19a functions as an oncogene by regulating PTEN/AKT/pAKT pathway in myeloma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 58, n. 4, p. 932–940, 2016. DOI:10.1080/10428194.2016.1213827.

ZHANG, Y.; JIANG, W.; YANG, J.; HUANG, J.; KANG, G.; HU, H.; XIE, S. Downregulation of lysyl oxidase-like 4 LOXL4 by miR-135a-5p promotes lung cancer progression in vitro and in vivo. **Journal of Cellular Physiology**, 2019a. DOI:10.1002/jcp.28508.

ZHANG, Z.; CUI, R.; LI, H.; LI, J. MicroRNA-500 promotes cell proliferation by directly targeting LRP1B in prostate cancer. **Bioscience Reports**, BSR20181854. 2019b. DOI:10.1042/bsr20181854.

ZHAO, Y.; RANSOM, J. F.; LI, A.; VEDANTHAM, V.; VON DREHLE, M.; MUTH, A. N.; SRIVASTAVA, D. Dysregulation of Cardiogenesis, Cardiac Conduction, and Cell Cycle in Mice Lacking miRNA-1-2. **Cell**, v. 129, n. 2, p. 303–317, 2007. DOI:10.1016/j.cell.2007.03.030.

ZHAO, Y.; SAMAL, E.; SRIVASTAVA, D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. **Nature**, v. 436, n. 7048, p. 214–220, 2005. DOI:10.1038/nature03817.

ZHENG, C.; YINGHAO, S.; LI, J. MiR-221 expression affects invasion potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting DVL2. **Medical Oncology**, v. 29, n. 2, p. 815–822, 2011a. DOI:10.1007/s12032-011-9934-8.

ZHENG, Z. M.; WANG, X. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomaviruses. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1809, n. 11-12, p. 668–677, 2011b. DOI:10.1016/j.bbagrm.2011.05.005.

ZHOU, H.; GUO, J. M.; LOU, Y. R.; ZHANG, X. J.; ZHONG, F. D.; JIANG, Z.; XIAO, B. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using microRNA as a marker. **Journal of Molecular Medicine**, v. 88, n. 7, p. 709–717, 2010. DOI:10.1007/s00109-010-0617-2.

ZHOU, Q.; LUO, R.; ZHOU, X; WANG, J.; CHEN, F. MicroRNA-20a regulates cell proliferation, apoptosis and autophagy by targeting thrombospondin 2 in cervical cancer. **European Journal of Pharmacology**, 2018. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.11.043.

ZHOU, R.; YUAN, P.; WANG, Y.; HUNSBERGER, J. G.; ELKAHLOUN, A.; WEI, Y.; MANJI, H. Evidence for Selective microRNAs and Their Effectors as Common Long-Term Targets for the Actions of Mood Stabilizers. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 6, p. 1395–1405, 2008. DOI:10.1038/npp.2008.131.

ZHU, H.; SHYH-CHANG, N.; SEGRÈ, A. V.; SHINODA, G.; SHAH, S. P.; EINHORN, W. S.; TAKEUCHIM A.; ENGREITZ, J. M.; HAGAN, J. P.; KHARAS, M. G.; URBACHM A.; THORNTON, J. E.; TRIBOULET, R.; GREGORY, R. I. The Lin28/let-7 Axis Regulates Glucose Metabolism. **Cell**, v. 147, n. 1, p. 81–94, 2011. DOI:10.1016/j.cell.2011.08.033.

ZHU, X.; WANG, J.; ZHU, M.; WANG, Y.; YANG, S.; KE, X. MicroRNA-506 inhibits the proliferation and invasion of mantle cell lymphoma cells by targeting B7 H3. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2018. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.12.055.

ZIASARABI, P.; SORAYAYI, S.; HESARI, A.; GHASEMI, F. Circulating microRNA-133, microRNA-17 and microRNA-25 in serum and its potential diagnostic value in gastric cancer. **Journal of Cellular Biochemistry**, 2019. DOI:10.1002/jcb.28503.

ZONG, Y.; WANG, H.; DONG, W.; QUAN, X.; ZHU, H.; XU, Y.; HUANG, L.; MA, C.; QIN, C. Mir-29c regulates BACE1 protein expression. **Brain Research**, v. 1395, p. 108-115, 2011. DOI:org/10.1016/j.brainres.2011.04.035.

ZUCCATO, C.; VALENZA, M.; CATTANEO, E. Molecular mechanisms and potential terapeutical targets in Huntington' disease. **Phisiological Review**, v. 90, n. 3, p. 905-981, 2010. DOI.org/10.1152/physrev.00041.2009.