

MOLÉCULAS DE MICRORNAS: INTERAÇÕES PATOLÓGICAS E POSSÍVEIS APLICAÇÕES CLÍNICAS LABORATORIAIS

BUENO, F. R.¹; DA SILVA, V. L.²

RESUMO

Objetivos: Contribuir com a produção de conhecimento relativo às moléculas de microRNA (miRNA) no que envolve o seu uso para o auxílio em diagnósticos clínicos, como biomarcadoras. Também discorrer sobre os perfis de expressões de microRNAs referentes à patologias. **Método:** O presente trabalho valeu-se da metodologia do estudo exploratório, delineado por pesquisa bibliográfica. **Resultado:** Foram encontradas relações de miRNAs com doenças como tumores de próstata, Leucemia mieloide Aguda, Carcinomas Papilíferos de Tireoide, Doença Renal do Diabetes, insuficiência cardíaca, Aterosclerose Subclínica, fibrilação atrial e infarto agudo do miocárdio. Além do uso como biomarcadores, observou-se aplicações de miRNAs como supressores de patologias e protetores de tecidos **Conclusão:** Assim, miRNAs são importantes biomarcadores de patologias, sendo importantes ferramentas tanto no diagnóstico, como no prognóstico e na avaliação de terapias, ou mesmo na atuação como protetores contra doenças.

PALAVRAS-CHAVE: miRNA; Biomarcadores; Expressão Gênica.

ABSTRACT

Objectives: Contribute to the production of knowledge related to microRNA molecules (miRNA) involving their use to aid in clinical diagnoses, as biomarkers. Also discuss the expression profiles of microRNAs related to pathologies. **Method:** The present work used the methodology of exploratory study, delineated by bibliographical research. **Results:** Relationships of miRNAs with diseases such as prostate tumors, Acute Myeloid Leukemia, Papillary Thyroid Carcinomas, Diabetes Kidney Disease, Heart Failure, Subclinical Atherosclerosis, Atrial Fibrillation, and Acute Myocardial Infarction were found. In addition to their use as biomarkers, applications of miRNAs as suppressors of pathologies and tissue protectors were observed. **Conclusion:** Thus, miRNAs are important biomarkers of pathologies, being important tools both in

¹Felipe Rech Bueno. Discente do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP.

² Profº. Mestre Vinícius Lopes da Silva. Docente do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP.

diagnosis, prognosis and evaluation of therapies, or even in acting as protectors against disease.

KEYWORDS: miRNA; Biomarkers; Gene expression.

INTRODUÇÃO

A classe dos microRNAs (miRNAs), descoberta em 1993 (RICARTE FILHO & KIMURA, 2006), é constituída por milhares de tipos de moléculas de RNA (ácido ribonucleicos) não codificantes (MORAIS & COSTA, 2018). Com cerca de 22 nucleotídeos de comprimento (MORAIS & COSTA, 2018), os miRNAs são moduladores gênicos pós-transcricionais, ou seja, ligam-se, seletivamente, à molécula de RNA mensageiros (RNAm), determinando se essa molécula será degradada ou terá sua tradução inibida ou mesmo estimulada (MOULATLET, 2014). Pesquisas sugerem que miRNAs modulem em humanos, de forma estimada, mais de 33% dos genes (MOULATLET, 2014), e que a maior parte dos RNA mensageiros estão submetidos a sua atuação (MOULATLET, 2014). Observa-se portanto, a alta relevância dessas moléculas para a manutenção do organismo, permitindo, também, considerar relevante sua atuação quanto às patologias que acometem o mesmo. Assim, visto que esse campo carece de maior produção de conteúdo e também uma maior concentração de informações, que se encontram dispersas, propõe-se compilar e interligar pesquisas que envolvam expressões de moléculas de miRNA em âmbito patológico juntamente com seu uso como biomarcadores em análises clínicas. Dessa forma, contribuindo com a comunidade científica, agregando base teórica para posteriores estudos nesse campo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL: Contribuir com a produção de conhecimento relativo a inovações na área gênica com enfoque em análises clínicas. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:** Compilar e interligar conhecimentos envolvendo o uso de moléculas de microRNA (miRNA) para o auxílio em diagnósticos clínicos; Discorrer sobre os perfis de expressões de microRNAs referentes à patologias; Desenvolver acerca da atuação das moléculas de microRNA como biomarcadores de alterações patológicas.

METODOLOGIA

A condução do presente estudo, de natureza qualitativa, será empreendida atendendo à metodologia do estudo exploratório, delineado por pesquisa bibliográfica. Assim, o mesmo será suscitado mediante análise do conteúdo de materiais já elaborados, como livros disponíveis na biblioteca da Faculdade de Apucarana (FAP) e na biblioteca virtual, além de textos científicos, nacionais e internacionais, publicados em bases de dados online, a citar, Scielo e Google acadêmico, haja vista a considerável gama de informações disponíveis nesses veículos. Utilizar-se-á, para tanto, descritores respeitantes ao tema, como “patologias genéticas”, “RNAs não-codificantes” e “análises genéticas”; em inglês, “Genetic pathologies”, “Non-coding RNAs” e “genetic analyzes”. Os critérios para a seleção de fontes considerarão publicações efetuadas nos últimos 17 anos e que sejam pertinentes à temática do estudo, excluídas aquelas que não atenderam aos critérios.

RESULTADO

O estudo de ISCAIFE (2016), realizando estudos *in vitro* e *in vivo*, buscou analisar o potencial terapêutico de miRNAs sobre o câncer de próstata metastático. Sendo o câncer de próstata o mais recorrente entre os homens, gerando um elevado número de mortes, é de grande interesse médico a promoção de estudos dessa patologia. O estudo, dessa forma, encontrou resultados satisfatórios em miRNAs, mais especificamente os tipos miR-100, que apresentou papel supressor sobre tumores de próstata agressivos, bem como o miR-145, revelando potenciais terapêuticos no uso dessas moléculas junto ao arsenal de medicamentos no combate ao câncer de próstata.

Já no trabalho de MORAIS & COSTA (2018), é apresentado a influência de miRNAs sobre a oncogênese da Leucemia mieloide Aguda (LMA), partindo do princípio que miRNAs possuem uma função importante sobre o sistema hematopoiético. Por conseguinte, o estudo conclui que há relação direta entre miRNAs anômalos e o desenvolvimento de LMA, possuindo relação íntima no processo de regulação gênica para evolução da doença. Além disso, seis miRNAs apresentaram-se elevados em pacientes com LMA: miR-10a-5p, miR-93-5p, miR-129-5p, miR-155-5p, miR-181b-5p e miR-320d, correspondendo a possíveis biomarcadores para o diagnóstico e acompanhamento da doença.

Ainda na área da oncologia, MOULATLET (2014) discorre acerca da associação de miRNAs no desenvolvimento de Carcinomas Papilíferos de Tireoide

(CPT), forma mais comum entre as patologias oncológicas da tireoide. Muito embora o trabalho transcorra com maior ênfase na padronização de amostras de tumores e desenvolvimento de técnicas de análises de miRNAs na amostra parafinada, foi também possível identificar expressão alterada de miR-146b em amostra de CPT.

O estudo de NASCIMENTO & DOMINGUETI (2019), por outro lado, aborda o envolvimento patológico de miRNAs com a Doença Renal do Diabetes (DRD). Segundo os autores, “Vários microRNAs estão envolvidos na patogênese da DRD por meio do aumento da expressão de moléculas inflamatórias, fibróticas e do estresse oxidativo [...]”. É exposto, ainda, que miRNAs são biomarcadores interessantes para o diagnóstico precoce e acompanhamento da doença, graças à variação da concentração sérica dessas moléculas nas diferentes fases da doença. Identificou-se, além disso, que alguns miRNAs possuem papel nefroprotetores, podendo ser utilizados na prevenção e terapia da DRD.

Há, ainda, estudos no campo da cardiologia envolvendo miRNAs. Assim, no estudo de MARINHO (2017), por exemplo, foi abordada a relação entre essas moléculas e a Insuficiência Cardíaca (IC), visto que há entre 150 e 200 miRNAs expressos no sistema cardiovascular (MARINHO, 2017). Foi aferido, portanto, que pacientes com IC possuem miR-1207-5P, miR-6887, miR-548a-3p e miR4530 elevados na circulação, enquanto os tipos miR-3157-3p e miR-1234-3p reduzidos na mesma. Ressalta-se, no entanto, que o grupo amostral do estudo é considerado pequeno, com apenas 10 pacientes, exigindo, para maior confiabilidade dos resultados, que novos estudos sejam promovidos.

Cita-se, além disso, o estudo de SALDARRIAGA (2017) que, abordando outra doença cardiovascular (DCV), a Aterosclerose Subclínica, conclui que miR98-5p elevados e miR-212-3p, miR-145-5p, miR93-5p, miR15a-5p, miR-19a-3p e miR32-5p diminuídos envolvem a doença. Além disso, miR-212-3p revelou-se um importante biomarcador para o diagnóstico e acompanhamento da mesma. Em um estudo mais amplo, no campo da relação de miRNAs com as DCVs, SILVA (2018) afirma que essas moléculas poderiam ser indicadoras não só de insuficiência cardíaca e aterosclerose, como também de fibrilação atrial e infarto agudo do miocárdio (IAM).

CONCLUSÃO

Revelou-se, portanto, miRNAs são importantes marcadores patogênicos, sendo fundamental a determinação de suas concentrações nas diversas fases da

doença para que se identifique novos biomarcadores, pois são moléculas estáveis na corrente sanguínea e de fácil detecção (SILVA, 2018). Assim, tais moléculas são importantes ferramentas tanto no diagnóstico, como no prognóstico e na avaliação de terapias, sendo que muitos miRNAs podem promover um diagnóstico precoce ou mesmo serem utilizados como protetores contra patologias.

REFERÊNCIAS

- ISCAIFE, Alexandre. **O uso de microRNA para tratamento do câncer de próstata**: estudos in vitro e in vivo. 2016. Tese (Doutorado em Urologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2016. doi Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5153/tde-22082016-104926/publico/Alexandreiscaife.pdf>. Acesso em: 2021-04-07.
- MARINHO, Raphael Costa. **MicroRNA como biomarcador na insuficiência cardíaca**. 2017. 47 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/CCBS) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/2596>. Acesso em: 05 Abr. 2021.
- MORAIS, A. K. S. de; COSTA, A. P. R. da. PAPEL DO MICRORNA NA REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A ONCOGÊNESE: BIOMARCADORES PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - PERNAMBUCO**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 53, 2018. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/5983>. Acesso em: 8 abr. 2021.
- MOULATLET, Ana Carolina Bernardini. **MicroRNAs como biomarcadores no carcinoma papilífero de tireóide**: associação com mutações somáticas frequentes e significado biológico. 2014. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Biotecnologia, University of São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-08052014-163253/en.php>. Acesso em: 8 abr. 2021.
- NASCIMENTO, Linicene Rosa do; DOMINGUETI, Caroline Pereira. MicroRNAs: novos biomarcadores e alvos terapêuticos promissores da doença renal do diabetes. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 412-422, Sept. 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002019005061901&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 08 Abr. 2021.
- RICARTE FILHO, Júlio C.M.; KIMURA, Edna Teruko. MicroRNAs: nova classe de reguladores gênicos envolvidos na função endócrina e câncer. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 1102-1107, Dec. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000600018&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 05 Abr. 2021.
- SALDARRIAGA, Magda Elizabeth Graciano. **Pesquisa de miRNAs circulantes, potenciais biomarcadores de aterosclerose subclínica em indivíduos euglicêmicos e pré-diabéticos**. 2017. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, University of São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-24052017-161009/en.php>. Acesso em: 2021-04-08.
- SILVA, Debora Cristina Pereira da et al. Papel dos miRNAs na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 111, n. 5, p. 738-746, Nov. 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001700738&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 06 Abr. 2021.