



MicroRNAs: BIOGÊNESE, FUNÇÕES E PAPEL NA CARCINOGENESE DOS GLIOMAS

MicroRNAs: BIOGENESIS, FUNCTIONS AND ROLES IN GLIOMAS CARCINOGENESIS

de CASTRO, Laís Inara¹; ORTEGA, Manoela Marques²

¹Graduando do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco); ²Professor do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco

laiscastro1409@gmail.com

RESUMO. Os gliomas são tumores neuroepiteliais e correspondem a aproximadamente 27% de todos os tumores primários cerebrais. Na última década foi extensivamente estudado as características moleculares dos gliomas, para descrever o comportamento clínico, definir o prognóstico e prever a resposta ao tratamento. Assim, ferramentas de biologia molecular foram capazes de prever a evolução dos gliomas de baixo grau, uma vez que, durante o acompanhamento clínico-radiológico pós-operatório, os pacientes podem apresentar recorrência tumoral e confirmação histopatológica de gliomas de alta transformação tumoral. Glioma de alto grau significa um pior prognóstico e reduzidas possibilidades de tratamento. A cirurgia é o principal método de tratamento do glioma e a radioterapia com ou sem quimioterapia é o tratamento adjuvante mais comumente utilizado. As indicações adjuvantes para tumores de alto grau foram determinadas há cerca de três anos, embora as indicações para tumores de baixo grau sejam mais controversas. Ferramentas de biologia molecular e bioinformática estimaram ainda que os microRNAs (miRNAs), pequenas moléculas de RNAs não-codificantes, possam regular os genes humanos, incluindo um número significativo de oncogenes, genes relacionados à quimioterapia, radioresistência e genes supressores tumorais. O objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento bibliográfico de estudos atuais sobre os miRNAs envolvidos no processo de carcinogênese dos gliomas, englobando a biogênese, a função e o papel dos mesmos.

Palavras-chave: Gliomas de baixo grau; Gliomas de alto grau; Glioblastoma; MicroRNAs.

ABSTRACT. Gliomas are neuroepithelial tumors and account for approximately 27% of all primary brain tumors. Over the last decade, the molecular characteristics of gliomas have been extensively studied to describe clinical behavior, define prognosis and predict response to treatment. Thus, molecular biology tools were able to predict the evolution of low-grade gliomas, since, during postoperative clinical and radiological follow-up, patients may present tumor recurrence and histopathological confirmation of high tumor transformation gliomas. High-grade glioma means a worse prognosis and reduced possibilities for treatment. Surgery is the main method of treating glioma, and radiotherapy with or without chemotherapy is the most commonly used adjuvant treatment. Adjuvant indications for high-grade tumors were determined about three years ago, although indications for low-grade tumors are more controversial. Molecular biology and bioinformatics tools have further estimated that microRNAs (miRNAs), small molecules of non-coding RNAs, can regulate human genes, including a significant number of oncogenes, chemotherapy-related genes, radioresistance and tumor suppressor genes. The aim of this study was to conduct a bibliographic survey of

current studies on miRNAs involved in the carcinogenesis process of gliomas, encompassing their biogenesis, function and role.

Keywords: Low-Grade gliomas; High-grade gliomas; Glioblastoma; MicroRNAs.

INTRODUÇÃO

Os gliomas são um grupo de tumores cerebrais denominados neuroepiteliais e correspondem a 27% dos tumores primários e 80% dos tumores malignos do sistema nervoso central (SNC) (DOLECEK, 2012). Os gliomas acometem inicialmente o tecido glial, podendo infiltrar-se no parênquima cerebral, dificultando a ressecção cirúrgica completa, além de favorecer o surgimento de tumores secundários e conseqüentemente, uma alta taxa de mortalidade (MARTINS, 2017).

Estágios dos Gliomas

Os gliomas são divididos em quatro graus histopatológicos, de acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS) (Tabela 1), em graus I, II, III e IV (OMS, 2016). Desta forma, os tumores de grau I e II são denominados de gliomas de baixo grau (GBG), incluindo os astrocitomas pilocíticos e difusos com celularidade aumentada e atípica; porém, sem mitoses, proliferação endotelial ou necrose. Os gliomas de alto grau (GAG) incluem os astrocitomas anaplásicos de grau III, os quais apresentam mitoses; porém sem proliferação endotelial ou necrose e o grau IV conhecido como glioblastoma (GBM), caracterizado como uma lesão agressiva e considerado o tumor cerebral maligno primário mais comum (LOUIS et al. 2016; COHEN et al. 2013). Os astrocitomas de graus I-III geralmente apresentam melhor prognóstico quando comparados ao GBM (MIRIMANOFF, 2014). Outros subtipos histológicos incluem os oligodendrogliomas e oligoastrocitomas de grau II que são de crescimento lento e comuns no prosencéfalo, sobretudo nos lobos frontais, sendo que eventualmente progridem para gliomas de alto grau III e IV (MALHEIROS, 1998). Finalmente, o subtipo ependimoma com uma incidência menor e características morfológicas e comportamento biológico extremamente variáveis, se originam da parede dos ventrículos e, portanto, podem ocorrer no cérebro, no tronco cerebral ou na medula espinhal (LOUIS, 2007).

Tabela 1 – Graus histopatológicos dos Gliomas.

Astrocitomas difusos e Oligodendrogliomas	
Astrocitomas difuso, IDH mutante	II
Astrocitomas anaplásico, IDH mutante	III
Glioblastoma, IDH wildtype	IV
Glioblastoma, IDH mutante	IV
Oligodendrogliomas, IDH mutante e com codelacao 1p19q	II
Oligodendrogliomas anaplásico, IDH mutante e com a codelacao 1p19q	III

Outros Astrocitomas	
Astrocitoma pilocítico	I
Astrocitoma subependimário de células gigantes	I
Xantoastrocitoma pleomórfico	II
Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	III
Ependimomas	
Subependimomas	I
Ependimomas mixopapilar	I
Ependimomas	II
Ependimomas anaplásico	III

Fonte: OMS, 2016

Epidemiologia

Nos Estados Unidos da América (EUA), a taxa de incidência média anual de Gliomas, ajustada à idade, foi de 23.79/100,000 habitantes entre 2013-2017, apresentando morbidade e mortalidade significativas (OSTROM, 2020).

O tumor maligno primário de ocorrência mais comum no cérebro, classificado como tumor do SNC, foi o glioblastoma (14,5% de todos os tumores e 48,6% dos tumores malignos), apresentando uma maior prevalência em homens (OSTROM, 2020).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência estimada de neoplasia do SNC foi de 5,61 casos novos a cada 100 mil homens e 4,87 para cada 100 mil mulheres no Brasil em 2020 (INCA, 2020).

Observou-se os dados do Registro Central de Tumores Cerebral dos Estados Unidos da América (CBTRUS) entre 2012 a 2016 e os autores concluíram que os diferentes subtipos de gliomas variaram amplamente por idade ao diagnóstico e que indivíduos mais jovens (20-44 anos) apresentaram um melhor prognóstico comparado com aqueles com idade mais avançada (55-64 anos) (OSTROM, 2019). As taxas de sobrevida em 5 anos de acordo com a idade estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Taxa de Sobrevida em 5 anos de diferentes tipos de gliomas e de acordo com a idade ao diagnóstico.

Tipos de Tumor	Taxa de Sobrevida em 5 anos (%)		
	IDADE		
	20 a 44 anos	45 a 54 anos	55 a 64 anos
Astrocitoma de baixo grau	73	46	23

Astrocitoma anaplásico	58	29	15
Glioblastoma	22	9	6
Oligodendroglioma	90	82	69
Oligodendroglioma anaplásico	76	67	45
Ependimomas	92	90	87

Fonte: OSTROM et al. 2019

Gliomas de baixo grau acometem com maior frequência adultos jovens, com idade mediana de 37,3 anos ao diagnóstico e predomínio no sexo masculino, sendo a média de sobrevida de aproximadamente 7 anos (EGAN, 2012). Embora os pacientes com GBG apresentem melhor sobrevida do que os pacientes com GAG (astrocitoma grau III ou GBM), todos os GBG eventualmente progridem para graus maiores e à óbito (CLAUS, 2015).

microRNAs (miRNAs) e gliomas

Estudos recentes identificaram uma classe de pequenas moléculas de RNA não codificantes, denominadas de miRNAs, que regulam um amplo espectro de expressão gênica de forma pós-transcricional (BARTEL et al. 2004; AMBROS, et al.2004). O último lançamento do banco de dados miRBase contém sequências de microRNA de 271 organismos: 38 589 precursores em grampo e 48 860 microRNAs maduros. (KOZOMARA, 2019), e esses miRNAs regulam aproximadamente 30% de todos os genes codificadores de proteínas (FILIPOWICZ, 2008). Atualmente, prevê-se que maior parte dos genes codificadores de proteínas são regulados por miRNAs, pela incorporação do miRNA maduro em um complexo efetor, denominado complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), se liga ao RNA mensageiro (mRNA) e pode afetar a tradução e estabilidade do mRNA (FILIPOWICZ, 2008). Ainda, os estudos revelaram que miRNAs desempenham papéis cruciais na tumorigênese, angiogênese, invasão e apoptose em vários tipos de tumor (BARTEL et al. 2004; AMBROS et al. 2004), incluindo os gliomas. Além disso, o perfil de expressão de miRNAs pode ajudar em uma classificação mais precisa de cânceres humanos do que apenas o perfil de expressão de mRNAs (GETZ, 2005).

O objetivo do presente trabalho é um levantamento bibliográfico de estudos atuais sobre os miRNAs envolvidos no processo de carcinogênese dos gliomas, englobando a biogênese, a função e o papel dos mesmos.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento de dados bibliográficos de estudos atuais sobre os miRNAs envolvidos no processo de carcinogênese dos gliomas, englobando a biogênese, a função e o papel dos mesmos. Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados Scielo, Lilacs, Pubmed, Periódico Capes, INCA, OMS e Revista Neurociências.



Foram utilizados como palavras-chave de busca destes artigos: “MicroRNAs e Gliomas”, “Epidemiologia de Gliomas”, “Subtipos Gliomas”, “Glioma de Alto Grau”, “Gliomas de baixo Grau”, “Glioblastoma”.

O período de busca das referências bibliográficas para a composição deste trabalho foi entre 1998 e 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Biogênese dos MiRNAs

A biogênese dos miRNAs inclui sua transcrição no núcleo celular, exportação para o citoplasma e posterior processamento e maturação (SINGH, 2008). Na maioria dos casos, a transcrição dos genes de miRNAs é mediada pela RNA polimerase II (SCHMITTGEN, 2008), que também é responsável pela transcrição de genes que codificam proteínas (COWLAND et al. 2008; SUN et al. 2008). Os nucleotídeos do transcrito primário de miRNA (pri-miRNA) formam uma estrutura secundária (SUN, 2008), como a região de "haste", onde dois fragmentos de RNA com bases complementares são pareados, enquanto as bases na região de "loop" não são complementares, formando assim um “loop” sem fim (SUN, 2008). No núcleo, o pri-miRNA é processado por um complexo incluindo Drosha e a proteína de ligação ao RNA de fita dupla (SINGH, 2008). A estrutura resultante, chamada de pré-miRNA (pré-miRNA), é exportada para citoplasma por meio do exportin-5 (SINGH, 2008).

No citoplasma, o pré-miRNA é processado por Dicer (SINGH et al. 2008; ZHANG et al. 2007) para remover alças na estrutura haste-alça (SCHMITTGEN et al. 2008; SUN et al. 2008; ZHANG et al. 2007), resultando na formação de duplexes de RNA (SCHMITTGEN et al. 2008; SINGH et al. 2008). Esse duplex de RNA é integrado ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), no qual as duas fitas de RNA são separadas (SUN et al. 2008; ZHANG et al. 2007). Uma das fitas ainda está associada ao RISC e forma um miRNA maduro (DALMAY et al. 2008; SCHMITTGEN et al. 2008), enquanto a fita complementar é degradada (DALMAY et al. 2008; SCHMITTGEN et al. 2008; SUN et al. 2008). A Figura 1 resume os eventos da biogênese e atuação dos miRNAs acima descritos.

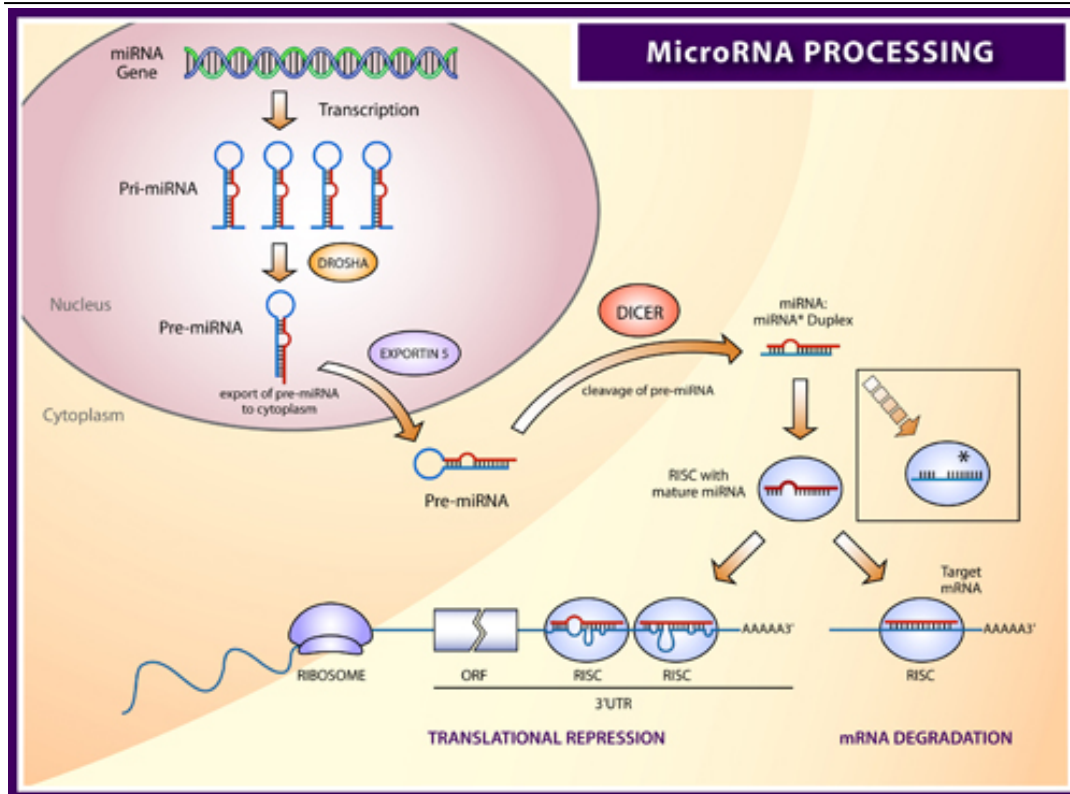


Figura 1 - Representação esquemática da biogênese e desempenho dos miRNAs. A Enzima RNA polimerase II realiza a transcrição dos microRNAs primários (pri-miRNA). O complexo enzimático DROSHA cliva os grampões formando precursor do miRNA (pré-miRNA), os quais são carregados ao citoplasma e associados ao complexo Exportin-5. No citoplasma o pre-miRNA é clivado pelo complexo enzimático DICER, perdendo a configuração em grampo. Esse duplex de RNA é integrado ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), no qual as duas fitas de RNA são separadas. Uma das fitas ainda está associada ao RISC e forma um miRNA maduro, enquanto a fita complementar é degradada. O RISC contendo microRNA liga-se ao mRNA alvo, inibindo sua tradução ou promovendo sua degradação. Fonte: MARCOS FS, 2010.

Mecanismos de ação dos MiRNAs

O complexo miRNA e RISC (miRISC) regula a expressão gênica por dois mecanismos: degradação do mRNA e inibição da tradução do mRNA (ZHANG, 2007). Dependendo do grau de complementaridade entre as bases do miRNA e do mRNA, uma de duas vias regulatórias pode ser usada: a via do pequeno RNA interferente (siRNA) e a via do miRNA (SASSEN et al. 2008; SUN et al. 2008; COWLAND, 2008). Se a complementaridade entre mRNA e miRNA for quase perfeita, o mRNA será processado pela via do siRNA (COWLAND, 2008). Nestes casos, a ribonuclease presente no RISC catalisa a clivagem do mRNA endonuclease (COWLAND, 2008). Embora existam vias regulatórias de siRNA em células humanas, grande parte dos mRNAs humanos é processada por vias de miRNA (COWLAND et al. 2008; ZHANG et al. 2007). O mecanismo de ação do complexo miRISC ainda não está totalmente elucidado (CARTHEW, 2009). A inibição da tradução pode ocorrer no início da tradução ou após a tradução (CARTHEW, 2009). No início da tradução, pode

ocorrer a ligação da subunidade ribossomal 60S ao complexo de pré-iniciação 40S e a deadenilação da cauda poli-A (BEHM-ANSMANT et al. 2006; CARTHEW et al. 2009).

Os mecanismos após o início da tradução incluem: dissociação prematura do ribossomo, taxa de alongamento reduzida e degradação do polipeptídeo nascente (NOTTROT et al. 2006; SINGH et al. 2008). O complexo miRISC também pode aumentar a degradação do transcrito, recrutando condicionamento e passivação de enzimas (BEHM-ANSMANT, 2006). O mRNA silenciado pelo miRNA se acumula no compartimento do citoplasma, denominado handler (COWLAND et al. 2008; LIU et al. 2008). Eles são ricos em enzimas que promovem a deadenilação, decapagem ou degradação do mRNA (BEHM-ANSMANT et al. 2006; COWLAND et al. 2008). Embora o mRNA também possa ser temporariamente armazenado nessas estruturas (COWLAND et al. 2008; SINGH et al. 2008). A compartimentalização do mRNA no corpo processado é um mecanismo importante que controla o processo de tradução de miRNAs (LIU, 2008).

Identificação de MicroRNAs

Calin e colaboradores (2014) demonstraram que metade dos genes de miRNAs estão localizados em regiões genômicas associadas ao câncer. Além disso, Lu et al. (2005) relataram que a classificação de tumores malignos com base em perfis de expressão de miRNAs foi mais precisa do que perfis de mRNAs. Essas descobertas facilitaram a pesquisa de miRNAs no campo da oncologia.

Desta forma, Chan et al. (2005) identificaram cinco miRNAs regulados positivamente e três regulados negativamente dentre cerca de 180 miRNAs avaliados no GBM. Enquanto Ciafré et al. (2005) demonstraram nove miRNAs regulados positivamente e quatro negativamente na doença. O miR-21 foi identificado em ambos os grupos anteriores, revelando-se atuar como um fator anti-apoptótico, uma vez que, foi observado uma maior expressão de miR-21 nos GAG em comparação com cérebro normal (CHAN et al. 2005; CIAFRÉ et al. 2005).

Malzkorn et al. (2010) também identificaram 12 miRNAs regulados positivamente envolvidos na progressão maligna de GBG.

Recentemente, Rao et al. identificou 55 miRNAs regulados positivamente e 29 regulados negativamente em Gliomas de alto grau (RAO, 2010). O mais importante deste estudo foi que um agrupamento de apenas 23 miRNAs foi suficiente para distinguir o glioblastoma do astrocitoma anaplásico grau III com uma precisão de 95% (RAO, 2010) Além disso, Srinivasan et al. (2011) identificaram uma assinatura de expressão de dez miRNAs, que poderia prever a sobrevivência global de pacientes com GBM. Além disso, os autores revelaram a expressão diferencial de vários miRNAs envolvidos com graus de malignidade de gliomas com notável sensibilidade e especificidade.

Godlewski et al. (2008) e Sasayama et al. (2009) relataram outros miRNAs desregulados no GBM e investigaram a função biológica de miR-128 e miR-10b, os quais modulam genes envolvidos com a redução da proliferação, tanto *in vitro*, quanto *in vivo*, de linhagens celulares de gliomas.

Conforme o exposto, um total de 60 miRNAs regulados positivamente e 27 miRNAs regulados negativamente foram relatados em 6 estudos globais publicados entre 2005–2010 (Tabela 3). Estes estudos foram realizados em linhagens de células de GBM em comparação com tecidos cerebrais normais ou gliomas de baixo grau. Curiosamente, os resultados de cada

estudo foram bastante variados. Uma das causas dessa diversidade é a diferença de metodologia, plataforma e amostras de controles. Consequentemente, apenas 4 miRNAs (miR-21, miR-196, miR-10b e miR-128) apresentaram diferença de expressão concomitante em todos os estudos avaliados.

Conforme o exposto, os níveis alterados de expressão de miRNAs exercem um grande impacto nos processos oncogênicos (KRETH, 2014).

Tabela 3 – MicroRNAs diferencialmente expressos observados em estudos entre 2005-2010 em linhagens celulares de GBM.

Referências	MiRNAs regulados positivamente	Genes-alvos preditos	MiRNAs regulados negativamente	Genes-alvos preditos	Métodos utilizados
Chan et al., 2005	MiR-21	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	MiR-188	<i>GPR26</i>	Microarray
	MiR-135b	<i>APC</i>	MiR-198	<i>MGMT</i>	
	MiR-138	<i>SOX13</i>	MiR-202	<i>K-RAS</i>	
	MiR-291-5	<i>HOX, CDKN1A</i>			
Ciafré et al., 2005	MiR-9	<i>FOXP2</i>	MiR-128-1	<i>BMI-1</i>	Microarray
	miR-10b	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	miR-181a	<i>BCL-2</i>	
	MiR-21	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	miR-181b	<i>BCL-2</i>	
	MiR-25	<i>NEFL</i>	miR-181c	<i>BCL-2</i>	
	miR-125b-1	<i>HK2</i>			
	miR-125b-2	<i>HK2</i>			
	miR-130a	<i>SPI</i>			
	MiR-221	<i>P27 (KIP1), C-KIT</i>			
Godlewski et al., 2008	miR-10b	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	miR-124a	<i>PTBP1, CDK6</i>	Microarray
	MiR-21	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	MiR-128-1	<i>BMI-1</i>	



<http://ensaios.usf.edu.br>

	MiR-26	<i>PTEN, RB1, MAP3K2/MEKK2</i>	MiR-128-2	<i>BMI-1</i>	
	miR-486	<i>MGMT</i>	MiR-137	<i>CDK6</i>	
	miR-516-35p	<i>DNM2</i>	MiR-218	<i>E2F2</i>	
			MiR-299	<i>ELL2</i>	
			MiR-483	<i>ERK1</i>	
Sasayama et al., 2009	MiR-10b	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	MiR-134	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	Microarray
	MiR-21	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	miR-302c	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	
	miR-92b	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	MiR-329	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	
	miR-106b	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	miR-369-3o	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	
	MiR-183	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>			
Malzkorn et al., 2010	MiR-9	<i>FOXP2</i>	MiR-184	<i>JAK2, STAT3</i>	TaqMan
	miR-15a	<i>CYCLINE1</i>	MiR-328	<i>SFRP1</i>	
	MiR-16	<i>DLEU1</i>			
	MiR-17	<i>POLD2, CTGF</i>			
	miR-20a	<i>TIMP-2</i>			
	MiR-21	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>			
	MiR-25	<i>NEFL</i>			
	MiR-28	<i>FOXO1</i>			
	miR-130b	<i>SPI</i>			
	MiR-140	<i>CTSB</i>			



<http://ensaios.usf.edu.br>

	MiR-210	ISCU			
Rao et al., 2010	MiR-16	<i>DLEU1</i>	MiR-128-1	<i>BMI-1</i>	LNA array
	MiR-21	<i>HOXD10, PTEN, RECK</i>	MiR-128-2	<i>BMI-1</i>	
	MiR-22	<i>C17ORF19</i>			
	MiR-24	<i>C9ORF3</i>			
	miR-34a	<i>c-MET, NOTCH-1, NOTCH-2</i>			
	MiR-126	<i>EGFL-7</i>			
	MiR-142.5p	<i>SEMA3C</i>			
	MiR-143	<i>BAG3</i>			
	miR-146-5p	<i>MMP16</i>			
	MiR-155	<i>AP000223.5</i>			
	miR-199a/b-3p	<i>DNM2</i>			
	MiR-335	<i>MEST</i>			
	miR-376c	<i>VEGF</i>			
	MiR-381	<i>LEF1</i>			
	MiR-451	<i>STK11</i>			
	miR-513a-5p	<i>PCAT6</i>			

Fonte: Próprio autor; LNA array: miRCURY LNA miRNA Custom PCR panels; Taqman: reação em cadeia da polimerase utilizando-se sondas Taqman.

Principais miRNAs superexpressos

Apenas 4 miRNAs (miR-21, miR-196, miR-10b e miR-128) apresentaram diferença de expressão (superexpressão) em todos os estudos acima avaliados. Assim, abaixo estão

resumidas suas principais funções, genes e vias de sinalização que participam nos gliomas. (GAUR, 2007).

miR-21: o miR-21 atua como um fator anti-apoptótico que tem como alvo as vias de sinalização p53, o fator de crescimento transformador (TGF-beta) e genes supressores de tumor envolvidos com a apoptose mitocondrial em células de GBM (CHAN et al. 2005; CIAFRÉ et al. 2005). Ainda, a expressão do miR-21 foi significativamente maior no GBM do que no astrocitoma anaplásico (3,6 vezes), sugerindo que o miRNA-21 pode ser um potencial biomarcador de diagnóstico de glioma maligno (GUAN, 2010).

miR-196: A expressão de ambos miR-196a e miR-196b é extremamente alta em comparação com outros miRNAs observados em gliomas; portanto, esses dois miRNAs foram considerados associados à transformação maligna de Gliomas de baixo grau em Gliomas de alto grau (GUAN, 2010). A localização da sequência tradicional de miR-196 é nas proximidades de aglomerados ou clusters homeobox (*HOX*) nos genomas de vertebrados (YEKTA, 2004). Três genes miR-196 foram identificados, o miR-196a-1 localizado no cromossomo 17 (17q21.32) no cluster *HOXB*, miR-196a-2 localizado no cromossomo 12 (12q13.13) no cluster *HOXC* e miR-196b localizado no cromossomo 7 (7p15.2) no cluster *HOXA* (MURAT et al. 2008; GASPARET et al. 2010).

miR-10b: A regulação positiva de miR-10b foi comumente observada nos gliomas em vários estudos recentes. É importante ressaltar que miR-10b foi observado como superexpresso nos gliomas e expressão não detectada no cérebro normal. Estudos anteriores demonstraram que o miR-10b foi superexpresso no câncer de mama e regulou a invasão e metástase (L. Ma et al. 2007; MORIARTY et al. 2010). Sasayama et al. relataram que o miR-10b parece estar associado à invasão e migração de células neoplásicas (SASAYAMA, 2009)

miR-128: Godlewski et al. (2008) identificaram a regulação negativa de miR-128 em gliomas em comparação com o cérebro adjacente, levando a uma redução na autorrenovação de células-tronco de glioma por meio de regulação negativa do gene *BMI-1*. Esse estudo foi a primeira demonstração de uma associação entre miRNA e células-tronco em gliomas. Além disso, o Atlas do Genoma do Câncer, do inglês The Cancer Genome Atlas (TCGA) revelou que a expressão do miR-128 é menor em Glioma de alto grau do que em um Glioma de baixo grau. Um estudo recente revelou que níveis reduzidos de miR-128 foram associados à desdiferenciação e agressividade de gliomas malignos via sinalização *EGFR / PDGF / AKT* (PAPAGIANNAKOPOULOS, 2012). Curiosamente, o miR-128 foi observado superexpresso no cérebro e associado a neurônios terminalmente diferenciados (KRICHEVSKY et al. 2003; KOSIK et al. 2005). Foi demonstrado que o MiR-128 foi capaz de reprimir o crescimento de células iniciadoras de glioma *in vivo*. A sub-expressão de miRNA-128 está relacionada ao aumento da proliferação e diferenciação de células de glioma e vice-versa (PAPAGIANNAKOPOULOS, 2012).



CONCLUSÃO

Acredita-se que os miRNAs regulam a expressão de um terço do genoma humano. Portanto, não é inesperado que eles estejam implicados em muitos aspectos da malignidade do glioma. A expressão de vários miRNAs é desregulada em gliomas humanos. A desregulação pode ser um evento precoce e resultado da desregulação do gene do miRNA ou secundária à desregulação dos fatores de transcrição que regulam a expressão do miRNA. A desregulação de alguns miRNAs se correlacionou com o prognóstico do paciente. Os miRNAs regulam positivamente ou negativamente a proliferação de células tumorais, morte, migração, invasão e angiogênese, afetando as expressões de numerosos mRNAs alvos.

Nos últimos anos, o miRNA se tornou uma parte importante do complexo processo de regulação da expressão gênica. Foram identificados vários miRNAs expressos diferencialmente quando comparados a tecidos cerebrais não-neoplásicos. A superexpressão de miRNA-21 foi observada em todos os estudos recentes. A expressão de miR-21 foi considerada crítica na tumorigênese. Estudos demonstraram que, em comparação com o cérebro normal, a expressão de miR-21 é maior na maioria dos GAG. Isso sugere que o miRNA-21 pode ser um potencial biomarcador diagnóstico para glioma maligno. A baixa expressão do miRNA-128 foi relacionada ao aumento da proliferação e diferenciação celular de células neoplásicas de GAG, apoiando a teoria de que miR-128 é um potencial alvo-terapêutico pela supressão da proliferação e da diferenciação das células iniciadoras de GAG.

Futuros estudos são necessários para elucidar as implicações clínicas e funções biológicas do miR-196 e miR-10b em GAG. Finalmente, esta revisão demonstrou que o miR-196 foi observado regulado positivamente no GBM, sendo que seu nível aumentado de expressão foi significativamente relacionado com sobrevida mais curta de pacientes com GBM.

REFERÊNCIAS

AMBROS, V. "The functions of animal microRNAs," *Nature*, vol. 431, no. 7006, pp. 350–355, 2004.

BARTEL, D. P. "MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function," *Cell*, vol. 116, no. 2, pp. 281–297, 2004.

BEHM-ANSMANT I, Rehwinkel J, Doerks T, Stark A, Bork P, Iza-urralde E. **mRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4:NOT deadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes.** *Genes Dev*, 2006; 20: 1885-1898.

CARTHEW RW, Sontheimer EJ. **Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs.** *Cell*, 2009; 136: 642-655.

CHAN, J. A.; Krichevsky, A. M. and Kosik, K. S. "MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells," *Cancer Research*, vol. 65, no. 14, pp. 6029–6033, 2005.



CIAFRÉ, S. A.; Galardi, S.; Mangiola, A. et al., “**Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma,**” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 334, no. 4, pp. 1351–1358, 2005.

CLAUS EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, Bondy ML, Berger M, Jenkins R, Wrensch M. **Survival and low grade glioma: the emergence of genetic information.** *Neurosurg Focus*. 2015

COHEN A, Holmen S, Colman H. **IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas.** *Current neurology and neuroscience reports*. 2013; 13(5):345. doi: 10.1007/s11910-013-0345-4.

COWLAND JB, Hother C, Grønbaek K. **MicroRNAs and cancer.** *APMIS*, 2007; 115: 1090-1106.10

DALMAY T. **MicroRNAs and cancer.** *J Intern Med*, 2008; 263:366-375

DOLECEK TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009.** *Neuro-Oncology*. 2012; 14 (1):1-49v49.

EGAN KM, Nabors LB, Olson JJ, Monteiro AN, Browning JE, Madden MH. **Rare TP53 genetic variant associated with glioma risk and outcome.** *J Med Genet*. 2012; 49:420–421

FILIPOWICZ, W.; Bhattacharyya, S. N. and Sonenberg, N. “**Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?**” *Nature Reviews Genetics*, vol. 9, no. 2, pp. 102–114, 2008.

GASPAR, N.; Marshall, L.; Perryman, L. et al., “**MGMT-independent temozolomide resistance in pediatric glioblastoma cells associated with a PI3-kinase-mediated HOX/stem cell gene signature,**” *Cancer Research*, vol. 70, no. 22, pp. 9243–9252, 2010.

GAUR, A.; Jewell, D. A.; Liang Y. et al., “**Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines,**” *Cancer Research*, vol. 67, no. 6, pp. 2456–2468, 2007.

GODLEWSK, J.; Nowicki, M. O.; Bronisz, A. et al., “**Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cell renewal factor by MicroRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal,**” *Cancer Research*, vol. 68, no. 22, pp. 9125–9130, 2008.

GUAN, Y.; Mizoguchi, M.; Yoshimoto, K. et al., “**MiRNA-196 is upregulated in glioblastoma but not in anaplastic astrocytoma and has prognostic significance,**” *Clinical Cancer Research*, vol. 16, no. 16, pp. 4289–4297, 2010.



<http://ensaios.usf.edu.br>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)-Brasil. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2020. [acesso em 06/04/2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>

KOSIK, K. S.; and Krichevsky, A. M. “**The elegance of the microRNAs: a neuronal perspective,**” *Neuron*, vol. 47, no. 6, pp. 779–782, 2005.

KOZOMARA, A.; Maria Birgaoanu; Sam Griffiths-Jones, “**miRBase: from microRNA sequences to function, *Nucleic Acids Research***”, Volume 47, Issue D1, 08 January 2019, Pages D155–D162

KRICHEVSKY, A. M. “**A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development,**” *RNA*, vol. 9, no. 10, pp. 1274–1281, 2003.

LIU J. **Control of protein synthesis and mRNA degradation by microRNAs.** *Curr Opin Cell Biol*, 2008; 20: 214-221.

LOUIS DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. **The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system.** *Review Acta Neuropathol.* 2007, 114(2):97-109.

LOUIS DN, Perry A, Reifenberger G, VonDeimling A, Figarella Branger D, Cavenee WK, Ellison DW. (2016). **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.** *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820.

LU, J.; Getz, G.; Miska, E. A. et al., “**MicroRNA expression profiles classify human cancers,**” *Nature*, vol. 435, no. 7043, pp. 834–838, 2005.

MALHEIROS SMF, Stávale JN, Franco CMR, Brago FM, Gabbai AA. **Astrocitomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade.** *Revista Neurociências.* 1998; 6: 75-80.

NOTTROT S, Simard MJ, Richter JD. **Human let-7a miRNA blocks protein production on actively translating polyribo-somes.** *Nat Struct Mol Biol*, 2006; 13: 1108-1114.

MALZKORN, B.; Wolter, M.; Liesenberg, F. et al., “**Identification and functional characterization of microRNAs involved in the malignant progression of gliomas,**” *Brain Pathology*, vol. 20, no. 3, pp. 539–550, 2010.

MARTINS AR. **Terapêutica dos Gliomas de Baixo Grau em Idade Pediátrica.** 2017. 34f. Dissertação de Mestrado– Faculdade de Medicina Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa.

MORIARTY, C. H.; Pursell, B. and Mercurio, A. M. “**miR-10b targets Tiam1: implications for Rac activation and carcinoma migration,**” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 285, no. 27, pp. 20541–20546, 2010.

MURAT, A.; Migliavacca, E.; Gorlia, T. et al., “**Stem cell-related “self-renewal” signature and high epidermal growth factor receptor expression associated with resistance to**



<http://ensaios.usf.edu.br>

concomitant chemoradiotherapy in glioblastoma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 18, pp. 3015–3024, 2008.

OSTROM QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. **CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016.** *Neuro-Oncol.* 2019;21 Suppl 5:v1–v100

OSTROM QT, Nirav Patil, Gino Cioffi, Kristin Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan, **CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017,** *Neuro-Oncology*, Volume 22, Issue Supplement_1, October 2020, Pages iv1–iv96

PAPAGIANNAKOPOULOS, T.; Friedmann-Morvinski, D.; Neveu, P. et al., “**Pro-neural miR-128 is a glioma tumor suppressor that targets mitogenic kinases,**” *Oncogene*, vol. 31, no. 15, pp. 1884–1895, 2012.

SASAVAMA, T.; Nishihara, M.; Kondoh, T.; Hosoda, K. and Kohmura, E. “**MicroRNA-10b is overexpressed in malignant glioma and associated with tumor invasive factors, uPAR and RhoC,**” *International Journal of Cancer*, vol. 125, no. 6, pp. 1407–1413, 2009.

SASSEN S, Miska EA, Caldas C. **MicroRNA – implications for cancer.** *Virchows Arch*, 2008; 452: 1-10

SCHMITTGEN TD. **Regulation of microRNA processing in de-velopment, differentiation and cancer.** *J Cell Mol Med*, 2008; 12: 1811-1819

SINGH SK, Bhadra MP, Girschick HJ, Bhadra U. **MicroRNAs – micro in size but macro in function.** *FEBS Journal*, 2008; 275: 4929-4944.

SUN BK, Tsao H. **Small RNAs in development and disease.** *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 725-737.

VERHAAK, G. W.; Hoadley, K. A.; Purdom, E. et al., “**Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1,**” *Cancer Cell*, vol. 17, no. 1, pp. 98–110, 2010.

YEKTA, S.; Shih, I. H. and Bartel, D. P. “**MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA,**” *Science*, vol. 304, no. 5670, pp. 594–596, 2004.

ZHANG W, Dahlberg JE, Tam W. **MicroRNAs in tumorigen-esis: a primer.** *Am J Pathol*, 2007; 171: 728-738.