

Análise do miR-21 e do miR-155 no carcinoma de mama.

Analysis of miR-21 and miR-155 in breast carcinoma

DOI:10.34117/bjdv7n4-355

Recebimento dos originais: 14/03/2021

Aceitação para publicação: 14/04/2021

Alana Felix da Conceição

Biomédicos pela UNIMAR – Universidade de Marília

Daniel Contiero Battistam

Biomédicos pela UNIMAR – Universidade de Marília

Flávia Cristina Monteiro Gonçalves

Biomédicos pela UNIMAR – Universidade de Marília

Nathalia Federici Mandelli

Biomédicos pela UNIMAR – Universidade de Marília

Vanessa Hatanaka Marutani

Biomédicos pela UNIMAR – Universidade de Marília

Paulo Cezar Novais

Doutor em Ciências Médicas pela FMRP-USP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Docente do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, da UNIMAR - Universidade de Marília

Rua Frei Jacinto n. 113 – Apt. 302, Marília-SP

E-mail: paulocezarnovais@yahoo.com.br

RESUMO

O câncer de mama é o tipo mais freqüente entre as mulheres, sendo a patologia responsável pelo maior número de óbitos no mundo todo. Estima-se que no ano de 2018 cerca de 2,1 milhões de mulheres foram diagnosticadas e mais de 600 mil perderam suas vidas pela doença. No Brasil, o câncer de mama é a patologia maligna mais incidente na população feminina, sendo que nos anos de 2018 e 2019, foi estimada a ocorrência de cerca de 60.000 novos casos, com um taxa de 56,33 casos para cada 100 mil mulheres. Os miRNAs são pequenas moléculas de RNAs não codificantes, com cerca de 19 a 25 nucleotídeos que atuam na regulação gênica e estão intimamente ligados a diversas patologias como doenças neurodegenerativas e o câncer. O microRNA 21(miR-21) é codificado por um gene localizado na região 17q23.1, é um dos microRNAs que apresenta expressão aumentada em diversos tipos de tumores sólidos, sendo considerado um oncomiR chave na carcinogênese, e a ação do miR-21 como oncomiR no câncer de mama foi demonstrada em diversos estudos. O gene que codifica o miR-155 localiza-se na região 21 do braço longo do cromossomo 21 (21q21) e é chamado BIC (Classe de Integração das Células B). Estudos realizados demonstram que o miR-155 está relacionado com o desenvolvimento do câncer de mama, sendo observada maior expressão dele em células tumorais ou em fluidos corporais de pacientes.. Este estudo teve como objetivo analisar a relação dos miRNAs 21

e 155 com o carcinoma de mama. A pesquisa da literatura foi realizada considerando os preceitos de utilização dos materiais para o desenvolvimento da pesquisa; embasada em artigos de revisão sistemática, relatos de casos e artigos originais, utilizou-se como base de dados, Medline, Scielo, PubMed, Annual Reviews, Elsevier. De acordo com a análise realizada neste estudo, podemos concluir que os miRNAs 21 e 155, encontram-se hiperexpressos no carcinoma de mama, podendo assim, serem considerados alvos candidatos a silenciamento genético.

Palavras-chave: Câncer, mama, miRNA.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent type among women, and is the pathology responsible for the largest number of deaths worldwide. It is estimated that in the year 2018 about 2.1 million women were diagnosed and more than 600,000 lost their lives to the disease. In Brazil, breast cancer is the most incident malignant pathology in the female population, with an estimated 60,000 new cases in the years 2018 and 2019, with a rate of 56.33 cases per 100,000 women. The miRNAs are small non-coding RNA molecules of about 19 to 25 nucleotides that act in gene regulation and are closely linked to various pathologies such as neurodegenerative diseases and cancer. MicroRNA 21(miR-21) is encoded by a gene located in the 17q23.1 region, is one of the microRNAs that shows increased expression in several types of solid tumors, being considered a key oncomiR in carcinogenesis, and the action of miR-21 as an oncomiR in breast cancer has been demonstrated in several studies. The gene encoding miR-155 is located in region 21 of the long arm of chromosome 21 (21q21) and is called BIC (B Cell Integration Class). Studies have shown that miR-155 is related to breast cancer development, with higher expression being observed in tumor cells or in body fluids of patients. This study aimed to analyze the relationship of miRNAs 21 and 155 with breast carcinoma. The literature search was carried out considering the precepts of the use of materials for the development of the research; based on systematic review articles, case reports and original articles, Medline, Scielo, PubMed, Annual Reviews, Elsevier were used as databases. According to the analysis performed in this study, we can conclude that miRNAs 21 and 155 are overexpressed in breast carcinoma, and thus can be considered candidate targets for gene silencing.

Keywords: Cancer, breast, miRNA.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais freqüente entre as mulheres, sendo a patologia responsável pelo maior número de óbitos no mundo todo. (FERLAY et al., 2018; TORRE et al., 2016). Estima-se que no ano de 2018 cerca de 2,1 milhões de mulheres foram diagnosticadas e mais de 600 mil perderam suas vidas pela doença (BRAY et al., 2018). No Brasil, o câncer de mama é a patologia maligna mais incidente na população feminina, sendo que nos anos de 2018 e 2019, foi estimada a ocorrência de cerca de 60.000 novos casos, com um taxa de 56,33 casos para cada 100 mil mulheres (INCA; Ministério da

Saúde, 2018). Por outro lado, o câncer de mama masculino é uma doença incomum, e representa apenas cerca de 1% de todos os cânceres de mama, o que corresponde a menos de 1% de todos os cânceres que ocorrem em homens, sendo responsável somente por menos de 0,1% das mortes no sexo masculino (GUCALP et al., 2019).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer de mama, ainda permanecem desafios clínicos e científicos relacionados à prevenção, diagnóstico, prognóstico, tratamento e resistência à terapêutica (POLYAK, 2007). Resolver essas questões é um desafio devido à heterogeneidade dos tumores mamários, classificados em subtipos de acordo com a expressão de genes (PEROU et al., 2000). O desenvolvimento de ferramentas eficazes depende da compreensão de mecanismos moleculares envolvidos com o desenvolvimento do tumor e a aquisição do caráter maligno. Os fatores de risco do câncer tem caráter ambiental, genético e epigenético, sendo o epigenoma o representante do nível intermediário entre genoma e fenótipo, capaz de causar mudança na expressão de genes, ou fenótipo, sem mudar a sequência de genética. A epigenética abrange mecanismos como a metilação de DNA, variação de cromatina e RNAs não codificantes, especialmente os microRNAs (BARROS; OFFENBACHER, 2009; GOLDBERG; ALLIS; BERNSTEIN, 2007).

Os microRNAs (miRNAs) são a classe de moléculas de RNAs não codificantes mais estudadas e têm hoje seu papel de controle na expressão gênica reconhecida (BARTEL; CENTER; CAMBRIDGE, 2004). Sua descoberta como molécula funcional ocorreu no ano 1993, quando *Lee et al.* demonstraram que o microRNA não-codificante com cerca de 22 nucleotídeos no nematódeo *Caenorhabditis elegans*, transcrito do gene *Lin-4 (lineage defective-4)*, inibe a tradução do RNAm resultante da transcrição do gene *Lin-14* através da ligação à região 3' UTR deste (LEE; FEINBAUM; AMBROS, 1993). Sabe-se que os miRNAs atuam como silenciadores pós-transcricionais, inibindo a tradução de RNAs mensageiros alvos, desta forma são considerados moléculas com enorme potencial regulatório. Sua atuação está diretamente relacionada com uma vasta gama de processos biológicos, como o controle do ciclo celular, apoptose, podendo ter sua expressão alterada no contexto patológico (BERTOLI; CAVA; CASTIGLIONI, 2015; BUSHATI; COHEN, 2007; HUANG et al., 2011; YAO; CHEN; ZHOU, 2019). Sabe-se que alguns miRNAs tem expressão alterada em pacientes com diversos tipos de cânceres; dentre eles, o de mama, sendo considerados anti-tumorais ou oncogênicos conforme os genes dos quais afetam a expressão (IORIO et al., 2005; MULRANE et al., 2013; SAIKIA; PAUL; CHAKRABORTY, 2020). O atual trabalho tem como objetivo

revisar as informações presentes na literatura sobre a ação dos miR-155 e miR-21 no desenvolvimento do carcinoma mamário.

2 MICRORNAS: BIOGÊNESE E ATIVIDADE

A biogênese dos miRNAs inicia-se no núcleo celular, onde a RNA-polimerase II origina uma fita de RNA longa, geralmente com mais de 1000 nucleotídeos, chamada de microRNA primário (pri-miRNA). Como um RNAm ele recebe cauda poliadenosina na porção 3'UTR e um "cap" de 7-metilguanossina na porção 5'UTR. O pri-miRNA apresenta regiões complementares e regiões que não se pareiam, o que faz com que nele surjam alças, formando uma estrutura semelhante a um grampo de cabelo, que é reconhecida pelo complexo microprocessador, formado por Drosha e DGCR8. A RNase tipo III, chamada Drosha, inicia o processo de maturação quebrando regiões onde há complementariedade, liberando um RNA em forma de grampo de cabelo com cerca de 65 nucleotídeos de comprimento, chamado agora de pré-miRNA (BUSHATI; COHEN, 2007; CARTHEW; SONTHEIMER, 2009; HUANG et al., 2011)

Após a ação de Drosha, o pré-miRNA é transportado para o citoplasma associado ao complexo formado pelas proteínas Exportina-5 e Ran-GTP, onde sofrerá a ação de outra RNase tipo III, chamada DICER. A enzima cliva a região não pareada (alça) e libera uma dupla fita de RNA (duplex) com aproximadamente 22 pares de nucleotídeos que se associa com a enzima Argonata-2 (Ago-2); e finalmente, se une a um complexo enzimático formando o RISC (complexo de silenciamento induzido por RNA) que separa o duplex, mantendo o miRNA maduro associado a proteína Argonata, enquanto a outra fita é degradada. O filamento com ligação de hidrogênio menos estável na porção 5' será o miRNA maduro, que guiará o complexo RISC até o RNAm alvo (BUSHATI; COHEN, 2007; CARTHEW; SONTHEIMER, 2009).

A localização do RNAm alvo é facilitada pela proteína Argonata que "encaixa a região 5' do miRNA de forma que ela seja posicionada de maneira otimizada para o pareamento com a região 5' da molécula de RNAm. Após o pareamento do miRNA com o RNAm alvo existem duas situações possíveis para o silenciamento do mRNA: inibição da tradução ou destruição do RNAm. Quando o pareamento ocorre de modo imperfeito, menos extenso, a proteína argonata impede a tradução encurtando a cauda poli adenosina e encaminhando o RNAm para corpos processamento (corpos P) presentes no citoplasma, onde sofre a retirada do cap e degradação (BUSHATI; COHEN, 2007; CARTHEW; SONTHEIMER, 2009; HUANG et al., 2011). Como são moléculas pequenas, um miRNA

pode ter vários RNA mensageiros alvos, ou seja, regula a expressão de vários genes, e há situações em que são necessários mais de um miRNA para impedir a tradução de umRNAm (BERTOLI; CAVA; CASTIGLIONI, 2015).

Em plantas, ocorre o pareamento perfeito entre miRNA e RNAm e o controle da expressão gênica se dá pela clivagem do RNAm em dois pela enzima RISC, permanecendo o miRNA funcional após o processo (VARGAS; STOLF-MOREIRA, 2013).

3 MICRORNAS E O CÂNCER DE MAMA

O desenvolvimento de doenças neoplásicas é o resultado de um processo complexo, que envolve alterações em diversos oncogenes e genes supressores de tumor. Cerca de 50% dos miRNAs humanos estão codificados em sítios frágeis do genoma, ou em regiões associadas a neoplasias (CALIN et al., 2004). A primeira associação entre miRNAs e câncer se deu pela identificação das sequencias codificadoras dos miR-15 e miR-16 na região cromossômica deletada em um grande número de casos de leucemia linfocítica crônica, 13q14 (YONG; DUTTA, 2009). A alteração na expressão de miRNAs, observada em diversos tipos de câncer, não é o final do processo de tumorigenese, mas essa alteração pode contribuir ativamente para o desenvolvimento desta patologia (YONG; DUTTA, 2009).

Algumas características biopatológicas relacionadas ao câncer de mama, como status do receptor de estrogênio e progesterona, índice de proliferação, invasão celular e o estágio da doença, podem estar correlacionadas com o perfil de expressão de miRNAs (HAKIMIAN; GHOURCHIAN, 2020). Sendo assim, estes apresentam-se hipoexpressos e/ou hiperexpressos de acordo com o desenvolvimento do tumor maligno e a progressão da doença. No estudo realizado por Iorio *et al.*, em 2005, amostras de carcinoma mamário tiveram suas expressões de miRNAs comparadas a controles de tecidos saudáveis, e os mais alterados foram os miRNAs miR-10b, miR-125b, miR-145, miR-21 e miR-155. Sendo observada a hipoexpressão de miR-10b, miR-125b, miR-145, sugerindo ação anti-tumoral desses e a hiperexpressão de miR-21 e miR-155 considerados oncogênicos (IORIO et al., 2005).

4 O MIR-21 E O CÂNCER DE MAMA

O microRNA 21(miR-21) é codificado por um gene localizado na região 17q23.1, é um dos microRNAs que apresenta expressão aumentada em diversos tipos de tumores

sólidos, sendo considerado um oncomiR chave na carcinogênese. A ação do miR-21 como oncomiR no câncer de mama foi demonstrada em diversos estudos (AKSAN et al., 2020; IORIO et al., 2005; ZHANG et al., 2016). Recentemente, Wang *et al.* (2019) observaram níveis elevados da expressão de miR-21 plasmático em um grupo de pacientes, que sofreu diminuição significativa após o procedimento cirúrgico para retirada do tumor (WANG et al., 2019); o que corrobora com o que foi visto em experimentos *in vitro*, em que a hiperexpressão do oncomiR foi relacionada ao aumento da proliferação celular, da formação de colônia, e migração e invasão pelas células tumorais (WANG et al., 2019; ZHANG et al., 2016).

Foi demonstrado que este miRNA regula a apoptose diminuindo a produção de supressores tumorais, como as proteínas PDCD4 (programmed cell death 4) e TPM1 (Tompomyosin 1) (LYNAM-LENNON; MAHER; REYNOLDS, 2009). A proteína PDCD4 tem sua expressão aumentada durante a apoptose e apresenta capacidade de inibir a transformação neoplásica induzida por TPA (12-tetradecanoyl-phorbol-13-acetato), assim como a promoção e progressão neoplásica (JANSEN et al., 2004; LANKAT-BUTTGEREIT; GÖKE, 2003). Outro alvo de miR-21 é a Tropomiosina-1, proteína responsável por estabilizar os miofilamentos do citoesqueleto, ligados ao controle do crescimento, encontrada em níveis diminuídos em células tumorais. Zhu et al., (2007), demonstraram a regulação de TPM1 por miR-21 no câncer de mama *in vitro*, resultando no crescimento do tumor. Em seguida, mostraram que miR-21 também tem papel na capacidade de invasão e metástase do tumor, através da regulação negativa dos genes supressores de tumor PDCD4 e maspin (ZHU et al., 2008). Corroborando com esses achados, Lu *et al.* (2008) mostraram que miR-21 atua como oncomiR no câncer de mama, promovendo a transformação celular através da repressão de PDCD4 (LU et al., 2008).

Zhang *et al.* (2016) mostraram, no contexto de câncer de mama, que miR-21 pode ter um papel dual. Nesse artigo é descrito que STAT3 (do inglês: *signal transducers and activators of transcription*) é um alvo de miR-21, e que o miRNA exerce regulação negativa da expressão e da fosforilação do fator de transcrição. Como STAT3 promove a proliferação celular no ambiente tumoral, esperava-se observar uma diminuição dela com a redução de sua expressão. No entanto, observaram que a proliferação celular, formação de colônia, e a capacidade de migração e invasão dessas células tumorais é aumentada com a hiperexpressão de miR-21 e maior ativação de STAT3. Isso ocorre porque o controle da expressão gênica exercido por miRNAs é complexo, e miR-21 tem como alvo tanto genes de supressão tumoral, quanto genes oncogênicos, podendo ter papel de

oncomiR ou de supressor tumoral, possivelmente dependendo do balanço entre eles (ZHANG et al., 2016).

Mais recentemente, Wang *et al.* (2019) mostram que miR-21 também promove a proliferação e a metástase do câncer de mama, através da regulação do alvo LZTFL1 (do inglês: *Leucine zipper transcription factor-like 1*), que é um gene chave na regulação da metástase, diminuído em diversos tipos de câncer. Um dado interessante da pesquisa, é que os níveis séricos da expressão de miR-21 de pacientes tendem a diminuir após remoção cirúrgica do tumor, e esses níveis se correlacionam com a presença de metástase em linfonodos e indicam que o miRNA poderia ser usado como um forte candidato a um biomarcador no diagnóstico e prognóstico (WANG et al., 2019).

5 MICRORNA 155 E O CÂNCER DE MAMA

O gene que codifica o miR-155 localiza-se na região 21 do braço longo do cromossomo 21 (21q21) e é chamado BIC (Classe de Integração das Células B). Inicialmente, este microRNA era associado a tumores de células hematopoiéticas, já que o mesmo encontrava-se aumentado nos linfomas de células B e na Leucemia Linfóide Crônica (LCC) (FARAONI et al., 2009). Com o passar do tempo, estudos mostraram que o miR-155 está superexpresso e numa variedade de cânceres e apresenta alto poder mutagênico (FARAONI et al., 2009; IORIO et al., 2005; SLACK; CHINNAIYAN, 2019). Sabe-se que miR-155 está relacionado com o desenvolvimento do câncer de mama, sendo observada maior expressão dele em células tumorais ou em fluidos corporais de pacientes (AKSAN et al., 2020; IORIO et al., 2005; ZHANG; ZHAO; DENG, 2013). O mecanismo pelo qual miR-155 exerce a sua atividade pró-oncogênica ainda é desconhecido, no entanto vários estudos revelaram que o miRNA regula genes envolvidos na supressão tumoral (CHEN; WANG; TANG, 2012; JIANG et al., 2010; MARTIN et al., 2014; ZHANG; ZHAO; DENG, 2013).

De acordo como Jiang et al, 2010, o gene supressor de tumor *socs1* (do inglês, *suppressor of cytokine signaling 1*) é um alvo evolucionariamente conservado de miR-155. E esse miRNA exerce sua atividade oncogênica no câncer de mama através da regulação negativa de *socs 1*. A menor expressão de *socs 1* leva a ativação da sinalização oncogênica de STAT3 através da via da JAK, e propõe que miR -155 serve como ponte entre a inflamação e a tumorigênese, pois mediadores inflamatórios, que têm papel importante na promoção de neoplasias, induzem a expressão de miR-155, e a consequente

ativação persistente de STAT3 levaria a célula a sobreviver, sofrer transformação e crescer como tumor.

Zhang *et al.* (2013) mostraram através da análise da complementariedade de nucleotídeos que o gene TP53BP1, poderia ser um alvo direto de miR-155. O gene TP53INP1 (do inglês: *protein 53- induced nuclear protein 1*) encontra-se na região 17q13.1, e é responsável por codificar a proteína p53, conhecida como “Guardiã do genoma” devido ao importante papel na supressão tumoral, evitando assim, que ocorra escape dos mecanismos de reparo aos danos de DNA direcionando a célula, caso não consiga reparar os danos; para o processo de apoptose. Como esperado, observaram que em uma célula tumoral MCF-7, enquanto o miR-155 está 69% mais expresso a TP53INP1 está 45% menos expressa. A hiperexpressão de miR-155 em células MCF-7 promoveu a proliferação celular e inibiu a apoptose através da repressão de TP53INP1 e diminuição da forma clivada das caspases-3,-8,-9 e p21 (ZHANG; ZHAO; DENG, 2013). Martin *et al.* (2014) demonstram que o aumento da expressão de miR-155 favorece a tumorigenese, e revelam que essa proliferação celular induzida está ligada ao fato de que células que hiperexpressam miR-155 tem a sinalização de MAPK aumentada, evidenciada pelo aumento da fosforilação de componentes, incluindo ERK1/2 e membros do complexo AP-1, ou elevando a expressão de genes regulados por MAPK (MARTIN *et al.*, 2014).

Segundo Chen *et al.*, (2012), o alto nível de expressão de miR-155 está relacionado com tumor avançado e metástase em linfonodos, indicando um mau prognóstico, com a menor índice de cura e sobrevivência(CHEN; WANG; TANG, 2012). Mojahed *et al.*, (2020) mostraram que a expressão miR-155 detectada no soro por RT-qPCR, é significativamente diferente entre pacientes com câncer de mama e controles saudáveis; e ainda, que existe uma relação entre a expressão sérica de miR-155 e a classificação do tumor, o estágio em que esse se encontra e seu tamanho. Nesse estudo a utilização do miRNA apresentou 77,78% de sensibilidade e 88,9% de especificidade, indicando que ele pode ser um potencial marcador biológico não invasivo para fazer diagnóstico, prognóstico, classificação do tumor(HOSSEINI MOJAHED *et al.*, 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exame padrão-ouro para diagnóstico do câncer de mama é a mamografia, porém há algumas limitações nestes exames, como a densidade mamária e calcificações. Outro método diagnóstico disponível, a Ressonância Magnética Nuclear, representa um exame mais caro e demorado, não sendo tão viável em vista da grande população que necessita

do exame. Vários marcadores tumorais já foram sugeridos para auxiliar no manejo do câncer de mama, como por exemplo, os receptores de estrógeno e progesterona, que indicam se o tumor tem sensibilidade ao tratamento hormonal, e o receptor 2 de fator de crescimento epidermal humano (HER2) que indica a sensibilidade do tumor ao tratamento com trastuzumab. Nesse contexto, miR-21 e miR-155 se mostram como possíveis biomarcadores a serem utilizados como aliados no diagnóstico e no manejo do câncer de mama. Além disso, por se apresentarem hiperexpressos esses microRNAs poderiam ser alvos de terapias de silenciamento (GARZON; CALIN; CROCE, 2004).

7 OBJETIVO

Analisar a relação dos miRNAs 21 e 155, no carcinoma de mama.

8 MATERIAL E MÉTODOS

A busca literária foi realizada através de pesquisa em artigos de revisão sistemática, relatos de casos e artigos originais, utilizou-se como base de dados, Medline, Scielo, PubMed, Annual Reviews, Elsevier.

9 CONCLUSÃO

De acordo com a análise realizada em nosso estudo, concluímos que os miRNAs 21 e 155, estão hiperexpressos no carcinoma de mama, e que os miRNAs são fortes candidatos a marcadores biológicos que auxiliarão no diagnóstico e acompanhamento no tratamento de diversos tipos de tumores oncológicos, dentre eles, o de carcinoma de mama.

REFERÊNCIAS

AKSAN, Hulya; KUNDAKTEPE, Berrin Papila; SAYILI, Ugurcan; VELIDEDEOGLU, Mehmet; SIMSEK, Gonul; KOKSAL, Selcuk; GELISGEN, Remise; YAYLIM, Ilhan; UZUN, Hafize. Circulating miR-155, let-7c, miR-21, and PTEN levels in differential diagnosis and prognosis of idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer. **BioFactors**, [S. l.], n. August, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1002/biof.1676.

BARROS, S. P.; OFFENBACHER, S. Epigenetics: Connecting environment and genotype to phenotype and disease. **Journal of Dental Research**, [S. l.], v. 88, n. 5, p. 400–408, 2009. DOI: 10.1177/0022034509335868.

BARTEL, David P. (Whitehead Institute for Biomedical Research; CENTER, 9 Cambridge; CAMBRIDGE, Massachusetts 02142). No Title. **Cell**, [S. l.], v. 116, p. 281–197, 2004.

BERTOLI, Gloria; CAVA, Claudia; CASTIGLIONI, Isabella. Micromas: New biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. **Theranostics**, [S. l.], v. 5, n. 10, p. 1122–1143, 2015. DOI: 10.7150/thno.11543.

BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; SIEGEL, Rebecca L.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492.

BUSHATI, Natascha; COHEN, Stephen M. MicroRNA functions. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, [S. l.], v. 23, p. 175–205, 2007. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406.

CALIN, George Adrian; SEVIGNANI, Cinzia; DUMITRU, Calin Dan; HYSLOP, Terry; NOCH, Evan; YENDAMURI, Sai. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. **PNAS**, [S. l.], v. 101, p. 2999–3004, 2004. DOI: 10.1016/S0168-583X(97)00335-2.

CARTHEW, Richard W.; SONTHEIMER, Erik J. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. **Cell**, [S. l.], v. 136, n. 4, p. 642–655, 2009. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.035>.

CHEN, Jian; WANG, Bing Chan; TANG, Jin Hai. Clinical significance of MicoRNA-155 expression in human breast cancer. **Journal of Surgical Oncology**, [S. l.], v. 106, n. 3, p. 260–266, 2012. DOI: 10.1002/jso.22153.

FARAONI, Isabella; ANTONETTI, Francesca Romana; CARDONE, John; BONMASSAR, Enzo. miR-155 gene: A typical multifunctional microRNA. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, [S. l.], v. 1792, n. 6, p. 497–505, 2009. DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.02.013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2009.02.013>.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; DYBA, T.; RANDI, G.; BETTIO, M.; GAVIN, A.; VISSER, O.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. **European Journal of Cancer**, [S. l.], v. 103, p. 356–387, 2018. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.

GARZON, Ramiro; CALIN, George A.; CROCE, Carlo M. MicroRNAs in cancer. **Annual Review of Medicine**, [S. l.], v. 60, p. 167–179, 2004. DOI: 10.1146/annurev.med.59.053006.104707.

GOLDBERG, Aaron D.; ALLIS, C. David; BERNSTEIN, Emily. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. **Cell**, [S. l.], v. 128, n. 4, p. 635–638, 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.006.

GUCALP, Ayca; TRAINA, Tiffany A.; EISNER, Joel R.; PARKER, Joel S.; SELITSKY, Sara R.; PARK, Ben H.; ELIAS, Anthony D.; BASKIN-BEY, Edwina S.; CARDOSO, Fatima. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 173, n. 1, p. 37–48, 2019. DOI: 10.1007/s10549-018-4921-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>.

HAKIMIAN, Fatemeh; GHOURECHIAN, Hedayatollah. Ultrasensitive electrochemical biosensor for detection of microRNA-155 as a breast cancer risk factor. **Analytica Chimica Acta**, [S. l.], v. 1136, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1016/j.aca.2020.08.039. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.08.039>.

HOSSEINI MOJAHED, Fatemeh; AALAMI, Amir Hossein; POURESMAEIL, Vahid; AMIRABADI, Amir; QASEMI RAD, Mahdi; SAHEBKAR, Amirhossein. Clinical Evaluation of the Diagnostic Role of MicroRNA-155 in Breast Cancer. **International Journal of Genomics**, [S. l.], v. 2020, 2020. DOI: 10.1155/2020/9514831.

HUANG, Yong; SHEN, Xing Jia; ZOU, Quan; WANG, Sheng Peng; TANG, Shun Ming; ZHANG, Guo Zheng. Biological functions of microRNAs: A review. **Journal of Physiology and Biochemistry**, [S. l.], v. 67, n. 1, p. 129–139, 2011. DOI: 10.1007/s13105-010-0050-6.

IORIO, Marilena V. et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. **Cancer Research**, [S. l.], v. 65, n. 16, p. 7065–7070, 2005. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1783.

JANSEN, Aaron P.; CAMALIER, Corinne E.; STARK, Cristi; COLBURN, Nancy H. Characterization of programmed cell death 4 in multiple human cancers reveals a novel enhancer of drug sensitivity. **Molecular Cancer Therapeutics**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 103–110, 2004.

JIANG, Shuai; ZHANG, Hong Wei; LU, Ming Hua; HE, Xiao Hong; LI, Yong; GU, Hua; LIU, Mo Fang; WANG, En Duo. MicroRNA-155 functions as an oncomiR in breast cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 gene. **Cancer Research**, [S. l.], v. 70, n. 8, p. 3119–3127, 2010. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4250.

LANKAT-BUTTGEREIT, Brigitte; GÖKE, Rüdiger. Programmed cell death protein 4 (pdc4): A novel target for antineoplastic therapy? **Biology of the Cell**, [S. l.], v. 95, n. 8, p. 515–519, 2003. DOI: 10.1016/j.biolcel.2003.09.003.

LEE, Rosalind; FEINBAUM, Rhonda; AMBROS, Victor. The C. elegans Heterochronic Gene lin-4 Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to lin-14. **Cell**, [S. l.], v. 75, p. 843–854, 1993.

LU, Z.; LIU, M.; STRIBINSKIS, V.; KLINGE, C. M.; RAMOS, K. S.; COLBURN, N. H.; LI, Y. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene. **Oncogene**, [S. l.], v. 27, n. 31, p. 4373–4379, 2008. DOI: 10.1038/onc.2008.72.

LYNAM-LENNON, Niamh; MAHER, Stephen G.; REYNOLDS, John V. The roles of microRNA in cancer and apoptosis. **Biological Reviews**, [S. l.], v. 84, n. 1, p. 55–71, 2009. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2008.00061.x.

MARTIN, Elizabeth C.; KREBS, Adrienne E.; BURKS, Hope E.; ELLIOTT, Steven; BADDOO, Melody; COLLINS-BUROW, Bridgette M.; FLEMINGTON, Erik K.; BUROW, Matthew E. mir-155 induced transcriptome changes in the MCF-7 breast cancer cell line leads to enhanced mitogen activated protein kinase signaling. **Genes and Cancer**, [S. l.], v. 5, n. 9–10, p. 353–364, 2014. DOI: 10.18632/genesandcancer.33.

MULRANE, Laoighse; MCGEE, Sharon F.; GALLAGHER, William M.; O'CONNOR, Darran P. miRNA dysregulation in breast cancer. **Cancer Research**, [S. l.], v. 73, n. 22, p. 6554–6562, 2013. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1841.

PEROU, Charles M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, [S. l.], v. 406, n. 6797, p. 747–752, 2000. DOI: 10.1038/35021093.

POLYAK, Kornelia. Breast cancer: origins and evolution Find the latest version: Science in medicine Breast cancer: origins and evolution. **J Clin Invest.**, [S. l.], v. 117, n. 11, p. 3155–3163, 2007. DOI: 10.1172/JCI33295.group.

SAIKIA, Momi; PAUL, Sunanda; CHAKRABORTY, Supriyo. Role of microRNA in forming breast carcinoma. **Life Sciences**, [S. l.], v. 259, n. June, p. 118256, 2020. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118256. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118256>.

SILVA, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA; SAÚDE, Ministério Da. **Estimativa 2018 : Incidência de Câncer no Brasil**. [s.l: s.n.].

SLACK, Frank J.; CHINNAIYAN, Arul M. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. **Cell**, [S. l.], v. 179, n. 5, p. 1033–1055, 2019. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.017.

TORRE, Lindsey A.; SIEGEL, Rebecca L.; WARD, Elizabeth M.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 16–27, 2016. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.

VARGAS, Mateus Mendonça; STOLF-MOREIRA, Renata. Aplicação de microRNAs na prática clínica*. **Revista Brasileira Clinica Medica**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 62–6, 2013.

WANG, Hui et al. MicroRNA-21 promotes breast cancer proliferation and metastasis by targeting LZTFL1. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–13, 2019. DOI: 10.1186/s12885-019-5951-3.

YAO, Qian; CHEN, Yuqi; ZHOU, Xiang. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. **Current Opinion in Chemical Biology**, [S. l.], v. 51, p. 11–17, 2019. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.01.024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.01.024>.

YONG, Sun Lee; DUTTA, Anindya. MicroRNAs in cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, [S. l.], v. 4, p. 199–227, 2009. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092222.

ZHANG, Chun Mei; ZHAO, Jing; DENG, Hua Yu. MiR-155 promotes proliferation of human breast cancer MCF-7 cells through targeting tumor protein 53-induced nuclear protein 1. **Journal of Biomedical Science**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 1–10, 2013. DOI: 10.1186/1423-0127-20-79.

ZHANG, Chunfu et al. MiR-21: A gene of dual regulation in breast cancer. **International Journal of Oncology**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 161–172, 2016. DOI: 10.3892/ijo.2015.3232.

ZHU, Shuomin; WU, Hailong; WU, Fangting; NIE, Daotai; SHENG, Shijie; MO, Yin Yuan. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. **Cell Research**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 350–359, 2008. DOI: 10.1038/cr.2008.24.