

## **MicroRNAs aplicados ao tratamento de câncer de mama com radioterapia em comparação ao tratamento sem eles**

### **MicroRNAs applied to the treatment of breast cancer with radiotherapy compared to treatment without them**

DOI:10.34117/bjdv9n5-077

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 10/05/2023

#### **Victor Calado Lopes**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: victorcaladolopes@gmail.com

#### **Lara Juliana Pereira da Silva Marinho**

Graduada em Nutrição

Instituição: Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: lara.marinho@souunit.com.br

#### **Emmili Giseli Barros Batista de Albuquerque Correia**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: emmili.giseli@souunit.com.br

#### **André Fernando de Oliveira Feroseli**

Doutor em Ciências

Instituição: Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: andre.fermoseli@souunit.com.br

#### **Jaim Simões de Oliveira**

Doutor em Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

Instituição: Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,

CEP: 57038-000

E-mail: jaim.simoese@souunit.com.br

#### **RESUMO**

Introdução: O câncer de mama (BC) é um tumor maligno originado nas células mamárias. Existem diferentes tipos de tratamentos, como: quimioterapia, hormonioterapia, terapia biológica, cirurgia e radioterapia, além da reconstrução mamária. Na radioterapia, as

melhorias proporcionadas por tratamentos a longo prazo devem-se principalmente à redução da neoplasia por destruição celular. Além deste tratamento, a técnica de acompanhamento por *miRNAs* (*microRNAs*) auxilia no melhor prognóstico deste. Objetivos: Comparar no prognóstico da patologia, em portadores de BC, os resultados do tratamento de radioterapia com a avaliação dos *miRNAs* e sua radiosensibilidade e sem a avaliação deles. Metodologia: Estudo realizado através de revisão sistemática de abordagem quantitativa e profundidade descritiva. As buscas foram realizadas nas estratégias de busca PubMed e BVS com critérios de inclusão e exclusão. Resultados: É necessário considerar que existem múltiplas linhagens de microRNAs com aplicações clínico patológicas diferentes em cada caso. Foi perceptível que os estudos com a avaliação de miRNAs de fato possuíam vantagens em relação aos em que não foi utilizada. Assim, a superioridade do tratamento se dá pela maior redução no tamanho dos tumores. Nesse processo, foi destacado o papel que esses biomarcadores possuem na quebra do ciclo celular das metástases. Conclusões: Este estudo mostra associações entre a radiorresistência molecular e miRNAs específicas. Portanto, entender mecanismos e miRNAs associados à radiorresistência ou radiosensibilidade melhorarão o resultado do tratamento e resistência radioterapêuticos. No entanto, sendo este um tratamento inovador, mais pesquisas são necessárias para verificar resultados e funções dos miRNAs em processos biológicos relacionados ao BC.

**Palavras-chave:** câncer de mama, radioterapia, microRNAs, radiorresistência, radiosensibilidade.

#### ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is a malignant tumor originating from breast cells. There are different types of treatments, such as: chemotherapy, hormone therapy, biological therapy, surgery and radiotherapy, in addition to breast reconstruction. In radiotherapy, the improvements provided by long-term treatments are mainly due to the reduction of the neoplasm by cellular destruction. In addition to this treatment, the technique of monitoring by miRNAs (microRNAs) helps in the best prognosis of this. Objectives: To compare the results of radiotherapy treatment with the evaluation of miRNAs and their radiosensitivity and without the evaluation of the miRNAs and their radiosensitivity in patients with BC. Methodology: Study carried out through a systematic review of a quantitative approach and descriptive depth. Searches were performed using PubMed and VHL search strategies with inclusion and exclusion criteria. Results: It is necessary to consider that there are multiple strains of microRNAs with different clinical and pathological applications in each case. It was noticeable that the studies with the evaluation of miRNAs actually had advantages over those in which it was not used. Thus, the superiority of the treatment is given by the greater reduction in the size of the tumors. In this process, the role that these biomarkers play in breaking the cell cycle of metastases was highlighted. Conclusions: This study shows associations between molecular radioresistance and specific miRNAs. Therefore, understanding mechanisms and miRNAs associated with radioresistance or radiosensitivity will improve the outcome of radiotherapeutic treatment and resistance. However, as this is an innovative treatment, more research is needed to verify the results and functions of miRNAs in biological processes related to BC.

**Keywords:** breast neoplasm, radiotherapy, microRNAs, radio resistance, radiosensitivity.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com Sheikh-Hosseini (2021), o câncer de mama pode ser definido como um tumor maligno, originado nas células da mama. Constata-se que é o tipo de caso oncológico que afeta mais de uma em cada dez mulheres ao redor do mundo. Geralmente, o desenvolvimento dessa condição está diretamente associado ao envelhecimento do indivíduo. No entanto, a taxa de mortalidade desta patologia, nos últimos anos, diminuiu em função dos diagnósticos cada vez mais precoces.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2021), os dados de pesquisas atuais mostram que a incidência estimada, conforme a localização primária do tumor e ao sexo, neste caso, câncer de mama em mulheres no Brasil, em 2020, foi de 66.280 casos novos. Revela ainda que a mortalidade para este mesmo grupo, em 2019, foi de 18.068 óbitos.

Existem tipos diferentes de tratamentos como: quimioterapia, hormonioterapia, terapia biológica, cirurgia e radioterapia, além de reconstrução mamária. A radioterapia é um procedimento que foi criado inicialmente em duas dimensões, em função de tratamentos nos campos da anatomia óssea. A dosagem dela é heterogênea, a fim de abranger diversos tecidos e suas diferentes densidades que delimitam limites para a visualização. (CHANDRA *et al.*, 2021).

O uso da tomografia computadorizada viabilizou uma melhor imagem do tumor e dos tecidos. Com o desenvolvimento de planos tridimensionais, tanto a medição da dose e da frequência de radioterapia utilizada em tumores e órgãos com risco de lesão, quanto à compreensão da interação entre o tratamento e a toxicidade ficou facilitada. As melhorias nos tratamentos a longo prazo devem-se principalmente à redução das toxicidades proporcionadas pelo uso de radioterapia de intensidade modulada e a guiada por imagem que revolucionou o tratamento de várias patologias malignas. Tecidos saudáveis são poupados, atualmente, em favor de avanços técnicos com alvos complexos que utilizam altas doses com precisão milimétrica e acentuadas doses em tecidos não afetados pelo neoplasma (CHANDRA *et al.*, 2021).

Além do tratamento radioterápico, a técnica de acompanhamento por microRNAs (miRNAs) auxilia na avaliação da eficiência deste. Os miRNAs apresentam função regulatória na atividade celular e na expressão gênica em nível pós-transcricional, de modo a facilitar o aumento dos níveis de transcrição e a expressão genética. Possuem comprimento de 19 a 25 nucleotídeos de RNA endógeno e não codificante. A biogênese

do miRNA inicia-se no núcleo celular, o qual o RNA polimerase II e III realizam a transcrição dos genes miRNAs (DAVEY *et al.*, 2021).

Os padrões de expressão do miRNA, tanto em células normais quanto em células cancerígenas, são alterados pela exposição à radiação ionizante. Além disso, os miRNAs participam da modulação das principais vias celulares que mediam a resposta à radiação, interferindo na radiosensibilidade das células cancerosas, por meio do envolvimento em processos biológicos como pontos de verificação (ciclo celular, apoptose, autofagia, transição epitelial-mesenquimal e sobrevivência das células-tronco do câncer). Grande parte dos miRNAs que mudam sua expressão após a irradiação e/ou participam do desenvolvimento de radiorresistência ou radiosensibilidade estão envolvidos na regulação destes. Os miRNAs que promovem a radiosensibilidade podem servir como biomarcadores para prever a suscetibilidade do tumor à radioterapia (MARCZYK *et al.*, 2021).

Assim, essa revisão sistemática tem por objetivo responder à seguinte pergunta norteadora: em portadores de câncer de mama, como o tratamento de radioterapia realizado com a avaliação de miRNAs, comparado com a não avaliação, influencia no prognóstico da patologia?

## 2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática feita de forma quantitativa e profundidade descritiva. Os descritores utilizados foram: “*breast neoplasms*”, “*radiotherapy*” e “*microRNAs*”, combinados com o operador Booleano AND.

Foi utilizada a estratégia de busca (breast neoplasms) AND (radiotherapy) AND (microRNAs) nas bases de dados National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) (vide Quadro 1).

Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período de 2017 a abril de 2022. Foram incluídos estudos com humanos que respondem ao objetivo da pesquisa. Os miRNAs foram avaliados de maneira generalizada, de modo a não limitar o estudo a um miRNA somente.

Os critérios de exclusão empregados foram artigos de revisão narrativa, cartas ao editor, relatos de caso, artigos de opinião, e, por fim, estudos que avaliaram miRNAs de forma isolada.

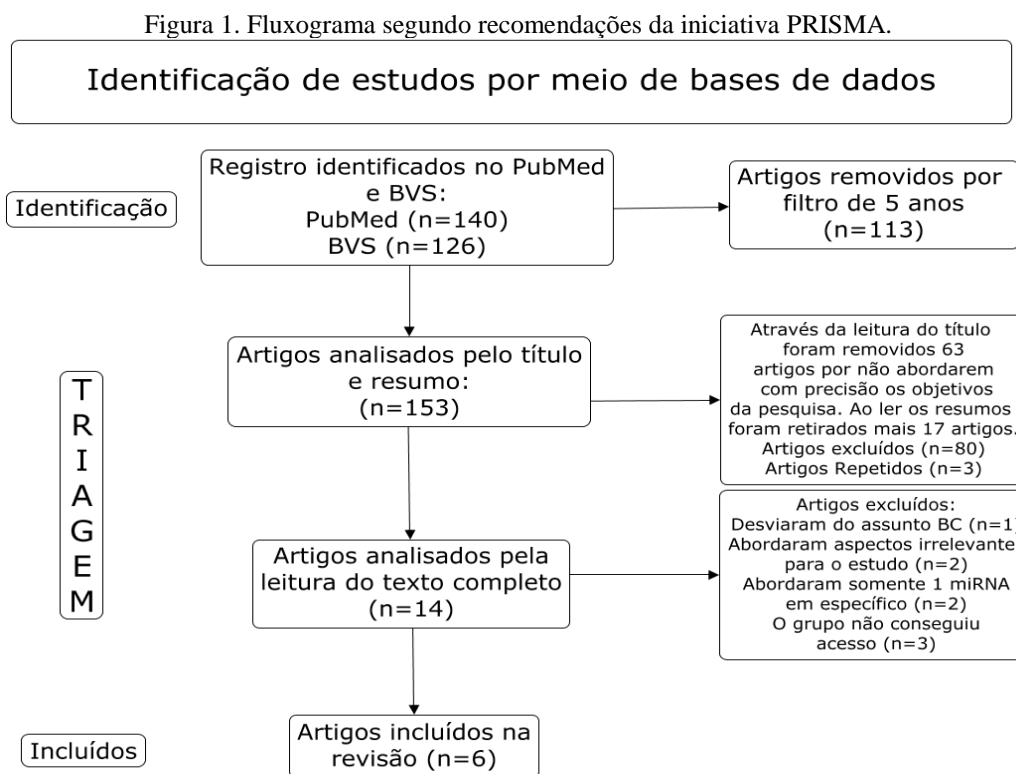
Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 140 artigos na base de dados PubMed e 126 artigos na BVS. Os títulos foram analisados de modo que

artigos que não abordassem diretamente o tema da presente revisão não foram incluídos, assim, foram selecionados 30 artigos de 88 da base PubMed e 20 de 65 da base BVS. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos, excluindo-se 17 artigos. Ao final, foi realizada a leitura dos textos completos, restando 6 artigos.

Na leitura do texto completo, um artigo foi excluído por desviar do assunto câncer de mama, dois abordam aspectos irrelevantes para o nosso artigo, três o grupo não conseguiu acesso e dois foram excluídos por abordar um miRNA somente em específico.

Assim, foram selecionados os artigos que avaliaram os resultados do tratamento radioterápico no câncer de mama com o uso dos miRNAs para realizar a comparação de radiosensibilidade e radiorresistência.

De forma detalhada, o processo de busca e seleção dos artigos incluídos nesta revisão sistemática é apresentado no fluxograma da figura 1.



Quadro 1. Relação dos artigos selecionados em cada etapa da pesquisa.

Estratégias de Busca (Descritores Combinados)	Base de Dados	Nº de Artigos	Artigos selecionados com um filtro de 5 anos	Artigos selecionados pela leitura do título	Artigos selecionados após a leitura do resumo	Artigos selecionados após a leitura do texto completo
(breast neoplasms) AND (radiotherapy)	PubMed	140	88	30	8	4

AND (microRNAs)						
(breast neoplasms) AND (radioherapy) AND (microRNAs)	BVS	126	65	20	9	2
<b>Total</b>		266	153	50	17	6

Quadro 2 Principais informações dos artigos selecionados para a escrita da revisão.

Artigo	Metodologia	Principais Informações		
		Objetivo	Resultados	Desfecho/Conclusão
MOHAMMADI <i>et al</i> , 2021	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar e classificar miRNAs associados à resposta e prognóstico de RT em vários cânceres.	A maioria dos 94 estudos realizados utilizou radioterapia em concomitância com a quimioterapia (quimioradioterapia). Os resultados revelaram a importância de 82 vias regulatórias de radiorresistência e sensibilidade em células cancerosas. Alguns miRNAs atuaram como biomarcadores para prever a resposta do RT em um contexto clínico.	Em conclusão, mostraram-se associações entre os mecanismos moleculares de radiorresistência e miRNAs específicos. Portanto, identificar os componentes envolvidos nesses mecanismos e os miRNAs associados à radiorresistência ou radiosensibilidade irão melhorar o resultado do RT e resistência radioterapêutica.
ZOU <i>et al</i> , 2021.	Ensaio clínico randomizado.	Traçar o perfil de expressão de miRNA sérico em pacientes com câncer de mama (CM) para encontrar potenciais biomarcadores para o diagnóstico de CM.	Foram selecionados 28 miRNAs para realização do estudo, em que uma certa quantidade foi estimulada positiva e outra negativamente; diante das diversas etapas do processo de análise do comportamento desses, foi identificado que 12, dos 28 miRNAs iniciais, possuem características que são promissoras para um bom prognóstico do câncer de mama.	Uma assinatura composta por 12 miRNAs séricos foi identificada e mostrou potencial para uso no diagnóstico não invasivo de CM.
PETROVIC; NAKASHIDZE; NEDELJKOVIC, 2021.	Revisão sistemática.	Identificar os miRNAs que influenciam as múltiplas abordagens	Os miRNAs têm sido descritos como modificadores e elementos de controle de resposta	Na presente revisão, o miR-21 e o miR-16 surgiram como os miRNAs mais promissores devido à

		<p>terapêuticas e propor potenciais miRNAs que podem ser modulados para melhorar a eficácia das quatro terapias principais para o CM.</p>	<p>ao RT. Alterações nos níveis de expressão de miRNAs estão associadas à resposta à RT por meio da supressão ou ativação de genes múltiplos ou únicos. Alguns miRNAs aumentam a radiosensibilidade, resultando na regressão ou erradicação do tumor, enquanto outros induzem a radiorresistência, contribuindo para o crescimento tumoral.</p>	<p>sua capacidade de modular todos os quatro tipos de tratamento BC. No futuro do anti-miRNA ou miRNA imitando modalidades terapêuticas, será crucial usar vários agentes de miRNA concomitantemente para alcançar a melhor eficácia de múltiplos tratamentos de linha de frente. No entanto, várias questões cruciais em relação à toxicidade precisam ser resolvidas antes que a terapêutica baseada em miRNA possa ser implementada na clínica.</p>
<p>CHONG; YEAP; HO, 2021.</p>	<p>Revisão sistemática.</p>	<p>O objetivo foi resumir os resultados de vários estudos <i>in vitro</i>, estudos <i>in vivo</i> e clínicos sobre como os miRNAs regulam a radiosensibilidade e a radiorresistência em células de câncer de mama humano.</p>	<p>Além de regular alvos envolvidos no crescimento e invasão celular, alguns dos miRNAs radiosensibilizantes citados no artigo foram capazes de regular negativamente a parada do ciclo celular e atividades de reparo de DNA, que eventualmente sensibilizaram as células de câncer de mama à irradiação. Alguns miRNAs radiosensibilizantes demonstraram também ter influência na apoptose.</p>	<p>De observação dos autores, o crescimento celular e o reparo regulamentado de DNA parecem ser as duas atividades mais altamente associadas a uma grande porção dos 36 miRNAs identificados no artigo que se relacionam com a resposta à radioterapia. Destacam também o grande potencial dos mirnas para serem utilizados como prognósticos biomarcadores, prevendo respostas dos pacientes antes ou durante o tratamento de radioterapia.</p>
<p>GRINÁN-LISÓN <i>et al</i>, 2020.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado.</p>	<p>Foi selecionado um conjunto de miRNAs que estão relacionados à</p>	<p>Para examinar a modulação de miRNAs no soro do paciente, foram comparadas as</p>	<p>Apesar da rápida expansão do uso de miRNAs como possíveis biomarcadores,</p>

		<p>radiorresistência, reparo de DNA e metástase, a fim de testar sua utilidade como biomarcadores na área clínica, particularmente em oncologia de radiação para prever e monitorar a resposta de rádio do tumor</p>	<p>expressões dos miRNAs na pré-radioterapia, durante e depois. Foi observado que toda a expressão de miRNAs aumentou significativamente durante a RT, exceto o miR 93.</p>	<p>entretanto, não há muitos estudos que deem utilidade clínica para o miRNA na radioterapia. Nesse sentido, esse estudo apoia como os miRNAs, relacionados à subpopulações de câncer de mama, podem fornecer um método útil para prever e monitorar a rádio-resposta de um tumor.</p>
<p>PEREZ-AÑORVE <i>et al.</i>, 2019.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado.</p>	<p>Relatar a geração de um modelo isogênico de células adquiridas de câncer de mama humano radiorresistente, bem como abordagens funcionais visando identificar as alterações moleculares em miRNAs que podem explicar esse fenótipo.</p>	<p>A radiorresistência induzida e sua função de expressão negativa de fatores genéticos é a tradução de como essas estruturas modulam outros genes. Nessa ação, o processo modificado é a tradução.</p>	<p>As evidências indicam a expressão aberrante de um conjunto de miRNAs ligados à carcinogênese e controle molecular de vias relacionadas com a resposta à terapia do câncer. Particularmente, a superexpressão do miR-122 mantém o fenótipo radiorresistente em células de câncer de mama, promovendo a sobrevivência celular, desde a regulação de vários genes para os efeitos deles, o que lhes confere um caráter oncogênico.</p>

### 3 RESULTADOS

Dos 266 artigos encontrados através das buscas nas bases de dados e analisados pela metodologia do presente estudo, 6 foram escolhidos para inclusão. Destes, 3 (50%) fazem revisões sistemáticas, sendo um deles com meta-análise, que recolhem dados de estudos prévios comparando grupos de miRNAs e seus efeitos relativos à aplicação de tratamentos radioterápicos. Os outros 3 (50%) são estudos clínicos randomizados que, em laboratório, testam linhagens celulares humanas de neoplasias mamárias e as consequências radiosensíveis e radiorresistentes que os miRNAs apresentam ou provocam. Dessa forma, agrupamos no quadro 2 as principais informações de cada artigo, incluindo objetivo, resultados e desfecho.



#### 4 DISCUSSÃO

Dentre os artigos analisados que tiveram como metodologia a revisão sistemática, os estudos de Mohammadi *et. al* (2021) e de Chong; Yeap e Ho (2021), revisaram resultados de características quantitativas, em que uma determinada quantidade de miRNAs foi dividida para ser regulada positiva e negativamente, a fim de, em momento posterior, serem classificados como radiosensíveis ou radiorresistentes. Já a revisão sistemática de Petrovic; Nakashidze e Nedeljkovic (2022), analisou separadamente o comportamento de determinados miRNAs em resposta à radioterapia no tratamento do câncer de mama.

Os três estudos mostraram concomitantemente a relevância do miR-21, de forma que, na amostra de Mohammadi *et. al* (2021), foram avaliados 77 miRNAs em 19 tipos de câncer. No câncer de mama, associado à radiorresistência, nota-se uma alta expressão de miR-21, enquanto expressão reduzida de miR-148b, 155, 139-5P e 33a. Em relação ao miR-21, de acordo com meta-análise de subgrupos que focaram nele e cânceres individuais (incluindo o câncer de mama), sua alta expressão estava significativamente relacionada à sobrevida global mais longa. Os resultados do estudo mostraram que a superexpressão de miR-21 pode não apenas ser um bom marcador diagnóstico para câncer, mas também ser um marcador preditor para prever a radiorresistência em pacientes com câncer.

Já Petrovic; Nakashidze e Nedeljkovic (2021), mostram que a sensibilidade e a resistência das células mamárias cancerígenas estão relacionadas à interação entre as moléculas de miRNAs e o estado e a atividade de várias proteínas, refletidas nos seus distintos padrões de expressão. Como contribuinte para a radiorresistência, foi identificada a superexpressão do miR-95, levando ao aumento da agressividade do câncer de mama (CM), além de impulsionar a proliferação celular e a invasividade, com a sinalização de fosfoinositídeo 3-quinases PI3K/AKT. A resistência à radiação de tumores mamários pôde ser observada também pela expressão de miR-620 *in vivo* e *in vitro*, de forma que a sua inibição tem o papel de diminuir a proliferação de células tumorais e aumentar a sensibilidade ao tratamento com radiação. Além disso, o anti-miR-21 mostrou sua capacidade de modular a resistência à radiação em células de CM, de forma que o miR-21 inibia a entrada das células na fase de parada, a qual era induzida pela proteína G2/M; as células que superexpressaram o miR-21 não sofreram apoptose após irradiação, ou seja, resistiram, sugerindo que uma combinação entre anti-miR-21 e radioterapia possa ser uma boa estratégia para superar a resistência à radiação.

Chong; Yeap e Ho (2021) ressaltaram também que a superexpressão de miR-21 está significativamente associada ao estado de metástases de pacientes com câncer de mama e correlacionado com baixa sobrevida, indicando que o miR-21 se tem influência na promoção e no desenvolvimento de metástases, tendo em vista que ele induz a radorresistência das células de tumores mamários. Além disso, foi possível perceber que, em geral, existem sete categorias diferentes de processos celulares que podem ser regulados pelos miRNAs, como crescimento celular, reparação de DNA, apoptose, invasão e metástase, ciclo celular, autofagia, e stemness celular. Dentre elas, a maior porção de miRNAs identificados parece ter como alvo genes que estão envolvidos nas três primeiras categorias, sugerindo que elas possuem maior influência nas respostas de rádio.

Como colaborador para o aumento da sensibilidade do CM à radioterapia, tem-se o miR-34a, o qual é membro de uma família de miRNAs supressores de tumor associados à homeostase do epitélio mamário. Grandes níveis de miR-34a foram relacionados às células mais diferenciadas em comparação com as células-tronco cancerígenas derivadas de epitélios mamários. Um estudo analisado pelo autor, avaliou que aumentar o miR-34a e, simultaneamente, reduzir o miR-21 pode ajudar na superação da resistência à radiação por parte das células tumorais mamárias (PETROVIC; NAKASHIDZE; NEDELJKOVIC, 2021).

Tem-se ainda, como contribuições de Mohammadi *et. al* (2021), a análise de que alguns outros miRNAs atuaram como biomarcadores para prever a resposta da radioterapia em um contexto clínico. A análise dos níveis de miRNA em amostras de pacientes com câncer após a radioterapia demonstrou que a maior expressão de miR-139-5p em câncer de mama está relacionada a resultados favoráveis como um bom prognóstico, maior sobrevida global, melhor resposta terapêutica. Além disso, a regulação negativa de miR-33a no câncer de mama após a irradiação está relacionada a desfechos desfavoráveis como estágio clínico avançado, recidiva e má resposta à terapia.

Por outro lado, os outros três artigos que apresentaram ensaio clínico randomizado como metodologia, não somente compararam resultados de outros estudos, como visto anteriormente, mas realizaram, de fato, experimentos em laboratório, com a intenção de testar e analisar a eficácia de determinados miRNAs. Os resultados obtidos por eles foram variados, já que diferentes miRNAs foram utilizados para realização dos estudos.

Desses, como resultado inicial, no estudo de Griñán-Lisón *et al.*, (2020) foi encontrado que o fator aldeído desidrogenase 1 (ALDH 1) é um importante grupo de

enzimas nessa avaliação em fato que possibilita correlacionar como diferentes linhagens de células cancerígenas estão reagindo à radioterapia. Por exemplo, é possível estabelecer uma relação diretamente proporcional entre a redução desse grupo enzimático com linhagens celulares como a CD44/CD24<sup>+</sup>/baixo e a SKBR3 em dosagens de radiação ionizante de 2 a 6 Gy. Nesse aspecto ainda foi utilizada a técnica de RT-PCR em tempo real para melhor distinguir os progressos feitos em atividades intracelulares.

Logo, no estudo de Perez-Añorve *et al* (2019) após experimentos foi possível observar que as linhagens clonogênicas cancerígenas respondem, apesar de com variabilidade, em uma faixa lógica, por exemplo, as células MCF-7 e MDA-MB-231 possuem uma dose letal média de 4Gy. Assim, podem ser criadas linhagens com alta resistência ao tratamento. Contudo a solução, prontamente testada e comprovada, foi a irradiação fracionada dessas culturas cancerígenas.

Em um outro ensaio clínico randomizado, foi identificado que o aumento da expressão de miR-106a-5p e miR-25 em tecidos de câncer de mama tinha algumas associações com alta proliferação e indica um prognóstico ruim para os pacientes. Em contraste, miR-19b-3p inibiu a proliferação de células de câncer de mama. MiR-92a-3p foi definido como um marcador de câncer de mama circulante em várias pesquisas, indicando sua correlação subjacente com o estado da doença e o processo biológico da neoplasia (ZOU *et al*, 2022).

Nos experimentos de Griñan-Lisón *et al* (2020) tanto a formação da mamografia quanto a capacidade clonogênica de ALDH 1<sup>+</sup> foram parâmetros de estudo para os efeitos das doses de radiação nas células-tronco da mama, o que mostrou inibição e redução de várias propriedades de agentes cancerígenos quando irradiados. Nesse sentido, observou-se, em consequência, a redução de tumores tanto em câncer de mama comum como em triplos-negativos.

Em relação aos estudos de expressão de miRNAs sob efeito da radioterapia, é necessário considerar a implicação em diferentes processos tumorais e propriedades de caule. Assim, apesar de depender muito da linha celular tumoral analisada, a maioria dos resultados converge para um bom prognóstico. Enquanto uma importante minoria não apresenta resultados (GRÍÑÁN-LISÓN *et al*, 2020).

ZOU (2022) identificou uma assinatura de 12-miRNA no soro (let-7b-5p, miR-106a-5p, miR-19a-3p, miR-19b-3p, miR-20a-5p, miR-223-3p, miR-25-3p, miR-425-5p, miR-451a, miR-92a-3p, miR-93-5p e miR-16-5p) que podem servir como uma assinatura promissora para o diagnóstico preciso de câncer de mama após todas as fases da sua

pesquisa (de um total de 19 miRNAs). No entanto, mais pesquisas são necessárias para verificar melhor os resultados e explorar as funções desses miRNAs em processos biológicos relacionados ao câncer de mama.

Nos trabalhos de Perez-Añorve *et al* (2019) denota-se de modo claro quais miRNAs estavam em contraponto ao tratamento e quais eram favoráveis. Com essas informações ficou mais fácil manipular as células resistentes induzidas por radioterapia e reverter a condição de resistência ao tratamento. Além disso, com objetivo de delinear o perfil genético e definir parâmetros hierárquicos ligados aos miRNAs resistentes foi feita toda uma abordagem genética nos experimentos relacionados principalmente ao miR-122.

Em comparação com os perfis anteriormente citados de resposta ao tratamento, foi encontrado por Griñan-Lisón *et al.* (2020) que a exposição radiológica apresenta diferentes respostas para cada linha celular, a exemplo a possibilidade de desenvolvimento de radiorresistência. Da mesma forma, o estudo demonstra que existem variáveis inclusive no que diz respeito à quantidade de camadas da cultura celular avaliada. Deve-se destacar a possibilidade de seleção natural das células cancerígenas através da alta exposição à radiação. Nesse aspecto a radioresistência induzida pelos miRNAs e sua função de expressão negativa de fatores genéticos é a tradução de como essas estruturas modulam outros genes. Nessa ação, o processo celular que é alterado principalmente é a transcrição. (PEREZ-AÑORVE *et al.*, 2019).

Sintetizando, os miRNAs são úteis clinicamente, de forma que atuam como modificadores e elementos de controle das respostas tumorais quando expostas à radioterapia (RT). Sua ação pode ser observada, associada à RT, pelo fato de possuírem alterações na forma como estão expressos, com a ativação ou supressão de genes múltiplos ou únicos. Eles são responsáveis por equilibrar a homeostase celular, regulando os pontos de verificação do ciclo de vida das células e, portanto, identificando quando ocorrem as apoptoses em resposta à radiação. Alguns tipos de miRNAs aumentam a radiosensibilidade, resultando na regressão ou erradicação do tumor, outros tipos induzem a radiorresistência, contribuindo para a sobrevivência celular, renovação e crescimento das células tumorais (PETROVIC; NAKASHIDZE; NEDELJKOVIC, 2021).

## 5 CONCLUSÃO

Esta revisão pôde concluir que os miRNA possuem grande aplicabilidade nas terapias contra tumores mamários, de maneira que melhoram a radiosensibilidade, auxiliando no tratamento radioterápico. Dessa forma, é possível observar o grande potencial desses miRNAs como biomarcadores no prognóstico da doença, prevendo a resposta dos pacientes durante ou antes mesmo de receber o tratamento.

Deve-se levar em consideração a insuficiência de estudos relatando resultados clínicos neste tema. Apesar das limitações, este estudo pode ajudar a encontrar a relação entre os miRNAs e a resposta radioterapêutica em uma neoplasia mamária e assim responde a pergunta de pesquisa do presente estudo.

## REFERÊNCIAS

CHANDRA, R. A. *et al.* Contemporary radiotherapy: presente and future. **The Lancet**, v. 398, n. 10295, p. 171-184. Julho. 2021. Disponível em: <Contemporary radiotherapy: present and future - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 de março de 2022.

CHONG, Z. X. *et al.* Role of miRNAs in Regulating Responses to Radiotherapy in Human Breast Cancer. **Int J Radiat Biol**, v. 97, n. 3, p. 289 - 301. Janeiro. 2021. Disponível em: <Role of miRNAs in regulating responses to radiotherapy in human breast cancer - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 05 de junho de 2022.

DAVEY, M. G. *et al.* The Role of MicroRNA as Clinical Biomarkers for Breast Cancer Surgery and Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n. 15, p. 1330 - 1345. Agosto. 2021. Disponível em: <Gene Therapy as an Emerging Therapeutic Approach to Breast Cancer: New Developments and Challenges - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 de março de 2022.

GRÑÁN-LISÓN, C. *et al.* miRNAs as Radio-Response Biomarkers for Breast Cancer Stem Cells. **Mol Oncol**, v. 14, n. 3, p. 556 - 570. Março. 2020. Disponível em: <miRNAs as radio-response biomarkers for breast cancer stem cells. | Mol Oncol;14(3): 556-570, 2020 03. | MEDLINE (bvsalud.org)>. Acesso em: 04 de junho de 2022.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Estatísticas de Câncer**. 2021. Disponível em: <Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer>. Acesso em: 25 de março de 2022.

MARCZYK, M. *et al.* Analysis of the Applicability of microRNAs in Peripheral Blood Leukocytes as Biomarkers of Sensitivity and Exposure to Fractionated Radiotherapy towards Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16. Agosto. 2021. Disponível em: <Analysis of the Applicability of microRNAs in Peripheral Blood Leukocytes as Biomarkers of Sensitivity and Exposure to Fractionated Radiotherapy towards Breast Cancer - PMC (nih.gov)>. Acesso em: 05 de março de 2022.

MOHAMMADI, C. *et al.* miRNA as Promising Theragnostic Biomarkers for Predicting Radioresistance in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Critical Reviews in Oncology / Hematology**, v. 157. Janeiro. 2021. Disponível em: <miRNA as promising theragnostic biomarkers for predicting radioresistance in cancer: A systematic review and meta-analysis - ScienceDirect>. Acesso em: 04 de junho de 2022.

MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ** 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

PEREZ-AÑORVE, I. X. *et al.* New Insights into Radioresistance in Breast Cancer Identify a Dual Function of miR-122 as a Tumor Suppressor and oncomiR. **Mol Oncol**, v. 13, n. 5, p. 1249 - 1267. Maio. 2019. Disponível em: <New insights into radioresistance in breast cancer identify a dual function of miR-122 as a tumor suppressor and oncomiR. | Mol Oncol;13(5): 1249-1267, 2019 05. | MEDLINE (bvsalud.org)>. Acesso em: 04 de junho de 2022.

PETROVIC, N. *et al.* Breast Cancer Response to Therapy: Can microRNAs Lead the Way? **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 26, n. 2, p. 157 - 178. Janeiro. 2021. Disponível em: <Breast Cancer Response to Therapy: Can microRNAs Lead the Way? - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 05 de junho de 2022.

SHEIKH-HOSSEINI, M. *et al.* Gene Therapy as an Emerging Therapeutic Approach to Breast Cancer: New Developments and Challenges. **Human Gene Therapy**, v.32, n.21-22, p. 1330 – 1345. Novembro. 2021. Disponível em: <Gene Therapy as an Emerging Therapeutic Approach to Breast Cancer: New Developments and Challenges - PubMed (nih.gov)>. Acesso: 23 de março de 2022.

ZOU, X. *et al.* MicroRNA Profiling in Serum: Potential Signatures for Breast Cancer Diagnosis. **Cancer Biomarkers**, v. 30, n. 1, p. 41-53. Fevereiro. 2021. Disponível em: <MicroRNA profiling in serum: Potential signatures for breast cancer diagnosis - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 04 de junho de 2022.