

MICRORNA-367 COMO BIOMARCADOR E ALVO TERAPÊUTICO EM TUMORES EMBRIONÁRIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, COM ÊNFASE AO MEDULLOBLASTOMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MICRORNA-367 HOW BIOMARKER AND THERAPEUTIC TARGET IN EMBRYONIC TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, WITH AN EMPHASIS ON MEDULLOBLASTOMA: A SYSTEMATIC REVIEW

Felicson Leonardo Oliveira Lima¹; Fabiana Carneiro Almeida¹; Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva²

¹Discentes do curso de Biomedicina da Faculdade Nobre de Feira de Santana – FAN, Feira de Santana, Bahia, Brasil;

²Mestre em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife, Pernambuco; Docente da Faculdade Nobre de Feira de Santana – FAN, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

E-mail para correspondência: felicsonleonardo@hotmail.com

RESUMO

Os microRNAs são moléculas compostas por cadeias simples de RNA e não codificadores, no entanto, atuam sob a regulação gênica seja controlando a expressão, inibindo a tradução ou induzindo a clivagem. Dentre os tumores que acometem a classe pediátrica os mais incidentes são às leucemias, os linfomas e os tumores embrionários do sistema nervoso central (SNC), sendo o meduloblastoma um tumor do SNC e a principal causa de morte em crianças de 0 a 4 anos. Este artigo tem como objetivo analisar os benefícios da utilização do microRNA-367 (miR-367) como alvo terapêutico em tumores pediátricos de alta agressividade, enfatizando o meduloblastoma, relatando, assim, aspectos importantes de sua expressão, além de verificar o potencial deste, como biomarcador para o diagnóstico precoce e prognóstico. Trata-se de uma revisão da literatura do tipo sistemática, elaborada mediante análise de artigos científicos indexados no PubMed e Scielo, livros, dissertações de mestrado, testes de doutorado, bem como protocolos de diagnóstico e tratamento publicados pelo Ministério da Saúde e instrumentos disponibilizados na base de microRNAs (miRBase). Foram encontrados um total de 261 materiais, sendo selecionados ao fim, 44. Os critérios de inclusão basearam-se em artigos que descrevem o tema em questão, publicados entre os anos de 2015 a 2020, disponibilizados nos idiomas português ou inglês. Neste trabalho podem ser citados vários tipos de tumores e sua relação com o miR-367, seja em alta ou baixa expressão e as consequências dessas variações. O miR-367 é visto como novo biomarcador e alvo de terapias, em vários trabalhos, seu perfil de expressão pode auxiliar em um diagnóstico açodado, possibilitando um prognóstico eficaz, além de corroborar no monitoramento de patologias.

Palavras-chave: microRNAs; Carcinogênese; Terapia gênica; Tumores embrionários do SNC.

ABSTRACT

MicroRNAs are non-coding single strand RNA molecules, however, they act under gene regulation whether controlling expression, repressing translation or inducing cleavage. Among the tumors that affect the pediatric patients, the more incidents are leukemias, lymphomas, and the embryonal central nervous systems (CNS) tumors, like medulloblastoma, the first cause of death in cancer patients between 0-4 years old can be mentioned. This article aims to analyze the benefits of using microRNA-367 (miR-367) as a therapeutic target in highly aggressive pediatric tumors, emphasizing medulloblastoma, thus reporting important aspects of its expression, in addition, its potential, as a biomarker for early diagnosis and prognosis. This is a systematic literature review, prepared by analyzing scientific articles indexed in PubMed Scielo, books, master's dissertations, doctoral tests, as well as diagnosis and treatment protocols published by the Ministry of Health and instruments made available on the basis of microRNAs (miRBase). A total of 261 articles were found, with 44 being selected. The inclusion criteria were based on articles that describe the topic in question, published between the years 2015 to 2020, available in Portuguese or English. In this work, several types of tumors and their relationship with miR-367 can be mentioned, either overexpressed or down expressed and its regulation in the tumor. The miR-367 is seen as a new biomarker and target of therapies, in several studies, its expression can assist in timely diagnosis, enabling an effective prognosis as well as monitoring of pathologies.

Keywords: microRNAs; Carcinogenesis; Gene therapy; Embryonal CNS tumors.

1. INTRODUÇÃO

Os microRNAs (miRNAs) são moléculas endógenas em tamanho reduzido, constituídas por cadeias simples de RNA que não possuem capacidade de codificação (ncRNA), apresentando tamanho aproximado entre 18-25 ribonucleotídeos de comprimento, sendo estas pertencentes a uma classe em abundância de moléculas conservadas filogeneticamente e com ação regulatória negativa a expressão gênica ao nível pós-transcricional [1, 2].

Há a estimativa de que os miRNAs sejam responsáveis por cerca de 60% da regulação gênica humana. A ação de apenas um miRNA pode regular a função e expressão de centenas de mRNAs, inibindo a sua tradução ou induzindo a sua clivagem, dependendo da maneira que o miRNA se liga ao mRNA-alvo [3, 4]. A expressão aberrante do microRNA-367 (miR-367) é encontrada em tumores embrionários do SNC, sendo responsável por atribuir a capacidade de auto-renovação tanto em células tumorais como também nas células tronco normais [5, 6].

Atualmente, podem ser mensurados 1.917 miRNAs, pertencentes ao genoma humano [7]. Há cerca de três décadas atrás, os estudos de genes eram destinados aos genes codificadores de proteínas, uma vez que era desconhecida a existência dos miRNAs. Desde então, diversas pesquisas apontam estes como reguladores da oncogênese e da supressão tumoral, sendo observadas em diversas vias, onde há desregulação do processo tumoral, funcionando como biomarcadores para o diagnóstico, prognóstico e, em potencial, na terapia antitumoral [8, 9].

Segundo dados da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, há a estimativa de que cerca de 215.000 crianças com idade inferior a 15 anos, sejam acometidas pela patologia todos os anos. O câncer pediátrico apresenta rápido desenvolvimento, necessitando de um diagnóstico pressuroso e tratamento adequado. No adulto, os principais fatores para o desenvolvimento do câncer, são as mutações somáticas e os fatores ambientais, já em indivíduos nas primeiras duas décadas de vida, os fatores genéticos e epigenéticos são as principais causalidades, com origem prevalente em células embrionárias [10, 11].

Entre os principais tipos de cânceres pediátricos podem ser apontados às leucemias, os linfomas e os tumores que acometem o sistema nervoso central (SNC), em relação aos tumores embrionários, tem-se o retinoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms e meduloblastoma. Os tumores malignos que acometem o sistema nervoso central demonstram grande potencial de letalidade ou ainda, possibilidade de deixar sequelas. O meduloblastoma é um tumor cerebral determinado como maligno, que acomete com maior frequência crianças entre um a quatro

anos. É classificado como sendo de alta agressividade e rápido crescimento, demonstrando frequência em casos de metástases [12, 13, 14].

Considerando a potencialidade dos tumores embrionários do SNC, a influência de fatores genéticos para seu acometimento e rápido desenvolvimento, estudos moleculares mostram-se efetivos, exibindo a influência do miR-367 sob a agressividade desse tipo de tumor. Os miRNAs atuam na regulação da expressão gênica, alterações de sua expressão podem ser mensuradas, sendo úteis como biomarcadores e direcionados ao alvo de terapias, visto que sua inibição interfere nas características oncogênicas.

Este artigo, tem como objetivo, analisar os benefícios da utilização do miR-367 como alvo terapêutico em tumores pediátricos de alta agressividade, enfatizando o meduloblastoma, relatando assim, aspectos importantes de sua expressão, além de verificar o potencial deste como biomarcador para o diagnóstico precoce e prognóstico.

2. BIOGÊNESE DOS miRNAs

A origem do miRNA tem início a partir da transcrição do miRNA primário (pri-miRNA), as etapas subsequentes dependem de duas proteínas, (RNase III) sendo estas mediadas pelo DROSHA com localização nuclear e pelo DICER no âmbito citoplasmático, resultando em uma molécula de RNA não-codificante com aproximadamente 22 nucleotídeos de comprimento. Um único miRNA apresenta potencial para controlar centenas de RNAs mensageiros (mRNAs), ainda assim, cada mRNA pode sofrer regulação pela atuação de vários miRNAs, estes controlam aproximadamente um terço de todos os mRNAs humanos [15, 16].

No núcleo, os genes de miRNAs são transcritos por meio da RNA polimerase II, o que resulta em uma molécula longa com mais de 1000 nucleotídeos, denominada pri-miRNA. Um complexo específico (complexo Drosha – DGCR8), constituído pela enzima RNase III Drosha e o cofator DGCR8, responsável pelo processamento, realiza o reconhecimento e clivagem dos pri-miRNA, onde ao findar desta etapa, a estrutura possuirá um total de 60 a 100 nucleotídeos, sendo denominados então de miRNAs precursores (pre-miRNAs) [16].

Os pre-miRNAs formados no núcleo são lançados para a região citoplasmática sob auxílio da EXP5, são processados pelo duplex TRBP-DICER, ocorre a clivagem do loop originando um miRNA de fita dupla. A enzima AGO2 entra em atividade, formando o RISC, o qual se liga a uma das fitas de miRNA, tornando-o maduro, este poderá intervir sob o mRNA regulando sua expressão gênica o que poderá resultar na inibição da tradução ou degradação do

mRNA, pelos mecanismos de complementariedade das bases (miRNA e mRNA), enquanto a outra fita sofre degradação [3, 17].

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão de literatura consiste em uma etapa vital no processo de investigação, envolvendo aspectos imprescindíveis como: buscar, localizar, analisar, produzir e interpretar a investigação prévia, mediante livros, resumos, actas de congressos, e outros, que se relacionam a área de estudo. Sendo então, uma análise bibliográfica baseada em pesquisas anteriormente publicadas. A importância da revisão da literatura, vai além da definição de um problema, o que possibilita também, a obtenção de uma ideia aprofundada sobre o atual estado do conhecimento de um tema proposto, suas brechas, bem como a influência da investigação para a aquisição do conhecimento [18].

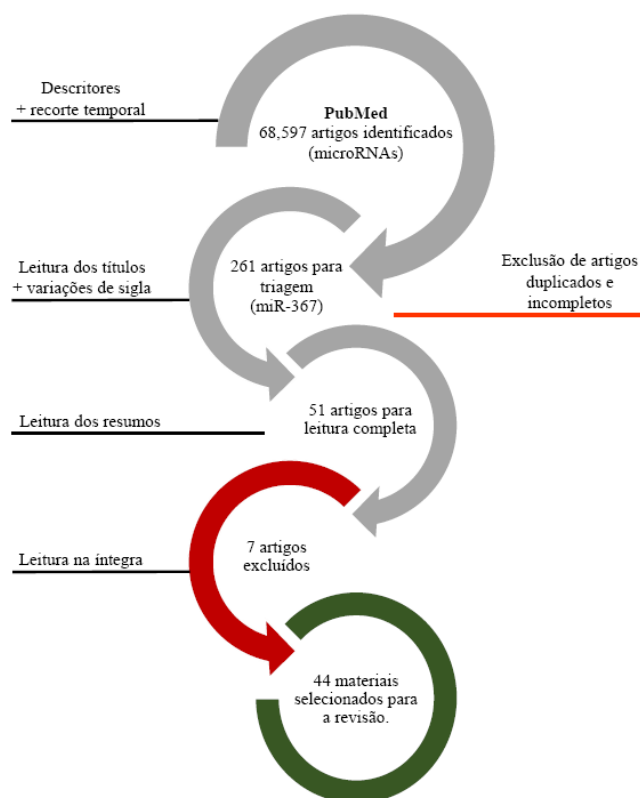
Foi realizada uma pesquisa bibliográfica do tipo sistemática, mediante materiais de cunho científico, como artigos, indexados no PubMed e Scielo, livros, dissertações de mestrado, testes de doutorado, bem como protocolos de diagnóstico e tratamento publicados pelo Ministério da Saúde e instrumentos disponibilizados na base de microRNAs (miRBase). Os descritores utilizados na busca foram: microRNAs; Carcinogenesis; Gene therapy; Embryonal CNS tumores. Para a triagem e seleção de conteúdo, critérios de inclusão foram previamente estabelecidos, sendo integrados, materiais escritos em português, inglês e espanhol publicados entre os anos de 2010 a 2020, excedendo-se apenas, um artigo de extrema relevância para a abordagem do estudo.

Inicialmente, foi realizada a seleção, mediante aplicação do filtro de recorte temporal nas bases de dados anteriormente citadas, sendo encontrados 68,597 artigos, no entanto, a grande maioria deles não especificavam o miRNA da presente pesquisa, o que, após utilização das variações de sigla do tema proposto (miRNA-367; microRNA-367; miR-367), foram identificados 261 artigos. Posteriormente, foram selecionados para triagem, artigos científicos que mencionavam a interação do miR-367, com processos tumorais e/ou seu uso como biomarcador, no título do trabalho. Subsequente a esta etapa, foi executada a exclusão daqueles que não estavam no formato completo para análise e dos estudos com caráter de similaridades, denotando 72 artigos científicos.

Após a apreciação dos resumos, foram selecionados 51 artigos para a leitura na íntegra. Nessa última etapa, 7 artigos foram excluídos por não demonstrarem concordância entre o tema

e objetivos do estudo. Ao fim, 44 referências bibliográficas foram selecionadas para a síntese do presente estudo. Abaixo, a figura 1, ilustra de maneira simplória o processo de execução metodológica deste pesquisa.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos científicos para a síntese da revisão bibliográfica.



Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A desregulação de miRNAs tem sido frequentemente observada nas células cancerosas, demonstrando assim uma relação direta com a tumorigênese (origem do tumor) [19]. Os perfis de expressão dos miRNAs irão denotar tanto o desenvolvimento quanto a progressão de um câncer, podendo assim, explorar uma nova visão sobre sua etiologia [20, 21, 22]. Nesse contexto o miR-367 tem sido associado a vários cânceres, como por exemplo, o câncer de pulmão, de células germinativas, melanoma, osteossarcoma, tumor de Wilms e meduloblastoma [22, 23].

O meduloblastoma (MB) é um tipo de neoplasia primária cerebelar independente, que acomete o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo caracterizado por um comportamento clínico

altamente heterogêneo e com predominância para o sexo masculino. Além disso, o MB é o mais frequente grupo de neoplasias sólidas malignas na faixa pediátrica, o que conseqüentemente ocasiona a hidrocefalia. As aberrações genéticas e epigenéticas que acontece ainda no desenvolvimento embrionário, culminarão em perturbações genéticas, as quais irão persistir nas células e posteriormente se manifestarão na forma de tumor após o nascimento da criança [24, 25, 26].

Uma das hipóteses para a alta agressividade do MB é a presença de células tumorais com características de células tronco (CT), as chamadas células tronco tumorais (CTT). As CT podem ser definidas como sendo células com potencial ilimitado de autorrenovação, sendo ainda, capazes de produzir no mínimo um tipo de célula diferenciada. Diante disso, uma CTT apresenta as mesmas capacidades ilimitadas das CT como alto nível de proliferação, autorrenovação e capacidade de gerar outras células diferenciadas do tumor, aumentando à heterogeneidade celular do tumor e sua agressividade [27]. Ademais, as CT estão presente em todas as fases do desenvolvimento, desde o zigoto, na massa interna do embrião, estágio fetal e permanece nos tecidos adultos. Vale ressaltar que as CT têm seu potencial máximo no período embrionário, na fase adulta a sua potencialidade é diminuída [28].

Por volta de 1997 foram evidenciados os primeiros relatos de células tronco cancerosas, através de um estudo *in vitro*. Nesse estudo ficou demonstrado que as CTT possuem facilidade de replicar tumores, além de apontar que o crescimento do tumor tem uma ligação direta com um pequeno número de CTT que ficam ocultas nos cânceres. Esse achado pode ser justificado pelo ressurgimento de tumores mesmo após o tratamento, essa reaparição, estaria atrelada a essas células que alimentam o tumor em longo prazo [29, 30].

A caracterização das células tronco embrionárias (CTE) é realizada através de fatores de transcrição expressos por estas células. Dentre esses fatores, OCT4, SOX2 e NANOG são restritos ao compartimento embrionário, sendo específicos para cada tipo de célula e miRNAs (302-367 e 290-295). Além disso, alguns desses fatores são importantes para determinar a identidade da célula; controlar a permanência da célula em estado indiferenciado; coordenar a expressão dos seus próprios genes e a inibição de genes que são primordiais para a continuidade do desenvolvimento. Em relação às proteínas de superfície expressas pelas CTE podemos citar a fosfatase alcalina, CD24 e CD9 [28]. A CD9, por sua vez, foi capaz de formar tumores primários e secundários em um estudo realizado por [29], visto que as células carcinogênicas normais não foram capazes de reproduzir tal feito.

Uma pesquisa realizada por [6], que buscava a caracterização de células de tumores embrionárias do SNC, demonstrou que a OCT4A regula positivamente a expressão do miR-367, sendo que o aumento da expressão desse miRNA é capaz de reprogramar células normais ao estado pluripotente com maior eficiência, quando comparados à reprogramação realizada com a superexpressão dos fatores de transcrição. Nessa mesma linha de pesquisa, porém em um estudo funcional, ficou evidenciado que a superexpressão do miR-367 e da OCT4A possuem efeitos semelhantes, onde o aumento, resulta em uma maior proliferação celular e invasão das células tumorais. Além disso, foi observado que a superexpressão do fator de transcrição OCT4A em linhagens celulares de meduloblastoma atribuem maior agressividade e características de células tronco a essas linhagens tumorais [31].

Aproximadamente, apenas um terço dos pacientes que possuem MB sobrevivem ao tratamento, e ainda adquirem morbidade significativa afetando a qualidade de vida do paciente. Sendo assim, se faz necessário o desenvolvimento de novas terapias que possam aumentar a sobrevida e diminuir os efeitos colaterais do tratamento convencional. Um ensaio pré-clínico *in vivo* realizado em camundongos submetidos à xenoenxerto de tumores embrionários do SNC, comprovou que ao receber injeções seriadas de miR-367 inibidor, apresentaram uma involução tumoral, aumentando significativamente a sobrevida do camundongo [32, 33].

Sabe-se que o miR-367 pode ser utilizado como biomarcador, terapia e monitoramento, pois participa tanto da indução quanto na manutenção do estado pluripotente das CT. Sendo assim, esse pode produzir respostas distintas como um estado hipo ou hiperproliferativo, este último está diretamente relacionado com a piora do prognóstico [23]. Um estudo *in vitro* realizado por [22], evidenciou que a expressão elevada de miR-367 estava correlacionada positivamente com o tamanho do tumor, metástase e estágio. Já a sua diminuição apresentou efeitos opostos, podendo inibir a proliferação, migração e invasão celular.

A família do miR-302/367 demonstra grande importância nas medidas de diagnósticas e de prognóstico dos tumores, além do monitoramento da progressão da doenças. Recentemente, testes biológicos mostraram sucesso em terapias de células cancerosas, mediante regulação do cluster miR-302/367 *in vitro*. O tratamento com miRNA pode ser aplicado antes de terapias como quimioterapia ou radioterapia [34]. A tabela 1 demonstra alguns tipos de câncer associados ao miR-367.

Tabela 1: Tipos de câncer e sua relação com o miR-367.

AUTORES/ANO	TÍTULO	TIPOS DE CÂNCER	DESCRIÇÃO
Zhu et al., (2015)	miR-367 Promotes Epithelial-To-Mesenchymal Transition and Invasion of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells by Targeting the Smad7-TGF- β Signalling Pathway	Adenocarcinoma ductal pancreático	O estudo identificou e caracterizou a via (miR-367 / Smad7-TGF- β), que está envolvida na invasão e metástase de células cancerígenas pancreáticas. Os resultados apontam o miR-367 como um possível alvo terapêutico promissor no tratamento do câncer de pâncreas humano.
Sun J et al., (2016)	MicroRNA-367 is a potential diagnostic biomarker for patients with esophageal squamous cell carcinoma	Carcinoma espinocelular de esôfago	Verificou-se que o miR-367 se mostrou aumentado em amostras de pacientes com carcinoma espinocelular de esôfago, estando em declínio no soro de pacientes submetidos a esofagectomia e quimioterapia. O miR-367 é apresentado como potente biomarcador para a neoplasia em questão, podendo ser um oncogene, regulando carcinomas espinocelular de esôfago.
Cai W et al., (2017)	miR-367 Regulation of DOC-2/DAB2 Interactive Protein Promotes Proliferation, Migration and Invasion of Osteosarcoma Cells	Osteossarcoma	Expressão do miR-367 em elevação nos casos de osteossarcoma, quando comparado aos tecidos com ausência de processos tumorais. O estudo aponta o miR-367 como possível biomarcador para um diagnóstico precoce e alvo terapêutico em osteossarcomas.
Gou Y et al., (2017)	miR-302/367/LATS2/YAP Pathway Is Essential for Prostate Tumor-Propagating Cells and Promotes the Development of Castration Resistance	Tumores da próstata	Descrição do miR-367 com concentrações excedentes nos processos tumorais da próstata. Superexpressão demonstrando estímulo no crescimento de células tumorais in vivo e in vitro, no entanto, quando usado RNA anti-sentido, há supressão da taxa de crescimento.
Liu et al., (2018)	PIWIL3/OIP5-AS1/miR-367-3p/CEBPA feedback loop regulates the biological behavior of glioma cells	Glioma	A superexpressão do miR-367 e outras moléculas citadas, culminaram na inibição da evolução de células de glioma. Os resultados demonstram uma moderna via molecular nas células de glioma que pode fornecer uma potencial abordagem inovadora para a terapia tumoral.

Long J. (2018)	miR-367 enhances the proliferation and invasion of cutaneous malignant melanoma by regulating phosphatase and tensin homolog expression	Melanoma cutâneo maligno	A dosagem do miR-367 foi mensurada em elevação nos tecidos com melanoma, sendo relacionado com a fase e espessura do tumor, agravamento linfonodal, metástase e sobrevida do paciente. Quando em níveis aumentados, houve descrição de crescimento, potencial de migração e invasão, o oposto foi visto, em percentuais diminuídos, apontando o miR-367 como um relevante alvo de intervenção em terapias para o melanoma cutâneo.
Ramezankhani B (2018)	Vitamin C counteracts miR-302/367-induced reprogramming of human breast cancer cells and restores their invasive and proliferative capacity	Câncer de mama	miR-367 transfectado em células tratadas com vitamina C, demonstrando como resultados o aumento da capacidade de tumorigenicidade, invasão, proliferação e efeito apoptótico, além da supressão do potencial de pluripotência em células mamárias, concluindo que estratégias para supressão tumoral devem ser melhores avaliadas.
Yang T et al., (2019)	MicroRNA-367-3p overexpression represses the proliferation and invasion of cervical cancer cells through downregulation of SPAG5-mediated Wnt/ β -catenin signaling	Câncer de colo do útero	Explicação da correlação do eixo de sinalização miR-367-3p / SPAG5 / Wnt / β -catenina na estabilização do progresso maligno do câncer do colo do útero. O miR-367, foi visto desregulado.
/Qui G et al., (2020)	MicroRNA and transcription factor co-regulatory networks and subtype classification of seminoma and non-seminoma in testicular germ cell tumors	Tumores de células germinativas testiculares	Estudo do potencial regulatório de miRNAs e loops feed-forward (FFLs) e sua correlação com a promoção de tumores. Apontam alguns miRNAs desregulados, em seminomas (SE) e não-seminomas (NSE) dentre eles o miR-367, descrito como específico para NSE.
Tao Y et al., (2020)	Long non-coding RNA OIP5-AS1 promotes the growth of gastric cancer through the miR-367-3p/HMGA2 axis	Câncer gástrico	O estudo mostrou a influência do miR-367 sob a proliferação, apoptose e formação de colônias de células no câncer gástrico. A expressão do miR-367 medeia a atuação do RNA (OIP5-AS1) nesse tipo de tumor. Os achados concluem e apontam a relação destes como novos alvos terapêuticos na gestão do câncer gástrico.

Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

5. CONCLUSÃO

Em suma, os estudos realizados com o miR-367 têm demonstrado resultados promissores, os quais podem contribuir para uma nova visão sobre um prognóstico melhorado, diagnóstico, monitoramento da patologia e tratamento. Dessa forma, futuramente, esses estudos poderão auxiliar na busca de novas alternativas terapêuticas que possam diminuir a incidência das recidivas e a agressividade no decorrer do tratamento ao câncer, pois as terapêuticas existentes ainda não possuem um alvo terapêutico específico e por isso cursa com muito sofrimento e sequelas.

O miR-367 é visto como um forte e promissor alvo para terapias e biomarcação, uma vez que está vinculado a variados tipos de tumores e seu potencial de agressividade. Alguns miRNAs são tecido específico, o que necessita de sua determinação em amostras do tecido alvo, porém, outros tipos já foram detectados no sangue periférico (c-miRNAs), podendo ser sensibilizados, por exemplo, em testes rápidos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre mostrar-se presente nos mínimos detalhes. A doutora Karolini Kaid Dávila, PhD em Genética, pelo Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, por toda disponibilidade, auxílio e excelência.

REFERÊNCIAS

- [1] MANASA, V. G.; KANNAN, S. Impacto of microRNA dynamics on câncer hallmarks: Na oral câncer cenário. *Tumoral Biology*. v. 39, n. 3, p.1-14, 2017. DOI: 10.1177/1010428317695920.
- [2] EL-SAKKA, H.; KUJAN, O.; FARAH, C. S. Assessing miRNAs profile expression as a risk stratification biomarker in oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Oncology*. v. 77, p. 57-82, 2018. DOI: 10.1016/j.oraloncology.
- [3] MAJIDINIA, M.; MIR, S. M.; MIRZA-AGHAZADEH-ATTARI, M.; ASGHARI, R.; KAFIL, H. S.; SAFA, A.; YOUSEFI, B. MicroRNAs, DNA damage response and ageing. *Biogerontology*, 2020. DOI: 10.1007/s10522-020-09862-2.
- [4] SANTOS, J. M. O.; GIL, DA COSTA; R. M.; MEDEIROS, R. Dysregulation of cellular microRNAs by human oncogenic viruses – Implications for tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, v. 1861, n. 2, p. 95–105, 2018. DOI:10.1016/j.bbagr.2018.01.017.
- [5] OBIER, N.; LIN, Q.; CAUCHY, P.; HORNICH, V.; ZENKE, M.; BECKER, M.; MÜLLER, A.M. Polycomb protein EED is required for silencing of pluripotency genes upon ESC differentiation. *Stem Cell Ver*. v. 11, p. 50–61, 2015. DOI: 10.1007/s12015-014-9550-z.

- [6] KAID, C.; SILVA, P.B.G.; CORTEZ, B.A.; RODINI, C.O.; SEMEDOKURIKI, P.; OKAMOTO, O.K. miR-367 promotes proliferation and stem-like traits in medulloblastoma cells. *Cancer Sci.* v. 106, p. 1188–1195, 2015. DOI: 10.1111/cas.12733.
- [7] MIRBASE. miRBase: the microRNA database, 2019. Recuperado de: www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa.
- [8] MIN, A.; ZHU, C.; PENG, S.; RAJTHALA, S.; COSTEA, D. E.; SAPKOTA, D. MicroRNAs as Important Players and Biomarkers in Oral Carcinogenesis. *BioMed Research International*, p. 1–10, 2015. DOI:10.1155/2015/186904.
- [9] BOSCAINO, V.; FIANNACA, A.; LA PAGLIA, L.; LA ROSA, M.; RIZZO, R.; URSO, A. MiRNA therapeutics based on logic circuits of biological pathways. *BMC Bioinformatics*, v. 20, n. 9, 2019. DOI:10.1186/s12859-019-2881-7.
- [10] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temáticas. Protocolo de diagnóstico precoce do câncer pediátrico, Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Recuperado de: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_diagnostico_precoce_cancer_pediatico.pdf.
- [11] BRASIL. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Ministério da Saúde alerta responsáveis e profissionais de saúde para o câncer em crianças, 2019. Recuperado de: <https://www.inca.gov.br/noticias/ministerio-da-saude-alerta-responsaveis-e-profissionais-de-saude-para-o-cancer-em-criancas>. Acesso em: 17/12/2019.
- [12] FELICIANO, S.V.M.; SANTOS, M.O.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S. Cancer Incidence and Mortality among Children and Adolescents: a Narrative Review. *Rev. Brasileira.De.Cancerologia*. v. 64, n. 3, p. 389-96, 2018. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n3.45>.
- [13] CANCER, M.; HUTTER, S.; HOLMBERG, K. O.; ROSÉN, G.; SUNDSTRÖM, A.; TAILOR, J.; SWARTLING, F. J. Humanized Stem Cell Models of Pediatric Medulloblastoma Reveal an Oct4/mTOR Axis that Promotes Malignancy. *Cell Stem Cell*, v. 25, p. 1-16, 2019. DOI:10.1016/j.stem.2019.10.005.
- [14] LIU, X.; DING, C.; TAN, W.; ZHANG, A. Medulloblastoma: Molecular understanding, treatment evolution, and new developments. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 20, p. 30044-9, 2020. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107516.
- [15] CHEN, P.S.; LIN, S.C.; TSAI, S.J. Complexity in regulating microRNA biogenesis in cancer. *Experimental Biology and Medicine*, p. 1-7, 2020. DOI: 10.1177/1535370220907314.
- [16] BASKARA-YHUELLOU, I.; TOST, J. The impact of microRNAs on alterations of gene regulatory networks in allergic diseases. *Inflammatory Disorders - Part B*, p. 237–312, 2020. DOI:10.1016/bs.apcsb.2019.11.006.
- [17] DEVI, PANDIMA K.; RAJAVEL, T.; DAGLIA, M.; NABAVI, S. F.; BISHAYEE, A.; NABAVI, S. M. Targeting miRNAs by polyphenols: Novel therapeutic strategy for cancer. *Seminars in Cancer Biology*, v. 46, p. 146–157, 2017. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.02.001.

- [18] BENTO, A. Como fazer uma revisão da literatura: Considerações teóricas e práticas. *Revista JA (Associação Acadêmica da Universidade da Madeira)*, v. 7, n. 65, p. 42-44, 2012. Recuperado de: <http://www3.uma.pt/bento/Repositorio/Revisaodaliteratura.pdf>
- [19] DONG, H.; LEI, J.; DING, L.; WEN, Y.; JU, H.; ZHANG, X. MicroRNA: Function, Detection, and Bioanalysis. *Chem Rev.* v. 113, p. 6207-6233, 2013. DOI: 10.1021/cr300362f.
- [20] MOULATLET, A. C. B. MicroRNAs como biomarcadores no carcinoma papiliféode tireoide: Associação com mutações somáticas frequentes e significado biológico. [Dissertação (Mestrado em biotecnologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédica, Universidade de São Paulo; 2013. Recuperado de: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-08052014-163253/>.
- [21] HAYES, J.; PERUZZI, P. P.; LAWLER, S.; MicroRNAs in câncer: biomarkers, functions and therapy. *Trends Mol Med.* v. 20, n. 8, p. 460-469, 2014. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.06.005.
- [22] WANG, Z.; LUO, Y. O MicroRNA-367 promove a progressão do carcinoma hepatocelular através da via de sinalização PTEN / PI3K / AKT. *Biosci Rep*, 2019. DOI: 10.1042 / BSR20182466.
- [23] KAID, C. Expressão de hsa-miR-367 e agressividade meduloblastoma humano. Dissertação (Mestrado). Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo: Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, 2014. DOI: 10.11606/D.41.2015.tde-19052015-105630.
- [24] PUI, C. H.; GAJJAR, A. J.; KANE, J. R.; QADDOUMI, I. A.; PAPPO, A. S. Challenging issues in pediatric oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 8, n. 9, p. 540–549, 2011. DOI:10.1038/nrclinonc.2011.95.
- [25] CLEBIS, V. H ET AL. Meduloblastoma: aspectos histológicos, moleculares e imunopatológicos. *Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina*, v. 36, n. 1, p. 117-128, 2015. DOI: 10.5433/1679-0367.201v36n1p117.
- [26] HAUG, B. H. Exosome-like Extracellular Vesicles from MYCN-amplified Neuroblastoma Cells Contain Oncogenic miRNAs. *Anticancer Res.* v. 35, p. 2521–2530, 2015. PMID: 25964525.
- [27] BATLLE, E., & CLEVERS, H. Cancer stem cells revisited. *Nature Medicine*, v. 23, n. 10, p.1124–1134, 2017. DOI:10.1038/nm.4409.
- [28] GARCIA S.; FERNÁNDEZ C. *Biologia humana. Embriologia.* 3º ed. Porto Alegre: Artemed, 2012.
- [29] PINHO, M.S.L. Célula tronco tumoral: novo conceito em carcinogênese colorretal. *Rev bras. colo-proctol.* v. 29, n. 1, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-98802009000100018>.
- [30] BATLLE, E.; CLEVERS, H. Cancer stem cells revisited. *Revista Nature Medicine*, v.23, n. 10, p.1124-1134, 2017. DOI: 10.1038/nm.4409.

- [31] DA SILVA, P. B. G.; SANTOS, M. C. T.; RODINI, C. O.; KAID, C.; PEREIRA, M. C. L.; FURUKAWA, G.; CRUZ, D. S. G.; GOLFFEDER, M. B.; ROCHA, C. R. R.; ROSENBERG, C.; OKAMOTO, O. K. High OCT4 levels drive tumorigenicity and metastatic potential of medulloblastoma cells. *Oncotarget*, v. 8, n. 12, p. 19192-19204, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.15163.
- [32] KAID, C. Identificação de biomarcadores e avaliação pré-clínica de novas terapias para tumores embrionários do sistema nervoso central: miR-367 como alvo terapêutico e efeito oncológico do vírus ZIKA. Tese (Doutorado). Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo: Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, 2018. DOI: <https://doi.org/10.11606/T.41.2019.tde-07052019-103413>.
- [33] KAID, C. miR-367 as a therapeutic target in stem-like cells from embryonal central nervous system tumors. *Molecular Oncology*. v. 13, n. 12, p. 2574–2587, 2019. DOI: 10.1002/1878-0261.12562.
- [34] LIU, J.; Wang, Y.; Ji, P.; Jin, X. The application of the miR-302/367 cluster in cancer therapy. *Cancer Science*, p. 1-11, 2020. DOI:10.1111/cas.14317.
- [35] ZHU, Z.; XU, Y.; ZHAO, J.; LIU, Q.; FENG, W.; FAN, J.; WANG, P. miR-367 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by targeting the Smad7-TGF- β signalling pathway. *British Journal of Cancer*, v. 112, n. 8, p. 1367–1375, 2015. DOI:10.1038/bjc.2015.102.
- [36] SUN, J.; SONG, K.; FENG, X.; GAO, S. MicroRNA-367 is a potential diagnostic biomarker for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 473, n. 2, p. 363–369, 2016. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.01.042.
- [37] CAI, W.; JIANG, H.; YU, Y.; XU, Y.; ZUO, W.; WANG, S.; SU, Z. miR -367 regulation of DOC-2/DAB2 interactive protein promotes proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 95, p. 120–128, 2017. DOI:10.1016/j.biopha.2017.07.158.
- [38] GUO, Y.; CUI, J.; JI, Z.; CHENG, C.; ZHANG, K.; ZHANG, C.; ZHU, H. H. miR-302/367/LATS2/YAP pathway is essential for prostate tumor-propagating cells and promotes the development of castration resistance. *Oncogene*, v. 36, n. 45, p. 6336–6347, 2017. DOI:10.1038/onc.2017.240.
- [39] LIU, X.; ZHENG, J.; XUE, Y.; YU, H.; GONG, W.; WANG, P.; LIU, Y. PIWIL3/OIP5-AS1/miR-367-3p/CEBPA feedback loop regulates the biological behavior of glioma cells. *Theranostics*, v. 8, n. 4, p. 1084–1105, 2018. DOI:10.7150/thno.21740.
- [40] LONG, J.; LUO, J.; YIN, X. miR-367 enhances the proliferation and invasion of cutaneous malignant melanoma by regulating phosphatase and tensin homolog expression. *Molecular Medicine Reports*, v. 17, p. 6526-6532, 2018. DOI:10.3892/mmr.2018.8663.
- [41] RAMEZANKHANI, B.; TAHA, M. F.; JAVERI, A. Vitamin C counteracts miR-302/367-induced reprogramming of human breast cancer cells and restores their invasive and proliferative capacity. *Journal of Cellular Physiology*, p. 1-11, 2018. DOI:10.1002/jcp.27081.

[42] YANG, T.; TIAN, S.; WANG, L.; WANG, Y.; ZHAO, J. MicroRNA-367-3p overexpression represses the proliferation and invasion of cervical cancer cells through downregulation of SPAG5-mediated Wnt/ β -catenin signaling. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 47, n. 4, p. 687-695, 2019. DOI:10.1111/1440-1681.13222.

[43] QIN, G.; MALLIK, S.; MITRA, R.; LI, A.; JIA, P.; EISCHEN, C. M.; ZHAO, Z. MicroRNA and transcription factor co-regulatory networks and subtype classification of seminoma and non-seminoma in testicular germ cell tumors. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-57834-w.

[44] TAO, Y.; WAN, X.; FAN, Q.; WANG, Y.; SUN, H.; MA, L.; WU, Y. Long non-coding RNA OIP5-AS1 promotes the growth of gastric cancer through the miR-367-3p/HMGA2 axis. *Digestive and Liver Disease*, 2020. DOI:10.1016/j.dld.2019.11.017.