

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA

GABRIELLA SALOMÃO DE PAULA
VITÓRIA LORRANE DOS SANTOS

MicroRNAs COMO BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE
PÂNCREAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Goiânia-GO
2023

GABRIELLA SALOMÃO DE PAULA
VITÓRIA LORRANE DOS SANTOS

**MicroRNAs COMO BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE
PÂNCREAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto apresentado na Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso III para composição da nota dos alunos do Módulo VIII do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva.

Goiânia-GO

2023

RESUMO

Introdução: O câncer de pâncreas é um dos cânceres mais agressivos, tendo um prognóstico desfavorável e altas taxas de metástase. Visto o padrão da doença, é relevante o desenvolvimento de medidas para um diagnóstico precoce. Os microRNAs são pequenas moléculas de RNA que são importantes na formação inicial dos padrões tumorais e na progressão da doença, sendo assim propostos como biomarcadores coerentes para o seguimento prognóstico desses pacientes. **Objetivo:** Analisar o uso de microRNAs para o monitoramento do prognóstico de pacientes com câncer de pâncreas, destacando os envolvidos em prognósticos favoráveis ou desfavoráveis e evidenciar os mais relevantes. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com busca de artigos científicos, no banco de dados PubMed, utilizando os descritores: “pancreatic cancer” e “microRNA”, que atenderam os critérios para análise dos microRNAs no prognóstico do câncer de pâncreas. **Resultados:** Um total de 18 artigos foi identificado sobre o valor prognóstico dos microRNAs reconhecidos no contexto do câncer de pâncreas. Foi fornecida uma síntese acerca dos principais pontos abordados nos artigos, no que tange aos prognósticos favoráveis e desfavoráveis. Assim, 7 artigos mencionaram prognósticos favoráveis e 11 indicaram prognóstico desfavorável para o futuro dos pacientes. Foram citados os 20 microRNAs encontrados na pesquisa e suas características prognósticas, em que 15 foram tabulados para pior evolução da doença e 5 para maiores taxas de sobrevida. **Conclusão:** Os microRNAs obtidos neste estudo exibiram grande potencial para uso como marcadores prognósticos em câncer de pâncreas. A identificação de microRNAs no contexto do câncer de pâncreas é uma boa estratégia de investigação eficiente no futuro da medicina oncológica.

Palavras-Chave: Câncer de pâncreas; microRNA, prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Pancreatic cancer is one of the most aggressive cancers, with an unfavorable prognosis and high metastasis rates. Given the pattern of the disease, it is important to develop measures for an early diagnosis. MicroRNAs are small RNA molecules that are important in the initial formation of tumor patterns and disease progression, thus being proposed as coherent biomarkers for the prognostic follow-up of these patients. **Objective:** To analyze the use of microRNAs for monitoring the prognosis of patients with pancreatic cancer, highlighting those involved in favorable or unfavorable prognoses and highlighting the most relevant ones. **Methods:** This is a systematic review of the literature, with a search for scientific articles in the PubMed database, using the descriptors: "pancreatic cancer" and "microRNA", which met the criteria for analysis of microRNAs in the prognosis of pancreatic cancer. **Results:** A total of 18 articles were identified on the prognostic value of recognized microRNAs in the context of pancreatic cancer. A summary of the main points addressed in the articles was provided, about favorable and unfavorable prognoses. Thus, 7 articles mentioned favorable prognosis and 11 indicated unfavorable prognosis for the future of patients. The 20 microRNAs found in the research and their prognostic characteristics were mentioned, in which 15 were tabulated for worse disease evolution and 5 for higher survival rates. **Conclusion:** The microRNAs obtained in this study showed great potential for use as prognostic markers in pancreatic cancer. The identification of microRNAs in the context of pancreatic cancer is a good efficient investigation strategy in the future of oncology medicine.

Keywords: Pancreatic cancer; microRNA, prognosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 METODOLOGIA	7
3 RESULTADOS	9
4 DISCUSSÃO	14
5 CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS	18
ANEXO	23

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas, cujo tipo mais comum é o adenocarcinoma, é uma das principais causas de mortalidade, por câncer, no Brasil. Adicionalmente, é responsável por 4% do total de fatalidades, por câncer, e, nos Estados Unidos, a estimativa é que se torne a segunda maior causa de morte, por neoplasias malignas, no país, em 2030, estando atualmente na quarta posição. O desenvolvimento do câncer de pâncreas é um processo que envolve mutações em diversos genes, e um dos mais afetados é o gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (*KRAS*, do inglês, *Kirsten rat sarcoma virus*), detectado em 90% dos casos de câncer de pâncreas. Alguns dos fatores de risco não modificáveis incluem: idade maior que 60 anos, sexo masculino, histórico familiar e suscetibilidade genética. Já os fatores de risco modificáveis englobam: tabagismo, etilismo, obesidade, fatores dietéticos, infecções, microflora intestinal e pancreatite crônica (DAOUD *et al.*, 2019; INCA, 2022; LEE *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2020).

O câncer de pâncreas tem se tornado um dos cânceres mais mortais. Em 2020, por exemplo, segundo o Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN, *Global Cancer Observatory*), projeto da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês, *International Agency for Research on Cancer*), a estimativa de novos casos de câncer de pâncreas, mundialmente, em ambos os sexos e em todas as idades, foi de 495.773, enquanto o número estimado de mortes, neste mesmo período e população, foi de 466.003, sendo a sétima maior mortalidade por câncer, exceto os não melanoma (GLOBOCAN, 2020; LEE *et al.*, 2021). Além disso, a taxa de sobrevivência, em 5 anos, é baixa, cerca de 2 a 9%, mesmo nos pacientes que passam por tratamento agressivo, o que poderia melhorar essa taxa, que não apresenta mudanças positivas significativas há cerca de 40 anos. Acredita-se que, comumente, o diagnóstico e o tratamento precoces são prejudicados pela falta de recursos para o rastreamento (LEE *et al.*, 2021; ZHANG, 2018).

Adicionalmente, o diagnóstico precoce do câncer de pâncreas é seriamente dificultado tanto pela falta de marcadores confiáveis quanto pela falta de sintomatologia durante o desenvolvimento e progressão da doença na maioria dos pacientes. No entanto, mesmo quando há apresentação de sintomas, estes são abrangentes e inespecíficos do câncer de pâncreas, como: astenia, perda de peso, falta de apetite, dor abdominal, dispepsia, icterícia e urina escura; o que contribui para o diagnóstico tardio. Sendo assim,

a maioria dos casos de câncer de pâncreas são diagnosticados quando já há metástases (INCA, 2022; LEE *et al.*, 2021; ZHANG, 2018; ZHAO *et al.*, 2020).

Todos estes agravantes obstaculizam o rastreamento de pacientes com alto risco de câncer de pâncreas. Nesse contexto, a dificuldade em realizar a detecção precoce do câncer de pâncreas é um dos motivos para a expressiva mortalidade por este tipo de neoplasia maligna, que tem se tornado um dos cânceres mais mortais, tendo a taxa de sobrevivência mais baixa dentre todos os tumores malignos (DAOUD *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2020).

MicroRNAs são pequenas moléculas de RNA, compostas de 19 a 25 nucleotídeos, que são capazes de reconhecer RNAs mensageiros alvo e assim regular o silenciamento pós-transcricional dos genes correspondentes. Os miRNAs são de grande importância no desenvolvimento do câncer e são divididos em duas categorias de acordo com o papel na formação dessa doença: miRNAs supressores de tumor e miRNAs oncogênicos (também denominados oncomiRs). Se há regulação negativa de um microRNA específico, aumentando a atividade de um oncogene, este é identificado como um supressor de tumor miRNA. E se ocorrer regulação positiva de um oncomiR, isso resultará em uma inibição contínua do gene supressor tumoral alvo. Dessa forma, a falta de controle da regulação de qualquer tipo de microRNAs e dessas vias tumorais, proporcionará desenvolvimento carcinogênico (DAOUD *et al.*, 2019).

Ademais, é notório que diferentes microRNAs são expressos nas células do organismo humano, fazendo com que haja uma heterogeneidade dentre as diversas doenças, e que ocorra grande variabilidade, por exemplo, nos padrões de expressão dentre os diferentes tipos de cânceres existentes. Logo, essas moléculas são requeridas como importantes tanto na formação inicial dos padrões tumorais quanto na mudança nos padrões de expressão em oncócitos, enfatizando ou não a progressão da doença e interferindo no prognóstico do paciente (DAOUD *et al.*, 2019; JORGE *et al.*, 2021).

Visto a importância e a influência supracitadas, como reguladores de expressão gênica, essas moléculas estão sendo estudadas como fatores associados a diversas condições patológicas, sendo propostas como biomarcadores (JORGE *et al.*, 2021).

O diagnóstico feito por esses marcadores tem como vantagens a alta estabilidade das moléculas, a facilidade e a natureza não invasiva da coleta do plasma e alta sensibilidade (KISHIKAWA *et al.*, 2015). Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar o uso dos microRNAs como biomarcadores coerentes para o seguimento do

prognóstico dos pacientes com câncer de pâncreas, evidenciando os genes relacionados ao prognóstico favorável ou desfavorável quanto à evolução da doença e destacar os mais relevantes entre eles.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Utilizou-se os critérios da estratégia PICO, que representa: população, intervenção, comparação e desfecho (*outcomes*), para elaboração da questão norteadora da pesquisa: “Quais microRNAs podem ser utilizados como biomarcadores para a avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de pâncreas?”. Adicionalmente, este estudo baseou-se no protocolo PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisões sistemáticas e metanálises (Anexo 1).

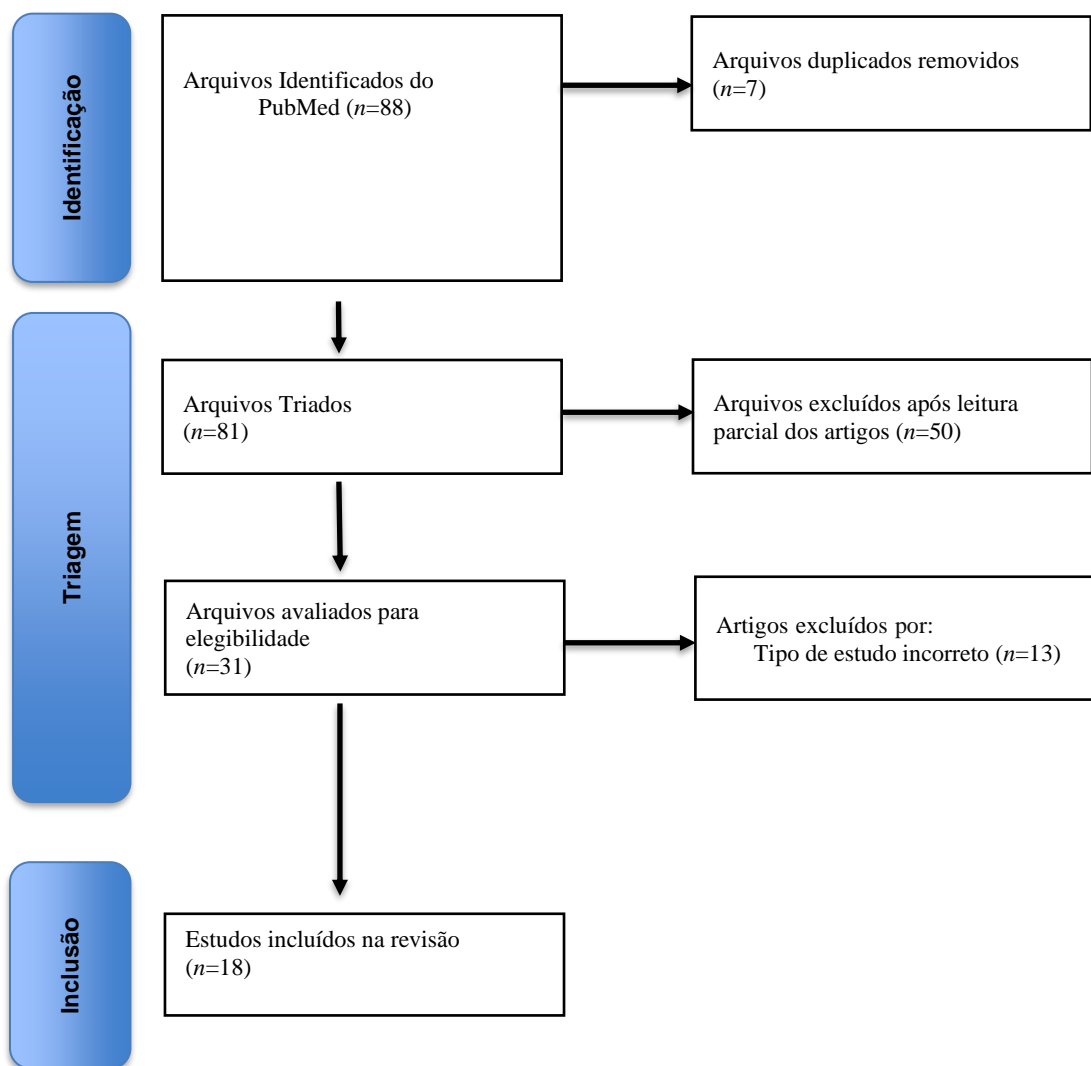
Para a produção deste trabalho seguiu-se as seguintes fases: (1) identificação do tema proposto para a pesquisa; (2) busca na literatura científica; (3) categorização dos dados encontrados dentro dos objetivos propostos pela pesquisa; (4) avaliação dos artigos estipulados; (5) análise, interpretação e discussão dos resultados; (6) sintetização das informações e produção de conhecimento.

A busca foi realizada no PMC (PubMed Central[®]), da base de dados Pubmed, em dezembro de 2022. Os descritores foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde / *Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH), sendo buscados em inglês. Os descritores identificados foram: “pancreatic cancer” e “microRNA”, sendo combinados da seguinte forma: “pancreatic cancer [Title] AND microRNA [Title]”.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados para a seleção das produções: artigos em inglês, espanhol ou português, que explicitasse em título, resumo ou palavras-chave quais microRNAs poderiam ser usados como biomarcadores prognósticos no contexto do câncer de pâncreas. Como critérios de exclusão foram considerados: artigos que não estivessem disponibilizados integralmente online, revisões de literatura, metanálises, correspondências, editoriais, monografias, dissertações e teses. Somado a isso, artigos que tratassem sobre residência médica também foram excluídos, visto que o foco da pesquisa foi a graduação.

Foi adotado o recorte temporal de trabalhos escritos entre 2018 e 2022 pelo uso do filtro de 5 anos e, assim, obteve-se 88 resultados para posterior leitura e avaliação. A Figura 1 ilustra o fluxograma seguido pelo presente estudo.

Figura 1. Fluxograma da metodologia de seleção de artigos científicos, segundo critérios do PRISMA.



Fonte: Autoria própria, segundo modelo PRISMA (Page et al., 2020).

O presente estudo não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), de acordo com a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, isso porque os dados coletados não necessitaram da abordagem direta ou indireta de pacientes, pois foram provenientes de fontes de domínio público.

3 RESULTADOS

A presente revisão sistemática identificou 18 artigos que associaram microRNAs com valor prognóstico, no contexto dos pacientes com câncer de pâncreas. Deste, 7 associaram microRNAs a um prognóstico favorável e os outros 11 identificaram microRNAs com prognóstico desfavorável (Tabela 1).

Tabela 1. Informações gerais sobre os 18 estudos utilizados nesta revisão sistemática.

Autor	País	Ano	microRNAs	Método	Resultados
Ma	China	2018	miR-139-5p	105 pacientes; 64 casos de tumor na cabeça do pâncreas, 41 casos na cauda	Há baixa expressão de miR-139-5p em tecidos de CP. A expressão suprimida de EZH2 e o miR-139-5p superexpresso inibem a proliferação, migração e invasão de células do CP.
Zhang	China	2018	miR-204	63 pacientes: 39 casos de tumor na cabeça do pâncreas, 24 casos no corpo/cauda;	A superexpressão do miR-204 atenuou significativamente a taxa de crescimento dos tumores pancreáticos. O miR-204 atua como um miRNA supressor de tumor na tumorigênese do CP.
Sun	China	2019	miR-30c	40 tecidos de CP e tecidos adjacentes não tumorais	Pacientes com cp com baixa expressão de miR-30c tiveram <i>status</i> de sobrevida pior do que aqueles com alta expressão de miR-30c (sobrevida média: 12 meses vs. 19,2 meses; teste de log-rank, $p<0,05$).
Xu	China	2019	miR-103	34 tecidos de CP e tecidos adjacentes não tumorais	O miR-103 foi significativamente regulado positivamente em tecidos de CP do que em tecidos não tumorais ($p<0,05$). A alta expressão foi associada ao estágio TNM alto e à metástase linfonodal positiva.
Zhong	China	2019	miR-1225	Foram analisados tecidos de CP e tecidos adjacentes não tumorais	Os grupos de prognóstico ruim e médio mostraram expressão significativamente aumentada de miR-1225. A depleção de miR-1225 exerceu efeito estimulador na apoptose em linhagens de células de CP.
Fu	China	2020	miR-148a-3p	61 tecidos de CP e tecidos de pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC)	O miR-148a-3p estava diminuído nos tecidos de CP. O miR suprimiu as propriedades de EMT e <i>stemness</i> , a proliferação, e invasão de células do CP. migração
Pu	China	2020	miR-212-3p	36 amostras de pacientes com CP e 65 sem CP	O MiR-212-3p é expresso em níveis mais altos em tecidos de CP e assim pacientes com CP e maior expressão de miR-212-3p tiveram sobrevida global
Wu	China	2020	miR-221-3p	Dados do banco de dados NCBI-GEO e TCGA e 16 amostras de pacientes	O aumento de miR-221-3p está correlacionado com tempo de sobrevida significativamente menor de pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático ($p<0,0001$) e câncer pancreático ($p=0,0007$).
Ye	China	2020	miR-7	11 amostras grupo de pacientes PDAC ($n=8$) e grupo de controle ($n=3$)	A expressão mais baixa de miR-7 foi relacionada com o pior prognóstico do paciente e à baixa diferenciação tumoral ($p=0,015$), estágio TNM avançado ($p=0,028$) e metástase à distância ($p=0,011$).

Zhu	China	2020	miR-223	Amostras de 50 pacientes com PC e outros 20 tecidos pancreáticos normais	Pacientes com maior expressão de miR-223 têm menor taxa de sobrevivência e relação com neoplasia mucinosa papilar intraductal maligna (IPMN) e câncer não maligno.
Dittmar	EUA	2021	miR-34a-5p, miR-130a-3p, miR-222-3p	58 pacientes com PDAC em estágio II e 30 pacientes saudáveis	A alta expressão de 3miR está associada às vias genéticas que facilitam a glicólise aeróbica para o metabolismo energético em células PDAC em estágio inicial.
Li	China	2021	miR-190b	50 pacientes com PDAC, 25 homens e 25 mulheres de 40-80 anos (média 61 anos)	A alta expressão de miR-190b foi correlacionada com menor malignidade em PDAC. O miR-190b demonstrou funcionar como um supressor de tumor no câncer pancreático, visando MEF2C e TCF4.
Wang	China	2021	miR-26a	50 pacientes com CP	O miR-26a inibe os comportamentos malignos do CP. E2F7 reduzido por miR-26a pode ser responsável pela função inibitória de miR-26a em CP.
Wang	China	2021	miR-202	101 pacientes com CP 48 homens, 53 mulheres de 38-79 anos	O miR-202 é diminuído no CP e negativamente associado ao prognóstico. Esse reprimiu a proliferação de células CP, por meio da inibição da expressão de <i>HK2</i> , levando à inativação das enzimas glicólise
Xu	China	2021	miR-505	50 pacientes com CP	A alta expressão de miR505 foi positivamente associada a um prognóstico favorável em pacientes com PC.
Xue	China	2021	miR-1252-5p	102 pacientes com CP	A expressão de miR-1252-5p regulada negativamente foi um indicador prognóstico independente de OR ruim (razão de risco [HR]=1,59; IC95%: 1,01-2,50; $p=0,046$).
Xu	China	2022	miR-490-5p	20 tecidos de 20 pacientes com CP de 32-55 anos	O mimetizador de miR-490-5p enfraqueceu o fenótipo maligno do cp por meio da regulação de EMT via atenuante MAGI2-AS3.
Yu	China	2022	miR-497	30 casos de CP em pacientes de 32-70 anos	A alta expressão de miR-497 foi relacionada ao tamanho pequeno do tumor ($p=0,003$) e baixo estágio TNM ($p<0,001$).

Legenda: CP: câncer de pâncreas; HR: *hazard ratio*, razão de risco; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; PDAC: adenocarcinoma ductal pancreático.

Em relação à expressão da molécula e à consequente progressão da doença, a alta expressão de 8 miRs (miR-103, miR-1225, miR-223, miR-221-3p, miR-212-3p, miR-34a-5p, miR-130a-3p e miR-222-3p) têm associação com pior evolução da doença e menores taxas de sobrevivência. Por outro lado, a diminuição da expressão, de 5 miRs (miR-1252-5p, miR-30c, miR-148a-3p, miR-7 e miR-202), foi relacionada à maior rapidez de progressão do carcinoma e piores estágios tumorais (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos estudos que identificaram microRNAs associados a um prognóstico desfavorável em câncer de pâncreas.

Autor	Ano	microRNA(s)	Observações
San	2019	miR-30c	A regulação negativa do miR-30c no câncer de pâncreas está associada a um prognóstico ruim do paciente em que baixa expressão de miR-30c tiveram status de sobrevida pior.
Xu	2019	miR-103	Regulação positiva de miR-103 foi associada à metástase tumoral em que alta expressão de miR-103 tiveram uma sobrevida global significativamente menor.
Zhong	2019	miR-1225	Tumores mostraram um aumento na expressão de miR-1225.
Fu	2020	miR-148a-3p	Regulação negativa foi associado a tumor e uma baixa expressão está relacionada a mau prognóstico e menor sobrevida global.
Pu	2020	miR-212-3p	É expresso em níveis mais altos em tecidos de CP em comparação com controles. Além disso, pacientes com CP e maior expressão de miR-212-3p tiveram uma sobrevida global diminuída em comparação com aqueles com baixa expressão de miR-212-3p.
Wu	2020	miR-221-3p	Aumento de miR-221-3p está correlacionado com um tempo de sobrevida menor de pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático e câncer pancreático.
Ye	2020	miR-7	Expressão mais baixa de miR-7 foi significativamente correlacionada com o estágio avançado do tumor e pior prognóstico do paciente.
Zhu	2020	miR-223	Pacientes com maior expressão de miR-223 tiveram menor taxa de sobrevivência e tende a ser elevado em pacientes com neoplasia maligna.
Dittmar	2021	miR-34a-5p, miR-130a-3p, miR-222-3p	A alta expressão dos miR-34a-5p, miR-130a-3p, miR-222-3p está associada a um pior prognóstico.
Wang	2021	miR-202	O miR-202 é infrarregulado no PC e negativamente associado ao prognóstico.
Xue	2021	miR-1252-5p	A expressão de miR-1252-5p é reduzida em tecidos e linhagens de células PAC. A expressão reduzida do miR-1252-5p está associada a um mau prognóstico de pacientes com CP.

Legenda: CP: câncer de pâncreas.

Dentro da categoria de microRNAs preditores de prognóstico favorável, 7 deles (miR-497, miR-190b, miR-139-5p, miR-204, miR-505, miR-490-5p e miR-26a) correlacionam, de modo consistente e significativo, a superexpressão do gene com: menor

tamanho do tumor, malignidade do câncer e maiores taxas de sobrevida, com consequente melhor evolução do quadro (Tabela 3).

Tabela 3. Características dos estudos que identificaram microRNAs associados a um prognóstico favorável em câncer de pâncreas.

Autor	Ano	microRNA(s)	Observações
Ma	2018	miR-139-5p	O miR-139-5p é pouco expresso em tecidos de CP. Sua alta expressão está relacionada a uma melhor sobrevida.
Zhang	2018	miR-204	A superexpressão do miR-204 atenuou significativamente a taxa de crescimento dos tumores CP.
Li	2021	miR-190b	A alta expressão de miR-190b foi correlacionada com menor malignidade em PDAC.
Wang	2021	miR-26a	Os níveis de miR-26a são frequentemente mais baixos em células CP do que em células normais. O miR-26a inibiu os comportamentos malignos do CP, logo sua alta expressão está relacionada a um prognóstico favorável.
Xu	2021	miR-505	O miR-505 foi marcadamente regulado negativamente em tecidos de PC. A alta expressão de miR-505 foi positivamente associada a um prognóstico favorável em pacientes com CP.
Xu	2022	miR-490-5p	A expressão de miR-490-5p está diminuída no CP. Sua alta expressão estaria relacionada a um melhor prognóstico.
Yu	2022	miR-497	O miR-497 é expresso de forma aberrante em células de câncer pancreático. A alta expressão foi relacionada a um melhor prognóstico.

Legenda: CP: câncer de pâncreas; PDAC: adenocarcinoma ductal pancreático.

4 DISCUSSÃO

A desregulação dos microRNAs está associada à iniciação, progressão e possível grau metastático do perfil oncológico dos pacientes. Ao longo do tempo, pesquisadores passaram a identificar, em pacientes oncológicos, vários microRNAs desregulados no seu plasma e/ou soro, em comparação com indivíduos saudáveis, concluindo assim a necessidade do estudo detalhado destas moléculas (CONDRAT, 2020).

A expressão gênica em diversos pacientes demonstra acurácia para uso de biomarcador prognóstico e também para correlação com o estágio da doença. A partir de seus estudos, (Xu *et al.* 2019) inferiram que a alta expressão de miR-103 foi significativamente associada ao estágio TNM alto e metástase linfonodal positiva. Os trabalhos propõem que a investigação da expressão desses genes como biomarcadores, auxilia na estimativa do prognóstico, pois frequentemente estão relacionados ao tamanho do tumor, do estágio TNM e da metástase à distância (FU *et al.*, 2020; YE *et al.*, 2020). Por outro lado, apesar dos níveis expressos dos microRNAs poderem se relacionados ao estágio do tumor, comumente eles não estão relacionados com a idade e o sexo do paciente (San *et al.*, 2019; Ye *et al.*, 2020). Adicionalmente, a avaliação das características clínico patológicas mostrou que a baixa expressão do miR-7 foi primordialmente associada à metástase à distância ($p=0,011$), baixa diferenciação tumoral ($p=0,015$) e estágio TNM avançado ($p=0,028$), mas não com a idade, o sexo, o tamanho do tumor e a invasão linfovascular no câncer pancreático (YE *et al.*, 2020).

Outros miR relacionados ao estágio TNM foram o miR-497 e o miR-204. Nesse sentido, a alta expressão do primeiro está relacionada a um tamanho pequeno do tumor ($p=0,003$) e estágio TNM baixo ($p<0,001$). Já em relação ao miR-204, níveis baixos deste foram intimamente correlacionados com estágio TNM ($p=0,022$), invasão de vasos ($p=0,015$) e tamanho do tumor ($p=0,042$), além de ter sido demonstrado que sua superexpressão atenuou significativamente a taxa de crescimento dos tumores de pâncreas. Assim, foi atestada a ação do miR como supressor de tumor no câncer de pâncreas (YU *et al.*, 2022, ZHANG; MINGGIAO; XIAODONG, 2018).

Outro miR que se mostrou como supressor de tumor no câncer de pâncreas foi o miR-190b. A alta expressão deste miR é relacionada a menor malignidade em adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC, do inglês, *pancreatic ductal adenocarcinoma*). Como supressor de tumor, ele funciona visando o MEF2C (*myocyte*

enhancer factor 2) e o fator de transcrição 4 (TCF4), estando diminuído quando estes estão superexpressos. Além disso, esse miR suprime a proliferação e metástase das células do câncer pancreático de forma considerável, mostrando assim que sua alta expressão é correlacionada com um prognóstico positivo (LI *et al.*, 2021).

Foi observada, também, que a regulação de alguns microRNAs estavam relacionados aos tipos de carcinomas presentes entre os pacientes dos estudos. O nível plasmático do miR-223 foi amplamente regulado nos pacientes com câncer pancreático e tende a ser mais elevado em pacientes com neoplasia mucinosa papilar intraductal maligna (IPMN), do que em pacientes com câncer não maligno IPMN. Ademais, observou-se que o miR-223 é superexpresso em pacientes com câncer em estágio I, quando comparado com pessoas saudáveis da mesma idade em adenocarcinoma pancreático (ZHU *et al.*, 2020). De forma semelhante, a elevação do conteúdo de miR-221-3p está correlacionado com um tempo de sobrevida significativamente menor de pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático ($p < 0,0001$) e câncer pancreático ($p = 0,0007$) (WU *et al.*, 2020).

O miR-505 e o miR-202 são regulados negativamente no câncer de pâncreas, com níveis significativamente diminuídos. Estes miR apresentam similaridades em seus mecanismos, no câncer de pâncreas, suprimindo a glicólise nesta patologia, por meio da supressão da hexoquinase 2 (HK2), que é alvo de ambos os miR, o que ajuda a definir o prognóstico dos pacientes (WANG *et al.*, 2021, XU *et al.*, 2021). O aumento da expressão de HK2 é indicativo da doença mais agressiva e um estudo de 2017 mostrou que a HK2 é necessária para o crescimento do tumor primário e metástase no PDAC (ANDERSON, 2017). Logo, ao inibir a expressão de HK2, os miR 505 e 202 suprimem as propriedades malignas das células do câncer pancreático, atuando como supressores de tumor, sendo assim a superexpressão destes indicou prognóstico favorável. Além disso, a regulação negativa do miR-202 promoveu a capacidade proliferativa das células, assim, sua baixa expressão é preditiva de prognóstico desfavorável (WANG *et al.*, 2021, XU *et al.*, 2021).

Ademais, um estudo de 2021 discorreu sobre os microRNAs: miR-34a-5p, miR-130a-3p e miR-222-3p, que também estão associados à glicólise. No entanto, foi demonstrado que estes miRs propiciam a glicólise anaeróbia, favorecendo o metabolismo das células tumorais no PDAC, além da superexpressão estar relacionada a genes que ativam oncogenes como o *KRAS* e o *AKT* e suprimem o gene supressor de tumor *RB*. Sendo assim, apesar de estar ligado à glicólise, como os miR 505 e 202, os miRs 34a-5p,

130a-3p e 222-3p estão relacionados a um pior prognóstico nos pacientes com câncer de pâncreas, quando estão altamente expressados (DITTMAR *et al.*, 2021).

Isto posto, vale mencionar o papel de destaque do microRNA-21 como um dos principais biomarcadores citados para o câncer de pâncreas, com grande importância para o diagnóstico precoce e prognóstico. O miR-21 é considerado um oncogene que favorece a metástase, quimiorresistência, proliferação celular, maior sobrevida de células neoplásicas, ação antiapoptótica e, assim, uma piora no prognóstico da enfermidade (FARINHA *et al.*, 2021). Essa molécula é expressa em níveis mais altos, em amostras de tecidos pancreáticos tumorais, em comparação com os controles saudáveis (PU *et al.*, 2020).

Além disso, os pacientes com câncer de pâncreas que obtinham maior expressão deste miRNA tiveram uma sobrevida global diminuída, quando comparados àqueles com baixa expressão de miRNA 21. Os resultados mostraram que 79% dos pacientes com PDAC, com alta expressão de miR-21, tiveram resultados ruins (GUO, 2018). Congruente a isso, (Rawat *et al.* 2019) também concluíram que amostras coletadas em pacientes com PDAC sugere que a regulação positiva desse gene está ligada a uma baixa taxa de sobrevida, em pacientes com PDAC, com linfonodo negativo e metástase para linfonodos.

Também relacionado a isso, o miR-212-3p é mencionado como um dos principais miRs diferencialmente expressos, em pacientes oncológicos, com tumores pancreáticos. Pacientes com câncer de pâncreas e níveis exacerbados de miR-212-3p tiveram sobrevida global diminuída em comparação com aqueles com baixa expressão (GUO *et al.*, 2018; PU *et al.*, 2020).

5 CONCLUSÃO

Diante da natureza agressiva do câncer de pâncreas, é imperativo identificar métodos que possam auxiliar no diagnóstico precoce e na avaliação do prognóstico dos portadores dessa patologia. As pesquisas de microRNAs como biomarcadores, nesse contexto, são consideradas promissoras no futuro da medicina oncológica. Muitos estudos clínicos estão sendo produzidos para avaliar a eficácia destes biomarcadores e os mecanismos reguladores e vias moleculares que estão relacionados à propagação ou regressão do câncer. Como resultado, os microRNAs desse trabalho demonstraram grande potencial de uso como biomarcadores prognósticos do câncer de pâncreas. Tais microRNAs podem auxiliar na elaboração de mecanismos de rastreamento nos pacientes oncológicos e da definição de estratégias de tratamento mais específicas e eficazes. É incontestável a importância da continuação dos estudos nessa área, incluindo metanálises, para o aprimoramento de intervenções terapêuticas direcionadas.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSON, Marybeth; MARAYATI, Raoud; MOFFITT, Richard; et al. Hexokinase 2 promotes tumor growth and metastasis by regulating lactate production in pancreatic cancer. *Oncotarget*, v. 8, n. 34, p. 56081–56094, 2017. Disponível em: <<https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.9760>>. Acesso em: 30 abr. 2023.
2. CONDRAT, Carmen Elena; THOMPSON, Dana Claudia; BARBU, Madalina Gabriela; et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*, v. 9, n. 2, p. 276, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/276>>. Acesso em: 2 maio 2023.
3. DAOUD, Afra Z. et al, MicroRNAs in Pancreatic Cancer: biomarkers, prognostic, and therapeutic modulators, *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 1130, 2019.
4. DITTMAR, Rachel L.; LIU, Suyu; TAI, Mei Chee; et al. Plasma miRNA Biomarkers in Limited Volume Samples for Detection of Early-stage Pancreatic Cancer. *Cancer Prevention Research*, v. 14, n. 7, p. 729–740, 2021. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/14/7/729/666500/Plasma-miRNA-Biomarkers-in-Limited-Volume-Samples>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
5. FARINHA, G.; MOSCATEL, M. B. M.; PEREIRA, E. de S. B. M.; ELEUTÉRIO, R. G.; NOVAIS, P. C. Análise da expressão do miR-21 no câncer de pâncreas: sua participação no processo de apoptose, metástase e proliferação celular / Analysis of miR-21 expression in pancreatic cancer: its role in the process of apoptosis, metastasis and cell proliferation. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 45521–45532, 2021. DOI: 10.34117/bjdv.v7i5.29408. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/29408>. Acesso em: 2 may. 2023.
6. FU, Xiaowei; HONG, Le; YANG, Zhengjiang; et al. MicroRNA-148a-3p suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and stemness properties via Wnt1-mediated Wnt/ β -catenin pathway in pancreatic cancer. *Journal of Cellular*

- and Molecular Medicine, v. 24, n. 22, p. 13020–13035, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7701524/>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
7. GLOBAL CANCER OBSERVATORY (GLOBOCAN). Cancer today. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1 Acesso em: 09 de maio de 2022.
 8. GUO, Shixiang; FESLER, Andrew; WANG, Huaizhi; et al. microRNA based prognostic biomarkers in pancreatic Cancer. Biomarker Research, v. 6, n. 1, p. 18, 2018. Disponível em: <<https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-018-0131-1>>. Acesso em: 2 maio 2023.
 9. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA); MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer de pâncreas. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pancreas> Acesso em: 09 de maio de 2022.
 10. JORGE, A. L. et al. MicroRNAs: understanding their role in gene expression and cancer. Einstein (Sao Paulo, Brazil), v. 19, p. eRB5996, 2021.
 11. KISELEV, F. L. MicroRNA and cancer. Molekuliarnaia biologii, v. 48, n. 2, p. 232–242, 2014.
 12. KISHIKAWA, T. et al. Circulating RNAs as new biomarkers for detecting pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology, v. 21, n. 28, p. 8527–8540, 2015.
 13. LEE, Jaehoon et al, Identification of Circulating Serum miRNAs as Novel Biomarkers in Pancreatic Cancer Using a Penalized Algorithm, International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 3, p. 1007, 2021.
 14. LI, Yunwei; WANG, Zhe; ZHAO, Feng; et al. MicroRNA-190b expression predicts a good prognosis and attenuates the malignant progression of pancreatic cancer by targeting MEF2C and TCF4. Oncology Reports, v. 47, n. 1, p. 12, 2021. Disponível em: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2021.8223>>. Acesso em: 17 dez. 2022.

15. LU, T. X.; ROTHENBERG, M. E. MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 141, n. 4, p. 1202–1207, 2018.
16. MA, J. et al. EZH2-mediated microRNA-139-5p regulates epithelial-mesenchymal transition and lymph node metastasis of pancreatic cancer. *Molecules and Cells*, v. 41, n. 9, p. 868–880, 2018.
17. O'NEILL, R. S.; STOITA, A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket? *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 26, p. 4045–4087, 2021.
18. PENG, C. et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of circulating micrnas for pancreatic cancer. *International Journal of Medical Sciences*, v. 18, n. 3, p. 660–671, 2021.
19. PU, Xiaofan; DING, Guoping; WU, Mingjie; et al. Elevated expression of exosomal microRNA-21 as a potential biomarker for the early diagnosis of pancreatic cancer using a tethered cationic lipoplex nanoparticle biochip. *Oncology Letters*, v. 19, n. 3, p. 2062–2070, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039151/>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
20. RAWAT; KADIAN; GUPTA; et al. MicroRNA in Pancreatic Cancer: From Biology to Therapeutic Potential. *Genes*, v. 10, n. 10, p. 752, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4425/10/10/752>>. Acesso em: 2 maio 2023.
21. SOLDAN, Mônica, Pancreatic cancer screening, *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 44, n. 2, p. 109–111, 2017.
22. SUN, Lu-Lu; CHENG, Ming; XU, Xiao-Dong. MicroRNA-30c inhibits pancreatic cancer cell proliferation by targeting twinfilin 1 and indicates a poor prognosis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 25, n. 42, p. 6311–6321, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861845/>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
23. WANG, Liang; LI, Meijun; CHEN, Fei. microRNA-26a represses pancreatic cancer cell malignant behaviors by targeting E2F7. *Discover Oncology*, v. 12, n. 1, p. 55, 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s12672-021-00448-z>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
24. WANG, Shuang-Jia; LI, Xiu-Dong; WU, Lu-Peng; et al. MicroRNA-202 suppresses glycolysis of pancreatic cancer by targeting hexokinase 2. *Journal of*

- Cancer, v. 12, n. 4, p. 1144–1153, 2021. Disponível em: <<https://www.jcancer.org/v12p1144.htm>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
25. WU, Xuejiao; HUANG, Jia; YANG, Zilin; et al. MicroRNA-221-3p is related to survival and promotes tumour progression in pancreatic cancer: a comprehensive study on functions and clinicopathological value. *Cancer Cell International*, v. 20, n. 1, p. 443, 2020. Disponível em: <<https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-020-01529-9>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
26. XU, Liu; YUAN, Xiangfei; NI, Jianqi; et al. Gain of microRNA-103 triggers metastatic behavior by targeting ubiquitin specific peptidase 10 in pancreatic cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, v. 12, n. 4, p. 1214–1223, 2019.
27. XU, Zhenglei; CHEN, Zeming; PENG, Minsi; et al. MicroRNA MiR-490-5p suppresses pancreatic cancer through regulating epithelial-mesenchymal transition via targeting MAGI2 antisense RNA 3. *Bioengineered*, v. 13, n. 2, p. 2673–2685, 2022. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21655979.2021.2024653>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
28. XU, Zhenglei; ZHANG, Dingguo; ZHANG, Zhuliang; et al. MicroRNA-505, Suppressed by Oncogenic Long Non-coding RNA LINC01448, Acts as a Novel Suppressor of Glycolysis and Tumor Progression Through Inhibiting HK2 Expression in Pancreatic Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 8, p. 625056, 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.625056/full>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
29. XUE, Yuzheng; WU, Tielong; SHENG, Yingyue; et al. MicroRNA-1252-5p, regulated by Myb, inhibits invasion and epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells by targeting NEDD9. *Aging*, v. 13, n. 14, p. 18924–18945, 2021. Disponível em: <<https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.203344>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
30. YAN, Qiuliang; HU, Dandan; LI, Maolan; et al. The Serum MicroRNA Signatures for Pancreatic Cancer Detection and Operability Evaluation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 8, p. 379, 2020. Disponível em:

- em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201024/>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
31. YE, Zhi-Qiang; ZOU, Chang-Lin; CHEN, Han-Bin; et al. MicroRNA-7 as a Potential Biomarker for Prognosis in Pancreatic Cancer. *Disease Markers*, v. 2020, p. 2782101, 2020.
 32. YU, Qiangfeng; XIU, Zhe; JIAN, Yizeng; et al. microRNA-497 prevents pancreatic cancer stem cell gemcitabine resistance, migration, and invasion by directly targeting nuclear factor kappa B 1. *Aging*, v. 14, n. 14, p. 5908–5924, 2022. Disponível em: <<https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.204193>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
 33. ZHANG, Huihan; LI, Mingqiao; XU, Xiaodong. MicroRNA-204 attenuates the migration and invasion of pancreatic cancer cells by targeting ZEB1/EMT axis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, v. 11, n. 7, p. 3802–3811, 2018.
 34. ZHANG, Lulu; SANAGAPALLI, Santosh; STOITA, Alina, Challenges in diagnosis of pancreatic cancer, *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 19, p. 2047–2060, 2018.
 35. ZHAO, ZhiYu; LIU, Wei, Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment, *Technology in Cancer Research & Treatment*, v. 19, p. 153303382096211, 2020.
 36. ZHONG, Ruolei; LI, Sheng; FANG, Kaifeng; et al. microRNA-1225 inhibit apoptosis of pancreatic cancer cells via targeting JAK1. *Cell Cycle*, v. 18, n. 9, p. 990–1000, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527280/>>. Acesso em: 25 abr. 2023.
 37. ZHU, Jian; LV, Jian; CHEN, Jing; et al. Down-regulated microRNA-223 or elevated ZIC1 inhibits the development of pancreatic cancer via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation. *Cell Cycle*, v. 19, n. 21, p. 2851–2865. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7714437/>>. Acesso em: 25 abr. 2023.

Anexo 1. Protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*)

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		

Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned

Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols