



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR**

**CLECIO LUAN MAGALHÃES FERREIRA**

**MiRNAs COMO BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS PARA  
O CÂNCER DE PRÓSTATA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2023

**CLECIO LUAN MAGALHÃES FERREIRA**

**MiRNAs COMO BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS PARA  
O CÂNCER DE PRÓSTATA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso que será apresentado como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, do Curso de Biomedicina da Universidade Católica do Salvador.

Orientadora:  
Prof. Dra. Katia Regina Benati

Salvador

2023

**CLECIO LUAN MAGALHÃES FERREIRA**

**MiRNAs COMO BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS PARA  
O CÂNCER DE PRÓSTATA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Este trabalho de Conclusão do Curso foi julgado e aprovado para obtenção de crédito total no Trabalho de Conclusão de Curso – TCC do Curso de Biomedicina da Universidade Católica do Salvador.

Salvador, 21 de junho de 2023.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

**Orientador (a)**

Kátia Regina Benati  
Doutora em Ecologia – UFBA  
Universidade Católica do Salvador

---

**Banca examinadora – Membro interno**

Verena Loureiro Galvao  
Doutora em Medicina e Saúde Humana EBMSP  
Universidade Católica do Salvador

---

**Banca examinadora – Membro interno**

Davi do Carmo da Silva  
Mestre em geoquímica do petróleo e meio ambiente – UFBA  
Universidade Federal da Bahia

## **AGRADECIMENTOS**

Quero expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que me apoiaram na minha jornada de estudos e crescimento pessoal. Em especial, quero agradecer ao meu avô Pituca, que foi a inspiração para escrever sobre este tema. Ele é um exemplo de sabedoria e bondade para mim. Lembro-me das suas histórias e conselhos, que me ajudaram a superar muitos desafios. À minha mãe Joelma, que me deu o dom da vida e me criou com amor e dedicação. Uma mulher forte e inspiradora, que me apoiou em todos os momentos. Ela sempre me incentivou a estudar e a buscar o meu melhor. Ela é a minha maior referência de caráter e coragem. Ao meu namorado e noivo Edivan Rangel, que é o amor da minha vida e o meu melhor companheiro. Ele me faz feliz todos os dias e me incentiva a ser uma pessoa melhor. Ele é o meu porto seguro, o meu ombro amigo, o meu parceiro de aventuras. Ao meu melhor amigo William, que é como um irmão para mim. Ele sempre esteve ao meu lado, nas horas boas e ruins, e me fez rir muito com seu senso de humor. Ele é uma pessoa leal e divertida e não posso esquecer da minha orientadora Dra. Katia Regina Benati e da minha ex-orientadora Dra. Sheila Soares por ter me dado todo o suporte neste trabalho incrível e também a todas as pessoas que me ajudaram de alguma forma, seja com palavras, gestos ou atitudes. Vocês são muito importantes para mim e eu sou grata por ter vocês na minha vida. Vocês fizeram parte da minha história e contribuíram para o meu sucesso.

## RESUMO

Os miRNAs têm sido amplamente explorados como biomarcadores moleculares para diagnóstico e prognóstico do câncer de próstata, a neoplasia maligna mais comum em homens acima de 50 anos. Essas pequenas moléculas de RNA apresentam alterações específicas em pacientes com esta doença e seu uso na clínica oncológica pode melhorar a precisão do diagnóstico e prognóstico desta neoplasia. Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar o uso dos miRNAs como biomarcadores no diagnóstico e prognóstico do câncer de próstata, destacando sua relevância na prática clínica oncológica, seguindo a estratégia PRISMA e utilizando a base de dados PubMed para a seleção dos artigos. A qualidade dos artigos selecionados foi avaliada usando a ferramenta AMSTAR-1. Foram encontrados 1.065 artigos no total e após a seleção, restaram 10 artigos, que foram lidos na íntegra e submetidos à avaliação da qualidade metodológica. A maioria dos artigos selecionados eram estudos observacionais, sendo 6 estudos de coorte, 3 estudos caso-controle e 1 estudo transversal. A maioria dos estudos foram considerados de alta qualidade após a avaliação metodológica. Os estudos revisados neste trabalho, destacam o potencial dos miRNAs como biomarcadores no câncer de próstata, relacionando-os a características clínicas, estágio da doença, risco de recorrência e resistência terapêutica. No entanto, é necessário validar clinicamente e padronizar os métodos de detecção antes de sua aplicação clínica.

**Palavras-chave:** MiRNAs, biomarcadores, câncer de próstata, diagnóstico, prognóstico

## **ABSTRACT**

miRNAs have been widely explored as molecular biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer, the most common malignancy in men over 50 years of age. These small RNA molecules present specific alterations in patients with this disease and their use in clinical oncology can improve the accuracy of the diagnosis and prognosis of this neoplasm. This systematic review aims to evaluate the use of miRNAs as biomarkers in the diagnosis and prognosis of prostate cancer, highlighting their relevance in clinical oncology practice, following the PRISMA strategy and using the PubMed database for the selection of articles. The quality of selected articles was assessed using the AMSTAR-1 tool. A total of 1,065 articles were found and after selection, 10 articles remained, which were read in full and submitted to the methodological quality assessment. Most selected articles were observational studies, with 6 cohort studies, 3 case-control studies and 1 cross-sectional study. Most studies were considered of high quality after the methodological evaluation. The studies reviewed in this work highlight the potential of miRNAs as biomarkers in prostate cancer, relating them to clinical characteristics, disease stage, risk of recurrence and therapeutic resistance. However, it is necessary to clinically validate and standardize the detection methods before their clinical application.

Palavras-chave: MiRNAs, biomarkers, prostate cancer, diagnosis, prognosis

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	10
3	RESULTADOS.....	11
4	DISCUSSÃO.....	19
5	CONCLUSÃO.....	24
	REFERÊNCIAS.....	25

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade ao redor do planeta. Foram diagnosticadas 18 milhões de pessoas e registrados 9,6 milhões de óbitos até 2018 ao redor do mundo (CÂNCER, 2020). No Brasil, devido ao consumo de álcool e tabaco, dietas não saudáveis, falta de atividade física, entre outros motivos, é esperado para o triênio de 2023 a 2025 um registro de 704 mil novos casos da doença (INCA, 2022). Esta neoplasia maligna é caracterizada por um conjunto de doenças relacionadas com a divisão celular atípica ou descontrolada das células do organismo, devido a modificações na molécula do DNA. Tem a capacidade de se espalhar por todo o corpo e comprometer os órgãos (ABBAS; KUMAR; FAUSTO, 2016).

A neoplasia de próstata é o segundo tipo mais comum de câncer e a quinta causa de morte por câncer em homens (KOHAAR; PETROVICS; SRIVASTAVA, 2019). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva em 2022, em virtude de alguns fatores, como o avanço da idade, dieta rica em gordura e carboidratos, entre outros, a estimativa para cada ano do triênio 2023-2025 aponta que ocorrerão 71.730 novos casos de câncer de próstata, tendo um percentual de aumento de 8,94% em relação ao ano de 2022 para cada 100 mil homens. Para a Bahia, as estimativas para 2023 são de 6.510 novos casos, sendo o quarto estado com mais ocorrências, seguido da sua capital Salvador, que se estima um total de 1.200 casos (INCA, 2022).

O diagnóstico se torna importante para determinar o grau do tumor que é formado na próstata, baseando-se nos procedimentos atualmente disponíveis para um laudo preciso (GÓMEZ GÓMEZ *et al.*, 2022). Os testes realizados para diagnosticar os pacientes com neoplasia prostática atualmente disponíveis são: os exames retais digitais e/ou ultrassom transretal, o antígeno específico da próstata (PSA) sérico (PSA total e relação PSA livre/PSA total) e a confirmação feita pela biópsia de uma porção do órgão afetado (WANG *et al.*, 2018). Estes exames também são empregados nos estudos de possíveis maneiras de curabilidade e informações precisas do estado desta doença, podendo ser utilizados também, marcadores moleculares nos quais podem indicar a ocorrência de alguma função patológica de um organismo ou sua resposta a um agente farmacológico de uso constante (GROZESCU; POPA, 2017).

Os biomarcadores para triagem ou detecção precoce têm a capacidade de prever a doença durante a fase assintomática, permitindo a identificação precoce do câncer de próstata em pacientes assintomáticos (DELUCE *et al.*, 2022). Biomarcadores para diagnóstico podem prever câncer em pacientes com suspeita da doença, auxiliando na confirmação do diagnóstico. Os biomarcadores prognósticos, por outro lado, podem prever o curso da progressão da doença, auxiliando na estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco e no planejamento de estratégias terapêuticas adequadas. Os biomarcadores preditivos também podem prever o risco de início/progressão da doença ou resposta a uma terapia específica em um subconjunto da população de pacientes (SCHER *et al.*, 2013). Muitos biomarcadores moleculares para câncer de próstata foram identificados, incluindo microRNAs (miRNAs). No entanto, é importante observar que apenas alguns deles são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) após avaliação rigorosa de sua eficácia e segurança. Novos estudos e avaliações clínicas são necessários para a aprovação e uso clínico rotineiro de miRNAs como marcadores moleculares para câncer de próstata (ARRIGHETTI; BERETTA, 2021).

Os miRNAs surgiram como marcadores moleculares significativos para o câncer de próstata, pois ao analisar pacientes com esta doença foi verificada uma grande quantidade dessas moléculas em comparação a pacientes normais, desempenhando assim, um papel crucial na triagem, detecção precoce, diagnóstico e prognóstico da doença (MUGONI *et al.*, 2022). Devido a esta expressão anormal no câncer de próstata, sua utilização como uma nova classe de biomarcadores vem trazendo uma série de investigações massivas a respeito do potencial no diagnóstico e acompanhamento da doença. Por serem muito estáveis em uma série de biofluidos humanos, como plasma, urina, saliva, soro, sêmen e sangue, os miRNAs circulantes no sangue podem prever a origem e a proporção da progressão deste tumor maligno na próstata, comprovando que estes marcadores moleculares podem ser promissores para o uso clínico oncológico no rastreamento e diagnóstico desta patologia (AL-KAJAJI *et al.*, 2019).

Assim, é crucial pesquisar o potencial dos miRNAs como novos biomarcadores moleculares que possam oferecer aos oncologistas clínicos opções diagnósticas e prognósticas mais precisas e menos invasivas. Diante disso, o presente estudo buscou avaliar o uso desse biomarcador molecular em ambientes clínicos, para

resultados confiáveis de diagnóstico e prognóstico, o que pode diminuir a necessidade de biópsias desnecessárias em pacientes com câncer de próstata.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática de literatura com caráter descritivo e abordagens qualitativas. A estratégia de busca tem como base a pergunta norteadora "Quais são os miRNAs identificados como biomarcadores promissores para o diagnóstico e prognóstico do câncer de próstata e qual é a sua importância na clínica oncológica para ser utilizados como marcadores biológicos nesta patologia?".

Para a construção desse trabalho foram realizadas uma seleção bibliográfica na base de dados PUBMed, foram utilizadas como estratégia os descritores de assunto combinado com os termos booleanos em inglês: “((*biomarkers*) AND (*prostate cancer*)) AND (*MiRNAs*) AND (*diagnosis*) OR (*prognosis*)”. Após a realização das buscas nas bases de dados, foram determinados quais estudos que fariam parte desta revisão sistemática.

Para a redação do artigo foram utilizadas as recomendações da declaração PRISMA (*Preferred Reporting items for Systematic Reviews and meta-analyses*), e para avaliação da qualidade dos artigos, usados nesta revisão, foi utilizada a ferramenta AMSTAR-1 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*).

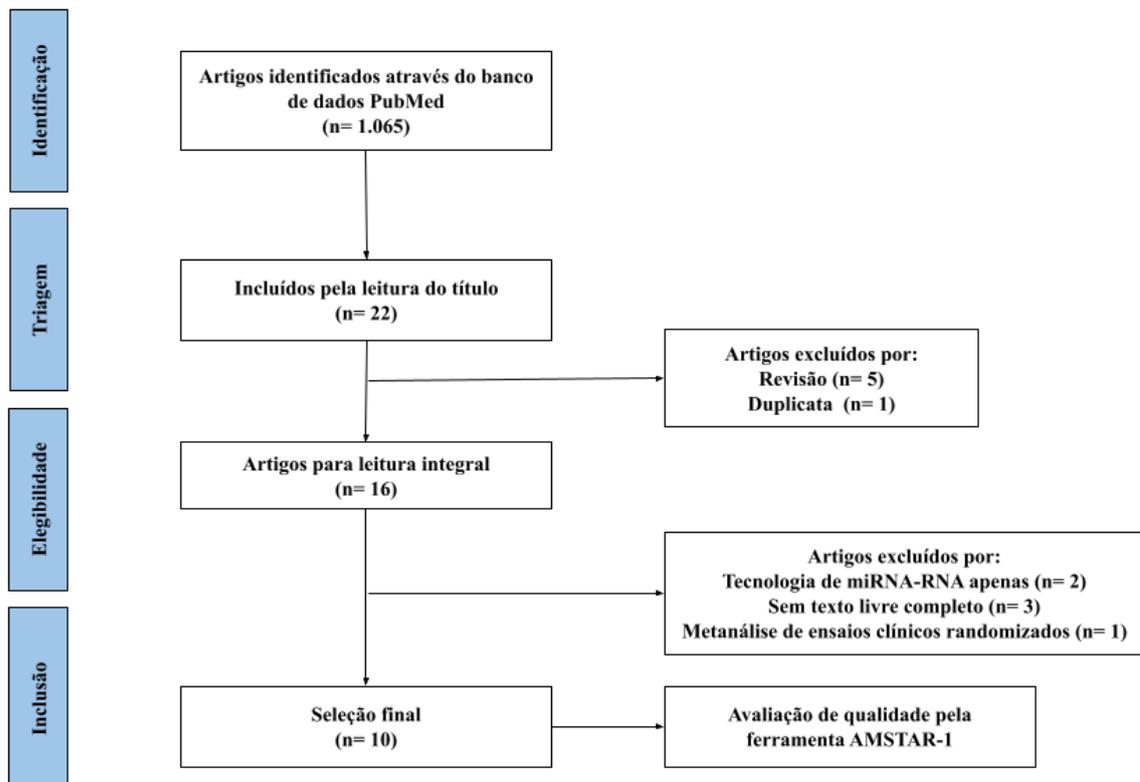
Foram incluídos artigos originais de língua inglesa e espanhola, que discutam a utilização dos miRNAs como biomarcadores alternativos no diagnóstico e prognóstico do câncer de próstata em pacientes do sexo masculino, disponíveis nas bases de dados na íntegra, publicados no período compreendido entre 2010 a 2023.

Foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos científicos publicados em diferentes períodos para a produção de fichamentos dos artigos, e selecionando as principais ideias de cada autor e os resultados foram apresentados em forma de textos descritivos e organizados em duas categorias: os miRNAs como biomarcadores moleculares de diagnóstico e prognósticos no câncer de próstata e o uso deste biomarcador na clínica oncológica.

### 3 RESULTADOS

Foram identificados 1.065 artigos na base de dados do PubMed. Através da leitura do título, foram incluídos 22 artigos e os demais foram excluídos por não possuírem o tema proposto para esta revisão sistemática. Após a leitura dos resumos, 6 artigos foram excluídos, sendo que 5 por serem revisões e o outro era duplicata. A partir disto, foi realizada a leitura integral dos 16 artigos restantes, onde foram excluídos mais 6 manuscritos, sendo 2 que tratavam apenas sobre a tecnologia de miRNA-RNA e não abordava assuntos da pergunta norteadora, 3 artigos que não possuíam “texto livre completo” e 1 artigo no qual se tratava de uma metanálise de ensaios clínicos randomizados. Ao final da seleção foram incluídos 10 artigos para análise da qualidade metodológica (Figura 1).

**FIGURA 1** - Fluxograma de fases da revisão sistemática o uso de miRNAs como biomarcadores diagnósticos e prognósticos para o câncer de próstata



A maioria dos artigos incluídos na revisão eram estudos observacionais, sendo 6 do tipo estudos coorte (GUO *et al.*, 2018; LUEDEMANN *et al.*, 2022; LYU *et al.*, 2019; MAHN *et al.*, 2011; SHEN *et al.*, 2012; SUER *et al.*, 2019), 3 possuíam estudo caso-controle (CANATAN *et al.*, 2022; GUNAWAN; ASTUTI; DANARTO, 2023;

RODRÍGUEZ BÁEZ *et al.*, 2017) e 1 artigo era do tipo estudo transversal (ZHANG *et al.*, 2014). Para avaliação da qualidade metodológica, foi utilizado a ferramenta AMSTAR-1 junto com seu questionário qualitativo de 11 perguntas direcionadas a qualidade dos artigos pesquisados e a maioria dos estudos foram avaliados com alta qualidade (Tabela 1).

**TABELA 1** - Informações sobre os estudos incluídos no trabalho e análise da qualidade destes estudos

<b>Autores</b>	<b>Ano de publicação e tipo de estudo</b>	<b>Principais conclusões</b>	<b>Análise de qualidade pela ferramenta AMSTAR</b>
Mahn <i>et al.</i>	2011 / Coorte	No estudo foi verificado que a detecção de miRNAs circulantes no soro pode ser usada para distinguir pacientes com câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna e os níveis de miRNA diminuem após a cirurgia para câncer de próstata, indicando que os miRNAs circulantes podem ser úteis como biomarcadores para o diagnóstico do câncer de próstata.	Sim = 100% Não = 0% Não pode responder ou não se aplica = 0% "Alta qualidade"
Shen <i>et al.</i>	2012 / Coorte	No estudo, os resultados ressaltam ainda mais o considerável potencial dos miRNAs circulantes como indicadores prognósticos para a identificação de pacientes com câncer de próstata agressivo, principalmente ao apoiar a função preditiva dos miR-20a, miR-21 e miR-145 circulantes na distinção de pacientes com câncer de próstata agressivo.	Sim = 100% Não = 0% Não pode responder ou não se aplica = 0% "Alta qualidade"
Zhang <i>et al.</i>	2014 / Transversal	No estudo foi revelado que foram identificados os recursos livres de escala na rede de interação miRNA-mRNA em humanos. Além disso, foram observadas características topológicas distintas nos	Sim = 82% Não = Não pode responder ou

		biomarcadores de miRNA de câncer de próstata, diferenciando-se dos estudos anteriores. Uma estrutura inovadora para a previsão de biomarcadores de miRNA de câncer foi desenvolvida e aplicada no estudo específico do câncer de próstata.	não se aplica = 18%
Rodriguez-Baez <i>et al.</i>	2017 / Caso-controle	A identificação de miRNAs através de métodos não invasivos é uma abordagem útil para estabelecer um diagnóstico oportuno do câncer de próstata e, assim, avaliar o prognóstico de pacientes que apresentam risco de resistência ao tratamento medicamentoso.	Sim = 91% Não = 9% Não pode responder ou não se aplica = 0% "Alta Qualidade"
Guo <i>et al.</i>	2018 / Coorte	Neste estudo, foram identificados potenciais marcadores tumorais de câncer de próstata que permitem uma previsão mais precisa da ocorrência, progressão e prognóstico do câncer de próstata. Esses marcadores têm o potencial de serem empregados no desenvolvimento de terapias medicamentosas direcionadas ao tratamento tumoral.	Sim = 100% Não = 0% Não pode responder ou não se aplica = 0% "Alta Qualidade"
Suer <i>et al.</i>	2018 / Coorte	No estudo, é apresentado que a expressão diferencial de miR-424 e miR-572 em amostras recorrentes de câncer de próstata pode ser utilizada como novos biomarcadores para prever a progressão dessa doença.	Sim = 100% Não = 0% Não pode responder ou não se aplica = 0% "Alta Qualidade"
Lyu <i>et al.</i>	2019 / Coorte	O estudo demonstra o uso de um painel de miRNAs séricos como biomarcadores não invasivos para a diferenciação entre câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna em pacientes chineses com níveis elevados de PSA.	Sim = 100% Não = 0% Não pode responder ou não se aplica = 0% "Alta Qualidade"

Canatan <i>et al.</i>	2022 / Caso-controle	No estudo, os cinco miRNAs analisados revelaram resultados significativos. MiR-141 e miR-155 foram identificados como biomarcadores específicos e sensíveis para o câncer de próstata. Além disso, observou-se que a massa tumoral pode influenciar os níveis de expressão do miR-125b e miR-145.	Sim = 91% Não = 0% Não pode responder ou não se aplica = 9% “Alta Qualidade”
Luedemann <i>et al.</i>	2022 / Coorte	O estudo demonstrou um método de triagem não invasivo e de fácil execução baseado em miRNA salivar com a capacidade de apoiar ou contradizer a suspeita de câncer de próstata, com um valor prognóstico de 70%.	Sim = 100% Não = 0% Não pode responder ou não se aplica = 0% “Alta Qualidade”
Gunawan; Astuti; Danarto	2023 / Caso-controle	Neste estudo, a expressão relativa do miRNA-21 pode ser utilizada para distinguir o câncer de próstata da hiperplasia benigna da próstata por meio de uma amostra de urina. Além disso, o miR-21 demonstra maior sensibilidade do que o PSA, o que o torna altamente promissor para análise e desenvolvimento como um método de diagnóstico clínico para o câncer de próstata.	Sim = 82% Não = 18% Não pode responder ou não se aplica = 0%

A maioria dos estudos evidenciaram que as principais limitações na qual poderiam aumentar risco de viés eram sobretudo a quantidade limitada de pacientes, número de amostras e o seus respectivos tamanhos e o tempo de análise que poderia ter sido maior (CANATAN *et al.*, 2022; GUNAWAN; ASTUTI; DANARTO, 2023; GUO *et al.*, 2018; LUEDEMANN *et al.*, 2022; LYU *et al.*, 2019; MAHN *et al.*, 2011; RODRÍGUEZ BÁEZ *et al.*, 2017; SHEN *et al.*, 2012; SUER *et al.*, 2019). Contudo, dentre os artigos selecionados para a escrita desta revisão sistemática, todos abordavam o tema de forma clara e precisa sobre o uso de miRNAs como biomarcadores diagnósticos e prognósticos precisos para o câncer de próstata na clínica oncológica.

No estudo feito por Mahn e colaboradores (2011), foram analisados os miRNAs circulantes no soro como indicadores não invasivos em pacientes com câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna e indivíduos saudáveis. Os resultados mostraram diferenças significativas nos níveis de miRNA oncogênico circulante, com destaque para o miR-26a, que apresentou uma sensibilidade de 89% na distinção entre câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna, com uma especificidade moderada de 56%. A combinação de vários miRNAs oncogênicos aumentou a precisão diagnóstica, com sensibilidade de 78,4% e especificidade de 66,7%. Correlações positivas foram observadas entre os miRNAs miR-16, miR-195 e miR-26a e a positividade da margem cirúrgica, enquanto miR-195 e miR-let7i se correlacionaram com o escore de Gleason. Além disso, os níveis de miRNA nos tecidos se relacionaram com os níveis pré-prostatectomia no soro, e após a prostatectomia, houve uma redução no miRNA circulante, indicando a liberação associada ao tumor.

No estudo de Shen *et al.* (2012), foi observado que pacientes com tumores em estágio 3 apresentaram níveis mais elevados de miR-20a no plasma em comparação com pacientes em estágios 2 ou inferiores. Pacientes com escores de alto risco CAPRA apresentaram níveis aumentados de expressão para miR-20a e miR-21. Pacientes com escores D'Amico de risco intermediário ou alto apresentaram uma expressão significativamente maior de miR-21 e miR-145 em comparação com baixo risco. As taxas de recidiva variaram de acordo com os escores CAPRA, sendo 1,9% para baixo risco, 9,5% para risco intermediário e 22,2% para alto risco. No caso dos escores D'Amico, as taxas de recaída foram de 0% para baixo risco, 7,4% para risco intermediário e 17,6% para alto risco. A expressão de miR-21 e miR-221 diferenciou significativamente os pacientes de risco intermediário daqueles com baixo risco CAPRA. Além disso, quatro miRNAs (miR-20a, miR-21, miR-145 e miR-221) foram capazes de distinguir o risco alto e baixo em pacientes com câncer de próstata pelo escore D'Amico.

Já o estudo conduzido por Gunawan, Astuti, Danarto (2023), avaliou o desempenho diagnóstico do miRNA-21 na diferenciação entre câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna na Indonésia. Os resultados revelaram uma diferença significativa de 12,95 vezes na expressão relativa do miRNA-21 em comparação com o miRNA-16 em pacientes com câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. Além disso, ao utilizar a biópsia da próstata como padrão de referência, a expressão

do miRNA-21 apresentou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 75% na diferenciação entre os dois grupos.

A abordagem da bioinformática foi utilizada no estudo de Zhang *et al.* (2014) para descobrir 39 miRNAs como possíveis assinaturas de miRNA no câncer de próstata. 20 desses miRNAs já haviam sido considerados aberrantes no câncer de próstata usando técnicas de baixo rendimento, e 16 haviam sido desregulados em outros tipos de câncer. Para confirmar que essas previsões eram precisas, testes q-PCR *in vitro* foram realizados. Um potencial novo biomarcador de miRNA para câncer de próstata é o miR-648. A relação entre os miRNAs descobertos e o avanço do câncer de próstata foi validada por mais enriquecimento da via e análises funcionais.

No estudo conduzido por Rodriguez-Baez *et al.* (2017), um total de 34 pacientes foi incluído no período de pesquisa, sendo 20 indivíduos no grupo de casos (com diagnóstico de câncer de próstata) e 14 no grupo controle (saudáveis). A análise da expressão de 62 miRNAs foi realizada por meio da plataforma PCR/qPCR Data Analysis, revelando que 9 amostras apresentaram alteração na expressão destes miRNAs. Dentre essas amostras, 5 foram identificadas como marcadores de câncer de próstata resistente à castração: miR-32-5p, miR455-4p, miR-184, miR-31-5p e miR-200b-3p. Além disso, 3 miRNAs estão relacionados à apoptose (miR-19b-3p, miR34a-5p, miR-32-5p) e 3 estão associados à transição epitelial-mesenquimal (miR-143-5p, miR-200b-3p e miR-375).

No estudo conduzido por Guo *et al.* (2018), foi constatado que miR-1825, miR-484, miR-205, miR-141 e let-7b apresentaram alta especificidade para o câncer de próstata, sugerindo sua utilidade como biomarcadores para triagem tumoral desse tipo de câncer. O miR-205 também pode ser utilizado como biomarcador para indicar a presença de metástases ósseas nos pacientes com esta patologia. Os níveis de miR-1825 podem fornecer informações sobre a classificação do tumor, a avaliação dos efeitos do tratamento e a determinação do prognóstico. Por outro lado, os níveis de let-7b podem indicar a potencial malignidade do tumor, bem como o status de resistência hormonal, e podem ser usados como base para ajustes individuais no tratamento, visando ao diagnóstico precoce de câncer de próstata refratário em alto risco.

No estudo de Lyu *et al.* (2019), foram desenvolvidos marcadores séricos para o diagnóstico do câncer de próstata em pacientes com altos níveis de PSA. Por meio de análise de miRNAs séricos em um grupo piloto de casos de câncer de próstata e

hiperplasia prostática benigna, foram identificados 20 miRNAs com expressão diferencial. Cinco desses miRNAs (miR-365a-3p, miR-4286, miR-424-5p, miR-27a-3p e miR-29b-3p) mostraram potencial valor diagnóstico em uma fase de treinamento com 78 casos de câncer de próstata e 77 casos de hiperplasia prostática benigna. Uma equação de regressão logística, incluindo PSA, volume da próstata e os miRNAs selecionados, foi estabelecida, resultando em uma área sob a curva (AUC) de 0,892, sensibilidade de 78,95% e especificidade de 92,21%. Esses marcadores demonstraram excelente desempenho no diagnóstico e foram validados em uma coorte independente com 100 amostras de soro.

No estudo de Luedemann *et al.* (2022), foi investigado o uso de miRNA circulante na saliva como uma potencial ferramenta de diagnóstico não invasiva e de fácil execução para o câncer de próstata. O estudo envolveu a extração e análise de 16 miRNAs de exossomos salivares por meio do método delta-CT. Os participantes recrutados apresentavam suspeita de câncer de próstata devido aos níveis elevados de PSA no soro. Dos participantes, 43 foram diagnosticados com câncer de próstata, enquanto 31 tinham doenças benignas e serviram como grupo de controle. Os resultados revelaram uma redução significativa nos níveis de hsa-mir-331-3p e hsa-mir-200b em pacientes com câncer de próstata em comparação com o grupo controle. A análise da curva ROC demonstrou uma boa capacidade de diferenciação para ambos os miRNAs, com valores preditivos positivos de 71% indicando a presença de câncer de próstata. Por outro lado, a diferenciação com base nos níveis séricos de PSA foi insuficiente. Esses resultados sugerem o potencial desses miRNAs salivares como biomarcadores promissores para o diagnóstico do câncer de próstata, fornecendo uma alternativa não invasiva e de fácil aplicação em ambientes clínicos e ambulatoriais.

No estudo conduzido por Canatan *et al.* (2022), foram incluídos no estudo 20 casos de câncer de próstata, com uma idade média e variação de 45 a 73 anos, e 20 homens saudáveis, com idade média de 44 a 70 anos. Foram avaliados sete miRNAs, incluindo 2 controles internos (Let7c, miR125b, miR141, miR145, miR155, miR181 e miR192), nos 2 grupos. A média e variação do antígeno prostático específico (PSA) nos casos de câncer e nos indivíduos saudáveis foram de  $6,79 \pm 2,84$  ng/ml e  $3,8 \pm 2,2$  ng/ml, respectivamente. Observou-se que o nível de miR141 foi significativamente menor nos casos de câncer de próstata em comparação aos indivíduos saudáveis, enquanto o miR155 foi significativamente maior nos casos de câncer de próstata.

Ambos os miRNAs foram considerados sensíveis e específicos na análise ROC. Além disso, constatou-se que a massa tumoral estava associada ao nível de miR-125b e miR-145.

Outro estudo comparativo foi realizado por Suer *et al.* (2018), no qual foi verificado o perfil da expressão de miRNAs em 20 pacientes com câncer de próstata recorrente e 20 pacientes não recorrentes por meio de microarray de miRNA. A expressão diferencial de miRNAs significativamente desregulados foi validada em 40 amostras de câncer de próstata recorrente e 39 amostras não recorrentes utilizando PCR quantitativo de transcrição reversa (qRT-PCR). Os resultados revelaram que um total de 682 sondas apresentou significativa desregulação ao comparar as amostras de câncer de próstata recorrente e não recorrente. Em particular, o miR-424 foi identificado com regulação negativa significativa e o miR-572 com regulação positiva, o que foi confirmado em um conjunto maior de amostras por meio de análise adicional de qRT-PCR. Análises adicionais utilizando a curva ROC demonstraram que esses miRNAs têm poder suficiente para distinguir amostras recorrentes das não recorrentes de forma independente.

## 4 DISCUSSÃO

Os miRNAs desempenham um papel crucial na regulação gênica pós-transcricional, sendo que mais de 2.000 deles foram identificados no genoma humano até o momento. Cada miRNA tem a capacidade de regular múltiplos genes, abrangendo cerca de 30% dos genes codificadores de proteínas (KONOSHENKO; BRYZGUNOVA; LAKTIONOV, 2021). Essas moléculas são fundamentais em processos celulares essenciais, como desenvolvimento, diferenciação e metabolismo, e também desempenham um papel importante na formação e progressão de doenças oncológicas, incluindo o câncer de próstata (RODRÍGUEZ BÁEZ *et al.*, 2017).

Em relação ao câncer de próstata, os miRNAs presentes nos tecidos humanos e biofluidos têm se mostrado promissores como biomarcadores para diagnóstico e prognóstico (ZHANG *et al.*, 2014). Em um estudo publicado no jornal *Acta Biomédica*, 20 casos de câncer de próstata e 20 homens saudáveis foram avaliados. Foram investigados 7 miRNAs, incluindo Let7c, miR125b, miR141, miR145, miR155, miR181 e miR192, como controles internos, em ambos os grupos. Os resultados revelaram que o miR141 apresentou níveis significativamente mais baixos nos casos de câncer de próstata em comparação aos indivíduos saudáveis, enquanto o miR155 apresentou níveis significativamente mais altos nos casos de câncer de próstata. Ambos os miRNAs demonstraram sensibilidade e especificidade na análise ROC. Além disso, verificou-se uma associação entre a massa tumoral e os níveis de miR-125b e miR-145 (CANATAN *et al.*, 2022).

Os miRNAs são considerados promissores como biomarcadores em pacientes com câncer de próstata pelas seguintes razões: sua expressão frequentemente apresenta desregulação no câncer, os padrões de expressão do miRNA parecem ser específicos do tecido no câncer, e os miRNAs têm alta estabilidade no sangue (LYU *et al.*, 2019). Além disso, a detecção dos miRNAs pode ser realizada de forma não invasiva, por meio de técnicas como microarray, qRT-PCR e sequenciamento de pequenos RNAs (LUEDEMANN *et al.*, 2022). Em um estudo realizado por Suer *et al.* (2019), o perfil de expressão de miRNAs foi comparado entre 20 pacientes com câncer de próstata recorrente e 20 pacientes não recorrentes utilizando microarray de miRNA. A expressão diferencial de miRNAs significativamente desregulados foi validada em um conjunto maior de amostras através de qRT-PCR. Os resultados revelaram que 682 sondas apresentaram desregulação significativa entre amostras de câncer de

próstata recorrente e não recorrente. Especificamente, o miR-424 mostrou regulação negativa significativa, enquanto o miR-572 apresentou regulação positiva, o que foi confirmado em análises adicionais com qRT-PCR. Análises de curva ROC demonstraram que esses miRNAs possuem capacidade suficiente para distinguir amostras recorrentes das não recorrentes de forma independente.

Essas moléculas estão amplamente envolvidas na biologia do tumor, incluindo iniciação, crescimento, resistência a drogas, metástase e diagnóstico. Estudos demonstram que os miRNAs são expressos diferencialmente em tecidos cancerosos, tecidos não cancerígenos próximos e tecido normal (CANATAN *et al.*, 2022). No estudo de Shen *et al.* (2012), pacientes em estágio 3 apresentaram níveis elevados de miR-20a, enquanto pacientes com escores CAPRA de alto risco apresentaram expressão aumentada de miR-20a e miR-21. Também, a expressão de miR-21 e miR-221 diferenciou significativamente pacientes de risco intermediário daqueles de baixo risco de CAPRA, e 4 miRNAs (miR-20a, miR-21, miR-145 e miR-221) foram capazes de distinguir entre pacientes de alto e baixo risco de acordo com o escore D'Amico. Além disso, outro trabalho feito por Guo *et al.* (2018) descobriu que miR-1825, miR-484, miR-205, miR-141 e let-7b demonstraram alta especificidade para câncer de próstata, com miR-205 também indicativo de metástases ósseas. Os níveis de miR-1825 forneceram informações importantes sobre o estadiamento do tumor, avaliação do tratamento e prognóstico, enquanto os níveis de let-7b conseguiram indicar o potencial de malignidade do tumor e o status de resistência hormonal, ressaltando a importância dos miRNAs como biomarcadores diagnósticos promissores e prognósticos no câncer de próstata e permitindo maior exatidão e precisão diagnósticas em uma abordagem personalizada ao cuidado do paciente.

Atualmente, o teste de antígeno prostático específico (PSA) é amplamente utilizado na clínica para o diagnóstico de câncer de próstata, porém não é suficiente para um diagnóstico precoce preciso e prognóstico, devido às suas limitações de sensibilidade, variações individuais e possíveis resultados falsos positivos e falsos negativos. (LUEDEMANN *et al.*, 2022). Um estudo feito por Lyu *et al.* (2019) mostrou que foram desenvolvidos marcadores séricos para o diagnóstico de câncer de próstata em pacientes com altos níveis de PSA. A análise de miRNAs como marcador sérico, revelou 20 miRNAs com expressão diferencial em um grupo piloto de casos de câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. Cinco desses miRNAs (miR-365a-3p, miR-4286, miR-424-5p, miR-27a-3p e miR-29b-3p) mostraram potencial valor

diagnóstico em uma fase de treinamento com 78 casos de câncer de próstata e 77 casos de hiperplasia benigna da próstata. Uma equação de regressão logística, combinando PSA, volume da próstata e os miRNAs selecionados, resultou em uma sensibilidade de 78,95% e especificidade de 92,21%. Esses biomarcadores demonstraram excelente desempenho no diagnóstico e foram validados em uma coorte independente com 100 amostras de soro. Entretanto, o PSA pode ser influenciado por outros fatores, como hiperplasia benigna da próstata, inflamação glandular, terapia medicamentosa, entre outros, o que pode resultar em resultados imprecisos e em biópsias desnecessárias (MAHN *et al.*, 2011).

Nesse contexto, torna-se essencial a busca por um biomarcador biológico sensível e preciso capaz de fornecer uma avaliação objetiva do estado do paciente, visando obter um tratamento médico adequado (GUO *et al.*, 2018; RODRÍGUEZ BÁEZ *et al.*, 2017). Um estudo analisou os miRNAs circulantes como indicadores não invasivos em pacientes com câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna e indivíduos saudáveis. O miR-26a se destacou, apresentando sensibilidade de 89% na diferenciação entre câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. A combinação de vários miRNAs aumentou a precisão diagnóstica e correlações positivas foram observadas entre miRNAs, como o miR-16, miR-195 e miR-26a, e a positividade da margem cirúrgica e o escore de Gleason. Também, os níveis de miRNA nos tecidos e no soro se relacionaram, indicando liberação associada ao tumor. Esses achados destacam a importância dos miRNAs como biomarcadores diagnósticos e prognósticos para o câncer de próstata (MAHN *et al.*, 2011).

Essa diferença na expressão de miRNAs pode ser explorada para o diagnóstico precoce e preciso do câncer de próstata, evitando biópsias desnecessárias e reduzindo o desconforto dos pacientes (CANATAN *et al.*, 2022). Em um estudo conduzido por Gunawan, Astuti e Danarto (2023), teve como objetivo avaliar o desempenho diagnóstico do miRNA-21 na distinção entre câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna na Indonésia. Os resultados revelaram uma diferença significativa de 12,95 vezes na expressão relativa do miRNA-21 em comparação com o miRNA-16 em pacientes com câncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. Além disso, ao utilizar a biópsia de próstata como padrão de referência, a expressão do miRNA-21 demonstrou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 75% na diferenciação entre os dois grupos, ressaltando ainda mais o potencial dos miRNAs

como um biomarcador promissor para o diagnóstico diferencial da neoplasia prostática.

Além disso, os miRNAs também têm sido investigados como indicadores de resposta terapêutica (SUER *et al.*, 2019). Certos miRNAs podem ser influenciados por diferentes terapias anticancerígenas, refletindo a eficácia do tratamento (GUO *et al.*, 2018). Dessa forma, a análise dos miRNAs ao longo do tratamento pode fornecer informações valiosas para ajustes terapêuticos e melhorias na eficácia do tratamento. Para comprovar estas análises, Rodriguez-Baez *et al.* (2017), analisaram 62 miRNAs em pacientes com câncer de próstata revelou alterações na expressão de 9 miRNAs, sendo 5 identificados como marcadores de câncer de próstata resistente à castração. Outros miRNAs estavam associados à apoptose e à transição epitelial-mesenquimal. Também, outro estudo identificou 39 miRNAs como possíveis assinaturas de miRNA no câncer de próstata, incluindo o miR-648 como um novo potencial biomarcador. Essas descobertas foram validadas por análises funcionais e enriquecimento da via, fortalecendo a relação entre os miRNAs descobertos e a progressão do câncer de próstata em um prognóstico mais preciso (ZHANG *et al.*, 2014).

Uma importante aplicação dos miRNAs como biomarcadores está relacionada à sua presença em exossomos, abrindo caminho para terapias direcionadas que visam essas vesículas e combatem o avanço do câncer de próstata (LYU *et al.*, 2019). Em um estudo de Luedemann *et al.* (2022), o uso de miRNA circulante na saliva foi investigado como uma ferramenta de diagnóstico e prognóstico não invasiva e de fácil execução. A análise de 16 miRNAs de exossomos salivares revelou uma redução significativa nos níveis de hsa-mir-331-3p e hsa-mir-200b em pacientes com câncer de próstata em comparação com o grupo controle. A capacidade de diferenciação desses miRNAs foi demonstrada pela análise da curva ROC, indicando uma presença confiável de câncer de próstata. Esses resultados destacam o potencial desses miRNAs salivares como biomarcadores promissores para o diagnóstico do câncer de próstata, oferecendo uma alternativa não invasiva e de melhor aplicação em ambientes clínicos e ambulatoriais, em contraste com a insuficiência da diferenciação baseada nos níveis séricos de PSA.

Portanto, os miRNAs surgem como biomarcadores promissores para o diagnóstico e prognóstico do câncer de próstata. Sua capacidade de refletir a expressão gênica desregulada, especificidade tecidual e estabilidade em biofluidos, os tornam alvos atrativos para estudos e desenvolvimento de testes clínicos mais

precisos. A utilização dos miRNAs como biomarcadores pode proporcionar avanços significativos no diagnóstico precoce, acompanhamento do tratamento e personalização da terapia, contribuindo para melhores resultados e qualidade de vida para os pacientes com câncer de próstata.

## 5 CONCLUSÃO

Os estudos revisados neste trabalho, fornecem evidências consistentes do potencial dos miRNAs como biomarcadores diagnósticos e prognósticos no câncer de próstata, mostrando associação com características clínicas, estágio da doença, risco de recorrência e resistência terapêutica. Contudo, é necessário validar clinicamente e padronizar os métodos de detecção desses biomarcadores antes de sua aplicação clínica. A continuação da pesquisa nessa área é essencial para validar e aprimorar esses biomarcadores, além de fornecer insights sobre sua relevância clínica e mecanismos subjacentes.

Embora os estudos revisados apresentem resultados promissores, é importante mencionar algumas limitações, como a heterogeneidade dos métodos de detecção de miRNAs e a falta de padronização dos critérios de inclusão, dificultando comparações diretas entre os estudos. Além disso, a maioria dos estudos é retrospectiva, o que pode introduzir viés de seleção e limitar a generalização dos resultados.

Portanto, embora os miRNAs mostrem-se promissores como biomarcadores no câncer de próstata, são necessárias pesquisas adicionais em grandes coortes de pacientes, incluindo estudos prospectivos e ensaios clínicos bem projetados, para confirmar sua utilidade clínica e estabelecer diretrizes para sua implementação na prática médica. O avanço nessa área pode trazer melhorias significativas no diagnóstico precoce, prognóstico e tratamento personalizado dessa doença.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. [s.l: s.n.].

AL-KAFAJI, G. *et al.* ZBTB46, SPDEF, and ETV6: Novel potential biomarkers and therapeutic targets in castration-resistant prostate cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, 1 jun. 2019.

ARRIGHETTI, N.; BERETTA, G. L. miRNAs as Therapeutic Tools and Biomarkers for Prostate Cancer. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, 13 mar. 2021.

CANATAN, D. *et al.* Use of MicroRNAs as biomarkers in the early diagnosis of prostate cancer. **Acta Biomedica**, v. 93, n. 3, 1 jul. 2022.

DELUCE, J. E. *et al.* Emerging Biomarker-Guided Therapies in Prostate Cancer. **Current oncology (Toronto, Ont.)**, v. 29, n. 7, p. 5054–5076, 18 jul. 2022.

GÓMEZ GÓMEZ, E. *et al.* Serum biomarkers for diagnosis and characterization of prostate cancer. **Archivos españoles de urologia**, v. 75, n. 2, p. 156–164, mar. 2022.

GROZESCU, T.; POPA, F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. **Journal of medicine and life**, v. 10, n. 1, p. 5–12, 2017.

GUNAWAN, R.; ASTUTI, I.; DANARTO, H. R. miRNA-21 as High Potential Prostate Cancer Biomarker in Prostate Cancer Patients in Indonesia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 3, p. 1095–1099, 1 mar. 2023.

GUO, X. *et al.* Five microRNAs in serum as potential biomarkers for prostate cancer risk assessment and therapeutic intervention. **International Urology and Nephrology**, v. 50, n. 12, p. 2193–2200, 15 dez. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Brasil - estimativa dos casos novos**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>>. Acesso em: 10 fev. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Neoplasia maligna da próstata (taxas ajustadas)**. Disponível em:

<<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-ajustadas/prostata>>. Acesso em: 12 mar. 2023.

KOHAAR, I.; PETROVICS, G.; SRIVASTAVA, S. A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: Opportunities and challenges. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, 2 abr. 2019.

KONOSHENKO, M. Y.; BRYZGUNOVA, O. E.; LAKTIONOV, P. P. miRNAs and radiotherapy response in prostate cancer. **Andrology**, v. 9, n. 2, p. 529–545, 3 mar. 2021.

LUEDEMANN, C. *et al.* Prostate Cancer-Associated miRNAs in Saliva: First Steps to an Easily Accessible and Reliable Screening Tool. **Biomolecules**, v. 12, n. 10, p. 1366, 24 set. 2022.

LYU, J. *et al.* Discovery and Validation of Serum MicroRNAs as Early Diagnostic Biomarkers for Prostate Cancer in Chinese Population. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 1–9, 25 ago. 2019.

MAHN, R. *et al.* Circulating microRNAs (miRNA) in Serum of Patients With Prostate Cancer. **Urology**, v. 77, n. 5, p. 1265.e9-1265.e16, maio 2011.

MUGONI, V. *et al.* Circulating RNAs in prostate cancer patients. **Cancer letters**, v. 524, p. 57–69, 1 jan. 2022.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Câncer**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 08 fev. 2023.

RODRÍGUEZ BÁEZ, A. *et al.* Expresión de microARNs circulantes como opción para la detección de cáncer de próstata. **Revista Mexicana de Urología**, v. 77, n. 3, 2017.

SCHER, H. I. *et al.* Validation and clinical utility of prostate cancer biomarkers. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 10, n. 4, p. 225–34, abr. 2013.

SHEN, J. *et al.* Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. **The Prostate**, v. 72, n. 13, p. 1469–1477, 15 set. 2012.

SUER, I. *et al.* MicroRNAs as prognostic markers in prostate cancer. **The Prostate**, v. 79, n. 3, p. 265–271, 21 fev. 2019.

WANG, M. *et al.* The urinary sarcosine/creatinine ratio is a potential diagnostic and prognostic marker in prostate cancer. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 3034–3041, 9 maio 2018.

ZHANG, W. *et al.* Identification of candidate miRNA biomarkers from miRNA regulatory network with application to prostate cancer. **Journal of Translational Medicine**, v. 12, n. 1, p. 66, 11 dez. 2014.