

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 15 (4)

April 2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/15420221527>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1527>



Aplicação de técnicas envolvendo miRNA nos processos patológicos autoimunes: uma análise das produções nacionais realizadas na última década

Application of techniques involving miRNA in autoimmune immunological processes: an analysis of national productions carried out in the last decade

Corresponding author

Lázaro Araújo Santos

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

[lazar15 @hmail.com](mailto:lazar15@hmail.com)

Resumo. O sistema imune é formado por vários componentes que harmoniosamente nos protege contra diferentes agentes patogênicos. Contudo, devido a eventos pouco conhecido esse sistema acaba perdendo a capacidade de discriminar o que é próprio do organismo daquilo que não é, originando doenças autoimunes. Dentre as diferentes maneiras que os pesquisadores vêm utilizando para estudar e, conseqüentemente, desenvolver terapias para o tratamento dessas enfermidades, destaca-se a manipulação de miRNA's. Levando em consideração que essa tecnologia é recente e que é preciso compreender o que já existe sistematizado para que seja possível observar as eventuais lacunas no conhecimento científico e, a partir delas traçar novas metas, o presente trabalho possui como objetivo analisar como as produções nacionais tem apontado a utilização de técnicas baseadas em miRNA relacionado a doenças autoimune. Para tanto, foi realizada buscas bibliográficas nas plataformas Google acadêmico, Scielo, PubMed e MedLine, utilizando como descritores: Aplicação; Autoimune; miRNA; Processos imunológicos. Foram obtidas 86 produções, sendo 55 analisadas. Após análise inferiu-se 4 categorias: estudos relacionados ao desenvolvimento de células T e B; Análise dos miRNA associados a doenças autoimune no geral; Análise dos miRNA associados a enfermidades autoimune específicas; e terapias associadas miRNA. Além de ser possível averiguar as seguintes lacunas: conhecimento incompleto dos processos biológicos realizadas pelos miRNA's, a escassez de técnicas que possibilitem manipular o RNA dada sua instabilidade, o desconhecimento existente sobre o comportamento do genoma e, se tratando do âmbito nacional, a falta de investimento tanto para capacitar mão de obras quanto em proporcionar infraestrutura adequada. Assim, conclui-se que há uma urgente necessidade de pesquisas com objetivos não apenas na aplicação de técnicas associadas ao miRNA, mas, também na compreensão dessa maquinaria a fim de que possamos compreender quais as estruturas envolvidas no processo protagonizado por essas moléculas e como poder-se-á manipulá-las com finalidades terapêuticas.

Palavras-chaves biologia molecular; biotecnologia; imunologia.

Abstract. The immune system is made up of several components that harmoniously protect us against different pathogens. However, due to little-known events, this system ends up losing the ability to discriminate what is proper to the organism from what is not, triggering autoimmune diseases. Among the different ways that researchers have been using to study and, consequently, develop therapies for the treatment of these diseases, the manipulation of miRNA's stands out. Taking into account that this technology is recent and that it is necessary to understand what is already systematized so that it is possible to observe any gaps in scientific knowledge and, based on them, set new goals, this work aims to analyze how national productions have pointed out the use of miRNA-based techniques related to autoimmune diseases. For this purpose, bibliographic searches were performed on the academic Google, Scielo, PubMed and MedLine platforms, using the following descriptors: Application; Autoimmune; miRNA; Immunological processes. 86 productions were obtained, being 55 analyzed. After analysis, four categories were inferred: studies related to the development of T and B cells; Analysis of miRNA associated with autoimmune diseases in general; Analysis of miRNA associated with specific autoimmune diseases; and miRNA-associated therapies. In addition to being possible to investigate the following gaps: incomplete knowledge of the biological processes carried out by miRNA's, the lack of techniques that make it possible to manipulate the RNA given its instability, the lack of knowledge about the behavior of the genome and, in the case of the national scope, the lack of investment both to train labor and to provide adequate infrastructure. Thus, it is concluded that there is an urgent need for research with objectives not only in the application of techniques associated with miRNA, but also in the understanding of this machinery, so that we can

understand which structures are involved in the process carried out by these molecules and how they can - they will be manipulated for therapeutic purposes.

Keywords: biotechnology; immunology; molecular biology

Introdução

Os processos imunológicos são de relevância impar para a manutenção homeostática do organismo. É devido a atividade do sistema imune que agentes exógenos e endógenos passivos de desencadearem enfermidades, são eliminados ou neutralizados. Esse importante sistema é composto por moléculas, células, tecidos e órgão que trabalham de maneira harmônica na proteção das nossas estruturas (ABBAS; PILLAI; LICHTMAN, 2019).

Classicamente o sistema imune é dividido em dois grandes braços: a imunidade inata e a imunidade adquirida (FORTE, 2007); (ABBAS; PILLAI; LICHTMAN, 2019). Os componentes que forjam a imunidade inata são prontamente acionados frente a processos patológicos, não havendo, entretanto, uma alta especificidade, assim como a construção de uma memória imunológica. Em contrapartida, a imunidade adquirida é recrutada mais tardiamente, apresentando, por sua vez, uma alta especificidade e a capacidade de gerar memória, ou seja, quanto apresentado novamente ao mesmo agente patológico, ela responde de maneira mais rápida e eficiente (FORTE, 2007); (ABBAS; PILLAI; LICHTMAN, 2019).

Contudo, devido a eventos pouco conhecidos, esse sistema que deveria nos proteger, passa a responder de maneira lesiva ao próprio organismo. Esse tipo de evento e, por conseguinte, as enfermidades provenientes dele é denominado de autoimunidade (COSTA; SILVA-JÚNIOR; PINHEIRO, 2019).

Diversas doenças autoimunes tem sido identificada e caracterizada ao longo da história: esclerose múltipla; doença de Graves; tireoidite de Hashimoto; lúpus. Diabetes melito tipo I, febre reumática, anemia hemolítica autoimune e artrite reumatóide são alguns exemplos de enfermidades possuintes em sua etiogêneses aspectos autoimunológicos (COSTA; SILVA-JÚNIOR; PINHEIRO, 2019).

Cabe destacar que mesmo não compreendendo os pormenores na deflagração das autoimunidades, entendemos, em relação a determinadas enfermidades desse tipo, alguns aspectos moleculares e celulares. Podendo, por exemplo, ser possível afirmar que as doenças autoimunes resultam de uma falha na capacidade dos mecanismos imunológicos discriminar o próprio do não próprio; e que existem processos autoimunes desencadeados por quadros infeccioso, por fatores ambientais, e/ou susceptibilidade gênica; sendo a maioria das doenças autoimunes poligênicas, havendo vários produtos proteicos envolvidos nas reações de autoimunológicas (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2019).

Quando investigado as principais terapias envolvidas no tratamento dessas desordens, ou técnicas utilizadas para pesquisa-las, será observado que as atuais maneiras de tratar, bem como pesquisar essas doenças, objetivam compreender os aspectos patogenéticos, e a descobrir formas de reduzir a ativação imunológica e minimizar as consequências prejudiciais das reações autoimunes (FORTE, 2007). Possuindo, como objetivo futuro a possibilidade de inibir as respostas linfocitárias específicas para antígenos endógenos e induzir a tolerância nessas células.

No afã de tentar atingir o último objetivo acima descritos, novas técnicas e ferramenta bioquímicas, celulares e moleculares tem emergido, devido ao trabalho intenso de diversos pesquisadores, de maneira a possibilitar que novas abordagens terapêuticas e farmacológicas sejam propostas e testadas (VARGAS; STOLF-MOREIRA, 2013). Dentre essas novas tecnologias que surgiram, destacar-se-á, nesse trabalho, aquelas baseadas na manipulação dos miRNA.

Os miRNA's são fragmentos de ácido ribonucleico, descoberto em 1993, que possuem em média entre 19 a 25 nucleotídeos, não são codificantes, sendo, no entanto, endógeno, e atuam na regulação de diversos processos celulares e histológicos tais como: diferenciação e proliferação celular; apoptose; hematopoese; atuação das proteínas e desenvolvimento embrionário. Essas moléculas são importantes reguladores da expressão genica, importância essa que pode ser retratada na variedade de tipos produzidos, até 2014 tinha-se catalogados 2500 subtipos de miRNA humanos, que regulam algo entorno de 60% da expressão dos nossos genes (MORAES; COSTA, 2018).

Dada as inúmeras funções que os miRNA's desempenham é notório que essas moléculas podem atuar como importantes meio de diagnostico, prognóstico e/ou terapia para diferentes enfermidades como as autoimunológicas (MORAES; COSTA, 2018). É preciso, também, levar em consideração que uma única molécula de miRNA pode influenciar a expressão de diferentes alvos, assim como, vários miRNA's podem interferir em uma única via celular (MORAES; COSTA, 2018).

A capacidade de regular a expressão de diferentes tipos de genes que o miRNA possui, se dá pelo fato de que eles se conectam aos RNAm-alvo a partir de uma sequência de complementariedade, levando-o para uma maquinaria de destruição, ou, inativação, dessa forma ocorre uma diminuição na formação do produto daquele gene (FILHO; KIMURA, 2006); (VARGAS; STOLF-MOREIRA, 2013). Esse tipo de regulação é denominado pós-transcricional, haja

vista que não inviabiliza a realização da transcrição (passagem da informação contida na molécula de DNA para uma molécula de RNA) (FILHO; KIMURA, 2006).

As aplicações baseadas na utilização de miRNA's às doenças autoimunes são recentes. Contudo, faz-se necessário analisar o que já se possui sistematizado a fim de que seja possível averiguar quais são as principais conclusões, bem como os resultados obtidos até aqui. Além disso, será por meio dessas análises que observar-se-á quais são as principais lacunas, e, portanto, os principais alvos para novas pesquisas. Frente a isso, o objetivo desse trabalho é analisar como as produções nacionais tem apontado a utilização de técnicas baseadas em miRNA relacionado a doenças autoimune.

Materiais e métodos

A presente pesquisa se caracteriza como qualitativa, exploratória e descritiva, baseando-se na análise de artigos publicados, sendo, portanto, também classificada como bibliográfica (). A fim de alcançar o objetivo proposto na introdução, realizou-se essa investigação de acordo as seguintes etapas:

Na primeira etapa, ocorreu a sistematização dos descritores a serem utilizados nas buscas, bem como a escolha das plataformas nas quais seriam efetuadas as pesquisas. Após finalizada essa etapa, escolheu-se como descritores os termos: Aplicação; Autoimune; miRNA; Processos imunológicos. e como plataformas de optou-se pelo Google acadêmico, PubMed e MedLine e a SCIELO.

Tendo sido efetuada as buscas, na segunda etapa, ocorreu a seleção dos trabalhos que seriam analisados. Para os fins dessa pesquisa, primou-se pelos trabalhos que possuíssem vínculo com alguma instituição brasileira, que estivesse

gratuitamente disponível, apresentasse no título e/ou palavras chaves ao menos dois dos termos utilizados na busca. Não foram analisados, trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses, ou artigos que após a leitura prévia destoavam da temática aqui proposta. Ademais, foram considerados apenas os trabalhos publicados entre 2010 a 2020, a fim de obter as discussões mais atualizadas e lacunas persistentes no conhecimento científico.

Por fim a terceira etapa foi caracterizada pela leitura, análise e elaboração da discussão dos dados obtidos. A análise se deu a partir dos ditames propostos por Bardin (2011), nos quais ocorrem, sequencialmente, leitura e análise dos textos, elabora categorias a partir dos dissensos e consenso encontrados e a elaboração de um texto final com base no que foi averiguado.

Resultados e discussão

Após realizadas os passos descritos na metodologia, foram encontrados 86 trabalhos, dos quais 55 atendiam os filtros metodológicos utilizados nessa investigação. Do total aqui analisado, 17 tiveram como origem a plataforma Google acadêmico, 07 foram obtidos pelo PubMed, 15 na MedLine e 15 originaram das buscas realizadas na SCIELO.

Não houve diferença significativa na quantidade de publicações realizadas ao longo dos anos que aqui foram analisados. Contudo, houve um leve aumento no número de trabalhos em 2014.

Ocorrendo, por conseguinte, a análise das produções selecionadas, averiguou-se que as principais aplicações das técnicas baseadas no miRNA relacionadas a doenças autoimune podem ser classificadas em quatro categorias, como é possível observar na tabela 01.

Tabela 1. Principais categorias associadas a aplicação do miRNA relacionado a doenças autoimunes.

Categorias levantadas após análise	Nº trabalhos
Estudo do desenvolvimento dos linfócitos T e B, bem como seus subprodutos a partir da análise dos miRNA.	22
Análise do perfil de miRNA em pacientes com doenças autoimunes.	14
Análise de miRNA específicos em pacientes com doenças autoimunes.	13
Utilização do miRNA na proposição de novas terapias.	06
Total	55

Fonte: próprio autor

De acordo com as análises realizadas dos textos que aqui foram investigados, observou-se que a maior parte dos trabalhos referentes a aplicação de ferramentas ou estudos que envolvem miRNA as pesquisas relacionadas a doenças autoimunes, se deram na caracterização do desenvolvimento de linfócitos T e B, assim como os subprodutos advindos dessas células, como, por exemplo, as citocinas e anticorpos. Totalizando 22

produções, representando 40% dos trabalhos obtidos.

Produções como as de Tang et al (2014); Simpson & Ansel (2015); Garo & Murugaiyan (2016); caracterizam bem essa categoria, nesses trabalhos foi realizado a apresentação das principais vias de desenvolvimento linfocitário e como a expressão de diferentes genes estão envolvidos nesse processo, nesse interim, os autores

trouxeram a importância dos miRNA como importante regulador desse desenvolvimento, e demonstraram como defeitos na maquinaria de processamento dos miRNA estão associados a distúrbios autoimunes.

Dentre os principais defeitos, destacou-se a disfunção das proteínas DICER e RISC que são fundamentais para a efetividade da ação dos miRNA, estando essas proteínas ausentes, ou funcionando de maneira inadequada, a atividade de repressão executada pelo miRNA é seriamente comprometida (VARGAS; STOLF-MOREIRA, 2013).

Como consequência do não funcionamento acima descrito, ocorre uma superprodução de anticorpos nas células B, e uma proliferação acentuada de células T (TANG et al., 2014). Podendo haver, ainda, a expressão demasiada de citocinas e outras moléculas que induzem a processos inflamatórios (KING; CHEN, 2014). E, quando os linfócitos autorreativos – aqueles que reagem contra o próprio organismo – possuindo essa perda da funcionalidade do miRNA, escapam da eliminação realizada normalmente nos órgãos imunológicos primários, deflagram, na maioria das vezes, diferentes doenças autoimunes (CERIBELLI; SATOH; CHAN, 2012).

Como salientado no início desse texto, é evidente a importante função dos miRNA's na manutenção do status adequado das células e, consequentemente, dos tecidos. Segundo Selmi (2014); Qu & Li (2014); Prabakar & Natarajan (2017), todas as estruturas celulares devem ser finamente orquestrada e harmonicamente coesas. Ao analisarmos a finalidade que o sistema imune possui, essa afirmação torna-se ainda mais coerente. Dessa forma, é imprescindível o entendimento e caracterização das moléculas de miRNA que permeiam as nossas células de defesa, haja vista serem elas – miRNA – importantes componentes dessa intrincada regulação.

A segunda categoria que se pode inferir foi a aplicação de estudos relacionados ao miRNA associadas a análises dos diferentes tipos dessas moléculas presentes em pacientes acometidos por doenças autoimunes. Essa categoria contou com 14 produções, representando 25,45% dos artigos obtidos.

Como representantes dessa categoria, elencamos trabalhos como os de O'Connell; Rao; Baltimore (2012); Ksiazek-Winiarek; Kacperska; Glabinski, (2013); Salama et al., (2014); Murugaiyan; Garo; Weiner (2015); Wang et al., (2017), nos quais, os pesquisadores, realizaram uma análise minuciosa dos diferentes perfis, quando comparado a grupos que não possuíam doenças autoimunes, da expressão dos miRNA.

A partir dos estudos realizados e que foram agrupados nessa categoria, pode-se inferir que moléculas como as miRNA-146a e miRNA-21 estão envolvidas na patogênese das doenças autoimunes, sendo, portanto, potenciais alvos para terapias futuras (MAREGA; TEOCCHI; VILELA, 2016). Além disso, descobertas como essas, relacionadas a

diferença na expressão de moléculas em pacientes com doenças autoimunes também tendem a facilitar o surgimento de novas tecnologias para diagnóstico.

Ademais, de acordo com Li; Boldin; Yang (2017), é notório que diferentes tipos de miRNA estão envolvidos nas vias moleculares e celulares que desencadeiam as enfermidades autoimunes, no entanto, é preciso, nesse primeiro momento, caracterizar quais moléculas participam com maior generalização, uma vez que, ao manipularmos a atividade dessas estruturas, será possível melhorar a vida desses pacientes.

A terceira categoria, que contou com 13 trabalhos, caracterizando 23,6% das produções investigadas, abarcou os artigos que analisaram de maneira específicas as doenças autoimunes e os respectivos miRNA que estavam envolvidas na enfermidade em questão.

Algumas produções que exemplificam essa categoria foram as realizadas por Baxter; McInnes; Kurowska-Stolarska (2012); Ksiazek-Winiarek; Kacperska; Glabinski (2013); Deng et al., (2015); Kumar; Subramaniam (2015); Orhan et al., (2016), nesses trabalhos os pesquisadores focaram seus estudos em doenças autoimunes específicas a fim de analisar o perfil de miRNA que é expresso nos pacientes que estão acometidos por essas enfermidades.

Dentre as diferentes doenças autoimunes existentes, os trabalhos que investigamos abordaram as seguintes enfermidades: diabetes tipo I (KUMAR; SUBRAMANIAM, 2015); (TORELLA et al., 2018), artrite reumatóide (BAXTER; MCLNNE; KUROWSKA-STOLARSKA, 2012), neuroinflamação autoimune (KSIIZEK-WINIAREK; KACPERSKA; GLABINSKI, 2013), esclerose múltipla (ORHAM et al., 2016), dermatite autoimune (DENG et al., 2015), Lúpus (AMARILYO; CAVA, 2012); (LÖFGREN et al., 2012), Síndrome de Sjögren (SUM et al., 2015); (YANG et al., 2016), polinose do cedro japonês (YAMANISHI et al., 2011), miastenia graves (BACH, 2012); (LU et al., 2013).

Em todos os trabalhos que foram supracitados, ocorreram pesquisas laboratoriais e caracterização das moléculas de miRNA presentes nas células dos pacientes acometidos por essas doenças, sendo posteriormente realizadas comparações com grupos controles não portadores dessas distúrbios. Havendo como consenso em todas essas produções no que concerne a disfunção que diferentes tipos de miRNA apresentavam nas diversas enfermidades autoimunes.

As conclusões inferidas por nesses artigos, vem ao encontro de proposições como as realizada por Gotter & Kyewski (2004), em que já se deduzia que distúrbios associados a atividades do miRNA específicos, estariam intimamente interligados aos diferentes tipos de disfunções imunológicas, especificamente nesse trabalho, as doenças autoimunes.

Frente a isso, é evidente a necessidade de mais pesquisas nesse sentido, uma vez que tais estudos ajudará a comunidade científica a compreender a etiogêneses de alguns processos patológicos autoimunes e, a criação de técnicas sensíveis e específicas para os diagnósticos das enfermidades em questão (SINGH et al., 2013).

No mais, vale destacar que com a compreensão sobre quais tipos de miRNA estão associadas as diferentes doenças, é possível construir pesquisas que objetivarão a construção de terapias específicas que poderão ser empregadas de maneira mais eficientes e com a menor quantidade de efeitos colaterais, atuando diretamente, a depender da fisiopatologia da enfermidade, a expressar ou suprimir o miRNA mais importante para a manifestação do quadro clínico da desordem em questão.

A quarta categoria, possuindo 06 trabalhos, representando, dessa forma, 10,9% do total das produções analisadas, corresponde aos artigos que discutiram eventuais terapias baseadas em técnicas envolvendo miRNA para tratar pacientes acometidos por doenças autoimunes.

Os trabalhos que configuraram essa categoria foram os realizados por França et al., (2010); Reis; Fernandes; Jehee (2015); Zeng et al., (2018); Jadideslam et al., (2019); Alatas et al (2020); Mira et al (2020), neles os autores trazem possíveis pontos para futuras terapias de enfermidades como psoríase, lúpus, doenças reumáticas, a partir da manipulação dos diferentes tipos de miRNA's associados especificamente para cada patologia autoimune de maneira particular.

Essas pesquisas colaboram com as conclusões ditas por Menck (2010); Ha & Kin (2014) nas quais os autores afirmam que mediante os estudos sobre as diversas ações exercidas pelos miRNA's, assim como as descobertas sobre as formas de regulação da expressão gênica por meios pós transcricionais, será possível propor terapias e que possuam a finalidade de amenizar sintomas ou curar doenças até então incuráveis.

Assim, é evidente que trabalhos com o objetivo de elaborar proposições terapêuticas sejam realizados com maior frequência, tendo em vista a quantidade de possibilidades que são proporcionadas com base no conhecimento sobre esses mecanismos. Contudo, deve-se ser levado em consideração que muito ainda necessita ser descoberto em relação a expressão genética e ao funcionamento pleno do miRNA e proteínas associadas.

Com base no que aqui foi investigado, averiguou-se que dentre aquilo que ainda precisa ser descoberto para que possamos aplicar de maneira mais eficaz as técnicas envolvidas com miRNA, são: o conhecimento incompleto dos processos biológicos realizadas por essas moléculas, a dificuldade em manipular o RNA dada sua instabilidade química intrínseca, o desconhecimento existente sobre o comportamento do genoma e dos processos a ele relacionado e, em

se tratando do âmbito nacional, a falta de investimento tanto para capacitar mão de obras quanto em proporcionar infraestrutura adequada a fim de que as pesquisa possam ser realizadas.

Tais desafios encontrados nessa pesquisa estão de acordo com o que Prabahar & Natarajan (2017); Pacheco et al., (2020), afirmaram. Havendo, dessa forma a necessidade que mais pesquisa de base sejam realizadas a fim de que em um futuro não tão distante seja possível aplica-las com eficiências, sendo preciso para que essas pesquisas ocorram, que investimentos sejam realizados de forma condizente com a grande importância desses estudos.

Conclusão

Dado ao exposto acima, é possível concluir que as produções nacionais concernentes a aplicação de técnicas relacionadas ao miRNA à doenças autoimunes, no âmbito nacional, tem sido focada dentro de quatro grandes categorias: estudos relacionados ao desenvolvimento de células T e B; Análise dos miRNA associados a doenças autoimune no geral; Análise dos miRNA associados a enfermidades autoimune específicas; e terapias associadas miRNA, sendo que dessas a primeira é a que abarcou o maior número de trabalhos.

Além disso, averiguou-se também que importantes lacunas ainda persistem na comunidade acadêmica, sendo as principais: conhecimento incompleto dos processos biológicos realizadas pelos miRNA's, a escassez de técnicas que possibilitem manipular o RNA dada sua instabilidade, o desconhecimento existente sobre o comportamento do genoma e, se tratando do âmbito nacional, a falta de investimento tanto para capacitar mão de obras quanto em proporcionar infraestrutura adequada.

Dessa forma, destaca-se aqui a necessidade de pesquisas com objetivos não apenas na aplicação de técnicas associadas ao miRNA, mas, também na compreensão dessa maquinaria a fim de que possamos compreender quais as estruturas envolvidas no processo de silenciamento protagonizado por essas moléculas e como poder-se-á manipulá-la com finalidades terapêuticas

References

ABBAS, Abul K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H.. *Imunologia: Celular e Molecular*. 9 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019.

ALATAS, E. T.; KARA, M.; DOGAN, G.; BELLI, A. A. Expressões de microRNA no sangue em pacientes com psoríase leve a moderada e relação entre microRNAs e atividade da psoríase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 95, n. 6, p. 702-707, 2020.

- AMARILYO, G.; CAVA, A. Ia. miRNA in systemic lupus erythematosus. *Clinical immunology*, v. 144, n. 1, p. 26-31, 2012.
- BACH, J. F. The etiology of autoimmune diseases: the case of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1274, n. 1, p. 33-39, 2012.
- BARDIN, L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições, v. 70, p. 229, 2011.
- BAXTE, D.; MCINNES, I. B.; KUROWSKA-STOLARSKA, M. Novel regulatory mechanisms in inflammatory arthritis: a role for microRNA. *Immunology and cell biology*, v. 90, n. 3, p. 288-292, 2012.
- CERIBELLI, A.; SATOH, M.; CHAN, E. K. MicroRNAs and autoimmunity. *Current opinion in immunology*, v. 24, n. 6, p. 686-691, 2012.
- COSTA, A. L. P.; SILVA-JÚNIOR, A. C. S.; PINHEIRO, A. L. Fatores associados à etiologia e patogênese das doenças autoimunes. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 48, n. 2, p. 92-106, 2019.
- DENG, X.; SU, Y.; WU, H.; WU, R.; ZHANG, P.; DAI, Y.; CHAN, T.-M.; ZHAO, M.; LU, Q. The Role of Micro RNA s in Autoimmune Diseases with Skin Involvement. *Scandinavian journal of immunology*, v. 81, n. 3, p. 153-165, 2015.
- FILHO, J. R.; KIMURA, E. T. MicroRNAs: nova classe de reguladores gênicos envolvidos na função endócrina e câncer. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 1102-1107, 2006.
- FORTE, W. C. N. *Imunologia do básico ao aplicado*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- FRANÇA, N. R. D.; JÚNIOR, D. M.; LIMA, A. B.; PUCCI, F. V. C.; ANDRADE, L. E. C.; SILVA, N. P. Interferência por RNA: Uma nova alternativa para terapia nas doenças reumáticas. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, p. 695-702, 2010.
- GARO, L. P.; MURUGAIYAN, G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 73, n. 10, p. 2041-2051, 2016.
- GOTTER, J.; KYEWSKI, B. Regulating self-tolerance by deregulating gene expression. *Current opinion in immunology*, v. 16, n. 6, p. 741-745, 2004.
- HA, M.; KIM, V. Narry. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 15, n. 8, p. 509-524, 2014.
- JADIDESLAM, G.; ANSARIN, K.; SAKHINIA, E.; BABALOO, Z.; ABHARI, A.; ALIPOUR, S.; KHABBAZI, A. Expression levels of miR-21, miR-146b and miR-326 as potential biomarkers in Behcet's disease. *Biomarkers in medicine*, v. 13, n. 16, p. 1339-1348, 2019.
- KING, Peter H.; CHEN, Ching-Yi. Role of KSRP in control of type I interferon and cytokine expression. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, v. 34, n. 4, p. 267-274, 2014.
- KSIAZEK-WINIAREK, D. J.; KACPERSKA, M. J.; GLABINSKI, A. MicroRNAs as novel regulators of neuroinflammation. *Mediators of inflammation*, v. 2013, 2013.
- KUMAR, P.; SUBRAMANIAM, G. Molecular underpinnings of Th17 immune-regulation and their implications in autoimmune diabetes. *Cytokine*, v. 71, n. 2, p. 366-376, 2015.
- LI, B.; WANG, X.; CHOI, I. Y.; WANG, Y. C.; LIU, S.; PHAM, A. T.; YANG, L. miR-146a modulates autoreactive Th17 cell differentiation and regulates organ-specific autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, v. 127, n. 10, p. 3702-3716, 2017.
- LÖFGREN, S. E.; FROSTEGÅRD, J.; TRUEDSSON, L.; PONS-ESTEL, B. A.; D'ALFONSO, S.; WITTE, T.; ALARCÓN-RIQUELME, M. E. Genetic association of miRNA-146a with systemic lupus erythematosus in Europeans through decreased expression of the gene. *Genes & Immunity*, v. 13, n. 3, p. 268-274, 2012.
- LU, J.; YAN, M.; WANG, Y.; ZHANG, J.; YANG, H.; TIAN, F. F.; LI, J. Altered expression of miR-146a in myasthenia gravis. *Neuroscience letters*, v. 555, p. 85-90, 2013.
- MAREGA, L. F.; TEOCCHI, M. A.; VILELA, M. M. dos. S. Differential regulation of miR-146a/FAS and miR-21/FASLG axes in autoimmune lymphoproliferative syndrome due to FAS mutation (ALPS-FAS). *Clinical & Experimental Immunology*, v. 185, n. 2, p. 148-153, 2016.
- MENCK, C. F. M. A nova grande promessa da inovação em fármacos: RNA interferência saindo do laboratório para a clínica. *estudos avançados*, v. 24, p. 99-108, 2010.
- MIRA, R.; SORIANO, L. G.; CUNHA, C. B.; NASCIMENTO, R. C. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Novos Paradigmas e Manejo no Atendimento Emergencial–Revisão de Literatura. *Revista Científica Hospital Santa Izabel*, v. 4, n. 1, p. 57-62, 2020.
- MORAIS, A. K. S. de; COSTA, A. P. R. da. Papel do microRNA na regulação da expressão gênica e sua

- associação com a oncogênese: biomarcadores para leucemia mielóide aguda. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO*, v. 3, n. 3, p. 53-53, 2018.
- MURUGAIYAN, G.; GARO, L. P.; WEINER, H. L. MicroRNA-21, T helper lineage and autoimmunity. *Oncotarget*, v. 6, n. 12, p. 9644, 2015.
- O'CONNELL, R. M.; RAO, D. S.; BALTIMORE, D. microRNA regulation of inflammatory responses. *Annual review of immunology*, v. 30, p. 295-312, 2012.
- OLINA, A. V.; KULBACHINSKIY, A. V.; ARAVIN, A. A.; ESYUNINA, D. Argonaute proteins and mechanisms of RNA interference in eukaryotes and prokaryotes. *Biochemistry*, v. 83, n. 5, p. 483-497, 2018.
- ORHAN, G.; ERUYAR, E.; MUNGAN, S. Ö.; AK, F.; KARAHALIL, B. The association of IL-18 gene promoter polymorphisms and the levels of serum IL-18 on the risk of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, v. 146, p. 96-101, 2016.
- PACHECO, C.; CECCATTO, V. M.; MAIA, C. M.; ROSA, S. D. S. R. F.; LEITE, C. R. M. Pesquisa translacional na era pós-genômica: avanços na área da transcriptômica. *Saúde em Debate*, v. 43, p. 169-180, 2020.
- PRABAHAR, A.; NATARAJAN, J.. MicroRNA mediated network motifs in autoimmune diseases and its crosstalk between genes, functions and pathways. *Journal of immunological methods*, v. 440, p. 19-26, 2017.
- QU, Z.; LI, W.; FU, B. MicroRNAs in autoimmune diseases. *BioMed Research International*, v. 2014, n., p. 1-8, 2014.
- REIS, A. P.; FERNANDES, K.; JEHEE, F. S. MicroRNAs: papel no diagnóstico e tratamento da asma. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 3, n. 3, p. 86-92, 2015.
- SALAMA, A.; FICHO, N.; ALLARD, M.; DUBREIL, L.; BEAUREPAIRE, L.; VIEL, A.; JÉGOU, D.; BÖSCH, S.; BACH, J. M. MicroRNA-29b modulates innate and antigen-specific immune responses in mouse models of autoimmunity. *PloS one*, v. 9, n. 9, p. e106153, 2014.
- SELM, C. Hot topics in autoimmune diseases: perspectives from the 2013 Asian Congress of Autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, v. 13, n. 8, p. 781-787, 2014.
- SIMPSON, L. J.; ANSEL, K. M. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, v. 125, n. 6, p. 2242-2249, 2015.
- SINGH, R. P.; MASSACHI, I.; MANICKAVEL, S.; SINGH, S.; RAO, N. P.; HASAN, S.; REHIMI, H. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, v. 12, n. 12, p. 1160-1165, 2013.
- SUN, Y.; ZHANG, W.; LI, B.; ZOU, Z.; SELMI, C.; GERSHWIN, M. E. The coexistence of Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 48, n. 2-3, p. 301-315, 2015.
- TANG, X.; TANG, R.; XU, Y.; WANQ, Q.; HOU, Y.; SHEN, S.; WANG, T. MicroRNA networks in regulatory T cells. *Journal of physiology and biochemistry*, v. 70, n. 3, p. 869-875, 2014.
- TORELLA, D.; IACONETTI, C.; TARALLO, R.; MARINO, F.; GIURATO, G.; VENEZIANO, C.; INDOLFI, C. miRNA regulation of the hyperproliferative phenotype of vascular smooth muscle cells in diabetes. *Diabetes*, v. 67, n. 12, p. 2554-2568, 2018.
- VARGAS, M. M.; STOLF-MOREIRA, R. Aplicação de microRNAs na prática clínica. *Revista Brasileira Clínica Médica*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 62-6, 2013.
- YAMANISHI, T.; CHIKAMATSU, K.; TAKAHASHI, G.; ENDO, S.; MASUYAMA, K. Immune regulation by CD4+ CD25+ regulatory T cells in patients with Japanese cedar pollinosis. *International archives of allergy and immunology*, v. 156, n. 2, p. 187-195, 2011.
- YANG, Y.; PENG, L.; MA, W.; YI, F.; ZHANG, Z.; CHEN, H.; DU, Q. Autoantigen-targeting microRNAs in Sjögren's syndrome. *Clinical rheumatology*, v. 35, n. 4, p. 911-917, 2016.
- ZENG, L.; WU, J. L.; LIU, L. M.; JIANG, J. Q.; WU, H. J.; ZHAO, M.; LU, Q. J. Serum miRNA-371b-5p and miRNA-5100 act as biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, v. 196, p. 103-109, 2018..