

Pequenos RNAs não codificantes: do lixo ao tesouro

Small non-coding RNAs: from trash to treasure

Autor

Cristian V. Riella¹ 

¹Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, United States.

Desde a descoberta do primeiro microRNA em 1993, nosso conhecimento de RNAs não-codificantes cresceu exponencialmente¹. Antes vistos como lixo transcricional, dada a falta de tradução em proteínas, os RNAs não-codificantes são hoje conhecidos por desempenhar relevantes papéis biológicos²⁻⁴. Diversos tipos de RNAs não codificantes foram descobertos, os mais proeminentes incluem RNAs longos não-codificantes, microRNAs (miRNA) e pequenos RNAs de interferência (siRNA). O primeiro miRNA descoberto foi descrito no nematódeo *C. elegans*, e vinte e seis anos depois, existem mais de 2600 miRNAs (miRBase V22) descobertos no genoma humano⁵. As moléculas de miRNA têm 21-22 nucleotídeos de comprimento e se ligam a proteínas para formar complexos (complexo de silenciamento induzido por RNA, ou RISC) para, então, direcionar transcritos de RNA mensageiro com complementaridade de pares de bases ao miRNA. O RNA mensageiro alvo pode ter sua tradução bloqueada ou seu transcrito degradado. O advento do sequenciamento de próxima geração potencializou a descoberta de novos miRNAs em um ritmo muito mais rápido. Duas décadas após a descoberta, estamos começando a arranhar a superfície das possibilidades que os miRNAs apresentam como biomarcadores de inflamação, diagnóstico, estadiamento de doença e prognóstico.

Nesta edição do BJJN, Milhoransa P et al⁶. avaliaram a expressão do miR-146a-5p em 55 receptores de transplante renal e compararam controles com função estável do enxerto (FEE) à

pacientes com função tardia do enxerto (FTE) e rejeição aguda (RA). Os autores demonstraram que o miR-146a-5p foi diferencialmente expresso em amostras de biópsia renal FTE versus FEE (FTE mediana = 3,23; interquartil [IQR] = 1,46-5,74 vs. mediana do FEE = 0,78; IQR = 0,57-1,99; P = 0,019). Ambos os grupos RA e FEE apresentaram menores níveis de miR-146a-5p. A quantificação do miR-146a-5p no sangue periférico não demonstrou expressão diferencial no grupo FTE vs. RA e FEE. Outro achado importante foi que os níveis de expressão do miR-146a-5p no sangue periférico não se correlacionaram com os níveis de expressão no tecido renal.

Os autores hipotetizaram que o miR-146a-5p teria maior expressão em pacientes com FTE e que este miRNA potencialmente serviria como marcador não invasivo. A hipótese baseia-se em estudos prévios de modelos experimentais de lesão de isquemia-reperfusão e nefropatia por IgA em camundongos, nos quais níveis mais altos se correlacionaram com o grau da lesão. Acredita-se que o miR-146a-5p desempenhe um papel de destaque na resposta imune inata, especificamente nas células imunológicas, mas também nas células renais. O presente artigo confirmou a hipótese no tecido renal de pacientes com FTE.

Os miRNAs representam uma atraente molécula para o desenvolvimento de um biomarcador não invasivo. Estão presentes intracelularmente, mas também permanecem estáveis no sangue e na urina, devido à ligação à proteção conferida pelos exossomos, resistindo, portanto,

Data de submissão: 12/04/2019.

Data de aprovação: 21/04/2019.

Correspondência para:

Cristian V. Riella.
E-mail: criella@bidmc.harvard.edu

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0075



à degradação enzimática através das ribonucleases.⁷ Este estudo apresentou uma molécula com boa correlação entre os desfechos da FTE e os níveis de expressão. Mais estudos são necessários para torná-lo pronto para uso clínico, dada a especificidade e sensibilidade na faixa de 60-70%. O vasto número de diferentes miRNAs que atuam em cada célula simultaneamente, representa uma tarefa difícil para identificar um único miRNA com a mais forte associação com o resultado de interesse. Além disso, os miRNAs são específicos do tecido, exercendo diferentes funções e padrões de expressão em diferentes tipos de células dependendo dos estímulos.

Os achados apresentados são limitados pelo baixo número de indivíduos no estudo, especialmente no grupo controle (n = 13), que mostrou uma alta variação do interquarto para a expressão do miR-146a-5p, limitando o poder estatístico. Como os autores propuseram, uma forma prática e econômica de avaliar o compartimento renal seria isolar os miRNAs na urina, o que se provou ser confiável e prático.⁷

O campo do transplante está incansável na busca por um marcador não invasivo, de baixo custo da função do aloenxerto, reproduzível e capaz de detectar precocemente a disfunção do aloenxerto, para uma intervenção oportuna e, conseqüentemente, melhores resultados a longo prazo. Os autores apresentaram

novas descobertas promissoras que, com a otimização, nos deixarão mais próximos de um biomarcador adequado. Pode ser que necessitemos mensurar mais de um miRNA para alcançar a sensibilidade e a especificidade necessárias para um teste de *screening*. Por enquanto, temos que conformar com a creatinina, um teste que detecta a lesão renal alguns dias tarde demais.

REFERÊNCIAS

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75:843-54.
2. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet* 2015;16:421-33.
3. Prasanth KV, Prasanth SG, Xuan Z, Hearn S, Freier SM, Bennett CF, et al. Regulating gene expression through RNA nuclear retention. *Cell* 2005;123:249-63.
4. Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones. *Cell* 2014;157:77-94. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.008
5. Alles J, Fehlmann T, Fischer U, Backes C, Galata V, Minet M, et al. An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2019;47:3353-64. DOI: 10.1093/nar/gkz097
6. Milhoransa P, Montanari CC, Montenegro R, Manfro RC. Micro RNA 146a-5p expression in Kidney transplant recipients with delayed graft function. *Braz J Nephrol* 2018 Nov 8. pii: S0101-28002018005038102. DOI: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0098 [Epub ahead of print]
7. Mall C, Rocke DM, Durbin-Johnson B, Weiss RH. Stability of miRNA in human urine supports its biomarker potential. *Biomark Med* 2013;7:623-31.