

MICRORNAS EXPRESSOS DURANTE A CICATRIZAÇÃO DA PELE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MORGANA LÜDTKE AZEVEDO¹; ROBERTA GIORGI SILVEIRA²;
FERNANDA NEDEL²; RAFAEL GUERRA LUND¹

¹Universidade Federal de Pelotas, UFPel – morganaludtke@gmail.com

²Universidade Católica de Pelotas, UCPel – robertagiorgi@hotmail.com

²Universidade Católica de Pelotas, UCPel – fernanda.nedel@gmail.com

¹Universidade Federal de Pelotas, UFPel – rafael.lund@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA endógeno e não codificante. São constituídos de 18 a 25 nucleotídeos e responsáveis pela regulação gênica a nível pós-transcricional, silenciando determinados genes-alvos na maioria dos organismos eucarióticos (SOLIMAN et al., 2018).

Desde a sua descoberta, o miRNA possibilitou uma melhor compreensão não apenas de processos patológicos, mas também acerca da regulação de muitos processos fisiológicos, como proliferação celular e apoptose (MORALES et al., 2017). A cicatrização da pele é um dos processos dos quais o miRNA está relacionado. Através de sua regulação, exerce uma importante função no chamado metabolismo da pele, o qual se refere aos processos que ocorrem entre as células epidérmicas e dérmicas com intuito de regular a taxa de renovação celular e o reparo tecidual (WANG et al., 2018).

A cicatrização da pele consiste nas seguintes fases: inflamação, proliferação e remodelação (WANG et al., 2017). E, no decorrer do processo, duas complicações podem ocorrer: fibrose ou feridas crônicas. Atualmente, as feridas crônicas afetam milhões de pessoas e são consideradas um desafio para a saúde pública mundial (CAÑEDO-DORANTES & CAÑEDO-AYALA, 2019). Além de gerar elevados custos financeiros para os sistemas de saúde, impactam substancialmente na qualidade de vida desses pacientes, o que evidencia a necessidade de abordagens de tratamento mais eficientes (PAKSHIR et al., 2018).

Assim, diante do exposto, percebe-se a importante relação entre os miRNAs e a cicatrização da pele, além de uma necessidade crescente de terapias alternativas para contornar a problemática envolvendo cicatrização. Portanto, o objetivo desse estudo foi revisar sistematicamente a literatura de estudos disponíveis relativos à análise *in vivo* do padrão de expressão de miRNAs durante a cicatrização da pele, para que, então, apoie o desenvolvimento de uma nova abordagem terapêutica para o tratamento de feridas.

2. METODOLOGIA

2.1 REGISTRO E DEFINIÇÃO DAS QUESTÕES DE REVISÃO

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes *Preferred Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Devido à natureza do desenho do estudo, o protocolo foi registrado no *Open Science Framework* e está disponível no link a seguir (<https://osf.io/xp4tf/>). As questões de revisão foram: (1) Quais miRNAs têm sido relacionados com o processo de cicatrização da pele? (2) Em quais vias esses miRNAs atuam?

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

O critério de inclusão dos artigos foram estudos que analisaram os padrões de expressão de miRNA no processo de cicatrização da pele. A escolha por utilizar apenas estudos *in vivo* deve-se à similaridade encontrada na metodologia desses estudos, reduzindo possíveis variáveis de confusão. Apenas estudos publicados em inglês foram incluídos.

Os critérios de exclusão foram resumo de congresso, seção de livros, revisões de literatura, artigos de hipóteses, artigos de opinião, abordagens metodológicas, comentários, prévias, pareceres de especialistas, cartas, notícias, patentes, e estudos não relacionados a miRNA e cicatrização da pele. Além disso, também foram excluídos artigos não escritos em inglês e não disponíveis na íntegra.

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA ELETRÔNICA

A estratégia eletrônica foi realizada sem restrição de data nas seguintes bases de dados: PubMed, Science Direct, Scifinder, Scopus e Web of Science. Nesse caso, o banco de dados Google Scholar não foi utilizado devido ao fato de apresentar baixa precisão em temas recentemente estabelecidos, como os miRNAs. A estratégia de busca foi realizada utilizando os seguintes termos: “(MicroRNAs) AND (Skin) AND (Wound Healing)”.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os resultados da pesquisa foram exportados para o gerenciador de bibliografia Zotero. Inicialmente, os registros duplicados foram excluídos. Títulos, resumos e metodologias de estudo foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos por dois revisores independentes. Nos casos de discordância, acordava-se através de discussão.

2.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram extraídos e tabulados independentemente pelos dois revisores em uma planilha Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para serem submetidos à análise descritiva. Os casos de desacordo foram tratados conforme descrito acima.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial totalizou 3.227 registros. Após a remoção das duplicatas e leitura na íntegra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão já descritos, restaram 12 artigos que continham dados viáveis para análise, conforme mostra o fluxograma (Fig. 1).

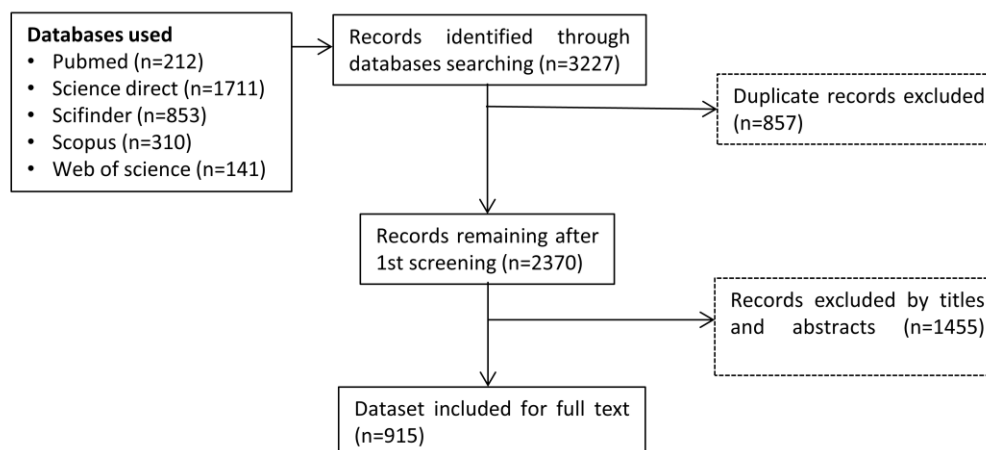


Figura 13: Fluxograma da seleção de estudos.

Fonte: O Autor.

Dentre os miRNAs expressos durante a cicatrização, mmu-miR-223-3p e mmu-miR-34c-5p foram os mais frequentemente encontrados durante a fase inicial da cicatrização. Evidências mostraram que mmu-miR-223-3p é capaz de melhorar lesões endoteliais vasculares através das vias de sinalização IL6ST e STAT3 (WANG et al., 2019). Além disso, membros da família miR-223 têm sido associados como importantes reguladores no processo inflamatório que ocorre nas fases iniciais da cicatrização de feridas, o que justifica seu aumento de expressão nos primeiros dias, quando ocorre o processo inflamatório de reparo tecidual. Ainda, a família miR-223 tem se mostrado eficaz em aumentar a ativação de neutrófilos após episódios de infecções bacterianas e, conseqüentemente, melhorar o curso do processo de cicatrização (WOLSKA-GAWRON et al., 2020). A família miR-34 também parece estar relacionada à cicatrização de feridas; foi relatado que vários membros da família são regulados positivamente nos queratinócitos epidérmicos durante a cicatrização de feridas, além de poder melhorar o processo inflamatório que ocorre durante a cicatrização devido à liberação de citocinas inflamatórias.

4. CONCLUSÕES

Os resultados apresentados ajudam a compreender melhor a complexa rede de miRNAs, bem como seu papel na cicatrização da pele, identificando quais encontram-se mais expressos durante o processo. Além disso, podem ser utilizados como ferramenta de estudo para próximos trabalhos que visem relacionar miRNAs

à cicatrização da pele, na busca de novos alvos potenciais de biomarcadores, seja para diagnóstico ou terapia.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAÑEDO-DORANTES, L., & CAÑEDO-AYALA, M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. **International Journal of Inflammation**, v. 2019, 2019.

MORALES, S., MONZO, M., & NAVARRO, A. Epigenetic regulation mechanisms of microRNA expression. **Biomolecular Concepts**, v. 8, n. 5-6, p. 203-212, 2017.

PAKSHIR, P., & HINZ, B. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. **Matrix Biology**, v. 68, p. 81-93, 2018.

SOLIMAN, A. M., DAS, S., ABD GHAFAR, N. & TEOH, S. L. Role of microRNA in proliferation phase of wound healing. **Frontiers in Genetic**, v. 9, p. 38, 2018.

WANG, P. H., HUANGE, B. S., HORNG, H. C., YEH, C. C., CHEN, Y. J. Wound Healing. **Journal Chinese Medicine Association**, v. 81, n. 2, p. 94-101, 2017.

WANG, W., YANG, C., YI WANG, X., YAN ZHOU, L., JUAN LAO, G., LIU, D. & REN, M. MicroRNA-129 and-335 promote diabetic wound healing by inhibiting Sp1-mediated MMP-9 expression. **Diabetes**, v. 67, n. 8, p. 1627-1638, 2018.

WANG, C.R., ZHU, H.F., ZHU, Y. Knockout of microRNA-155 ameliorates the Th17/Th9 immune response and promotes wound healing. **Current Medicine Science**. v. 39, p. 954-964, 2019.

WOLSKA-GAWRON, K., BARTOSIŃSKA, J., RUSEK, M., KOWAL, M., RACZKIEWICZ, D., KRASOWSKA, D. Circulating miRNA-181b-5p, miRNA-223-3p, miRNA-210-3p, let 7i-5p, miRNA-21-5p and miRNA-29a-3p in patients with localized scleroderma as potential biomarkers. **Scientific Reports**. v. 10, p. 1-14, 2020.