

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/02/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

"Avaliação do efeito sinérgico do miR-124-3p mimético associado ao agente
quimioterápico Paclitaxel em linhagem celular de câncer de ovário"

LURIAN YUMI MAEDA

Botucatu - SP
Fevereiro, 2025

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

“Avaliação do efeito sinérgico do miR-124-3p mimético associado ao agente quimioterápico Paclitaxel em linhagem celular de câncer de ovário”

Candidato(a): Lurian Yumi Maeda

Orientador(a): Prof. Assoc. Danilo Pinhal

Co-orientador(a): Prof^a Dr^a Flávia Karina Delella

Dissertação apresentada ao Instituto de Biotecnologia, Câmpus de Botucatu, UNESP, para a obtenção do título de MESTRADO no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética) - PPG.

Botucatu - SP
Fevereiro, 2025

M184a	<p>Maeda, Lurian Yumi</p> <p>Avaliação do efeito sinérgico do miR-124-3p mimético associado ao agente quimioterápico Paclitaxel em linhagem celular de câncer de ovário / Lurian Yumi Maeda. -- Botucatu, 2025</p> <p>96 p. : il., tabs., fotos</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu</p> <p>Orientador: Danillo Pinhal</p> <p>Coorientadora: Flávia Karina Delella</p> <p>1. Genética humana. 2. Câncer. 3. MicroRNAs. 4. SKOV-3. I.</p> <p>Título.</p>
-------	---

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Avaliação do efeito sinérgico do miR-124-3p mimético associado ao agente quimioterápico Paclitaxel em linhagem celular de câncer de ovário

AUTORA: LURIAN YUMI MAEDA

ORIENTADOR: DANILLO PINHAL

COORIENTADORA: FLAVIA KARINA DELELLA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências Biológicas (Genética), pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. DANILLO PINHAL (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP

Pós-doutoranda PAULA PACCIELLI FREIRE-BARGUIL (Participação Presencial)
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas / Universidade de São Paulo - USP

Profa. Dra. CAMILA FERREIRA BANNWART CASTRO (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Químicas e Biológicas, Microbiologia e Imunologia / Instituto de Biociências de Botucatu (IBB/UNESP)

Botucatu, 20 de fevereiro de 2025



Documento assinado digitalmente

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO

Data: 10/03/2025 11:11:31-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

Agradecimentos

Arigatai (有難い).

Palavra que expressa gratidão. Composta pelas palavras ari (有り), “existir” , “ser”, e katashi (難しい), “difícil”. O sentimento de profunda gratidão por algo ou alguém , principalmente em situações onde o que foi recebido é valioso ou difícil de se obter. É a ideia de gratidão por aquilo que é raro e/ou especial, é o valor pelas bênçãos que se recebe ao longo da vida.

Agradeço de todo coração aos meus pais, Hirohisa e Helena, que me guiam todos os dias e me tornaram muito da mulher que sou hoje. Sempre serei grata por todo o apoio que me deram ao longo da vida, desde quando escrevíamos 力 na palma da minha mão até as ligações em que vocês só podiam ouvir minhas histórias. Vocês são meu suporte e eu amo vocês.

Aos meus avós que mesmo com a barreira da língua sempre buscaram entender e admirar o que eu faço.

Aos que colecionam histórias ao meu lado, Pedro, Aninha, Gabs, Renatinha, Gui, Parts, Ettore, Pavêzita, Juan, Garboso, Clark, Doras, muito obrigada! Sobreviver a vida acadêmica é muito mais leve com vocês por perto, levo vocês no coração.

À Natauxila, que me apoia, me ajuda, me ouve e me abraça todos os dias. Obrigada por ser lar e compartilhar as nossas loucuras juntas.

Aos companheiros que o laboratório me deu, Talita, Biazita, Arthurito, admirar vocês todos os dias como pessoas e pesquisadores me motiva. Agradeço a todos os cafézinhos, as conversas paralelas e os ensinamentos.

Aos grandes cientistas que tive o prazer de colaborar e compartilhar muitos ensinamentos e protocolos, juntamente de algumas risadas, Mirian, Kayo, Amanda, Caxali e Michelle.

Às mulheres incríveis que a dança colocou nos meus dias, Larissa, Fabi e Gey, obrigada por todos os dias que dançamos juntas, pelo carinho e por torcerem por mim.

Ao LGEM que me acolheu e fez parte da minha rotina diária de mestrado.

Às amigas que a genética me deu, Luiza Côrtes, Débora Maeda, Mai Ono, Fernanda France, Júlia Côrtes, Stéphaney Paiva que me inspiram diariamente.

Aos docentes e servidores do departamento e da pós graduação, muito obrigada!

Estendo meus agradecimentos à minha coorientadora Prof^a Dr^a Flávia Karina Delella que me acolheu e me ensinou demais durante minha aventura descobrindo a cultura celular.

Aos colaboradores que engrandeceram esse projeto com os seus conhecimentos, Aduino, Prof. Dr. Luiz Gustavo Chuffa, Mirian Aal.

Ao Prof. Dr. João Pessoa por ter disponibilizado seu laboratório para que eu pudesse realizar os experimentos de Luciferase.

Em especial, gostaria de agradecer meu orientador Prof. Assoc. Danillo Pinhal, que me recebeu de braços abertos em seu laboratório. Muito obrigada por ter investido seu saber e seu tempo em mim. Agradeço também por toda confiança, todas as broncas quando foram necessárias e todas as oportunidades.

À CAPES pela bolsa e auxílio financeiro concedidos.

À todos que compartilharam comigo minha jornada até aqui, muito obrigada, vocês fazem parte da construção de quem eu sou e das coisas que aprendi ao longo dela.

Epígrafe

細く長いこの道 振り返れば遙
か遠く 故郷が 見える でこぼこ
道や曲がりくねった道 地図さえ
ないそれもまた人生

Misora Hibari

境界를 넘어 펼쳐지는
unknown 저 끝까지

Le sserafim

*"You take many things from the
world, but I wonder what you will
give back in return?"(How Do
You Live?)*

Genzaburo Yoshino

Resumo

O câncer no ovário é uma doença que afeta mulheres de diferentes faixas etárias, com uma taxa insatisfatória de sobrevida. Nesta neoplasia, alguns microRNAs (miRNAs) encontram-se diferencialmente expressos, tornando-se alvo de estudos que buscam determinar potenciais marcadores biológicos (prognóstico e diagnóstico) e terapêuticos. Os miRNAs constituem uma classe de pequenos RNAs não-codificantes com função no controle da produção de proteínas. A desregulação da expressão de miRNAs têm sido relacionada à ocorrência de eventos patológicos celulares, como o câncer, onde podem atuar como moléculas oncogênicas ou supressoras de tumor, dependendo dos genes codificantes alvo regulados. Embora diversos miRNAs tenham sido identificados no genoma humano, a absoluta maioria de seus papéis biológicos permanece desconhecido ou necessita ser rigorosamente testado. O presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito combinado da superexpressão do miR-124-3p associada à terapia com o quimioterápico Paclitaxel na resposta de células tumorais ovarianas (SKOV-3). O miR-124-3p é descrito por ter impacto em mecanismos diversos, incluindo a apoptose, metástase, resistência a drogas, cicatrização, entre outros fatores que caracterizam doenças. A transfecção do *mimic* miR-124-3p foi eficaz na elevação dos níveis de expressão deste miRNA nas células SKOV-3, e sua combinação com o Paclitaxel resultou na redução da expressão de *PTTG1IP*, enquanto o fármaco isolado não apresentou efeito significativo sobre esse gene, sugerindo um possível papel de *PTTG1IP* na resistência ao tratamento. Além disso, o mimético reduziu a expressão de *srGAP1*, o que pode influenciar a dinâmica do citoesqueleto, embora os ensaios de *wound healing* tenham demonstrado que essa redução não levou a um aumento significativo da migração celular. A combinação do mimético com o Paclitaxel também promoveu maior apoptose e redução da viabilidade celular. Por fim, a reorganização da actina observada na imunofluorescência sugere um possível efeito do mimético na modulação das vias relevantes para progressão tumoral. Os achados contribuem para entender o potencial papel do miR-124-3p no câncer de ovário, auxiliando a desvendar possíveis mecanismos regulatórios.

Palavras chave: Genômica funcional, Pequenos RNAs não-codificantes, SKOV-3, miRNA mimético, *srGAP1*, *PTTG1IP*

Abstract

Ovarian cancer is a disease that affects women of different age groups, with an unsatisfactory survival rate. In this neoplasia, some miRNAs are differentially expressed, making them targets of studies aimed at identifying potential biological (prognostic and diagnostic) and therapeutic markers. MicroRNAs constitute a class of small non-coding RNAs with a role in regulating protein production in metazoans. Dysregulation of miRNA expression has been linked to pathological cellular events, such as cancer, where they can act as either oncogenic molecules or tumor suppressors, depending on the target coding genes they regulate. Although numerous miRNAs have been identified in the human genome, most of their biological roles remain unknown or require rigorous testing. This study aims to evaluate the combined effect of miR-124-3p overexpression associated with chemotherapy using Paclitaxel on the response of ovarian tumor cells (SKOV-3). miR-124-3p has been reported to impact various mechanisms, including apoptosis, metastasis, drug resistance, wound healing, and other factors that characterize diseases. The transfection of the miR-124-3p mimic effectively increased the expression levels of this miRNA in SKOV-3 cells, and its combination with Paclitaxel resulted in a reduction of PTTG1IP expression, whereas the drug alone had no significant effect on this gene, suggesting a potential role of PTTG1IP in treatment resistance. Furthermore, the mimic reduced srGAP1 expression, which may influence cytoskeletal dynamics, although wound healing assays demonstrated that this reduction did not lead to a significant increase in cell migration. The combination of the mimic with Paclitaxel also promoted higher apoptosis and reduced cell viability. Finally, actin reorganization observed in immunofluorescence suggests a potential effect of the mimic in modulating the pathways relevant to tumor progression. The findings contribute to understanding the potential role of miR-124-3p in ovarian cancer, helping to uncover possible regulatory mechanisms.

Keywords: Functional genomics, Non-coding small RNAs, SKOV-3, miRNA mimic, *srGAP1*, *PTTG1IP*

Resumo voltado para a sociedade

“Palavra não é privilégio de algumas pessoas, mas o direito de todos”

Paulo Freire, 1987

O câncer de ovário é uma doença que pode afetar mulheres de diferentes idades e, infelizmente, ainda apresenta uma taxa de sobrevivência baixa. Os cientistas descobriram que algumas moléculas chamadas microRNAs (miRNAs) estão alteradas nesse tipo de câncer, o que tem despertado interesse para entender seu papel e até usá-las como possíveis marcadores para diagnóstico, prognóstico e tratamento. Os miRNAs são pequenas moléculas que ajudam a controlar a produção de proteínas nas células. Quando seu funcionamento é desregulado, podem contribuir para o desenvolvimento de doenças como o câncer, podendo agir tanto para estimular quanto para inibir o crescimento dos tumores. Apesar de muitos miRNAs já terem sido identificados, a função da maioria ainda não é completamente compreendida e mais estudos são necessários para desvendar o que fazem e de que forma. Este estudo investigou o efeito de um miRNA específico, chamado miR-124-3p, combinado com o quimioterápico Paclitaxel, no combate ao câncer de ovário. O miR-124-3p já foi associado a vários processos importantes, como a morte celular programada (apoptose), a disseminação do câncer (metástase), a resistência a medicamentos e a cicatrização de tecidos. Os pesquisadores aumentaram os níveis desse miRNA em células tumorais de ovário e observaram que, quando combinado ao Paclitaxel, houve uma redução da expressão de um gene chamado *PTTG1IP*, que pode estar relacionado à resistência ao tratamento. Além disso, outro gene, *srGAPI*, também teve sua expressão reduzida, o que pode afetar a estrutura da célula, embora isso não tenha levado a um aumento na migração das células. A combinação do miRNA com o quimioterápico também levou a um aumento na morte das células cancerígenas e à redução de sua capacidade de sobrevivência. Por fim, os cientistas observaram mudanças na organização de uma proteína chamada actina, o que sugere que o miR-124-3p pode estar envolvido na regulação de vias celulares. Os achados deste trabalho contribuem para entender o miR-124-3p no câncer de ovário, contribuindo para descobrir como ele pode influenciar a doença.

Lista de Figuras

- Figura 1:** De Fazio *et al.*, 2020 (ADAPTADO). Diferença dos subtipos de CO epitelial, por seu tecido de origem, histologia e incidência estimada de casos clínicos, e informações complementares sobre lesões precursoras, mutações e aberrações moleculares comumente associadas a cada subtipo.....26
- Figura 2:** 1) Folhas e arilos da *Taxus brevifolia* (© 2025 Watersheds Canada); 2) Distribuição geográfica da *Taxus brevifolia* ao longo do Pacífico Norte (se estende dos Estados Unidos da América até o Canadá), indicado no mapa pelos pontos azuis escuros (Imagem adaptada do Herbário da Universidade de Jepson); 3) Estrutura química do PTX, representando seus 11 anéis e complexa estrutura.....27
- Figura 3:** Mecanismo de ação do PTX, no qual o composto se associa a tubulina e promove a polimerização dos microtúbulos, mantendo-os estabilizados e prevenindo a despolimerização. Adaptado de Panchagnula, 1998.....28
- Figura 4:** Biogênese dos miRNAs. Adaptado de Lin & Gregory, 2015.....31
- Figura 5:** Os miRNAs são contexto dependentes, ou seja, sua ação regulatória não depende da sua presença ou ausência mas sim de um distúrbio na sua expressão. A) Representa um cenário homeostático, ou seja, uma pessoa não acometida de câncer. Os oncomiRs se encontram subexpressos, enquanto a dos miRNAs supressores de tumor se encontra super expressa. B) Representa um cenário onde a pessoa é acometida por câncer, portanto os oncomiRs se encontram superexpressos e em contrapartida, os miRNAs supressores de tumor estão subexpressos. Adaptado de Gambari et al., 2016.....32
- Figura 6:** Alternativas atuais para a aplicação dos miRNAs como ferramentas terapêuticas: terapia de reposição ou substituição, a terapia de inibição, a construção de AmiRNAs e estudo voltados para otimização, modificação química e sistema de entrega dos miRNAs para fins terapêuticos. Fonte: Samad & Kamaroddin, 2022.....34
- Figura 7:** *Workflow* das três etapas envolvidas no delineamento experimental do projeto. A primeira etapa diz a respeito das análises *in silico* para determinação do miRNA candidato e

dois de seus genes alvo putativos, bem como a padronização de dosagens dos tratamentos. A segunda etapa é referente às análises morfológicas e morfométricas propostas. E a terceira etapa consiste na análise genômica funcional do projeto.....36

Figura 8: *Workflow* utilizado para a escolha do miRNA e 2 genes alvos do estudo *in silico* foi traçado um delineamento que consiste em 6 etapas principais: a busca na literatura, em transcritomas e outros bancos de dados; análise dos resultados preliminares obtidos a partir do intercruzamento, a predição de alvos, intersecção dos dados levantados na predição, filtragem e por fim escolha dos alvos.....38

Figura 9: Delineamento experimental utilizado na padronização dos tratamentos e experimentos de MTT. As células foram plaqueadas em placas de 96 poços e, após atingirem 60 - 70% de confluência foram transfectadas com o mimético do miR-124-3p, passadas às 24 horas da transfecção as células foram tratadas com o PTX. Os dados foram coletados nos tempos de 48 e 72 horas pós-tratamento.....39

Figura 10: Delineamento experimental utilizado nos ensaios funcionais. As células foram plaqueadas e, após atingirem 60 - 70% de confluência foram transfectadas com o mimético do miR-124-3p, passadas às 24 horas da transfecção as células foram tratadas com o PTX. As células foram coletadas no tempo máximo de 48 horas pós-tratamento e submetidas aos diferentes experimentos de análise funcional.....44

Figura 11: Análise estatística das concentrações do quimioterápico PTX. A viabilidade celular (%) em relação às concentrações 0,15625 μ M, 0,3125 μ M, 0,625 μ M e 0,975 μ M são respectivamente: ~88,30% ($\sigma = 15,47$); ~77,80% ($\sigma = 13,71$); ~63,50% ($\sigma = 14,6$) e ~57% ($\sigma = 10,58$).....53

Figura 12: Análise estatística das diferentes dosagens de lipofectamina. Os valores de viabilidade celular (%) em relação às doses 1 μ l, 1,5 μ l, 2 μ l e 2,5 μ l foram respectivamente: ~96,20% ($\sigma = 4,40$); ~98,88% ($\sigma = 2,1$); ~101,11% ($\sigma = 2,66$) e ~98,80% ($\sigma = 11,63$).....56

Figura 13: Análise estatística dos grupos controle (T1), controle veículo (T2) e lipofectamina (T3). A distribuição dos dados é normal e há homocedasticidade das variâncias.....57

Figura 14: Análise estatística das diferentes dosagens de *mimic*. A viabilidade celular (%) em relação às doses 7,5nM, 15nM, 20nM e 30nM são respectivamente: ~91,60% ($\sigma = 4.63$); ~92,66% ($\sigma = 10.09$); ~82,93% ($\sigma = 7.51$) e ~80,98% ($\sigma = 10.60$). Para os grupos de *mimic* (7,5nM, 15nM, 20nM e 30nM) + Lipofectamina temos: ~75,62% ($\sigma = 14.06$); ~73,88% ($\sigma = 4.99$); ~71,19% ($\sigma = 17,43$) e ~71,41% ($\sigma = 11.57$). Para os grupos de *mimic* (7,5nM, 15nM, 20nM e 30nM) + lipofectamina + Paclitaxel: ~68,89% ($\sigma = 23.00$); ~57,10% ($\sigma = 18.87$); ~61,23% ($\sigma = 15.73$) e ~58,08% ($\sigma = 22.00$).....58

Figura 15: ANOVA-*two way factor* e teste de Tukey comparando a diferença estatística entre os grupos controle, Paclitaxel (PTX), *mimic* (*mimic* miR-124-3p sem lipofectamina), *mimic*+L (*mimic* miR-124-3p transfectado com auxílio da lipofectamina) e *mimic*+L+PTX (associação do PTX com a transfecção do *mimic* miR-124-3p). Shapiro-Wilk $p < 0,05$; Levene $p < 0,05$59

Figura 16: Morfologia de células SKOV-3 em modelo bidimensional 48 horas pós-tratamento com compostos e suas combinações e, coradas com DAPPI e faloidina. A) Células do grupo controle (CT); B) Células tratadas com paclitaxel; C) Células tratadas com a transfecção de miméticos de miR-124-3p a 15nM; D) Células tratadas com a combinação de paclitaxel e transfecção do mimético de miR-124-3p a 15nM. Fotos tiradas em microscópio de varredura a laser Leica, no aumento de 630X e detalhes em 1000X.....61

Figura 17: Análise da migração celular das SKOV-3 expostas aos diferentes tratamentos, quantificada através do método de *wound-healing*. O fechamento da área da ferida foi mensurado nos tempos de 0, 6, 24 e 48 horas pós-ferida utilizando-se do *ImageJ* como ferramenta para medir a área não cicatrizada.....62

Figura 18: Imagens representativas das células SKOV-3, submetidas aos diferentes tratamentos, nos tempos 0, 6, 24 e 48 horas após a indução da ferida (*post-wound*), evidenciando os efeitos dos tratamento na dinâmica de migração celular.....63

Figura 19: Cobertura da ferida (%) pelas células SKOV-3 tratadas com diferentes condições: Controle, PTX, mimic 15nM + Lipofectamina, e mimic 15nM + Lipofectamina + Paclitaxel. As análises foram realizadas nos tempos 0, 6, 24 e 48 horas pós-indução da ferida. Os dados mostram variações significativas entre os grupos, com destaque para a redução da migração nos grupos tratados com mimic e sua combinação com PTX. Os resultados estão expressos como média ± DP (n = 3) e foram analisados por ANOVA seguida de pós-teste de Tukey. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001.....64

Figura 20: Expressão relativa do miR-124-3p em células SKOV-3 após transfecção com o mimic demonstrando superexpressão do miRNA. A normalização foi realizada utilizando o RNA U6 como controle endógeno. Os dados estão expressos como média ± desvio padrão (n = 3) e foram analisados por ANOVA seguida de pós-teste de Tukey. *p<0,05; **p<0,01.....66

Figura 21: Expressão relativa do gene *PTTGIIP* em células SKOV-3 sob diferentes condições de tratamento, normalizada pelo gene endógeno *Gapdh*. Os dados estão representados como média ± desvio padrão (n = 3) e foram analisados por ANOVA, seguida de pós-teste de Tukey. *p<0,05; **p<0,01.....67

Figura 22: Expressão relativa do gene *srGAPI* em células SKOV-3 submetidas a diferentes tratamentos, com normalização pelo gene endógeno *Gapdh*. Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão (n = 3) e foram analisados por ANOVA, seguida de pós-teste de Tukey. *p<0,05; **p<0,01.....69

Figura 23: Análise de enriquecimento funcional realizada com os bancos Reactome e Gene Ontology (GO) para os genes diferencialmente expressos. O gráfico ilustra as principais vias moleculares e processos biológicos significativamente enriquecidos (p ajustado < 0,25). No Reactome, destacam-se vias associadas à inativação de CDC42 e RAC1, remodelamento do citoesqueleto, comunicação célula-célula e sinalização por Activina (ex: *srGAPI*, *LIMS1*, *ACTN4*, *FSTL3*). Já na análise GO, foram evidenciados processos como resposta celular a fatores de crescimento, regulação da adesão celular, sinalização por receptores da família TGF-β e apoptose regulada pela via de p53, com genes como *TWSG1*, *FSTL3*, *MECOM*, *NDST1*, *LIMS1* e *PTTGIIP*. Esses achados sugerem que os tratamentos aplicados modulam

vias ligadas à migração celular, adesão, reorganização do citoesqueleto, transdução de sinal e resposta imune.....94

Lista de Tabelas

- Tabela 1:** Grupos experimentais e variáveis testadas durante as padronizações dos tratamentos de cada um dos reagentes utilizados no presente estudo.....40
- Tabela 2:** Sequência dos *primers* utilizados na RT-qPCR quantitativa dos miR-124-3p.....45
- Tabela 3:** Sequência dos iniciadores utilizados na RT-qPCR para avaliação da expressão gênica. O gene *Gapdh* foi utilizado como *housekeeping*.....45
- Tabela 4:** Par de oligonucleotídeos desenhados contendo o sítio de ligação do miR-124-3p na região 3'UTR dos genes.....46
- Tabela 5:** Valores de p-valor para o teste de *Shapiro-Wilk* para os diferentes tratamentos (T1= Controle; T2= Controle veículo; T3= Lipofectamina).....57

Lista de Quadros

Quadro 1: MicroRNAs candidatos e seus respectivos genes alvos preditos computacionalmente e selecionados por intersecção com o banco de dados de transcriptoma de SKOV-3 e referências da literatura.....	48
--	----

Lista de abreviaturas e siglas

3'UTR - 3' *untranslated region*

AGO - Proteínas argonautas

AmiRNA - Artificial microRNA

AMO - *anti-miRNA oligonucleotide*

Arid1a - *AT-Rich Interaction Domain 1A*

ATCC - *American Type Culture Collection*

ATP - Trifosfato de adenosina

BamHI -Enzima de restrição derivada de *Bacillus amyloliquefaciens*

Braf - β -*raf proto-oncogene, Serine/Threonine kinase*

Brca1 - *BRCA1 DNA repair associated*

Brca2 - *BRCA2 DNA repair associated*

BSA - Albumina de soro bovino

CO - Câncer de ovário

Ctnnb1 - *Catenin beta 1*

DAPI - *4',6-diamidino-2-phenylindole*

DGCR8 - *DGCR8 microprocessor complex subunit*

DICER - *endoribonuclease Dicer ou helicase with RNase motif*

DMSO - anti-inflamatório não esteroide de uso tópico

DNA - ácido desoxirribonucleico

DROSHA - *Ribonuclease III double stranded RNA-specific endoribonuclease*

G2 - Fase pós-sintética do ciclo celular

GLOBOCAN - *Global Cancer Observatory*

Her2 - *Human epidermal growth factor receptor-type 2*

HGSC - Carcinoma seroso de alto grau, do inglês *high grade serous carcinoma*

HRD - Reparo por recombinação homóloga

IC50 - Concentração inibitória a 50%

INCA - Instituto Nacional de Câncer

Kras - KRAS proto-oncogene, GTPase

LGSOC - Carcinoma seroso de baixo grau, do inglês *low-grade serous ovarian cancer*

M - Etapa mitótica do ciclo celular

MEKi - *Mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor*

mimic - mimético de miRNA

miRISC - Complexo de silenciamento induzido por miRNA

miRNA - microRNA

MOC -Carcinoma mucinoso, do inglês *mucinous ovarian carcinoma*

MSI - Instabilidade de microssatélites

MTT - Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio

NCI - *National Cancer Institute*

OMS/WHO - Organização Mundial de Saúde, do inglês *World Health Organization*

oncomiRs - microRNA oncogênico

PARPi - *Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor*

PCR - *Polymerase chain reaction*

PI3K/Akt - *Phosphatidylinositol 3-kinase PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) signalig pathway*

Pik3ca - *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*

Ppp2ria - *Protein phosphatase 2 scaffold subunit alpha*

pri-miR - Transcrito primário de miRNA

Pten - *phosphatase and tensin homolog*

PTTG1IP - PTTG1 Interacting protein

PTX - Paclitaxel

RhoA - Ras homolog family member A

RNA - Ácido ribonucleico

RNA - RNA mensageiro

RT-qPCR - *Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction*

SFB - Soro Fetal Bovino

SKOV-3 - Linhagem celular de câncer de ovário

SnaBI - Enzima de restrição

srGAP1 - SLIT-ROBO Rho GTPase Activating Protein 1

Tp53 - Tumor protein p53

Wtn/ β -catenin - Wntless/Integrated Wnt/ β -catenin pathway

XbaI - Enzima de restrição isolada da bactéria *Xanthomonas badrii*

XhoI - Enzima de restrição do tipo II

Sumário

Resumo.....	8
1. Introdução.....	22
1.1. Câncer.....	22
1.2. Paclitaxel (PTX).....	25
1.3. microRNAs.....	28
1.4. miRNAs e câncer.....	30
1.5. miRNAs e aplicações.....	32
2. Objetivos.....	34
2.1. Objetivo Geral.....	34
2.2. Objetivos Específicos	34
3. Material e métodos.....	34
3.1. Etapa 1 - Análises in silico e experimentos de padronização.....	36
3.1.1. Prospecção do miRNA candidato e predição de seus mRNAs alvos.....	36
3.1.2. Cultura celular.....	37
3.1.2.1. Padronização de tratamentos das culturas celulares e delineamento experimental.....	38
3.1.3. Viabilidade celular.....	40
3.2. Análises morfológicas.....	42
3.2.1. Imunofluorescência.....	42
3.2.2. Wound healing.....	42
3.3. Análises funcionais.....	42
3.3.1. Extração de RNA total.....	43
3.3.2. Integridade do RNA.....	43
3.3.3. Análise de expressão gênica por PCR quantitativa em tempo real (RT-qPCR).....	43
3.3.5. Ensaio de Luciferase.....	45
3.4. Análise dos dados.....	47
4. Resultados e Discussão.....	47
4.1. Interação entre miRNAs e genes alvo.....	47
4.1.1. O PTX altera a viabilidade celular.....	51
4.1.2. A lipofectamina não apresenta caráter citotóxico.....	53
4.1.3 O tratamento combinado impacta na viabilidade celular.....	55
4.2 MiR-124-3p modifica a morfologia celular e aumenta a formação de corpos apoptóticos quando associado ao PTX.....	59
4.3 PTX e transfecção do miR-124-3p diminuem a migração celular.....	60
4.4 Análise de expressão gênica e integração com ensaios funcionais.....	64
4.4.1. Expressão de miR-124-3p, PTTG1IP e srGAP1.....	64
4.4.1.1. Expressão de miR-124-3p.....	64
4.4.1.2. Expressão de PTTG1IP.....	65
4.4.1.3. Expressão de srGAP1.....	67
5. Integração das análises funcionais.....	69

6. Conclusões.....	69
7. Considerações finais e perspectivas futuras.....	70
Referências.....	71
Apêndice.....	91

1. Introdução

1.1. Câncer

O câncer é uma doença de proliferação descontrolada por células transformadas sujeitas à seleção natural (Brown *et al.*, 2023). Dados da Organização Mundial da Saúde (2019) demonstram que o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, representando 1 a cada 6 mortes. Segundo dados do *Global Cancer Observatory*, no ano de 2022 a incidência de todos os cânceres, em ambos os sexos, foi de aproximadamente 19,9 milhões, enquanto as taxas de mortalidade se aproximam dos 9,7 milhões ao redor do globo (Cancer site ranking, 2024). Neste mesmo ano, o câncer de ovário (CO) teve uma incidência de 324.603 novos casos e 206.956 mortes (GLOBOCAN, 2022). No Brasil, para este mesmo ano de 2022, o Instituto Nacional de Câncer registrou 7.310 novos casos (INCA, 2023).

O CO é a doença maligna ginecológica mais letal em mulheres (Lutz *et al.*, 2011; Davidson & Tropé, 2014; Di Renzo & Valabrega, 2020; Franjic, 2023;). De forma geral, o CO é caracterizado por alterações e mutações nas células epiteliais ovarianas de forma que essas cresçam de forma incontrolável e indefinida, criando potencial de metástase (Köbel *et al.*, 2008; Ottevanger, 2017). Esse câncer ginecológico é conhecido cientificamente por aproximadamente 150 anos (Vargas, 2014) e, ao longo do tempo, a mortalidade desta doença tem apresentado um leve declínio. Isso se deve não só à diminuição da incidência mas também à sofisticação dos tratamentos que segue se desenvolvendo ([Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer, SEER](#); Sopik, 2015; Eisenhower, 2017).

Por ser uma doença de diagnóstico tardio e difícil, devido aos sinais e sintomas pouco evidentes, cerca de 40% a 50% dos casos são identificados apenas em estágios mais avançados (De Moraes-Ruehsen *et al.*, 1967; Liu *et al.*, 2019). Mesmo que a identificação se dê tardiamente, o tratamento primário ainda é capaz de alcançar a remissão completa da doença em muitas pacientes. Porém, infelizmente, em 70% desses casos a doença reincide e adjunta a esta, uma maior resistência aos terapicos (Chiou *et al.*, 2003; Heintz *et al.*, 2006, Ottevanger, 2017). Em geral, a taxa relativa de sobrevivência para esse câncer é de aproximadamente 5 anos.

A epidemiologia do CO é multifatorial, alguns dos fatores de risco dessa doença são: variações geográficas, a idade avançada, geralmente a maior parte dos casos é diagnosticado em mulheres com 50 anos ou mais de idade, fatores hormonais como nuliparidade,

menopausa tardia, uso de contraceptivos, terapias hormonais (Riman *et al.*, 1998; Salehi *et al.*, 2008), entre outros (Roett & Evans, 2009; Gaona-Luviano *et al.*, 2020). Além disso, diversos fatores genéticos e mecanismos moleculares também podem influenciar no desenvolvimento do CO, como por exemplo alterações epigenéticas, as quais estão diretamente ligadas ao desenvolvimentos de tumores malignos (Balch *et al.*, 2009). Além disso, mutações em genes supressores como *Brcal* e *Brca2* são muito bem descritas na literatura científica (Ramus & Gayther, 2009; Esteves *et al.*, 2009; Petrucelli *et al.*, 2010), assim como alterações em oncogenes como *Kras* (Therachiyil *et al.*, 2022), e em vias de sinalização como a *Pi3k/Akt* (Ediriweera *et al.*, 2019) e a *Wtn/β-catenina* (Nguyen *et al.*, 2019).

Apesar de ser considerada uma única doença, o CO pode ser subdividido em diferentes subtipos histológicos com distintos fatores de risco, origens celulares, composições moleculares, características clínicas e tratamentos (Matulonis *et al.*, 2016). Os tumores benignos e malignos têm sua origem nas células epiteliais ou estromáticas ou germinativas (Reid *et al.*, 2017). De modo geral, o carcinoma ovariano epitelial representa aproximadamente 90% dos casos e pode ser dividido em cinco subtipos (Matulonis *et al.*, 2016; Koshiyama *et al.*, 2017; Kossai *et al.*, 2017; Hirst *et al.*, 2018):

1. **Carcinoma seroso de alto grau (HGSC):** Representa aproximadamente 65% dos casos, sendo o tipo mais comum e agressivo, e responsável pela maioria das mortes por CO. Caracteriza-se geneticamente por mutações associadas aos genes *Tp53* e *Brcal/Brca2*, além de deficiências na recombinação homóloga. Histologicamente é caracterizado por um atipia nuclear grave, geralmente a proporção núcleo-citoplasma é alta. A principal opção de tratamento são as quimioterapias baseadas em compostos de platina e inibidores de polimerase.
2. **Carcinoma seroso de baixo grau (LGSOC):** Aproximadamente 5% dos casos clínicos diagnosticados, os tumores desse tipo possuem estabilidade genômica, e geralmente suas mutações estão mais associadas ao *Kras* e *Braf*. Na histologia é classificado por uma arquitetura papilar e atipia nuclear leve (proporção núcleo/citoplasma leve). As principais opções terapêuticas são as terapias hormonais e inibidores de MEK.

3. **Carcinoma mucinoso (MOC):** Menos comum e mais frequentemente diagnosticado em pacientes jovens, representando ~5% dos casos clínicos. Geralmente, esse subtipo apresenta uma evolução mais indolente, mas também pode ser resistente a certos tratamentos como a quimioterapia. Esse subtipo costuma apresentar mutações associadas ao gene *Kras*. Histologicamente, as células têm formato caliciforme, além disso, as células tumorais são preenchidas por mucina. Apesar da resistência, sua principal tática terapêutica é a quimioterapia citotóxica.
4. **Carcinoma endometriode:** Aproximadamente 10% dos casos de CO é do tipo endometriode, este é frequentemente encontrado em mulheres com endometriose. Associado a alterações no DNA e mutações em genes como o *Pten*, *Arid1a* e *Pik3ca*. Caracterizado histologicamente, principalmente pela formação de glândulas que recapitulam as glândulas endometriais. A principal opção terapêutica são as terapias hormonais, porém não são bem estabelecida
5. **Carcinoma de células claras:** Raro e agressivo (~10% dos casos), geralmente é diagnosticado em estágios avançados, associado a uma maior resistência ao tratamento. Geneticamente, apresenta um perfil de mutações nos genes *Arid1a* e *Pik3ca* Histologia: células tumorais atípicas e com hialinização do estroma. Esse subtipo tende a ser resistente às quimioterapias baseadas em compostos de platina, portanto, a principal opção terapêutica costuma ser os agentes imunoterápicos.

Além das características discriminadas acima, a **Figura 1** traz uma representação da origem histológica e outras características associadas a cada um dos subtipos de CO epitelial. O carcinoma ovariano epitelial apresenta uma multiplicidade de facetas, sejam elas no tecido de origem, no perfil genético, no prognóstico ou até mesmo nas diferentes respostas aos tratamentos convencionais. Devido a essa peculiaridade, pesquisas mais aprofundadas e personalizadas para cada tipo de tumor são de grande relevância.

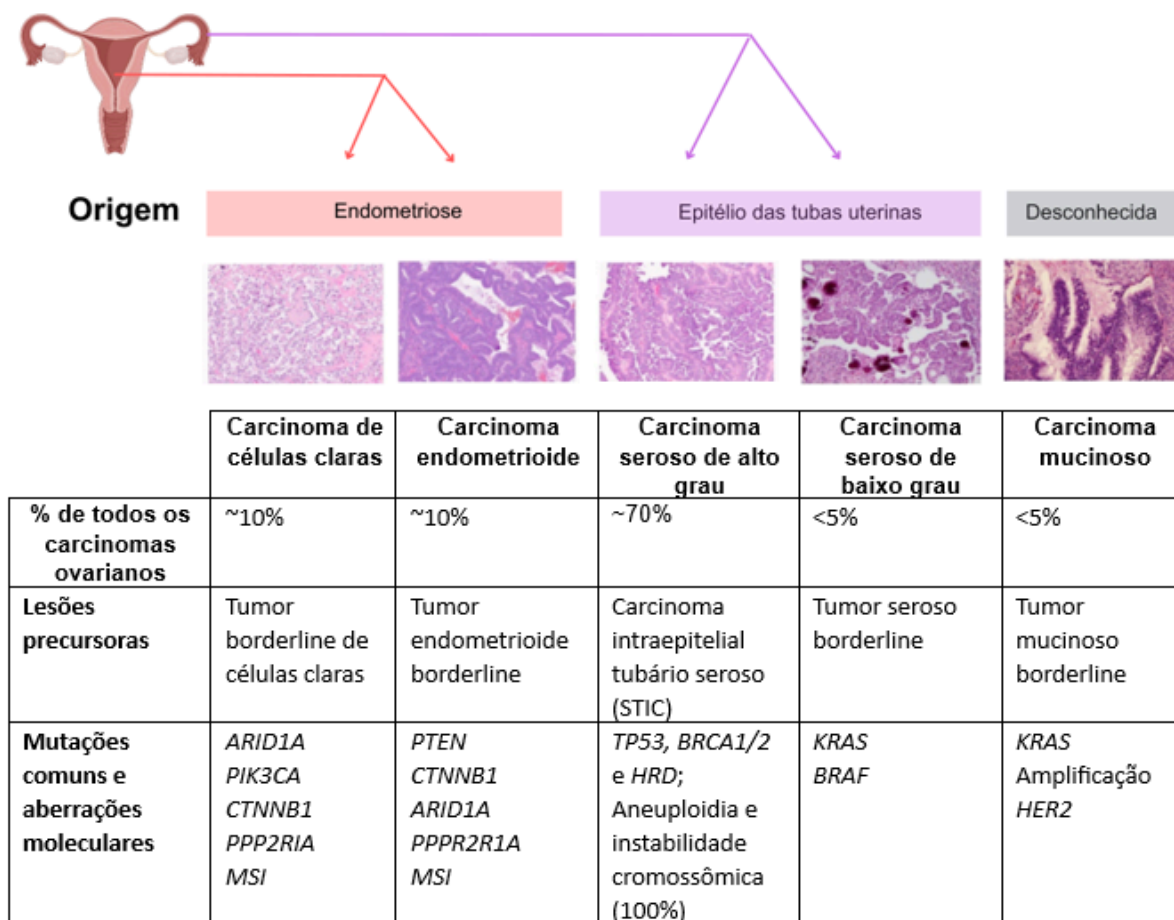


Figura 1: De Fazio *et al.*, 2020 (ADAPTADO). Diferença dos subtipos de CO epitelial, por seu tecido de origem, histologia e incidência estimada de casos clínicos, e informações complementares sobre lesões precursoras, mutações e aberrações moleculares comumente associadas a cada subtipo.

1.2. Paclitaxel (PTX)

O atual procedimento padrão para o CO é a cirurgia para remoção do tumor primário e, quando possível, das metástases (Hoskins, 1993), associado à quimioterapia com base em taxanos, tais como o PTX e compostos de platina (Cannistra, 2004). O PTX é um composto natural descoberto em meados de 1960 durante um rastreamento de substâncias bioativas realizado pelo *National Cancer Institute* em busca de compreender as propriedades medicinais de plantas para a aplicação na terapia do câncer (Panchagnula, 1998). Originalmente o PTX é um composto isolado a partir da extração de cascas de árvores da *Taxus brevifolia* (**Figura 2.1**), uma espécie de teixo nativa da região do Pacífico Norte (**Figura 2.2**) (Thakur *et al.*, 2024). O composto isolado foi chamado de PTX após ser reconhecido como um composto químico único de extremo potencial terapêutico. Atualmente também é reconhecido como “taxol” (Adams *et al.*, 1993; Singh *et al.*, 2022).

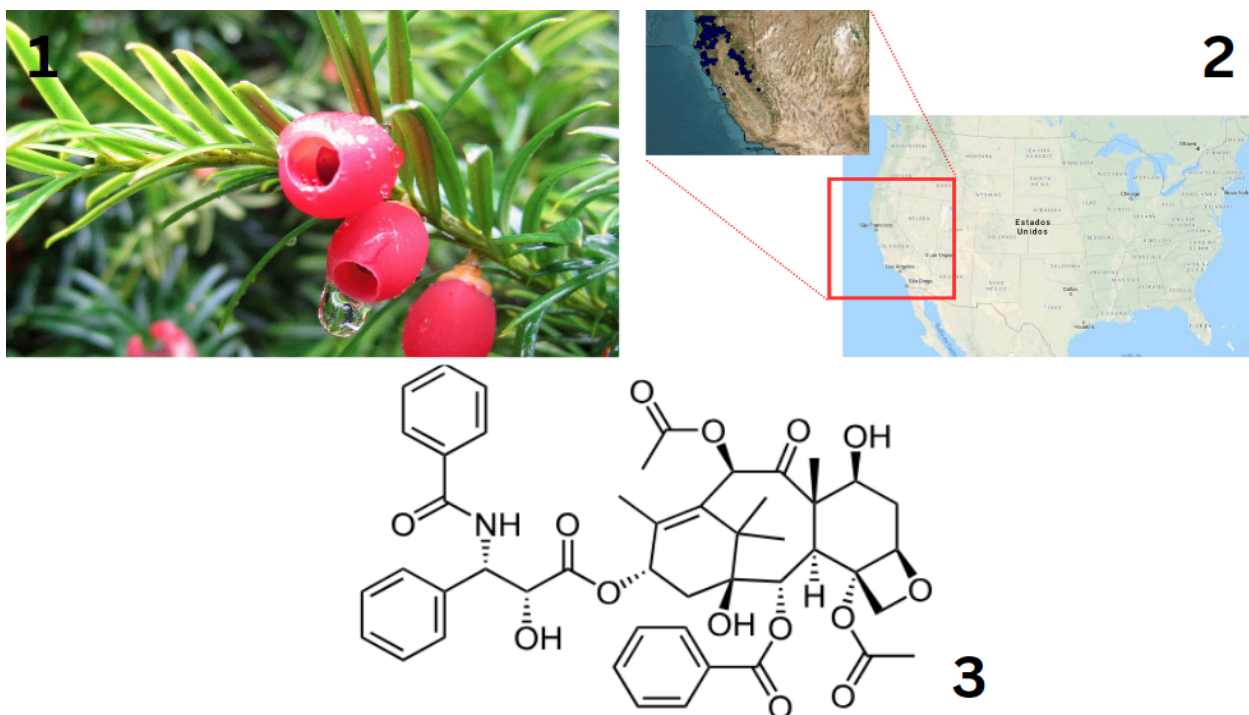


Figura 2: 1) Folhas e arilos da *Taxus brevifolia* (© 2025 Watersheds Canada); 2) Distribuição geográfica da *Taxus brevifolia* ao longo do Pacífico Norte (se estende dos Estados Unidos da América até o Canadá), indicado no mapa pelos pontos azuis escuros (Imagem adaptada do Herbário da Universidade de Jepson); 3) Estrutura química do PTX, representando seus 11 anéis e complexa estrutura.

Posteriormente, o PTX foi reconhecido como uma das drogas quimioterápicas mais potentes, apresentando elevada atividade inibitória no tratamento de tumores sólidos, como os cânceres de mama, pulmão e ovário (McGuire *et al.*, 1989; Sharifi-Rad *et al.*, 2021). Esse composto continua sendo amplamente estudado, e seu mecanismo de ação (esquemático na **Figura 3**) ocorre por meio da ligação à tubulina, promovendo a estabilização dos microtúbulos e impedindo sua desagregação durante a mitose. Esse bloqueio interrompe o ciclo celular na fase G2/M, impedindo a divisão celular e levando à apoptose das células cancerígenas (Horwitz *et al.*, 1994).

Inicialmente, acreditava-se que sua atividade antimitótica era o principal mecanismo de ação. No entanto, estudos mais recentes indicam a existência de mecanismos não mitóticos. Um exemplo disso é a descoberta de que o PTX pode modular outras vias, incluindo a reprogramação da polaridade de macrófagos pró-tumor para um fenótipo antitumoral, induzindo respostas imunológicas contra as células cancerígenas (Lim *et al.*, 2022).

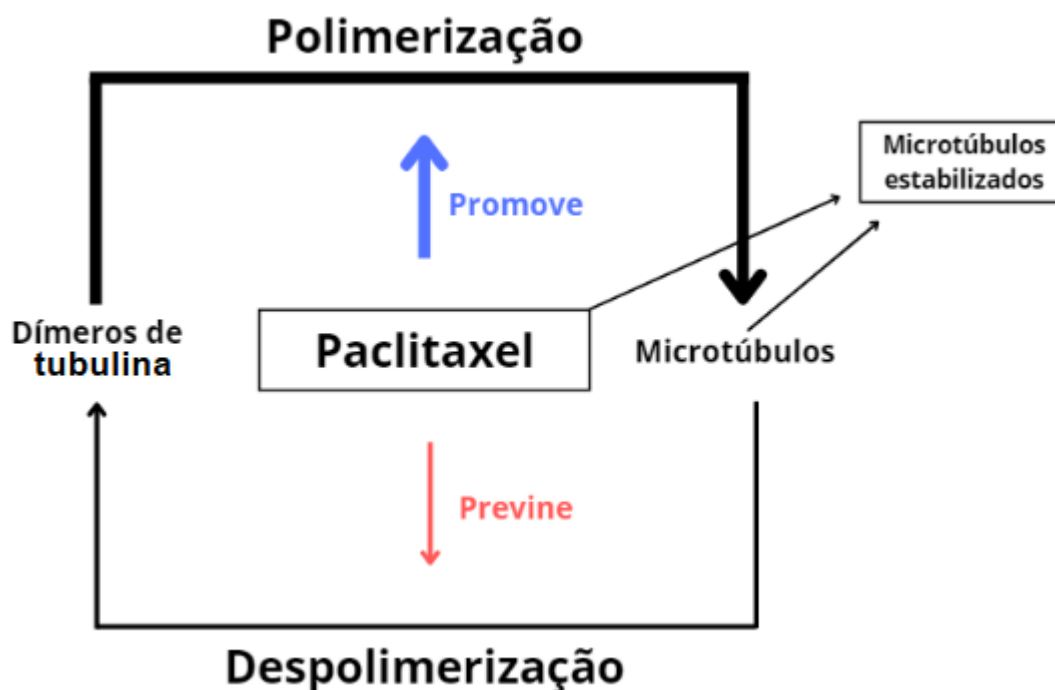


Figura 3: Mecanismo de ação do PTX, no qual o composto se associa a tubulina e promove a polimerização dos microtúbulos, mantendo-os estabilizados e prevenindo a despolimerização. Adaptado de Panchagnula, 1998.

A fórmula química do PTX é $C_{47}H_{51}NO_{14}$, tendo uma estrutura complexa formada por 11 anéis e grupos funcionais como ésteres, cetona e átomos de oxigênio (**Figura 2.3**) que conferem ao composto uma alta estabilidade e lipofilia (Wiernik *et al.*, 1987; Singla *et al.*, 2022). Apesar de ser uma droga bastante utilizada e de alto sucesso terapêutico, o PTX não está isento de diversas problemáticas. A composição química do PTX influencia de forma direta na sua biodisponibilidade, ou seja, sua absorção e distribuição dentro do organismo. Fatores como baixa solubilidade em água e estrutura complexa fazem com que o PTX raramente seja administrado por via oral e, dificultam o desenvolvimento de uma droga de aplicação intravenosa (Singla *et al.*, 2002; Bernabeu *et al.*, 2020). Apesar de já existirem tratamentos clínicos que se utilizam da administração intravenosa, como a associação do PTX ao *Cremophor EL*, essa nova formulação dependente de um solvente para a aplicação endovenosa e apresenta diversos efeitos colaterais (e.g.: anafilaxia) que impactam a qualidade de vida dos pacientes (Gelderblom *et al.*, 2001; Irizarry *et al.*, 2009; O'Connor & Kossoff, 2009).

Originalmente o PTX é proveniente de uma fonte natural cujo estado de conservação se dá por “quase ameaçado”, com sua população madura em declínio e sem nenhum plano de

ação de recuperação em andamento (Thomas, 2012). Estima-se que são necessários aproximadamente 100 anos para a maturação da *Taxus brevifolia* (LONG *et al.*, 1994), e para cada tratamento são necessárias em torno de 8 árvores (~2,5 a 3g de PTX) (Howat *et al.*, 2014). Portanto, um dos empecilhos para a ampla utilização desta droga nos tratamentos se deve à disponibilidade do composto na natureza (Bernabeu *et al.*, 2020), pois sua demanda supera em muito o ritmo de seu reflorestamento, sendo insustentável econômica e ambientalmente (Wheeler *et al.*, 1992). Ademais, ainda não se desenvolveu um método 100% sintético para a produção do PTX devido à complexidade estrutural da molécula, existindo apenas compostos semi-sintéticos advindos de outras espécies de *Taxus* (Sénilh *et al.*, 1984; Vander *et al.*, 1994; Appendino *et al.*, 1994) e, estudos de biossíntese do composto (Liu *et al.*, 2024).

Como ocorre com todo quimioterápico, a resistência à quimioterapia também é um desafio recorrente no uso do PTX. Esse fenômeno tem se tornado uma preocupação crescente, pois representa uma das principais causas de falha terapêutica no tratamento do CO (Liu *et al.*, 2018; Yusuf *et al.*, 2003).

Nos últimos anos, pesquisas voltadas para novas alternativas terapêuticas têm ganhado destaque. Entre elas, destacam-se os inibidores de PARP (Wu *et al.*, 2023), os inibidores da via *Pi3k/Akt* (Rinne *et al.*, 2021) e a imunoterapia com anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1 (Dumitru *et al.*, 2022). A combinação da terapia convencional com abordagens inovadoras têm aberto novas possibilidades para melhorar o prognóstico de pacientes com CO. Além disso, a pesquisa tem avançado na identificação de novos alvos moleculares, contribuindo para o diagnóstico precoce, aprimoramento do tratamento e melhor qualidade de vida das pacientes.

1.3. *microRNAs*

Os microRNAs (miRNAs) são uma classe de pequenos RNAs não codificantes (~22 nucleotídeos) com papel central na biologia dos organismos (Bartel, 2004; Bartel, 2009). Inicialmente descritos por Lee *et al.* (1993) durante estudos sobre o desenvolvimento larval de *Caenorhabditis elegans*, sabe-se atualmente que os miRNAs são expressos em animais (Wang *et al.*, 2013; Gebert & MacRae, 2018), plantas (Yang *et al.*, 2007; Singla-Rastogi, 2025), vírus (Castillo *et al.*, 2015; Sharafeldin *et al.*, 2025) e até mesmo em organismos unicelulares (Li *et al.*, 2025). Dentro do reino animal, alguns miRNAs são relativamente bem conservados filogeneticamente (Ibáñez-Ventoso *et al.*, 2008; Berezikov, 2011;). Seu papel

funcional está relacionado à regulação pós-transcricional dos níveis de expressão de genes codificantes e respectivos produtos proteicos (Bushati, 2007). Portanto, os miRNAs atuam em inúmeros processos biológicos vitais, incluindo o desenvolvimento ontogenético, a proliferação e a diferenciação celular e tecidual, a regeneração de membros, a apoptose e em diversos tipos de câncer (Hwang *et al.*, 2006; Ribeiro *et al.*, 2022).

A biogênese dos miRNAs (**Figura 4**) tem início em sua via canônica com a ativação da RNA polimerase II no núcleo, resultando na formação do pri-miRNA, um transcrito inicial com aproximadamente 110 pares de bases e estrutura de *hairpin* (Lee *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2004). Ainda no núcleo, o pri-miRNA é reconhecido pelo complexo microprocessador, composto pela RNase III DROSHA e seu cofator DGCR8, que clivam a estrutura 11 nucleotídeos acima da junção basal e 22 nucleotídeos abaixo da região apical, originando o pré-miRNA. Esse intermediário tem cerca de 60 pares de bases e mantém o formato de *hairpin* (Lee *et al.*, 2003; Alarcón *et al.*, 2015; Bartel, 2018). Em seguida, o pré-miRNA é exportado para o citoplasma pela proteína EXPORTINA-5 (Lund *et al.*, 2004; Yi *et al.*, 2003). Ao ser reconhecido pela RNase III DICER, ele é clivado no *loop* da estrutura de *hairpin*, uma região previamente delimitada pela DROSHA, dando origem ao RNA duplex miRNA-5p/miRNA-3p, com aproximadamente 18-24 nucleotídeos de comprimento (Bartel, 2018). Após essa clivagem, o duplex é incorporado, independentemente de ATP, ao complexo de silenciamento induzido por miRNA (miRISC), que inclui as proteínas ARGONAUTAS (AGO) em sua composição (Treiber *et al.*, 2018). Por fim, uma das fitas do miRNA duplex é incorporada às proteínas ARGONAUTAS e retida no complexo, enquanto a outra fita, geralmente, é degradada. No entanto, diferentes fitas maduras podem ser alternadamente retidas, modulando RNAs mensageiros (*mRNAs*) alvo distintos (Griffiths-Jones *et al.*, 2011).

Estima-se que mais de 60% dos genes codificantes estejam sob controle de miRNAs, demonstrando a relevância do processo de regulação gênica mediada por essas pequenas moléculas de RNA não-codificante (Bartel, 2009). A atualização mais recente do repositório da base de dados *MirGeneDB 3.0* registra 514 genes de miRNA humanos validados e anotados (Fromm *et al.*, 2015; Fromm *et al.*, 2020; Clarke, 2024). Sabe-se que os miRNAs são reguladores críticos da homeostase celular e, apesar de numericamente relevantes, a maioria dos papéis biológicos de miRNAs em diferentes contextos fisiológicos permanece desconhecido ou necessita ser rigorosamente testado. Assim, os miRNAs têm despertado grande interesse devido ao seu papel essencial na regulação da produção proteica e à sua estreita relação com diversas patologias humanas, incluindo doenças cardiovasculares,

neurológicas, autoimunes e câncer (Selbach *et al.*, 2008; O'Connell *et al.*, 2010; Ardekani & Naeini, 2024).

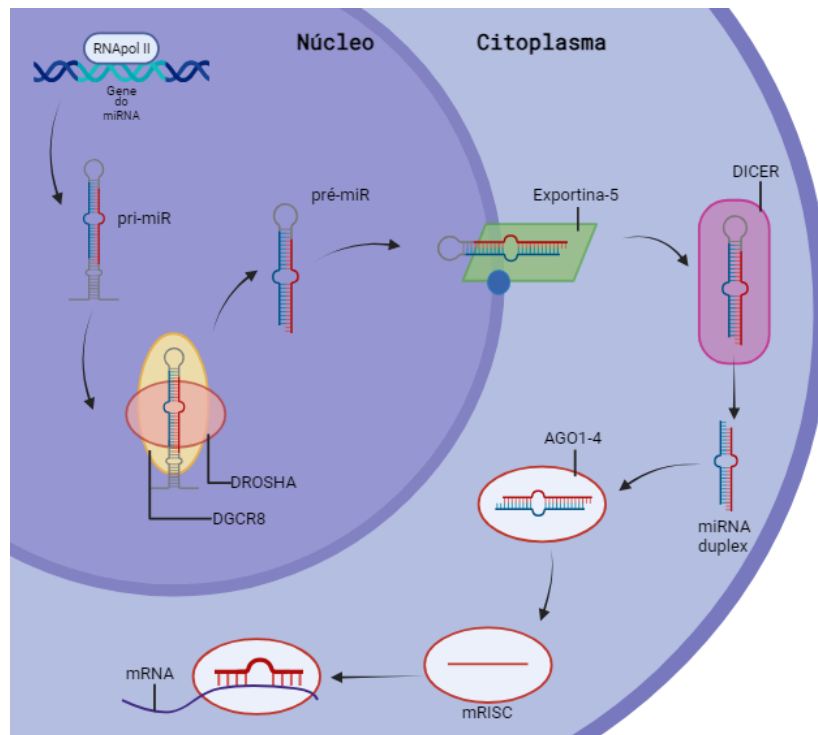


Figura 4: Biogênese dos miRNAs. Adaptado de Lin & Gregory, 2015.

1.4. miRNAs e câncer

A relevância dos miRNAs em diversos processos celulares é um fator-chave para entender que sua desregulação pode impactar diretamente o controle da maquinaria transcricional, levando a anormalidades cromossômicas, modificações epigenéticas e alterações em sua própria biogênese (Peng & Croce, 2016). Como consequência, irregularidades na transcrição e no controle pós-transcricional têm se mostrado intimamente ligadas ao início da oncogênese e às características de células cancerosas (Sotiropoulou *et al.*, 2009).

A relação entre a carcinogênese e os miRNAs foi inicialmente evidenciada por um estudo de Calin *et al.* (2002), que identificou a deleção frequente das sequências codificadoras do miR-15 e miR-16 em casos de leucemia linfocítica crônica. Desde então, diversos estudos têm associado a desregulação dos miRNAs a diferentes tipos de câncer, como o miR-370-3p no câncer de tireoide (Chen *et al.*, 2018), o miR-6852 no adenocarcinoma gástrico (Yu *et al.*, 2018), o miR-124 no câncer de bexiga (Zhou *et al.*, 2018) e o miR-33b no osteossarcoma (Zhou *et al.*, 2017), entre outros.

No contexto das malignidades, os miRNAs podem estar superexpressos ou subexpressos, modulando a expressão de RNAs mensageiros (mRNAs) alvo e proteínas com funções oncogênicas ou supressoras de tumor (Zhang *et al.*, 2007). Quando um miRNA tem sua expressão reduzida, sugere-se seu papel como supressor tumoral. No entanto, diferentemente de outros genes supressores de tumor, que são completamente inativados e perdem totalmente sua função, os miRNAs tumor-supressores apresentam apenas uma redução na expressão, ficando abaixo dos níveis homeostáticos (**Figura 5A**). Essa supressão pode levar à ativação de oncogenes e, conseqüentemente, à manifestação de um fenótipo tumoral (Zhang *et al.*, 2007). Por outro lado, alguns miRNAs apresentam expressão aberrante e são classificados como miRNAs oncogênicos (oncomiRs). Esses miRNAs são superexpressos e podem, por exemplo, inibir genes reguladores da apoptose ou ativar processos que favorecem a proliferação celular (**Figura 5B**). Em geral, a tumorigênese está associada a uma redução global nos níveis de miRNAs (Jansson & Lund, 2012).

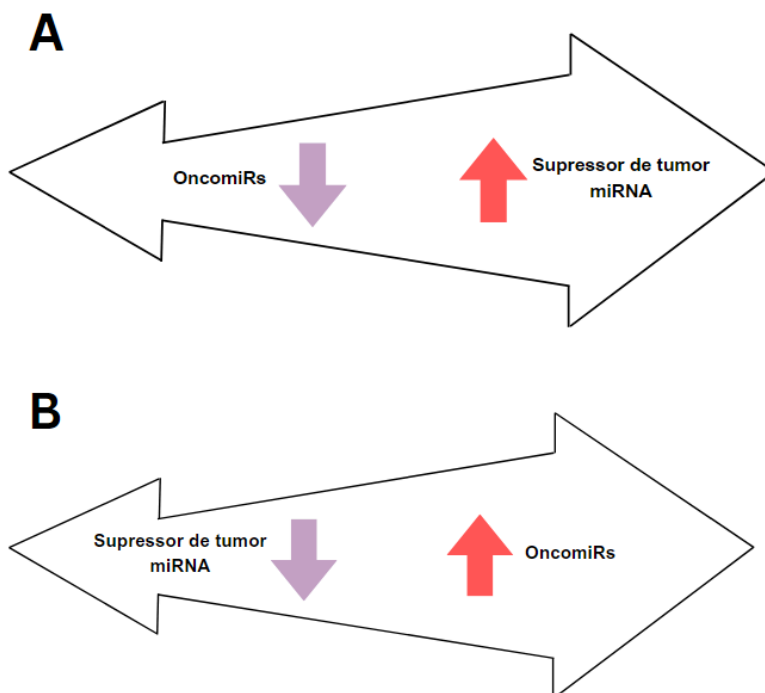


Figura 5: MiRNAs são contexto dependentes, ou seja, sua ação regulatória não depende da sua presença ou ausência mas sim de um distúrbio na sua expressão. A) Representa um cenário homeostático, ou seja, uma pessoa não acometida de câncer. Os oncomiRs se encontram subexpressos, enquanto a dos miRNAs supressores de tumor se encontra super expressa. B) Representa um cenário onde a pessoa é acometida por câncer, portanto os oncomiRs se encontram superexpressos e em contrapartida, os miRNAs supressores de tumor estão subexpressos. Adaptado de Gambari *et al.*, 2016.

No CO, o oitavo tipo mais comum entre mulheres no mundo (GLOBOCAN, 2022), diversos estudos já demonstram perfis de expressão específicos de miRNAs, além de suas

potenciais aplicações clínicas nessa doença ginecológica. Por exemplo, o estudo de Lu e colaboradores (2005) identificou a superexpressão dos miR-199a, miR-200a, miR-200b e miR-200c em amostras tumorais, quando comparadas a tecidos normais. Além disso, outros estudos apontam a modulação da expressão de diferentes miRNAs, como miR-21 (Wang *et al.*, 2021) e miR-34 (Welponer *et al.*, 2020), como fatores relevantes para aplicações na área clínica.

1.5. miRNAs e aplicações

De maneira geral, os miRNAs têm demonstrado um papel relevante como potenciais biomarcadores e alvos para o tratamento do câncer (Chakraborty *et al.*, 2023). A detecção de miRNAs circulantes em fluídos corporais como sangue e urina, tem se tornado uma ferramenta de diagnóstico precoce e não invasiva, visto que alguns miRNAs específicos podem ter a desregulação da sua expressão detectada antes dos sinais clínicos evidentes (Tie *et al.*, 2009; Filipów & Łaczmanski, 2019; Wang & Chen, 2021; Metcalf, 2024).

Como já citado anteriormente, essa molécula contribui para fins diagnósticos, melhora do prognóstico de pacientes, e também têm sido alvo de estudos para o tratamento. Atualmente, já existem diferentes vertentes terapêuticas que exploram a utilização dos miRNAs, como os ilustrados na **Figura 6**:

- 1) Terapia de substituição ou reposição de miRNAs utilizando miméticos de miRNAs (Daige *et al.*, 2014; Meng *et al.*, 2015; Trang *et al.*, 2021; Kang & Kortylewski, 2023)
- 2) Terapias de inibição de miRNAs (Fu *et al.*, 2019; Reda El Sayed *et al.*, 2021; Preethi *et al.*, 2022);
- 3) Construção de miRNAs artificiais (A-miRNAs) (Kotowska-Zimmer *et al.*, 2021);
- 4) Entrega de miRNAs terapêuticos por meio de nanopartículas (e.g.:lipossomos) diretamente nas células tumorais com o intuito de melhorar a especificidade e estabilidade dos miRNAs terapêuticos (Bobba *et al.*, 2021; Ghafouri-Fard *et al.*, 2023).

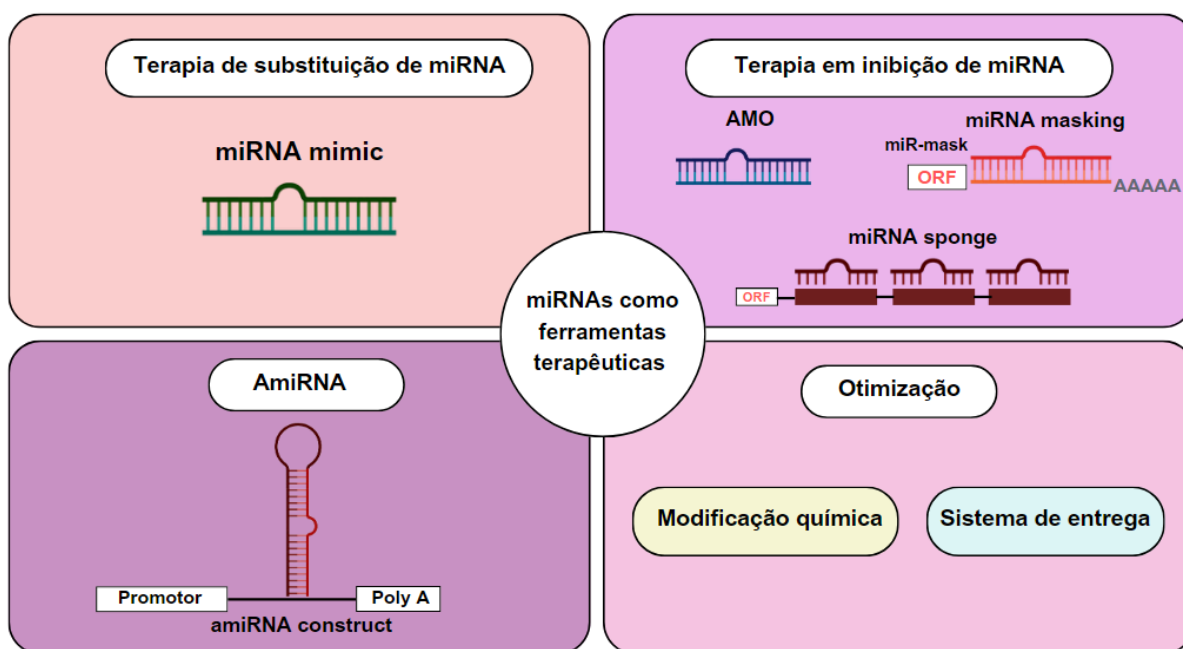


Figura 6: Alternativas atuais para a aplicação dos miRNAs como ferramentas terapêuticas: terapia de reposição ou substituição, a terapia de inibição, a construção de AmiRNAs e estudo voltados para otimização, modificação química e sistema de entrega dos miRNAs para fins terapêuticos. Fonte: Samad & Kamaroddin, 2022.

Assim, os miRNAs são moléculas-chave na regulação de diversos processos celulares envolvidos no desenvolvimento do câncer e, oferecem novas possibilidades na área da oncologia. O uso de *mimics* ou miméticos de miRNA na terapêutica do câncer têm sido reconhecido como terapia de reposição. Esta estratégia consiste na superexpressão de miRNAs responsáveis por silenciar oncogenes, o que permite corrigir a desregulação que ocorre durante os processos patológicos, sendo possível reverter os fenótipos das células tumorais (He *et al.*, 2020; Fu *et al.*, 2021). O uso de mimetizadores de miRNAs para terapia ainda se encontra em estado pré-clínico (Bouchie, 2013; Hong *et al.*, 2020), alguns até sendo descontinuados, como foi o caso do [miR-29 \(2019\)](#). Parafraseando o editorial “*What will it take to get miRNA therapies to market?*”, publicado pela revista *Nature* em 2024, as terapias baseadas em miRNAs ainda enfrentam diversos desafios. No caso do uso de *mimics* de miRNA, a especificidade do alvo não é o principal obstáculo, mas sim a heterogeneidade na expressão dentro de um mesmo tumor e as variações entre os diferentes estágios do câncer. Dessa forma, identificar um miRNA capaz de influenciar diretamente uma via específica e validar seu impacto no alívio do fenótipo da doença ainda exige um desenvolvimento mais aprofundado.

Compreender o papel dos miRNAs no câncer é essencial para desvendar mecanismos regulatórios. Este estudo investiga se um mimético de miRNA pode potencializar a ação do PTX no tratamento do CO. Os resultados podem contribuir para a elucidação de vias regulatórias e fornecer bases para avanços no diagnóstico e tratamento da doença.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o efeito combinado da superexpressão do miR selecionado associado à terapia com o quimioterápico PTX na resposta de células tumorais ovarianas (SKOV-3).

2.2. Objetivos Específicos

- Realizar um screening para levantamento do miRNA e genes alvo;

Expor as células SKOV-3 aos tratamentos e avaliar:

- Alterações na viabilidade celular e possíveis mudanças morfológicas;
- Se há a supressão da migração celular;
- O perfil de expressão do miR-124-3p nas células tratadas;
- A expressão dos genes *srGAP1* e *PTTG1IP* em resposta aos tratamentos;
- A interação funcional do miR-124-3p com os genes *srGAP1* e *PTTG1IP*.

3. Material e métodos

O estudo foi delineado (**Figura 7**) em diferentes etapas principais:

Referências

FROGER, A.; HALL, J. E. Transformation of Plasmid DNA into E. Coli Using the Heat Shock Method. **JoVE**, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997900/>>.

ADAMS, J. D.; FLORA, K. P.; GOLDSPIEL, B. R.; WILSON, J. W.; ARBUCK, S. G.; FINLEY, R. Taxol: a History of Pharmaceutical Development and Current Pharmaceutical Concerns. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs**, [s. l.], n. 15, p. 141–147, 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7912520/>>

AGARWAL, V.; BELL, G. W.; NAM, J.-W.; BARTEL, D. P. Predicting Effective microRNA Target Sites in Mammalian mRNAs. **eLife**, [s. l.], v. 4, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4532895/>>

ALARCÓN, C. R.; LEE, H.; GOODARZI, H.; HALBERG, N.; TAVAZOIE, S. F. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. **Nature**, [s. l.], v. 519, n. 7544, p. 482–485, 2015.

ANSARI, M. A.; THIRUVENGADAM, M.; FAROOQUI, Z.; RAJAKUMAR, G.; SAJID JAMAL, Q. M.; ALZOHAIY, M. A.; ALMATROUDI, A.; ALOMARY, M. N.; CHUNG, I.-M.; AL-SUHAIMI, E. A. Nanotechnology, in Silico and endocrine-based Strategy for Delivering Paclitaxel and miRNA: Prospects for the Therapeutic Management of Breast Cancer. **Seminars in Cancer Biology**, [s. l.], v. 69, p. 109–128, 2021. Acesso em: 7 maio. 2022.

APPENDINO, G.; GIANCARLO CRAVOTTO; ENRIÙ, R.; PIERLUIGI GARIBOLDI; BARBONI, L.; ELISABETTA TORREGIANI; GABETTA, B.; ZINI, G.; EZIO BOMBARDELLI. Taxoids from the Roots of *Taxus × media* cv. Hicksii. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. 607–613, 1994. Acesso em: 15 nov. 2024.

ARDEKANI, A. M.; NAEINI, M. M. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 161, 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3558168/>>

BALCH, C.; FANG, F.; MATEI, D. E.; HUANG, T. H.-M. .; NEPHEW, K. P. Minireview: Epigenetic Changes in Ovarian Cancer. **Endocrinology**, [s. l.], v. 150, n. 9, p. 4003–4011, 2009. Acesso em: 7 abr. 2022.

BARTEL, D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. **Cell**, [s. l.], v. 116, n. 2, p. 281–297, 2004.

BARTEL, D. P. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. **Cell**, [s. l.], v. 136, n. 2, p. 215–233, 2009.

BARTEL, D. P. Metazoan MicroRNAs. **Cell**, [s. l.], v. 173, n. 1, p. 20–51, 2018.

BEREZIKOV, E. Evolution of microRNA diversity and regulation in animals. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 846–860, 2011.

BOBBA, C. M.; FEI, Q.; SHUKLA, V.; LEE, H.; PATEL, P.; PUTMAN, R. K.; SPITZER, C.; TSAI, M.; WEWERS, M. D.; LEE, R. J.; CHRISTMAN, J. W.; BALLINGER, M. N.;

GHADIALI, S. N.; ENGLERT, J. A. Nanoparticle Delivery of microRNA-146a Regulates Mechanotransduction in Lung Macrophages and Mitigates Injury during Mechanical Ventilation. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2021. Acesso em: 13 maio. 2023.

BERNABEU, E.; CAGEL, M.; LAGOMARSINO, E.; MORETTON, M.; CHIAPPETTA, D. A. Paclitaxel: What Has Been Done and the Challenges Remain Ahead. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 526, n. 1-2, p. 474–495, 2017. Acesso em: 15 jul. 2020.

BOUCHIE, A. First microRNA Mimic Enters Clinic. **Nature Biotechnology**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 577–577, 2013.

BRETT M., R.; JENNIFER B., P.; THOMAS A., S. Epidemiology of Ovarian cancer: a Review. **Cancer Biology & Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 9–32, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365187/>>

BROWN, J. S.; AMEND, S. R.; AUSTIN, R. H.; GATENBY, R. A.; HAMMARLUND, E. U.; PIENTA, K. J. Updating the Definition of Cancer. **Molecular Cancer Research**, [s. l.], v. 21, n. 11, p. 1142–1147, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10618731/>>

BUSHATI, N.; COHEN, S. M. MicroRNA Functions. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 175–205, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17506695/>>

BUSTIN, S. A.; BENES, V.; GARSON, J. A.; HELLEMANS, J.; HUGGETT, J.; KUBISTA, M.; MUELLER, R.; NOLAN, T.; PFAFFL, M. W.; SHIPLEY, G. L.; VANDESOMPELE, J.; WITTEWER, C. T. The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 611–622, 2009.

CAGLAYAN, S.; HANSEN, J.-B.; SNIR, O. Optimized Workflow to Modify microRNA Expression in Primary Human Intravascular Cells. **BMC Immunology**, [s. l.], v. 24, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9933393/>>

CAI, S.; SHI, C.-J.; LU, J.-X.; WANG, Y.-P.; YUAN, T.; WANG, X.-P. miR-124-3p inhibits the viability and motility of glioblastoma multiforme by targeting RhoG. **International Journal of Molecular Medicine**, [s. l.], v. 47, n. 5, 2021. Acesso em: 14 ago. 2024.

CALIN, G. A.; DUMITRU, C. D.; SHIMIZU, M.; BICHI, R.; ZUPO, S.; NOCH, E.; ALDLER, H.; RATTAN, S.; KEATING, M.; RAI, K.; RASSENTI, L.; KIPPS, T.; NEGRINI, M.; BULLRICH, F.; CROCE, C. M. Nonlinear partial differential equations and applications: Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 99, n. 24, p. 15524–15529, 2002.

Câncer de ovário. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>>.

Cancer Site Ranking. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/39-all-cancers-fact-sheet.pdf>>.

CANNISTRA, S. A. Cancer of the Ovary. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 351, n. 24, p. 2519–2529, 2004.

CASTILLO, J. A.; CASTRILLÓN, J. C.; DIOSA-TORO, M.; BETANCUR, J. G.; ST LAURENT, G.; SMIT, J. M.; URCUQUI-INCHIMA, S. Complex Interaction between Dengue Virus Replication and Expression of miRNA-133a. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2015. Acesso em: 27 abr. 2020.

CHAKRABORTTY, A.; PATTON, D. J.; SMITH, B. F.; AGARWAL, P. miRNAs: Potential as Biomarkers and Therapeutic Targets for Cancer. **Genes**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 1375, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37510280/>>

CHEN, F.; FENG, Z.-P.; ZHU, J.; LIU, P.; YANG, C.; HUANG, R.; DENG, Z. Emerging roles of circRNA_NEK6 targeting miR-370-3p in the proliferation and invasion of thyroid cancer via Wnt signaling pathway. **Cancer Biology & Therapy**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 1139–1152, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301817/>>

CHIOU, J. F.; LIANG, J. A.; HSU, W. H.; WANG, J. J.; HO, S. T.; KAO, A. Comparing the Relationship of Taxol-based Chemotherapy Response with P-glycoprotein and Lung resistance-related Protein Expression in non-small Cell Lung Cancer. **Lung**, [s. l.], v. 181, n. 5, p. 267–273, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14705770/>>

CHONG, Z. X.; YEAP, S. K.; HO, W. Y. Transfection types, Methods and strategies: a Technical Review. **PeerJ**, [s. l.], v. 9, 2021.

CHOU, T.-C. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 621–681, 2006.

CLARKE, A.; EIRIK HØYE; ANJU ANGELINA HEMBROM; PAYNTER, V.; JAKOB VINTHER; ŁUKASZ WYROŻEMSKI; INNA BIRYUKOVA; ALESSANDRO FORMAGGIONI; VLADIMIR OVCHINNIKOV; HOLGER HERLYN; PIERCE, A.; WU, C.; MORTEZA ASLANZADEH; CHENEY, J.; MARTINEZ, P.; MARC R FRIEDLÄNDER; EIVIND HOVIG; HACKENBERG, M.; SINAN UĞUR UMU; JOHANSEN, M. MirGeneDB 3.0: Improved Taxonomic sampling, Uniform Nomenclature of Novel Conserved microRNA Families and Updated Covariance Models. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 53, n. D1, p. D116–D128, 2024. Disponível em: <<https://academic.oup.com/nar/article/53/D1/D116/7914206?login=false>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

COLLINS, K. E.; WANG, X.; YULIYA KLYMENKO; DAVIS, N. B.; MARTINEZ, M. C.; ZHANG, C.; SO, K.; BUECHLEIN, A.; RUSCH, D. B.; CREIGHTON, C. J.; HAWKINS, S. M. Transcriptomic analyses of ovarian clear-cell carcinoma with concurrent endometriosis. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 14, 2023. Acesso em: 6 ago. 2024.

CUI, X.; SUN, Y.; SHEN, M.; SONG, K.; YIN, X.; DI, W.; DUAN, Y. Enhanced Chemotherapeutic Efficacy of Paclitaxel Nanoparticles Co-delivered with MicroRNA-7 by Inhibiting Paclitaxel-Induced EGFR/ERK Pathway Activation for Ovarian Cancer Therapy. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 7821–7831, 2018.

DAIGE, C. L.; WIGGINS, J. F.; PRIDDY, L.; NELLIGAN-DAVIS, T.; ZHAO, J.; BROWN, D. Systemic Delivery of a miR34a Mimic as a Potential Therapeutic for Liver Cancer. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 2352–2360, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053820/#:~:text=miR34a%20is%20a%20tumor%2Dsuppressor>>. Acesso em: 13 dez. 2023.

DALBY, B. Advanced Transfection with Lipofectamine 2000 reagent: Primary neurons, siRNA, and high-throughput Applications. **Methods**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 95–103, 2004.

DAVIDSON, B.; TROPÉ, C. G. Ovarian Cancer: Diagnostic, Biological and Prognostic Aspects. **Women's Health**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 519–533, 2014. Acesso em: 9 nov. 2019.

TAYLOR, D.D.; GERCEL-TAYLOR, C. MicroRNA Signatures of Tumor-Derived Exosomes as Diagnostic Biomarkers of Ovarian Cancer. **Gynecol Oncol.** 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18589210/>>.

DE FOUGEROLLES, A. R. Delivery Vehicles for Small Interfering RNA in Vivo. **Human Gene Therapy**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 125–132, 2008. Acesso em: 17 jan. 2022.

DE MORAES-RUEHSEN, M.; JONES, G. S. Premature Ovarian Failure. **Fertility and sterility**, United States, v. 18, n. 4, p. 440–61, 1967. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6028784>>

DEFAZIO, A.; GAO, B.; MAPAGU, C.; MOUJABER, T.; HARNETT, P. R. Epithelial Ovarian cancer: Genomic Landscape and Evolving Precision Treatment. In: **Overcoming Ovarian Cancer Chemoresistance**. [s.l.] : Academic Press, 2020. p. 1–23.

DENG, D.; WANG, L.; CHEN, Y.; LI, B.; XUE, L.; SHAO, N.; WANG, Q.; XIA, X.; YANG, Y.; ZHI, F. MicroRNA-124-3p regulates cell proliferation, invasion, apoptosis, and bioenergetics by targeting PIM1 in astrocytoma. **Cancer Science**, [s. l.], v. 107, n. 7, p. 899–907, 2016. Acesso em: 2 jan. 2025.

DI RENZO, M. F.; VALABREGA, G. Translational Research in Ovarian Cancer. **Cancers**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 3676, 2020. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7762376/>>. Acesso em: 4 fev. 2025.

DUMITRU, A.; ELENA-CODRUȚA DOBRICĂ; CROITORU, A.; SANDA MARIA CRETOIU; BOGDAN SEVERUS GASPARG. Focus on PD-1/PD-L1 as a Therapeutic Target in Ovarian Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 20, p. 12067–12067, 2022.

EDIRIWEERA, M. K.; TENNEKOON, K. H.; SAMARAKOON, S. R. Role of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Ovarian cancer: Biological and Therapeutic Significance. **Seminars in Cancer Biology**, [s. l.], v. 59, p. 147–160, 2019.

EISENHAEUER, E. A. Real-world Evidence in the Treatment of Ovarian Cancer. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 28, n. suppl_8, p. viii61–viii65, 2017. Disponível em: <<https://oncologypro.esmo.org/content/download/103948/1831250/2017-Advanced-Ovarian-Cancer-The-Real-World-Evidence-in-the-Treatment-of-Ovarian-Cancer-Poveda.pdf>>

EITAN, R.; KUSHNIR, M.; LITHWICK-YANAI, G.; DAVID, M. B.; HOSHEN, M.; GLEZERMAN, M.; HOD, M.; SABAH, G.; ROSENWALD, S.; LEVAVI, H. Tumor

microRNA expression patterns associated with resistance to platinum based chemotherapy and survival in ovarian cancer patients. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 114, n. 2, p. 253–259, 2009. Acesso em: 14 dez. 2020.

ESTEVEES, V. F.; L.C.S. THULER; L.C. AMÊNDOLO; R.J. KOIFMAN; S. KOIFMAN; FRANKEL, P. P.; VIEIRA, R. J. S. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Families with Medium and High Risk of Breast and Ovarian Cancer in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 453–457, 2009.

FAJRIAL, A. K.; HE, Q. Q.; WIRUSANTI, N. I.; SLANSKY, J. E.; DING, X. A Review of Emerging Physical Transfection Methods for CRISPR/Cas9-mediated Gene Editing. **Theranostics**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 5532–5549, 2020.

FENG, Y.; FENG, L.; YU, D.; ZOU, J.; HUANG, Z. srGAP1 Mediates the Migration Inhibition Effect of Slit2-Robo1 in Colorectal Cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 35, n. 1, 2016. Acesso em: 11 jan. 2024.

FILIPÓW, S.; ŁACZMAŃSKI, Ł. Blood Circulating miRNAs as Cancer Biomarkers for Diagnosis and Surgical Treatment Response. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 10, 2019. Acesso em: 19 out. 2019.

FRANJIĆ, S. Ovarian Cancer Is the Deadliest of All Gynecological Tumors. **Mathews Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2023.

FROMM, B.; BILLIPP, T.; PECK, L. E.; JOHANSEN, M.; TARVER, J. E.; KING, B. L.; NEWCOMB, J. M.; SEMPERE, L. F.; FLATMARK, K.; HOVIG, E.; PETERSON, K. J. A Uniform System for the Annotation of Vertebrate microRNA Genes and the Evolution of the Human microRNAome. **Annual Review of Genetics**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 213–242, 2015.

FROMM, B.; DOMANSKA, D.; HØYE, E.; OVCHINNIKOV, V.; KANG, W.; APARICIO-PUERTA, E.; JOHANSEN, M.; FLATMARK, K.; MATHELIER, A.; HOVIG, E.; HACKENBERG, M.; FRIEDLÄNDER, M. R.; PETERSON, K. J. MirGeneDB 2.0: the metazoan microRNA complement. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 48, n. D1, p. D132–D141, 2019.

FU, Y.; CHEN, J.; HUANG, Z. Recent progress in microRNA-based delivery systems for the treatment of human disease. **ExRNA**, [s. l.], v. 1, n. 1, 2019.

GAMBARI, R.; BROGNARA, E.; SPANDIDOS, D. A.; FABBRI, E. Targeting oncomiRNAs and Mimicking Tumor Suppressor miRNAs: New Trends in the Development of miRNA Therapeutic Strategies in Oncology (Review). **International Journal of Oncology**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 5–32, 2016. Acesso em: 3 maio. 2020.

GANDHAM, S. K.; RAO, M.; SHAH, A.; TRIVEDI, M. S.; AMIJI, M. M. Combination microRNA-based Cellular Reprogramming with Paclitaxel Enhances Therapeutic Efficacy in a Relapsed and multidrug-resistant Model of Epithelial Ovarian Cancer. **Molecular Therapy Oncolytics**, [s. l.], v. 25, p. 57–68, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35399604/>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

GAONA-LUVIANO, P.; MEDINA-GAONA, L. A.; MAGAÑA-PÉREZ, K. Epidemiology of Ovarian Cancer. **Chinese Clinical Oncology**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 47–47, 2020. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/17c5/6233f2de1692f4b542db46bfec48e8090084.pdf>>

GEBERT, L. F. R.; MACRAE, I. J. Regulation of microRNA Function In animals. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 21–37, 2018.

GELDERBLUM, H.; VERWEIJ, J.; NOOTER, K.; SPARREBOOM, A. Cremophor EL. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 37, n. 13, p. 1590–1598, 2001. Acesso em: 23 jun. 2019.

GHAFOURI-FARD, S.; SHOOREI, H.; BAHROUDI, Z.; ABAK, A.; MAJIDPOOR, J.; TAHERI, M. An Update on the Role of miR-124 in the Pathogenesis of Human Disorders. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 135, p. 111198, 2021. Acesso em: 14 jun. 2022.

GHAFOURI-FARD, S.; SHOOREI, H.; NOFERESTI, L.; HUSSEN, B. M.; MOGHADAM, M. H. B.; TAHERI, M.; RASHNOO, F. Nanoparticle-mediated Delivery of microRNAs-based Therapies for Treatment of Disorders. **Pathology - Research and Practice**, [s. l.], v. 248, p. 154667, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033823003679>>

GLOBOCAN. Statistics at a glance, 2022 Top 5 Most Frequent Cancers. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>>.

GONG, L.; WANG, C.; GAO, Y.; WANG, J. Decreased expression of microRNA-148a predicts poor prognosis in ovarian cancer and associates with tumor growth and metastasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 83, p. 58–63, 2016. Acesso em: 9 dez. 2019.

GONG, S.; WU, C.; DUAN, Y.; TANG, J. A Comprehensive Pan-Cancer Analysis for Pituitary Tumor-Transforming Gene 1. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 13, 2022. Acesso em: 12 nov. 2023.

GRIFFITHS-JONES, S.; JEROME H.L. HUI; MARCO, A.; RONSHAUGEN, M. MicroRNA Evolution by Arm Switching. **EMBO Reports**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 172–177, 2011. Acesso em: 22 abr. 2023.

HALLAS-POTTS, A.; DAWSON, J. C.; HERRINGTON, C. S. Ovarian Cancer Cell Lines Derived from non-serous Carcinomas Migrate and Invade More Aggressively than Those Derived from high-grade Serous Carcinomas. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2019. Acesso em: 19 jan. 2021.

HALVORSEN, A. R.; KRISTENSEN, G.; EMBLETON, A.; ADUSEI, C.; BARRETINA-GINESTA, M. P.; BEALE, P.; HELLAND, Å. Evaluation of Prognostic and Predictive Significance of Circulating MicroRNAs in Ovarian Cancer Patients. **Disease Markers**, [s. l.], v. 2017, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331307/>>. Acesso em: 2 mar. 2021.

HE, B.; ZHAO, Z.; CAI, Q.; ZHANG, Y.; ZHANG, P.; SHI, S.; XIE, H.; PENG, X.; YIN, W.; TAO, Y.; WANG, X. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 16, n. 14, p. 2628–2647, 2020.

HEINTZ, A.; ODICINO, F.; MAISONNEUVE, P.; QUINN, M.; BENEDET, J.; CREASMAN, W.; NGAN, H.; PECORELLI, S.; BELLER, U. Carcinoma of the Ovary. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s. l.], v. 95, p. S161–S192, 2006.

HELI REPO; GURVITS, N.; ELIISA LÖYTTYNIEMI; MARJUKKA NYKÄNEN; MINNAMAIJA LINTUNEN; KARRA, H.; SAMU KURKI; TEIJO KUOPIO; TALVINEN, K.; MIRVA SÖDERSTRÖM; PAULIINA KRONQVIST. PTTG1-interacting protein (PTTG1IP/PBF) predicts breast cancer survival. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2017. Acesso em: 6 fev. 2024.

HIRST, J.; CROW, J.; GODWIN, A. Ovarian Cancer Genetics: Subtypes and Risk Factors. [s.l.] : **IntechOpen**, 2018. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/chapters/58601>>

HONG, D. S.; KANG, Y.-K.; BORAD, M.; SACHDEV, J.; EJADI, S.; LIM, H. Y.; BRENNER, A. J.; PARK, K.; LEE, J.-L.; KIM, T.-Y.; SHIN, S.; BECERRA, C. R.; FALCHOOK, G.; STOUDEMIRE, J.; MARTIN, D.; KELNAR, K.; PELTIER, H.; BONATO, V.; BADER, A. G.; SMITH, S. Phase 1 Study of MRX34, a Liposomal miR-34a mimic, in Patients with Advanced Solid Tumours. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 122, n. 11, p. 1630–1637, 2020.

HONG, L.; WANG, Y.; CHEN, W.; YANG, S. MicroRNA-508 suppresses epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of ovarian cancer cells through the MAPK1/ERK signaling pathway. **Journal of Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 119, n. 9, p. 7431–7440, 2018. Acesso em: 8 fev. 2025.

HORWITZ, S. B. Taxol (paclitaxel): Mechanisms of Action. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 5 Suppl 6, p. S3-6, 1994. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7865431/>>

HOSKINS, W. J. Surgical Staging and Cytoreductive Surgery of Epithelial Ovarian Cancer. **Cancer**, [s. l.], v. 71, n. S4, p. 1534–1540, 1993. Acesso em: 20 jun. 2019.

HOWAT, S.; PARK, B.; OH, I. S.; JIN, Y.-W.; LEE, E.-K.; LOAKE, G. J. Paclitaxel: biosynthesis, Production and Future Prospects. **New Biotechnology**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 242–245, 2014.

HU, K.; LIANG, M. Upregulated microRNA-224 promotes ovarian cancer cell proliferation by targeting KLLN. **In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 149–156, 2016. Acesso em: 8 fev. 2025.

HUANG, T.; ZHOU, Y.; ZHANG, J.; WONG, C. C.; LI, W.; KWAN, J. S. H.; YANG, R.; CHAN, A. K. Y.; DONG, Y.; WU, F.; ZHANG, B.; CHEUNG, A. H. K.; WU, W. K. K.; CHENG, A. S. L.; YU, J.; WONG, N.; KANG, W.; TO, K. F. SRGAP1, a Crucial Target of miR-340 and miR-124, Functions as a Potential Oncogene in Gastric Tumorigenesis. **Oncogene**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 1159–1174, 2018a. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41388-017-0029-7>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

HUH, J.; TAE JEONG KIM; KI WOOK KIM; JI AE SONG; JUNG, Y.; JEONG, J.; LEE, M. J.; KIM, Y.; LEE, D. M.; AN, H. S. Dysregulation of miR-106a and miR-591 Confers Paclitaxel Resistance to Ovarian Cancer. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 109, n. 2, p. 452–461, 2013. Acesso em: 3 maio. 2023.

HWANG, H.-W. ; MENDELL, J. T. MicroRNAs in Cell proliferation, Cell death, and Tumorigenesis. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 94, n. 6, p. 776–780, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495913/>>

IBÁÑEZ-VENTOSO, C.; VORA, M.; DRISCOLL, M. Sequence Relationships among *C. elegans*, *D. melanogaster* and Human microRNAs Highlight the Extensive Conservation of microRNAs in Biology. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 3, n. 7, p. e2818, 2008. Acesso em: 17 jul. 2020.

IRIZARRY, L. D.; LUU, T. H.; MCKOY, J. M.; SAMARAS, A. T.; FISHER, M. J.; CARIAS, E. E.; RAISCH, D. W.; CALHOUN, E. A.; BENNETT, C. L. Cremophor EL-containing paclitaxel-induced anaphylaxis: a Call to Action. **Community oncology**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 132, 2009. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9838553/>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

ISHIDA, M.; SELARU, F. M. miRNA-Based Therapeutic Strategies. **Current Pathobiology Reports**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 63–70, 2012. Acesso em: 12 maio. 2022.

ISHITSUKA, Y.; KAWACHI, Y.; TAGUCHI, S.; MARUYAMA, H.; FUJISAWA, Y.; FURUTA, J.; NAKAMURA, Y.; OTSUKA, F. Pituitary Tumor-Transforming Gene 1 Enhances Proliferation and Suppresses Early Differentiation of Keratinocytes. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 132, n. 7, p. 1775–1784, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X1535822X>>

JACOBS, I. J.; MENON, U. Progress and Challenges in Screening for Early Detection of Ovarian Cancer. **Molecular & Cellular Proteomics**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 355–366, 2004.

JANSSON, M. D.; LUND, A. H. MicroRNA and cancer. **Molecular Oncology**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 590–610, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1574789112000981>>

VAISHALI, J.; KISHORE, C. The emerging roles of srGAPs in cancer. **Molecular Biology Reports**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 755–759, 2021. Acesso em: 26 mar. 2023.

JIAO, S.; LIU, Y.; YAO, Y.; TENG, J. miR-124 Promotes Proliferation and Differentiation of Neuronal Stem Cells through Inactivating Notch Pathway. **Cell & Bioscience**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2017. Acesso em: 10 mar. 2022.

KANG, E.; KORTYLEWSKI, M. Lipid Nanoparticle-Mediated Delivery of miRNA Mimics to Myeloid Cells. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, [s. l.], v. 2691, p. 337–350, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37355556/>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

KAZMIERCZAK, D.; JOPEK, K.; STERZYNSKA, K.; NOWICKI, M.; RUCINSKI, M.; JANUCHOWSKI, R. The Profile of MicroRNA Expression and Potential Role in the Regulation of Drug-Resistant Genes in Cisplatin- and Paclitaxel-Resistant Ovarian Cancer Cell Lines. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 526, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/1/526>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

KÖBEL, M.; KALLOGER, S. E.; BOYD, N.; MCKINNEY, S.; MEHL, E.; PALMER, C.; LEUNG, S.; BOWEN, N. J.; IONESCU, D. N.; RAJPUT, A.; PRENTICE, L. M.; MILLER, D.; SANTOS, J.; SWENERTON, K.; GILKS, C. B.; HUNTSMAN, D. Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Diseases: Implications for Biomarker Studies. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 12, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2592352/>>

KOSHIYAMA, M.; MATSUMURA, N.; KONISHI, I. Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. **Diagnostics**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 12, 2017.

KOSSAI, M.; LEARY, A.; SCOAZEC, J.-Y.; GENESTIE, C. Ovarian Cancer: a Heterogeneous Disease. **Pathobiology**, [s. l.], v. 85, n. 1-2, p. 41–49, 2017. Acesso em: 26 maio. 2020.

KOTOWSKA-ZIMMER, A.; PEWINSKA, M.; OLEJNICZAK, M. Artificial miRNAs as Therapeutic tools: Challenges and Opportunities. **WIREs RNA**, [s. l.], 2021. Acesso em: 2 abr. 2021.

KOZOMARA, A.; BIRGAOANU, M.; GRIFFITHS-JONES, S. miRBase: from microRNA sequences to function. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 47, n. D1, p. D155–D162, 2018.

KULESHOV, M. V.; JONES, M. R.; ROUILLARD, A. D.; FERNANDEZ, N. F.; DUAN, Q.; WANG, Z.; KOPLEV, S.; JENKINS, S. L.; JAGODNIK, K. M.; LACHMANN, A.; MCDERMOTT, M. G.; MONTEIRO, C. D.; GUNDERSEN, G. W.; MA'AYAN, A. Enrichr: a Comprehensive Gene Set Enrichment Analysis Web Server 2016 Update. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 44, n. W1, p. W90–W97, 2016.

LEE, M.; EUN JAE KIM; MYUNG JAE JEON. MicroRNAs 125a and 125b inhibit ovarian cancer cells through post-transcriptional inactivation of EIF4EBP1. **Oncotarget**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. 8726–8742, 2015. Acesso em: 6 out. 2024.

LEE, R. C.; FEINBAUM, R. L.; AMBROS, V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. **Cell**, [s. l.], v. 75, n. 5, p. 843–854, 1993.

LEE, Y. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. **The EMBO Journal**, [s. l.], v. 21, n. 17, p. 4663–4670, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC126204/>>

LEE, Y.; AHN, C.; HAN, J.; CHOI, H.; KIM, J.; YIM, J.; LEE, J.; PROVOST, P.; RÅDMARK, O.; KIM, S.; KIM, V. N. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. **Nature**, [s. l.], v. 425, n. 6956, p. 415–419, 2003.

LEE, Y.; KIM, M.; HAN, J.; YEOM, K.-H.; LEE, S.; BAEK, S. H.; KIM, V. N. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. **The EMBO Journal**, [s. l.], v. 23, n. 20, p. 4051–4060, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524334/>>

LENG, R.; ZHA, L.; TANG, L. MiR-718 Represses VEGF and Inhibits Ovarian Cancer Cell Progression. **FEBS Letters**, [s. l.], v. 588, n. 12, p. 2078–2086, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579314003263>>

LI, N.; YANG, L.; SUN, Y.; WU, X. MicroRNA-16 inhibits migration and invasion via regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in ovarian cancer. **Oncology letters**, Greece, v. 17, n. 3, p. 2631–2638, 2019a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854038/>>

LI, S.-Y.; CHENG, C.-Q.; HUANG, D.; HUANG, Y.-T.; HUANG, X.-L.; YANG, W.-D.; LI, H.-Y.; LIU, Y.-H.; LI, D.-W. Exploring MicroRNA's Role in Enhancing Lipid Biosynthesis in

Microalgae for Green Energy Production. **Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers**, [s. l.], p. 105980, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876107025000318?casa_token=2cgO9Vu7haMAAAA:hJwX8wDQ-GKphoWmFxd3UXXY-th0mL0cEYI1MoW4voifgUa-GJ1V5QYMMpDMv7m6ifMhjavQw>

LI, X.; CHEN, W.; JIN, Y.; XUE, R.; SU, J.; MU, Z.; LI, J.; JIANG, S. miR-142-5p enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells by targeting multiple anti-apoptotic genes. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 161, p. 98–112, 2019b. Acesso em: 8 maio. 2021.

LI, X.; FAN, Y.; SHAW, J.; QI, Y. A Fuzzy AHP Approach to Compare Transit System Performance in US Urbanized Areas. **Journal of Public Transportation**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 66–89, 2017. Acesso em: 29 nov. 2020.

LIANG, X.; KIRU, S.; GOMEZ, G. A.; YAP, A. S. Regulated Recruitment of SRGAP1 Modulates RhoA Signaling for Contractility during Epithelial Junction Maturation. **Cytoskeleton**, [s. l.], v. 75, n. 2, p. 61–69, 2017. Acesso em: 6 abr. 2023.

LIM, P. T.; GOH, B. H.; LEE, W.-L. **3 - Taxol: Mechanisms of action against cancer, an update with current research.** 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323909518000072>>.

LIN, S.; GREGORY, R. I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. **Nature Reviews Cancer**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 321–333, 2015.

LIU, G.; SUN, Y.; JI, P.; LI, X.; COGDELL, D.; YANG, D.; PARKER KERRIGAN, B. C.; SHMULEVICH, I.; CHEN, K.; SOOD, A. K.; XUE, F.; ZHANG, W. MiR-506 suppresses proliferation and induces senescence by directly targeting the CDK4/6-FOXM1 axis in ovarian cancer. **The Journal of Pathology**, [s. l.], v. 233, n. 3, p. 308–318, 2014. Acesso em: 31 jan. 2021.

LIU, J. C.-T.; DE LA PEÑA, R.; TOCOL, C.; SATTELY, E. S. Reconstitution of early paclitaxel biosynthetic network. **Nature Communications**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1419, 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-024-45574-8>>

LIU, J.; JIANG, Y.; WAN, Y.; ZHOU, S.; THAPA, S.; CHENG, W. MicroRNA-665 suppresses the growth and migration of ovarian cancer cells by targeting HOXA10. **Molecular medicine reports**, Greece, v. 18, n. 3, p. 2661–2668, 2018a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30015865/>>

LIU, J.; ZHANG, X.; HUANG, Y.; ZHANG, Q.; ZHOU, J.; ZHANG, X.; WANG, X. miR-200b and miR-200c Co-contribute to the Cisplatin Sensitivity of Ovarian Cancer Cells by Targeting DNA Methyltransferases. **Oncology Letters**, [s. l.], 2018b. Acesso em: 7 maio. 2022.

LIU, M. X.; MICHELLE K.Y. SIU; LIU, S. S.; WAI, J.; HEXTAN Y.S. NGAN; CHAN, D. W. Epigenetic silencing of microRNA-199b-5p is associated with acquired chemoresistance via activation of JAG1-Notch1 signaling in ovarian cancer. **Oncotarget**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 944–958, 2013. Acesso em: 3 dez. 2023.

LIU, P.; QI, X.; BIAN, C.; YANG, F.; LIN, X.; ZHOU, S.; XIE, C.; ZHAO, X.; YI, T. MicroRNA-18a inhibits ovarian cancer growth via directly targeting TRIAP1 and IPMK. **Oncology Letters**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 4039–4046, 2017. Acesso em: 8 fev. 2025.

LIU, T.; HOU, L.; HUANG, Y. EZH2-specific microRNA-98 inhibits human ovarian cancer stem cell proliferation via regulating the pRb-E2F pathway. **Tumor Biology**, [s. l.], v. 35, n. 7, p. 7239–7247, 2014. Acesso em: 24 fev. 2020.

LIU, X.; YAO, B.; WU, Z. miRNA-199a-5p suppresses proliferation and invasion by directly targeting NF- κ B1 in human ovarian cancer cells. **Oncology Letters**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6126267/>>. Acesso em: 8 fev. 2025.

LONG, H. J. Paclitaxel (Taxol): a Novel Anticancer Chemotherapeutic Drug. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 69, n. 4, p. 341–345, 1994.

LU, J.; GETZ, G.; MISKA, E. A.; ALVAREZ-SAAVEDRA, E.; LAMB, J.; PECK, D.; SWEET-CORDERO, A.; EBERT, B. L.; MAK, R. H.; FERRANDO, A. A.; DOWNING, J. R.; JACKS, T.; HORVITZ, H. R.; GOLUB, T. R. MicroRNA expression profiles classify human cancers. **Nature**, [s. l.], v. 435, n. 7043, p. 834–838, 2005.

LUND, E. Nuclear Export of MicroRNA Precursors. **Science**, [s. l.], v. 303, n. 5654, p. 95–98, 2004.

LUPI, L. A.; DELELLA, F. K.; CUCIELO, M. S.; ROMAGNOLI, G. G.; KANENO, R.; NUNES, S.; DOMENICONI, R. F.; MARTINEZ, M.; MARTINEZ, F. E.; FÁVARO, W. J.; GUSTAVO. P-MAPA and Interleukin-12 Reduce Cell Migration/Invasion and Attenuate the Toll-Like Receptor-Mediated Inflammatory Response in Ovarian Cancer SKOV-3 Cells: a Preliminary Study. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 5–5, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982916/>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

LUTZ, A. M.; WILLMANN, J. K.; DRESCHER, C. W.; RAY, P.; COCHRAN, F. V.; URBAN, N.; GAMBHIR, S. S. Early Diagnosis of Ovarian Carcinoma: Is a Solution in Sight? **Radiology**, [s. l.], v. 259, n. 2, p. 329–345, 2011.

MA, R.; TANG, Z.; WANG, J. PTTG1IP (PBF) Is a Prognostic Marker and Correlates with Immune Infiltrate in Ovarian Cancer. **American journal of translational research**, United States, v. 15, n. 1, p. 27–46, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9908464/>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

MAJID, A.; WANG, J.; NAWAZ, M.; ABDUL, S.; AYESHA, M.; GUO, C.; LIU, Q.; LIU, S.; SUN, M.-Z. miR-124-3p Suppresses the Invasiveness and Metastasis of Hepatocarcinoma Cells via Targeting CRKL. **Frontiers in Molecular Biosciences**, [s. l.], v. 7, p. 223, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094104/>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

MATULONIS, U. A.; SOOD, A. K.; FALLOWFIELD, L.; HOWITT, B. E.; SEHOULI, J.; KARLAN, B. Y. Ovarian Cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 2, n. 1, 2016.

MCGUIRE, W. P. Taxol: a Unique Antineoplastic Agent with Significant Activity in Advanced Ovarian Epithelial Neoplasms. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 111, n. 4, p. 273, 1989.

MEI, Q.; LI, X.; MENG, Y.; WU, Z.; GUO, M.; ZHAO, Y.; FU, X.; HAN, W. A Facile and Specific Assay for Quantifying MicroRNA by an Optimized RT-qPCR Approach. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. e46890, 2012. Acesso em: 27 out. 2021.

MENG, F.; ASGHAR, S.; GAO, S.; SU, Z.; SONG, J.; HUO, M.; MENG, W.-D.; PING, Q.; XIAO, Y. A Novel LDL-mimic Nanocarrier for the Targeted Delivery of Curcumin into the Brain to Treat Alzheimer's Disease. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 134, p. 88–97, 2015. Acesso em: 23 maio. 2023.

METCALF, G. A. D. MicroRNAs: circulating biomarkers for the early detection of imperceptible cancers via biosensor and machine-learning advances. **Oncogene**, [s. l.], p. 1–8, 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41388-024-03076-3>>

MiRagen Presents Preclinical Data in Pulmonary Fibrosis Using Second Generation microRNA-29 Replacement Product Candidate at the 2019 American Thoracic Society International Conference. 2019. Disponível em: <<https://investors.viridiantherapeutics.com/news/news-details/2019/miRagen-Presents-Preclinical-Data-in-Pulmonary-Fibrosis-Using-Second-Generation-microRNA-29-Replacement-Product-Candidate-at-the-2019-American-Thoracic-Society-International-Conference-05-21-2019/default.aspx>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

MIRALLES, R. M.; PETIT, J.; GINÉ, L.; BALAGUERÓ, L. Metastatic cancer spread at the laparoscopic puncture site. Report of a case in a patient with carcinoma of the ovary. Case report. **European Journal of Gynaecological Oncology**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 442–444, 1989. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2560720/>>

MIYAMOTO, M.; SAWADA, K.; NAKAMURA, K.; YOSHIMURA, A.; ISHIDA, K.; KOBAYASHI, M.; SHIMIZU, A.; YAMAMOTO, M.; KODAMA, M.; HASHIMOTO, K.; KIMURA, T. Paclitaxel Exposure Downregulates miR-522 Expression and Its Downregulation Induces Paclitaxel Resistance in Ovarian Cancer Cells. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2020. Acesso em: 16 out. 2021.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer of the Ovary - Cancer Stat Facts. 2018. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>>.

NGUYEN, V. H. L.; HOUGH, R.; BERNAUDO, S.; PENG, C. Wnt/ β -catenin Signalling in Ovarian cancer: Insights into Its Hyperactivation and Function in Tumorigenesis. **Journal of Ovarian Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2019.

O'CONNELL, R. M.; RAO, D. S.; CHAUDHURI, A. A.; BALTIMORE, D. Physiological and Pathological Roles for microRNAs in the Immune System. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 111–122, 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri2708.pdf?proof=true>>. Acesso em: 6 jul. 2020.

OTTEVANGER, P. B. Ovarian Cancer Stem Cells More Questions than Answers. **Seminars in Cancer Biology**, [s. l.], v. 44, p. 67–71, 2017.

Pacific Yew - Natural Edge. 2019. Disponível em: <<https://naturaledge.watersheds.ca/plants/pacific-yew/>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

PANCHAGNULA, R. Pharmaceutical Aspects of Paclitaxel. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 172, n. 1, p. 1–15, 1998. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517398001884>>

PARIKH, A.; LEE, C. U.; JOSEPH, P.; MARCHINI, S.; ALESSIA BACCARINI; KOLEV, V.; CHIARA ROMUALDI; FRUSCIO, R.; SHAH, H.; WANG, F.; MULLOKANDOV, G.; FISHMAN, D. A.; MAURIZIO D'INCALCI; RAHAMAN, J.; KALIR, T.; REDLINE, R. W.; BROWN, B.; GOUTHAM NARLA; DIFEO, A. microRNA-181a has a critical role in ovarian cancer progression through the regulation of the epithelial–mesenchymal transition. [s. l.], v. 5, n. 1, 2014.

PENG, Y.; CROCE, C. M. The Role of MicroRNAs in Human Cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 1, n. 1, 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/sigtrans20154>>

PETRUCELLI, N.; DALY, M. B.; FELDMAN, G. L. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Due to Mutations in BRCA1 and BRCA2. **Genetics in Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 245–259, 2010.

PINK, R. C.; SAMUEL, P.; MASSA, D.; CALEY, D. P.; BROOKS, S. A.; CARTER, D. R. F. The passenger strand, miR-21-3p, plays a role in mediating cisplatin resistance in ovarian cancer cells. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 137, n. 1, p. 143–151, 2015. Acesso em: 5 out. 2020.

PREETHI, K. A.; LAKSHMANAN, G.; SEKAR, D. Antagomir Technology in the Treatment of Different Types of Cancer. **Epigenomics**, [s. l.], v. 13, n. 7, p. 481–484, 2021. Acesso em: 2 mar. 2022.

QIN, W.; XIE, W.; HE, Q.; SUN, T.; MENG, C.; YANG, K.; LUO, Y.; YANG, D. MicroRNA-152 inhibits ovarian cancer cell proliferation and migration and may infer improved outcomes in ovarian cancer through targeting FOXP1. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s. l.], 2017. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5774449/>>. Acesso em: 8 fev. 2025.

QU, M.; ZHU, Y.; JIN, M. MicroRNA-138 Inhibits SOX12 Expression and the proliferation, Invasion and Migration of Ovarian Cancer Cells. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Greece, v. 16, n. 3, p. 1629–1638, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186381/>>

RAMUS, S. J.; GAYTHER, S. A. The Contribution of BRCA1 and BRCA2 to Ovarian Cancer. **Molecular Oncology**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 138–150, 2009. Disponível em: <<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.molonc.2009.02.001>>

Rasband, W.S. (1997-2015) ImageJ. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. - References - Scientific Research Publishing. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers?ReferenceID=1690059>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

READ, M. L.; LEWY, G. D.; FONG, J. C. W.; SHARMA, N.; SEED, R. I.; SMITH, V. E.; GENTILIN, E.; WARFIELD, A.; EGGO, M. C.; KNAUF, J. A.; LEADBEATER, W. E.; WATKINSON, J. C.; FRANKLYN, J. A.; BOELAERT, K.; MCCABE, C. J. Proto-oncogene

PBF/PTTG1IP regulates thyroid cell growth and represses radioiodide treatment. **Cancer research**, United States, v. 71, n. 19, p. 6153–64, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844185/>>

READ, M. L.; SEED, R. I.; JIM C.W. FONG; BHAVIKA MODASIA; RYAN, G. A.; WATKINS, R. J.; GAGLIANO, T.; SMITH, V. E.; STRATFORD, A. L.; KWAN, P. K.; SHARMA, N.; DIXON, O. M.; WATKINSON, J. C.; KRISTIEN BOELAERT; FRANKLYN, J. A.; TURNELL, A. S.; MCCABE, C. J. The PTTG1-Binding Factor (PBF/PTTG1IP) Regulates p53 Activity in Thyroid Cells. **Endocrinology**, [s. l.], v. 155, n. 4, p. 1222–1234, 2014. Acesso em: 11 jun. 2024.

REDA EL SAYED, S.; CRISTANTE, J.; GUYON, L.; DENIS, J.; CHABRE, O.; CHERRADI, N. MicroRNA Therapeutics in Cancer: Current Advances and Challenges. **Cancers**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 2680, 2021.

REPO, H.; GURVITS, N.; ELIISA LÖYTTYNIEMI; MARJUKKA NYKÄNEN; MINNAMAIJA LINTUNEN; KARRA, H.; SAMU KURKI; TEIJO KUOPIO; TALVINEN, K.; MIRVA SÖDERSTRÖM; PAULIINA KRONQVIST. PTTG1-interacting protein (PTTG1IP/PBF) predicts breast cancer survival. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2017.

RESNICK, K. E.; ALDER, H.; HAGAN, J. P.; RICHARDSON, D. L.; CROCE, C. M.; COHN, D. E. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 112, n. 1, p. 55–59, 2009. Acesso em: 2 maio. 2022.

RIBEIRO, A. O.; DE OLIVEIRA, A. C.; COSTA, J. M.; NACHTIGALL, P. G.; HERKENHOFF, M. E.; CAMPOS, V. F.; DELELLA, F. K.; PINHAL, D. MicroRNA Roles in regeneration: Multiple Lessons from Zebrafish. **Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists**, United States, v. 251, n. 4, p. 556–576, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547148/>>

RIMAN, T.; PERSSON, I.; NILSSON, S. Hormonal Aspects of Epithelial Ovarian cancer: Review of Epidemiological Evidence. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 695–707, 1998. Acesso em: 2 dez. 2020.

RINNE, N.; CHRISTIE, E. L.; ARDASHEVA, A.; KWOK, C. H.; DEMCHENKO, N.; LOW, C.; TRALAU-STEWART, C.; FOTOPOULOU, C.; CUNNEA, P. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Epithelial Ovarian cancer, Therapeutic Treatment Options for platinum-resistant Ovarian Cancer. **Cancer Drug Resistance**, [s. l.], v. 4, 2021. Disponível em: <<https://cdrjournal.com/article/view/3993>>. Acesso em: 5 maio. 2021.

ROETT, M. A.; EVANS, P. Ovarian cancer: an Overview. **American Family Physician**, [s. l.], v. 80, n. 6, p. 609–616, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19817326/>>

ROGG, M.; MAIER, J. I.; DOTZAUER, R.; ARTELT, N.; KRETZ, O.; HELMSTÄDTER, M.; ABED, A.; SAMMARCO, A.; SIGLE, A.; DOMINIK SELLUNG; DINSE, P.; REICHE, K.; MAKU YASUDA-YAMAHARA; BINIOSSEK, M. L.; WALZ, G.; WERNER, M.; ENDLICH, N.; SCHILLING, O.; HUBER, T. B.; SCHELL, C. SRGAP1 Controls Small Rho GTPases To Regulate Podocyte Foot Process Maintenance. **Journal of the American**

Society of Nephrology, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 563–579, 2021. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7920176/>>. Acesso em: 7 fev. 2025.

ROY, B.; DUNBAR, M.; SHELTON, R. C.; DWIVEDI, Y. Identification of MicroRNA-124-3p as a Putative Epigenetic Signature of Major Depressive Disorder. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 864–875, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312059/>>. Acesso em: 26 jul. 2020.

RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA <http://www.rstudio.com/>. [s.d.].

SALEHI, F.; DUNFIELD, L.; PHILLIPS, K. P.; KREWSKI, D.; VANDERHYDEN, B. C. Risk Factors for Ovarian cancer: an Overview with Emphasis on Hormonal Factors. **Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews**, England, v. 11, n. 3-4, p. 301–21, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18368558>>

SELBACH, M.; SCHWANHÄUSSER, B.; THIERFELDER, N.; FANG, Z.; KHANIN, R.; RAJEWSKY, N. Widespread Changes in Protein Synthesis Induced by microRNAs. **Nature**, [s. l.], v. 455, n. 7209, p. 58–63, 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature07228>>

SÉNILH, V.; S. BLECHERT, S.; COLIN, M.; GUÉNARD, D.; PICOT, F.; POTIER, P.; VARENNE, P. Mise En Évidence De Nouveaux Analogues Du Taxol Extraits De Taxus Baccata. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 131–137, 1984. Acesso em: 5 fev. 2025.

SHARAFELDIN, M. A.; SUEF, R. A.; MOUSA, A. A.; ZIADA, D. H.; MOHAMED. Serum miRNA-101 Expression Signature as non-invasive Diagnostic Biomarker for Hepatitis C Virus—associated Hepatocellular Carcinoma in Egyptian Patients. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2025. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-024-81207-2>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

SHARIFI-RAD, J.; QUISPE, C.; PATRA, J. K.; SINGH, Y. D.; PANDA, M. K.; DAS, G.; ADETUNJI, C. O.; MICHAEL, O. S.; SYTAR, O.; POLITO, L.; ŽIVKOVIĆ, J.; CRUZ-MARTINS, N.; KLIMEK-SZCZYKUTOWICZ, M.; EKIERT, H.; CHOUDHARY, M. I.; AYATOLLAHI, S. A.; TYNBYBEKOV, B.; KOBARFARD, F.; MUNTEAN, A. C.; GROZEA, I. Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2021, p. 3687700, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8545549/>>

SHI, H.; SHEN, H.; XU, J.; ZHAO, S.; YAO, S.; JIANG, N. MiR-143-3p suppresses the progression of ovarian cancer. **American Journal of Translational Research**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 866, 2018a. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5883127/>>. Acesso em: 8 fev. 2025.

SHI, M.; MU, Y.; ZHANG, H.; LIU, M.; WAN, J.; QIN, X.; LI, C. MicroRNA-200 and microRNA-30 family as prognostic molecular signatures in ovarian cancer. **Medicine**, [s. l.], v. 97, n. 32, p. e11505, 2018b. Acesso em: 21 ago. 2020.

SINGH, D.; KUMARI, K.; AHMED, S. CHAPTER 17 - Natural Herbal Products for Cancer Therapy. 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978032399883300010X>>.

SINGLA, A. K.; GARG, A.; AGGARWAL, D. Paclitaxel and Its Formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 235, n. 1-2, p. 179–192, 2002.

SINGLA-RASTOGI, M. Yin and Yang: A pair of miRNA modules antagonistically regulate xylem development. **The Plant cell**, England, p. koaf016, 2025. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39820553/>>

SOPIK, V.; IQBAL, J.; ROSEN, B.; NAROD, S. A. Why Have Ovarian Cancer Mortality Rates declined? Part I. Incidence. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 138, n. 3, p. 741–749, 2015.

SOTIROPOULOU, G.; PAMPALAKIS, G.; LIANIDOU, E.; MOURELATOS, Z. Emerging roles of microRNAs as molecular switches in the integrated circuit of the cancer cell. **RNA**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 1443–1461, 2009. Acesso em: 15 out. 2019.

SUN, K.-X.; JIAO, J.-W.; CHEN, S.; LIU, B.-L.; ZHAO, Y. MicroRNA-186 Induces Sensitivity of Ovarian Cancer Cells to Paclitaxel and Cisplatin by Targeting ABCB1. **Journal of ovarian research**, England, v. 8, p. 80, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626440/>>

MITAMURA, T.; WATARI, H.; WANG, L.; KANNO, H.; HASSAN, M. K.; MIYAZAKI, M.; Y KATOH; KIMURA, T.; M TANINO; NISHIHARA, H.; TANAKA, S.; N SAKURAGI. Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET. **Oncogenesis**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. e40–e40, 2013. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/oncsis20133>>. Acesso em: 8 fev. 2025.

TAN, S.; TAO, Z.; LOO, S.; SU, L.; CHEN, X.; YE, L. Non-viral Vector Based Gene Transfection with Human Induced Pluripotent Stem Cells Derived Cardiomyocytes. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 14404, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-50980-w>>

Taxus brevifolia. 2025. Disponível em: <https://ucjeps.berkeley.edu/eflora/eflora_display.php?tid=46109>. Acesso em: 8 fev. 2025.

THERACHIYIL, L.; ANAND, A.; AZMI, A.; BHAT, A.; KORASHY, H. M.; UDDIN, S. Role of RAS signaling in ovarian cancer. **F1000Research**, [s. l.], v. 11, p. 1253, 2022.

THOMAS, P. IUCN Red List of Threatened Species: *Taxus Brevifolia*. 2012. Disponível em: <<https://www.iucnredlist.org/species/34041/2841142#geographic-range>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

TIE, Y.; LIU, B.; FU, H.; ZHENG, X. Circulating miRNA and Cancer Diagnosis. **Science in China Series C Life Sciences**, [s. l.], v. 52, n. 12, p. 1117–1122, 2009. Acesso em: 6 fev. 2025.

TRANG, P.; WIGGINS, J. F.; DAIGE, C. L.; CHO, C.; OMOTOLA, M.; BROWN, D.; WEIDHAAS, J. B.; BADER, A. G.; SLACK, F. J. Systemic Delivery of Tumor Suppressor

microRNA Mimics Using a Neutral Lipid Emulsion Inhibits Lung Tumors in Mice. **Molecular Therapy**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 1116–1122, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001616319165>>. Acesso em: 26 nov. 2021.

TREIBER, T.; TREIBER, N.; MEISTER, G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 5–20, 2018.

VAN JAARVELD, M. T. M.; HELLEMAN, J.; BOERSMA, A. W. M.; VAN KUIJK, P. F.; VAN IJCKEN, W. F.; DESPIERRE, E.; VERGOTE, I.; MATHIJSEN, R. H. J.; BERNS, E. M. J. J.; VERWEIJ, J.; POTHOF, J.; WIEMER, E. a. C. miR-141 regulates KEAP1 and modulates cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells. **Oncogene**, [s. l.], v. 32, n. 36, p. 4284–4293, 2013. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/onc2012433.pdf?origin=ppub>>. Acesso em: 4 maio. 2022.

VANDER, D. G.; GEORG, G. I.; GOLLAPUDI, S. R.; JAMPANI, H. B.; LIANG, X.-Z.; MITSCHER, L. A.; YE, Q.-M. Wallifoliol, a Taxol Congener with a Novel Carbon Skeleton, from Himalayan *Taxus wallichiana*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 57, n. 6, p. 862–867, 1994. Acesso em: 5 fev. 2025.

VARGAS, A. Natural History of Ovarian Cancer. **Ecancermedicalscience**, [s. l.], v. 8:465, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176445/pdf/can-8-465.pdf>>

WANG, C.; FU, R.; WANG, Y.; WEI, J.; YU, Y.; HU, L.; ZHANG, C. miR-124-3p and miR-194-5p regulation of the PI3K/AKT pathway via ROR2 in medulloblastoma progression. **Cancer Gene Therapy**, [s. l.], p. 1–14, 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41417-024-00762-y>>

WANG, X.-P.; DENG, X.-L.; LI, L.-Y. MicroRNA-584 Functions as a Tumor Suppressor and Targets PTTG1P in Glioma. **International journal of clinical and experimental pathology**, United States, v. 7, n. 12, p. 8573–82, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314038/>>. Acesso em: 6 fev. 2024.

WANG, X.; GU, Z.; JIANG, H. MicroRNAs in Farm Animals. **animal**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. 1567–1575, 2013. Acesso em: 1 maio. 2020.

WANG, Y.; CHEN, G.; DAI, F.; ZHANG, L.; YUAN, M.; YANG, D.; LIU, S.; CHENG, Y. miR-21 Induces Chemoresistance in Ovarian Cancer Cells via Mediating the Expression and Interaction of CD44v6 and P-gp. **OncoTargets and therapy**, [s. l.], v. 14, p. 325–336, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811474/>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

WANG, Y.; CHEN, L.; WU, Z.; WANG, M.; JIN, F.; WANG, N.; HU, X.; LIU, Z.; ZHANG, C.-Y.; ZEN, K.; CHEN, J.; LIANG, H.; ZHANG, Y.; CHEN, X. miR-124-3p functions as a tumor suppressor in breast cancer by targeting CBL. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2016. Acesso em: 6 fev. 2024.

WEI, J.; GUO, Q.; GONG, Y.; DING, L.; YU, G. Synergistic effect on co-gasification reactivity of biomass-petroleum coke blended char. **Bioresource Technology**, [s. l.], v. 234,

p. 33–39, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960852417302808>>. Acesso em: 31 jan. 2021.

WEI, Y.-J.; WANG, J.-F.; CHENG, F.; XU, H.-J.; CHEN, J.-J.; XIONG, J.; WANG, J. miR-124-3p targeted SIRT1 to regulate cell apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in acute myocardial infarction in rats via modulation of the FGF21/CREB/PGC1 α pathway. **Journal of Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 77, n. 4, p. 577–587, 2021. Acesso em: 7 fev. 2025.

WELPONER, H.; TSIBULAK, I.; WIESER, V.; DEGASPER, C.; SHIVALINGAIAH, G.; WENZEL, S.; SPRUNG, S.; MARTH, C.; HACKL, H.; FIEGL, H.; ZEIMET, A. G. The miR-34 Family and Its Clinical Significance in Ovarian Cancer. **Journal of Cancer**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 1446–1456, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995379/>>. Acesso em: 18 dez. 2023.

WEN, Z.; ZHAO, S.; LIU, S.; LIU, Y.; LI, X.; LI, S. MicroRNA-148a inhibits migration and invasion of ovarian cancer cells via targeting sphingosine-1-phosphate receptor 1. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 3775–3780, 2015. Acesso em: 8 fev. 2025.

WHEELER, N. C.; JECH, K.; MASTERS, S.; BROBST, S. W.; ALVARADO, A. B.; HOOVER, A. J.; SNADER, K. M. Effects of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors on Taxol Content in *Taxus Brevifolia* and Related Species. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 55, n. 4, p. 432–440, 1992.

WIERNIK, P. H.; SCHWARTZ, E. L.; STRAUMAN, J. J.; DUTCHER, J. P.; LIPTON, R. B.; PAIETTA, E. Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of Taxol1. **Cancer Research**, [s. l.], v. 47, n. 9, p. 2486–2493, 1987. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/cancerres/article/47/9/2486/492436/Phase-I-Clinical-and-Pharmacokinetic-Study-of>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

WONG, K.; REN, X.-R.; HUANG, Y.-Z.; XIE, Y.; LIU, G.; SAITO, H.; TANG, H.; WEN, L.; BRADY-KALNAY, S. M.; MEI, L.; WU, J. Y.; XIONG, W.-C.; RAO, Y. Signal Transduction in Neuronal Migration. **Cell**, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 209–221, 2001. Acesso em: 9 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>.

WU, Y.; XU, S.; CHENG, S.; YANG, J.; WANG, Y. Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status. **Journal of Ovarian Research**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2023.

XIA, J.; ZHANG, W. A meta-analysis Revealed Insights into the sources, Conservation and Impact of microRNA 5'-isoforms in Four Model Species. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 1427–1441, 2013. Acesso em: 8 out. 2022.

YAMAZAKI, D.; ITOH, T.; MIKI, H.; TADAOMI TAKENAWA. srGAP1 regulates lamellipodial dynamics and cell migratory behavior by modulating Rac1 activity. **Molecular Biology of the Cell**, [s. l.], v. 24, n. 21, p. 3393–3405, 2013. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3814155/>>. Acesso em: 7 fev. 2025.

YANG, T.; XUE, L.; AN, L. Functional Diversity of miRNA in Plants. **Plant Science**, [s. l.], v. 172, n. 3, p. 423–432, 2007. Acesso em: 27 abr. 2022.

YEH, Y.-M.; CHUANG, C.-M.; CHAO, K.-C.; WANG, L.-H. MicroRNA-138 suppresses ovarian cancer cell invasion and metastasis by targeting SOX4 and HIF-1 α . **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 133, n. 4, p. 867–878, 2013. Acesso em: 14 nov. 2019.

YI, R. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. **Genes & Development**, [s. l.], v. 17, n. 24, p. 3011–3016, 2003.

YU, H.; ZHANG, J.; WEN, Q.; DAI, Y.; ZHANG, W.; LI, F.; LI, J. MicroRNA-6852 suppresses cell proliferation and invasion via targeting forkhead box J1 in gastric cancer. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6125861/>>. Acesso em: 16 maio. 2023.

YUAN, L.; LI, S.; ZHOU, Q.; WANG, D.; ZOU, D.; SHU, J.; HUANG, Y. MiR-124 Inhibits Invasion and Induces Apoptosis of Ovarian Cancer Cells by Targeting Programmed Cell Death 6. **Oncology Letters**, [s. l.], 2017. Acesso em: 1 out. 2019.

YUSUF, R.; DUAN, Z.; LAMENDOLA, D.; PENSON, R.; SEIDEN, M. Paclitaxel Resistance: Molecular Mechanisms and Pharmacologic Manipulation. **Current Cancer Drug Targets**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 1–19, 2003.

ZHANG, G.; SONG, K.; YAN, H. MicroRNA-124 represses wound healing by targeting SERP1 and inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway. **Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University**, Poland, v. 28, n. 6, p. 711–718, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740945/>>

ZHANG, W.; DAHLBERG, J. E.; TAM, W. MicroRNAs in Tumorigenesis. **The American Journal of Pathology**, [s. l.], v. 171, n. 3, p. 728–738, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959494/>>

ZHANG, W.; WANG, Q.; YU, M.; WU, N.; WANG, H. MicroRNA-145 Function as a Cell Growth Repressor by Directly Targeting c-Myc in Human Ovarian Cancer. **Technology in Cancer Research & Treatment**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 161–168, 2014. Acesso em: 8 fev. 2025.

ZHAO, J.; HE, Z.; WANG, J. MicroRNA-124: a Key Player in Microglia-Mediated Inflammation in Neurological Diseases. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2021.

ZHONG, Y.-Q.; WEI, J.; FU, Y.-R.; SHAO, J.; LIANG, Y.-W.; LIN, Y.-H.; LIU, J.; ZHU, Z.-H. Toxicity of Cationic Liposome Lipofectamine 2000 in Human Pancreatic Cancer Capan-2 Cells. **Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University**, China, v. 28, n. 11, p. 1981–4, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19033108/>>

ZHOU, W.; HE, L.; DAI, Y.; ZHANG, Y.; WANG, J.; LIU, B. MicroRNA-124 inhibits cell proliferation, invasion and migration by targeting CAV1 in bladder cancer. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s. l.], 2018.

ZHOU, Y.; CHUANDONG, Y.; WANG, K.; LIU, X.; LIU, Q. MicroRNA-33b Inhibits the Proliferation and Migration of Osteosarcoma Cells via Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1 α . **Oncology Research**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 397–405, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841049/>>

ZHOU, Y.; DENG, J.; CHU, X.; ZHAO, Y.; GUO, Y. Role of Post-Transcriptional Control of Calpain by miR-124-3p in the Development of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 67, n. 2, p. 571–581, 2019. Acesso em: 6 maio. 2021.

ZO, R. B.; LONG, Z. MiR-124-3p Suppresses Bladder Cancer by Targeting DNA Methyltransferase 3B. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 234, n. 1, p. 464–474, 2018. Acesso em: 11 maio. 2023.