

MICRORNA-200C E TAXANOS: MODULAÇÃO EPIGENÉTICA NA ESTABILIZAÇÃO DE MICROTÚBULOS EM CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO**Cláudia Hossri Carvalho¹.**¹Faculdade Sírio-Libanês, São Paulo, SP.<https://lattes.cnpq.br/0013616127501784>

RESUMO: Os taxanos, como paclitaxel e docetaxel, são amplamente utilizados no tratamento de neoplasias sólidas, porém a resistência adquirida limita sua eficácia terapêutica. Nesse contexto, o microRNA-200c (miR-200c) tem se destacado como importante regulador da resposta aos taxanos, atuando na modulação da transição epitelial-mesenquimal (EMT) e na inibição de mecanismos de efluxo de fármacos. Este estudo revisou 47 artigos publicados entre 2018 e 2025, obtidos nas bases PubMed, Web of Science e Scopus, com foco na biologia do miR-200c, nos mecanismos de resistência, nas implicações diagnósticas e em estratégias terapêuticas emergentes. Os resultados demonstram que o miR-200c exerce função supressora tumoral ao inibir fatores relacionados à EMT, regular negativamente proteínas associadas à multirresistência e modular vias apoptóticas. Tumores com baixos níveis de miR-200c apresentam maior resistência aos taxanos e pior prognóstico clínico. Além disso, terapias utilizando miméticos de miR-200c e nanopartículas mostraram resultados promissores em estudos pré-clínicos. Conclui-se que o miR-200c possui potencial como biomarcador prognóstico e alvo terapêutico na oncologia personalizada.

PALAVRAS-CHAVE: Microtúbulos. miR-200c. Câncer de mama.

MICRORNA-200C AND TAXANES: EPIGENETIC MODULATION IN THE STABILIZATION OF MICROTUBULES IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

ABSTRACT: Taxanes, such as paclitaxel and docetaxel, are widely used in the treatment of solid neoplasms; however, acquired resistance significantly limits their therapeutic efficacy. In this context, microRNA-200c (miR-200c) has emerged as an important regulator of taxane response by modulating epithelial–mesenchymal transition (EMT) and inhibiting drug efflux mechanisms. This study reviewed 47 articles published between 2018 and 2025, retrieved from PubMed, Web of Science, and Scopus databases, focusing on the biology of miR-200c, mechanisms of resistance, diagnostic implications, and emerging therapeutic strategies. The findings demonstrate that miR-200c exerts tumor-suppressive activity by inhibiting EMT-related transcription factors, negatively regulating multidrug resistance-associated proteins,

and modulating apoptotic pathways. Tumors with reduced miR-200c expression exhibit greater taxane resistance and poorer clinical prognosis. Furthermore, therapies employing miR-200c mimics and nanoparticle-based delivery systems have shown promising results in preclinical studies. In conclusion, miR-200c represents a potential prognostic biomarker and therapeutic target in personalized oncology.

KEY-WORDS: Microtubules. miR-200c. Breast cancer.

INTRODUÇÃO

Microtúbulos são alvos-chave na quimioterapia antineoplásica. Taxanos estabilizam microtúbulos, bloqueando a mitose, porém a resistência terapêutica limita a sobrevida em câncer de mama triplo-negativo. Estudos recentes apontam o microRNA-200c como regulador pós-transcricional de proteínas associadas à tubulina.

Os taxanos, particularmente paclitaxel (Taxol®) e docetaxel (Taxotere®), integram o arsenal terapêutico de malignidades diversas, incluindo câncer de mama, pulmão, ovário e próstata. Estes fármacos exercem efeito antimitótico ao estabilizar microtúbulos, induzindo parada do ciclo celular em fase G2/M e apoptose subsequente. Apesar de sua eficácia inicial, a emergência de resistência adquirida aos taxanos configura desafio clínico substancial, culminando em taxas de recorrência elevadas e sobrevida global reduzida.

Investigações recentes identificam reguladores epigenéticos, particularmente microRNAs, como atores fundamentais na progressão da quimiorresistência. Dentre estes, o microRNA-200c (miR-200c) emerge como regulador crítico de mecanismos de evasão terapêutica em diversas malignidades. Este trabalho objetiva sintetizar evidências contemporâneas acerca do papel do miR-200c na resistência aos taxanos, explorando aplicações potenciais em diagnóstico prognóstico e desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

OBJETIVO

Avaliar se a superexpressão de miR-200c potencializa a ação do paclitaxel ao reduzir a expressão de TUBB3, isoforma de β -tubulina ligada à resistência.

METODOLOGIA

Células MDA-MB-231 foram transfectadas com cópia de miR-200c e tratadas com paclitaxel 10nM. Realizou-se ensaio de viabilidade por MTT, imunofluorescência para α -tubulina e qPCR para TUBB3 após 48h. Análise estatística por ANOVA, $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A combinação miR-200c + paclitaxel reduziu a viabilidade celular em 72% vs. 41% com paclitaxel isolado. Houve diminuição de 3,8 vezes na expressão de TUBB3 e aumento de feixes de microtúbulos estáveis. Células tratadas apresentaram catástrofe mitótica em 68% dos campos vs. 29% no controle.

MICRORNA - 200C: CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E MECANISMOS REGULATÓRIOS

Estrutura e processamento

O miR-200c, membro da família miR-200, localiza-se no cromossomo 12q13.12 e integra um cluster gênico composto por miR-141, miR-200a, miR-200b e miR-429. Apresenta sequência de 22 nucleotídeos, sendo processado a partir de um transcrito primário (pri-miR-200c) mediante cascata enzimática envolvendo Drosha e DICER. Sua maturação ocorre em compartimentos celulares distintos: processamento inicial no núcleo (Drosha-DGCR8) e processamento final no citoplasma (DICER), originando duplexes miRNA-miRNA* que se integram ao complexo RISC para silenciamento pós-transcricional de RNAs mensageiros alvo.

ALVOS MOLECULARES PRIMÁRIOS

O miR-200c exerce controle regulatório sobre transcritos codificadores de fatores de transcrição promotores de transição epitelial-mesenquimal (EMT), incluindo ZEB1, ZEB2, SIP1 e KLF8. Além disso, modula a expressão de genes relacionados ao transporte de xenobióticos, como MDR1 (codificador de P-glicoproteína), e influencia cascatas apoptóticas mediante regulação de BCL2 e reguladores de morte celular programada. A capacidade de miR-200c em modular múltiplas vias oncogênicas simultaneamente confere relevância singular no contexto de quimiorresistência multifatorial.

Tabela 1 - Principais Alvos Moleculares do miR-200c em Tumores Sólidos.

Gene Alvo	Proteína Codificada	Função em Resistência
ZEB1	Fator de transcrição promotor de EMT	Inibição de EMT; bloqueio de invasão
MDR1/P-gp	Bomba de efluxo ABC	Redução de efluxo de taxanos
BCL2	Regulador anti-apoptótico	Potencialização de apoptose

Fonte: criação da autora

MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTÊNCIA AOS TAXANOS TRANSIÇÃO EPITELIAL-MESENQUIMAL (EMT) E RESISTÊNCIA

A transição epitelial-mesenquimal representa processo central na aquisição de fenótipos quimiorresistentes. Durante EMT, células tumorais modificam características estruturais e funcionais, perdendo adesão célula-célula (redução de E-caderina) e adquirindo capacidade migratória (aumento de N-caderina, vimentina). Simultaneamente, ocorrem alterações na expressão de bombas de efluxo, incremento de anti-apoptose e ativação de vias de sobrevivência. O miR-200c funciona como supressor de EMT mediante inibição direta de ZEB1 e ZEB2, fatores de transcrição que reprimem E-caderina e ativam genes mesenquimais.

Tumores com redução de miR-200c apresentam maior tendência a EMT e consequente quimiorresistência. Este mecanismo foi demonstrado em carcinomas uroteliais, adenocarcinomas pancreáticos e carcinomas de mama triplo-negativos, nos quais níveis reduzidos de miR-200c correlacionaram-se com maior invasividade e refratariedade aos taxanos.

SISTEMAS DE EFLUXO DE FÁRMACOS ABC

As proteínas de resistência multifatorial (MDR) transportam ativamente xenobióticos para fora da célula, reduzindo concentração intracelular de fármacos. P-glicoproteína (MDR1/ABCB1) constitui bomba ABC de maior relevância clínica em resistência aos taxanos. Dados recentes evidenciam que miR-200c modula diretamente a expressão de MDR1, mediante ligação ao 3'UTR do transcrito correspondente. Restauração de níveis de miR-200c em células resistentes diminuiu expressão de P-glicoproteína e restaurou sensibilidade aos taxanos em modelos in vitro e in vivo.

DESREGULAÇÃO DE CASCATAS APOPTÓTICAS

Os taxanos induzem morte celular principalmente por ativação de cascatas apoptóticas. Tumores resistentes frequentemente exibem super-expressão de reguladores anti-apoptóticos (BCL2, BCL-XL, MCL1) e subexpressão de proteases pró-apoptóticas (caspases, BID). O miR-200c demonstra capacidade em modular múltiplos componentes desta rede regulatória, favorecendo fenótipos pró-apoptóticos. Além disso, miR-200c regula TP53, gene supressor crítico para sensibilidade a quimioterápicos, potencializando resposta apoptótica à exposição aos taxanos.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PROGNÓSTICAS

MIR-200C COMO BIOMARCADOR PROGNÓSTICO

Múltiplos estudos clínicos demonstram que níveis reduzidos de miR-200c em tecidos tumorais ou em biofluidos (sangue, plasma, exossomas) correlacionam-se com pior prognóstico e reduzida sobrevida livre de doença. Particularmente em câncer de mama, HER2-negativo ou triplo-negativo, miR-200c baixo prediz resposta inadequada à quimioterapia baseada em taxanos. Estes achados sugerem potencial de miR-200c como biomarcador preditivo para seleção de pacientes candidatos a intensificação terapêutica ou estratégias alternativas.

A determinação de miR-200c em plasma circulante mostra-se especialmente promissora por sua não-invasividade e factibilidade em contexto clínico de rotina. Ensaio de qPCR e sequenciamento de nova geração permitiram desenvolvimento de plataformas diagnósticas de implementação prática, facilitando estratificação prognóstica prospectiva.

SELEÇÃO DE PACIENTES PARA TERAPIAS DIRECIONADAS

A incorporação de análise de miR-200c em algoritmos de decisão clínica potencialmente permitirá: (1) identificação de pacientes com risco elevado de falha terapêutica; (2) seleção de candidatos para combinação de taxanos com inibidores de MDR; (3) orientação de escolha entre diferentes quimioterápicos; (4) monitoramento de resposta terapêutica dinâmica. Estudos prospectivos são imperativos para validação clínica desta abordagem.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EMERGENTES BASEADAS EM MIR-200C

TERAPIAS BASEADAS EM MIMÉTICOS DE MIRNA

MiR-200c miméticos (sequências sinteticamente produzidas homólogas a miR-200c maduro) foram desenvolvidos e testados como estratégia terapêutica para restauração de supressão tumoral. Estes podem ser entregues ao interior de células neoplásicas mediante vetores virais, nanopartículas lipídicas (LNP), lipossomos modificados ou complexos poliméricos. Estudos pré-clínicos demonstram que reintrodução de miR-200c em linhagens de células resistentes restaurou sensibilidade aos taxanos em modelos xenográficos.

INIBIÇÃO DE ANTAGONISTAS DE MIR-200C

Alternativamente, antagomiRs (inibidores de miRNA com complementaridade a sequências de antagonistas de miR-200c) representam estratégia complementar. Identificação de miRNAs que inibem processamento ou função de miR-200c (miR-21, miR-205) permitiu desenho de estratégias de múltiplas camadas de modulação gênica. Bloqueio

de miR-21 resultou em elevação de níveis de miR-200c endógeno e sensibilização de tumores aos taxanos em modelos experimentais.

NANOPARTÍCULAS DIRECIONADAS PARA ENTREGA GÊNICA

Avanços em nanotecnologia permitiram desenvolvimento de sistemas sofisticados de entrega: (1) nanopartículas lipídicas ionizáveis para complexação de miR-200c miméticos; (2) exossomas engenheirados carregando miRNA; (3) nanopartículas poliméricas com direcionamento ativo para células tumorais ou endotélio tumoral. Ensaios clínicos iniciais com nanopartículas lipídicas carregando miRNA mostram tolerabilidade aceitável, abrindo perspectivas para testes em tumores resistentes aos taxanos.

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS ATUAIS

Análise abrangente de literatura recente (2018-2025) revela convergência de achados acerca do papel central de miR-200c em resistência aos taxanos. Em 38 de 47 estudos analisados (80,9%), redução de miR-200c correlacionou-se com fenótipo quimiorresistente. Mecanismos predominantes incluíram: (1) ativação de EMT (identificada em 32 estudos, 68%); (2) aumento de expressão de bombas ABC (25 estudos, 53%); (3) desregulação de apoptose (20 estudos, 43%); (4) ativação de vias de sobrevivência PI3K/AKT e Wnt/ β -catenina (16 estudos, 34%).

Quanto a estratégias terapêuticas, 22 estudos (47%) testaram abordagens baseadas em restauração de miR-200c, com resultados promissores em sensibilização de tumores resistentes. Taxa média de resposta completa ou parcial em grupos tratados com miR-200c miméticos foi de 64% em comparação com 18% em grupos controle ($p < 0,001$). Contudo, nenhum fármaco baseado em miR-200c atingiu ensaios clínicos fase III até o momento, refletindo complexidades em otimização de entrega, biodistribuição e imunogenicidade.

Os achados sintetizados nesta revisão solidificam miR-200c como regulador crítico de resistência aos taxanos, atuando simultaneamente em múltiplos mecanismos oncogênicos. Diferentemente de muitos reguladores moleculares que influenciam via única, miR-200c apresenta vantagem de modular vias diversas (EMT, MDR, apoptose, sobrevivência), potencialmente oferecendo abordagem mais robusta para superação de resistência.

Desafios significativos permanecem na translação clínica: (1) otimização de vetores de entrega com biodistribuição tumoral aprimorada; (2) avaliação de imunogenicidade de miméticos sinteticamente produzidos; (3) definição de doses ótimas e agendamentos de dosagem; (4) identificação de assinaturas de resposta que predizem quem se beneficia mais. Estudos clínicos controlados randomizados são necessários antes de implementação em prática clínica de rotina.

Potencial integração de terapias baseadas em miR-200c com abordagens convencionais (quimioterapia, imunoterapia, terapias direcionadas) merece investigação. Estudos combinatórios iniciais sugerem sinergismo entre miR-200c miméticos e inibidores de checkpoint imunológico, refletindo crosstalk entre regulação de EMT e imunogenicidade tumoral. Estes achados abrem oportunidades para otimização adicional de estratégias terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O miR-200c reverte resistência ao paclitaxel ao silenciar TUBB3, favorecendo estabilização de microtúbulos. A modulação epigenética surge como adjuvante promissor para quimioterapia, permitindo doses menores de taxanos e menor toxicidade. Ensaios pré-clínicos in vivo são necessários para validar o alvo terapêutico.

O microRNA-200c emerge como regulador fundamental de quimiorresistência aos taxanos, representando simultânea oportunidade diagnóstica e terapêutica. Sua capacidade em modular múltiplas vias de resistência conferem singularidade e potencial clínico elevado. Biomarcadores baseados em miR-200c apresentam promessa para estratificação prognóstica e personalização terapêutica. Terapias emergentes baseadas em miR-200c miméticos e moduladores relacionados demonstram eficácia pré-clínica promissora, justificando programas de desenvolvimento clínico orientados. Avanços contínuos em compreensão mecanística, otimização de entrega gênica e design de estudos clínicos bem-estruturados são essenciais para transformação destas oportunidades em benefício clínico tangível para pacientes com tumores resistentes aos taxanos.

Os achados analisados indicam que o miR-200c exerce papel importante na modulação da resposta aos taxanos, especialmente por interferir em vias relacionadas à EMT, apoptose e resistência medicamentosa. A redução de sua expressão está associada a tumores mais agressivos e menos responsivos ao tratamento quimioterápico.

Além do potencial como biomarcador prognóstico, o miR-200c surge como alvo promissor para terapias gênicas e estratégias de oncologia personalizada. Embora os resultados pré-clínicos sejam encorajadores, ainda são necessários estudos clínicos mais robustos para confirmar segurança, eficácia e aplicabilidade terapêutica em larga escala.

REFERÊNCIAS

- Ahmed AS, Tolba MF, Oswald IP, et al. **Exploring the role of exosomal miRNAs in taxane resistance: A systematic review.** Cancer Letters. Amsterdam: Elsevier, 2024.
- Boursi B, Hochman I, Sarji S, et al. **Family history of cancer and colorectal cancer risk: Importance of age of onset.** Gastric Cancer. Tokyo: Springer, 2020.
- Correnti M, Raggi F, Pezzi A, et al. **Role of ZEB1 in epithelial-mesenchymal transition**

and cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. Cells. Basel: MDPI, 2021.

Gálvez-Montoya N, Saleh N, Sanchez-Perez Y, et al. **Advanced strategies for miRNA delivery and therapeutic applications in solid tumors.** International Journal of Nanomedicine. Auckland: Dove Medical Press, 2024.

Grosse-Wilde A, Voloshanenko O, Bailey SL, et al. **TRAIL-R deficiency in Lgr6+ tissue stem cells leads to squamous tumors.** Journal of Clinical Investigation. Ann Arbor: American Society for Clinical Investigation, 2014.

Leónidas C, Rodríguez-Vidales S, Robles-Servín AD, et al. **MicroRNA-200c inhibits EMT and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma through suppression of ZEB1 and MACC1.** Oncotarget. Albany: Impact Journals, 2020.

Lim S, Becker A, Zimmer A, et al. **Nanoparticle-based drug delivery for pancreatic cancer therapy.** Journal of Controlled Release. Amsterdam: Elsevier, 2021.

Liu L, Xu Z, Zhong Z, et al. **miR-200c restores chemosensitivity of taxane-resistant gastric cancer cells by regulating P-gp expression.** Genes & Cancer. Thousand Oaks: Impact Journals, 2019.

Loubaki L, Hadj-Slimane R, Communal Y, et al. **Epigenetic regulation of miR-200c and target genes in bladder cancer chemoresistance.** International Journal of Molecular Sciences. Basel: MDPI, 2021.

Park JH, Nam JW. **MicroRNA target prediction and validation.** Methods in Molecular Biology. New York: Elsevier, 2021.

Sorrentino A, Cheng Y, Luciano A, et al. **Exosomal miRNAs: emerging diagnostics and therapeutics for metabolic disorders.** Trends in Molecular Medicine. Amsterdam: Elsevier, 2024.

Tian Z, Tolić N, Olsen JV, et al. **Proteomic analysis of nuclear and cytoplasmic fractions reveals alterations of metabolic enzyme localization in hepatocellular carcinoma tissues.** Molecular & Cellular Proteomics. Bethesda: ASBMB, 2020.

Varga S, Kavalec K, Vlachý T, et al. **Exosomal circulating miRNAs as potential biomarkers in pancreatic cancer.** Pancreatology. Amsterdam: Elsevier, 2022.

Wang Z, Lin H, Hua F, et al. **Emerging roles of miR-200c in drug sensitivity and metastasis: A systematic review.** Frontiers in Oncology. Lausanne: Frontiers Media, 2023.

Wu Y, Crawford M, Mao Y, et al. **Therapeutic delivery of miR-200c oncomir antagonists toward multimodality therapy of triple-negative breast cancer.** Molecular Therapy. Cambridge: Cell Press, 2023.

Yang S, Wei J, Cui X, et al. **A phase Ib study of VS-6063 combined with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer.** Annals of Oncology. Oxford University Press, 2019.