

**PATRÍCIA ALVES DE OLIVEIRA FERREIRA**

**MicroRNA como potencial biomarcador prognóstico  
e preditivo de resposta à quimioterapia baseada em  
platina em pacientes portadoras de câncer de ovário:  
revisão sistemática da literatura com meta-análise  
em sobrevida global**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

**São Paulo**

**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Patrícia Alves de Oliveira  
MicroRNA como potencial biomarcador prognóstico  
e preditivo de resposta à quimioterapia baseada em  
platina em pacientes portadoras de câncer de ovário  
: revisão sistemática da literatura com meta-  
análise em sobrevida global / Patrícia Alves de  
Oliveira Ferreira. -- São Paulo, 2019.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientadora: Maria Del Pilar Estevez Diz.

Descritores: 1.Neoplasias ovarianas 2.MicroRNAs  
3.Prognósticos 4.Sobrevida global

USP/FM/DBD-237/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

**À minha amada família,  
em especial aos meus pais Josef e Mary.**

# Agradecimentos

---

---

A Deus por estar comigo em todos os momentos e oferecer junto aos meus pais a base que necessito para seguir sempre em frente!

Aos meus pais Josef e Mary, tão amados, que juntos constituem a base da minha vida! Amo vocês!

Aos meus irmãos Gisele e Madson pelo amor dedicado e por estarem sempre presentes na minha vida!

Ao meu namorado Raphael por todo amor e companheirismo!

Aos meus dois anjinhos amados Duda e João Pedro, por trazerem ainda mais alegria à nossa casa!

À minha orientadora Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz por ter acreditado em mim, ter me ajudado, irrestritamente, em todos os momentos, desde os mais fáceis aos mais difíceis, me oferecendo todo suporte necessário. Sua gentileza, compreensão e atenção foram essenciais!

A Rosimeire Roela e Rossana V. M. Lopes por terem me ajudado e oferecido suporte em suas áreas de atuação me ajudando a entender um pouco mais assuntos que até então eram poucos conhecidos por mim durante a realização do mestrado.

## **Normatização**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in Index Medicus*.

# Sumário

---

---

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
<b>1 Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1 Câncer epitelial de ovário .....	2
1.1.1 Epidemiologia .....	2
1.1.2 Teorias da patogênese .....	2
1.1.2.1 Ovulação .....	2
1.1.2.2 Hipótese da gonadotrofina .....	3
1.1.2.3 Hipótese hormonal .....	3
1.1.2.4 Hipótese inflamatória .....	3
1.1.2.5 Hipótese de origem a partir de células da tuba uterina .....	4
1.2 Novos rumos no tratamento do câncer – microRNA (miRNA).....	4
1.2.1 Definição de microRNA (miRNA) .....	4
1.2.2 Síntese e biogênese dos miRNAs .....	5
1.2.3 miRNA e câncer de ovário .....	6
1.2.3.1 Estudos com miRNA em câncer de ovário .....	6
1.2.3.2 miRNA como marcador prognóstico de câncer de ovário .....	7
1.2.3.3 miRNA como preditor de sensibilidade à quimioterapia .....	8
1.2.3.4 miRNA circulante e câncer de ovário .....	9
1.2.3.5 miRNA circulante e correlação com sobrevida global .....	10
1.2.3.6 O potencial terapêutico do miRNA circulante .....	10
<b>2 Objetivo .....</b>	<b>12</b>
2.1 Objetivo primário .....	13
<b>3 Materiais e Métodos .....</b>	<b>14</b>
3.1 Estratégia de busca.....	15
3.2 Critérios de inclusão.....	15

3.3 Critérios de exclusão .....	16
3.4 Análise estatística.....	16
<b>4 Resultados.....</b>	<b>18</b>
4.1 Resultados gerais .....	19
4.2 Expressão de miRNAs para análise diagnóstica .....	22
4.3 Expressão de miRNAs para análise de proliferação celular .....	27
4.4 Expressão de miRNAs para análise de sobrevida global .....	32
4.5 Expressão de miRNAs para análise de resistência ao paclitaxel .....	37
4.6 Expressão de miRNAs para análise de resistência à cisplatina.....	39
4.7 Resultados para meta-análise em sobrevida global.....	42
<b>5 Discussão.....</b>	<b>46</b>
5.1 miRNA como biomarcador diagnóstico.....	48
5.2 miRNA como biomarcador prognóstico .....	50
5.3 miRNA como preditor de resposta à quimioterapia.....	50
5.4 Meta-análise em sobrevida global .....	51
<b>6 Conclusão.....</b>	<b>55</b>
<b>7 Referências .....</b>	<b>57</b>

# Listas

---

---

## Abreviaturas e Siglas

<i>ABCG2</i> -	<i>TP binding cassette subfamily G member</i>
<i>ABCG2</i> -	<i>ATP binding cassette subfamily G member 2 (Junior blood group)</i>
<i>AKT2</i> -	<i>AKT serine/threonine kinase 2</i>
<i>AKT3</i> -	<i>AKT serine/threonine kinase 3</i>
<i>APAF1</i> -	<i>Apoptotic peptidase activating factor 1</i>
<i>ATG14</i> -	<i>Autophagy related 14</i>
<i>ATG9A</i> -	<i>Autophagy related 9A</i>
<i>AXL</i> -	<i>AXL receptor tyrosine kinase</i>
<i>BAX</i> -	<i>BCL2 associated X, apoptosis regulator</i>
<i>BCL10</i> -	<i>BCL immune signaling adaptor</i>
<i>BCL2</i> -	<i>BCL2 apoptosis regulator</i>
<i>BCL3</i> -	<i>BCL3 transcription coactivator</i>
<i>BCL-W</i> -	<i>BCL2 like 2</i>
<i>BIRC5</i> -	<i>Baculoviral IAP repeat containing 5</i>
<i>BMF</i> -	<i>Bcl2 modifying factor</i>
<i>BRCA1</i> -	<i>BRCA1 DNA repair associated</i>
<i>CASP3</i> -	<i>Caspase 3</i>
<i>CCND1</i> -	<i>Cyclin D1</i>
<i>CDC25A</i> -	<i>Cell division cycle 25A</i>
<i>CDDP</i> -	<i>Cisplatina</i>
<i>CDK6</i> -	<i>Cyclin dependent kinase 6</i>
<i>CEO</i> -	<i>Câncer epitelial de ovário</i>
<i>CEOSAG</i> -	<i>Câncer epitelial de ovário seroso de alto grau</i>
<i>C-MET</i> -	<i>MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase</i>
<i>CSF-1</i> -	<i>Colony stimulating factor 1</i>
<i>DAPK3</i> -	<i>Death associated protein kinase 3</i>
<i>DDR1</i> -	<i>Discoidin domain receptor tyrosine kinase</i>

<i>DDR1</i> -	<i>Discoidin domain receptor tyrosine kinase 1</i>
<i>DNMT1</i> -	<i>DNA methyltransferase 1</i>
<i>EBP1</i> -	<i>Nuclear factor kappa B subunit 1</i>
<i>EIF4</i> -	<i>Eukaryotic translation initiation factor 4A1</i>
<i>EPHA7</i> -	<i>EPH receptor A7</i>
<i>ER<math>\alpha</math></i> -	<i>Oestrogen receptor <math>\alpha</math></i>
<i>FGFR2</i> -	<i>Fibroblast growth factor receptor 2</i>
<i>HDAC1</i> -	<i>Histone deacetylase 1</i>
<i>HDAC1</i> -	<i>Histone deacetylase1</i>
<i>HER2</i> -	<i>erb-b2 receptor tyrosine kinase 2</i>
<i>HER3</i> -	<i>erb-b2 receptor tyrosine kinase 3</i>
<i>HIF-1</i> -	<i>Hypoxia inducible factor 1 subunit</i>
<i>HIF1A</i> -	<i>Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha</i>
<i>HIPK2</i> -	<i>Homeodomain interacting protein kinase 2</i>
<i>HMGA2</i> -	<i>High mobility group AT-hook 2</i>
<i>IGF1R</i> -	<i>Insulin like growth factor 1</i>
<i>IMPA1</i> -	<i>Inositol monophosphatase 1</i>
<i>ING5</i> -	<i>Inhibitor growth family member 5</i>
<i>ITGB8</i> -	<i>Integrin subunit beta 8</i>
<i>KCNMA1</i> -	<i>Potassium calcium-activated channel subfamily M alpha1</i>
<i>KEAP1</i> -	<i>Kelch like ECH associated protein 1</i>
<i>LATS2</i> -	<i>Large tumor suppressor kinase 2</i>
<i>LIN28B</i> -	<i>Lin-28 homolog B</i>
<i>MAPK1</i> -	<i>Mitogen-activated protein kinase 1</i>
<i>MAPK10</i> -	<i>Mitogen-activated protein kinase 10</i>
<i>MCL1</i> -	<i>MCL1 apoptosis regulator, BCL2 family member</i>
<i>MICA</i> -	<i>MHC class I polypeptide-related sequence A</i>
miR; miRNA -	MicroRNA
<i>MMP-2</i> -	<i>Matrix metallopeptidase 2</i>
<i>MMP-9</i> -	<i>Matrix metallopeptidase 9</i>
<i>MTDH</i> -	<i>Metadrine</i>
<i>mTOR</i> -	<i>Mechanistic target of rapamycin kinase</i>
<i>MTSS1</i> -	<i>MTSS I-BAR domain containing 1</i>
<i>MUC1</i> -	<i>Mucin 1, cells surface associated</i>

<i>MYC</i> -	<i>MYC proto-oncogene</i>
<i>N-CAD</i> -	<i>Cadherin-N</i>
<i>NF-KappaB1</i> -	<i>Nuclear factor kappa B subunit</i>
<i>NOB1</i> -	<i>NIN1 (RPN12) binding protein 1 homolog</i>
<i>P70S6K1</i> -	<i>Ribosomal protein S6 kinase, polypeptide</i>
<i>PAX2</i> -	<i>Paired box 2</i>
<i>PDCD4</i> -	<i>Programmed cell death 4</i>
<i>PDIA3</i> -	<i>Protein disulfide isomerase family A member</i>
<i>P-gp</i> -	<i>Glicoproteína P</i>
<i>PGRMC1</i> -	<i>Progesterone receptor membrane component 1</i>
<i>PII5</i> -	<i>Peptidase inhibitor 15</i>
<i>PTEN</i> -	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
<i>PTEN</i> -	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
<i>RAD51</i> -	<i>RAD51 recombinase</i>
<i>ROCK2</i> -	<i>Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2</i>
<i>RUNX2</i> -	<i>RUNX family transcription factor 2</i>
<i>RUNX3</i> -	<i>RUNX family transcription factor 3</i>
<i>S1P1</i> -	<i>Sphingosine-1-phosphate receptor 1</i>
<i>SET</i> -	<i>SET nuclear proto-oncogene</i>
<i>SG</i> -	<i>Sobrevida global</i>
<i>SIRT1</i> -	<i>Situin 1</i>
<i>SLP</i> -	<i>Sobrevida livre de progressão</i>
<i>SMURF1</i> -	<i>SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
<i>SNAI2</i> -	<i>Snail family transcriptional repressor 2</i>
<i>SNAIL</i> -	<i>Snail family transcriptional repressor 1</i>
<i>SOX9</i> -	<i>SRY- box 9</i>
<i>SUMO1</i> -	<i>Small ubiquitin like modifier 1</i>
<i>TEM</i> -	<i>Transição epitelio mesenquimal</i>
<i>TGCA</i> -	<i>The Cancer Genome Atlas open access database</i>
<i>TGFB1</i> -	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
<i>TGFb2</i> -	<i>Transforming growth factor beta 2</i>
<i>TP53</i> -	<i>Tumor protein p53</i>
<i>TRIM2</i> -	<i>Tripartile motif containing 2</i>
<i>TUBB3</i> -	<i>Tubulin beta 3 class III</i>

<i>uPA</i> -	<i>Urokinase-type plasminogen activator</i>
<i>VEGF</i> -	<i>Vascular endothelial growth factor A</i>
<i>XIAP</i> -	<i>X-linked inhibitor of apoptosis</i>
<i>XIAP</i> -	<i>X-linked inhibitor of apoptosis</i>
<i>YAPI</i> -	<i>Yes associated protein 1</i>
<i>ZEB</i> -	<i>Transcriptional repressor of E-cadherin</i>
<i>ZEB1</i> -	<i>Transcriptional repressor of E-cadherin 1</i>

## Tabelas

<b>Tabela 1 -</b> Expressão diferencial de microRNAs em câncer de ovário e tecidos saudáveis/tumores benignos .....	23
<b>Tabela 2 -</b> microRNAs relacionados à proliferação celular, migração e invasão .....	28
<b>Tabela 3 -</b> microRNAs relacionados a sobrevida global .....	33
<b>Tabela 4 -</b> microRNAs relacionados a resistência ao paclitaxel.....	38
<b>Tabela 5 -</b> microRNAs relacionados a resistência a platinas.....	40

## **Figuras**

<b>Figura 1 -</b>	Síntese e biogênese do microRNA.....	5
<b>Figura 2 -</b>	Fluxograma de identificação e seleção de artigos para revisão sistemática da literatura.....	20
<b>Figura 3 -</b>	Fluxograma de seleção de microRNAs para meta-análise de sobrevida global .....	21
<b>Figura 4 -</b>	Meta-análise em sobrevida global (expressão reduzida versus aumentada) .....	43
<b>Figura 5 -</b>	Meta-análise de sobrevida global (Família miR-30).....	44
<b>Figura 6 -</b>	Meta-análise em sobrevida global (Família miR-200).....	45

# Resumo

---

---

Ferreira PAO. *MicroRNA como potencial biomarcador prognóstico e preditivo de resposta à quimioterapia baseada em platina em pacientes portadoras de câncer de ovário: revisão sistemática da literatura com meta-análise em sobrevida global.* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** Os microRNAs (miRNAs) afetam virtualmente afetar todas as funções do ciclo celular incluindo proliferação, apoptose, diferenciação e têm sido associados a vários tipos de câncer. No câncer de ovário, vários estudos têm demonstrado que os miRNAs estão expressos de forma anormal. Desta maneira os miRNAs podem agir funcionando como supressores tumorais ou oncogenes. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática com meta-análise em sobrevida global sobre o papel do miRNA no câncer epitelial de ovário como fator prognóstico e preditivo de resposta à quimioterapia. **Métodos:** foi pesquisado na base de dados Pubmed as palavras chaves “microRNA” e “câncer de ovário” ou “miRNA” e “câncer de ovário” e identificados artigos publicados até 02/02/2019 que tinham como principal assunto miRNA e câncer de ovário. Foram considerados para inclusão somente estudos que relacionaram miRNA ao diagnóstico, prognóstico e resposta à quimioterapia no câncer de ovário. **Resultados:** 1.482 artigos foram encontrados, 497 preencheram os critérios de inclusão para revisão sistemática e 350 miRNAs foram identificados. O status de superexpressão ou expressão reduzida foi descrito em tecido/células ou plasma de câncer de ovário, tecido/célula ou plasma de tumores benignos e tecido/célula ou plasma de pessoas saudáveis. O status de superexpressão ou expressão reduzida foi relacionado a fatores diagnósticos, fatores prognósticos (sobrevida global – SG - e sobrevida livre de progressão) e fatores preditivos de resposta como sensibilidade à platina e ao paclitaxel. miRNAs que foram citados três ou mais vezes foram selecionados para análise de fatores diagnósticos, prognósticos e preditivos de resposta. Doze miRNAs preencheram os critérios para fatores prognósticos e foram incluídos na meta-análise de sobrevida global. Os miRNAs miR-145, miR-148a, miR-335e miR-23b foram classificados como fator de bom prognóstico quando superexpressos, relacionados a maior sobrevida global (SG). Por outro lado, os miRNAs miR-25, miR200b, miR-200a, miR-429 e miR-373 foram classificados como fator de mau prognóstico, relacionados a menor SG quando superexpressos. Para o miR-200c os resultados foram inconclusivos. miR-200c estava relacionado ao aumento de sobrevida global em um artigo e, em outros dois artigos, à redução da SG. Em relação aos miR-30a e miR-30d, os resultados não permitiram uma conclusão em termos de SG, com tendência a maior SG. **Conclusão:** nesta revisão sistemática foram identificados miRNAs que podem estar relacionados ao prognóstico, diagnóstico e sensibilidade a quimioterapia. A análise destes 12 miRNAs relacionados a SG deve ser incluída em estudos prospectivos para validação.

**Descritores:** Neoplasias ovarianas; MicroRNAs; Prognósticos; Sobrevida global.

# Abstract

---

---

Ferreira PAO. *MicroRNA as potential prognostic and predictive platinum based chemotherapy response biomarker in ovarian cancer patients: A systematic review of literature and overall survival meta-analysis* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

**Introduction:** microRNAs (miRNAs) all functions of cell cycle functions, including cell proliferation, apoptosis and differentiation, and are associated to several cancers. In ovarian cancer, studies have shown that microRNAs are abnormally expressed and can act as oncogenes or tumor suppressor genes. **Objective:** To accomplish a systematic review of literature with overall survival meta-analysis about the role of microRNA in epithelial ovarian cancer as prognostic and predictive factor to chemotherapy response. **Methods:** It was searched in PubMed database through the search of keywords “microRNA” and “ovarian cancer” or “miRNA” and “ovarian cancer”. Original articles published until 02/02/2019 that had as mainly subject microRNA (miRNA) and ovarian cancer had been included. We considered for inclusion only studies that related microRNA to diagnostic, prognostic or response to chemotherapy in ovarian cancer. **Results:** 1,482 articles were found, 497 fulfilled inclusion criteria to systematic review and 350 microRNAs have been identified. Their status as upregulated or downregulated were described in ovarian cancer and/or benign tumors and/or healthy tissue/cell or serum. The status of up-/downregulation of miRNAs had been related to diagnostic, prognostic features (overall survival – OS - and disease free survival) and response predictive features as response to platinum and paclitaxel. The miRNAs that have been cited three or more times have been selected for diagnostic, prognostic and response to chemotherapy analysis. 12 miRNAs fulfilled the criteria to prognostic features and were included in the overall survival (OS) meta-analysis. When upregulated, miRNAs miR-145, miR-148a, miR-335 and miR-23b may be classified as good prognosis factor related to increased OS. By contrast, miR-25, miR-200b, miR-200a, miR-429 and miR-373 when upregulated may be classified as risk factors, related to decreased OS. Regarding miR-200c, results were inconclusive. miR-200c in one article was related to increased OS and in other two articles with decreased OS. miR-30a and miR-30d results do not permit a conclusion in terms of OS, with a trend to increased OS relationship. **Conclusions:** In this systematic review we identified miRNAs that may be related to prognostic, diagnostic and response to chemotherapy. The analysis of 12 miRNAs related to overall survival should be included in prospective trials for validation.

**Descriptors:** Ovarian cancer; MicroRNAs; Prognostic factors; Overall survival.

# **1 Introdução**

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer epitelial de ovário

### 1.1.1 Epidemiologia

O câncer de ovário é a oitava causa mais comum de câncer no mundo entre as mulheres e a oitava causa de mortalidade<sup>[1]</sup>. A idade média das pacientes com câncer de ovário é em torno de 60 anos e a maioria das pacientes apresenta a doença em estádio avançado e são tratadas com cirurgia seguida de quimioterapia baseada na associação de platinas e taxanos<sup>[2]</sup>.

Aproximadamente 75% das pacientes apresentam doença avançada (estádios III e IV) ao diagnóstico. No entanto, apenas 20 a 25% delas estarão vivas em 5 anos<sup>[1]</sup>.

### 1.1.2 Teorias da patogênese

#### 1.1.2.1 Ovulação

A ovulação está associada ao dano e subsequente reparo do epitélio ovariano e pode levar à aquisição de defeitos genéticos das células do epitélio ovariano e ao desenvolvimento de câncer de ovário em pacientes susceptíveis. Esta teoria encontra suporte em um grande volume de evidências epidemiológicas que relaciona a ovulação ao câncer de ovário. Alterações no *P53* são comuns no câncer de ovário e

estas alterações estão correlacionadas com o número de ovulações durante a vida fértil da mulher. Estas alterações do *P53* podem levar a defeitos de reparo no DNA e aumentar a susceptibilidade ao câncer de ovário. No entanto este mecanismo ainda não está bem definido<sup>[3]</sup>.

#### **1.1.2.2 Hipótese da Gonadotrofina**

As gonadotrofinas circulantes estimulariam o epitélio ovariano e promoveriam alterações neoplásicas. Experimentos em animais sugerem que o excesso de gonadotrofina e a estimulação estromal podem resultar do distúrbio da inibição retrógrada entre o ovário e a glândula pituitária ou pela destruição dos folículos ovarianos que pode ser causada por radiação pélvica e exposição a metabólicos tóxicos<sup>[4]</sup>.

#### **1.1.2.3 Hipótese hormonal**

Sugere que hormônios reprodutivos podem interagir diretamente no epitélio ovariano para promover (estrógeno e andrógenos) ou proteger (progestágenos) contra a carcinogênese<sup>[5]</sup>.

#### **1.1.2.4 Hipótese inflamatória**

Infere que mediadores inflamatórios liberados durante a ovulação ou concomitante a processos inflamatórios como endometriose, doença pélvica inflamatória, exposição a talcos e asbesto poderiam causar dano ao epitélio ovariano e/ou a tuba ovariana<sup>[6]</sup>.

### **1.1.2.5 Hipótese de origem a partir de células da tuba uterina**

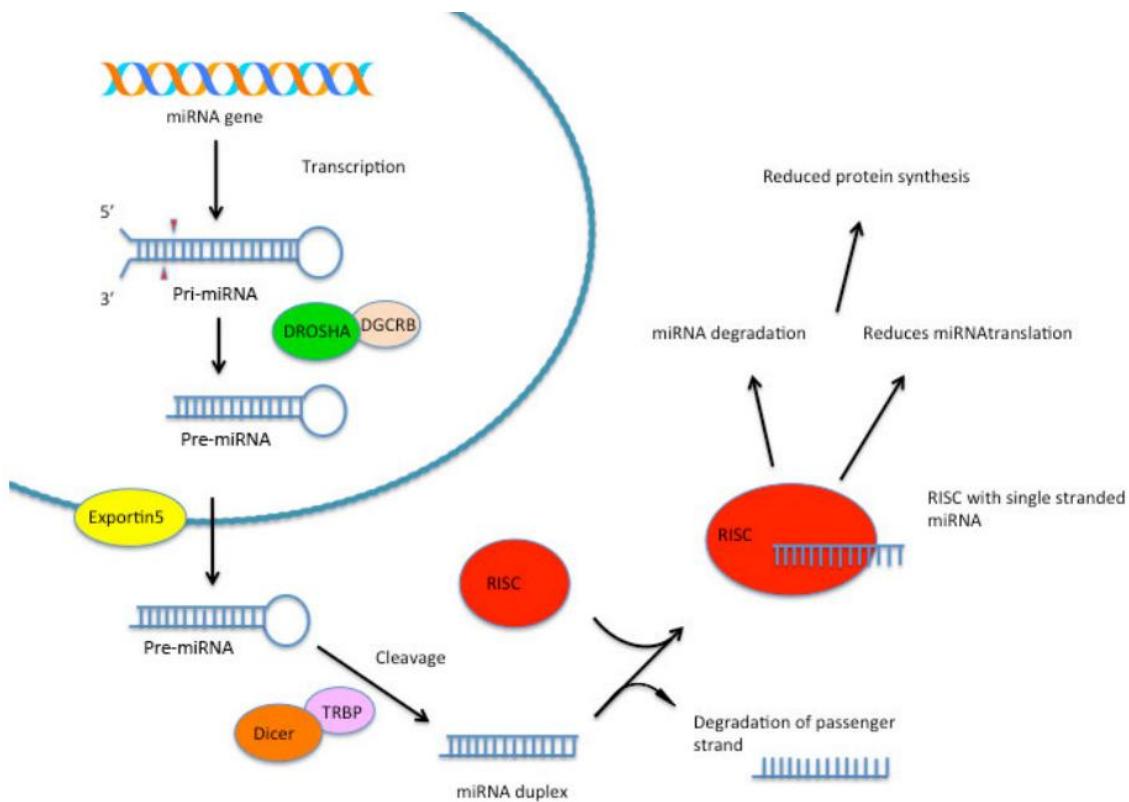
Todos os meses, colagenases, proteases e prostaglandinas circulam para quebrar a barreira folicular do ovário durante a ovulação. Devido à proximidade da tuba uterina, a trompa de falópio sofre um dano potencial repetitivo e subsequente processo de regeneração que poderia desencadear a carcinogênese. Estudos *in vitro* demonstram que as células tronco presentes na parte distal das tubas uterinas são capazes de diferenciação multi linhagem e auto renovação. Sendo, portanto, um potencial local para iniciação de câncer seroso de ovário<sup>[7]</sup>.

## **1.2 Novos rumos no tratamento do câncer – microRNA (miRNA)**

### **1.2.1 Definição de microRNA (miRNA)**

MicroRNAs (miRNAs) são moléculas pequenas de RNA com uma extensão de 20 a 22 nucleotídeos que atuam na regulação transcripcional e pós transcripcional da expressão gênica, tendo como alvo sequências complementares de RNA mensageiro<sup>[8]</sup>. Os miRNAs têm o potencial de afetar todas as funções do ciclo celular incluindo proliferação, apoptose e diferenciação e tem sido demonstrado que estão associados a vários tipos de câncer. No câncer de ovário, vários estudos apontam que os miRNAs estão expressos de forma anormal<sup>[8]</sup>. Desta maneira, os miRNAs podem agir funcionando como supressores tumorais ou oncogenes<sup>[8]</sup>.

### 1.2.2 Síntese e biogênese do microRNAs



Fonte: Adaptado de Phran e cols. 2016 [8].

**Figura 1 -** miRNA síntese e biogênese. O miRNA primário (pri-miRNA) é codificado nas células de DNA e transcrito no núcleo pela RNA polimerase II. O pri-miRNA contém uma estrutura em hélice que é clivada no núcleo pela endonuclease Dosha, juntamente à sua proteína de ligação ao RNA, DGCR8. O precursor resultante miRNA (pré-miRNA) é exportado do núcleo pela exportina-5 e posteriormente clivado pela endonuclease Dicer junto à sua proteína de ligação ao RNA, TRBP (proteína de ligação ao RNA de resposta à transativação). Após a separação das hélices, o miRNA maduro é incorporado ao complexo silenciador RNA induzido (RISC) iniciando ações regulatórias dos miRNAs

O miRNA é inicialmente transcrito, no núcleo, pela enzima polimerase II em uma longa molécula precursora denominada miRNA primário. Esta molécula é capaz de criar estruturas com sequências de miRNAs. Essas sequências são processadas a seguir pelas enzimas DROSHA e PASCHA em miRNA precursor (pré-miRNA) de aproximadamente 70 nucleotídeos. Este é exportado para o citoplasma e então

clivado pela enzima DICER em uma fita dupla de RNA com 22 nucleotídeos. Este produto é incorporado ao complexo silenciador induzido pelo RNA (RISC) que media a interface do RNA, uma das fitas é degradada e a outra, que é o RNA maduro, é utilizada para identificar alvos complementares (**Figura 1**)<sup>[8]</sup>. Tem sido demonstrado que o miRNA é capaz de ativar a expressão gênica ao interagir com regiões complementares encontradas na zona de promoção e codificação, bem como na região não traduzida 3'UTR do RNA mensageiro<sup>[8]</sup>.

### **1.2.3 miRNA e câncer de ovário**

#### **1.2.3.1 Estudos com miRNA em câncer de ovário**

Em 2007, Iorio e cols. foram os primeiros a analisar a expressão global de miRNA em câncer de ovário e comparar a diferença de expressão em pacientes com carcinoma de ovário e tecido ovariano sadio<sup>[9]</sup>. Eles encontraram os miRNAs miR-141, miR-200a, miR-200b e miR-200c superexpressos em carcinomas e os miR-125b, miR-140, miR-145 e miR-199a com menor expressão nesses tecidos. miR-140 está localizado no cromossomo 6q22, o qual se encontra frequentemente deletado em tumores ovarianos, e este miRNA é conhecido de ter como alvo transcritos genéticos associados com a invasão<sup>[9]</sup>. Em 2008, Zhang e cols. investigaram a regulação dos miRNAs no câncer de ovário epitelial comparando a expressão de miRNAs em 18 linhagens celulares derivadas de tecidos com câncer de ovário com 4 linhagens de tecidos derivados da superfície do epitélio ovariano<sup>[10]</sup>. Foram encontrados 35 miRNAs diferentemente expressos entre os dois grupos. Somente quatro destes estavam superexpressos em linhagens celulares de câncer de ovário (miR-26a, miR-

26b, miR-182, e miR-103) enquanto os demais estavam suprimidos, incluindo os supressores tumorais miRNAs let-7d e miR-127<sup>[10]</sup>.

Em 2010, *The Cancer Genome Atlas open access database* (TCGA) analisou a expressão de RNA mensageiro, miRNA, promotor de metilação e cópia de DNA de 489 tumores serosos de ovário alto grau e adicionalmente sequenciou exons em 316 destes tumores. Este banco de dados serviu de base para estudos subsequentes, como o de Yang e cols., que identificou oito miRNAs (miR-25, miR-506, miR-29c, miR-182, miR-128, miR-101, miR-141, e miR-200a) que juntos são capazes de predizer a regulação de 89% da expressão gênica associada ao miRNA<sup>[11]</sup>.

Desde então, em vários estudos têm sido pesquisadas as diferenças de expressão dos miRNAs entre a superfície do epitélio ovariano normal e os tecidos com câncer de ovário e seu potencial papel diagnóstico, prognóstico e preditivo de resposta ao tratamento<sup>[8]</sup>. As duas famílias reguladoras de miRNA mais frequentemente identificadas no câncer de ovário são as famílias: miR-200 e let-7. A família miR-200 é formada por 5 miRNAs (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, e miR-429). Apesar de alguns estudos terem como objetivo mostrar a importância prognóstica da família miR-200, os resultados são divergentes. A família let-7 consiste em 10 sequências de miRNA maduros (let-7a, let-7b, let-7c, let-7d, let-7e, let-7f, let-7g, let-7i, miR-98, e miR-202), que são conhecidos por agirem como supressores em vários tipos de câncer, incluindo câncer de ovário<sup>[8]</sup>.

### **1.2.3.2 miRNA como marcador prognóstico e câncer de ovário**

Apesar do miRNA ser um atraente potencial biomarcador para câncer, os diferentes estudos são divergentes a respeito de qual a real implicação na

identificação de miRNAs e como eles se correlacionariam com os desfechos clínicos. Isto poderia ser explicado pelos diferentes métodos utilizados para análise, diferentes subtipos de câncer, heterogeneidade tumoral e diferentes coortes analisadas nos estudos [8]. Os estudos mais importantes, e alguns deles foram citados acima, identificaram os diversos miRNAs como fatores prognósticos em câncer de ovário. Em um estudo com 360 pacientes com câncer de ovário, Zhang e cols. encontraram miR-205 e let-7f como potenciais biomarcadores de diagnóstico precoce. A combinação de elevada expressão de miR-205, baixa expressão de let-7f e elevada dosagem de CA125 aumentaram a acurácia diagnóstica para câncer de ovário estádio I [10].

### **1.2.3.3 miRNA como preditor de sensibilidade a quimioterapia**

Um dos maiores desafios no tratamento de câncer é o desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos. Um dos primeiros miRNAs identificados como potenciais supressores da resistência a quimioterápicos é a família do let-7, sendo posteriormente observado que níveis baixos de let-7 estariam correlacionados com menor sobrevida [8].

Sorrentini e cols. foram pioneiros no estudo de miRNAs alterados em células tumorais quimioresistentes e identificaram miRNAs (let-7e, miR-30c, miR-125b, miR-130 e miR-335) que estavam diversamente expressos nas células resistentes [12]. A seguir, Eitan e cols. identificaram miRNAs que prediziam resposta à quimioterapia baseada em platina e relataram 18 miRNAs que se encontravam diferencialmente expressos entre estádios I e III e sete miRNAs que estavam diferencialmente expressos, de maneira significativa, entre pacientes quimiossensíveis e

quimiorresistentes: miR-27a, miR-23a, miR-30c, let-7g, miR-199a-3p, miR- 378, e miR-625. A alta expressão de cinco miRNAs (miR-27a, miR-23a, miR-449b, miR- 21, miR-24-2) mostrou correlação com baixa sobrevida <sup>[13]</sup>. Já Bagnoli e cols. identificaram um conjunto de oito miRNAs (miR-506, miR-509-5p, miR-509-3p, miR-508-3p, miR-514, miR-507, miR-513a-5p, miR-513b) localizados no *locus* chrXq27.3, que estavam suprimidos em pacientes com recidiva precoce, estádio avançado e também associados à menor sensibilidade à quimioterapia <sup>[14]</sup>.

#### **1.2.3.4 miRNA circulante e câncer de ovário**

Nos últimos anos, estudos identificaram a presença de miRNA no sangue periférico e provaram ser esta uma estrutura estável por ser constituída por complexo de proteínas ou por estar incorporada dentro de microvesículas como os exomas que são resistentes à degradação por RNases <sup>[8]</sup>. Em 2008, Taylor e cols. conduziram o primeiro estudo que identificou miRNAs circulantes no soro de 50 pacientes com câncer de ovário e comparou com a expressão de miRNAs de células do tecido de pacientes com câncer de ovário, com a expressão de miRNAs no soro de pacientes com doenças benignas e de pessoas sadias <sup>[15]</sup>.

Foram encontrados 218, de 467 miRNAs testados, expressos em ambos (tecidos de câncer de ovário e nos exomas) avaliados e a maioria deles estava expressa de maneira semelhante. No mesmo ano, Resnick e cols. compararam o perfil de expressão de miRNA no soro de 28 pacientes com câncer de ovário com o perfil de 15 pacientes sadios e encontraram cinco miRNAs que estavam superexpressos nos pacientes com câncer de ovário (miR-21, miR-92, miR-93, miR-126 e miR-29a) enquanto três miRNAs (miR-155, miR-127 e miR-99b) estavam

suprimidos. No entanto, estes achados devem ser confirmados em estudos posteriores [8].

### **1.2.3.5 miRNA circulante e correlação com sobrevida global**

miRNAs também têm sido correlacionados com sobrevida global (SG). Em 2013, Hong e cols. identificaram superexpressão do miR-221 em 96 pacientes com câncer de ovário e comparou com grupo controle (indivíduos saudáveis) [16]. Posteriormente, ele observou que o nível de miR-221 estava significativamente relacionado com o estádio FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) e grau histológico. miR-221 elevado mostrou ser um fator prognóstico desfavorável para SG [16].

Gao e cols. demonstraram que o nível estava diminuído nos estádios iniciais quando comparado aos mais avançados, enquanto os níveis de miR-141 estavam mais elevados nos estádios iniciais [17].

### **1.2.3.6 O potencial terapêutico do miRNA circulante**

Van Jaarsveld demonstrou em seu estudo, que a superexpressão do miR141 (da família do miR-200) aumenta a resistência a platinas, possivelmente de modo direto, através do seu alvo KEAP1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*) que é suprimido por esta ligação. Adicionalmente, demonstraram que a inibição desta via contribuiria para reverter a resistência a platina, o que sugeriria o miR141 como um futuro alvo para tal objetivo. Por outro lado, Liu e cols. demonstraram que o miR-506 é um potencial alvo para aumentar a sensibilidade à quimioterapia [18]. Já, a expressão elevada de miR-214 tem sido reportada em vários tipos de câncer e tem

sido associada à quimiorresistência e metástase<sup>[19]</sup>. miR-214 suprime p53 e aumenta a sensibilidade à quimioterapia.

Frente ao exposto, concluímos que os miRNAs podem desempenhar um papel importante na carcinogênese dos tumores epiteliais de ovário e pretendemos avaliar prospectivamente a correlação entre a expressão de miRNAs e sobrevida livre de progressão (SLP), SG, taxa de citorredução cirúrgica após a quimioterapia neoadjuvante, bem como correlacionar a expressão de miRNAs e o diagnóstico de recidiva. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise em SG incluindo os miRNAs mais relevantes na literatura com o objetivo de identificar os miRNAs com potencial correlação com os desfechos descritos acima para serem validados em futuro estudo prospectivo.

## **2 Objetivo**

---

## 2 OBJETIVO

### 2.1 Objetivo primário

Identificar os microRNAs (miRNAs) no câncer de ovário relacionados a fatores prognósticos e fatores preditivos de resposta à quimioterapia baseada em platina.

### **3 Materiais e Métodos**

---

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 Estratégia de busca

Foi pesquisado na base de dados do PubMed todos os artigos publicados até 02/02/2019 usando as seguintes palavras chave: “microRNA” e “câncer de ovário” ou “miRNA” e “câncer de ovário” por duas pesquisadoras independentes sem nenhuma restrição inicialmente. Os artigos duplicados foram excluídos e, posteriormente, os artigos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

### 3.2 Critérios de inclusão

- Estudos que demonstraram relação entre aumento ou redução da expressão de miRNA no câncer de ovário e:
  - Sobrevida global
  - Sobrevida livre de progressão
  - Resistência a quimioterapia (cisplatina e/ou paclitaxel)
  - Sensibilidade a quimioterapia (cisplatina e/ou paclitaxel)
  - Proliferação celular e/ou migração
  - Diagnóstico

### 3.3 Critérios de exclusão

- Estudos que avaliaram outros tumores e não somente câncer de ovário
- Estudos que avaliaram câncer de ovário não epitelial
- Estudos que não avaliaram câncer de ovário
- Artigos de revisão
- Estudos em tecidos animais.

Os artigos foram avaliados por duas pesquisadoras separadamente e as divergências foram analisadas por uma terceira pesquisadora que qualificou os artigos como apto ou não apto para serem incluídos na revisão sistemática. Os critérios PRISMA foram adotados para realização da meta-análise: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/PRISMAStatement.aspx>.

A maioria dos miRNAs encontrados foram citados uma ou duas vezes e foi considerado como evidência insuficiente para a análise. miRNAs citados três ou mais vezes foram considerados para análise final. Diferentes funções e expressões de miRNAs foram organizadas em cinco tabelas de acordo com seu propósito específico.

### 3.4 Análise estatística

Para construção da meta-análise que correlaciona expressão de miRNAs com sobrevida global foi considerado *hazard ratio* (HR) como medida de associação e o intervalo de confiança de 95%. O gráfico de *forest plot* foi construído para apresentar

os dados de *hazard ratio* e os intervalos de confiança. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada pelo teste  $I^2$  sob hipótese nula de não heterogeneidade entre os estudos. A medida de resumo foi calculada por família considerando o tamanho da amostra assim como o peso de cada estudo. O gráfico de *forest plot* representa a medida de associação de cada estudo. As análises foram realizadas no programa STATA para Windows 1.1v.

## **4 Resultados**

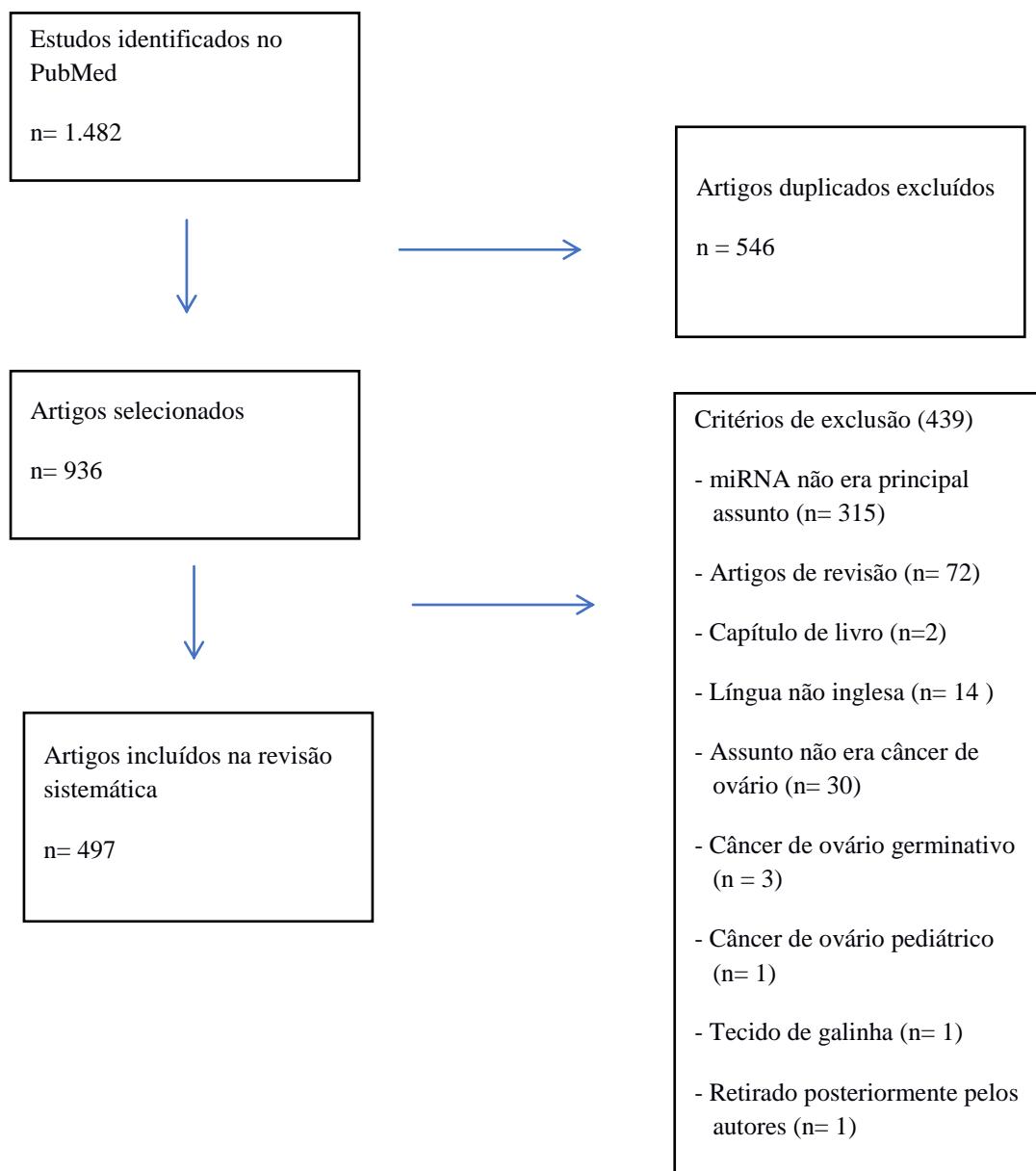
---

## 4 RESULTADOS

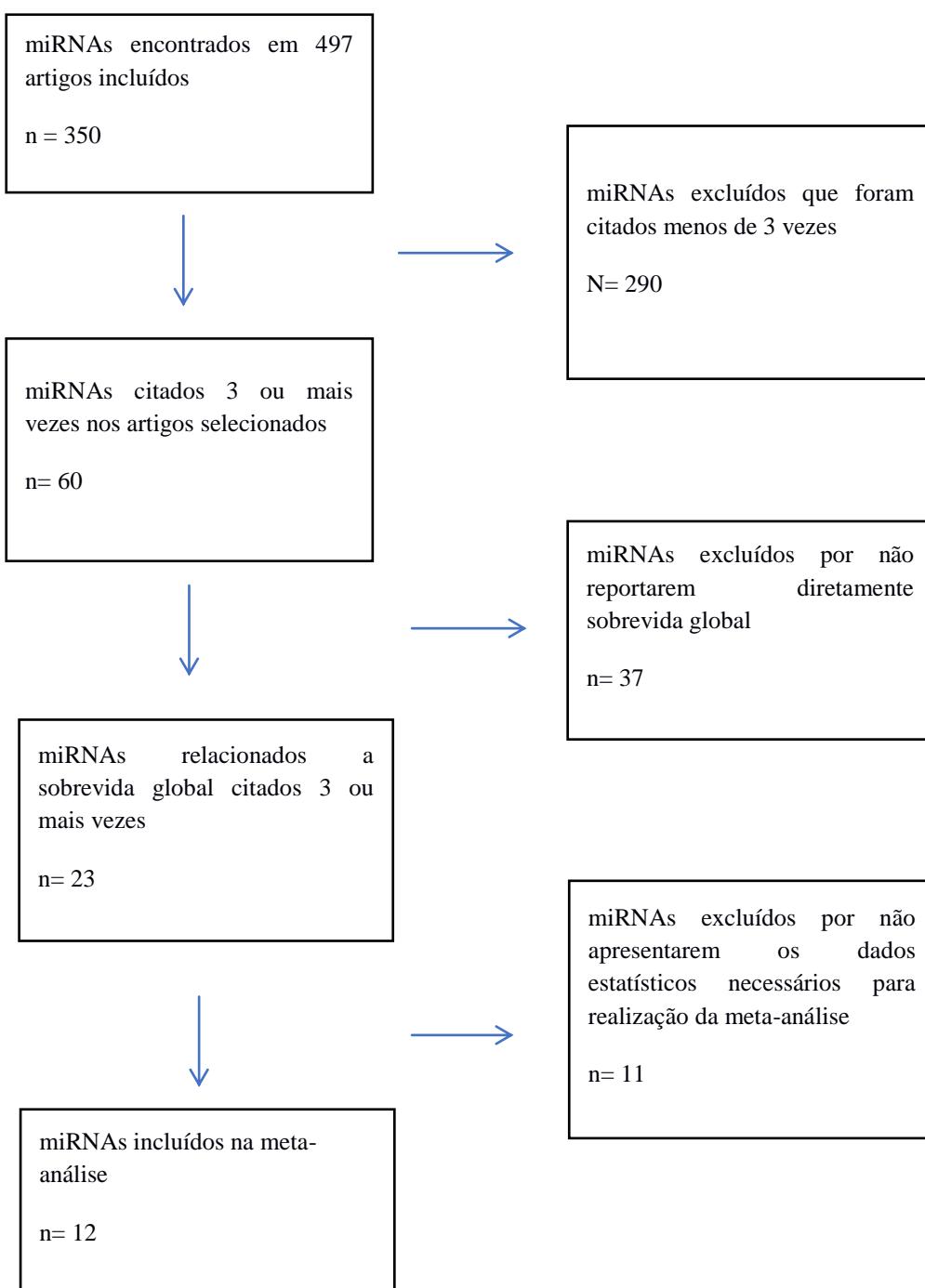
### 4.1 Resultados gerais

Usando as palavras chaves “câncer de ovário” e “miRNA” ou “câncer de ovário cancer” e “microRNA”, 1.482 artigos foram encontrados. Após a exclusão de 546 artigos duplicados, 936 foram avaliados para os critérios de inclusão e exclusão. Finalmente, 497 artigos foram selecionados para a revisão sistemática (**Figura 2**). Nos 497 artigos selecionados, foram identificados 350 miRNAs (**Figura 3**).

A maioria dos miRNAs foi citada uma ou duas vezes nos 497 artigos selecionados. Com o objetivo de selecionar os mais citados na literatura e estudar estes miRNAs com maior complexidade foi adotada a estratégia de selecionar os miRNAs que foram citados três ou mais vezes para a revisão sistemática da literatura. Em cada artigo foram encontrados diferentes tipos de informações relacionados aos miRNAs. Foram construídas cinco tabelas que correlacionaram os miRNAs citados três ou mais vezes a uma finalidade específica.



**Figura 2 -** Fluxograma de identificação e seleção de artigos para revisão sistemática da literatura



**Figura 3 - Fluxograma de seleção de miRNAs para meta-análise de sobrevida global**

## 4.2 Expressão de miRNAs para análise diagnóstica

A expressão dos miRNAs nas amostras de câncer de ovário foi comparada a amostras de tecidos de tumores benignos/saudáveis. Os miR-125b, miR-126, miR-1307, miR-182, miR-23a, miR-27a, miR-200b, miR-200c-3p, miR-205, miR-221, miR-30d, miR-31, miR-375, miR-429, miR-509-3p ,miR-9, let-7a, let-7d, let-7c e let-7f estavam super expressos nas amostras de câncer de ovário comparadas às amostras de tecido de tumores benignos/saudáveis em todos os estudos. Por outro lado, os miR-139-5p, miR-149, miR-199a-3p, miR23b, miR363, miR-409-3p e miR-494 apresentaram baixa expressão nas amostras de câncer de ovário comparadas as amostras de tumor benigno/saudáveis em todos os estudos. (**Tabela 1**)

Os miR-106a, miR-145, miR-148a, miR-152, miR-199a, miR-497, miR-93 e a família let-7 apresentaram mais de uma divergência na sua expressão em amostras de câncer de ovário quando comparadas às amostras de tecidos tumores benignos/saudáveis. Foi identificado que os miR-155, miR-200a, miR-200c, miR-506, miR-130b, miR-133a, miR-137, miR-141, miR-193b, miR-21, miR-22, miR-25, miR-29b, miR-335 e let-7b estavam superexpressos nas amostras de câncer de ovário quando comparado à expressão em amostras de tecidos de tumores benignos/saudáveis em todos os estudos exceto um, em cada grupo em que estavam reduzidos. (**Tabela 1**)

**Tabela 1 -** Expressão diferencial de miRNAs entre câncer de ovário e tecidos saudáveis/tumores benignos

miRNA	Tecido*	Linhagem celular**	Expressão miRNA em câncer de ovário vs tecido saudável/tumor benigno***	Referência
miR-106a	não	sim	aumentada	[20]
miR-106a	sim	sim	reduzida	[21]
miR-106a	sim	sim	aumentada	[22]
miR-106a	não	sim	aumentada	[23]
miR-106a	não	sim	reduzida	[24]
miR-125b	sim	sim	aumentada	[25]
miR-125b	não	sim	aumentada	[26]
miR-125b	sim	sim	aumentada	[27]
miR-125b	não	sim	aumentada	[28]
miR-125b	sim	sim	aumentada	[29]
miR-125b	não	sim	aumentada	[30]
miR-125b	não	sim	aumentada	[31]
miR-126	sim	não	aumentada	[32]
miR-130b	sim	sim	reduzida	[33]
miR-130b	não	sim	aumentada	[34]
miR-130b	sim	sim	aumentada	[35]
miR-133a	não	sim	aumentada	[26]
miR-133a	sim	sim	aumentada	[36]
miR-133a	sim	sim	reduzida	[37]
miR-137	sim	sim	aumentada	[38]
miR-137	sim	sim	reduzida	[39]
miR-137	não	sim	aumentada	[40]
miR-139-5p	sim	sim	reduzida	[41]
miR-139-5p	sim	sim	reduzida	[42]
miR-1307	sim	sim	aumentada	[43]
miR-141	não	sim	aumentada	[44]
miR-141	não	sim	aumentada	[45]
miR-141	sim	sim	aumentada	[46]
miR-141	sim	sim	aumentada	[47]
miR-141	sim	sim	aumentada	[48]
miR-141	não	sim	reduzida	[49]
miR-145	sim	sim	reduzida	[46]
miR-145	não	sim	aumentada	[50]
miR-145	sim	sim	aumentada	[51]
miR-145	sim	sim	aumentada	[52]
miR-145	não	sim	aumentada	[53]
miR-145	sim	sim	aumentada	[54]
miR-145	sim	sim	reduzida	[55]
miR-145	sim	sim	aumentada	[56]
miR-148a	sim	sim	reduzida	[57]
miR-148a	sim	sim	reduzida	[58]
miR-148a	sim	sim	aumentada	[59]
miR-148a	sim	sim	aumentada	[60]
miR-149	sim	sim	reduzida	[61]
miR-152	sim	sim	reduzida	[59]
miR-152	sim	sim	reduzida	[62]
miR-152	não	sim	aumentada	[63]
miR-152	não	sim	aumentada	[64]
miR-155	não	sim	aumentada	[65]

continua

**Tabela 1 -** Expressão diferencial de miRNAs entre câncer de ovário e tecidos saudáveis/tumores benignos (continuação)

miRNA	Tecido*	Linhagem celular**	Expressão miRNA em câncer de ovário vs tecido saudável/tumor benigno***	Referência
miR-155	não	sim	aumentada	[66]
miR-155	não	sim	aumentada	[67]
miR-155	sim	não	reduzida	[68]
miR-182	não	sim	aumentada	[69]
miR-182	sim	não	aumentada	[70]
miR-182	não	sim	aumentada	[71]
miR-182	sim	sim	aumentada	[72]
miR-182	sim	sim	aumentada	[73]
miR-193b	não	sim	aumentada	[74]
miR-193b	sim	sim	reduzida	[75]
miR-193b	não	sim	aumentada	[76]
miR-199a	sim	sim	aumentada	[31]
miR-199a	não	sim	aumentada	[77]
miR-199a	sim	sim	aumentada	[78]
miR-199a	não	sim	reduzida	[79]
miR-199a	sim	sim	reduzida	[46]
miR199a-3p	sim	sim	reduzida	[80]
miR-21	sim	não	aumentada	[68]
miR-21	sim	sim	aumentada	[81]
miR-21	sim	não	aumentada	[82]
miR-21	sim	não	aumentada	[83]
miR-21	sim	sim	reduzida	[84]
miR-21	não	sim	aumentada	[85]
miR-21	não	sim	aumentada	[86]
miR-22	não	sim	aumentada	[87]
miR-22	sim	sim	aumentada	[88]
miR-22	sim	não	reduzida	[89]
miR-22	não	sim	aumentada	[90]
miR-25	sim	sim	aumentada	[71]
miR-25	sim	não	aumentada	[91]
miR-25	sim	sim	aumentada	[92]
miR-25	sim	sim	reduzida	[93]
miR-23ai	sim	não	aumentada	[94]
miR-23b	sim	não	reduzida	[94]
miR-23b	sim	sim	reduzida	[95]
miR-27a	não	sim	aumentada	[96]
miR-27a	não	sim	aumentada	[97]
miR-27a	sim	não	aumentada	[98]
miR-29b	sim	sim	reduzida	[99]
miR-29b	sim	sim	aumentada	[100]
miR-29b	não	sim	aumentada	[101]
miR-200a	sim	sim	aumentada	[46]
miR-200a	sim	sim	aumentada	[47]
miR-200a	sim	não	aumentada	[102]
miR-200a	sim	não	aumentada	[103]
miR-200a	sim	não	aumentada	[104]
miR-200a	não	sim	aumentada	[105]
miR-200a	sim	sim	aumentada	[106]

continua

**Tabela 1 -** Expressão diferencial de miRNAs entre câncer de ovário e tecidos saudáveis/tumores benignos (continuação)

miRNA	Tecido*	Linhagem celular**	Expressão miRNA em câncer de ovário vs tecido saudável/tumor benigno***	Referência
miR-200a	sim	não	reduzida	[107]
miR-200a	não	sim	aumentada	[108]
miR-200a	sim	não	aumentada	[95]
miR-200b	sim	não	aumentada	[102]
miR-200b	sim	não	aumentada	[103]
miR-200b	sim	não	aumentada	[104]
miR-200b	não	sim	aumentada	[105]
miR-200b	sim	não	aumentada	[109]
miR-200c	sim	não	aumentada	[102]
miR-200c	sim	não	aumentada	[103]
miR-200c	sim	não	aumentada	[104]
miR-200c	sim	não	aumentada	[110]
miR-200c	não	sim	reduzida	[111]
miR-200c	sim	sim	aumentada	[112]
miR-200c	não	sim	aumentada	[113]
miR-200c	não	sim	aumentada	[114]
miR-200c	sim	sim	aumentada	[115]
miR-200c	não	sim	aumentada	[45]
miR-200c	sim	sim	aumentada	[46]
miR-200c-3p	não	sim	aumentada	[116]
miR-200c-3p	sim	não	aumentada	[117]
miR-200c-3p	não	sim	aumentada	[45]
miR-205	sim	sim	aumentada	[118]
miR-205	sim	não	aumentada	[119]
miR-205	não	sim	aumentada	[120]
miR-221	sim	não	aumentada	[121]
miR-30d	sim	sim	aumentada	[122]
miR-30d	não	sim	aumentada	[123]
miR-30d	não	sim	aumentada	[124]
miR-31	sim	sim	aumentada	[115]
miR-31	não	sim	aumentada	[125]
miR-31	não	sim	aumentada	[126]
miR-335	não	sim	aumentada	[127]
miR-335	sim	não	reduzida	[128]
miR-335	sim	sim	aumentada	[129]
miR-363	sim	sim	reduzida	[130]
miR-375	sim	sim	aumentada	[43]
miR-375	não	sim	aumentada	[131]
miR-409-3p	sim	não	reduzida	[132]
miR-409-3p	não	sim	reduzida	[133]
miR-429	sim	não	aumentada	[117]
miR-429	sim	sim	aumentada	[134]
miR-429	não	sim	aumentada	[135]
miR-429	não	sim	aumentada	[136]
miR-429	sim	sim	aumentada	[71]
miR-494	não	sim	reduzida	[133]
miR-494	sim	sim	reduzida	[137]
miR-497	sim	sim	reduzida	[138]

continua

**Tabela 1 -** Expressão diferencial de miRNAs entre câncer de ovário e tecidos saudáveis/tumores benignos (conclusão)

miRNA	Tecido*	Linhagem celular**	Expressão miRNA em câncer de ovário vs tecido saudável/tumor benigno***	Referência
miR-497	sim	sim	aumentada	[139]
miR-497	sim	sim	reduzida	[140]
miR-497	sim	sim	aumentada	[141]
miR-506	sim	sim	aumentada	[142]
miR-506	sim	não	aumentada	[143]
miR-506	sim	sim	aumentada	[144]
miR-506	não	sim	reduzida	[145]
miR-509-3p	não	sim	aumentada	[146]
miR-509-3p	sim	sim	aumentada	[147]
miR-509-3p	sim	não	aumentada	[117]
miR-9	não	sim	aumentada	[148]
miR-9	sim	sim	aumentada	[149]
miR-9	sim	não	aumentada	[150]
miR-9	sim	sim	aumentada	[151]
miR-9	sim	não	aumentada	[152]
miR-93	sim	sim	reduzida	[134]
miR-93	sim	não	aumentada	[153]
miR-93	sim	sim	aumentada	[154]
miR-93	sim	sim	reduzida	[71]
Família let 7	não	sim	aumentada	[148]
Família let 7	sim	sim	reduzida	[155]
let 7 b	sim	sim	aumentada	[156]
Família let 7	não	sim	reduzida	[157]
let 7d	sim	sim	reduzida	[158]
Família let 7	sim	sim	aumentada	[159]
Família let 7	não	sim	aumentada	[160]
let 7 a	sim	não	reduzida	[161]
let 7c	não	sim	reduzida	[162]
let 7b	sim	sim	reduzida	[163]
let 7f	sim	não	reduzida	[119]
let 7i	não	sim	aumentada	[164]

\* Foi avaliado em tecido humano

\*\* Foi avaliado em linhagem celular

\*\*\* Foi realizada comparação da expressão de microRNA entre tecido/plasma/célula de tumor de ovário e tecido/plasma/linhagem celular de pacientes saudáveis e/ou tumores benignos  
miRNA (microRNA)

### 4.3 Expressão de miRNAs para análise de proliferação celular

miRNAs relacionados a proliferação celular foram avaliados e os miR-106a, miR-182, miR-25, miR-200a, miR-200c-3p, miR-203, miR-205, miR-221, miR-30d e miR-603, quando aumentados, estavam relacionados ao aumento da proliferação celular. Por outro lado, os miR-125b, miR-130b, miR-133a, miR-137, miR-145, miR-148a ,miR-149, miR-152 miR-199a, miR-22, miR-23b, miR-29b, miR-200c , miR215, miR-34a, miR-34c, miR-363, miR-429, miR-494, miR-497, miR-506, miR-509-3p, miR-9 e let-7b estão associados à redução da proliferação celular quando aumentados. A redução dos miR-193b e miR-199a-3p está relacionada ao aumento da proliferação celular. (**Tabela 2**)

**Tabela 2 –** microRNAs relacionados à proliferação celular/migração e invasão

miRNA	Tecido*	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Ação***	Ref
<b>miR-106a</b>	33 CEOSAG e 6 tecidos benignos	sim	aumentado	reduz BCL10 e caspase-7	aumenta proliferação celular	[21]
<b>miR-106a</b>	15 CEO e tecido adjacentes normais	sim	aumentado	aumenta PTEN	aumenta proliferação celular/migração e invasão	[22]
<b>miR-125b</b>	55 CEO e tecidos adjacentes normais	sim	aumentado	reduz SET	reduz TEM, migração e invasão	[25]
<b>miR-125b</b>	20 CEO e 7 tecidos benignos	sim	aumentado	reduz EIF4EBP1	reduz invasão e migração	[27]
<b>miR-125b</b>	28 EOC e 11 tecidos normais	sim	aumentado	reduz BCL2	reduz proliferação celular e invasão	[28]
<b>miR-125b</b>	20 CEOSAG e 10 tecidos normais	sim	aumentado	reduz BLC3	reduz proliferação celular	[29]
<b>miR-125b</b>	33 CEOSAG e 7 tecidos normais	sim	aumentado	reduz HIF-1a/VEGF	reduz angiogênese	[31]
<b>miR-130b</b>	100 CEO e 20 tecidos normais	sim	aumentado	reduz RUNX3	reduz migração e invasão	[35]
<b>miR-133a</b>	16 CEO e 8 tecidos normais	sim	aumentado	reduz IGF1R-3'UTR	reduz proliferação celular	[36]
<b>miR-133a</b>	70 CEO e 26 tecidos normais	sim	aumentado	ND	reduz crescimento celular e induz apoptose	[37]
<b>miR-137</b>	30 CEO e 30 tecidos normais	sim	aumentado	reduz MMP-2 e MMP-9	reduz crescimento celular, TEM e invasão	[38]
<b>miR-137</b>	50 CEO e 50 tecidos adjacentes normais	sim	reduzido	aumenta SNAIL	aumenta TEM e crescimento celular	[39]
<b>miR-137</b>	20 CEO e 10 tecidos normais	sim	aumentado	reduz AEG-1	reduz TEM e crescimento celular	[40]
<b>miR-145</b>	50 CEO e 50 tecidos adjacentes normais	sim	aumentado	reduz -MYC	reduz proliferação celular	[51]
<b>miR-145</b>	38 CEO e 6 tecidos normais	sim	aumentado	reduz TRIM2	reduz proliferação celular	[52]
<b>miR-145</b>	3 tecidos normais ,12 CEO e 12 soro CEO	sim	aumentado	reduz P70S6K1 e MUC1	reduz proliferação celular/invasão	[54]
<b>miR-145</b>	76 CEOSAG	sim	aumentado	reduz MTDH	reduz crescimento celular/invasão	[53]
<b>miR-148a</b>	78 e 17 tecidos normais	sim	aumentado	ND	reduz proliferação celular	[57]
<b>miR-148a</b>	20 CEO e 20 tecidos adjacentes	sim	aumentado	reduz S1PR1	reduz proliferação celular	[59]
<b>miR-148a</b>	102 CEO plasma e 70 plasmas normais	sim	reduzido	ND	aumenta proliferação celular, migração e invasão	[58]

continua

**Tabela 2 –** microRNAs relacionados à proliferação celular/migração e invasão (continuação)

miRNA	Tecido*	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Ação***	Ref
<b>miR-149</b>	58 CEO e tecidos adjacentes normais	sim	aumentado	bloqueia (TGFβ1), reduz SNAIL	reduz proliferação celular	[61]
<b>miR-152</b>	sem tecido	sim	aumentado	ND	reduz proliferação celular, migração e invasão	[165]
<b>miR-152</b>	78 CEO e 17 tecidos normais	sim	aumentado	ND	reduz proliferação celular	[59]
<b>miR-182</b>	13 CEO e 2 tecidos normais	sim	aumentado	reduz PDCD4	aumenta crescimento celular/migração	[72]
<b>miR-182</b>	56 CEOSAG e 21 tecidos normais	sim	aumentado	aumenta HMGA2, reduz MTSS1 e BRCA1	aumenta invasão e proliferação celular	[73]
<b>miR-193b</b>	7 CEOSAG e 7 tecidos adjacentes normais	sim	reduzido	aumenta uPA	aumenta proliferação celular e invasão	[75]
<b>miR-199a</b>	33 CEO e 7 tecidos normais	sim	aumentado	inibe P70S6K1 e VEGF, reduz HER2 e HER3	reduz angiogênese e proliferação celular	[23]
<b>miR-199a</b>	9 CEO	sim	aumentado	reduz CD44 e ABCG2	reduz proliferação celular, invasão e metástases	[78]
<b>miR-199a-3p</b>	115 CEO e tecidos normais adjacentes	sim	reduzido	aumenta DDR1 e reduz c-Met	aumenta agressividade tumoral	[137]
<b>miR-199a-3p</b>	sem tecido	sim	reduzido	ND	aumenta proliferação celular, invasão e migração	[166]
<b>miR-22</b>	31 CEO plasma, 23 plasmas de tumores benignos e 8 plasmas normais	sim	aumentado	reduz EZRIN	reduz metástases	[88]
<b>miR-23b</b>	116 CEO e 5 tecidos normais	sim	reduzido	reduz RUNX2	aumenta proliferação celular	[95]
<b>miR-23b</b>	sem tecido	sim	aumentado	aumenta RUNX2	reduz crescimento celular, migração e invasão	[121]
<b>miR-25</b>	18 CEO e tecidos adjacentes normais	sim	aumentado	inibe LATS2	aumenta proliferação celular e motilidade	[92]

continua

**Tabela 2 –** microRNAs relacionados à proliferação celular/migração e invasão (continuação)

miRNA	Tecido*	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Ação***	Ref
<b>miR-25</b>	6 CEO e 6 tecidos normais adjacentes	sim	reduzido	NA	reduz proliferação celular e induz apoptose	[93]
<b>miR-29b</b>	30 CEO e 30 tecidos normais adjacentes	sim	aumentado	reduz AKT2 e AKT3	reduz progressão celular	[100]
<b>miR-200a</b>	55 CEO e tecido adjacente	sim	aumentado	reduz PTEN	aumenta invasão e migração	[95]
<b>miR-200a</b>	32 CEO e tecido adjacente	sim	aumentado	reduz PTEN	aumenta proliferação celular	[167]
<b>miR-200c</b>	48 CEO e 30 tecidos normais	sim	aumentado	reduz ZEB2	reduz invasão e migração	[112]
<b>miR-200c-3p</b>	54 CEO e 9 tecidos normais	não	aumentado	reduz ZEB1 e ZEB2	aumenta metástases	[168]
<b>miR-203</b>	sem tecido	sim	aumentado	reduz BIRC5	aumenta crescimento celular e migração	[169]
<b>miR-205</b>	110 CEO e 20 tecidos normais	sim	aumentado	reduz ZEB1	aumenta migração	[118]
<b>miR-205</b>	360 CEO plasma e 200 plasmás normais	sim	aumentado	reduz ZEB1 e ZEB2	aumenta migração e invasão	[119]
<b>miR-215</b>	48 CEO e tecidos normais adjacentes	sim	aumentado	reduz RUNX2	reduz proliferação celular	[170]
<b>miR-221</b>	30 CEO e tecidos normais adjacentes	sim	reduzido	ND	reduz proliferação celular	[171]
<b>miR-30d</b>	330 CEO	sim	aumentado	aumenta CASP3	aumenta proliferação celular	[122]
<b>miR-34a</b>	sem tecido	sim	aumentado	aumenta BMF	reduz proliferação celular	[172]
<b>miR-34a</b>	sem tecido	sim	aumentado	reduz HDAC1	reduz proliferação celular	[173]
<b>miR-34c</b>	sem tecido	sim	aumentado	reduz AXL	reduz proliferação celular e migração	[174]
<b>miR-363</b>	50 CEO e tecidos normais	sim	aumentado	reduz CDK6 e CDC25A	reduz migração e invasão	[130]
<b>miR-429</b>	180 CEO e 66 tecidos normais	sim	aumentado	reduz ZEB1, ZEB2	reduz proliferação celular	[134]
<b>miR-494</b>	25 CEO e tecidos normais adjacentes	sim	aumentado	reduz NOB1	reduz proliferação celular	[175]
<b>miR-494</b>	96 CEO e tecidos normais adjacentes	sim	aumentado	reduz FGFR2	reduz proliferação celular	[137]
<b>miR-497</b>	26 CEO e 26 tecidos normais adjacentes	sim	aumentado	aumenta PAX2	reduz proliferação celular	[141]

continua

**Tabela 2 –** microRNAs relacionados à proliferação celular/migração e invasão (conclusão)

miRNA	Tecido*	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Ação***	Ref
<b>miR-497</b>	30 CEO e 30 tecidos normais	sim	reduzido	aumenta SMURF1 reduz VEGFRA e SMURF1	aumenta invasão e migração reduz proliferação celular e TEM	[138]
<b>miR-497</b>	96 CEO e 30 tecidos normais	sim	aumentado	reduz RAD51	reduz proliferação celular	[139]
<b>miR-506</b>	468 CEO	sim	aumentado	reduz SNAI2	reduz proliferação celular, TEM e migração	[143]
<b>miR-506</b>	240 CEO	sim	aumentado	reduz YAP1 aumenta SIRT1	reduz migração e invasão induz TEM	[144]d [176]
<b>miR-509-3p</b>	157 HGSOC	sim	aumentado	ND	aumenta proliferação celular e migração	[147]
<b>miR-508-3p</b>	999 CEO	sim	aumentado	reduz NF-Kappaβ1 reduz HMGA2, IL6, CCND1 e LIN28B	reduz crescimento celular e proliferação	[149]
<b>miR-603</b>	30 CEO e tecidos normais	sim	aumentado	ND		[177]
<b>miR-9</b>	4 CEO e 4 tecidos adjacentes normais	sim	aumentado	ND		
<b>let 7 b</b>	110 CEO retirados do TGCA	sim	aumentado	ND	reduz proliferação celular	[156]

\* Foi avaliado em tecidos humanos

\*\* Foi avaliado em linhagens celulares

\*\*\* Foi correlacionado à expressão de microRNA, proliferação celular, migração, invasão e crescimento celular

miRNA= microRNA; ND= não disponível; CEO= câncer epitelial de ovário; CEOSAG= câncer epitelial de ovário seroso de alto grau; TGCA= *The Cancer Genome Atlas open access database*; TEM= transição epitélio mesênquima; Ref= referência

#### **4.4 Expressão de miRNAs para análise de sobrevida global (SG)**

miRNAs relacionados a SG foram analisados: a redução de SG estava associada à redução da expressão dos miR-106a, miR-139, miR-145, miR-148a, miR-182, miR-22, miR-23b, miR-29b, miR-30a, miR-335, miR-497 e ao aumento da expressão dos miR-141, miR-149, miR-20a, miR-21 miR-23a, miR-25, miR-27a, miR-200b, miR-203 , miR-221, miR-30d e miR-363 em todos os estudos. Houve uma relação entre maior SG e aumento da expressão dos miR-506 e miR-9 e redução da expressão dos miRNAs let-7a e let-7d em todos os estudos. Foram identificadas divergências entre o status de expressão aumentada ou reduzida para os miR-200a, miR200c, miR-200c-3p, miR-30d, miR-429 e miR-509-3p e SG. (**Tabela 3**)

**Tabela 3 – miRNAs relacionados a sobrevida global**

miRNA	Tecido *	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Sobrevida***	Ref
<b>miR-106a</b>	33 CEO seroso e 6 tumores serosos benignos	sim	reduzida	reduz BCL10 e caspase-7	reduz SG	[21]
<b>miR-139-5p</b>	46 CEO e 46 tecidos normais	sim	reduzida	aumenta ROCK2	reduz SG	[41]
<b>miR-141</b>	894 pacientes (3 coortes)	sim	aumentada	ND	reduz SG	[117]
<b>miR-141</b>	203 CEO	não	aumentada	ND	reduz SG	[178]
<b>miR-145</b>	5 CEO seroso alto grau e 5 tecidos tuba adjacente.	sim	reduzida	aumenta metadrina (MTDH)	reduz SG	[53]
<b>miR-145</b>	74 CEO seroso alto grau, 10 tecidos tumores benignos	sim	reduzida	aumenta HMGA2	reduz SG	[56]
<b>miR-148a</b>	102 CEO plasma e 70 plasmas normais	sim	reduzida	aumenta S1PR1/G, reduz XIAP	reduz SG	[58]
<b>miR-149</b>	58 CEO e 58 tecidos normais	sim	aumentada	ND	aumenta SG	[61]
<b>miR-182</b>	47 CEO e 26 tecidos normais	não	reduzida	reduz MICA/B	reduz SG	[179]
<b>miR-20a</b>	34 CEO e 20 tecidos normais	sim	aumentada	ND	reduz SG	[180]
<b>miR-21</b>	43 CEO e 43 tecidos adjacentes	não	aumentada	aumenta proteína HE4	reduz SG	[82]
<b>miR-21</b>	94 plasmas CEO e 40 plasmas normais	não	aumentada	ND	reduz SG	[83]
<b>miR-22</b>	109 CEO e tecidos normais adjacentes	não	reduzida	aumenta ERα	reduz SG	[89]
<b>miR-23a</b>	50 CEO e tecidos normais	não	aumentada	ND	reduz SG	[94]
<b>miR-23b</b>	50 CEO e tecidos normais	não	reduzida	ND	reduz SG	[94]
<b>miR-23b</b>	116 CEO e 5 tecidos normais	não	reduzida	aumenta RUNX2	reduz SG	[95]

continua

**Tabela 3 – miRNAs relacionados a sobrevida global (continuação)**

miRNA	Tecido *	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Sobrevida***	Ref
<b>miR-25</b>	86 CEO e tecidos normais adjacentes	não	aumentada	ND	reduz SG	[91]
<b>miR-27a</b>	57 CEO endometrioides e serosos resistentes vs. sensíveis a CDDP	não	aumentada	aumenta glicoproteína P e MDR1	reduz SG	[98]
<b>miR-29b</b>	160 CEO e 30 tecidos normais	sim	reduzida	aumenta MAPK10, ATG9A, MCL1	reduz SG	[99]
<b>miR-200a</b>	100 CEO e 50 tecidos normais / doença benigna	não	aumentada	ND	reduz SG	[102]
<b>miR-200a</b>	70 CEO e 70 tecidos normais	não	aumentada	reduz ZEB1, ZEB2 e TGF $\beta$ 2; supressor de E-caderina	reduz SLP	[104]
<b>miR-200a</b>	55 CEO	sim	aumentada	ND	aumenta SG	[181]
<b>miR-200b</b>	100 CEO e 50 tecidos normais / doença benigna	não	aumentada	ND	reduz SG	[102]
<b>miR-200b</b>	163 CEO exossomas e 20 tumores benignos	não	aumentada	reduz ZEB e ZEB2	reduz SG	[103]
<b>miR-200b</b>	51 CEO, 25 tecidos normais e 25 tumores benignos	não	aumentada	ND	reduz SLP	[109]
<b>miR-200b</b>	144 CEO	não	aumentada	ND	reduz SG	[182]
<b>miR-200c</b>	144 CEO	não	aumentada	ND	reduz SG	[182]
<b>miR-200c</b>	100 CEO e 50 tecidos normais / tumores benignos	não	aumentada	ND	reduz SG	[102]

continua

**Tabela 3 – miRNAs relacionados a sobrevida global (continuação)**

miRNA	Tecido *	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Sobrevida***	Ref
<b>miR-200c</b>	163 exossomas CEO e 20 tecidos benignos	não	aumentada	reduz ZEB e ZEB2	reduz SG	[103]
<b>miR-200c</b>	70 CEO e 70 tecidos normais	não	aumentada	reduz ZEB1, ZEB2 e TGFβ2 supressor de E-caderina	reduz SLP	[104]
<b>miR-200c</b>	74 CEO ,19 borderline e 50 tecidos normais	não	aumentada	ND	aumenta SG	[110]
<b>miR-200c-3p</b>	estudo de coorte com 894 pacientes (3 coortes)	não	aumentada	reduz ZEB1 e ZEB2	aumenta SG	[117]
<b>miR-200c-3p</b>	35 CEO seroso alto grau, 9 células claras e 9 tecidos normais	não	aumentada	reduz ZEB1, ZEB2 e aumenta E-caderina	reduz SG e SLP	[168]
<b>miR-203</b>	156 CEO e tecidos normais adjacentes	não	aumentada	ND	reduz SG	[183]
<b>miR-221</b>	63 CEO	sim	aumentada	ND	reduz SG	[172]
<b>miR-221</b>	96 CEO e 35 tecidos normais adjacentes	sim	aumentada	ND	reduz SG	[184]
<b>miR-30d</b>	330 CEO	sim	aumentada	CASP3	reduz SG	[122]
<b>miR-30d</b>	36 CEO	sim	aumentada	ND	reduz SG	[185]
<b>miR-30d</b>	144 CEO	não	reduzida	ND	reduz SG	[186]
<b>miR-30d</b>	109 CEO, 22 tecidos normais, 17 benignos, 23 borderline	sim	aumentada	ND	reduz SG	[187]
<b>miR-30a</b>	144 CEO	não	reduzida	ND	reduz SG	[186]
<b>miR-30a</b>	112 CEO	sim	reduzida	ND	reduz SG	[188]
<b>miR-335</b>	55 CEO (38 serosos, 9 mucinosos, 4 células claras, 3 endometrióides, 1 indiferenciado e 17 tecidos normais)	não	reduzida	aumenta Bcl-w	reduz SLP	[128]
<b>miR-363</b>	50 CEO e 50 tecidos normais adjacentes	sim	aumentada	reduz NOB1	reduz SG	[130] continua

**Tabela 3 – miRNAs relacionados a sobrevida global (conclusão)**

miRNA	Tecido *	Linhagem celular*	Expressão de miRNA ***	Alvo	Sobrevida***	Ref
<b>miR-429</b>	estudo de coorte com 894 pacientes (3 coortes)	não	aumentada	reduz ZEB1 e ZEB2	aumenta SG	[117]
<b>miR-429</b>	180 CEO e 66 tecidos normais	sim	aumentada	reduz ZEB1 e ZEB2	reduz SG	[134]
<b>miR-497</b>	19 CEO seroso alto grau, 11 serosos de baixo grau e 30 tecidos normais	sim	reduzida	aumenta SMURF1	reduz SG	[138]
<b>miR-506</b>	468 CEO estádio II a IV retirados do TCGA	sim	aumentada	reduz RAD51	aumenta SG e SLP	[142]
<b>miR-506</b>	240 CEO	sim	aumentada	reduz SNAI2 vimetina e N-Cad e aumenta E-caderina	aumenta SG e SLP	[144]
<b>miR-509-3p</b>	157 CEO seroso alto grau	sim	aumentada	reduz YAP1	aumenta SG e SLP	[147]
<b>miR-509-3p</b>	estudo de coorte com 894 pacientes (3 coortes)	não	reduzida	ND	aumenta SG	[117]
<b>miR-9</b>	58 CEO resistentes e sensíveis a CDDP	sim	aumentada	inibe BRCA1	aumenta SLP	[151]
<b>let-7a</b>	178 CEO com resposta a CDDP + paclitaxel (75) e (103) sem resposta	não	reduzida	ND	aumenta SG	[161]
<b>let-7d</b>	20 CEO após cirurgia e após recorrência	sim	reduzida	aumenta IMP-1	reduz SLP	[158]

\* Foi realizado em tecidos ovarianos sem doença,

\*\* Foi realizado em linhagem celular/cultura celular miRNA (microRNA)

\*\*\* Foi relacionada a expressão de microRNA com sobrevida global e/ou sobrevida livre de progressão

SG= sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; CEO= câncer epitelial de ovário; TCGA: *The Cancer Genome Atlas open access database*; CDDP= cisplatina; ERα= receptor de estrogênio α

#### **4.5 Expressão de miRNAs para análise de resistência ao paclitaxel**

Em termos de resistência ao paclitaxel, o aumento da resistência esteve associado ao aumento da expressão dos miR-106a, miR-182, miR-1307, miR-21, miR-27a, miR-30a e miR-490-3p e a redução da expressão dos miR-141, miR-145, miR-148a ,miR-149 e miR-200c. Menor resistência ao paclitaxel estava associada ao aumento da expressão dos miR-29b, let-7i, miR-199a, miR-200a, miR-200c e miR-215. Houve divergência em termos de aumento de sensibilidade ao paclitaxel e expressão do miR-130b. (**Tabela 4**)

**Tablela 4 –** miRNAs relacionados a resistência ao paclitaxel

miRNA	Tecido*	Linhagem celular*	Expressão miRNA ***	Alvo	Resistência ao paclitaxel ***	Ref
<b>miR-106a</b>	sim	sim	aumentada	reduz BCL10 e caspase-7	aumentada	[21]
<b>miR-130b</b>	sim	sim	reduzida	aumenta CSF-1	aumentada	[33]
<b>miR-130b</b>	não	sim	aumentada	reduz MDR1, GST- $\pi$ , P-gp, GST- $\pi$	aumentada	[34]
<b>miR-141</b>	não	sim	reduzida	reduz ZEB1, ZEB2, SNAI2 e E-caderina e aumenta fibronectina e vimentina	aumentada	[49]
<b>miR-145</b>	sim	sim	reduzida	aumenta Sp1 e Cdk6	aumentada	[55]
<b>miR-148a</b>	sim	sim	aumentada	aumenta PDIA3	aumentada	[60]
<b>miR-149</b>	não	sim	reduzida	aumenta BCL2 e reduz BAX	aumentada	[189]
<b>miR-182</b>	sim	sim	aumentada	reduz PDCD4	aumentada	[72]
<b>miR-199a</b>	sim	sim	aumentada	reduz CD44 e ABCG2	reduzida	[78]
<b>miR-1307</b>	não	sim	aumentada	reduz ING5	aumentada	[190]
<b>miR-1307</b>	não	sim	aumentada	reduz DAPK3	aumentada	[191]
<b>miR-21</b>	sim	sim	aumentada	reduz APAF1	aumentada	[81]
<b>miR-27a</b>	não	sim	aumentada	aumenta MDR-1 e P-gp proteína e reduz HIPK2	aumentada	[96]
<b>miR-29b</b>	não	sim	aumentada	reduz PTEN, MAPK 4 e IGF1	reduzida	[101]
<b>miR-200a</b>	não	sim	aumentada	ND	reduzida	[108]
<b>miR-200c</b>	não	sim	reduzida	aumenta ZEB2 e reduz E-caderina	aumentada	[111]
<b>miR-200c</b>	não	sim	aumentada	reduz TUBB3	aumentada	[113]
<b>miR-200c</b>	não	sim	aumentada	reduz TUBB3	reduzida	[192]
<b>miR-215</b>	não	sim	aumentada	ND	reduzida	[193]
<b>miR-30a-5p</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[194]
<b>miR-30a-5p</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[182]
<b>miR-490-3p</b>	não	sim	aumentada	aumenta MDR1/P-gp	aumentada	[195]
<b>let 7i</b>	não	sim	aumentada	reduz PGRMC1	reduzida	[164]

\* Foi avaliado em tecidos humanos ,

\*\* Foi avaliado em linhagens celulares

\*\*\* Foi correlacionado a expressão do microRNA com a resistência ao paclitaxel  
miRNA (microRNA); ND= não disponível

#### **4.6 Expressão de miRNAs para análise de resistência à cisplatina**

Em termos de resistência à cisplatina, o aumento da expressão dos miR-125b, miR-133a, miR-141, miR-182, miR-193b, miR-1307, miR-20a ,miR-21, miR-27a, miR-215, miR-30a-5p, miR-31, miR-93 e miR-509-3p estavam associados ao aumento da resistência e a redução da expressão dos miR-152, miR-199a e let-7c estavam relacionados ao aumento da resistência a cisplatina também. Já a redução da resistência a platina está relacionada ao aumento dos miR-149, miR-155, miR152, miR-199a, miR200b, miR-200c, miR-30d, miR-34c, miR-363, miR-497, miR-506, miR-9 e let-7i e à redução da expressão dos miR-23a e miR-603. Houve divergências com os miR-106a, miR-130b e miR-34a em termos de aumento ou redução da resistência à cisplatina quanto ao aumento ou redução de sua expressão. (**Tabela 5**)

**Tabela 5** – miRNAs relacionados a resistência a platina

miRNA	Tecido*	Linhagem celular *	Expressão de miRNA ***	Alvo	Resistência a cisplatina ***	Ref.
<b>miR-106a</b>	não	sim	aumentada	reduz PDCD4	aumentada	[23]
<b>miR-106a</b>	não	sim	reduzida	aumenta mcl-1	aumentada	[24]
<b>miR-125b</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[196]
<b>miR-133a</b>	não	sim	aumentada	reduz SUMO1 mRNA e	aumentada	[196]
<b>miR-130b</b>	sim	sim	reduzida	aumenta CSF-1	aumentada	[33]
<b>miR-130b</b>	não	sim	aumentada	reduz MDR1 and P-gp	aumentada	[34]
<b>miR-141</b>	sim	sim	aumentada	reduz KEAP	aumentada	[48]
<b>miR-141</b>	não	sim	aumentada	reduz EPHA7 e PI15	aumentada	[44]
<b>miR-149</b>	sim	sim	aumentada	reduz XIAP	reduzida	[61]
<b>miR-152</b>	sim	sim	reduzida	aumenta ATG14	aumentada	[62]
<b>miR-152</b>	não	sim	aumentada	reduz DNMT1	reduzida	[63]
<b>miR-155</b>	não	sim	aumentada	reduz XIAP	reduzida	[67]
<b>miR-182</b>	sim	sim	aumentada	reduz PDCD4	aumentada	[72]
<b>miR-193b</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[74]
<b>miR-193b</b>	não	sim	aumentada	reduz MAPK	aumentada	[76]
<b>miR-199a</b>	não	sim	aumentada	reduz mTOR	reduzida	[77]
<b>miR-199a</b>	sim	sim	aumentada	reduz CD44 e ABCG2	reduzida	[78]
<b>miR-199a-3p</b>	não	sim	reduzida	ND	aumentada	[197]
<b>miR-199a-3p</b>	não	sim	aumentada	reduz ITGB8	reduzida	[198]
<b>miR-199a-3p</b>	sim	sim	reduzida	aumenta DDR1	aumentada	[199]
<b>miR-1307</b>	sim	sim	aumentada	reduz DAPK3	aumentada	[200]
<b>miR-200b</b>	sim	sim	aumentada	reduz DNMT	reduzida	[201]
<b>miR-200c</b>	sim	sim	aumentada	reduz DNMT	aumentada	[201]
<b>miR-215</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[221] continua

**Tabela 5 – miRNAs relacionados a resistência a platina**

miRNA	Tecido*	Linhagem celular *	Expressão de miRNA ***	Alvo	Resistência a cisplatina ***	Ref.
<b>miR-20a</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[202]
<b>miR-21</b>	não	sim	aumentada	reduz PDCD4	aumentada	[87]
<b>miR-21</b>	não	sim	aumentada	reduz PTEN	aumentada	[203]
<b>miR-23a</b>	não	sim	reduzida	reduz P-gp	reduzida	[204]
<b>miR-23a</b>	não	sim	reduzida	reduz P-gp	reduzida	[205]
<b>miR-27a</b>	sim	sim	aumentada	aumenta glicoproteína P e MDR1	aumentada	[98]
<b>miR-30a5p</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[206]
<b>miR-30d</b>	não	sim	aumentada	reduz ABCD2	reduzida	[207]
<b>miR-31</b>	não	sim	aumentada	reduz KCNMA1	aumentada	[126]
<b>miR-34a</b>	não	sim	aumentada	ND	aumentada	[208]
<b>miR-34a</b>	não	sim	aumentada	reduz HDAC1	reduzida	[172]
<b>miR-34c</b>	sim	sim	aumentada	reduz SOX9, β-catenina, c-Myc	reduzida	[209]
<b>miR-363</b>	não	sim	aumentada	reduz SNAIL	reduzida	[210]
<b>miR-409-3p</b>	sim	sim	reduzida	ND	aumentada	[211]
<b>miR-429</b>	sim	sim	reduzida	aumenta ZEB1	aumentada	[212]
<b>miR-497</b>	sim	sim	aumentada	mTOR/P70S6K1	reduzida	[140]
<b>miR-506</b>	sim	sim	aumentada	reduz RAD51	reduzida	[142]
<b>miR-509-3p</b>	não	sim	aumentada	reduz XIAP	reduzida	[146]
<b>miR-603</b>	não	sim	reduzida	ND	reduzida	[213]
<b>miR-9</b>	sim	sim	aumentada	reduz BRCA1	aumentada	[151]
<b>miR-9</b>	sim	não	aumentada	ND	reduzida	[150]
<b>miR-93</b>	sim	sim	aumentada	reduz PTEN-AKT	aumentada	[154]
<b>let-7c</b>	não	sim	reduzida	ND	aumentada	[162]
<b>let-7i</b>	não	sim	aumentada	reprime PGRMC1	reduzida	[164]

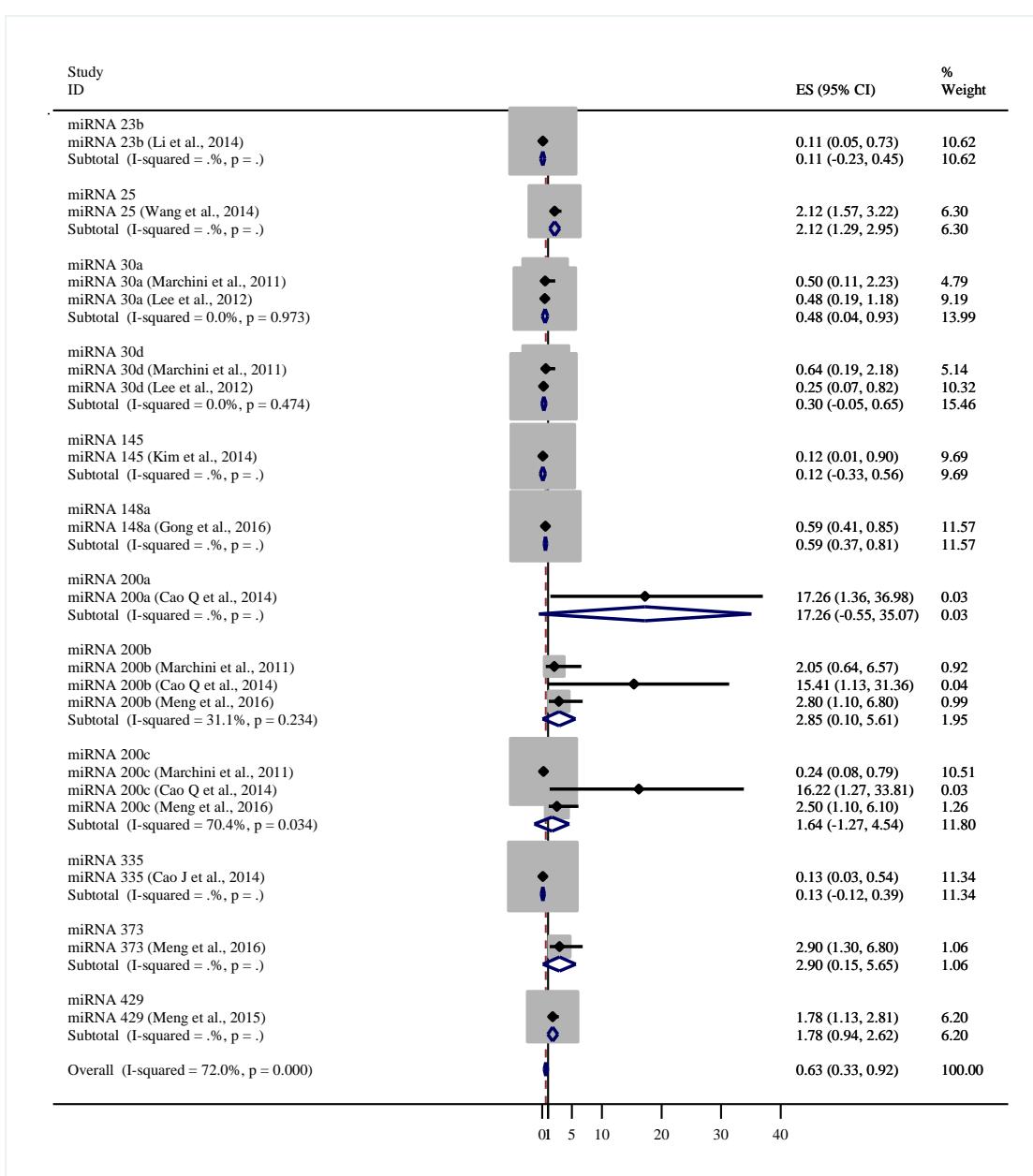
\* Foi avaliada em tecidos humanos

\*\* Foi avaliada em linhagem celular

miRNA (microRNA)\*\*\* Foi correlacionado a expressão do microRNA com a resistência a platinas

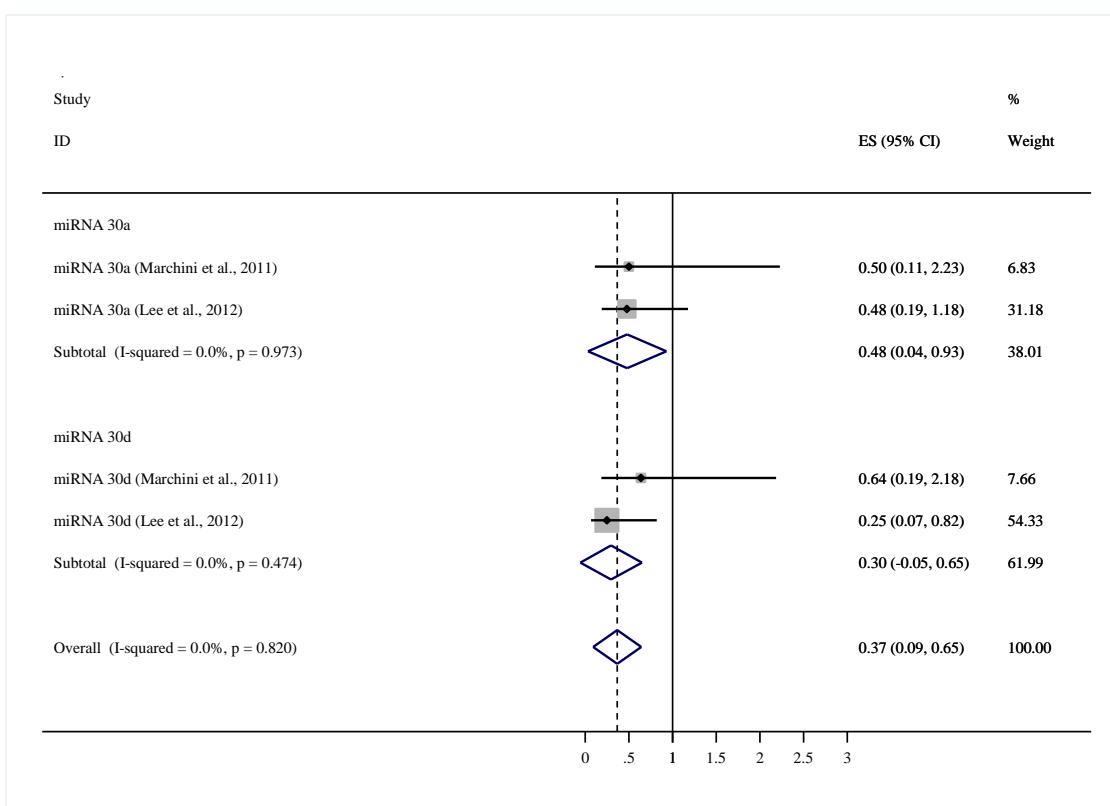
## 4.7 Resultados para meta-análise em sobrevida global

Para construção da meta-análise de SG foram selecionados miRNAs citados três ou mais vezes. 290 miRNAs foram excluídos e 60 miRNAs foram avaliados para esta análise. 37 foram excluídos por não estarem diretamente relacionados à SG resultando em 23 miRNAs. Destes 23 miRNAs, onze não apresentaram todos os dados necessários para a construção do gráfico de *forest plot*, como *hazard ratio* ajustada, não apresentaram quantificação dos miRNAs em expressão reduzida versus aumentada ou aumentada versus reduzida, tinham somente disponíveis a curva de Kaplan Meyer e o *log-rank* ou não forneceram o intervalo de confiança de 95%. Finalmente, 12 miRNAs foram incluídos no gráfico de *forest plot*, expressão miRNA reduzida versus aumentada (**Figura 4**). Quando aumentados, os miRNAs: miR-145, miR-148a, miR-335 e miR-23b podem ser classificados como fatores de bom prognóstico e relacionados a maior SG. Ao contrário, os miR-25, miR200b, miR-200a, miR-429 e miR-373, quando aumentados, podem ser classificados como fator de risco e relacionados a menor SG. Em relação ao miR-200c ,os resultados foram inconclusivos; miR-200c em um artigo estava relacionado ao aumento de SG e em outros dois com redução da SG. Em relação aos miR-30a e miR-30d, os resultados não permitiram chegar a uma conclusão em termos de SG, com uma tendência a aumento de SG. (**Figuras 4, 5 e 6**). Para a análise foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios, considerando como peso dos estudos o tamanho de amostra. Foi utilizado o teste de heterogeneidade:  $\chi^2 = 60.74$   $p < 0.001$ .  $I^2 = 72.0\%$ .

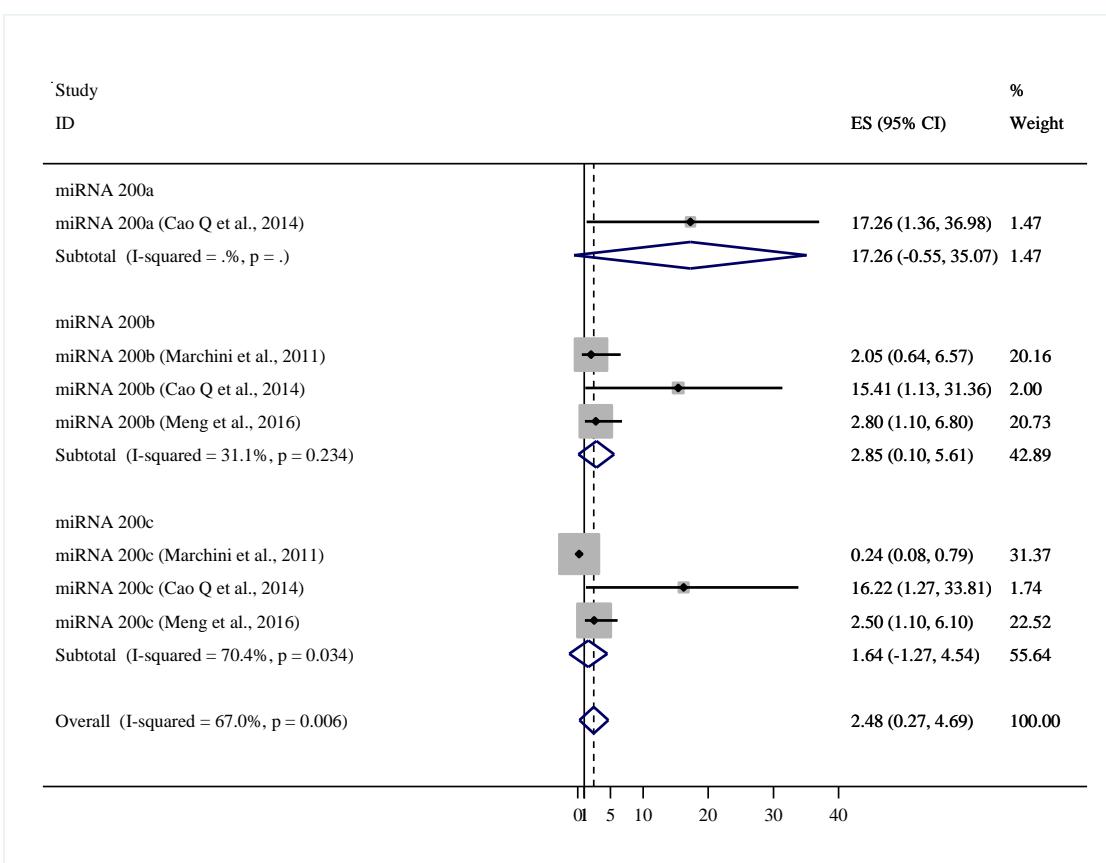


*Forest plot* para representação da relação da SG com a expressão reduzida versus aumentada do miRNA; overall survival= SG.

**Figura 4 -** Meta-análise de sobrevida global (expressão reduzida versus aumentada do miRNA)



**Figura 5 -** Meta-análise de sobrevida global (Família miR-30)



*Forest plot* para representação da relação da SG com a expressão reduzida versus aumentada da família miRNA-30; overall survival (SG).

**Figura 6 -** Meta-análise de sobrevida global (Família miR-200)

## **5 Discussão**

---

## 5 DISCUSSÃO

Tem sido demonstrado que os miRNAs são capazes de afetar virtualmente todas as funções celulares, incluindo proliferação, apoptose e diferenciação<sup>[8]</sup>, atuando ora como oncogenes ora como genes supressores de tumor. O perfil de expressão de miRNA em diferentes tecidos e plasma tem sido bem avaliado e são potenciais biomarcadores de prognóstico e resposta. Taylor e cols. (2008) avaliaram a expressão de miRNA no soro e exossomas dos mesmos pacientes e identificou oito miRNAs (miR-21, miR141, miR-200a, miR200b, miR-200c, miR-203, miR-205 e miR-214) com expressão similar no tecido e nos exossomas<sup>[15]</sup>. miRNAs circulantes são potenciais marcadores diagnóstico e prognóstico, com a vantagem de constituírem procedimentos não invasivos, com um número crescente de pesquisas no assunto nos últimos anos<sup>[214]</sup>. Entretanto, os estudos com miRNAs têm demonstrado discordâncias entre os seus resultados para alguns miRNAs. Esta revisão sistemática tem o objetivo de identificar os miRNAs mais citados na literatura para uma finalidade específica, mostrando as concordâncias e discordâncias entre os estudos quando encontrada entre eles. A discussão desta revisão sistemática terá como foco as duas principais famílias de miRNAs estudadas em câncer de ovário, as famílias miR-200 e let-7.

## 5.1 miRNAs como biomarcador diagnóstico

O diagnóstico precoce de câncer de ovário é pouco usual e é de extrema importância para melhores resultados no tratamento das pacientes com câncer de ovário. Biomarcadores de alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico e prognóstico são de urgente e fundamental importância. Iorio e cols. (2007) relataram diferentes perfis de expressão de miRNA que poderiam diferenciar o câncer de ovário de tecido saudável através do aumento da expressão dos miR-145, miR-125b, miR-140, miR-199a, e 25 outros miR reduzidos associados ao aumento expressivos dos miR-200c ,miR-200b, miR-200a e miR-141 [9]. Chen e cols. (2013), através de uma revisão sistemática, concluíram que o aumento dos miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 e a redução do miR-100 constituem promissores biomarcadores para diagnóstico do câncer epitelial de ovário [215]. A família miR-200 consiste em 5 miRNAs: miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 e miR-429 que estão arranjados em dois grupos no genoma humano. miR-200a, miR-200b e miR-429 estão localizados no cromossomo 1, enquanto miR-200c e miR-141 estão no cromossomo 12 [216]. Iorio e cols. (2007) demonstraram que a família miR-200 está entre os mais importantes miRNAs superexpressos no câncer epitelial de ovário [9]. A expressão do miR-200a e miR-200c estava aumentada em três tipos de câncer de ovário: seroso, endometrióide e células claras. Entretanto, miR-200b e miR-141 estavam aumentados nos subtipos endometrióide e seroso [9].

O papel da família miR-200 no câncer de ovário apresenta inúmeras discordâncias. Enquanto, os membros da família miR-200 são considerados supressores tumorais, a maioria dos estudos realizados relacionaram a

superexpressão com o câncer de ovário [217]. Entretanto, alguns estudos relataram os membros da família miR-200 como reduzidos [217] ou sequer alterados no câncer de ovário [218]. Estes resultados opostos podem ser devidos a diferentes controles ou inclusão de células de estroma com falta de expressão de miRNAs. Os dois alvos proeminentes da família miR-200 são dois fatores de transcrição ZEB1 e ZEB2, reguladores chaves de uma complexa rede de repressores transpcionais da regulação da expressão da E-caderina e polaridade epitelial [215]. ZEB1 e ZEB2 estão envolvidos na mediação da transição epitélio – mesenquimal (TEM), podendo inibir a expressão dos membros da família miR-200 ao se ligar ao promotor de ambos os grupos de miR-200, com isso bloqueando a transcrição [219]. Leva Di G. (2013) demonstrou que células de câncer, após serem acionadas através de sinalização molecular como TGF-beta ou PDGF-D, aumentam seus níveis de ZEB1/2 os quais reduzem a expressão de miR-200 e induzem a TEM [220].

Por outro lado, a superexpressão dos membros da família miR-200 reprime os níveis de ZEB1/2 e promovem níveis aumentados de E-caderina e o fenótipo epitelial [220]. De fato, Park e cols. (2008) demonstraram uma correlação positiva da expressão de E-caderina com a expressão do miR-200c em tecido de câncer de ovário. A baixa expressão da família let-7 também tem sido identificada como potencial marcador para o diagnóstico precoce [220-221]. A família let-7 em humanos consiste em 13 miRNAs localizados em 9 cromossomos diferentes [231]. Em vários tipos de câncer, a expressão da família let-7 está significativamente baixa.

## 5.2 miRNA como biomarcador prognóstico

Baixa expressão da família let-7 também foi associada a menor SG em vários estudos [222]. A maioria dos membros da família let-7 foram identificados como supressores tumorais [222]. let -7 suprime múltiplos oncogenes no câncer de ovário incluindo KRAS, HRAS, c-MYC e HMGA-2 [223]. Além disso, também inibe reguladores do ciclo celular como CDC25, CDK6, bem como as ciclinas A, D1, D2 e D3 [223]. Cao e cols. (2014) concluíram que pacientes com alta expressão de miR-200a, miR-200b, miR-200c apresentam menor SG que os respectivos controles (todos p <0.001) [102]. Nam e cols. (2008) também associaram maior expressão dos níveis da família miR-200 com menor sobrevida livre de progressão e menor SG em pacientes com câncer de ovário [216]. Entretanto, Eitan e cols. (2009) relataram que a expressão reduzida dos níveis de miR-200a e miR-200b podem estar presente em estádio mais avançado do que o estádio I, apesar de um alto nível de expressão de miR-200a, em estádios mais avançados, poder estar relacionado a piores resultados no câncer de ovário [13].

## 5.3 miRNA como preditor de resposta à quimioterapia

Estudos recentes têm demonstrado correlação entre redução de let-7 e resistência à quimioterapia [224]. Leskelä e cols. (2014) demonstraram que a família miR-200 (miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c e miR-429) está relacionada a resposta ao tratamento com paclitaxel e SLP via regulação da via beta-tubulina III.

Em particular, miR-200c está significativamente associado à recorrência do câncer de ovário e miR-429 está associado a SLP e SG<sup>[217]</sup>. A redução da expressão da família miR-200 causa aumento da expressão da beta-tubulina III, que conduz ao desenvolvimento da quimiorresistência em pacientes com câncer de ovário<sup>[217]</sup>. Cao e cols. (2014) concluíram que pacientes com elevada expressão de miR-200a, miR-200b, miR-200c apresentam menor SG que os respectivos controles (todos p <0.001)<sup>[103]</sup>. Por outro lado, Pal e cols. (2015) mostraram que a expressão reduzida de miR-200c está associada com recorrência no câncer de ovário<sup>[232]</sup>. Além disso, a superexpressão do miR-200 também inibe a invasão das células do câncer e metástases ao reduzir a expressão de MMP3, possivelmente através de ZEB1/pSMAD3<sup>[232]</sup>.

#### **5.4 Meta-análise em sobrevida global**

Nesta revisão sistemática foram encontradas 72 revisões de artigo e somente 4 revisões sistemáticas com meta-análise. Sun e cols. (2016) avaliaram o valor prognóstico do miR-9 em diferentes tipos de carcinomas. O estudo avaliou 16 artigos e somente três incluíam câncer de ovário. Eles encontraram a associação entre a redução da expressão do miR-9 e pior SG e SLP no câncer de ovário. Os outros tipos de câncer apresentaram resultados opostos: pior prognóstico associado a aumento da expressão do miR-9<sup>[225]</sup>. Liang e cols. (2015) realizaram uma meta-análise que avaliou miR-145 como um novo biomarcador no câncer de ovário. Inicialmente, o estudo comparou a expressão do miR-145 entre 135 controles saudáveis, 84 câncer

de ovário e 51 tumores benignos de ovário [226]. Os resultados mostraram que a expressão sérica do miR-145 estava significativamente reduzida em pacientes com câncer de ovário e tumores benignos em relação aos controles sem doença ( $p<0,01$ ). Desta maneira, o nível sérico do miR-145 poderia discriminar pacientes com câncer de ovário em relação aos pacientes sem doença com um AUC de 0,82(IC 95% +0,77-0,88) [226]. Além disso, pacientes com baixa expressão de miR-145 apresentaram uma menor SG mediana. No mesmo estudo, Liang e cols. (2015) realizaram uma meta-análise com a finalidade de avaliar a correlação do miR-145 e SG em diferentes tipos de câncer. Quinze estudos foram incluídos na meta-análise e os carcinomas incluídos foram bexiga, trato biliar, próstata, colorretal, mama, pulmão e mesotelioma. Devido à heterogeneidade entre os estudos foi realizado uma análise baseada na etnia e comparado com a população asiática, e a expressão de miR-145 demonstrou estar associada com maior SG na população caucasiana [226]. Wang e cols. (2014) avaliaram a contradição da expressão do miR-200c e sobrevida nos tumores sólidos. Foram incluídos na meta-análise de SG cinco estudos que avaliaram câncer gástrico, endometrial, pancreático, colorretal e ovário. Para construção do gráfico de *forest plot* os miRNAs foram divididos em R-200c sérico (dois estudos) e sua expressão foi correlacionada com SG [227]. Os resultados mostraram um aumento na mortalidade em paciente com maior expressão de miR-200c no soro. O contrário foi visto para a expressão do miR-200c no tecido: menor expressão do miR-200c foi relacionada a menor SG (*pooled HR* [95%CI] 0,62 [0,42-0,91;  $p= 0,01$ ] [227]).

Shi e cols. (2018) conduziram a primeira meta-análise somente com câncer de ovário e o objetivo do estudo era avaliar uma assinatura molecular prognóstica das famílias miR-200 e miR-30. 15 estudos que avaliaram as famílias miR-200 e miR-

30 foram incluídos pois estes miRNAs foram os miRNAs mais citados em suas pesquisas. O autor concluiu que a maior expressão do miR-200c no tecido estava significativamente associado a melhor SG (HR 0,44, 95% CI 0,27-0,73), apesar da expressão aumentada do miR-200 no sangue estar relacionada a pior SG (HR 1,97, 95% CI 1,42 – 2,73). A meta-análise para a família miR-30 mostrou que a maior expressão dos miR-30a e miR-30d estava associada à maior SG<sup>[228]</sup>. Em nossa meta-análise, o miR-200c, em um artigo, foi associado a bom prognóstico e nos outros dois a pior prognóstico sendo considerado fator de risco. Em relação aos miR-30a e miR-30d, os resultados foram inconclusivos com uma tendência a maior SG, funcionando como fator de bom prognóstico.

Hu e cols. (2009) avaliaram o valor prognóstico da expressão de miRNAs em 55 pacientes com câncer de ovário. Neste estudo, miR-200a mostrou significativa associação com sobrevida e a superexpressão do miR-200a estava associada a resultado favorável entre 96 miRNAs analisados<sup>[229]</sup>. No entanto, Nam e cols. (2008), em outro estudo, demonstraram que a superexpressão do miR-200a estava associada a pior prognóstico<sup>[230]</sup>. Em nossa meta-análise, os resultados, na maioria dos estudos, referentes à família miR-200, mostraram pior prognóstico quando os miR-200a, miR-200b e miR-429 estavam aumentados. Em relação ao miR-200c, foi encontrada uma tendência a pior SG quando miR-200c estava superexpresso. Em relação à família let-7, os estudos não apresentaram todos os dados estatísticos necessários para serem incluídos no gráfico de *forest plot*.

A meta-análise apresentou algumas limitações. Os estudos demonstraram significativa heterogeneidade, diferentes tamanhos das amostras, diferentes tempos de seguimento e diferentes metodologias para identificação dos miRNAs. Apesar

destas diferenças, a intenção desta revisão sistemática é identificar os miRNAs mais citados na literatura relacionados a fatores diagnósticos e prognósticos. A meta-análise em SG identificou 12 miRNAs fortes marcadores prognósticos e preditivos de resposta que devem ser estudados em estudos prospectivos.

## **6 Conclusão**

---

## 6 CONCLUSÃO

Os miRNAs têm demonstrado ser uma ferramenta promissora para o diagnóstico, definição de prognóstico e de estratégias de tratamento do câncer. Desde a sua descoberta, em 1997, miRNAs têm sido estudados como biomarcadores prognósticos, diagnósticos e preditivos de resposta. Esta revisão sistemática possibilitou a identificação de miRNAs que podem ser utilizados como preditores de resposta a quimioterapia e marcadores prognósticos em câncer de ovário. Estes miRNAs possibilitam o diagnóstico precoce no câncer de ovário, podem predizer resposta à quimioterapia e fornecer um forte marcador prognóstico. Os resultados necessitam ser validados em estudos prospectivos randomizados.

## **7 Referências**

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.
2. Hunn JMD, Rodriguez MD. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):3-23.
3. Scildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. A relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(13):932-8.
4. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71(4):717-21.
5. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(23):1774-86.
6. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(17):1459-67.
7. Paik DY, Janzen DM, Schafenacker AM, Velasco VS, Shung MS, Cheng D, Huang J, Witte ON, Memarzadeh S. Stem-like epithelial cells are concentrated in the distal end of the fallopian tube: a site for injury and serous cancer initiation. *Stem Cells.* 2012;30(11):2487-97.
8. Phran K, Novotny GW, Høgdall C, Høgdall E. Current status on microRNAs as biomarker for ovarian cancer. *APMIS.* 2016;124(5):337-55.

- 9.** Iorio MV, Visone R, Di Leva G, Donati V, Petrocca F, Casalini P, Taccioli C, Volinia S, Liu CG, Alder H, Calin GA, Ménard S, Croce CM. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res.* 2007;67(18):8699-707.
- 10.** Zhang L, Volinia S, Bonome T, Calin GA, Greshock J, Yang N, Liu CG, Giannakakis A, Alexiou P, Hasegawa K, Johnstone CN, Megraw MS, Adams S, Lassus H, Huang J, Kaur S, Liang S, Sethupathy P, Leminen A, Simossis VA, Sandaltzopoulos R, Naomoto Y, Katsaros D, Gimotty PA, DeMichele A, Huang Q, Bützow R, Rustgi AK, Weber BL, Birrer MJ, Hatzigeorgiou AG, Croce CM, Coukos G. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(19):7004-9.
- 11.** Yang D, Sun Y, Hu L, Zheng H, Ji P, Pecot CV, Zhao Y, Reynolds S, Cheng H, Rupaimoole R, Cogdell D, Nykter M, Broaddus R, Rodriguez-Aguayo C, Lopez-Berestein G, Liu J, Shmulevich I, Sood AK, Chen K, Zhang W. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. *Cancer Cell.* 2013;23(2):186-99.
- 12.** Sorrentino A, Liu CG, Addario A, Peschle C, Scambia G, Ferlini C. Role of microRNAs in drugresistant ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3):478-86.
- 13.** Eitan R, Kushnir M, Lithwick-Yanai G, David MB, 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. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):253-9.
- 14.** Bagnoli M, De Cecco L, Granata A, Nicoletti R, Marchesi E, Alberti P, Valeri B, Libra M, Barbareschi M, Raspagliesi F, Mezzanzanica D, Canevari S. Identification of a chrXq27.3 microRNA cluster associated with early relapse in advanced stage ovarian cancer patients. *Oncotarget.* 2011;2(12):1265-78.

- 15.** Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(1):13-21.
- 16.** Hong F, Li Y, Xu Y, Zhu L. Prognostic significance of serum microRNA-221 expression in human epithelial ovarian cancer. *J Int Med Res.* 2013;41(1):64-71.
- 17.** Gao YC, Wu J. MicroRNA-200c and microRNA-141 as potential diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2015;36(6):4843-50.
- 18.** Liu G, Yang D, Rupaimoole R, Pecot CV, Sun Y, Mangala LS, Li X, Ji P, Cogdell D, Hu L, Wang Y, Rodriguez-Aguayo C, Lopez-Berestein G, Shmulevich I, De Cecco L, Chen K, Mezzanzanica D, Xue F, Sood AK, Zhang W. Augmentation of response to chemotherapy by microRNA-506 through regulation of RAD51 in serous ovarian cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7):pii:dvj108.
- 19.** Yang H, Kong W, He L, Zhao JJ, O'Donnell JD, Wang J, Wenham RM, Coppola D, Kruk PA, Nicosia SV, Cheng JQ. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Res.* 2008;68(2):425-33.
- 20.** Kim Y-W, Kim EY, Jeon D, Liu J-L, Kim HS, Choi JW, Ahn WS. Differential microRNA expression signatures and cell type-specific association with Taxol resistance in ovarian cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:293-314.
- 21.** Huh J, Kim T, Kim K, Song J, Jung Y, Jeong J, Lee MJ, Kim YK, Lee DH, An HJ. Dysregulation of miR-106a and miR-591 confers paclitaxel resistance to ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(2):452-61.
- 22.** Chen L, Zhang F, Sheng X-G, Zhang S-Q, Chen Y-T, Liu B-W. MicroRNA-106a regulates phosphatase and tensin homologue expression and promotes the proliferation and invasion of ovarian cancer cells. *Oncol Rep.* 2016;36(4):2135-41.

- 23.** Li H, Xu H, Shen H, Li H. microRNA-106a modulates cisplatin sensitivity by targeting PDCD4 in human ovarian cancer cells. *Oncol Lett.* 2014;7(1):183-8.
- 24.** Rao YM, Shi HR, Ji M, Chen CH. MiR-106a targets Mcl-1 to suppress cisplatin resistance of ovarian cancer A2780 cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(4):567-72.
- 25.** Ying X, Wei K, Lin Z, Cui Y, Ding J, Chen Y, Xu B. MicroRNA-125b suppresses ovarian cancer progression via suppression of the epithelial-mesenchymal transition pathway by targeting the SET protein. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(2):501-10.
- 26.** Liu M, Zhang X, Hu CF, Xu Q, Zhu HX, Xu NZ. MicroRNA-mRNA functional pairs for cisplatin resistance in ovarian cancer cells. *Chin J Cancer.* 2014;33(6):285-94.
- 27.** Lee M, Kim EJ, Jeon MJ. MicroRNAs 125a and 125b inhibit ovarian cancer cells through post-transcriptional inactivation of EIF4EBP1. *Oncotarget.* 2016;7(8):8726-42.
- 28.** Guan Y, Yao H, Zheng Z, Qiu G, Sun K. MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation. *Int J Cancer.* 2011;128(10):2274-83.
- 29.** Luo S, Wang J, Ma Y, Yao Z, Pan H. PPAR $\gamma$  inhibits ovarian cancer cells proliferation through upregulation of miR-125b. *Biochemical and biophysical research communications.* 2015;462(2):85-90.
- 30.** He J, Xu Q, Jing Y, Agani F, Qian X, Carpenter R, et al. Reactive oxygen species regulate ERBB2 and ERBB3 expression via miR-199a/125b and DNA methylation. *EMBO reports.* 2012;13(12):1116-22.

- 31.** He J, Jing Y, Li W, Qian X, Xu Q, Li FS, Liu LZ, Jiang BH, Jiang Y. Roles and mechanism of miR-199a and miR-125b in tumor angiogenesis. *PloS One*. 2013;8(2):e56647.
- 32.** Shahab SW, Matyunina LV, Hill CG, Wang L, Mezencev R, Walker LD, McDonald JF. The effects of MicroRNA transfections on global patterns of gene expression in ovarian cancer cells are functionally coordinated. *BMC Med Genomics*. 2012;5:33.
- 33.** Yang C, Cai J, Wang Q, Tang H, Cao J, Wu L, Wang Z. Epigenetic silencing of miR-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):325-34.
- 34.** Zong C, Wang J, Shi TM. MicroRNA 130b enhances drug resistance in human ovarian cancer cells. *Tumour Biol*. 2014;35(12):12151-6.
- 35.** Paudel D, Zhou W, Ouyang Y, Dong S, Huang Q, Giri R, Wang J, Tong X. MicroRNA-130b functions as a tumor suppressor by regulating RUNX3 in epithelial ovarian cancer. *Gene*. 2016;586(1):48-55.
- 36.** Guo J, Xia B, Meng F, Lou G. miR-133a suppresses ovarian cancer cell proliferation by directly targeting insulin-like growth factor 1 receptor. *Tumour Biol*. 2014;35(2):1557-64.
- 37.** Luo J, Zhou J, Cheng Q, Zhou C, Ding Z. Role of microRNA -133a in epithelial ovarian cancer pathogenesis and progression. *Oncol Lett*. 2014;7(4):1043-8.
- 38.** Zhang L, Li Z, Gai F, Wang Y. MicroRNA -137 suppresses tumor growth in epithelial ovarian cancer in vitro and in vivo. *Mol Med Rep*. 2015;12(2):3107-14.

- 39.** Dong P, Xiong Y, Watari H, Hanley SJ, Konno Y, Ihira K, Yamada T, Kudo M, Yue J, Sakuragi N. MiR-137 and miR-34a directly target Snail and inhibit EMT, invasion and sphere-forming ability of ovarian cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):132.
- 40.** Guo J, Xia B, Meng F, Lou G. miR-137 suppresses cell growth in ovarian cancer by targeting AEG-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;441(2):357-63.
- 41.** Wang Y, Li J, Xu C, Zhang X. MicroRNA-139-5p inhibits cell proliferation and invasion by targeting RHO-associated coiled-coil-containing protein kinase 2 in ovarian cancer. *Oncol Res.* 2018;26(3):411-20.
- 42.** Li Y, Yao L, Liu F, Hong J, Chen L, Zhang B, Zhang W. Characterization of microRNA expression in serous ovarian carcinoma. *Int J Mol Med.* 2014;34(2):491-8.
- 43.** Su YY, Sun L, Guo ZR, Li JC, Bai TT, Cai XX, Li WH, Zhu YF. Upregulated expression of serum exosomal miR-375 and miR-1307 enhance the diagnostic power of CA125 for ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):6.
- 44.** Zou J, Yin F, Wang Q, Zhang W, Li L. Analysis of microarray-identified genes and microRNAs associated with drug resistance in ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6847-58.
- 45.** Kim YW, Kim EY, Jeon D, Liu JL, Kim HS, Choi JW, Ahn WS. Differential microRNA expression signatures and cell type-specific association with Taxol resistance in ovarian cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:293-314.
- 46.** Iorio MV, Visone R, Di Leva G, Donati V, Petrocca F, Casalini P, Taccioli C, Volinia S, Liu CG, Alder H, Calin GA, Ménard S, Croce CM. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res.* 2007;67(18):8699-707.

- 47.** Mateescu B, Batista L, Cardon M, Gruosso T, De Feraudy Y, Mariani O, Nicolas A, Meyniel JP, Cottu P, Sastre-Garau X, Mechta-Grigoriou F. miR-141 and miR-200a act on ovarian tumorigenesis by controlling oxidative stress response. *Nat Med.* 2011;17(12):1627-35.
- 48.** Van Jaarsveld M, Helleman J, Boersma A, Van Kuijk P, Van Ijcken W, Despierre E, Vergote I, Mathijssen RH, Berns EM, Verweij J, Pothof J, Wiemer EA. miR-141 regulates KEAP1 and modulates cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells. *Oncogene.* 2013;32(36):4284-93.
- 49.** Brozovic A, Duran GE, Wang YC, Francisco EB, Sikic BI. The miR-200 family differentially regulates sensitivity to paclitaxel and carboplatin in human ovarian carcinoma OVCAR-3 and MES-OV cells. *Mol Oncol.* 2015;9(8):1678-93.
- 50.** Lam SS, Ip CK, Mak AS, Wong AS. A novel p70 S6 kinase-microRNA biogenesis axis mediates multicellular spheroid formation in ovarian cancer progression. *Oncotarget.* 2016;7(25):38064-77.
- 51.** 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. *Technol Cancer Res Treat.* 2014;13(2):161-8.
- 52.** Chen X, Dong C, Law PT, Chan MT, Su Z, Wang S, Wu WK, Xu H. MicroRNA-145 targets TRIM2 and exerts tumor-suppressing functions in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(3):513-9.
- 53.** Dong R, Liu X, Zhang Q, Jiang Z, Li Y, Wei Y, Li Y, Yang Q, Liu J, Wei JJ, Shao C, Liu Z, Kong B. miR-145 inhibits tumor growth and metastasis by targeting metadherin in high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncotarget.* 2014;5(21):10816-29.

- 54.** Wu H, Xiao Z, Wang K, Liu W, Hao Q. MiR-145 is downregulated in human ovarian cancer and modulates cell growth and invasion by targeting p70S6K1 and MUC1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;441(4):693-700.
- 55.** Zhu X, Li Y, Xie C, Yin X, Liu Y, Cao Y, Fang Y, Lin X, Xu Y, Xu W, Shen H, Wen J. miR-145 sensitizes ovarian cancer cells to paclitaxel by targeting Sp1 and Cdk6. *Int J Cancer.* 2014;135(6):1286-96.
- 56.** Kim TH, Song JY, Park H, Jeong JY, Kwon AY, Heo JH, Kang H, Kim G, An HJ. miR-145, targeting high-mobility group A2, is a powerful predictor of patient outcome in ovarian carcinoma. *Cancer Lett.* 2015;356(2 Pt B):937-45.
- 57.** Zhou X, Zhao F, Wang ZN, Song YX, Chang H, Chiang Y, Xu HM. Altered expression of miR-152 and miR-148a in ovarian cancer is related to cell proliferation. *Oncol Rep.* 2012;27(2):447-54.
- 58.** 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. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:58-63.
- 59.** 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. *Mol Med Rep.* 2015;12(3):3775-80.
- 60.** Zhao S, Wen Z, Liu S, Liu Y, Li X, Ge Y, Li S. MicroRNA-148a inhibits the proliferation and promotes the paclitaxel-induced apoptosis of ovarian cancer cells by targeting PDIA3. *Mol Med Rep.* 2015;12(3):3923-9.
- 61.** Sun L, Zhai R, Zhang L, Zhao S. MicroRNA-149 suppresses the proliferation and increases the sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin by targeting X-linked inhibitor of apoptosis. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7328-34.

- 62.** He J, Yu JJ, Xu Q, Wang L, Zheng JZ, Liu LZ, Jiang BH. Downregulation of ATG14 by EGR1-MIR152 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis by inhibiting cyto-protective autophagy. *Autophagy*. 2015;11(2):373-84.
- 63.** Xiang Y, Ma N, Wang D, Zhang Y, Zhou J, Wu G, Zhao R, Huang H, Wang X, Qiao Y, Li F, Han D, Wang L, Zhang G, Gao X. MiR-152 and miR-185 co-contribute to ovarian cancer cells cisplatin sensitivity by targeting DNMT1 directly: a novel epigenetic therapy independent of decitabine. *Oncogene*. 2014;33(3):378-85.
- 64.** Woo HH, László CF, Greco S, Chambers SK. Regulation of colony stimulating factor-1 expression and ovarian cancer cell behavior in vitro by miR-128 and miR-152. *Mol Cancer*. 2012;11(1):58.
- 65.** Cubillos-Ruiz JR, Sempere LF, Conejo-Garcia JR. Good things come in small packages: Therapeutic anti-tumor immunity induced by microRNA nanoparticles. *Oncoimmunology*. 2012;1(6):968-70.
- 66.** Qin W, Ren Q, Liu T, Huang Y, Wang J. MicroRNA-155 is a novel suppressor of ovarian cancer-initiating cells that targets CLDN1. *FEBS Lett.* 2013;587(9):1434-9.
- 67.** Chen W, Huang L, Hao C, Zeng W, Luo X, Li X, Zhou L, Jiang S, Chen Z, He Y. MicroRNA-155 promotes apoptosis in SKOV3, A2780, and primary cultured ovarian cancer cells. *Tumour Biol*. 2016;37(7):9289-99.
- 68.** Resnick KE, Alder H, Hagan JP, Richardson DL, Croce CM, Cohn DE. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):55-9.
- 69.** Xu X, Ayub B, Liu Z, Serna VA, Qiang W, Liu Y, Hernando E, Zabludoff S, Kurita T, Kong B, Wei JJ. Anti-miR182 reduces ovarian cancer burden, invasion, and metastasis: an in vivo study in orthotopic xenografts of nude mice. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(7):1729-39.

- 70.** McMillen BD, Aponte MM, Liu Z, Helenowski IB, Scholtens DM, Buttin BM, Wei JJ. Expression analysis of MIR182 and its associated target genes in advanced ovarian carcinoma. *Mod Pathol.* 2012;25(12):1644-53.
- 71.** Meng X, Joosse SA, Müller V, Trillsch F, Milde-Langosch K, Mahner S, Geffken M, Pantel K, Schwarzenbach H. Diagnostic and prognostic potential of serum miR-7, miR-16, miR-25, miR-93, miR-182, miR-376a and miR-429 in ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2015;113(9):1358-66.
- 72.** Wang YQ, Guo RD, Guo RM, Sheng W, Yin LR. MicroRNA-182 promotes cell growth, invasion, and chemoresistance by targeting programmed cell death 4 (PDCD4) in human ovarian carcinomas. *J Cell Biochem.* 2013;114(7):1464-73.
- 73.** Liu Z, Liu J, Segura MF, Shao C, Lee P, Gong Y, Hernando E, Wei JJ. MiR-182 overexpression in tumourigenesis of high-grade serous ovarian carcinoma. *J Pathol.* 2012;228(2):204-15.
- 74.** Ziliak D, Gamazon ER, LaCroix B, Im HK, Wen Y, Huang RS. Genetic variation that predicts platinum sensitivity reveals the role of miR-193b\* in chemotherapeutic susceptibility. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(9):2054-61.
- 75.** Mitra A, Chiang C, Tiwari P, Tomar S, Watters K, Peter ME, Lengyel E. Microenvironment-induced downregulation of miR-193b drives ovarian cancer metastasis. *Oncogene.* 2015;34(48):5923-32.
- 76.** Kumar S, Kumar A, Shah PP, Rai SN, Panguluri SK, Kakar SS. MicroRNA signature of cis-platin resistant vs. cis-platin sensitive ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res.* 2011;4(1):17.
- 77.** Wang Z, Ting Z, Li Y, Chen G, Lu Y, Hao X. microRNA-199a is able to reverse cisplatin resistance in human ovarian cancer cells through the inhibition of mammalian target of rapamycin. *Oncol Lett.* 2013;6(3):789-94.

- 78.** Cheng W, Liu T, Wan X, Gao Y, Wang H. MicroRNA-199a targets CD44 to suppress the tumorigenicity and multidrug resistance of ovarian cancer-initiating cells. *FEBS J.* 2012;279(11):2047-59.
- 79.** He J, Xu Q, Jing Y, Agani F, Qian X, Carpenter R, Li Q, Wang XR, Peiper SS, Lu Z, Liu LZ, Jiang BH. Reactive oxygen species regulate ERBB2 and ERBB3 expression via miR-199a/125b and DNA methylation. *EMBO Rep.* 2012;13(12):1116-22.
- 80.** Deng Y, Zhao F, Hui L, Li X, Zhang D, Lin W, Chen Z, Ning Y. Suppressing miR-199a-3p by promoter methylation contributes to tumor aggressiveness and cisplatin resistance of ovarian cancer through promoting DDR1 expression. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):50.
- 81.** Yeung CLA, Co N-N, Tsuruga T, Yeung T-L, Kwan S-Y, Leung CS, Li Y, Lu ES, Kwan K, Wong KK, Schmandt R, Lu KH, Mok SC. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016;7:11150.
- 82.** Chen Y, Chen Q, Liu Q, Gao F. Human epididymis protein 4 expression positively correlated with miR-21 and served as a prognostic indicator in ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8359-65.
- 83.** Xu YZ, Xi QH, Ge WL, Zhang XQ. Identification of serum microRNA-21 as a biomarker for early detection and prognosis in human epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):1057-60.
- 84.** d'Adhemar CJ, Spillane CD, Gallagher MF, Bates M, Costello KM, Barry-O'Crowley J, Haley K, Kernan N, Murphy C, Smyth PC, O'Byrne K, Pennington S, Cooke AA, Ffrench B, Martin CM, O'Donnell D, Hennessy B, Stordal B, Finn S, McCann A, Gleeson N, D'Arcy T, Flood B, O'Neill LA, Sheils O, O'Toole S, O'Leary JJ. The MyD88+ phenotype is an adverse prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *PLoS One.* 2014;9(6):e100816.

- 85.** Chan JK, Blansit K, Kiet T, Sherman A, Wong G, Earle C, Bourguignon LY. The inhibition of miR-21 promotes apoptosis and chemosensitivity in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):739-44.
- 86.** Mahmoud EH, Fawzy A, Elshimy RA. Serum MicroRNA-21 negatively relates to expression of programmed cell death-4 in patients with epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(1):33-38.
- 87.** Li J, Liang S, Yu H, Zhang J, Ma D, Lu X. An inhibitory effect of miR-22 on cell migration and invasion in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):543-8.
- 88.** Ji T, Zheng ZG, Wang FM, Xu LJ, Li LF, Cheng QH, Guo JF, Ding XF. Differential microRNA expression by Solexa sequencing in the sera of ovarian cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1739-43.
- 89.** Wan WN, Zhang YQ, Wang XM, Liu YJ, Zhang YX, Que YH, Zhao WJ, Li P. Down-regulated miR-22 as predictive biomarkers for prognosis of epithelial ovarian cancer. *Diagn Pathol.* 2014;9(1):178.
- 90.** Lenkala D, LaCroix B, Gamazon ER, Geeleher P, Im HK, Huang RS. The impact of microRNA expression on cellular proliferation. *Hum Genet.* 2014;133(7):931-8.
- 91.** Wang X, Meng X, Li H, Liu W, Shen S, Gao Z. MicroRNA-25 expression level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(11):954-8.
- 92.** Feng S, Pan W, Jin Y, Zheng J. MiR-25 promotes ovarian cancer proliferation and motility by targeting LATS2. *Tumour Biol.* 2014;35(12):12339-44.
- 93.** Zhang H, Zuo Z, Lu X, Wang L, Wang H, Zhu Z. MiR-25 regulates apoptosis by targeting Bim in human ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2012;27(2):594-8.

- 94.** Su L, Liu M. Correlation analysis on the expression levels of microRNA-23a and microRNA-23b and the incidence and prognosis of ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2018;16(1):262-6.
- 95.** Hu X, Macdonald DM, Huettner PC, Feng Z, El Naqa IM, Schwarz JK, Mutch DG, Grigsby PW, Powell SN, Wang X. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):457-64.
- 96.** Li Z, Hu S, Wang J, Cai J, Xiao L, Yu L, Wang Z. MiR-27a modulates MDR1/P-glycoprotein expression by targeting HIPK2 in human ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):125-30.
- 97.** Xu L, Xiang J, Shen J, Zou X, Zhai S, Yin Y, Li P, Wang X, Sun Q. Oncogenic MicroRNA-27a is a target for genistein in ovarian cancer cells. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(7):1126-32.
- 98.** Eitan R, Kushnir M, Lithwick-Yanai G, David MB, 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. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):253-9.
- 99.** Dai F, Zhang Y, Chen Y. Involvement of miR-29b signaling in the sensitivity to chemotherapy in patients with ovarian carcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45(6):1285-93.
- 100.** Teng Y, Zhang Y, Qu K, Yang X, Fu J, Chen W, Li X. MicroRNA-29B (mir-29b) regulates the Warburg effect in ovarian cancer by targeting AKT2 and AKT3. *Oncotarget.* 2015;6(38):40799-814.
- 101.** Dai F, Zhang Y, Zhu X, Shan N, Chen Y. The anti-chemoresistant effect and mechanism of MUC1 aptamer-miR-29b chimera in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):451-9.

- 102.** Cao Q, Lu K, Dai S, Hu Y, Fan W. Clinicopathological and prognostic implications of the miR-200 family in patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2392-401.
- 103.** Meng X, Müller V, Milde-Langosch K, Trillsch F, Pantel K, Schwarzenbach H. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(13):16923-35.
- 104.** Zuberi M, Mir R, Das J, Ahmad I, Javid J, Yadav P, Masroor M, Ahmad S, Ray PC, Saxena A. Expression of serum miR-200a, miR-200b, and miR-200c as candidate biomarkers in epithelial ovarian cancer and their association with clinicopathological features. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(10):779-87.
- 105.** Wu Q, Guo R, Lin M, Zhou B, Wang Y. MicroRNA-200a inhibits CD133/1+ ovarian cancer stem cells migration and invasion by targeting E-cadherin repressor ZEB2. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):149-54.
- 106.** Zhu C-L, Gao G-S. miR-200a overexpression in advanced ovarian carcinomas as a prognostic indicator. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):8595-601.
- 107.** Xu S, Xu P, Wu W, Ou Y, Xu J, Zhang G, Li J, Xu G. The biphasic expression pattern of miR-200a and E-cadherin in epithelial ovarian cancer and its correlation with clinicopathological features. *Curr Pharm Des.* 2014;20(11):1888-95.
- 108.** Liu N, Zhong L, Zeng J, Zhang X, Yang Q, Liao D, Wang Y, Chen G, Wang Y. Upregulation of microRNA-200a associates with tumor proliferation, CSCs phenotype and chemosensitivity in ovarian cancer. *Neoplasma.* 2015;62(4):550-9.

- 109.** Kapetanakis N-I, Uzan C, Jimenez-Pailhes A-S, Gouy S, Bentivegna E, Morice P, Caron O, Gourzones-Dmitriev C, Le Teuff G, Busson P. Plasma miR-200b in ovarian carcinoma patients: distinct pattern of pre/post-treatment variation compared to CA-125 and potential for prediction of progression-free survival. *Oncotarget*. 2015;6(34):36815-24.
- 110.** Gao Y-c, Wu J. MicroRNA-200c and microRNA-141 as potential diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2015;36(6):4843-50.
- 111.** Cochrane DR, Spoelstra NS, Howe EN, Nordeen SK, Richer JK. MicroRNA-200c mitigates invasiveness and restores sensitivity to microtubule-targeting chemotherapeutic agents. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(5):1055-66.
- 112.** Lu YM, Shang C, Ou YL, Yin D, Li YN, Li X, Wang N, Zhang SL. miR-200c modulates ovarian cancer cell metastasis potential by targeting zinc finger E-box-binding homeobox 2 (ZEB2) expression. *Med Oncol*. 2014;31(8):134.
- 113.** Cittelly DM, Dimitrova I, Howe EN, Cochrane DR, Jean A, Spoelstra NS, Post MD, Lu X, Broaddus RR, Spillman MA, Richer JK. Restoration of miR-200c to ovarian cancer reduces tumor burden and increases sensitivity to paclitaxel. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(12):2556-65.
- 114.** Prislei S, Martinelli E, Mariani M, Raspaglio G, Sieber S, Ferrandina G, Shahabi S, Scambia G, Ferlini C. MiR-200c and HuR in ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2013;13(1):72.
- 115.** Ibrahim FF, Jamal R, Syafruddin SE, Ab Mutalib NS, Saidin S, MdZin RR, Hossain Mollah MM, Mokhtar NM. MicroRNA-200c and microRNA-31 regulate proliferation, colony formation, migration and invasion in serous ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2015;8(1):56.

- 116.** Elgaaen BV, Olstad OK, Haug KBF, Brusletto B, Sandvik L, Staff AC, Gautvik KM, Davidson B. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker. *BMC Cancer*. 2014;14(1):80.
- 117.** Bagnoli M, Canevari S, Califano D, Losito S, Di Maio M, Raspagliosi F, Carcangiu ML, Toffoli G, Cecchin E, Sorio R, Canzonieri V, Russo D, Scognamiglio G, Chiappetta G, Baldassarre G, Lorusso D, Scambia G, Zannoni GF, Savarese A, Carosi M, Scollo P, Breda E, Murgia V, Perrone F, Pignata S, De Cecco L, Mezzanzanica D; Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) translational group. Development and validation of a microRNA-based signature (MiROvaR) to predict early relapse or progression of epithelial ovarian cancer: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1137-46.
- 118.** Niu K, Shen W, Zhang Y, Zhao Y, Lu Y. MiR-205 promotes motility of ovarian cancer cells via targeting ZEB1. *Gene*. 2015;574(2):330-6.
- 119.** Zheng H, Zhang L, Zhao Y, Yang D, Song F, Wen Y, Hao Q, Hu Z, Zhang W, Chen K. Plasma miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. *PloS One*. 2013;8(11):e77853.
- 120.** Li J, Li L, Li Z, Gong G, Chen P, Liu H, Wang J, Liu Y, Wu X. The role of miR-205 in the VEGF-mediated promotion of human ovarian cancer cell invasion. *Gynecol Oncol*. 2015;137(1):125-33.
- 121.** Yan J, Jiang J-y, Meng X-N, Xiu Y-L, Zong Z-H. MiR-23b targets cyclin G1 and suppresses ovarian cancer tumorigenesis and progression. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35:31.

- 122.** Li N, Kaur S, Greshock J, Lassus H, Zhong X, Wang Y, Leminen A, Shao Z, Hu X, Liang S, Katsaros D, Huang Q, Bützow R, Weber BL, Coukos G, Zhang L. A combined array-based comparative genomic hybridization and functional library screening approach identifies mir-30d as an oncomir in cancer. *Cancer Res.* 2012;72(1):154-64.
- 123.** LaCroix B, Gamazon ER, Lenkala D, Im HK, Geeleher P, Ziliak D, Cox NJ, Huang RS. Integrative analyses of genetic variation, epigenetic regulation, and the transcriptome to elucidate the biology of platinum sensitivity. *BMC Genomics.* 2014;15:292.
- 124.** Ye Z, Zhao L, Li J, Chen W, Li X. miR-30d blocked transforming growth factor  $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition by targeting snail in ovarian cancer cells. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(9):1574-81.
- 125.** Creighton CJ, Fountain MD, Yu Z, Nagaraja AK, Zhu H, Khan M, Olokpa E, Zariff A, Gunaratne PH, Matzuk MM, Anderson ML. Molecular profiling uncovers a p53-associated role for microRNA-31 in inhibiting the proliferation of serous ovarian carcinomas and other cancers. *Cancer Res.* 2010;70(5):1906-15.
- 126.** Samuel P, Pink RC, Caley DP, Currie JMS, Brooks SA, Carter DRF. Over-expression of miR-31 or loss of KCNMA1 leads to increased cisplatin resistance in ovarian cancer cells. *Tumour Biol.* 2016;37(2):2565-73.
- 127.** Zou J, Yin F, Wang Q, Zhang W, Li L. Analysis of microarray-identified genes and microRNAs associated with drug resistance in ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6847-58.
- 128.** Cao J, Cai J, Huang D, Han Q, Chen Y, Yang Q, Yang C, Kuang Y, Li D, Wang Z. miR-335 represents an independent prognostic marker in epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(3):437-42.

- 129.** Cao J, Cai J, Huang D, Han Q, Yang Q, Li T, Ding H, Wang Z. miR-335 represents an invasion suppressor gene in ovarian cancer by targeting Bcl-w. *Oncol Rep.* 2013;30(2):701-6.
- 130.** Lin Y, Xu T, Zhou S, Cui M. MicroRNA-363 inhibits ovarian cancer progression by inhibiting NOB1. *Oncotarget.* 2017;8(60):101649-58.
- 131.** Quitadamo A, Tian L, Hall B, Shi X. An integrated network of microRNA and gene expression in ovarian cancer. *BMC Bioinformatics.* 2015;16 Suppl 5:S5.
- 132.** Cheng Y, Ban R, Liu W, Wang H, Li S, Yue Z, Zhu G, Zhuan Y, Wang C. MiRNA-409-3p enhances cisplatin-sensitivity of ovarian cancer cells by blocking the autophagy mediated by Fip200. *Oncol Res.* 2018;Jan 2.
- 133.** Kim YW, Kim EY, Jeon D, Liu JL, Kim HS, Choi JW, Ahn WS. Differential microRNA expression signatures and cell type-specific association with Taxol resistance in ovarian cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:293-314.
- 134.** Meng X, Joosse SA, Müller V, Trillsch F, Milde-Langosch K, Mahner S, Geffken M, Pantel K, Schwarzenbach H. Diagnostic and prognostic potential of serum miR-7, miR-16, miR-25, miR-93, miR-182, miR-376a and miR-429 in ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2015;113(9):1358-66.
- 135.** Wang L, Mezencev R, Švajdler M, Benigno BB, McDonald JF. Ectopic over-expression of miR-429 induces mesenchymal-to-epithelial transition (MET) and increased drug sensitivity in metastasizing ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):96-103.
- 136.** Chen J, Wang L, Matyunina LV, Hill CG, McDonald JF. Overexpression of miR-429 induces mesenchymal-to-epithelial transition (MET) in metastatic ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):200-5.

- 137.** Yang A, Wang X, Yu C, Jin Z, Wei L, Cao J, Wang Q, Zhang M, Zhang L, Zhang L, Hao C. microRNA-494 is a potential prognostic marker and inhibits cellular proliferation, migration and invasion by targeting SIRT1 in epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2017;14(3):3177-84.
- 138.** Wang W, Ren F, Wu Q, Jiang D, Li H, Peng Z, Wang J, Shi H. MicroRNA-497 inhibition of ovarian cancer cell migration and invasion through targeting of SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;449(4):432-7.
- 139.** Wang W, Ren F, Wu Q, Jiang D, Li H, Shi H. MicroRNA-497 suppresses angiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor A through the PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways in ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2014;32(5):2127-33.
- 140.** Xu S, Fu GB, Tao Z, OuYang J, Kong F, Jiang BH, Wan X, Chen K. MiR-497 decreases cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting mTOR/P70S6K1. *Oncotarget.* 2015;6(28):26457-71.
- 141.** Lin Z, Zhao J, Wang X, Zhu X, Gong L. Overexpression of microRNA-497 suppresses cell proliferation and induces apoptosis through targeting paired box 2 in human ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2016;36(4):2101-7.
- 142.** Liu G, Yang D, Rupaimoole R, Pecot CV, Sun Y, Mangala LS, Li X, Ji P, Cogdell D, Hu L, Wang Y, Rodriguez-Aguayo C, Lopez-Berestein G, Shmulevich I, De Cecco L, Chen K, Mezzanzanica D, Xue F, Sood AK, Zhang W. Augmentation of response to chemotherapy by microRNA-506 through regulation of RAD51 in serous ovarian cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7).pii:dvj108.
- 143.** Wiemer EA, Berns EM. MicroRNA regulation of RAD51 in serous ovarian cancer and chemotherapy response. Oxford: Oxford University Press US; 2015.

- 144.** Sun Y, Hu L, Zheng H, Bagnoli M, Guo Y, Rupaimoole R, Rodriguez-Aguayo C, Lopez-Berestein G, Ji P, Chen K, Sood AK, Mezzanzanica D, Liu J, Sun B, Zhang W. MiR-506 inhibits multiple targets in the epithelial-to-mesenchymal transition network and is associated with good prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Pathol.* 2015;235(1):25-36.
- 145.** Liu G, Sun Y, Ji P, Li X, Cogdell D, Yang D, Parker Kerrigan BC, Shmulevich I, Chen K, Sood AK, Xue F, Zhang W. MiR-506 suppresses proliferation and induces senescence by directly targeting the CDK4/6–FOXM1 axis in ovarian cancer. *J Pathol.* 2014;233(3):308-18.
- 146.** Chen W, Zeng W, Li X, Xiong W, Zhang M, Huang Y, Zhou L, Jiang S. MicroRNA-509–3p increases the sensitivity of epithelial ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis. *Pharmacogenomics.* 2016;17(3):187-97.
- 147.** Pan Y, Robertson G, Pedersen L, Lim E, Hernandez-Herrera A, Rowat AC, Patil SL, Chan CK, Wen Y, Zhang X, Basu-Roy U, Mansukhani A, Chu A, Sipahimalani P, Bowlby R, Brooks D, Thiessen N, Coarfa C, Ma Y, Moore RA, Schein JE, Mungall AJ, Liu J, Pecot CV, Sood AK, Jones SJ, Marra MA, Gunaratne PH. miR-509-3p is clinically significant and strongly attenuates cellular migration and multi-cellular spheroids in ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(18):25930-48.
- 148.** Zhong X, Li N, Liang S, Huang Q, Coukos G, Zhang L. Identification of microRNAs regulating reprogramming factor LIN28 in embryonic stem cells and cancer cells. *J Biol Chem.* 2010;285(53):41961-71.
- 149.** Guo LM, Pu Y, Han Z, Liu T, Li YX, Liu M, Li X, Tang H. MicroRNA-9 inhibits ovarian cancer cell growth through regulation of NF-κB1. *FEBS J.* 2009;276(19):5537-46.
- 150.** Zhao HM, Wei W, Sun YH, Gao JH, Wang Q, Zheng JH. MicroRNA-9 promotes tumorigenesis and mediates sensitivity to cisplatin in primary epithelial ovarian cancer cells. *Tumour Biol.* 2015;36(9):6867-73.

- 151.** Sun C, Li N, Yang Z, Zhou B, He Y, Weng D, Fang Y, Wu P, Chen P, Yang X, Ma D, Zhou J, Chen G. miR-9 regulation of BRCA1 and ovarian cancer sensitivity to cisplatin and PARP inhibition. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(22):1750-8.
- 152.** Lee H, Park CS, Deftereos G, Morihara J, Stern JE, Hawes SE, Swisher E, Kiviat NB, Feng Q. MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features. *World J Surg Oncol.* 2012;10(1):174.
- 153.** Ji T, Zheng ZG, Wang FM, Xu LJ, Li LF, Cheng QH, Guo JF, Ding XF. Differential microRNA expression by Solexa sequencing in the sera of ovarian cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1739-43.
- 154.** Fu X, Tian J, Zhang L, Chen Y, Hao Q. Involvement of microRNA-93, a new regulator of PTEN/Akt signaling pathway, in regulation of chemotherapeutic drug cisplatin chemosensitivity in ovarian cancer cells. *FEBS Lett.* 2012;586(9):1279-86.
- 155.** Helland Å, Anglesio MS, George J, Cowin PA, Johnstone CN, House CM, Sheppard KE, Etemadmoghadam D, Melnyk N, Rustgi AK, Phillips WA, Johnsen H, Holm R, Kristensen GB, Birrer MJ; Australian Ovarian Cancer Study Group, Pearson RB, Børresen-Dale AL, Huntsman DG, deFazio A, Creighton CJ, Smyth GK, Bowtell DD. Dereulation of MYCN, LIN28B and LET7 in a molecular subtype of aggressive high-grade serous ovarian cancers. *PLoS One.* 2011;6(4):e18064.
- 156.** Wang Y, Hu X, Greshock J, Shen L, Yang X, Shao Z, Liang S, Tanyi JL, Sood AK, Zhang L. Genomic DNA copy-number alterations of the let-7 family in human cancers. *PloS One.* 2012;7(9):e44399.
- 157.** Wendler A, Keller D, Albrecht C, Peluso JJ, Wehling M. Involvement of let-7/miR-98 microRNAs in the regulation of progesterone receptor membrane component 1 expression in ovarian cancer cells. *Oncol Rep.* 2011;25(1):273-9.

- 158.** Boyerinas B, Park SM, Murmann AE, Gwin K, Montag AG, Zillhardt M, Hua YJ, Lengyel E, Peter ME. Let-7 modulates acquired resistance of ovarian cancer to Taxanes via IMP-1-mediated stabilization of multidrug resistance 1. *Int J Cancer.* 2012;130(8):1787-97.
- 159.** Park SM, Shell S, Radjabi AR, Schickel R, Feig C, Boyerinas B, Dinulescu DM, Lengyel E, Peter ME. Let-7 prevents early cancer progression by suppressing expression of the embryonic gene HMGA2. *Cell Cycle.* 2007;6(21):2585-90.
- 160.** Guo R, Abdelmohsen K, Morin PJ, Gorospe M. Novel microRNA reporter uncovers repression of let-7 by GSK-3 $\beta$ . *PLoS One.* 2013;8(6):e66330.
- 161.** Lu L, Schwartz P, Scarampi L, Rutherford T, Canuto EM, Yu H, Katsaros D. MicroRNA let-7a: a potential marker for selection of paclitaxel in ovarian cancer management. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):366-71.
- 162.** Sun H, Shao Y, Huang J, Sun S, Liu Y, Zhou P, Yang H. Prognostic value of microRNA-9 in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(41):67020-32.
- 163.** Hu X, Macdonald DM, Huettner PC, Feng Z, El Naqa IM, Schwarz JK, Mutch DG, Grigsby PW, Powell SN, Wang X. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):457-64.
- 164.** Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(1):13-21.
- 165.** Li L-W, Xiao H-Q, Ma R, Yang M, Li W, Lou G. miR-152 is involved in the proliferation and metastasis of ovarian cancer through repression of ERBB3. *Int J Mol Med.* 2018;41(3):1529-35.

- 166.** Kinose Y, Sawada K, Nakamura K, Yoshimura A, Nakatsuka E, Mabuchi S, Kimura T. Hypoxia-related microRNA, miR-199a-3p, displays tumor suppressor function in ovarian cancer [abstract]. In: Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2015; April 18-22; Philadelphia, PA. *Cancer Res.* 2015;75(15 Suppl):Abstract nr 3121. / Kinose Y, Sawada K, Nakamura K, Sawada I, Toda A, Nakatsuka E, Hashimoto K, Mabuchi S, Takahashi K, Kurachi H, Lengyel E, Kimura T. The hypoxia-related microRNA, miR-199a-3p, displays tumor suppressor function in ovarian carcinoma. *Oncotarget.* 2015;6(13):11342-56.
- 167.** Jiang J, Lv Q, Yi Y, Liao J, Wang X, Zhang W. MicroRNA-200a promotes proliferation and invasion of ovarian cancer cells by targeting PTEN. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(19):6260-7.
- 168.** Zou J, Yin F, Wang Q, Zhang W, Li L. Analysis of microarray-identified genes and microRNAs associated with drug resistance in ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6847-58.
- 169.** Xiaohong Z, Lichun F, Na X, Kejian Z, Xiaolan X, Shaosheng W. MiR-203 promotes the growth and migration of ovarian cancer cells by enhancing glycolytic pathway. *Tumour Biol.* 2016;37(11):14989-97.
- 170.** Wang G, Fu Y, Liu G, Ye Y, Zhang X. miR-218 inhibits proliferation, migration, and EMT of gastric cancer cells by targeting WASF3. *Oncol Res.* 2017;25(3):355-64.
- 171.** Xie X, Huang Y, Chen L, Wang J. miR-221 regulates proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells by targeting BMF. *Oncol Lett.* 2018;16(5):6697-704
- 172.** Lv T, Song K, Zhang L, Li W, Chen Y, Diao Y, Yao Q, Liu P. MiRNA-34a decreases ovarian cancer cell proliferation and chemoresistance by targeting HDAC1. *Biochem Cell Biol.* 2018;96(5):663-71.

- 173.** Li R, Shi X, Ling F, Wang C, Liu J, Wang W, Li M. RETRACTED ARTICLE: MiR-34a suppresses ovarian cancer proliferation and motility by targeting AXL. *Tumour Biol.* 2015;36(9):7277-83.
- 174.** Yuan JM, Shi XJ, Sun P, Liu JX, Wang W, Li M, Ling FY. Downregulation of cell cycle-related proteins in ovarian cancer line and cell cycle arrest induced by microRNA. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):18476-81.
- 175.** Zhao X, Zhou Y, Chen YU, Yu F. miR-494 inhibits ovarian cancer cell proliferation and promotes apoptosis by targeting FGFR2. *Oncol Lett.* 2016;11(6):4245-51.
- 176.** Zhao L, Wang W, Xu L, Yi T, Zhao X, Wei Y, Vermeulen L, Goel A, Zhou S, Wang X. Integrative network biology analysis identifies miR-508-3p as the determinant for the mesenchymal identity and a strong prognostic biomarker of ovarian cancer. *Oncogene.* 2019;38(13):2305-19.
- 177.** Zhang S, Zhang JY, Lu LJ, Wang CH, Wang LH. MiR-630 promotes epithelial ovarian cancer proliferation and invasion via targeting KLF6. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(20):4542-7.
- 178.** Calura E, Paracchini L, Fruscio R, DiFeo A, Ravaggi A, Peronne J, Martini P, Sales G, Beltrame L, Bignotti E, Tognon G, Milani R, Clivio L, Dell'Anna T, Cattoretti G, Katsaros D, Sartori E, Mangioni C, Ardighieri L, D'Incalci M, Marchini S, Romualdi C. A prognostic regulatory pathway in stage I epithelial ovarian cancer: new hints for the poor prognosis assessment. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1511-9.
- 179.** Marzec-Kotarska B, Cybulski M, Kotarski JC, Ronowicz A, Tarkowski R, Polak G, Antosz H, Piotrowski A, Kotarski J. Molecular bases of aberrant miR-182 expression in ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016;55(11):877-89.

- 180.** Xie J, Liu M, Li Y, Nie Y, Mi Q, Zhao S. Ovarian tumor-associated microRNA-20a decreases natural killer cell cytotoxicity by downregulating MICA/B expression. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(5):495-502.
- 181.** Hu X, Macdonald DM, Huettner PC, Feng Z, El Naqa IM, Schwarz JK, Mutch DG, Grigsby PW, Powell SN, Wang X. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):457-64.
- 182.** Chen N, Chon HS, Xiong Y, Marchion DC, Judson PL, Hakam A, Gonzalez-Bosquet J, Permuth-Wey J, Wenham RM, Apte SM, Cheng JQ, Sellers TA, Lancaster JM. Human cancer cell line microRNAs associated with in vitro sensitivity to paclitaxel. *Oncol Rep.* 2014;31(1):376-83.
- 183.** Wang S, Zhao X, Wang J, Wen Y, Zhang L, Wang D, Chen H, Chen Q, Xiang W. Upregulation of microRNA-203 is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Med Oncol.* 2013;30(3):681.
- 184.** Hong F, Li Y, Xu Y, Zhu L. Prognostic significance of serum microRNA-221 expression in human epithelial ovarian cancer. *J Int Med Res.* 2013;41(1):64-71.
- 185.** Li N, Kaur S, Greshock J, Lassus H, Zhong X, Wang Y, Leminen A, Shao Z, Hu X, Liang S, Katsaros D, Huang Q, Bützow R, Weber BL, Coukos G, Zhang L. A combined array-based comparative genomic hybridization and functional library screening approach identifies mir-30d as an oncomir in cancer. *Cancer Res.* 2012;72(1):154-64.
- 186.** Marchini S, Cavalieri D, Fruscio R, Calura E, Garavaglia D, Nerini IF, Mangioni C, Cattoretti G, Clivio L, Beltrame L, Katsaros D, Scarampi L, Menato G, Pergo P, Chiorino G, Buda A, Romualdi C, D'Incalci M. Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):273-85.

- 187.** Lee H, Park CS, Deftereos G, Morihara J, Stern JE, Hawes SE, Swisher E, Kiviat NB, Feng Q. MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features. *World J Surg Oncol.* 2012;10(1):174.
- 188.** Sestito R, Cianfrocca R, Rosanò L, Tocci P, Semprucci E, Di Castro V, Caprara V, Ferrandina G, Sacconi A, Blandino G, Bagnato A. miR-30a inhibits endothelin A receptor and chemoresistance in ovarian carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(4):4009-23.
- 189.** Zhan Y, Xiang F, Wu R, Xu J, Ni Z, Jiang J, Kang X. MiRNA-149 modulates chemosensitivity of ovarian cancer A2780 cells to paclitaxel by targeting MyD88. *J Ovarian Res.* 2015;8:48.
- 190.** Chen WT, Yang YJ, Zhang ZD, An Q, Li N, Liu W, Yang B. MiR-1307 promotes ovarian cancer cell chemoresistance by targeting the ING5 expression. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):1.
- 191.** Zhou Y, Wang M, Wu J, Jie Z, Chang S, Shuang T. The clinicopathological significance of miR-1307 in chemotherapy resistant epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2015;8:23.
- 192.** Prislei S, Martinelli E, Mariani M, Raspaglio G, Sieber S, Ferrandina G, Shahabi S, Scambia G, Ferlini C. MiR-200c and HuR in ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:72.
- 193.** Zou J, Yin F, Wang Q, Zhang W, Li L. Analysis of microarray-identified genes and microRNAs associated with drug resistance in ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6847-58.
- 194.** Liu J, Wu X, Liu H, Liang Y, Gao X, Cai Z, Wang W, Zhang H. Expression of microRNA-30a-5p in drug-resistant and drug-sensitive ovarian cancer cell lines. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2065-70.

- 195.** Chen S, Chen X, Xiu Y-L, Sun K-X, Zong Z-H, Zhao Y. microRNA 490-3P enhances the drug-resistance of human ovarian cancer cells. *J Ovarian Res.* 2014;7(1):84.
- 196.** Liu M, Zhang X, Hu CF, Xu Q, Zhu HX, Xu NZ. MicroRNA-mRNA functional pairs for cisplatin resistance in ovarian cancer cells. *Chin J Cancer.* 2014;33(6):285.
- 197.** Zou J, Yin F, Wang Q, Zhang W, Li L. Analysis of microarray-identified genes and microRNAs associated with drug resistance in ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6847-58.
- 198.** Cui Y, Wu F, Tian D, Wang T, Lu T, Huang X, Zhang P, Qin L. miR-199a-3p enhances cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells by targeting ITGB8. *Oncol Rep.* 2018;39(4):1649-57.
- 199.** Deng Y, Zhao F, Hui L, Li X, Zhang D, Lin W, Chen Z, Ning Y. Suppressing miR-199a-3p by promoter methylation contributes to tumor aggressiveness and cisplatin resistance of ovarian cancer through promoting DDR1 expression. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):50.
- 200.** Zhou Y, Wang M, Wu J, Jie Z, Chang S, Shuang T. The clinicopathological significance of miR-1307 in chemotherapy resistant epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2015;8:23.
- 201.** 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. *Oncol Lett.* 2019;17(2):1453-60.
- 202.** Liu Y, Han S, Li Y, Liu Y, Zhang D, Li Y, Zhang J. MicroRNA-20a contributes to cisplatin-resistance and migration of OVCAR3 ovarian cancer cell line. *Oncol Lett.* 2017;14(2):1780-6.

- 203.** Yu X, Chen Y, Tian R, Li J, Li H, Lv T, Yao Q. miRNA-21 enhances chemoresistance to cisplatin in epithelial ovarian cancer by negatively regulating PTEN. *Oncol Lett.* 2017;14(2):1807-10.
- 204.** Jin A, Zhou X, Zhou F. Inhibition of microRNA-23a increases cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells: The possible molecular mechanisms. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University.* 2015;35(1):125-8.
- 205.** Jin AH, Wei ZL. Molecular mechanism of increased sensitivity of cisplatin to ovarian cancer by inhibition of microRNA-23a expression. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):13329-34.
- 206.** Liu J, Wu X, Liu H, Liang Y, Gao X, Cai Z, Wang W, Zhang H. Expression of microRNA-30a-5p in drug-resistant and drug-sensitive ovarian cancer cell lines. *Oncol Lett.* 2016;12(3):2065-70.
- 207.** LaCroix B, Gamazon ER, Lenkala D, Im HK, Geeleher P, Ziliak D, Cox NJ, Huang RS. Integrative analyses of genetic variation, epigenetic regulation, and the transcriptome to elucidate the biology of platinum sensitivity. *BMC Genomics.* 2014;15:292.
- 208.** Liu M, Zhang X, Hu CF, Xu Q, Zhu HX, Xu NZ. MicroRNA-mRNA functional pairs for cisplatin resistance in ovarian cancer cells. *Chin J Cancer.* 2014;33(6):285-94.
- 209.** Xiao S, Li Y, Pan Q, Ye M, He S, Tian Q, Xue M. MiR-34c/SOX9 axis regulates the chemoresistance of ovarian cancer cell to cisplatin-based chemotherapy. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):2940-53.
- 210.** Cao L, Wan Q, Li F, Tang CE. MiR-363 inhibits cisplatin chemoresistance of epithelial ovarian cancer by regulating snail-induced epithelial-mesenchymal transition. *BMB Rep.* 2018;51(9):456-61.

- 211.** Lenkala D, LaCroix B, Gamazon ER, Geeleher P, Im HK, Huang RS. The impact of microRNA expression on cellular proliferation. *Hum Genet.* 2014;133(7):931-8.
- 212.** Zou J, Liu L, Wang Q, Yin F, Yang Z, Zhang W, Li L. Downregulation of miR-429 contributes to the development of drug resistance in epithelial ovarian cancer by targeting ZEB1. *Am J Transl Res.* 2017;9(3):1357-68.
- 213.** Eoh KJ, Lee SH, Kim HJ, Lee JY, Kim S, Kim SW, Kim YT, Nam EJ. MicroRNA-630 inhibitor sensitizes chemoresistant ovarian cancer to chemotherapy by enhancing apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;497(2):513-20.
- 214.** Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(4):259-69.
- 215.** Chen Y, Zhang L, Hao Q. Candidate microRNA biomarkers in human epithelial ovarian cancer: systematic review profiling studies and experimental validation. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):86.
- 216.** Nam EJ, Yoon H, Kim SW, Kim H, Kim YT, Kim JH, Kim JW, Kim S. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2690-5.
- 217.** Leskelä S, Leandro-García LJ, Mendiola M, Barriuso J, Inglada-Pérez L, Muñoz I, Martínez-Delgado B, Redondo A, de Santiago J, Robledo M, Hardisson D, Rodríguez-Antona C. The miR-200 family controls β-tubulin III expression and is associated with paclitaxel-based treatment response and progression-free survival in ovarian cancer patients. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):85-95.
- 218.** Marzec-Kotarska B, Cybulski M, Kotarski JC, Ronowicz A, Tarkowski R, Polak G, Antosz H, Piotrowski A, Kotarski J. Molecular bases of aberrant miR-182 expression in ovarian cancer. *Genes, Chromosomes Cancer.* 2016;55(11):877-89.

- 219.** Li Y, Yao L, Liu F, Hong J, Chen L, Zhang B, Zhang W. Characterization of microRNA expression in serous ovarian carcinoma. *Int J Mol Med.* 2014;34(2):491-8.
- 220.** Zhou Y, Wang M, Wu J, Jie Z, Chang S, Shuang T. The clinicopathological significance of miR-1307 in chemotherapy resistant epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2015;8:23.
- 221.** Yang N, Kaur S, Volinia S, Greshock J, Lassus H, Hasegawa K, Liang S, Leminen A, Deng S, Smith L, Johnstone CN, Chen XM, Liu CG, Huang Q, Katsaros D, Calin GA, Weber BL, Bützow R, Croce CM, Coukos G, Zhang L. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2008;68(24):10307-14.
- 222.** Shahab SW, Matyunina LV, Hill CG, Wang L, Mezencev R, Walker LD, McDonald JF. The effects of MicroRNA transfections on global patterns of gene expression in ovarian cancer cells are functionally coordinated. *BMC Med Genomics.* 2012;5:33.
- 223.** Park SM, Shell S, Radjabi AR, Schickel R, Feig C, Boyerinas B, Dinulescu DM, Lengyel E, Peter ME. Let-7 prevents early cancer progression by suppressing expression of the embryonic gene HMGA2. *Cell Cycle.* 2007;6(21):2585-90.
- 224.** Wang Y, Hu X, Greshock J, Shen L, Yang X, Shao Z, Liang S, Tanyi JL, Sood AK, Zhang L. Genomic DNA copy-number alterations of the let-7 family in human cancers. *PLoS One.* 2012;7(9):e44399.
- 225.** Sun H, Shao Y, Huang J, Sun S, Liu Y, Zhou P, Yang H. Prognostic value of microRNA-9 in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(41):67020-32.
- 226.** Liang H, Jiang Z, Xie G, Lu Y. Serum microRNA-145 as a novel biomarker in human ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2015;36(7):5305-13.

- 227.** Wang H-Y, Shen J, Jiang CP, Liu BR. How to explain the contradiction of microRNA 200c expression and survival in solid tumors? A meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(8):3687-90.
- 228.** 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: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(32):e11505.
- 229.** Hu X, Macdonald DM, Huettner PC, Feng Z, El Naqa IM, Schwarz JK, Mutch DG, Grigsby PW, Powell SN, Wang X. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009;114(3):457-64.
- 230.** Lee H, Park CS, Deftereos G, Morihara J, Stern JE, Hawes SE, Swisher E, Kiviat NB, Feng Q. MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features. World J Surg Oncol. 2012;10(1):174.
- 231.** Pal MK, Jaiswar SP, Dwivedi VN, Tripathi AK, Dwivedi A, Sankhwar P. MicroRNA: a new and promising potential biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian cancer. Cancer Biol Med. 2015;12(4):328-41.