

Revista Brasileira de Ciências Biológicas

ISSN 3085-8100

vol. 2, n. 1, 2026

... ARTIGO 3

Data de Aceite: 09/02/2026

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: O PAPEL DOS MICRORNAS NA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

Julio Cesar de Jesus Barbosa

<https://lattes.cnpq.br/5979679989520289>

Paulo Henrique dos Santos Bento

<http://lattes.cnpq.br/9901431868437111>

Raíssa Maria Figueiredo Viturino

<http://lattes.cnpq.br/6985635117183649>

Luísa Hoffmann

<http://lattes.cnpq.br/2379740311109634>

Juliane Antonio Ramos

<http://lattes.cnpq.br/9839743323007741>



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Resumo: Os microRNAs (miRNAs) foram descritos em 1993, são pequenos RNAs não codificantes de 19 a 25 nucleotídeos que atuam na regulação pós-transcricional de um RNA mensageiro alvo, podendo resultar na repressão da tradução, degradação ou deadenilação. Os miRNAs desempenham um papel crucial na regulação da expressão gênica, com mecanismos dinâmicos e complexos. A literatura existente destaca a importância dos miRNAs na patogênese da hepatite C e progressão da doença hepática. O vírus da hepatite C utiliza a maquinaria da célula hospedeira de diferentes formas, regulando genes e controlando a expressão de miRNAs do hospedeiro, resultando na alteração dos perfis de expressão de miRNAs durante a replicação viral. O objetivo desta revisão bibliográfica é analisar os dados disponíveis na literatura sobre o papel de miRNAs na hepatite C crônica, com ênfase nos mecanismos moleculares entre miRNAs e seus alvos no contexto da infecção, na progressão da doença e em seu potencial uso como biomarcadores não invasivos no diagnóstico, prognóstico e tratamento. Trata-se de uma revisão narrativa com buscas na plataforma Pubmed (NCBI), considerando artigos publicados entre os anos de 2020 e 2025. Após análise detalhada dos artigos encontrados, considerando critérios de inclusão e exclusão, 19 artigos foram selecionados. A literatura analisada evidencia que miRNAs como miR-34a, miR-21, miR-155-5p, miR-199a-5p, miR-29a, miR-192, miR-15b-5p estão envolvidos em vias regulatórias críticas para a fibrogênese, inflamação hepática e transformação maligna, sendo úteis como potenciais biomarcadores. O miR-122 se destaca como o principal alvo entre os trabalhos analisados. Novos estudos são indispensáveis para consolidar o uso dos miRNAs na prática médi-

ca, uma vez que despontam como marcadores não invasivos altamente relevantes na medicina de precisão voltada para doenças hepáticas.

Palavras-chave: hepatite C, microRNAs, biomarcadores, doença hepática.

INTRODUÇÃO

HISTÓRICO E ASPECTOS GERAIS DOS MICRORNAS

Os microRNAs (miRNAs) foram descritos em 1993 por Victor Ambros e colaboradores, que estudaram as características do nematoide *Caenorhabditis elegans*. No estudo, observaram que o gene *lin-4*, que atua no desenvolvimento do *C. elegans*, era regulado por um transcrito de RNA não codificante (ncRNA) (LEE; FEINBAUM; AMBROS, 1993). Na primeira etapa, o RNA possuía aproximadamente 60 nucleotídeos, enquanto em uma segunda observação este RNA era submetido a alguns processos de clivagem onde o número de nucleotídeos era reduzido a 22, que atuava reprimindo a expressão de outros genes por pareamento de bases com RNAs mensageiros (mRNAs). Este estudo foi muito importante na descoberta de um novo mecanismo de regulação da expressão gênica, pois revelou como as células com o mesmo DNA podem se diferenciar em outros tipos celulares (LEE; FEINBAUM; AMBROS, 1993). Esse estudo revolucionou o campo da biologia molecular, abrindo caminhos para intensos estudos na área das ciências biomédicas, como a busca por biomarcadores na oncologia e para doenças cardíacas (NIAZI & MAGOOLA, 2024).

Em 2024, os pesquisadores foram laureados com o prêmio Nobel de Medici-

na ou Fisiologia. A premiação foi anunciada pela Assembleia do Nobel do Instituto Karolinska, na Suécia, onde destacaram a importância dos miRNAs como princípio fundamental na regulação da expressão gênica nos organismos multicelulares (NOBEL PRIZE, 2024). Atualmente, apesar de não serem completamente compreendidos, mecanismos de ação dos miRNAs já estão descritos nas mais diversas áreas do conhecimento (SALIMINEJAD *et al.*, 2019). No Pubmed do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), as publicações com o tema “microRNA” atingiram seu ápice entre os anos de 2017 e 2021 (**Figura 1**). Nesse mesmo período, o banco de dados miRBase (mirbase.org) (KOZOMARA BIRGAOANU; GRIFFITHS-JONES, 2019) registrou 38.589 entradas de miRNAs precursores com estrutura de grampo (*hairpin*) em 271 organismos, sendo que os precursores em estrutura de grampo produzem aproximadamente 48.860 diferentes sequências de miRNAs maduros (<http://mirbase.org/blog/>). O genoma humano possui 1.917 precursores em estruturas de grampo e 2.654 sequências maduras anotadas (KOZOMARA; BIRGAOANU; GRIFFITHS-JONES, 2019). Isso representa um avanço em estudos com miRNAs, o que tem ajudado na compreensão da sua regulação e da sua função nos processos biológicos, além do seu potente papel no desenvolvimento e progressão de diversas doenças humanas como doenças da retina, neurodegenerativas, cardiovasculares e câncer (XIN *et al.*, 2012; ANDREEVA & COOPER, 2014; SEMPERE *et al.*, 2021).

BIOGÊNESE E REGULAÇÃO DOS MICRORNAS

Os miRNAs são pequenos RNAs não codificantes (19 a 25 nucleotídeos) que atuam na regulação pós-transcricional de um mRNA alvo, podendo resultar na repressão da tradução, degradação ou deadenilação (LU & ROTHENBERG, 2018). A biogênese de miRNAs corresponde a um processo que ocorre tanto no núcleo quanto no citoplasma e envolve uma série de etapas, incluindo: transcrição, processamento, exportação nuclear e maturação final (O'BRIEN *et al.*, 2018). A primeira etapa desse processo começa com a transcrição de um miRNA primário (pri-miRNA) a partir de genes que estão localizados em diferentes regiões do genoma, mecanismo mediado principalmente pela RNA polimerase II, mas também pode ser realizado pela RNA polimerase III em um processo alternativo. Em seguida, pri-miRNA é clivado por um complexo microprocessador formado por DROSHA e DGCR8, gerando o pré-miRNA (ANNESE *et al.*, 2020). Essa estrutura é exportada para o citosol, por meio de uma exportina-5, onde passa por clivagem pela enzima Dicer que o mantém como uma molécula de RNA dupla fita. É nesse momento que ocorre a associação a um complexo conhecido como RISC (Complexo de Silenciamento Induzido por RNA), que separa as duas fitas de RNA, gerando um miRNA maduro, agora exposto no citoplasma e pronto para interagir com um mRNA-alvo (O'BRIEN *et al.*, 2018) (**Figura 2**).

Os miRNAs desempenham um papel crucial na regulação da expressão gênica, com mecanismos dinâmicos e complexos. Em sua maioria, a interação do miRNA com o mRNA-alvo tem um efeito inibitório, impedindo a tradução do mRNA-alvo.

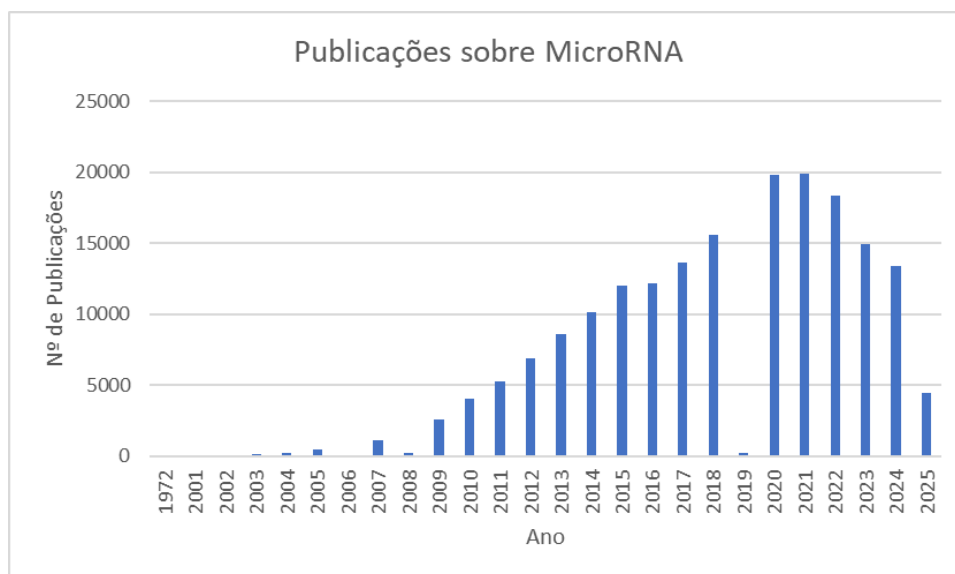


Figura 1: Número de publicações sobre o tema: MicroRNA até o ano de 2025. Dados retirados de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=microRNA>. Acesso em 27/04/2025.

Fonte: do autor.

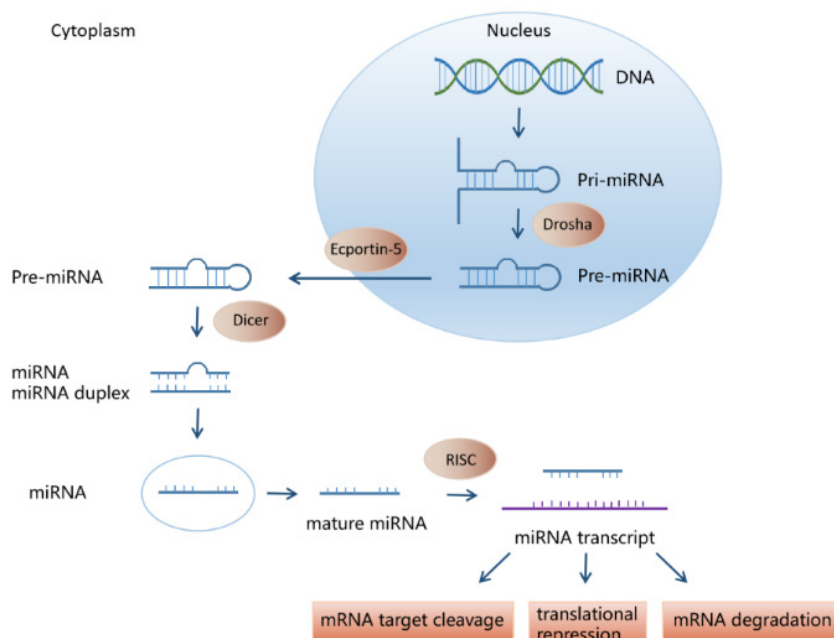


Figura 2: Biogênese e mecanismo de ação de microRNAs. Os microRNAs são primeiramente transcritos no núcleo em moléculas denominadas pri-microRNAs. Os pri-microRNAs são processados pela enzima nuclear Drosha, dando origem a uma molécula menor, chamada pré-microRNA. O pré-microRNA é exportado ao citoplasma pela exportina-5, no qual será processado pela enzima Dicer, gerando uma molécula de microRNA de dupla fita, que se acopla ao Complexo de silenciamento Induzido por RNA (RISC). O microRNA associado a RISC terá suas fitas separadas, dando origem a microRNAs maduros e capazes de se ligar aos mRNAs, inibindo sua tradução. Fonte: LIU *et al.*, 2022.

No entanto, se a interação ocorrer na região codificante do mRNA-alvo, pode ativar a expressão do gene (FAYED *et al.*, 2023). Atualmente, sabe-se que, embora o miRNA tenha complementaridade parcial com seu alvo, ele consegue inibir permanentemente a tradução do mRNA-alvo em células animais. Essa complementaridade parcial pode tornar o miRNA mais flexível e capaz de interagir com múltiplos alvos, ampliando seu alcance. Portanto, o impacto celular do miRNA depende da função específica do seu mRNA-alvo, por isso, um mesmo miRNA pode ter efeitos opostos em tipos celulares distintos. Essas interações dinâmicas e a capacidade de controle da expressão gênica fazem do miRNA uma molécula de grande interesse para a biologia molecular e como potencial biomarcador (O'BRIEN *et al.*, 2018). O estudo dos miRNAs em diversas doenças, pode favorecer um melhor entendimento das mesmas.

O VÍRUS DA HEPATITE C E A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus* e à espécie *Hepacivirus hominis* (ICTV, 2026). Consiste em uma partícula envelopada com 56 a 65 nm de diâmetro, e seu material genético é composto por uma fita simples de RNA senso positivo (ssRNA+). Seu genoma possui uma única fase de leitura aberta (ORF), que gera uma poliproteína de 3000 aminoácidos, que, em seguida, é clivada por proteases próprias e do hospedeiro para a produção de proteínas virais estruturais (Core, E1 e E2) e não-estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (**Figura 3**) (MARTINEZ; FRANCO, 2020).

A transmissão do HCV ocorre principalmente pelo contato com sangue infectado (via sanguínea), principalmente pelo compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis. Outras formas de transmissão incluem: transfusão de sangue e produtos sanguíneos, mais comum em países menos desenvolvidos; transmissão vertical e transmissão via sexual, que são menos comuns (STROFFOLINI; STROFFOLINI, 2024).

A fase aguda da hepatite C inicia-se com a infecção de hepatócitos, sendo descrita “como os primeiros seis meses após a exposição inicial ao vírus” (FASANO *et al.*, 2024). Nesta fase, apenas em torno de 30% (15% - 45%) dos indivíduos apresentam eliminação viral (*clearance*). A inflamação crônica, caracterizada pela persistência da infecção por períodos superiores a seis meses, ocorre em aproximadamente 70% (55% - 85%) dos casos, podendo evoluir para complicações mais graves como a fibrose hepática progressiva, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), com alta taxa de morbidade e mortalidade (15% - 30% em 20 anos). Em alguns casos, o diagnóstico ocorre apenas no momento em que as manifestações clínicas graves (como cirrose e CHC) aparecem, contribuindo para as elevadas taxas de morte relacionadas à infecção pelo HCV (AXLEY *et al.*, 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 50 milhões de pessoas possuem a infecção crônica pelo HCV, com aproximadamente 1 milhão de novos casos ocorrendo anualmente, sendo essa infecção a principal causa de câncer hepático no mundo (WHO-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2025).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais de 2025, foram

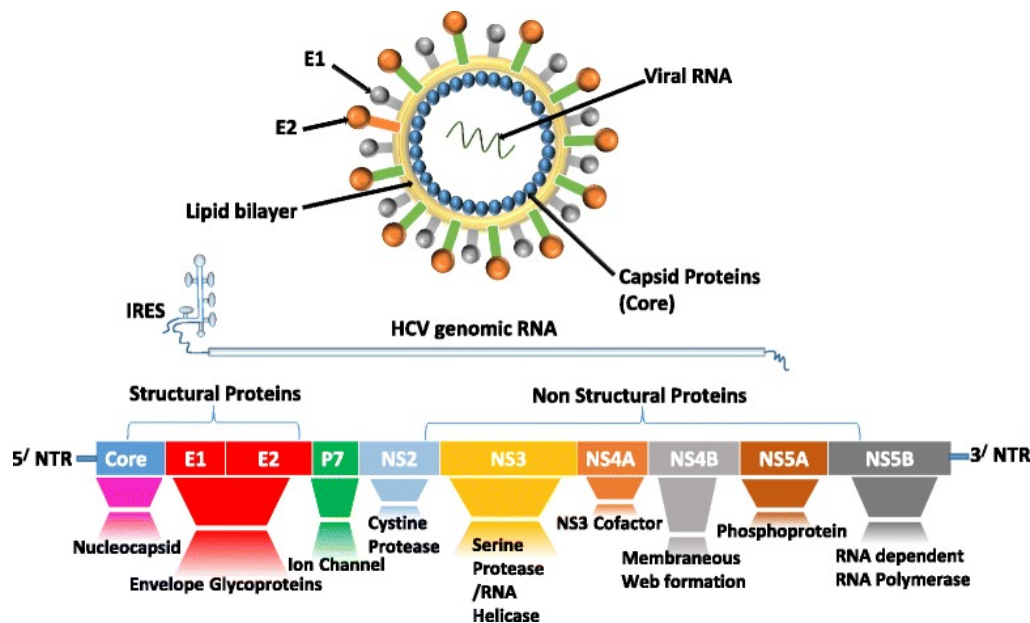


Figura 3: Estrutura e organização genômica do vírus da hepatite C. O genoma do HCV é composto por RNA simples fita polaridade positiva, possui regiões a 5' e 3' não traduzidas (NTR) e uma única fase de leitura aberta. A partir do sítio interno de entrada de ribossomo (IRES) a poliproteína é formada e em seguida são geradas proteínas estruturais (core, E1, E2) e não-estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), com diferentes funções. Fonte: ELBERRY; DARWISH; MOUSA, 2017.

notificados no Brasil 342.328 casos de hepatite C entre 2000 e 2024. Além disso, dentre as causas de morte por hepatites virais no Brasil, 75,3 % dos casos correspondem à hepatite C (BRASIL, Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, Ministério da Saúde, 2025).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HEPATITE C

Atualmente, o diagnóstico da infecção pelo HCV é realizado em duas etapas, sendo a primeira a detecção de anticorpos anti-HCV por meio de ensaios imunológicos, como o teste de ELISA, quimioluminescência e testes rápidos, que são importantes para detecção de anticorpos virais, porém não são capazes de distinguir uma infecção ativa de uma infecção já resolvida. Sendo assim, a segunda etapa consiste na confirmação da infecção ativa pelo HCV através da detecção e

quantificação do RNA viral no sangue por meio de testes moleculares de amplificação do material genético viral, como a transcrição reversa seguido de PCR em tempo real (RT-qPCR) (FREIMAN *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, os miRNAs emergiram como biomarcadores promissores para o prognóstico e diagnóstico de doenças infecciosas. A literatura existente destaca a importância dos miRNAs na patogênese da hepatite C, progressão e sua relação com o desenvolvimento de CHC (BADAMI *et al.*, 2022).

Durante algum tempo o tratamento da infecção pelo HCV consistia na administração de interferon alfa peguado e a ribavirina (PEG-INFalfa-RBV), no entanto, essa terapia apresentava algumas limitações como: eficácia variável dependendo do genótipo viral; efeitos adversos significativos; tratamento longo (RONG; PERELSON,

2010). Na atualidade, o tratamento consiste na administração de uma combinação de antivirais de ação direta (DAAs). Diferente das terapias anteriores, que agiam de forma indireta, por meio do estímulo da resposta imune do hospedeiro, os DAAs atuam diretamente no vírus. Atualmente, esses medicamentos estão divididos em três classes: inibidores de protease NS3; inibidores de NS5A; inibidores da polimerase dependente de RNA NS5B (BASIT; TYAGI; KOIRALA, 2023). Em 2023, cerca de 17 mil indivíduos começaram o tratamento contra a hepatite C no Brasil, com a combinação de antivirais sofosbuvir e velpatasvir (93%), sendo a mais empregada (BRASIL, Ministério da Saúde, 2025).

MICRORNAS NA REPLICAÇÃO E NA PATOGÊNESE DO VÍRUS DA HEPATITE C

Os miRNAs são considerados os principais reguladores da expressão gênica pós-transcricional e a expressão alterada dessas moléculas pode ser observada em condições fisiológicas e patológicas frente a diversos estímulos (PASCUT *et al.*, 2021). Essas características refletem a maneira em como o HCV replica o seu genoma e conseqüentemente atua na patogênese da doença (JOSHI *et al.*, 2022).

O HCV utiliza a maquinaria da célula hospedeira de diferentes formas, regulando genes e controlando a expressão de miRNAs do hospedeiro, resultando na alteração dos perfis de expressão de miRNAs durante a replicação viral (BAHOJB MAHDAVI *et al.*, 2024). O ciclo infeccioso do HCV é bem descrito pela participação do microRNA-122, que possui uma função pró-viral, estabilizando o genoma do HCV e tornando a replicação viral mais eficiente (MANNNS *et*

al., 2017). O ciclo infeccioso do HCV (**Figura 4**) inicia-se com a interação do complexo multi receptor (receptores de superfície dos hepatócitos, como LDLR, SRB1 e CD81), estabelecendo a fixação viral. A interação dá início à endocitose mediada por clatrina, que culmina no desencapsulamento viral, liberando o RNA no citoplasma. O RNA viral de polaridade positiva liberado serve como mRNA para a produção da poliproteína do HCV (DOUAM *et al.*, 2015). A tradução e o processamento desse RNA ocorrem no retículo endoplasmático com ajuda de estruturas do hospedeiro como o miR-122. No lúmen do retículo endoplasmático acontece a replicação viral, acumulando RNA com polaridade positiva para montagem de novas partículas. Por fim, partículas virais maduras são liberadas no meio extracelular e estão prontas para infectar outras células (MANNNS *et al.*, 2017).

O miR-122 é expresso predominantemente no fígado e desempenha um papel fundamental no ciclo infeccioso do HCV. Seus níveis circulantes reduzidos estão correlacionados com o desenvolvimento de fibrose hepática, cirrose e CHC. A interação entre o miR-122 com o RNA viral leva a sua perda intracelular (MANNNS *et al.*, 2017). Um estudo mostrou o potencial papel de miR-122 na modulação de vias de genes envolvidos na apoptose e na proliferação dos hepatócitos. Esse mecanismo sugere que os níveis de miR-122 podem refletir nos níveis virais circulantes (carga viral) e na progressão para estágios mais avançados de doença hepática (WEI XY *et al.*, 2020).

Os mecanismos entre fatores virais e do hospedeiro que levam a patogênese hepática ainda não são completamente compreendidos e carece de mais estudos, entretanto, já se sabe que miRNAs são importantes fatores do hospedeiro que influenciam a evolução de doença hepática.

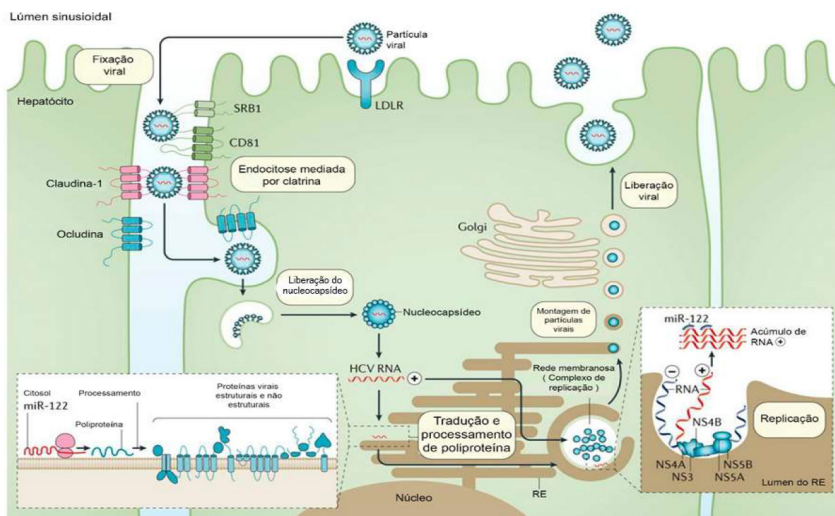


Figura 4: Ciclo infeccioso do HCV com participação do microRNA-122. No ciclo infeccioso, a interação entre vírus e hospedeiro dá início a endocitose mediada por clatrina, que culmina no desencapsulamento viral, liberando o RNA no citoplasma. A tradução e o processamento desse RNA ocorrem no retículo endoplasmático com ajuda de estruturas do hospedeiro como o miR-122. No lúmen do retículo endoplasmático acontece a replicação viral, acumulando RNA com polaridade positiva para montagem de novas partículas. Por fim, partículas virais maduras são liberadas no meio extracelular e estão prontas para infectar outras células. Adaptado de MANN *et al.*, 2017.

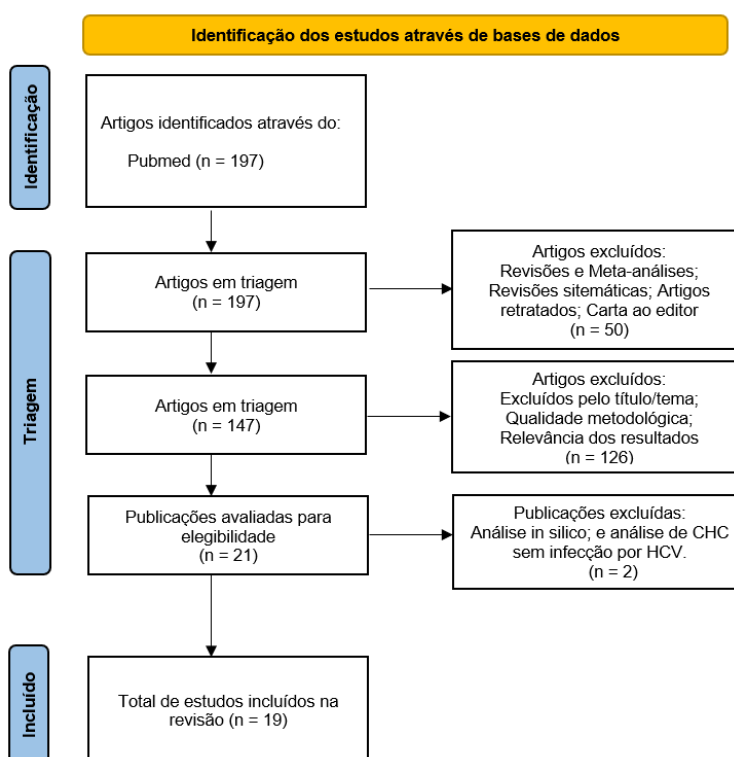


Figura 5: Fluxograma metodológico de identificação, triagem e inclusão de artigos no estudo. Construído em PRISMA Flow Diagram 2020.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é analisar os dados disponíveis na literatura sobre o papel de miRNAs na hepatite C crônica, com ênfase nos mecanismos moleculares entre miRNAs e seus alvos no contexto da infecção e na progressão da doença hepática e em seu potencial uso como biomarcadores não invasivos no diagnóstico, prognóstico e tratamento em pacientes infectados com o vírus da hepatite C.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, com buscas na plataforma Pubmed (NCBI). Foram analisados artigos que investigaram o papel de miRNAs na infecção por HCV, entre os anos de 2020 e 2025 e não tiveram restrições de idioma e localidade. A busca por artigos foi realizada no período de março de 2020 a abril de 2025. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves isoladamente e em combinação: MicroRNAs, HCV, Hepatite C e Biomarcadores.

Critérios de inclusão/exclusão

Como critérios de inclusão estavam estudos que exploraram os mecanismos moleculares ou parte deles nas interações entre miRs e alvos. Foram incluídos estudos que analisaram a expressão de miRNAs em amostras de soro/plasma/tecido de pacientes infectados por HCV e/ou pacientes com doença hepática decorrente de infecção por HCV. Além disso, trabalhos que incluíram estudos de sensibilidade, especificidade e área sob a curva, para atribuir valor diagnóstico e prognóstico dos miRNAs estudados. E como critérios de exclusão: Não foram in-

cluídos resumos, artigos de revisão, revisão sistemática, meta-análises, artigos duplicados, comentários e carta ao editor.

Diagrama de Fluxo de Busca Metodológica

Para mostrar as etapas de busca e seleção dos artigos, foi construído um diagrama de fluxo utilizando a ferramenta PRISMA Flow Diagram 2020 (**Figura 5**) (prisma-statement.org) (PAGE *et al.*, 2021). A busca gerou 197 resultados que passaram por um processo de triagem e seleção, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão definidos. Na primeira etapa da triagem foram excluídos os artigos de revisão, meta-análises, revisões sistemáticas, artigos retratados, comentários e carta ao editor, totalizando 50 artigos excluídos. Na segunda etapa foram excluídos: os artigos que estavam fora do tema, artigos com baixa qualidade metodológica e com pouca relevância de resultados e discussão (totalizando 126 artigos). Assim, 21 artigos estavam elegíveis para análise e foram selecionados, porém, após análise minuciosa, dois artigos foram excluídos por: (1) não incluírem pacientes infectados com HCV e (2) por terem feito apenas análise *in silico* e não estudo clínico. Com isso, 19 artigos foram selecionados para análise de resultados e discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para analisar e discutir os resultados encontrados, foram selecionados 19 artigos com datas de publicação entre os anos de 2020 e 2025 (**Quadro 1**). Todos os trabalhos incluíram pacientes infectados com HCV e utilizavam predominantemente o RT-qPCR como metodologia.

Autor	Nº pacientes	Metodologia	Ano	Resultados
Li <i>et al.</i>	41	RT-qPCR	2020	MiR-34 foi significativamente maior em pacientes com hepatite C crônica em relação aos indivíduos saudáveis, além da correlação com fibrose hepática.
Wahb <i>et al.</i>	68	RT-qPCR	2021	MiR-9-3p foi significativamente mais baixo em pacientes com CHC decorrente de infecção por HCV em comparação aos pacientes com doença hepática crônica decorrente de infecção por HCV.
Elabd <i>et al.</i>	125	RT-qPCR	2021	Os níveis de miR-122 foram significativamente mais altos em pacientes infectados com HCV em comparação ao grupo controle. Além disso, foram mais altos em pacientes não respondedores em comparação aos que responderam ao tratamento.
Dabbish <i>et al.</i>	139	RT-qPCR	2022	Nove miRNAs foram significativamente mais expressos no soro de pacientes com CHC e pacientes infectados com HCV em comparação com indivíduos saudáveis.
Elfert <i>et al.</i>	240	RT-qPCR	2022	Os níveis de miR-122 e miR-483 foram regulados positivamente em pacientes com CHC, enquanto o miR-335 foi regulado negativamente em comparação aos pacientes com hepatite C crônica e indivíduos saudáveis.
Khairy <i>et al.</i>	100	RT-qPCR	2022	Os miR-21-5p e miR-122-5p foram significativamente mais baixos em pacientes com CHC após terapia com DAAs. Também foi observado um aumento significativo desses miRs em pacientes com CHC decorrente de HCV em comparação ao grupo controle.
Ullah <i>et al.</i>	222	RT-qPCR	2022	Os níveis do miR-122 estavam significativamente altos em pacientes com cirrose em comparação entre pacientes com fibrose leve e fibrose moderada.

Abdo <i>et al.</i>	362	RT-qPCR	2023	Os miR-203, miR-100-5p e miR-16 foram significativamente mais baixos em pacientes com CHC, infectados com HCV e cirróticos em comparação aos indivíduos sem doença. Enquanto o miR-23a foi significativamente maior.
Aborehab <i>et al.</i>	170	RT-qPCR	2023	O nível de expressão gênica de circSERPINA3 foi significativamente aumentado em pacientes infectados por HCV e CHC, causando supressão do efeito antitumoral do miR-944.
Manzoor <i>et al.</i>	220	RT-qPCR	2023	Os miRNA-182 e miRNA-21 apresentaram superexpressão com a progressão da doença, enquanto a expressão dos miRNA-122 e miRNA-199 aumentou em comparação com o controle, mas diminuiu no estágio cirrótico em comparação com o estágio crônico e o CHC. A expressão do miRNA-150 aumentou em todos os grupos doentes em comparação com o controle, mas diminuiu em comparação com o grupo crônico.
Cairolì <i>et al.</i>	50	NGS	2023	Um total de 149 miRNAs foram identificados (143 conhecidos e 6 de novo), levando a 37 miRNAs diferencialmente expressos, dos quais 15 foram regulados positivamente e 22 regulados negativamente em pacientes coinfectados HCV/HIV.
Ullah <i>et al.</i>	222	RT-qPCR	2023	Os níveis séricos de miR-192 e miR-29a aumentaram significativamente durante a progressão da infecção crônica por HCV. A regulação positiva acentuada em pacientes com genótipo 3 de HCV, sugere como potenciais biomarcadores para doença hepática em comparação com outros genótipos.
Eldosoky <i>et al.</i>	79	RT-qPCR	2023	Os níveis de miR-21-5p e miR-155-5p plasmáticos demonstraram regulação positiva significativa, enquanto miR-199a-5p demonstrou regulação negativa significativa no grupo CHC quando comparado ao grupo cirróticos.

Al-Rawaf <i>et al.</i>	150	RT-qPCR	2024	Os níveis de expressão de miR-122 e miR-486 foram fortemente correlacionados com biomarcadores de atividade física, percepção de dor e fadiga muscular em pacientes infectados por HCV.
El-Hamady <i>et al.</i>	120	RT-qPCR	2024	Os níveis plasmáticos de miR-21 foram os mais altos, enquanto os níveis de miR-126 foram os mais baixos em amostras de pacientes com HCV-CHC, com diferenças significativas em comparação com amostras de controles e outros pacientes com HCV.
Alrefai <i>et al.</i>	150	RT-qPCR	2024	Os miR-23b-3p e miR-3194-5p foram regulados negativamente, enquanto miR-331-3p foi regulado positivamente em pacientes com CHC em comparação com controles sem HCV. Além disso, esses miRNAs foram significativamente desregulados em CHC em comparação com pacientes cirróticos.
Salum <i>et al.</i>	100	RT-qPCR	2024	O grupo de recidiva após transplante de fígado apresentou níveis mais altos de hsa-miR-574-3p e hsa-miR-155-5p e níveis mais baixos de hsa-miR-499a-5p do que o grupo controle sem HCV.
Sharaef-din <i>et al.</i>	100	RT-qPCR	2025	O miR-101 mostra aumento na expressão de alterações em pacientes com CHC em comparação aos grupos cirrose e controle sem HCV. A curva ROC demonstrou miR-101 (AUC) de 0,9556, sensibilidade de 92,5% e especificidade de 97,5%, destacando o potencial diagnóstico de miR-101 como um biomarcador para detecção de CHC.
Mohamed <i>et al.</i>	400	RT-qPCR	2025	Desempenho diagnóstico significativo foi alcançado pelo miR-15b-5p na diferenciação do grupo CHC do grupo controle, com sensibilidade de 90% e especificidade de 88% (AUC 0,935, $p < 0,001$).

Quadro 1: Lista dos artigos selecionados com os principais achados. Em ordem crescente de ano de publicação. AUC: *Area under the curve* (área sobre a curva); CHC: Carcinoma hepatocelular; HCV: Vírus da hepatite C; NGS: *Next generation sequencing* (sequenciamento de nova geração); RT-qPCR: transcrição reversa-PCR em tempo real.

MICRORNAS NA PROGRESSÃO DE DOENÇA HEPÁTICA

Os miRNAs estão associados à progressão da infecção pelo HCV para fibrose, cirrose e CHC, desempenhando papéis regulatórios em vias moleculares envolvidas na inflamação, fibrogênese e carcinogênese (PASCUT *et al.*, 2021). Os artigos selecionados discutem bem as funções e as possíveis utilidades no diagnóstico e no prognóstico de infecção e dano hepático por HCV.

O estudo de Li e colaboradores (2020), demonstrou que o miR-34a está positivamente correlacionado com marcadores de fibrose (Ácido hialurônico, Procolágeno Tipo III, Colágeno Tipo IV e Laminina) e com a inibição da via Sirt1/p53. Isso sugere que o miR-34a pode facilitar a progressão da fibrose hepática e atuar como potencial marcador prognóstico (LI *et al.*, 2020). O miR-21 frequentemente descrito como um oncomiR, está envolvido em vias de inflamação, proliferação celular e fibrose. Estudos como os de Khairy e colaboradores (2022), El-Hammady e colaboradores (2024) e Eldosoky e colaboradores (2023), evidenciam seu aumento significativo em CHC. Este miR também está associado à resistência à insulina e é considerado fator de risco independente para progressão de cirrose para CHC (KHAIRY *et al.*, 2022; EL-HAMMADY *et al.*, 2024; ELDOSOKY *et al.*, 2023). Os miR-155-5p e miR-199a-5p apresentam regulação oposta em desenvolvimento de cirrose e CHC. O miR-155-5p está frequentemente superexpresso e está relacionado a inflamação, enquanto o miR-199a-5p apresenta regulação negativa em CHC, podendo atuar como supressor tumoral (ELDOSOKY *et al.*, 2023). O miR-483, de acordo com Elfert e colaboradores (2022), possui elevada sensibilidade

diagnóstica para CHC e está superexpresso em pacientes com CHC-HCV. O miR-335, por outro lado, encontra-se pouco expresso, sugerindo um possível papel protetor (ELFERT *et al.*, 2022). Os miR-29a e miR-192 foram avaliados por Ullah e colaboradores (2023), e mostram-se elevados nos estágios iniciais da lesão hepática, com potencial para uso no rastreamento de doença hepática precoce, independentemente do genótipo do HCV (ULLAH *et al.*, 2023). Segundo Mohamed e colaboradores (2025), a expressão aumentada de miR-15b-5p está associada à carcinogênese hepática, sugerindo um papel na ativação de vias inflamatórias que promovem o CHC (MOHAMED *et al.*, 2025). Esses miRNAs atuam regulando a expressão de genes associados ao metabolismo celular, à resposta inflamatória, à apoptose e à proliferação, sendo, portanto, elementos-chave na transição de uma infecção crônica por HCV para uma condição de malignidade hepática. A análise multivariada com as condições clínicas envolvendo esses miRNAs podem ampliar a acurácia diagnóstica e prognóstica (EL HAMMADY *et al.*, 2024; MOHAMED *et al.*, 2025).

Muitos estudos apontam vários miRNAs com desempenho de diagnóstico superior ao da alfa-fetoproteína (AFP), especialmente no diagnóstico precoce do CHC. Estudos como os de Aborehab e colaboradores (2023), Wahb e colaboradores (2021) e Eldosoky e colaboradores (2023), demonstraram melhor sensibilidade e especificidade ao comparar miRNAs com a AFP, particularmente os miR-944, miR-9-3p, miR-21-5p e miR-155-5p (ABOREHAB *et al.*, 2023; WAHB *et al.*, 2021; ELDOSOKY *et al.*, 2023). Estes achados precisam de mais estudos, pois diversos outros miRNAs também possuem associação com a

agressividade do CHC, como por exemplo, o miR-23a que foi associado ao tamanho e número de lesões focais, o miR-101 se correlacionou com estadiamento do tumor e número de lesões, e por fim o miR-331-3p foi considerado fator de risco independente para metástase (ABDO *et al.*, 2023; SHARAFELDIN *et al.*, 2025; ALREFAI *et al.*, 2024). Em Dabbish e colaboradores (2022), os pesquisadores combinaram a avaliação de miRNAs para melhorar o poder discriminatório dos mesmos, onde apresentaram um painel de cinco miRNAs (miR-150, miR-199a, miR-224, miR-424 e miR-3607) que mostrou 100% de sensibilidade e 95,12% de especificidade no diagnóstico de CHC em pacientes com HCV (DABBISH *et al.*, 2022).

A expressão dessas moléculas é alterada em resposta a diversas condições fisiopatológicas e por isso podem dar informações importantes sobre a evolução da doença. Nesta revisão incluímos um estudo de coinfeção para avaliarmos o quanto a expressão de miRNAs pode alterar na presença de outros agentes. O estudo de Cairolí e colaboradores (2023), destaca que a coinfeção por HCV/HIV não altera o tamanho ou número de vesículas extracelulares, mas modifica significativamente o seu conteúdo, como a expressão de miRNAs circulantes, que influencia nas vias associadas à inflamação e câncer (CAIROLI *et al.*, 2023).

MICRORNA-122 COMO PRINCIPAL ALVO DE ESTUDO NA BUSCA POR UM BIOMARCADOR IDEAL

No que diz respeito ao miRNA-122, alguns dos artigos selecionados apontaram como um dos mais promissores na infecção por HCV, na evolução da doença hepática e no uso como potencial biomarca-

dor (ELABD *et al.*, 2021; ELFERT *et al.*, 2022; ULLAH *et al.*, 2022; AL-RAWAF *et al.*, 2024). Um estudo realizado por Al-Rawaf e colaboradores (2024) mostrou que há uma correlação positiva entre o aumento da expressão de miR-122 e miR-486 em relação ao grau de fibrose, inflamação hepática e níveis de glicose, que podem estar ligados à progressão da esteatose hepática em pacientes com infecção crônica por HCV (AL-RAWAF *et al.*, 2024). Este miRNA apresentou superexpressão em diversos outros estudos, tanto nos estágios mais iniciais de doença hepática quanto nos estágios mais avançados (ELFERT *et al.*, 2022). O estudo realizado por Ullah e colaboradores (2022) buscou avaliar o perfil de expressão do miR-122 em pacientes com maior frequência do genótipo 3 do HCV. Os níveis séricos do miR-122 eram significativamente maiores em relação aos níveis dos controles saudáveis. Além disso, os pacientes com cirrose leve (Child Turcotte Pugh score Class A) apresentaram maior nível de miR-122. Em pacientes com cirrose leve, foi observada uma correlação positiva entre o miR-122 e ALT (alanina aminotransferase), indicando o miR-122 como um potencial biomarcador sensível para a indicação de lesão hepática precoce (ULLAH *et al.*, 2022). Um estudo realizado por Elabd e colaboradores (2021), teve como objetivo avaliar a relevância do miR-122 como um biomarcador diagnóstico para a infecção crônica pelo HCV e como preditor da resposta terapêutica aos antivirais de ação direta (DAAs). Neste estudo, foi observado um aumento significativo na expressão do miR-122 em pacientes com HCV crônica em relação a indivíduos controles sem doença hepática. Além disso, os resultados mostraram aumento nos níveis circulantes deste miRNA em pacientes que não apresentaram resposta virológi-

ca sustentada (RVS), em comparação com aqueles que apresentaram RVS. Isso sugere que o miR-122 pode ser usado como potencial biomarcador para avaliar a resposta ao tratamento com DAAs (ELABD *et al.*, 2021). Além desse estudo com resposta ao tratamento, encontramos o de KHAIRY e colaboradores (2022), que analisaram os miR-122-5p, miR-21-5p e miR-222-3p no soro de pacientes egípcios infectados com HCV e CHC após terapia com DAAs, a fim de buscar possíveis alvos diagnósticos. Ao analisar o soro dos pacientes testados, os pacientes pós-tratamento com DAAs tiveram menor nível no soro dos miR-21-5p e 122-5p e maior nível do miR-222-3p, enquanto o miR 122-5p estava em maior nível em pacientes sem tratamento prévio. Tais miRNAs podem atuar como possíveis biomarcadores não invasivos em pacientes infectados com HCV, reduzindo o risco de desenvolver CHC. Em específico os miR-21-5p e miR-122-5p mostraram redução de seus níveis após o tratamento com DAAs, sugerindo papel na progressão da doença. O miR 122-5p pode auxiliar no diagnóstico de pacientes com CHC não tratados para HCV (KHAIRY *et al.*, 2022). Em Manzoor e colaboradores (2023), para o miR-122 foi observada uma expressão aumentada de quase 2,8 vezes em pacientes com hepatite C crônica sem dano hepático severo, 2,7 vezes em pacientes cirróticos e 4,5 vezes nas amostras de CHC, ou seja, a expressão de miR-122 diminuiu no grupo com cirrose em comparação com o grupo sem dano hepático (MANZOOR *et al.*, 2023). Esses resultados mostram uma diversidade na expressão do miR-122 como potencial biomarcador na infecção por HCV, portanto, mais estudos são necessários para validar este miRNA.

Como visto anteriormente, a patogênese da infecção por HCV envolve diversos processos desde o seu ciclo replicativo ao desenvolvimento de CHC (MANNS *et al.*, 2017). O miR-122 possui um papel fundamental na regulação deste processo ao interagir diretamente com o RNA viral, alterando seus níveis circulantes. A expressão alterada deste miRNA reflete as condições de patogênese da infecção e sua consequente evolução, tornando-se um bom biomarcador diagnóstico (WEI XY *et al.*, 2020). Com isso, surge a importância de estudar cada vez mais o papel dessas moléculas como biomarcadores não invasivos, facilitando o diagnóstico precoce e tratamentos mais personalizados.

CONCLUSÕES

Os microRNAs (miRNAs) representam uma ferramenta promissora na compreensão e monitoramento da progressão da doença hepática induzida pelo HCV, desde estágios iniciais de inflamação e fibrose até a evolução para carcinoma hepatocelular (CHC). A literatura analisada nesta revisão evidencia que miRNAs como miR-34a, miR-21, miR-155-5p, miR-199a-5p, miR-29a, miR-192, miR-15b-5p e outros estão envolvidos em vias regulatórias críticas para a fibrogênese, inflamação hepática e transformação maligna, sendo úteis como potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos.

O miR-122 se destaca como o principal alvo entre os estudos analisados, apresentando correlações significativas com atividade inflamatória hepática, fibrose, progressão para CHC e resposta terapêutica aos antivirais de ação direta (DAAs). A expressão variável do miR-122 em diferentes fases da doença reforça sua importância clínica,

mas também aponta para a necessidade de padronização metodológica e validação em diferentes estudos.

Além disso, a superioridade de alguns miRNAs em relação a alfa-fetoproteína (AFP) como marcadores diagnósticos para CHC precoce foi demonstrada em diversos estudos, incluindo propostas de biomarcadores combinados com alta sensibilidade e especificidade. Isso abre perspectivas para abordagens mais precisas e personalizadas no rastreamento e manejo da doença hepática crônica.

Novos estudos são indispensáveis para consolidar seu uso na prática médica, especialmente em contextos de vigilância de risco e resposta terapêutica. Os miRNAs despontam como marcadores não invasivos altamente relevantes na medicina de precisão voltada para doenças hepáticas, devendo ser considerados na construção de novas diretrizes clínicas para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento de pacientes com HCV e CHC.

REFERÊNCIAS

ABDO, Sara M. Wafaa Gh. Shousha, Amal Ahmed Mohamed, Mohamed Elshobaky, Mohamed Saleh, Mostafa Mohamed Abdelhamid Ali. Bio-diagnostic performances of microRNAs set related to DNA damage response pathway among hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, Volume 21, Issue 1, 2023, 85. ISSN 1687-157X. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00537-2>.

ABOREHAB, Nora M. Mohamed A. Kandeil, Dina Sabry, Radwa Rabie, Ibrahim T. Ibrahim. Circular SERPINA3 and its target microRNA-944 as potential molecular biomarkers in hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma in Egyptian population. *Non-coding RNA Research*, Volume 8, Issue 3, 2023, Pages 401-412. ISSN 2468-0540. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2023.05.005>.

AL-RAWAF, H.A., Gabr, S.A., Iqbal, A. et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of physical activity in geriatric patients with HCV. *BMC Mol and Cell Biol* 25, 18 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12860-024-00514-8>.

ALREFAI, Abeer Ahmed. Sara Kamal Rizk, Ahmed Kamal Khamis, Zeinab A Kasemy, Mona Salah Eldin Habieb, Utility of a microRNA panel in diagnosis and prognosis of hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma, *Laboratory Medicine*, Volume 55, Issue 3, May 2024, Pages 310–319, <https://doi.org/10.1093/labmed/lmad081>.

ANDREEVA, K.; COOPER, N. G. F. MicroRNAs in the Neural Retina. *International Journal of Genomics*, v. 2014, p. 1–14, 2014.

ANNESE, T. et al. microRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Frontiers in Oncology*, v. 10, 27 nov. 2020.

AXLEY, P. et al. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, v. 6, n. 2, p. 1–6, 17 dez. 2017.

BADAMI, E. et al. Hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus infection and miRNA involvement: Perspectives for new therapeutic approaches. *World journal of gastroenterology*, v. 28, n. 22, p. 2417–2428, 14 jun. 2022.

BAHOJB Mahdavi SZ, Jebelli A, Aghbash PS, et al. A comprehensive overview on the cross-talk between microRNAs and viral pathogenesis and infection. *Med Res Rev*. 2024; 1-77. doi:10.1002/med.22073

BASIT, H.; TYAGI, I.; KOIRALA, J. Hepatitis C. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430897/>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2025. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. Número especial – julho de 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatite C. 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hepatites-virais/hepatite-c>>.

CAIROLI, V., Valle-Millares, D., Terrón-Orelano, M.C. et al. MicroRNA signature from extracellular vesicles of HCV/HIV co-infected individuals differs from HCV mono-infected. *J Mol Med* 101, 1409–1420 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02367-8>

DABBISH, A.M.; Abdelzاهر, H.M.; Abo-hawya, M.; Shamma, S.; Mahmoud, Y.H.; Maged, A.; Manaa, M.; Hassany, M.; Kobeissy, F.; Bazgir, O.; et al. Prognostic MicroRNA Panel for HCV-Associated HCC: Integrating Computational Biology and Clinical Validation. *Cancers* 2022, 14, 3036. <https://doi.org/10.3390/cancers14133036>

DOUAM, F.; LAVILLETTE, D.; COSSET, F.-L. The Mechanism of HCV Entry into Host Cells. Em: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. [s.l.] Elsevier, 2015. v. 129p. 63–107.

ELABD NS, Tayel SI, Elhamouly MS, Hassanein SA, Kamaleldeen SM, Ahmed FE, Rizk M, Gadallah AA, Ajlan SE, Sief AS. Evaluation of MicroRNA-122 as a Biomarker for Chronic Hepatitis C Infection and as a Predictor for Treatment Response to Direct-Acting Antivirals. *Hepat Med*. 2021;13:9-23. <https://doi.org/10.2147/HMER.S292251>

ELBERRY, M. H.; DARWISH, N. H. E.; MOUSSA, S. A. Hepatitis C virus management: potential impact of nanotechnology. *Virology Journal*, v. 14, n. 1, 2 maio 2017.

ELDOSOKY, M.A.; Hammad, R.; Elmadbouly, A.A.; Aglan, R.B.; AbdelHamid, S.G.; Alboraie, M.; Hassan, D.A.; Shaheen, M.A.; Rushdi, A.; Ahmed, R.M.; et al. Diagnostic Significance of hsa-miR-21-5p, hsa-miR-192-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-199a-5p Panel and Ratios in Hepatocellular Carcinoma on

Top of Liver Cirrhosis in HCV-Infected Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3157. <https://doi.org/10.3390/ijms24043157>.

ELFERT Ashraf Y., Salem Amel, Abdelhamid Amr M., Salama Ahmad, Sourour Doaa A., Shaker Olfat, Keshk Mofida. Implication of miR-122, miR-483, and miR-335 Expression Levels as Potential Signatures in HCV-Related Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Egyptian Patients. *Frontiers in Molecular Biosciences*, Volume 9 - 2022, 2022. <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-biosciences/articles/10.3389/fmolb.2022.864839>. 10.3389/fmolb.2022.864839

EL-HAMMADY, A. M., Marei, Y. M., Mohammed, R. R., Rahman, S. M. a. E., Marei, Y. M., & Sarhan, R. S. (2024). PLASMA EXPRESSION LEVELS OF MICRORNA-21 MIGHT HELP IN THE DETECTION OF HCV PATIENTS COMPLICATED BY HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Arquivos De Gastroenterologia*, 61, e24025. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.24612024-025>.

FASANO, M. et al. Acute Hepatitis C: Current Status and Future Perspectives. *Viruses*, v. 16, n. 11, p. 1739–1739, 6 nov. 2024.

FAYED et al. MicroRNAs: Small Molecules with Significant Functions, Particularly in the Context of Viral Hepatitis B and C Infection. *Medicina-lithuania*, v. 59, n. 1, p. 173–173, 15 jan. 2023.

FREIMAN, J. M. et al. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection. *Annals of Internal Medicine*, v. 165, n. 5, p. 345, 21 jun. 2016.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). Disponível em: <https://ictv.global/taxonomy/>.

JOSHI N, Chandane Tak M, Mukherjee A. The involvement of microRNAs in HCV and HIV infection. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2022 Jul 5;10:25151355221106104. doi: 10.1177/25151355221106104. PMID: 35832725; PMCID: PMC9272158.

KHAIRY, Ahmed. Marwa K. Ibrahim, Mohamed Abdelrahman, Rabab Fouad, Naglaa Zayed, Yosra Ayman, Zeinab Abdelatef, Ayman Yosry. The diagnostic utility of microRNA 222-3p, microRNA 21-5p, and microRNA 122-5p for HCV-related hepatocellular carcinoma and its relation to direct-acting antiviral therapy. *Arab Journal of Gastroenterology*. Volume 23, Issue 2, 2022, Pages 108-114. ISSN 1687-1979. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2022.04.001>.

KOZOMARA A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1):D155-D162. doi: 10.1093/nar/gky1141. PMID: 30423142; PMCID: PMC6323917.

LEE, Rosalind C.; FEINBAUM, Rhonda L.; AMBROS, Victor. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, v. 75, n. 5, p. 843-854, 1993.

LI, Xiaojie. Weiying Zhang, Kun Xu, Jing Lu. miR-34a promotes liver fibrosis in patients with chronic hepatitis via mediating Sirt1/p53 signaling pathway. *Pathology - Research and Practice*, Volume 216, Issue 5, 2020, 152876, ISSN 0344-0338. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152876>.

LIU, J. Zhou F, Guan Y, Meng F, Zhao Z, Su Q, Bao W, Wang X, Zhao J, Huo Z, Zhang L, Zhou S, Chen Y, Wang X. The Biogenesis of miRNAs and Their Role in the Development of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells*. 2022 Feb 7;11(3):572. doi: 10.3390/cells11030572. PMID: 35159383; PMCID: PMC8833997.

LU, T. X.; ROTHENBERG, M. E. MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 141, n. 4, p. 1202–1207, abr. 2018.

MANNS, M. P. et al. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, n.1, p. 17006, 2 mar. 2017.

MANZOOR, S.; MALIK, I.R.; JAHAN, S.; SARWAR, M.B.; BASHIR, A.; SHAMS, S.; HUSSAIN, A. Serum MicroRNAs as Predictors for HCV Progression and Response to Treatment in Pakistani Patients. *Genes* 2023, 14, 441. <https://doi.org/10.3390/genes14020441>.

MARTINEZ, M. A.; FRANCO, S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. *Viruses*, v. 13, n. 1, p. E41, 29 dez. 2020.

MOHAMED, Amal Ahmed. Noha Nagah Amer, Noha Osama, Wael Hafez, Ali Elsaid Abdelrahman Ali, Mahmoud Maamoun Shaheen, Ayman Abd Alhady Alkhalegy, Eman Alsayed Abouahmed, Shamel Mohamed Soaida, Lamees A. Samy, Ahmed El-Kassas, Ivan Cherrez-Ojeda, Rehab R El-Awady. Expression of miR-15b-5p and toll-like receptor4 as potential novel diagnostic biomarkers for hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Non-coding RNA Research*, Volume 10, 2025, Pages 262-268, ISSN 2468-0540. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.12.003>.

NIAZI SK, Magoola M. MicroRNA Nobel Prize: Timely Recognition and High Anticipation of Future Products-A Prospective Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 29;25(23):12883. doi: 10.3390/ijms252312883. PMID: 39684593; PMCID: PMC11641023.

NOBELPRIZE.org. Press release. Nobel Prize Outreach 2025. Sun. 27 Apr 2025. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/press-release/>>

O'BRIEN, J. et al. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, n. 402, 3 ago. 2018.

PASCUT, D. et al. HCV Proteins Modulate the Host Cell miRNA Expression Contributing to Hepatitis C Pathogenesis and Hepatocellular Carcinoma Development. *Cancers*, v. 13, n. 10, p. 2485, 19 maio de 2021.

RONG, L.; PERELSON, A. S. Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Interferon and Small Molecule Direct Antivirals: Viral Kinetics and Modeling. *Critical ReviewsTM in Immunology*, v. 30, n. 2, p. 131–148, 2010.

SALIMINEJAD K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 5451–5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486>.

SALUM Ghada M. Mai Abd El Meguid, Basma E. Fotouh, Ashraf O. Abdel Aziz, Reham M. Dawood. Comprehensive assessment of circulatory miRNAs as potential diagnostic markers in HCV recurrence post liver transplantation. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 109, Issue 3, 2024, 116331, ISSN 0732-8893. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116331>.

SEMPERE, L. F.; AZMI, A. S.; MOORE, A. MICRORNA -based diagnostic and therapeutic applications in cancer medicine. *WIREs RNA*, v. 12, n. 6, nov. 2021.

SHARAFELDIN, M.A., Suef, R.A., Mousa, A.A. et al. Serum miRNA-101 expression signature as non-invasive diagnostic biomarker for Hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *Sci Rep* 15, 645 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81207-2>.

STROFFOLINI, T.; STROFFOLINI, G. Prevalence and Modes of Transmission of Hepatitis C Virus Infection: A Historical Worldwide Review. *Viruses*, v. 16, n. 7, p. 1115, 1 jul. 2024.

ULLAH A, Yu X, Odenthal M, Meemboor S, Ahmad B, et al. (2022) Circulating microRNA-122 in HCV cirrhotic patients with high frequency of genotype 3. *PLOS ONE* 17(5): e0268526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268526>

ULLAH, A.; Rehman, I.U.; Ommer, K.; Ahmed, N.; Odenthal, M.; Yu, X.; Ahmad, J.; Na-deem, T.; Ali, Q.; Ahmad, B. Circulating miRNA-192 and miR-29a as Disease Progression Biomarkers in Hepatitis C Patients with a Prevalence of HCV Genotype 3. *Genes* 2023, 14, 1056. <https://doi.org/10.3390/genes14051056>.

WAHB AMSE, El Kassas M, Khamis AK, Elhelbawy M, Elhelbawy N, Habieb MSE. Circulating microRNA 9-3p and serum endocan as potential biomarkers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2021; 13(11): 1753-1765 [PMID: 34904043 DOI: 10.4254/wjh.v13.i11.1753]

WEI XY, Ding J, Tian WG, Yu YC. MicroRNA-122 as a diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma related to hepatitis C virus: a meta-analysis and systematic review. *J Int Med Res*. 2020 Aug;48(8):300060520941634. doi: 10.1177/0300060520941634. PMID: 32790532; PMCID: PMC7543180.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>.

XIN, H. et al. Exosome-Mediated Transfer of miR-133b from Multipotent Mesenchymal Stromal Cells to Neural Cells Contributes to Neurite Outgrowth. *Stem Cells*, v. 30, n. 7, p. 1556–1564, 1 jul. 2012.

PAGE M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71.