

PREDIÇÃO DE SMALL NUCLEOLAR HOST GENE (SNHG): UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Data de submissão: 10/05/2023

Data de aceite: 03/07/2023

Thaís Da Conceição Silva

Universidade Estadual do Maranhão,
Brasil (UEMA)
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/9979829834124140>

Ana Gabrielly de Melo Matos

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA)
Bacabal - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/1409134844631350>

Larissa Rodrigues de Sousa

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA)
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/5592182089146389>

Eldevan da Silva Barbosa

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA)
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8385390184626184>

Emanoel Da Luz Silva Sousa

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA)
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/4565170398249432>

Maiza de Souza Palmeira

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA)
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8887251842273290>

Alania Frank Mendonça

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA).
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/3865263332119363>

Eliel Barbosa Teixeira

Programa de Pós-graduação em
Biotecnologia (PPGBIOTEC/UFGA)
Belém - Pará
<http://lattes.cnpq.br/7240638804398730>

Susanne Suely Santos da Fonseca

Núcleo de Pesquisa em Oncologia (NPO/
UFGA)
Belém - Pará
<http://lattes.cnpq.br/2110854615569601>

Antonia Claudia da Conceição Palmeira

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA)
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8834474096531833>

Igor da Cruz Pinheiro

Universidade Estadual do Maranhão
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/4490404465182283>

Jaqueline Diniz Pinho

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/6694295336757147>

RESUMO: Os genes hospedeiros de RNA nucleolar pequeno (SNHG) desempenham diversas atividades e mecanismo de ação em vários tipos de câncer promovendo proliferação, apoptose, invasão e migração. Neste contexto, buscou-se fazer uma caracterização dos SNHGs (Host Gene de snoRNAs) por meio de dados provenientes de databases públicos e on-line a fim de prever o papel destas biomoléculas no câncer. Para a obtenção dos dados foram feitas buscas dos SNHGs por meio da caracterização dos snoRNAs, utilizando as ferramentas RNA central, SnoDB esnoRNA Atlas. Foi possível observar 58 snoRNAs através do RNA central, sendo 51 C/D Box, 6 H/ ACA Box e 1 small Cajal Body. Quanto à expressão dos SNHGs, foram feitas buscas com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e câncer cervical. Além disso, foi feita a busca de microRNAs regulados por essas biomoléculas. Foi possível observar que o SNHG1 apresenta maior nível de expressão quando comparado com o tumor e amostra normal, enquanto o menor é o SNHG3 em câncer de cabeça e pescoço, já em câncer cervical, o SNHG3 apresentou maior expressão e o SNHG22 menor expressão. Através da função dos SNHGs foi possível observar que estas biomoléculas interagem com microRNAs. Mediante aos resultados obtidos foi possível observar que a caracterização *in silico* destas biomoléculas trouxe informações sobre a função, e potencialidade como biomarcadores de prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores, Oncogênese, LncRNAs, microRNAs, snoRNAs.

SMALL NUCLEOLAR HOST GENE (SNHG) PREDICTION: AN *IN SILICO* ANALYSIS

ABSTRACT: Host small nucleolar RNA genes (SNHGs) play diverse activities and mechanism of action in several types of cancer promoting proliferation, apoptosis, invasion and migration. In this context, we sought to characterize SNHGs (Host Gene of snoRNAs) using data from public and online databases in order to predict the role of these biomolecules in cancer. To obtain the data, SNHGs were searched by snoRNAs characterization using RNA central, SnoDB and snoRNA Atlas tools. It was possible to observe 58 snoRNAs through RNA central, being 51 C/D Box, 6 H/ ACA Box and 1 small Cajal Body. As for the expression of SNHGs, searches were performed with head and neck squamous cell carcinoma and cervical cancer. In addition, a search for microRNAs regulated by these biomolecules was performed. It was possible to observe that SNHG1 shows higher expression level when compared with tumor and normal sample, while the lowest is SNHG3 in head and neck cancer, already in cervical

cancer, SNHG3 showed higher expression and SNHG22 lower expression. Through the function of SNHGs it was possible to observe that these biomolecules interact with microRNAs. Through the obtained results it was possible to observe that the in silico characterization of these biomolecules brought information about the function, and potentiality as prognostic biomarkers.

KEYWORDS: Biomarkers, Oncogenesis, LncRNAs, microRNAs, snoRNAs.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é um processo multifatorial desencadeado por mecanismos genéticos e epigenéticos, associados ou não a fatores ambientais, que resultam na proliferação e transformação de células normais em células cancerosas. (HRISTOVA; CHAN, 2019). As células tumorais podem apresentar instabilidade genômica, danos no DNA, alterações em genes específicos do ciclo celular, dentre outras mudanças, que conferem vantagens ao tumor. como: proliferação, estresse, vascularização, invasão e metástase, reprogramação do metabolismo energético, evasão da vigilância imune, microambiente insatisfatório e mecanismo epigenético (FOUAD & AANEI, 2017).

A epigenética é o conjunto de modificações que ocorrem no fenótipo, precisamente na função do gene e que não interfere na sequência de bases do DNA, podendo ser herdados (FANTAPPIÉ, 2013). Dentre as alterações epigenéticas implicadas no câncer estão a metilação do DNA, as modificações de histonas e os RNAs não codificantes, mecanismos estes importantes para a regulação epigenética (OLIVEIRA et al., 2010).

Embora negligenciados no passado, os RNAs não codificantes (ncRNAs) desempenham um papel crucial na regulação gênica, fato este representado pela sua abundância no genoma dos seres multicelulares (LINS, 2018). Os ncRNAs são classificados em famílias, segundo sua estrutura, da mesma forma que os genes codificantes. A desregulação dos lncRNAs já foi relatada em neoplasias malignas, tais como câncer de mama (LIANG et al., 2020), carcinoma de vesícula biliar (CHEN et al., 2019) e no câncer pancreático (XIONG et al., 2019). Deste modo, percebe-se a atuação dos lncRNAs participando de etapas da carcinogênese, os quais podem atuar como oncogenes ou supressores tumorais (LIMA, 2017).

Quanto a sua atuação como competidor endógeno, essas moléculas se caracterizam por apresentar sequências denominadas elementos de resposta a miRNAs (MREs). Dentre os lncRNAs estão a classe dos SNHGs, os quais estão presentes no núcleo e no citoplasma (YANG et al., 2019). Diante desse contexto, este trabalho se propôs fazer uma caracterização descritiva dos SNHGs (Host Gene de snoRNAs), a partir de dados públicos disponíveis e ferramentas de bioinformática, a fim de prever o papel destas biomoléculas no câncer.

2 | METODOLOGIA

2.1 Busca e caracterização dos snoRNAs presentes em SNHG

Foram selecionados para esta pesquisa os SNHGs mais relatados na literatura, a saber: SNHG9, SNHG2, SNHG31, SNHG22, SNHG1, SNHG28, SNHG17, SNHG18, SNHG16, SNHG12, SNHG19, SNHG14, SNHG11 e o SNHG29., Em seguida, foi realizada uma busca pelos snoRNAs que estão abrigados nos SNHGs utilizando a ferramenta (<https://bioinfo-scottgroup.med.usherbrooke.ca/snoDB/>). Para caracterizar os snoRNAs foram utilizadas as seguintes ferramentas: RNA central – (<https://rnacentral.org/>), SnoDB- (<http://scottgroup.med.usherbrooke.ca/snoDB/>) e snoRNAs Atlas (<http://snoatlas.bioinf.uni-leipzig.de/>).

2.2 Predição dos LncRNAs

Foram realizadas busca pelos níveis de expressão dos SNHGspela ferramenta UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/>), utilizando os dados de dois tipos de tumores (Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço e Câncer Cervical). Além disso, a função destas biomoléculas foi analisada pelo Lnc2cancer3.0 (<http://bio-bigdata.hrbmu.edu.cn/lnc2cancer/index.html>). Ademais, o software Cytoscape (<https://cytoscape.org/>) foi utilizado para mapear as redes de interação SNHG-miRNAs.

3 | RESULTADOS

3.1 Caracterização

De acordo com a análise realizada no snoDB, foram identificados 58 snoRNAs abrigados a SNHGs. Sendo 51 C/D Box, 6 H/ ACA Box e 1 small Cajal Body, conforme apresentado na tabela 1. Dentre os SNHGs, destaca-se o SNHG14 que abriga 21 snoRNAs, em especial os da família SNORD115 e SNORD116.

Tipos de SNHGs	snoRNAs	Tipo de snoRNA
SNHG9	SNORA78	H/ACA Box
SNHG2	SNORD81, SNORD47, SNORD80, SNORD79, SNORD78, SNORD44, SNORA103, SNORD77, SNORD76, SNORD75, SNORD74	C/D Box
SNHG31	SNORA70I	H/ACA Box
SNHG22	SCARNA17	Small Cajal Body
SNHG1	SNORD22, SNORD30, SNORD28, SNORD27, SNORD26, SNORD25, SNORD31, SNORD29	C/D Box
SNHG28	SNORD64L1	C/D Box
SNHG17	SNORA71B, SNORA71, SNORA71A, SNORA71C, SNORA71D	H/ACA Box

SNHG18	SNORD123	C/D Box
SNHG16	SNORD1C, SNORD1B, SNORD1A	C/D Box
SNHG12	SNORD99, SNORA61, SNORA44, SNORA16A	H/ACA Box
SNHG19	SNORD60	C/D Box
SNHG14	SNORD116-5, SNORD116-10, SNORD116-11, SNORD116-17, SNORD107, SNORD64, SNORD108, SNORD109, SNORD116-1, SNORD116-2, SNORD116-3, SNORD116-4, SNORD116-6, SNORD116-7, SNORD116-8, SNORD116-9, SNORD116-12, SNORD116-13, SNORD116-14, SNORD116-15, SNORD116-16, SNORD116-18, SNORD116-19, SNORD116-20, SNORD116-21, SNORD116-22, SNORD116-23, SNORD116-24, SNORD116-25, SNORD116-26, SNORD116-27, SNORD116-28, SNORD116-29, SNORD116-30, SNORD115, SNORD115-1, SNORD115-2, SNORD115-3, SNORD115-4, SNORD115-5, SNORD115-6, SNORD115-7, SNORD115-8, SNORD115-9, SNORD115-10, SNORD115-11, SNORD115-12, SNORD115-13, SNORD115-14, SNORD115-15, SNORD115-16, SNORD115-17, SNORD115-18, SNORD115-19, SNORD115-20, SNORD115-21, SNORD115-22, SNORD115-23, SNORD115-24, SNORD115-25, SNORD115-26, SNORD115-27, SNORD115-28, SNORD115-29, SNORD115-30, SNORD115-31, SNORD115-32, SNORD115-33, SNORD115-34, SNORD115-35, SNORD115-36, SNORD115-37, SNORD115-38, SNORD115-39, SNORD115-40, SNORD115-41, SNORD115-42, SNORD115-43, SNORD115-44, SNORD115-45, SNORD115-46, SNORD115-47, SNORD115-48, SNORD109B	C/D Box
SNHG11	SNORA71E, SNORA60	H/ACA Box
SNHG29	SNORD49B, SNORD49A, SNORD65	C/D Box

Tabela 1 - Caracterização dos snoRNAs abrigados em SNHGs.

Fonte: Elaborada pelos autores.

3.2 Expressão dos SNHGs de acordo com os dados TCGA

Através da ferramenta ualcan (<http://ualcan.path.uab.edu/>), foi possível realizar uma pesquisa dos níveis de expressão dos SNHGs em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e câncer cervical. Conforme demonstrado na tabela 2, o que apresentou maior nível de expressão em Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço quando comparado com a amostra normal foi SNHG1, enquanto que SNHG3 apresentou menor expressão em tecido tumoral. Já em relação ao Câncer cervical, o SNHG3 apresentou maior expressão e o SNHG22 menor expressão.

LncRNAs	Nível de Expressão Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço	Nível de Expressão Câncer cervical
SNHG2	Hiperexpressão	Hipoexpressão
SNHG1	Hiperexpressão	Hiperexpressão
SNHG9	Hiperexpressão	Hipoexpressão
SNHG11	Hiperexpressão	Hipoexpressão
SNHG12	Hiperexpressão	Hiperexpressão
SNHG14	Hipoexpressão	Hipoexpressão
SNHG16	Hiperexpressão	Hipoexpressão
SNHG17	Hiperexpressão	Hiperexpressão
SNHG18	Hiperexpressão	Hipoexpressão
SNHG19	Hiperexpressão	Hipoexpressão
SNHG22	Hiperexpressão	Hiperexpressão
SNHG28	Hipoexpressão	Hipoexpressão
SNHG29	Hipoexpressão	Hipoexpressão
SNHG3	Hipoexpressão	Hiperexpressão

Tabela 2 - Expressão gênica dos SNHGs em Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSC).

Fonte: Elaborada pelos autores.

3.3 Busca de SNHGs competidores endógenos

Foi realizada a busca dos microRNAs alvos desses SNHGs com auxílio do Lnc2cancer3.0 (<http://bio-bigdata.hrbmu.edu.cn/lnc2cancer/index.html>). Posteriormente, foi criada uma rede de interação entre os SNHGs e os miRNAs-alvos, conforme observado na figura 1. Dentre aqueles que foram pesquisados, destaca-se o SNHG1, o qual regula miR-145-5p, miR-101-3p, miR-195-5p, miR-326, miR-199a-3p, miR-140-3p, miR-338-3p, miR-182-5p, o SNHG2 que possui a capacidade de regular miR-106b, miR-135a e miR-205 e o SNHG12 que regula miR-424-5p e miR-125b.

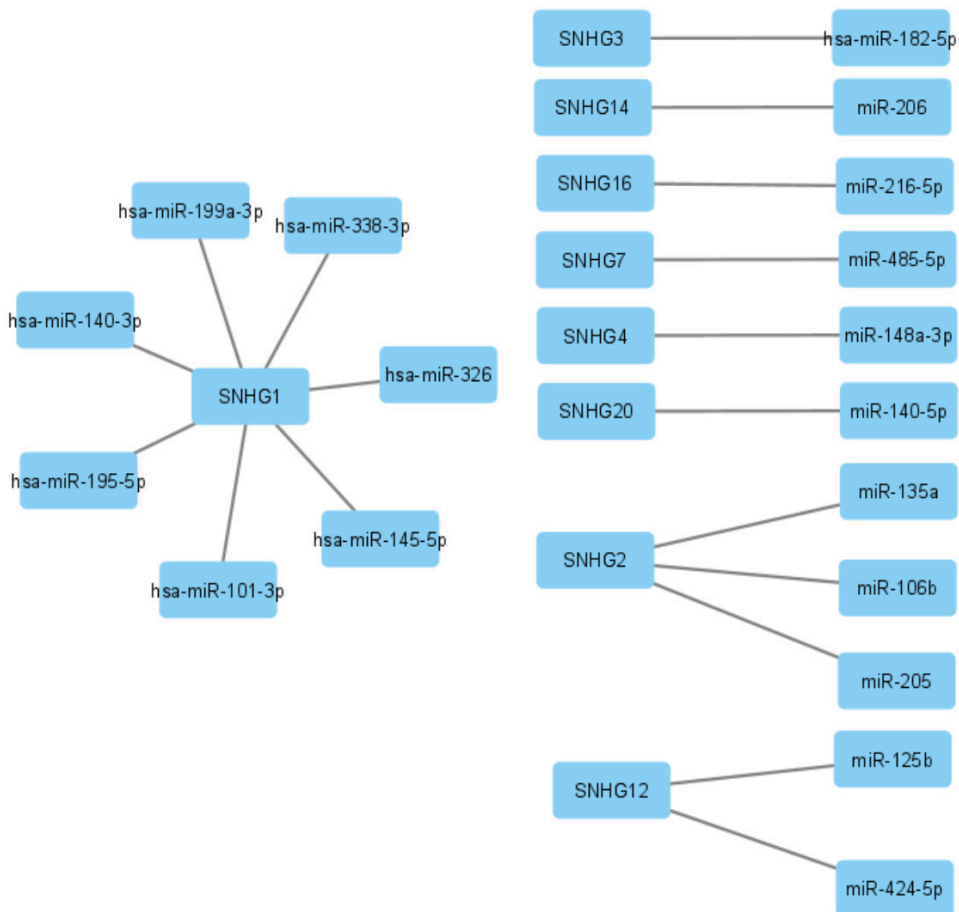


Figura 1 - Rede de interação SNHG-miRNA Alvo.

Fonte: Cytoscape.

4 | DISCUSSÃO

Os genes hospedeiros dos pequenos RNAs nucleolares (SNHGs) são visados por seu potencial em uma variedade de atividades e mecanismos de ação. Compostos atualmente por 22 membros (SNHG1 a SNHG22), eles são responsáveis por regular a proliferação, invasão, apoptose e a migração de diferentes neoplasias (SHUWEN et al., 2020). Todos os SNHGs possuem um papel na oncogênese e progressão do câncer, por meio da capacidade de transmitir informações às moléculas celulares, DNA, RNAs e proteínas (BIAGIONI et al., 2021). Isso evidencia ainda mais a importância de estudar o papel dessas biomoléculas no câncer.

Dentre os SNHGs que se destacaram neste trabalho, o SNHG2 ou GAS5, abrigou onze snoRNAs, como SNORD78, que já foi relacionado à tumorigênese do câncer de

pulmão de células não pequenas (CPCNP) (ZHENG et al., 2015) e carcinoma hepatocelular (CHC) (MA et al. 2016). Embora, a análise *in silico* revele que esse lncRNA tenha expressão elevada, a literatura demonstra que pode ter uma expressão diminuída em vários tipos de tumores (YANG et al., 2019), como câncer do colo do útero (CCU) (GAO et al., 2019), câncer de mama (CMM) (FILIPPOVA et al., 2021).

Além do GAS5, merece destaque o SNHG14, que abriga o SNORD115, SNORD116. SNORD115 foi observado alterado na Síndrome de Prader-Willi (SPW) (BORTOLIN-CAVAILLÉ & CAVAILLÉ, 2012). Essa síndrome é uma desordem rara causada pela falta da expressão de genes paternos 15q11-q13 (PASSONE et al., 2018). O SNORD115 promove a síntese do Receptor de 5-hidroxitriptamina 2C (5-HT2C), que é um gene responsável por codificar um receptor acoplado à proteína G (GPCR), este neurotransmissor está envolvido em múltiplas funções tanto fisiológicas como comportamental (YAO et al., 2021).

SNHG14, vem sendo estudado devido ao seu papel funcional em muitos tipos de cânceres, sendo responsável por promover a proliferação celular e metástase (ZHANG et al., 2019). Este lncRNA tem ainda como função regular negativamente a expressão do CCU por meio da sua ligação com mir-206, atuando como um ceRNA, tendo como função inibir a progressão do câncer (JI et al., 2019).

SNHG12, por sua vez, abriga SNORA61 e SNORA44. Este lncRNA desempenha um papel oncogênico na progressão do CCU, tendo como microRNA alvo o miR-125b (JIN et al., 2018). A inibição de SNHG12 causa a proliferação, migração e invasão de células cancerígenas do CCU (LU et al., 2020). Entretanto a supressão SNHG12 inibe a ativação da via de sinalização PI3K/ Akt/ mTOR (WANG et al., 2019), via é crucial para o crescimento e sobrevivência celular, em condições patológicas e fisiológicas. Atuando como regulador chave durante o estresse para a sobrevivência, já que os tumores são formados em ambientes com limitação de nutrientes e oxigênio. Esta via se torna crucial para o câncer (PORTA et al., 2014). No entanto, a inibição desta via pode trazer a resistência tumoral. Este resultado só foi possível por meio de inibidores de PI3K/Akt/mTOR desencadeando a sensibilidade das células cancerígenas reduzindo a apoptose (LIU et al., 2020).

Um outro gene hospedeiro de RNA nucleolar pequeno é o SNHG16, o qual está relacionado como um potencial oncogene no câncer de mama (NI et al., 2020), câncer de colorretal (CCR) (CHEN et al., 2020) câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) (YU et al., 2020). Quanto à função biológica desempenhada por SNHG16 no CCU, Zhu et al., 2017 demonstra em seu estudo que ele foi regulado positivamente, e esteve presente na migração e invasão via miR-216-5p/ZEB1. O SNHG16 interage como esponja em vários microRNAs, a saber: miR-520a-3p, miR-205, miR-140-5p, miR-488, miR-124-3p, miR-195 (GHAFOURI-FARD et al., 2021).

Dentre os snoRNAs abrigados neste SNHG, está o SNORD1C, este snoRNA foi observado em CCR, e avaliado como um potencial biomarcador (LIU et al., 2022). Em um outro trabalho com CCR, SNORD1C, quando superexpresso, medeia a baixa regulação

na via Wnt/ β -catenina (LIU et al. 2021). A via Wnt/ β -catenina vem sendo relatada por seu grande potencial, na ativação ou inativação de oncogenes e até mesmo de genes responsáveis pela supressão de tumor.

Em relação a participação destes lncRNAs como biomarcadores de prognóstico, estas biomoléculas têm ganhado grande destaque por sua ampla expressão em diferentes tipos de câncer (LUO et al., 2017).

O uso destas biomoléculas como potencial biomarcador são de grande importância no manejo clínico, auxiliando no diagnóstico, estadiamento, resposta terapêutica e prognóstico do câncer, servindo também como novas alternativas de tratamento (LECH et al., 2016). Essas biomoléculas podem apresentar expressão diferencial no tumor, sangue ou em outros fluidos biológicos (CONTE & FONSECA et al., 2021). Além de estarem associados a baixa sobrevida e ao aspecto mais preocupante e devastador do câncer que é a metástase, e outros fatores biológicos, como: proliferação celular, apoptose, migração e invasão (JIANG et al., 2019).

Portanto, embora haja a limitação deste trabalho ser apenas uma predição, mas os dados observados dos SNHG, em outras neoplasias, apontam sobre a importância de realizar mais estudos com estas biomoléculas, sobretudo com amostras de tecido tumoral ou fluidos biológicos (sangue, plasma, etc.) de pacientes.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, os achados evidenciam o papel dos SNHG no câncer e sugerem que essa classe possa atuar como reguladores de proliferação, invasão, apoptose de células neoplásicas.

É importante ressaltar que este trabalho reforça a importância de estudos com SNHG em câncer, uma vez que seus achados podem fundamentar outras pesquisas que investiguem o potencial desses genes como marcadores de diagnóstico, prognóstico e terapêutico em cânceres.

REFERÊNCIA

AKERS, C.; HOLDEN.; F. **An overview of the diagnoses and treatments for penile cancer.** British Journal of Nursig, v.29, n. 9, 2020.

ANTIQUEIRA, V. **Aspectos epidemiológicos do câncer de pênis em Mato Grosso.** Tese (Doutorado em Ciência) –Fundação Antônio Prudente em Oncologia em parceria com a Associação Mato-grossense de combate ao Câncer. São Paulo, 2020.

ATTALLA, K; PAULUCCI, D; BLUM, K; ANASTOS, H.; MOISÉS, K.; BADANI. et al. **Demographic and socioeconomic predictors of treatment delays, pathologic stage, and survival among patients with penile cancer: A report from the National Cancer Database.** Urol Oncol. 2018.

- BERGERON, D.; PARAQUINDES, H.; FAFARD, É.; DESCHAMPS-FRANCOEUR, G.; FAUCHER-GIGUÈRE, L.; BOUCHARD-BOURELLE, P. et al **SnoDB 2.0: an enhanced interactive database, specializing in human snRNAs**. *Nucleic Acids Research, Oxford University Press (OUP)*, v. 51, n. 1, p. 291-296, 27 set. 2022.
- BIAGIONI, A.; TAVAKOL, S.; AHMADIRAD, N.; ZAHMATKESHAN, M.; MAGNELLI, L.; MANDEGARY, A et al. **Small nucleolar RNA host genes promoting epithelial-mesenchymal transition lead cancer progression and metastasis**. *IUBMB Life*, 2021.
- BLENKIRON, C.; HURLEY, D.; FITZGERALD, S.; PRINT, C.; LASHAM, A. **Links between the oncoprotein YB-1 and small non-coding RNAs in breast cancer**. *PloS one*, 2013.
- BORTOLIN-CAVAILLÉ, M.; CAVAILLÉ, J. **The SNORD115 (H/MBII-52) and SNORD116 (H/MBII-85) gene clusters at the imprinted Prader-Willi locus generate canonical box C/D snoRNAs**. *Nucleic Acids Res.* 2012.
- CHAN, J.J.; TAY, Y. **“Noncoding RNA:RNA Regulatory Networks in Cancer.”** *International journal of molecular sciences*, v. 2018.
- CHEN, J.; YU, Y.; LI, H.; HU, Q.; CHE, X.; HE, Y. et al. **Long non-coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR-143/HK2 axis in gallbladder cancer**. *Mol Cancer*. v.18, 2019.
- CHRISTODOULIDOU, M.; SAHDEV, V.; HOUSSEIN, S.; MUNEEER, A. **Epidemiology of penile cancer**. *Curr Probl Cancer*. v.39, p. 26-136, 2015.
- CONTE, D.; FONSECA, G.S. **Os biomarcadores ideais para o rastreamento de câncer de mama e de pulmão: uma revisão da literatura**. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 53, p. 41-44, 2021.
- DEOGHARIA, M.; MAJUMDER, M. **“Guide snoRNAs: Drivers or Passengers in Human Disease?”** 1. ed. *Biology* vol. 2018.
- ENGELSGJERD, J; LAGRANGE, C. **Penile Cancer**. *Stats Pearls*, 2021.
- FALALEEVA, M.; WELDEN, J.; DUNCAN, M.; STAMM, S. **C/d-box snoRNAs form methylating and non-methylating ribonucleoprotein complexes: Old dogs show new tricks**. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. v.39, 2017.
- FANTAPPIÉ, M. **Epigenética e Memória Celular**. *Revista Carbono*, n.3, 2013.
- FERRÁNDIZ-PULIDO, C.; DE TORRES, I.; GARCÍA-PATOS, V. **Carcinoma escamoso de pene Penile squamous cell carcinoma**. *Actas Dermosifiliogr*. v.103, p.478-87, 2012.
- FICARRA, V.; AKDUMAN, B.; BOUCHOT, O.P.; MACHADO-TOBIAS, M. **Prognostic Fantors in Penile Cancer**. *Urology*. v.76, 2010.
- FOUAD, Y.A.; AANEI, C. **Revisiting the hallmarks of cancer**. *Am J Cancer Res*.v.7, p. 1016-1036, 2017.

FURTADO, C.L.; LUCIANO, M.S.; SANTOS, R.S.; FURTADO, G.P.; MORAES, M.; PESSOA, C. **Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment.** Epigenetics, p.1164–1176, 2019.

GAO, J.; LIU, L.; LI, G.; CAI, M.; TAN, C.; HAN, X. et al. **LncRNA GAS5 confers the radio sensitivity of cervical cancer cells via regulating miR-106b/IER3 axis.** Int J Biol Macromol. 2019.

GHAFOURI-FARD, S; KHOSHBAKHT, T; TAHERI, M; SHOJAEI, S. **A Review on the Role of Small Nucleolar RNA Host Gene 6 Long Non-coding RNAs in the Carcinogenic Processes.** Front Cell Dev Biol. 2021.

HAKENBERG, O.; DRÄGER, D.; ERBERSDOBLER, A.; NAUMANN C.; JUNEMMAN K; PROTZE, C. **The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer.** 39. ed. Dtsch Arztebl Int. p. 646-652, 2018.

HRISTOVA, V. A., & CHAN, D. W. **Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond.** Expert review of proteomics, v. 16, n. 2, p. 93-103, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer de Pênis.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2018.

JI, N.; WANG, Y.; BAO, G.; YAN, J.; JI, S. **LncRNA SNHG14 promotes the progression of cervical cancer by regulating miR-206/YWHAZ.** Pathol Res Pract. 2019.

JIN, X.J.; CHEN, X.J.; ZHANG, Z.F.; HU, W.S.; OU, R.Y.; LI, S. et al. **Long noncoding RNA SNHG12 promotes the progression of cervical cancer via modulating miR-125b/STAT3 axis.** J Cell Physiol. v.234, n.5, p. 6624-6632, 2019.

JOHNSTON, M.; NIGAM, R. **Recent advances in the management of penile cancer.** Faculty Rev, 2019.

KISS, A.; JÁDY, B.; DARZACQ, X.; VERHEGGEN, C.; BERTRAND, E.; KISS, T. **A Cajal body-specific pseudouridylation guide RNA is composed of two box H/ACA snoRNA-like domains.** Nucleic Acids Res. v. 20, p.4643-4649, 2002.

KOPP, F.; MENDELL, J. **Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs.** 3. ed. Cell. v.172, p. 393-407, 2018.

LECH, G.; SŁOTWIŃSKI, R.; SŁODKOWSKI, M.; KRASNODEBSKI, I. **Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances.** World J Gastroenterol. 2016.

LIANG, Y.; SONG, X.; LI, Y.; CHEN, B.; ZHAO, W.; WANG, L. et al. **LncRNA BCRT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-1303/PTBP3 axis.** Mol Cancer. v.19, 2020.

LIMA, T.S. **Análise da expressão de longos RNAs não codificantes em linhagem de câncer de mama.** Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Paraná Curitiba, 2017.

LINS, P.R.B. **Descobrendo redes de associação envolvendo miRNAs e lincRNAs humanos através de uma análise de eQTL.** Dissertação (Mestrado em Bioinformática) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

- LIU, R.; CHEN, Y.; LIU, G.; LI, C.; SONG, Y.; CAO, Z. et al. **PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers**. *Cell Death Dis.* 2020.
- LIU, Y.; ZHAO, C.; SUN, J.; WANG, G.; JU, S.; QIAN, C. et al. **Overexpression of small nucleolar RNA SNORD1C is associated with unfavorable outcome in colorectal cancer**. *Bioengineered.* 2021.
- LIU, Y.; ZHAO, C.; WANG, G.; CHEN, J.; JU, S.; HUANG, J. et al. **SNORD1C maintains stemness and 5-FU resistance by activation of Wnt signaling pathway in colorectal cancer**. *Cell Death Discov.* 2022.
- LU, C.; WEI, Y.; WANG, X.; ZHANG, Z.; YIN, J.; LI, W. et al. **DNA-methylation-mediated activating of lncRNA SNHG12 promotes temozolomide resistance in glioblastoma**. *Mol Cancer.* 2020.
- LUO, P.; LIU, X.; WANG, Y.; LI, N.D.; LIAO, S.; YU, M.X. et al. **Prognostic value of abnormally expressed lncRNAs in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis**. *Oncotarget.* 2017.
- MA, P.; WANG, H.; HAN, L.; JING, W.; XIN, Z.; ZHISI, L. **Up-regulation of small nucleolar RNA 78 is correlated with aggressive phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma**. *Tumor Biol.* 2016.
- MA, Q.; QI, X.; LIN, X.; LI, L.; CHEN, L.; HU, W. **LncRNA SNHG3 promotes cell proliferation and invasion through the miR-384/hepatoma-derived growth factor axis in breast cancer**. *Hum Cell.* 2020.
- MACEDO, J.; SILVA, E.; NOGUEIRA, L.; COELHO, R.; SILVA, J.; SANTOS, A. et al. **Genomic profiling reveals the pivotal role of hrHPV driving copy number and gene expression alterations, including mRNA downregulation of TP53 and RB1 in penile cancer**. 6. Ed. *Mol Carcinog.* v.59, p. 604-617, 2020.
- MANNOOR, K.; LIAO, J.; JIANG, F. **Small nucleolar RNAs in cancer**. *Biochim Biophys Acta.* v.1826, p.121-128, 2012.
- MARCHIONI, M.; BERARDINELLI, F.; NUNZIO, C.; SPIESS, P.; PORPIGLIA, F.; SCHIPS, L. et al. **New insight in penile cancer**. *Minerva Urol Nefrol.* p.559-569, 2018.
- MOURKSI, N.E.H.; MORIN, C.; FENOUIL, T.; DIAZ, J.J.; MARCEL V. **snRNAs Offer Novel Insight and Promising Perspectives for Lung Cancer Understanding and Management**. *Cells*, 2020.
- NI, C.; FANG, Q.Q.; CHEN, W.Z.; JIANG, J.; JIANG, Z.; YE, J. et al. **Breast cancer-derived exosomes transmit lncRNA SNHG16 to induce CD73+ γ δ 1 Treg cells**. *Signal Transduct Target Ther.* 2020.
- OLIVEIRA, N.F.; PLANELLO, A.C.; ANDRIA, D.C.; PARDO, A.P.S. **Metilação de DNA e Câncer**. 4. ed. *Revista Brasileira de Cancerologia* v.56, p.493-499, 2010.
- PASSONE, C.B.G.; PASQUALUCCI, P.L.; FRANCO, R.; ITO, S.S.; MATTAR, L.B.F.; KOIFFMANN, CP. et al. **PRADER-WILLI SYNDROME: WHAT IS THE GENERAL PEDIATRICIAN SUPPOSED TO DO? - A REVIEW**. *Rev Paul Pediatr.* 2018.

PINHO, J.D.; SILVA, G.E.B.; TEIXEIRA-JÚNIOR, A.A.L.; BELFORT, M.R.; MENDES, J.M. et al. **MIR-107, MIR-223-3P and MIR-21-5P Reveals Potential Biomarkers in Penile Cancer.** Asian Pac J Cancer Prev. v. 21, p. 391-397, 2020.

PINHO, J.D.; SILVA, G.E.B.; TEIXEIRA-JÚNIOR, A.A.L.; ROCHA, T.M.S.; BATISTA, L.L.; SOUSA, A.M. et al. **Non-Coding RNA in Penile Cancer.** Front Oncol. 2022.

POMPEO, A.C.L.; ABRAMS, P. **Penile câncer.** 2. ed. Urology. v.76, 2010.

PORTA, C.; PAGLINO, C.; MOSCA, A. **Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer.** Front Oncol, 2014.

QIN, Y.; SUN, W.; WANG, Z.; DONG, W.; HE, L.; ZHANG, T.; ZHANG, H. **Long Non-Coding Small Nucleolar RNA Host Genes (SNHGs) in Endocrine-Related Cancers.** Onco Targets Ther. v.13, p.7699-7717, 2020.

RODRIGUES, A.H.F.; ALBUQUERQUE, C.P.C.; CAVALCANTE, C.D.; PEIXOTO, A.Silva. **Mecanismo epigenéticos no câncer de mama: O papel dos biomarcadores e da medicina personalizada.** Revista Interscientia, v.7, n.2,

ROMANO, G.; VENEZIANO, D.; ACUNZO, M.; CROCE, C.M. **Small non-coding RNA and cancer. Carcinogenesis.** p. 485-491, 2017.

SHI, J.; DING, W.; LU, H. **Identification of Long Non-Coding RNA SNHG Family as Promising Prognostic Biomarkers in Acute Myeloid Leukemia.** Onco Targets Ther. 2020.

SHUWEN, H.; XI, Y.; QUAN, Q.; YIN, J.; MIAO, D. **Can small nucleolar RNA be a novel molecular target for hepatocellular carcinoma? Gene.** 2020.

SUN, X.; WANG, Z.; YUAN, W. **Down-regulated long non-coding RNA SNHG1 inhibits tumor genesis of colorectal carcinoma.** Cancer Biomark. 2017.

THORENOOR, N.; SLABY, O. **Small nucleolar RNAs working and potencial roles in cancer.** Tumor Biol. v.36, p. 41–53, 2015.

VARELA, M.A.; ROBERTS T.C.; WOOD, M.J. **Epigenetics and ncRNAs in brain function and disease: mechanisms and prospects for therapy.** Neurotherapeutics. 2013.

VUICHOUD, C.; KLAP, J.; LOUGHLIN, K. **The Emerging Role and Promise of Biomarkers in Penile Cancer.** Urol Clin North Am. v.43, p.135-143, 2016.

WANG, K.; CHANG, H.. **Molecular mechanisms of long noncoding RNAs.** Mol cell. v.43, p. 904 - 914, 2011.

XIONG, G.; LIU, C.; YANG, G.; FENG, M.; XU, J.; ZHAO, F. et al. **Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer.** J Hematol Oncol. v.12, 2019.

YANG, H.; JIANG, Z.; WANG, S.; ZHAO, Y.; SONG, X.; XIAO, Y. et al. **Long non-coding small nucleolar RNA host genes in digestive cancers.** *Cancer Med.* v.18, p. 7693-7704, 2019.

YANG, X.; XIE Z.; LEI X.; GAN, R. “**Long non-coding RNA GAS5 in human cancer.**” *Oncology letters* vol. 20,3 (2020): 2587-2594.

YAO, T.; HE, J.; CUI, Z.; WANG, R.; BAO, K.; HUANG, Y. et al. **Central 5-HTR2C in the Control of Metabolic Homeostasis.** *Frontiers in endocrinology*, 2021.

YU, Lin; CHEN, Dewen; SONG, Jie. **LncRNA SNHG16 promotes non-small cell lung cancer development through regulating EphA2 expression by sponging miR-520a-3p.** *Thorac Cancer.* 2020. Doi: 10.1111/1759-7714.13304.

ZHANG, L.; LU, Q.; CHANG, C. **Epigenetics in Health and Disease.** *Adv Exp Med Biol.* 2020.

ZHANG, P.; KANG, J.Y.; GOU, L.T et al. **MIWI and piRNA-mediated cleavage of messenger RNAs in mouse testes.** *Cell Res.* v.25, p. 193-207, 2015.

ZHENG, D.; ZHANG, J.; NI, J.; LU, J.; WANG, J.; TANG, L.; ZHANG, L.; WANG, L.; XU, Jianfang.; SU, B.; CHEN, G. **Small nucleolar RNA 78 promotes the tumorigenesis in non-small cell lung cancer.** *J Exp Clin Cancer Res.* 2015.

ZHU, H.; ZENG, Y.; ZHOU, C.C.; YE, W. **SNHG16/miR-216-5p/ZEB1 signal pathway contributes to the tumorigenesis of cervical cancer cells.** *Arch Biochem Biophys.* 2018.