

CAPÍTULO 2

IDENTIFICAÇÃO DE lncRNAs ASSOCIADOS COM FATORES DE PIOR PROGNÓSTICO EM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: UMA ANÁLISE *IN SÍLICO* E UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/12/2023

Antonia Claudia da Conceição Palmeira

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

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>

Alania Frank Mendonça

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

Thaís da Conceição Silva

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

Igor Da Cruz Pinheiro

Universidade Estadual do Maranhão
(UEMA)
Zé Doca – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/4490404465182283>

Ana Gabrielly de Melo Matos

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

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
<https://lattes.cnpq.br/8887251842273290>

Jaqueline Diniz Pinho

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

RESUMO: Os RNAs longos não codificantes (lncRNAs), são moléculas endógenas de RNA de fita simples, com mais de 200 nucleotídeos, os quais são capazes de participar de vários processos biológicos. Porém ainda são pouco elucidados no câncer

de colo de útero. O objetivo deste trabalho é identificar lncRNAs associados com fatores de pior prognóstico em câncer do colo de útero (CCU) por meio de revisão da literatura e análise *in silico*. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves “lncRNAs and cancer cervical” e “lncRNAs and Metastasis”, nas bases de dados PUBMED, Science Direct e Google Scholar. Foram selecionados 26 artigos, os quais foram tabulados no Microsoft Excel 2019 contendo informações como lncRNAs, nível de expressão, função biológica, significado clínico, miRNAs e referência. Em seguida foi feita a identificação dos microRNAs alvos de lncRNAs, vias de sinalização e genes alvos dos microRNAs, através de ferramentas de bioinformática. Os lncRNAs foram correlacionados com metástase, e dentre estes, 25 alvejam miRNAs. Em relação a análise *in silico* dos genes alvos e vias reguladas pelos miRNAs associados a lncRNAs em CCU, os dados gerados revelaram que estes miRNAs regulam dezenove vias relacionadas à carcinogênese, como a via dos proteoglicanos, p53 e TGF-beta. Dentre os lncRNAs identificados, GAS5 foi observado como potencial para terapia alvo, visto que, quando regulado negativamente, apresenta sensibilidade à cisplatina no CCU. Em suma, este trabalho identificou lncRNAs associados a fatores de pior prognóstico no câncer de colo de útero, destacando o potencial terapêutico do lncRNA GAS5 ao influenciar a sensibilidade à cisplatina, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento desse tipo de câncer.

PALAVRA-CHAVE: Prognóstico; lncRNA; Câncer do Colo do Útero.

IDENTIFICATION OF lncRNAs ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSTIC FACTORS IN CERVICAL CANCER: AN IN SILICO ANALYSIS AND A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Long non-coding RNAs (lncRNAs) are endogenous single-stranded RNA molecules with more than 200 nucleotides, capable of participating in various biological processes. However, they are still poorly understood in cervical cancer. The objective of this study is to identify lncRNAs associated with adverse prognostic factors in cervical cancer (CCU) through a literature review and *in silico* analysis. The following keywords "lncRNAs and cancer cervical" and "lncRNAs and Metastasis" were used in the PUBMED, Science Direct, and Google Scholar databases. Twenty-six articles were selected and tabulated in Microsoft Excel 2019, containing information such as lncRNAs, expression level, biological function, clinical significance, miRNAs, and references. Next, the identification of miRNA targets of lncRNAs, signaling pathways, and miRNA target genes was performed using bioinformatics tools. lncRNAs were correlated with metastasis, and among them, 25 target miRNAs. Regarding the *in silico* analysis of target genes and pathways regulated by miRNAs associated with lncRNAs in CCU, the generated data revealed that these miRNAs regulate nineteen pathways related to carcinogenesis, such as the proteoglycan pathway, p53, and TGF-beta. Among the identified lncRNAs, GAS5 was observed as a potential target for therapy since, when downregulated, it exhibits sensitivity to cisplatin in CCU. In summary, this study identified lncRNAs associated with adverse prognostic factors in cervical cancer, highlighting the therapeutic potential of the lncRNA GAS5 in influencing cisplatin sensitivity, offering promising prospects for the treatment of this type of cancer.

KEYWORDS: Prognostic; lncRNA; Cervical Cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) ainda é uma das neoplasias malignas mais comuns entre as mulheres, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil (Bray *et al.*, 2018; Tsikouras *et al.*, 2016). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), excluídos os tumores de pele não melanoma, o CCU é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres. Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa um risco considerado de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023). Com números alarmantes é essencial que a pesquisa e o desenvolvimento de tratamentos para essa neoplasia continuem a ser uma prioridade.

A etiologia do CCU está associada a infecção por Papilomavírus Humano (HPV), que apesar do uso das técnicas de rastreamento e aplicação de vacinas contra o vírus, o HPV de alto risco, em especial os subtipos 16 e 18 ainda são reconhecidos como principais causadores dessa neoplasia, que através da persistência viral e consequente progressão das células infectadas, pode promover o câncer invasivo (Bhatla *et al.*, 2021). A metástase também está amplamente associada a uma menor sobrevida da paciente, que representa um desafio, pois ainda não existem tratamentos eficazes para os casos com estágios mais avançados (Zhang *et al.*, 2021).

Diante disso, torna-se importante compreender os processos moleculares envolvidos na carcinogênese, um desses mecanismos inclui os RNAs longos não codificantes (LncRNAs) que são potenciais biomarcadores (He *et al.*, 2020). Os LncRNAs são moléculas endógenas de RNA de fita simples, não-codificantes de proteínas, com mais de 200 nucleotídeos, os quais participam de vários processos biológicos de níveis transcricionais e pós-transcricional. Outrossim, os LncRNAs possuem funcionalidade de se ligar a diversas unidades de outras moléculas reguladoras, como proteínas e miRNAs, agindo como esponjas e afetando a expressão de seus alvos (Saw *et al.*, 2020). Sendo assim, os LncRNAs exibem uma gama de funcionalidade dentro da célula (Liu *et al.*, 2018).

Em cânceres, estas biomoléculas, podem atuar modulando as características da doença, como; danos no DNA, metástase, proliferação, invasão e resistência a drogas (Jin *et al.*, 2020). Portanto, os LncRNAs são potenciais biomarcadores e alvos de intervenções em cânceres, os quais podem permitir maior clareza no diagnóstico e tratamento da doença (Chen *et al.*, 2021).

Neste contexto, este estudo teve como objetivo identificar LncRNAs associados com fatores de pior prognóstico em CCU por meio de revisão da literatura e análise *in silico*.

METODOLOGIA

Para a realização desta pesquisa foi realizado o levantamento de estudos previamente selecionados sobre LncRNAs envolvidos em Câncer do Colo do Útero extraído em bases de dados: PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. As palavras chaves usadas

foram: “LncRNAs and cancer cervical” e “LncRNAs and Metastasis”. De cada estudo, foram registradas as seguintes informações: LncRNAs expressos, função biológica, significado clínico, microRNAs e referência.

Critérios de Inclusão e não Inclusão

Foram incluídos apenas: (1) artigos em inglês, (2) selecionamos e analisamos artigos científicos com data de publicação entre os anos de 2010 a 2022 (3) somente estudos que apresentam validação com metodologias sensíveis e confiáveis, como RT-qPCR. Os critérios de não inclusão foram os seguintes: (1) resumos, relatórios, revisões (2) estudos “*in silico*” não foram utilizados.

Extração de Dados

As informações de cada artigo foram colocadas em uma tabela Microsoft Excel 2019. De cada estudo, foram registradas as seguintes informações: LncRNAs, nível de expressão, função biológica, significado clínico, microRNAs e referência.

Identificação de Genes alvos dos microRNAs

Para realizar a busca dos genes alvos dos microRNAs alvos dos LncRNAs abordados neste estudo foi utilizada a ferramenta online Diana Toolse (v.8.0) (<https://dianalab.e-ce.uth.gr/>). Esta ferramenta está interligada ao banco de dados miRTarBase (v.7.0) (<http://miRTarBase.cuhk.edu.cn/>), que fornece informações sobre a interação experimentalmente validada entre o miRNA e seu gene alvo.

Terapias alvo

Para a identificação de LncRNAs com potencial para terapia alvo utilizamos a ferramenta NoncoRNA (<http://www.ncdtdcdb.cn:8080/NoncoRNA/>). Além disso, realizamos uma busca na literatura sobre o potencial dessas biomoléculas para terapia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

LncRNAs associados com metástase e miRNAs alvos de LncRNAs em CCU

Dentre os LncRNAs pesquisados, 26 estão correlacionados com metástase, sendo que apenas três destas moléculas (GAS5, HAND2-AS1 e MEG3) apresentaram regulação negativa e 25 alvejam miRNAs. Os resultados indicam que os LncRNAs desempenham funções biológicas importantes, como proliferação, migração e invasão celular, conforme descrito na tabela 01.

LncRNA	Nível de Expressão	Função Biológica	Significado Clínico	microRNAs	Referência
SNHG5	↑*	Proliferação, migração, invasão	metástase e estágio	miR-132	Li Qin Zhang <i>et al.</i> , 2021
SNHG6	↑	Proliferação, apoptose, migração, invasão	Metástase	miR-132	Jin Lui <i>et al.</i> , 2020
SNHG14	↑	Proliferação, apoptose, migração, invasão, formação de colônia, TEM	metástase, Padrão de Diferenciação celular	-	Zhang <i>et al.</i> , 2019
		proliferação	metástase	miR-206	Nannan Ji <i>et al.</i> , 2019
GAS5	↓*	Proliferação, migração, invasão e apoptose	metástase, estágio	-	Shihong Cao <i>et al.</i> , 2014
	↓	Proliferação, migração e invasão	metástase, estágio	-	Li <i>et al.</i> , 2018
	↓	Proliferação, migração, invasão, e apoptose	Metástase,	miR-21	Fang X <i>et al.</i> , 2020
FBXL19 - AS1	↑	Proliferação, invasão, migração, apoptose e TEM	Metástase	miR-193a-5p	Huang <i>et al.</i> , 2021
SOX21-AS1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-7	Zhang <i>et al.</i> , 2019
HAND2-AS1	↓	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-330-5p	Chen; Wang <i>et al.</i> , 2017
FOXD3-AS1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-128-3p	Yang X <i>et al.</i> , 2021
PCAT6	↑	Proliferação e apoptose	Metástase	miR-543	Ma <i>et al.</i> , 2020
TTN-AS1	↑	Proliferação, invasão e diferenciação celular	Metástase	miR-573	Chen <i>et al.</i> , 2018
MEG3	↓	Proliferação, invasão, apoptose e diferenciação celular	Metástase, HPV, estágio	miR-21-5p	Zhang <i>et al.</i> , 2016
TUG1	↑	Migração, invasão, apoptose e diferenciação celular	Metástase	miR-381-3p	Liu <i>et al.</i> , 2021
MEOX2-AS1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase e	miR-143-3p	Liu <i>et al.</i> , 2021
RP11-552M11.4	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-3941	Xu <i>et al.</i> , 2019
NEAT1	↑	Proliferação, migração, invasão e TEM	Metástase	miR-124	Shen <i>et al.</i> , 2020
BCYRN1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-138	Peng <i>et al.</i> , 2018
FOXD2 - AS1	↑	Proliferação, invasão e apoptose	Metástase	miR-760	Dou X <i>et al.</i> , 2020
OIP5-AS1	↑	Proliferação, invasão e formação de colônias	Metástase	miR-143-3p	Yang <i>et al.</i> , 2019
FOXD3-AS1	↑	Proliferação, migração, invasão e diferenciação celular	Metástase	miR-128-3p	Yang <i>et al.</i> , 2021
TDRG1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-326	Jiang <i>et al.</i> , 2019

LINC00649	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-216a-3p	Si <i>et al.</i> , 2022
NNT-AS1	↑	Proliferação, TEM e apoptose	Metástase	miR-186	Liu <i>et al.</i> , 2020
LINC01503	↑	Proliferação e invasão	Metástase	miR-615-3p	Feng <i>et al.</i> , 2021
LINC02381	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-133b	Chen <i>et al.</i> , 2020
ZFPM2-AS1	↑	Proliferação, migração, invasão e diferenciação celular	Metástase	miR-137	Xião <i>et al.</i> , 2021
SFTA1P	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	-	Luo <i>et al.</i> , 2022

↑* = Regulação Positiva da Expressão; ↓* = Regulação Negativa da Expressão

Tabela 1. Caracterização funcional e significado clínico dos lncRNAs e miRNAs associados ao CCU.

Fonte: Autor, 2022.

Os lncRNAs verificados nesta pesquisa exercem papel crítico em processos relacionados à tumorigênese. Dentre eles destacamos o MEG3, que foi correlacionado ao HPV (Zhang *et al.*, 2016). O estudo realizado por Zhang e colaboradores (2016), expôs que o MEG3 foi regulado negativamente em tecidos tumorais em comparação com tecidos normais adjacentes, e que a superexpressão deste pode levar à inibição da proliferação e aumento da apoptose em células de CCU.

Outro lncRNA de destaque é o GAS5, que está associado a diversos processos biológicos (Yang *et al.*, 2019). Cao *et al.*, (2014) constataram que, a expressão do GAS5 é significativamente menor em tecidos de CCU em comparação com tecidos normais adjacentes. Pacientes com menor expressão de GAS5 exibem estágio avançado da doença, invasão vascular e metástase linfonodal (Li *et al.*, 2018). Concomitantemente a isto, os pacientes apresentaram uma sobrevida global pior do que aqueles com maior expressão de GAS5 (Yan *et al.*, 2020). Tais achados sugerem que a baixa expressão de GAS5 revela-se como um indicador de pior prognóstico para pacientes com CCU.

Em relação aos lncRNAs que regulam a expressão de miRNAs, enfatizamos o SNHG5, que regula miR-132 em tecidos CCU, estando positivamente correlacionado com estágio FIGO e metástase de linfonodo (Zhang *et al.*, 2021). O lncRNA-NEAT1, por sua vez, regula negativamente o miR-124, induzindo um aumento na migração, invasão e ativação da via NF-κB em células HeLa, tais resultados sugerem que o lncRNA-NEAT1 exerce suas funções através da regulação negativa do miR-124, e que o mesmo pode atuar como um alvo terapêutico promissor para o tratamento do CCU (Shen *et al.*, 2020).

Os lncRNAs revelam-se como potenciais alvos terapêuticos e agentes biomarcadores, atuando em áreas como, metástase, progressão do câncer, regulação do HPV, entre outros (He *et al.*, 2020). Portanto, é necessário mais estudos que envolvem o uso destes lncRNAs para terapia em cânceres.

Genes alvos e vias

Os microRNAs alvos dos LncRNAs abordados neste estudo foram analisados pela ferramenta DIANA Tools. Os dados gerados revelaram que estes microRNAs (miR-132, miR-206, miR-21, miR-193a-5p, miR-7, miR-330-5p, miR-128-3p, miR-543, miR-573, miR-21-5p, miR-381-3p, miR-143-3p, miR-3941, miR-124, miR-138, miR-760, miR-143-3p, miR-128-3p, miR-326, miR-216a-3p, miR-186, miR-615-3p, miR-133b, miR-137) regulam 19 vias relacionadas à carcinogênese, como a via dos proteoglicanos e de sinalização, como a p53 e TGF-beta .

Em relação a via dos proteoglicanos, estes são macromoléculas, que compõem a matriz extracelular e podem interagir com células e outras proteínas, o qual exercem diversas funções no organismo, incluindo a regulação do crescimento e da proliferação celular (Piperigkou *et al.*, 2022). E quando alterada pode participar do início da progressão do câncer (Theocharis *et al.*, 2015). Diehl e colaboradores (2022) observaram que o proteoglicano Decorina desempenha um papel na regulação da angiogênese e no crescimento tumoral. Logo, inibir esta via pode ser uma abordagem terapêutica promissora no tratamento do CCU.

A via de sinalização p53 atua na supressão tumoral e encontra-se desregulada em diversos tipos de câncer, incluindo o CCU (Janic *et al.*, 2018). A perda da função de p53 pode levar à sobrevivência e proliferação de células tumorais, bem como à resistência ao tratamento (Huang, 2021). Assim sendo, o desenvolvimento de terapias direcionadas ao p53 tem despertado considerável interesse (Muller; Vousden, 2014).

Outra via de grande relevância no contexto da carcinogênese é a via de sinalização TGF-beta, que encontra-se desregulada em muitas doenças, e engloba também o CCU (Tzavlaki; Moustakas, 2020). Estes dados demonstram que estudos das vias moleculares envolvidas no CCU são de extrema importância, pois contribuem para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas ao CCU (Huang, 2021).

Terapia alvo

Dentre os LncRNAs observados na revisão da literatura, foi possível identificar apenas o lncRNA GAS5 com potencial para terapia alvo através da ferramenta NoncoRNA. De acordo com a busca realizada, este LncRNA está associado com quimioterápicos em CCU. Segundo a literatura, o LncRNA GAS5 encontra-se associado a sensibilidade à cisplatina neste tipo de neoplasia maligna, pois a sua baixa expressão é capaz de induzir a resistência à cisplatina, enquanto a regulação negativa deste LncRNA induz a quimiossensibilidade (Fang *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disto, os achados evidenciam o papel dos LncRNAs no CCU e sugere que essas moléculas possam atuar em fatores de pior prognóstico da doença, regulando microRNAs e vias relacionadas à carcinogênese, na resistência à quimioterápicos.

É importante ressaltar que este trabalho reforça a importância de estudos com LncRNAs em cânceres, uma vez que esses achados podem fundamentar outras pesquisas que investiguem o potencial dessas biomoléculas como marcadores de prognóstico e alvos terapêuticos em cânceres.

REFERÊNCIAS

ARRAIA-GA-CANON, C. *et al.* **The Clinical Utility of lncRNAs and Their Application as Molecular Biomarkers in Breast Cancer.** *Int. J. Mol. Sci.*, v. 24, n. 8, p. 7426, 18 de abr. 2023.

BHATLA, N. *et al.* **Cancer of the cervix uteri: 2021 update.** *Int. J. Gynaecol Obstet.*, v. 155, n. 1, p. 28-44, 20 de out. 2021.

BAKHOUM, S. F. *et al.* **Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response.** *Nature*, v. 553, p. 467–472, 17 de jan. 2018.

BIAGIONI, A. *et al.* **Small nucleolar RNA host genes promoting epithelial-mesenchymal transition lead cancer progression and metastasis.** *IUBMB Life* v. 73,n. 6, p. 825-842, 13 de maio 2021.

BRAY, F. *et al.* **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA: a cancer journal for clinicians* Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 12 de set. 2018.

CAO, S. *et al.* **Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer.** *Int J Clin Exp Pathol*, v. 7, n. 10, p. 6776-83, 15 de set. 2014.

CEN, Y. *et al.* **hsa_circ_0005358 suppresses cervical cancer metastasis by interacting with PTBP1 protein to destabilize CDCP1 mRNA.** *Mol Ther Nucleic Acids.* v. 27, p. 227–240, 24 de nov. 2022.

CHEN, Y. *et al.* **Long non-coding RNAs: From disease code to drug role.** *Acta Pharm Sin B.* v. 11, n. 2 p. 340-354, 10 de out. 2021.

DIEHL, V. *et al.* **The Role of Decorin and Biglycan Signaling in Tumorigenesis.** *Front Oncol.*, v. 11, p. 801801, 30 de nov. 2021.

DONG, H. *et al.* **Activation of LncRNA TINCR by H3K27 acetylation promotes Trastuzumab resistance and epithelial-mesenchymal transition by targeting MicroRNA-125b in breast Cancer.** *Mol Cancer.* v.18; 8 de jan. 2019.

ESWARAN S. *et al.* **Comprehensive analysis of the exocytosis pathway genes in cervical cancer.** *Am J Med Sci.* v. 363, n. 6, p. 526-537, 5 de jan. 2022.

FANG, X. *et al.* **Low GAS5 expression may predict poor survival and cisplatin resistance in cervical cancer.** *Cell Death Dis.* v. 11, n. 7, p. 531, 13 de julho de 2020.

- GUO, X. H. *et al.* **Lou Long noncoding RNA HOTAIR knockdown inhibits autophagy and epithelial-mesenchymal transition through the Wnt signaling pathway in radioresistant human cervical cancer HeLa cells.** J. Cell. Physiol. v. 234, n. 4, p. 3478-3489, 26 de out. 2019.
- GUTÉRREZ-HOYA, A; SOTO-CRUZ, I. **Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins.** Cells. v. 9, n. 10, p. 2297, 15 de out. 2020.
- HUANG, Q; YAN, J.; AGAMI, R. **Long non-coding RNAs in metastasis.** Cancer Metastasis Rev. v. 37, n. 1, p. 75–81, 2018.
- HUANG, Jing. **Current developments of targeting the p53 signaling pathway for cancer treatment.** Pharmacol Ther. v. 220, p. 107720, 29 de out. 2021.
- HE, J. *et al.* **Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity.** Biomed Pharmacother. v. 127, p. 110209, 2020.
- INCA, Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa de 2023: incidência de câncer no Brasil.** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 15 de jan. 2023.
- JANIC, A. *et al.* **DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression.** Nat Med. v. 24, n. 7, p. 947-953, jul. 2018
- JIN, K-T, *et al.* **Roles of lncRNAs in cancer: Focusing on angiogenesis.** Life Sci. v. 252, p. 117647, 01 de jul. 2020.
- KAUR, J. *et al.* **Tumor Suppressive Effects of GAS5 in Cancer Cells.** Noncoding RNA. v. 8, n. 3, p. 39, 28 de mar. 2022.
- KRISHNAN, P. *et al.* **Profiling of Small Nucleolar Rnas by Next Generation Sequencing: Potential New Players for Breast Cancer Prognosis.** PloS One11. n. 9, p. 0162622, 2016.
- LI Y; WAN, Y. P.; BAI, Y. **Correlation between long strand non-coding RNA GASS expression and prognosis of cervical cancer patients.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. v. 22, n. 4, p. 943-949, Ferv. 2018.
- LIU, Y. *et al.* **LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer.** Biochem Cell Biol. v. 96, n. 1, p. 38-43, 20 de fev. 2018.
- MULLER, P. A; VOUSDEN, K. H. **Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities.** Cancer Cell. v. 25, n. 3, p. 304-17, 17 de mar 2014.
- PIPERIGKOU, Z. *et al.* **Shed proteoglycans intumor stroma.** Cell and Tissue Research.v. 365, n.3, p.643-55, 2016.
- PIPERIGKOU, Z. *et al.* **The microRNA-cell surface proteoglycan axis in cancer progression.** Am J Physiol Cell Physiol. v. 322, n. 5, p. 825-832, 01 de maio 2022.
- REZAI, M. *et al.* **Extrato hidroalcoólico de Achillea Wilhelmsii C. Koch induz a apoptose e altera a expressão dos genes LIN28B e p53 em células Hela de câncer cervical.** Rep Biochem Mol Bio. v. 8, n. 3, p. 318-325, 2019.

SAW, P. E. *et al.* **RNAs não codificantes: o novo dogma central da biologia do câncer.** *Ciência China Vida Ciência*. v. 64, n. 1, p. 22-50, jan. 2021.

SHEN, F. *et al.* **Overexpression of MALAT1 contributes to cervical cancer progression by acting as a sponge of miR-429.** *J Cell Physiol*. v. 234, n. 7, p. 11219-11226, 04 de dez. 2019.

SHEN, Y. *et al.* **Nuclear retention of the lncRNA SNHG1 by doxorubicin attenuates hnRNPC-p53 protein interactions.** *EMBO Rep*. v. 18, n. 4, p. 536-548, 06 de mar. 2017.

SHEN, Q. *et al.* **LncRNA SNHG5 regulates cell apoptosis and inflammation by miR-132/PTEN axis in COPD.** *Biomed Pharmacother*. v. 126, p. 110016, 04 de mar. 2020.

SHEN, S. *et al.* **Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer.** *Cancer Genet*. 248-249:25-30, 22 de set. 2020.

THEOCHARIS, A. D. *et al.* **Growth arrest-specific 5 attenuates cisplatin-induced apoptosis in cervical cancer by regulating STAT3 signaling via miR-21.** *Journal of cellular physiology*. v. 234, n. 6, p. 9605-9615, 23 de out. 2018.

THEOCHARIS, A. D. *et al.* **Insights into the key roles of proteoglycans in breast cancer biology and translational medicine.** *Biochimica et Biophysica Acta*. v. 1855, n. 2, p. 276-300, 28 de mar. 2015.

TIRONE, R. N. *et al.* **Pathways of IFN-alpha Activation in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN).** *Rev Bras Ginecol Obstet*. v. 43, n. 9, p. 682-689, 20 de out. 2021.

TSIKOURAS, P. *et al.* **Cervical cancer: screening, diagnosis and staging.** *Journal of B.U.ON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. v. 21, n. 2, p. 320-5, 2016.

TZAVLAKI, K.; MOUSTAKAS, A. **TGF- β Signaling.** *Biomolecules*. v.10, n.3, p.487, 2020.

WEI, W.; LIU, C. **Prognostic and predictive roles of microRNA-411 and its target STK17A in evaluating radiotherapy efficacy and their effects on cell migration and invasion via the p53 signaling pathway in cervical cancer.** *Mol Med Rep*. v. 21, n.1, p. 267-281, 20 de nov. 2020.

WEN, Q. *et al.* **Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer.** *Int J Gynecol Cancer*. v. 27, n. 6, p. 1096-1108, 2017.

WU, K. *et al.* **Identification of key pathways and genes in the progression of cervical cancer using bioinformatics analysis.** *Oncol Lett*. v. 16, n. 1, p. 1003–1009, 22 de maio 2018.

YAN, Z. *et al.* **Long non-coding RNA GAS5 regulates the growth and metastasis of human cervical cancer cells via induction of apoptosis and cell cycle arrest.** *Arch Biochem Biophys*. v. 15, n. 684, p. 108320, 15 de maio 2020.

YANG, W. *et al.* **Upregulation of lncRNA GAS5 inhibits the growth and metastasis of cervical cancer cells.** *J Cell Physiol*. v. 234, n. 12, p. 23571-23580, 2019.

YINGRUY, F. *et al.* **LncRNA PTENP1 inhibits cervical cancer progression by suppressing miR-106b.** *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. v. 48, n. 1, p. 393-407, 2020.

YU, X. *et al.* **SNHG1 represses the anti-cancer roles of baicalein in cervical cancer through regulating miR-3127-5p/FZD4/Wnt/ β -catenin signaling.** *Exp Biol Med* (Maywood). v. 246, n. 1, p. 20-3, 03 de set. 2021.

YAO, T. *et al.* **Growth arrest-specific 5 attenuates cisplatin-induced apoptosis in cervical cancer by regulating STAT3 signaling via miR-21.** *Journal of cellular Physiology*, v. 234, n. 6, p. 9605-9615, 23 de out. 2018.

ZHANG, L. *et al.* **O LncRNA SNHG5 promove a progressão do câncer cervical regulando a via miR-132/SOX4.** *autoimunidade*. v. 54, n. 2, p. 88-96, 2021.

ZHANG, R. *et al.* **Long non-coding RNA PTENP1 functions as a ceRNA to modulate PTEN level by decoying miR-106b and miR-93 in gastric cancer.** *Oncotarget*. v. 8, n. 16, p. 26079-26089, 18 de abr. 2017

ZHANG, J. *et al.* **Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21.** *Cancer Biol Ther*. v. 17, n. 1, p. 104-13, 2016.

ZHU, P. *et al.* **Correlation study between long non-coding RNA MALAT1 and radiotherapy efficiency on cervical carcinoma and generation of radiotherapy resistant model of cancer.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. v. 24, n. 14, p. 7564, 2020.

ZIMTA A. A. *et al.* **An Emerging Class of Long Non-coding RNA With Oncogenic Role Arises From the snoRNA Host Genes.** *Front Oncol*. v. 7, p. 10-89, 07 de abr. 2020.