



Universidade Federal do Maranhão - UFMA
**Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa, Pós-
Graduação e Internacionalização-AGUFMA**
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto -PPGSAD
Mestrado Acadêmico



**RNAS INTERGÊNICOS NÃO CODIFICANTES LONGOS
(LincRNAs) ASSOCIADOS A MECANISMOS DE INVASÃO
NO CÂNCER CERVICAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
ANÁLISE *in silico*.**

LARISSA RODRIGUES DE SOUSA

São Luís - MA

2026

LARISSA RODRIGUES DE SOUSA

**RNAS INTERGÊNICOS NÃO CODIFICANTES LONGOS
(LincRNAs) ASSOCIADOS A MECANISMOS DE INVASÃO
NO CÂNCER CERVICAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
ANÁLISE *in silico***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Processos biológicos em Saúde.

Linha de Pesquisa: Oncologia e pesquisas correlatas.

Orientador: Prof^o. Dr. Marcelo Souza de Andrade.

Coorientador: Prof^a. Dra. Jaqueline Diniz Pinho.

Coorientador: Prof^o. Dr. André Salim Khayat.

Coordenador: Prof^o. Dr. Marcelo Souza de Andrade.

São Luís - MA

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Rodrigues de Sousa, Larissa.

RNAS INTERGÊNICOS NÃO CODIFICANTES LONGOS LincRNAs
ASSOCIADOS A MECANISMOS DE INVASÃO NO CÂNCER CERVICAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE in silico /
Larissa Rodrigues de Sousa. - 2026.

73 f.

Coorientador(a) 1: Jaqueline Diniz Pinho.

Coorientador(a) 2: André Salim Khayat.

Orientador(a): Marcelo Souza de Andrade.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2026.

1. Metástase. 2. Lincrna. 3. In Silico. 4.
Tumorigênese. 5. Competidor Endógeno. I. Salim Khayat,
André. II. Diniz Pinho, Jaqueline. III. Souza de

LARISSA RODRIGUES DE SOUSA

**RNAS INTERGÊNICOS NÃO CODIFICANTES LONGOS
(LincRNAs) ASSOCIADOS A MECANISMOS DE INVASÃO
NO CÂNCER CERVICAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E
ANÁLISE *in silico*.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora de qualificação de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Antônio Augusto Lima Teixeira Júnior
Instituto de Desenvolvimento e Aprendizagem - IDEA

Susanne Suely Santos da Fonseca
Universidade Federal do Pará - UFPA

Flávia Castello Branco Vidal Cabral
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha mãe (Maria dos Prazeres), que foi meu maior apoio nos momentos mais difíceis. Também quero homenagear meu pai (Raimundo Henrique) que fez de tudo para o Mestrado se tornar um sonho possível. A vocês, o meu muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu alicerce em toda esta jornada, por sustentar cada passo e acolher minhas aflições. Toda honra e glória a Ele.

Aos meus pais, Raimundo Henrique e Maria dos Prazeres, e à minha irmã Andréia, pelo apoio constante, mesmo à distância. Aos meus irmãos, que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade, minha profunda gratidão pelo cuidado, apoio e compreensão ao longo destes quase dois anos. Obrigada por acreditar em mim mesmo nos meus momentos de ansiedade e por sempre dizer: “Larissa, não existe ‘e se der certo?’, existe “vai dar certo!” Levo comigo sua orientação, humanidade e admiração.

À minha coorientadora, Prof^a. Dra. Jaqueline Diniz Pinho, presente na minha trajetória desde 2020, agradeço o acolhimento, exemplo e apoio fundamentais para minha formação.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. André Salim Khayat, meu “avô científico”, obrigada pela recepção calorosa, carinho e disponibilidade em me orientar.

À Prof^a. Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartagenes, pelo acolhimento no LEED, pelo suporte e por todo o carinho. Sinto-me verdadeiramente feliz em fazer parte desta família.

Aos amigos/irmãos que a pesquisa me deu: Monique; Rafael; Amanda; Larissa Fernanda; Carlos Daniel; Stefânio; Paula Gabriela; Giovana; Anne Caroline; Micheline e Tereza. O carinho, a amizade e o apoio de cada um de vocês tornaram essa caminhada mais leve.

Aos amigos do Grupo de Pesquisa em Saúde: Maiza, Emanuel, Eldevan e Igor, minha primeira família científica, agradeço a amizade, parceria e apoio genuíno.

Agradeço também aos meus nobres amigos de turma. Mesmo com pouco contato presencial, construímos amizades valiosas que levo comigo no coração. Torço sinceramente pelo sucesso de cada um.

Ao pessoal da UFPA, especialmente Ágatha Tereza e Marcelli Geissi, registro minha profunda gratidão pelo apoio essencial à realização deste trabalho.

À UFMA e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), agradeço pela rica oportunidade de formação. Aos brilhantes professores do PPGSAD, minha gratidão pelo respeito, dedicação e valiosos ensinamentos que ampliaram minha trajetória acadêmica.

Agradeço à CAPES e à FAPEMA pelo apoio que viabilizou o desenvolvimento desta pesquisa.

Por fim, o meu muito obrigada a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram positivamente comigo, amigos de trabalho, familiares e todas as pessoas que, de alguma forma, fizeram diferença.

“Pode ser um passo por vez! Mas siga em frente!”

-Tanjiro Kamado

RESUMO

Introdução: Os RNAs não intergênicos não codificantes longos (lincRNAs) são longos transcritos não codificadores que regulam a expressão gênica por diferentes mecanismos. Os lincRNAs participam de processos essenciais como remodelação da cromatina e organização de complexos celulares. Sua desregulação está associada ao desenvolvimento e à progressão do câncer cervical (CC) e por isso, vêm sendo investigados como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos nas pesquisas oncológicas. **Objetivo:** Sumarizar os principais estudos com lincRNAs associados aos mecanismos de invasão no CC, através de uma busca sistemática da literatura e análise *in silico*. **Metodologia:** O estudo consistiu de uma revisão sistemática registrada no PROSPERO e conduzida conforme as diretrizes PRISMA. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, ScienceDirect e Scopus, e a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelo *checklist* JBI. A caracterização dos lincRNAs e a previsão de suas interações e funções envolveram análises *in silico*, incluindo identificação genômica (HGNC), predição de quimiossensibilidade/quimiorresistência (ncRNAdrug) e interação lincRNA–mRNA (ENCORI). As análises funcionais (GO e KEGG) foram feitas com o *ClusterProfiler*, e os alvos foram integrados ao STRING para gerar a rede PPI, posteriormente refinada e visualizada no *Cytoscape*. **Resultados:** A busca sistemática resultou em 26 estudos elegíveis, nos quais foram identificados 23 lincRNAs relacionados ao CC, sobretudo aos mecanismos de invasão, proliferação e TEM. Dentre eles, 17 atuaram na invasão, 20 na proliferação e 6 no EMT, enquanto apenas dois apresentaram associação com o HPV. Um total de 17 lincRNAs funcionam como competidores endógenos (ceRNAs), e três estão ligados à metástase linfonodal, sendo um também associado à metástase a distância. As análises *in silico* revelaram possível quimiorresistência mediada por TUG1 (cisplatina) e LINC00511 (paclitaxel). As interações previstas revelaram proteínas centrais como HSP90AB1, RPS27A e CAV1, que se destacaram como hubs na rede PPI. As análises funcionais mostram enriquecimento em vias relacionadas à esteroidogênese ovariana, sinalização por cAMP e processos de regulação celular, reforçando o papel desses lincRNAs na progressão tumoral e em possíveis mecanismos de resistência terapêutica. **Conclusão:** Esses achados reforçam o potencial dos lincRNAs como biomarcadores e alvos terapêuticos, considerando seu papel em processos biológicos importantes e em vias de sinalização associadas à progressão tumoral.

Palavras-chave: Metástase; lincRNA; *in silico*; tumorigênese; competidor endógeno.

ABSTRACT

Introduction: Long intergenic non-coding RNAs (lincRNAs) are long non-coding transcripts that regulate gene expression through different mechanisms. lincRNAs participate in essential processes such as chromatin remodeling and the organization of cellular complexes. Their dysregulation is associated with the development and progression of cervical cancer (CC). For this reason, they have been investigated as potential biomarkers and therapeutic targets in cancer research. **Objective:** To summarize the main studies on lincRNAs associated with invasion mechanisms in CC through a systematic literature search and *in silico* analysis. **Methodology:** The study consisted of a systematic review registered in PROSPERO and conducted according to PRISMA guidelines. Searches were performed in PubMed, ScienceDirect, and Scopus, and the methodological quality of the studies was assessed using the JBI checklist. The characterization of lincRNAs and the prediction of their interactions and functions involved *in silico* analyses, including genomic identification (HGNC), prediction of chemosensitivity/chemoresistance (ncRNAdrug), and lincRNA–mRNA interaction (ENCORI). Functional analyses (GO and KEGG) were conducted using ClusterProfiler, and targets were integrated into STRING to generate the PPI network, which was later refined and visualized in Cytoscape. **Results:** The systematic search resulted in 26 eligible studies in which 23 lincRNAs related to CC were identified, mainly associated with invasion, proliferation, and EMT mechanisms. Among these, 17 acted in invasion, 20 in proliferation, and 6 in EMT, while only two showed an association with HPV. A total of 17 lincRNAs function as ceRNAs, and three are linked to lymph node metastasis, with one also associated with distant metastasis. *In silico* analyses revealed possible chemoresistance mediated by TUG1 (cisplatin) and LINC00511 (paclitaxel). The predicted interactions revealed central proteins such as HSP90AB1, RPS27A, and CAV1, which stood out as hubs in the PPI network. Functional analyses showed enrichment in pathways related to ovarian steroidogenesis, cAMP signaling, and cellular regulation processes, reinforcing the role of these lincRNAs in tumor progression and potential mechanisms of therapeutic resistance. **Conclusion:** These findings reinforce the potential of lincRNAs as biomarkers and therapeutic targets, considering their role in important biological processes and signaling pathways linked to tumor progression.

Keywords: Metastasis; lincRNA; *in silico*; tumorigenesis; Endogenous competitor.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) 2018 do Câncer cervical.....	24
---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estimativas de incidência e mortalidade por Câncer Cervical no mundo.....	19
Figura 2. Incidência do câncer cervical no Brasil em 2025.....	20
Figura 3. Esquema representativo do genoma HPV.....	22
Figura 4. Progressão do Câncer Cervical mediada pelo HPV.....	23
Figura 5. Tipos de RNAs não codificantes.....	27
Figura 6. Classificação dos longos não codificantes..	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AMPc – Monofosfato de Adenosina Cíclico

BT – Braquiterapia

CC – Câncer Cervical

CCU – Câncer de Colo do Útero

ceRNA – RNA competidor endógeno

circRNA – circRNA

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HOTAIR – HOX Transcript Antisense Intergenic RNA

HPV – Papilomavírus Humano

INCA – Instituto Nacional do Câncer

lincRNA – RNAs não codificantes intergênicos longos

lncRNA – RNA longo não-codificante

MALAT1 – Transcrito 1 do adenocarcinoma pulmonar associado à metástase

miRNA – microRNA

mRNA – RNA mensageiro

ncRNA – RNA não-codificante

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

piRNA – RNA Interativo PIWI

PPI – Interação proteína-proteína

RNA – Ácido Ribonucleico

RT – Radioterapia

snoRNA – Pequenos RNA nucleolar

TEM – Transição Epitélio-Mesenquimal

TNM – Estadiamento Patológico TNM.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.2 Etiologia.....	20
2.3 Estadiamento.....	24
2.4 Tratamento	26
2.5 RNAs longos não codificantes e Câncer Cervical	26
2.6 RNAs não codificantes intergênicos longos (lincRNAs) e Câncer Cervical	29
3. OBJETIVOS.....	31
3.1 Geral.....	31
3.2 Específicos	31
4 ARTIGO - REVISÃO SISTEMÁTICA.....	32
1. Introdução	34
2. Materiais e Métodos.....	35
2.1 Desenho do Estudo	35
2.2 Objetivo do Estudo	35
2.3 Critérios de Elegibilidade	35
2.4 Fontes de Dados e Estratégias de Busca	36
2.5 Seleção dos Estudos.....	36
2.6 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos.....	36
2.7 Predição <i>In Silico</i>	36
3. Resultados	37
3.1 Busca na Literatura	37
3.2 Análise de Viés	38
3.3 Caracterização dos lincRNAs em Estudos <i>In Vitro</i>	40
3.4 lincRNAs como RNAs competidores endógenos (ceRNAs).....	44
3.5 lincRNAs Envolvidos na Quimiorresistência	45
3.6 Predição <i>In Silico</i>	45
4. Discussão	48

4.1 Papel dos lincRNAs na Proliferação, Migração e Invasão	48
4.2 lincRNAs como RNAs endógenos competitivos (ceRNAs).....	49
4.3 lincRNAs resistentes a quimioterapia.....	50
4.4 Análise <i>In Silico</i>	51
5. Conclusão.....	53
Referências.....	54
REFERÊNCIAS.....	60
5 PRODUÇÕES CIENTÍFICAS DURANTE O MESTRADO (2024 - 2025)	66
ANEXO A: Normas da revista Biochemical Genetics.....	69
ANEXO B: Comprovante de submissão.....	70
ANEXO C: Cover letter.....	72

1 INTRODUÇÃO

O Câncer Cervical (CC) constitui um relevante problema de saúde pública em âmbito global (Claro; Lima; Almeida, 2021), figurando entre as principais causas de morbimortalidade feminina, especialmente em países de baixa e média renda, como o Brasil (OPS, 2023). No cenário nacional, o CC representa o terceiro tumor maligno mais incidente entre mulheres e a quarta causa de morte por câncer nessa população. Nesse contexto, a região Nordeste apresenta elevada taxa da doença, com destaque para o estado do Maranhão, que registra uma das maiores incidências do país, com risco estimado de 21,71 casos a cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional do Câncer, 2025).

Entre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do CC, destaca-se a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV), reconhecida como o principal agente etiológico da doença. O HPV promove instabilidade genômica e desregulação de proteínas-chave envolvidas no controle do ciclo celular, diferenciação e apoptose (Hu; Ma, 2020; Oyouni, 2023). Atualmente, são descritos pelo menos 448 tipos de HPV, dos quais os tipos oncogênicos 16 e 18 apresentam associação mais significativa com lesões precursoras e com a carcinogênese cervical (Włoszek et al., 2025).

A progressão tumoral do CC influencia diretamente as estratégias terapêuticas adotadas. Em estágios iniciais da doença, o tratamento baseia-se predominantemente em abordagens cirúrgicas, podendo ser associado à quimioterapia ou radioterapia como terapias adjuvantes (Musunuru et al., 2021). Em contrapartida, nos estágios avançados (FIGO III e IV), caracterizados por invasão local profunda, comprometimento linfonodal e disseminação para órgãos adjacentes ou distantes, o tratamento envolve a combinação de quimioterapia e radioterapia ou, em casos específicos, a quimioterapia isolada (Liontos et al., 2019). Esses estágios estão associados a pior prognóstico, maior risco de metástase e resistência terapêutica.

Apesar dos avanços no manejo clínico, a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na progressão tumoral, invasão e metástase do CC permanece fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Nesse contexto, os RNAs longos não codificantes (lncRNAs) têm se destacado como importantes reguladores da expressão gênica e potenciais biomarcadores prognósticos no câncer (Bhan; Saleimani; Mandal, 2017).

Estudos indicam que a expressão aberrante dessas biomoléculas está associada a diversas patologias humanas, incluindo neoplasias malignas (Xu et al., 2021; Liu et al., 2021).

Os lncRNAs são definidos como transcritos com mais de 200 nucleotídeos que não codificam proteínas (Napoles, 2021), exercendo funções regulatórias em níveis epigenético, transcricional e pós-transcricional (Lin et al., 2020). Dentre suas subclasses, destacam-se os RNAs longos intergênicos não codificantes (lincRNAs), transcritos a partir de regiões intergênicas do genoma (Huldani et al., 2023). Esses RNAs apresentam padrões de expressão tecido-específicos e podem regular genes codificadores de proteínas, além de atuar como RNAs competidores endógenos (ceRNAs), modulando a expressão gênica por meio da interação com microRNAs (Talyan et al., 2021).

Ao regular processos celulares fundamentais, os lincRNAs desempenham papel relevante tanto na manutenção da homeostase celular quanto no desenvolvimento de condições patológicas, incluindo o câncer (Yi et al., 2024). Alterações na expressão desses lincRNAs já foram descritas em diferentes tipos tumorais, como câncer gástrico (Soghala et al., 2022), pulmonar (Wang et al., 2020), colorretal (Li et al., 2022) e CC (Lai et al., 2020).

No contexto específico do CC, embora a função biológica dos lincRNAs ainda não esteja completamente elucidada, estudos apontam seu envolvimento em processos críticos da progressão tumoral, incluindo proliferação celular, invasão, metástase, apoptose e resistência a agentes quimioterápicos (Ni et al., 2023; Huang et al., 2021; Lu et al., 2022). Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo identificar lincRNAs potencialmente envolvidos nos mecanismos moleculares de invasão celular e em fatores associados a pior prognóstico no CC, por meio de uma revisão sistemática da literatura aliada a análises *in silico*.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do Câncer Cervical

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer é um termo que abrange mais de 100 tipos diferentes de doenças malignas, caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, com potencial de invasão de tecidos adjacentes e disseminação para órgãos à distância (Instituto Nacional do Câncer, 2025). Nesse conjunto de neoplasias, o câncer cervical (CC) destaca-se como uma das malignidades mais frequentes entre mulheres em todo o mundo, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma, mama, colorretal e pulmão (Zhang et al., 2025).

No ano de 2020, foram registrados 604.127 novos casos de CC em nível global, com 341.831 óbitos associados à doença. A maior parte desses casos ocorre em países menos desenvolvidos, nos quais há limitações no acesso a métodos eficazes de rastreamento, diagnóstico precoce e tratamento adequado (Tewari, 2025). De forma consistente, estima-se que, anualmente, mais de 500.000 mulheres sejam diagnosticadas com CC, o que o posiciona como o terceiro tipo de câncer mais frequente no mundo (Fiagbedzi et al., 2024).

A Figura 1 apresenta as estimativas globais de incidência e mortalidade por CC, de acordo com dados do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN), evidenciando a expressiva carga da doença em diferentes regiões do mundo.

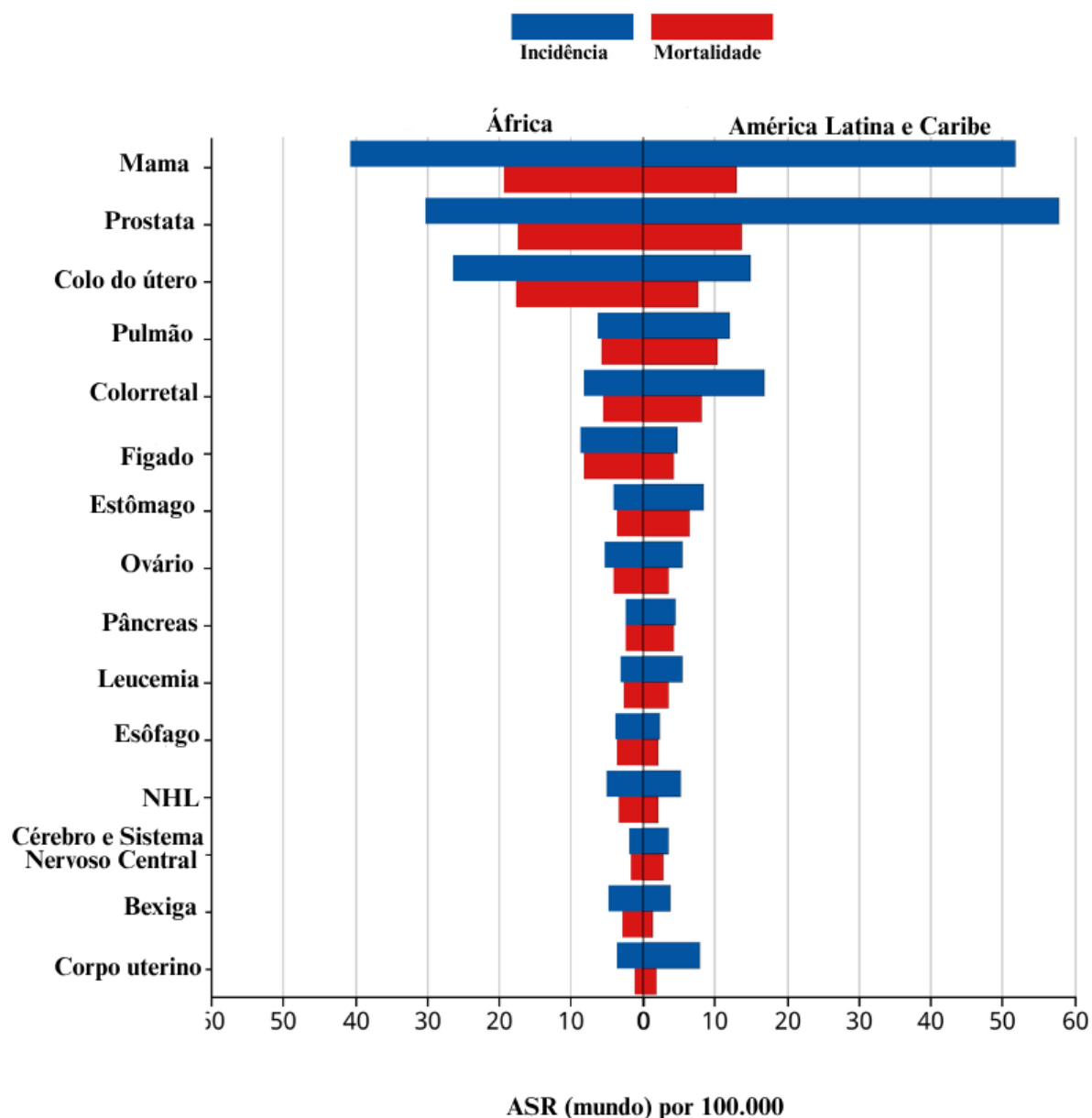


Figura 1. Estimativas de incidência e mortalidade por Câncer Cervical no mundo. A figura representa a estimativa de incidência e mortalidade por câncer cervical de acordo com dados do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN), evidenciando o impacto global da doença.

Fonte: Adaptado de GLOBOCAN, 2025.

No Brasil, o CC é considerado a terceira neoplasia maligna mais frequente na população feminina, ficando atrás apenas do câncer de mama e do câncer colorretal, além de representar a quarta causa de morte por câncer entre mulheres (Instituto Nacional do Câncer, 2022). Para o triênio 2023–2025, estima-se a ocorrência de aproximadamente 17.010 novos casos, correspondendo a uma taxa ajustada de incidência de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres.

Sob a perspectiva regional, o CC apresenta elevada incidência nas regiões Norte e Nordeste do país, sendo o segundo tipo de câncer mais incidente nessas regiões, com taxas de 20,48 e 17,59 casos por 100 mil mulheres, respectivamente. Na região Centro-Oeste, ocupa a terceira posição em incidência, com taxa de 16,66 casos por 100 mil mulheres. Destaca-se o estado do Maranhão, que apresenta a maior taxa de incidência da região Nordeste, com risco estimado de 21,71 casos por 100 mil mulheres, conforme ilustrado na Figura 2 (Instituto Nacional do Câncer, 2025).

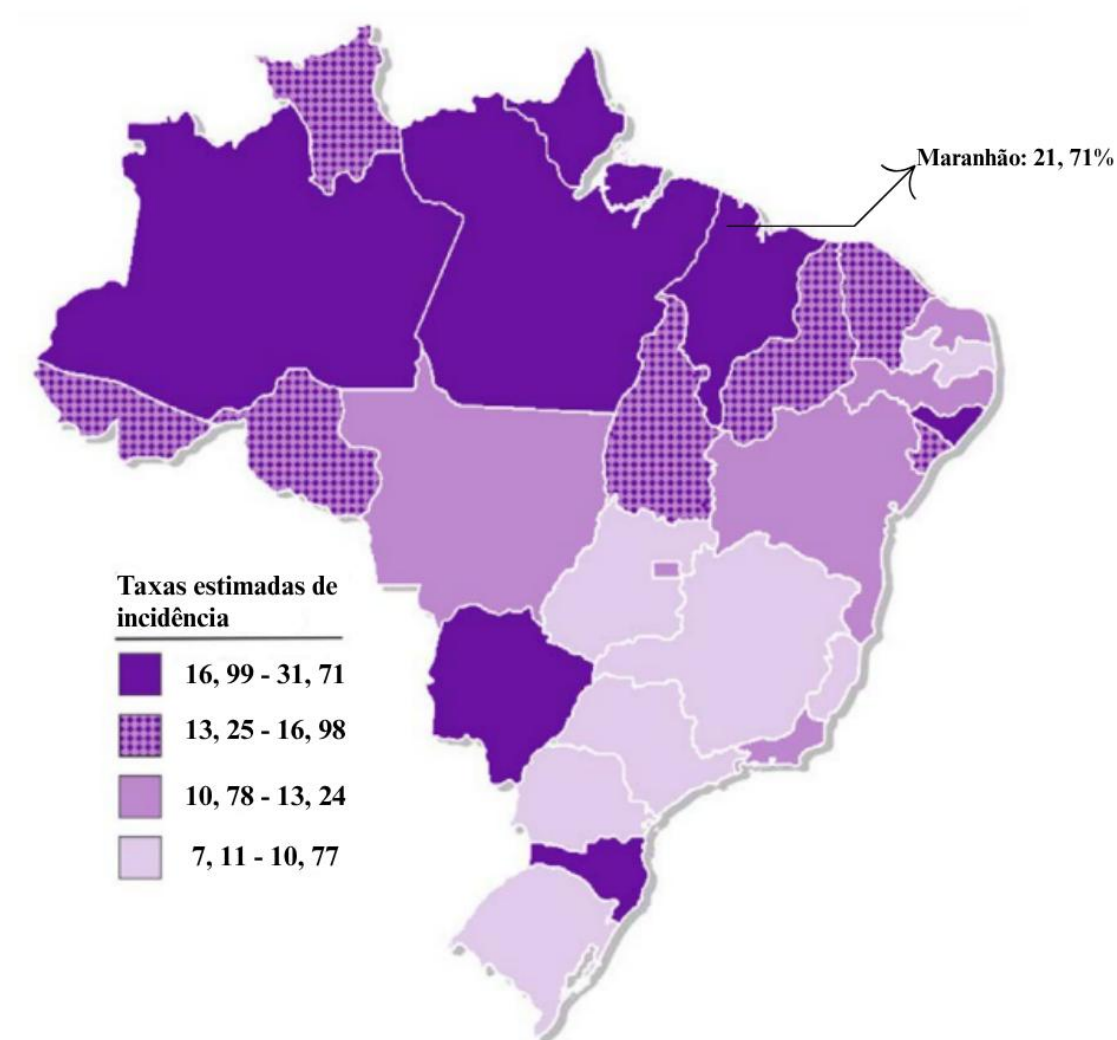


Figura 2. Incidência estimada do câncer cervical no Brasil em 2025, evidenciando maior concentração de casos nas regiões Norte e Nordeste. Observa-se que o câncer cervical ocupa a segunda posição em incidência nessas regiões, com taxas de 20,48 e 17,59 casos por 100 mil mulheres, respectivamente, enquanto na região Centro-Oeste corresponde ao terceiro tipo de câncer mais incidente, com taxa de 16,66 por 100 mil mulheres. Destaca-se o estado do Maranhão como o de maior risco na região Nordeste, apresentando incidência estimada de 21,71 casos por 100 mil mulheres.

Fonte: Adaptado de INCA et al., 2025.

2.2 Etiologia

A grande maioria dos cânceres do colo do útero corresponde a carcinomas de células escamosas (CECs), que se originam a partir de eventos de transformação oncogênica na zona de transformação cervical, região de transição entre o epitélio escamoso e o epitélio colunar na abertura do colo uterino. Os demais casos compreendem adenocarcinomas e outros tipos histológicos mais raros (Sahasrabuddhe, 2024).

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é reconhecida como o principal fator de risco para o desenvolvimento do CC, uma vez que promove instabilidade genômica e desregulação de proteínas fundamentais para o controle da homeostase celular. O HPV é um vírus de DNA de fita dupla, com 448 genótipos descritos, dos quais 13 apresentam potencial oncogênico. A transmissão ocorre predominantemente por via sexual, e estima-se que cerca de 80% das mulheres sejam infectadas em algum momento da vida (Okunade, 2020).

No contexto da carcinogênese cervical, o ciclo de vida do HPV está intimamente associado ao processo de diferenciação do epitélio escamoso estratificado. Nos estágios iniciais da infecção, a atividade dos oncogenes virais E6 e E7 é regulada pela proteína E2. Entretanto, a integração do genoma viral ao genoma da célula hospedeira, evento frequentemente observado em neoplasias associadas ao HPV, resulta na perda da função reguladora de E2 e na superexpressão das oncoproteínas E6 e E7, aumentando significativamente o risco de progressão para o CCU (Sahasrabuddhe, 2024).

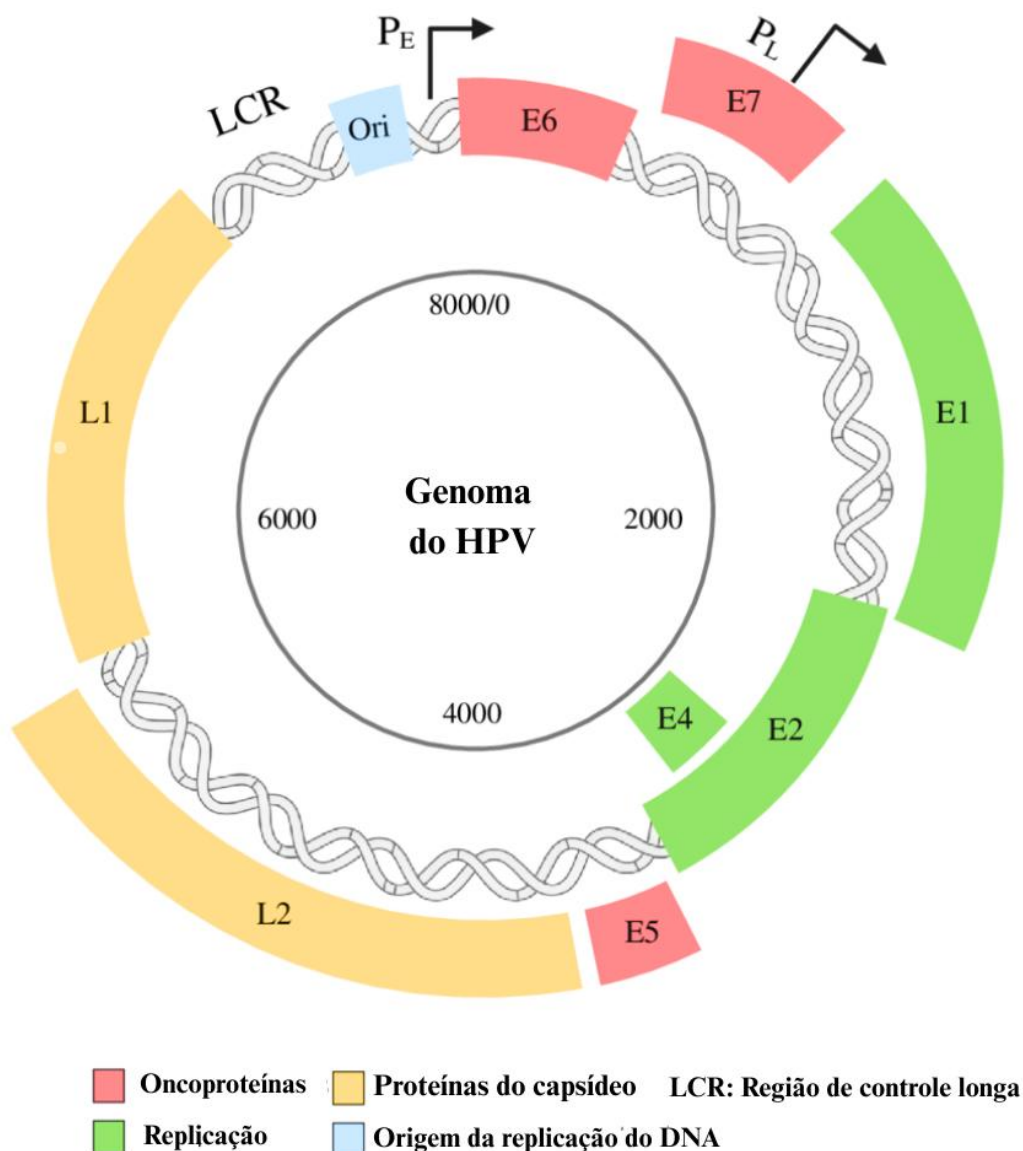


Figura 3. Esquema representativo do genoma HPV. O HPV é um vírus de DNA de fita dupla com aproximadamente 8.000 pares de bases, composto por três regiões principais: a região de controle longa (LCR), a região inicial, que codifica as proteínas virais E1 a E7, e a região tardia, responsável pela codificação das proteínas de capsídeo L1 e L2. A região inicial contém genes essenciais para a replicação viral e o processo de oncogênese, cuja expressão é regulada pelo promotor viral precoce (PE). Já as proteínas L1 e L2, envolvidas na formação de novas partículas virais, têm sua expressão controlada pelo promotor viral tardio (PL).

Fonte: adaptado de Molina et al., 2024.

As lesões pré-cancerosas, também denominadas neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs), quando não detectadas e tratadas adequadamente, podem evoluir ao longo de vários anos para formas invasivas da doença, manifestando-se clinicamente em uma parcela dos indivíduos infectados (Figura 4) (Sahasrabuddhe, 2024). Nesse contexto, a prevenção secundária do CC baseia-se no rastreamento e na detecção precoce de lesões associadas à infecção crônica e persistente pelo HPV, bem como no tratamento oportuno dessas alterações

precursoras (Sahasrabuddhe, 2024). Os tipos oncogênicos HPV 16 e 18 apresentam associação particularmente forte com o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas CC (Ma; Yang et al., 2021).

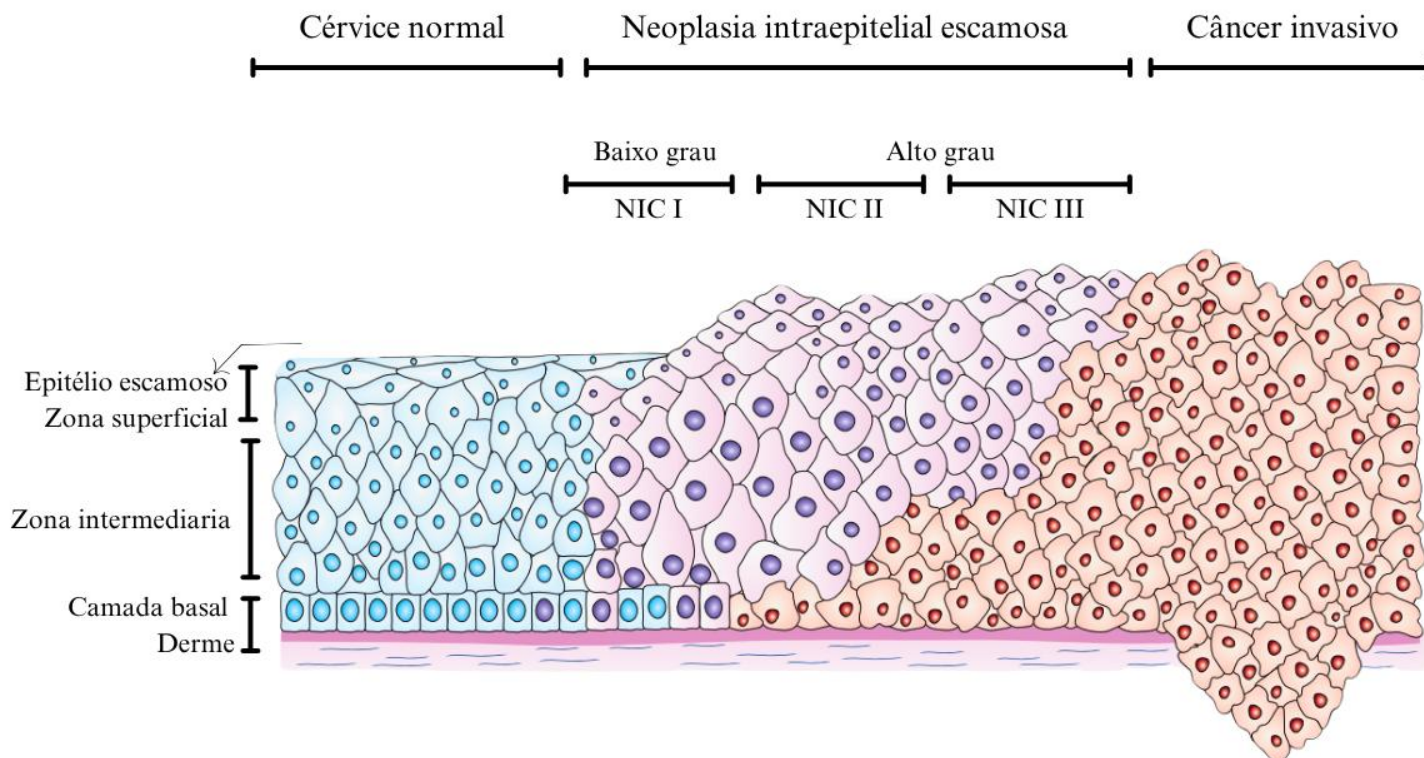


Figura 4. Progressão do câncer cervical mediada pelo HPV. A figura ilustra como o HPV infecta as células basais do epitélio por meio de microfissuras na superfície, permitindo a entrada do vírus. O DNA viral, em sua forma epissomal, é transportado até o núcleo da célula hospedeira (representado pelos núcleos roxos). À medida que as células se diferenciam e migram para as camadas mais superficiais do epitélio, o vírus inicia seu processo de replicação. A progressão de lesões intraepiteliais de alto grau para câncer invasivo está relacionada à ruptura do epissoma na região do gene E2 e à integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira (núcleos vermelhos), resultando na superexpressão das oncoproteínas E6 e E7, que contribuem para a transformação maligna.

Fonte: adaptado de Ramos, 2017.

Apesar do papel central do HPV na etiologia do CC, a infecção viral isoladamente não é suficiente para o desenvolvimento da doença. Diversos fatores adicionais modulam o risco de carcinogênese cervical (Grover et al., 2023), incluindo idade, alterações no estado imunológico, especialmente imunossupressão associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou em receptores de transplantes, influências hormonais, como maior número de gestações e uso prolongado de anticoncepcionais hormonais, além de fatores comportamentais, como início precoce da atividade sexual, maior número de parceiros sexuais, tabagismo e presença de infecções sexualmente transmissíveis concomitantes (Ulusola et al., 2020).

2.3 Estadiamento

A detecção precoce do CC é fundamental para identificar a doença em estágios iniciais, aumentando as chances de sucesso terapêutico. A avaliação clínica, laboratorial e radiológica, associada à caracterização histopatológica, é determinante para a definição da estratégia de tratamento. Nesse contexto, o estadiamento assume papel central tanto no planejamento terapêutico quanto na estimativa do prognóstico (Instituto Nacional do Câncer, 2022).

O CCU foi uma das primeiras neoplasias ginecológicas a receber um sistema de estadiamento clínico padronizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (Quadro 1). Em 2018, esse sistema foi revisado, passando a incorporar achados clínicos, radiológicos e patológicos, quando disponíveis, tornando-se mais alinhado ao sistema TNM, especialmente no que se refere à avaliação do comprometimento linfonodal e da presença de metástases (Bhatla et al., 2021).

O estadiamento do CC é um importante determinante prognóstico, uma vez que está diretamente relacionado à extensão tumoral, à invasão local e à disseminação da doença. Estágios avançados, caracterizados por comprometimento linfonodal e metástases, estão associados a pior prognóstico e maior complexidade terapêutica. Dessa forma, a correta classificação do estágio da doença é essencial para orientar a conduta clínica e estimar os desfechos oncológicos (Bhatla et al., 2021).

Quadro 1. Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) 2018 do Câncer Cervical.

Estádio FIGO		Descrição
I	I	Carcinoma confinado ao colo do útero (a extensão ao corpo deve ser desconsiderada). O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IA	Carcinoma invasivo diagnosticado apenas por microscopia. Invasão estromal com profundidade máxima de 5mm medidos na base do epitélio. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IA1	Invasão estromal de 3 mm ou menos. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IA2	Invasão estromal maior do que 3 mm e não mais do que 5 mm. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB	Carcinoma invasivo maior do que 5 mm (maior que IA); lesões limitadas ao colo uterino com tamanho mensurado pelo diâmetro

		tumoral máximo. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB1	Carcinoma invasivo > 5 mm de invasão estromal e menor ou igual a 2 cm na maior dimensão. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB2	Carcinoma invasivo > 2 cm e menor ou igual a 4 cm na maior dimensão. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB3	Carcinoma invasivo > 4 cm. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
II	II	Carcinoma de colo invadindo além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA	Envolvimento dos $\frac{2}{3}$ superiores da vagina sem acometimento do paramétrio. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA1	Carcinoma invasivo de 4 cm ou menos na maior dimensão. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA2	Carcinoma invasivo maior que 4 cm na maior dimensão. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIB	Carcinoma invasivo com extensão parametrial. O tumor não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
III	III	Carcinoma com extensão à parede pélvica e/ou extensão ao terço inferior da vagina e/ou ocasionando hidronefrose ou rim não funcionante pode ou não ter envolvimento de linfonodos pélvicos ou paraórticos, mas não se disseminou para outros órgãos.
	IIIA	O tumor se espalhou para o inferior da vagina, mas não estendendo-se à parede pélvica. Mas, não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIIB	Tumor estendendo-se à parede pélvica e/ou ocasionando hidronefrose ou rim não funcionante. Mas, não se espalhou para linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIIC	Envolvimento de linfonodos pélvicos ou paraórticos (incluindo micrometástases) independentemente do tamanho tumoral ou extensão (com os apontamentos r ou p).
	IIIC1	Acometimentos de linfonodos pélvicos.
	IIIC2	Acometimentos de linfonodos paraórticos.
IV	IVA	O carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira e envolveu mucosa da bexiga ou reto (com biópsia comprovando). Edema bolhoso não é suficiente para classificar como estágio IV, e se espalhou para outros órgãos.
	IVA	Tumor invadindo a mucosa da bexiga ou reto e/ou estendendo-se além da pelve verdadeira.

	IVB	Tumor com envolvimento de órgãos à distância.
--	-----	---

Fonte: Adaptado de Bhatla *et al.*, 2021.

2.4 Tratamento

O tratamento do CC é orientado principalmente pelo estadiamento clínico e pelas características histopatológicas do tumor. Em estágios iniciais (IA a IIA), as opções terapêuticas incluem cirurgia, como conização, traquelectomia ou histerectomia e/ou radioterapia pélvica associada à braquiterapia, podendo ser combinadas com quimioterapia. Nos estágios localmente avançados (IIB a IVA), o tratamento padrão baseia-se na quimioterapia à base de cisplatina associada à radioterapia externa, com ou sem braquiterapia (Agustí et al., 2023).

Até 2014, o manejo da doença avançada ou recorrente consistia principalmente na combinação de quimioterapia com platina, paclitaxel e bevacizumabe, com finalidade paliativa de prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Pacientes diagnosticadas em estágios iniciais (IB–IIA) apresentam prognóstico favorável, com taxas de recorrência inferiores a 20%. Em contraste, nos estágios avançados (IIB–IVB), o risco de recorrência pode atingir até 70%, e o de metástase, aproximadamente 36% (Gopu et al., 2021).

A recorrência e a presença de metástases impactam negativamente a sobrevida global em cinco anos, que varia de 50–70% no estágio IIB para cerca de 40% e 10% nos estágios III e IV, respectivamente. Assim, a elevada mortalidade associada ao CC está fortemente relacionada ao diagnóstico tardio, especialmente em regiões de baixa renda, onde o acesso limitado aos serviços de saúde compromete o tratamento oportuno (Lizano et al., 2024).

Nesse contexto, o aprofundamento nos mecanismos moleculares do CC tem favorecido o desenvolvimento de biomarcadores não invasivos e estratégias terapêuticas mais precisas. A compreensão do papel dos RNAs não codificantes (ncRNAs) na progressão tumoral, metástase, resistência terapêutica e regulação da infecção pelo HPV é fundamental para o avanço de abordagens terapêuticas direcionadas e para a identificação de novos alvos moleculares (Sabeena, 2023; Begliarzade et al., 2023).

2.5 RNAs longos não codificantes e Câncer Cervical

A biologia dos RNAs não codificantes (ncRNAs) tem ganhado destaque na oncologia, uma vez que aproximadamente 75% do genoma humano é transcrito em RNAs que não codificam proteínas, enquanto apenas cerca de 3% correspondem a mRNAs codificadores (Grammatikakis; Lal, 2022). Esses RNAs exercem papéis fundamentais na regulação da expressão gênica e na progressão de diferentes tipos de câncer.

De acordo com características como comprimento, forma e localização genômica, os ncRNAs são classificados em diferentes categorias, incluindo microRNAs (miRNAs), RNAs longos não codificantes (lncRNAs), RNAs circulares (circRNAs), RNAs interativos PIWI (piRNAs) e RNAs não codificantes intergênicos longos (lincRNAs), que apresentam funções distintas nos processos tumorais (Yan; Bu, 2021) (Figura 5).

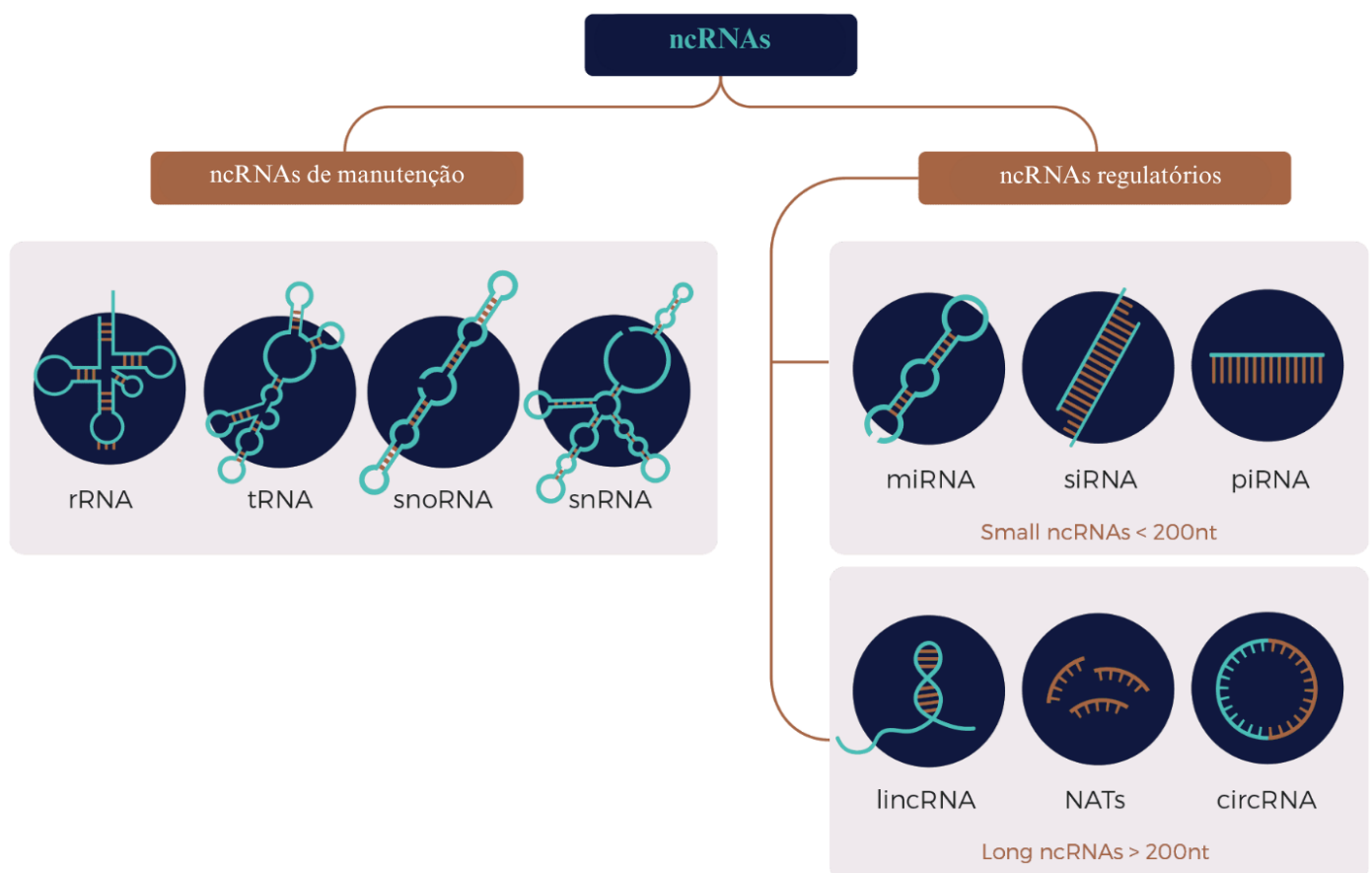


Figura 5. Tipos de RNAs não codificantes. Classificação dos tipos principais de RNA não codificante (ncRNAs), mostrando a divisão entre ncRNAs “housekeeping” e regulatórios, incluindo subcategorias como microRNAs (miRNAs), pequeno RNAs interferentes (siRNAs), ncRNAs longos (lncRNAs) e outros, ilustrando a diversidade funcional dessas moléculas que não codificam proteínas, mas regulam diversos processos celulares.

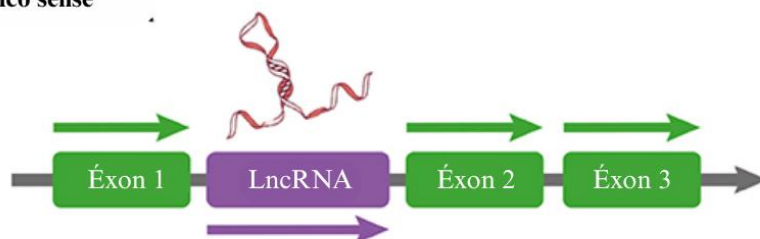
Fonte: Adaptado de Atlantis Bioscience, 2025.

Os lncRNAs são transcritos com mais de 200 nucleotídeos, produzidos majoritariamente pela RNA polimerase II, e apresentam estruturas secundárias conservadas (Yao et al., 2022). Esses RNAs podem ser classificados de acordo com sua localização genômica e orientação transcricional, incluindo lncRNAs promotores, intensificadores, antisense, intergênicos e circulares (Herman; Tsitsipatis; Gorospe, 2022) (Figura 6).

LncRNA intergênico



LncRNA intrônico sense



LncRNA antisense

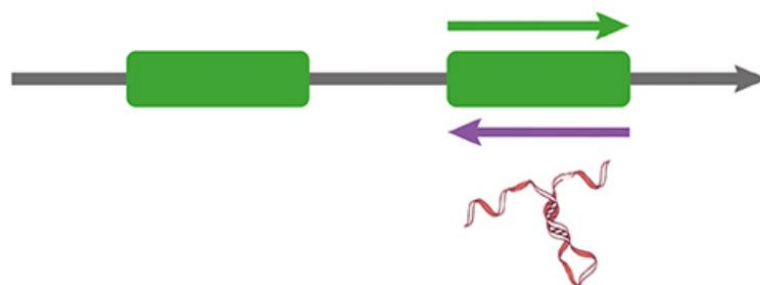


Figura 6. Classificação dos RNAs longos não codificantes. Os lncRNAs podem ser categorizados segundo sua localização genômica e a orientação da transcrição. Com base na posição no genoma, distinguem-se lincRNAs e lncRNAs intrônicos; quanto à direção da transcrição, classificam-se em lncRNAs senso e antissenso.

Fonte: Adaptado de Hur; Kim; kim, 2019.

Entre as classes de ncRNAs, os lncRNAs destacam-se por sua ampla participação na regulação epigenética e em processos celulares associados à carcinogênese, incluindo o CC

(Pierce et al., 2022). A expressão desregulada dessas moléculas tem sido observada em diversas patologias, estando associada a alterações em proliferação, invasão, metástase e resistência terapêutica (Grammatikakis; Lal, 2022).

No CC, lncRNAs como HOTAIR, H19 e MALAT1 figuram entre os mais investigados, apresentando alterações de expressão associadas ao desenvolvimento tumoral (Rajagopal et al., 2020; Ming et al., 2025; Wu et al., 2023). Essas características tornam os lncRNAs candidatos promissores a biomarcadores para diagnóstico e prognóstico da doença (Xu et al., 2023; Begliarzade et al., 2023).

2.6 RNAs não codificantes intergênicos longos (lincRNAs) e Câncer Cervical

Dentre os lncRNAs, destaca-se a subclasse dos RNAs não codificantes intergênicos longos (lincRNAs), transcritos a partir de regiões intergênicas do genoma e caracterizados por funções regulatórias específicas na expressão gênica. Esses transcritos apresentam tamanhos variáveis, geralmente superiores a 200 pares de bases, e constituem uma classe relativamente recente de ncRNAs (Talyan et al., 2021).

Os lincRNAs têm se destacado como importantes reguladores moleculares, frequentemente exibindo padrões de expressão específicos de tipo celular e de localização subcelular. Sua participação em processos biológicos essenciais, como proliferação celular, migração, invasão e progressão tumoral, já foi demonstrada em diferentes tipos de câncer, incluindo o CCU (Zhang et al., 2022).

Os mecanismos de atuação dos lincRNAs envolvem remodelação da cromatina, organização de complexos nucleares ou citoplasmáticos e interação com outros RNAs e proteínas. A desregulação desses transcritos está fortemente associada à progressão tumoral, agressividade e pior prognóstico em cânceres humanos (Zhou et al., 2021). No CC, estudos indicam que lincRNAs como o LINC00511 exercem papel oncogênico, sendo sua superexpressão associada ao aumento da proliferação, migração e invasão celular (Lu et al., 2022).

No contexto das análises *in silico*, ferramentas computacionais baseadas em grandes bases de dados genômicos têm sido amplamente utilizadas para a identificação de potenciais biomarcadores, predição de alvos moleculares e avaliação da associação entre ncRNAs, processos biológicos do câncer e resposta a quimioterápicos (Jafari et al., 2021).

Recentemente, nosso grupo identificou, por meio de uma revisão, um lincRNA associado aos processos de migração e invasão tumoral no CC (Sousa et al., 2025), reforçando a relevância dessas biomoléculas na progressão da doença. Dessa forma, a presente revisão sistemática contribui para a compreensão do papel dos lincRNAs no CC, visando os como potenciais alvos terapêuticos e ao direcionamento de futuras investigações.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Identificar lincRNAs potencialmente envolvidos nos mecanismos moleculares de invasão e em fatores de pior prognóstico no câncer cervical, por meio de uma revisão sistemática da literatura aliada a análises *in silico*.

3.2 Específicos

Identificar e sumarizar, a partir da literatura científica, lincRNAs associados aos mecanismos de invasão tumoral e metástase no câncer cervical.

Investigar interações moleculares envolvendo os lincRNAs identificados, incluindo a predição de microRNAs e mRNAs-alvo, bem como a construção de redes de interação proteína-proteína (PPI), com identificação de nós e hubs funcionais.

Avaliar potenciais associações entre os lincRNAs e vias biológicas relacionadas à progressão tumoral e à sensibilidade ou resistência a quimioterápicos, por meio de análises de enriquecimento funcional (GO e KEGG) e dados de farmacogenômica.

4 ARTIGO - REVISÃO SISTEMÁTICA

Título: RNAs intergênicos não codificantes longos (lincRNAs) associados a mecanismos de invasão no câncer cervical: uma revisão sistemática e análise *in silico*.

Periódico

Nome: Biochemical Genetics

Percentil: 66%

Fator de impacto: 1.6

Situação: submetido.

Ano: 2025

RNAs intergênicos longos não codificantes (lincRNAs) associados a mecanismos de invasão no câncer cervical: uma revisão sistemática e análise *in silico*.

Larissa Rodrigues de Sousa^{1,2}, Emanuel da Luz Silva Sousa³, Igor da Cruz Pinheiro^{1,2}, Eldevan da Silva Barbosa², Ágatha Tereza Miranda Tavares⁴, Marcelli Geisse de Oliveira Prata da Silva⁴, Maria do Socorro de Sousa Cartagenes^{2,6}, Fabiano Cordeiro Moreira⁴, André Salim Khayat⁴, Jaqueline Diniz Pinho^{3,4,5}, Marcelo Souza de Andrade^{1,2*}.

¹Laboratório de Biologia Molecular (LABIOMOL), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil.

³Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Zé Doca, MA, Brasil.

⁴Núcleo de Pesquisas em Oncologia (NPO), Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil.

⁵Mestrado Profissional em Saúde da Família (PROFSAÚDE), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Caxias, MA, Brasil.

⁶Laboratório Experimental de Estudos da Dor (LEED), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil.

***Autor** **correspondente**

Marcelo Souza de Andrade – Endereço: Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Av. dos Portugueses, 1966 – Vila Bacanga, São Luís – MA, CEP: 65080-805.
E-mail: marcelo.andrade@ufma.br.

Resumo

Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre lincRNAs e os mecanismos que desencadeiam a invasão no câncer cervical (CC). A metodologia seguiu as recomendações do PRISMA, com buscas realizadas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scopus. A ferramenta ncRNAdrug foi utilizada para avaliar associações com quimiorresistência, enquanto o ENCORI foi empregado para a predição de alvos de mRNA. As interações proteína-proteína (PPIs) foram construídas utilizando o banco de dados STRING e visualizadas no software Cytoscape. Um total de 26 artigos publicados entre 2014 e 2024 foi incluído, identificando 23 lincRNAs associados a processos biológicos-chave, como proliferação, transição epitélio-mesênquima (EMT) e metástase. Entre eles, o LINC01101 destacou-se por sua associação com HPV, metástase linfonodal e à distância. Além disso, TUG1 e LINC00511 apresentaram relação com quimiorresistência, incluindo resistência à cisplatina e ao paclitaxel. As análises *in silico* previram interações entre os lincRNAs e 194 proteínas, revelando moléculas centrais como HSP90AB1, RPS27A e CAV1, envolvidas em importantes vias de sinalização.

relacionadas ao desenvolvimento tumoral, incluindo processos mediados por AMPc e pelo citoesqueleto. Esses achados reforçam que os lincRNAs podem atuar como biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos no CC. No entanto, como a maioria dos estudos ainda se baseia em modelos *in vitro*, são necessárias pesquisas adicionais utilizando amostras clínicas e modelos *in vivo* para validar essas descobertas e traduzi-las para a prática clínica.

Palavras-chave: Metástase; lincRNA; tumorigênese; ceRNA.

1. Introdução

O câncer cervical (CC) é a quarta neoplasia maligna mais comum entre mulheres em todo o mundo, com alta incidência em países de baixa e média renda (Mayadev et al. 2022; Instituto Nacional do Câncer, 2022). Sua etiologia está fortemente associada à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), particularmente pelos tipos 16 e 18. O tratamento do CC envolve cirurgia, quimioterapia e radioterapia; entretanto, a elevada taxa de mortalidade permanece fortemente relacionada à progressão tumoral e à ocorrência de metástases, principalmente por disseminação direta e linfática (Silva et al. 2023; Zhang et al. 2023).

Nesse contexto, a identificação de novos alvos terapêuticos capazes de interferir na progressão tumoral torna-se essencial. Os RNAs intergênicos longos não codificantes (lincRNAs) têm emergido como importantes reguladores da expressão gênica nos níveis transcricional e pós-transcricional, desempenhando papéis-chave em processos celulares como diferenciação, proliferação e apoptose (Liu et al. 2022). A expressão alterada dessas biomoléculas tem sido associada à tumorigênese em diversos tipos de câncer, incluindo o CC (Gan et al. 2023).

Originados de regiões intergênicas do genoma, os lincRNAs participam do remodelamento da cromatina, da estabilização de RNAs e da regulação transcricional, podendo também atuar como RNAs endógenos competitivos (ceRNAs) por meio de interações com microRNAs (Deniz and Erman, 2017; Ransohoff et al., 2018). Estudos recentes demonstram que esses transcritos influenciam processos associados à progressão tumoral, incluindo crescimento celular, migração, invasão e transição epitélio–mesênquima, conforme observado em diferentes tipos de câncer (Wang et al. 2020; Ao et al. 2019; Chen et al. 2022; Wang et al. 2022).

Apesar dos avanços no entendimento do papel dos lincRNAs na carcinogênese, ainda existem lacunas quanto à identificação sistemática desses transcritos no câncer cervical e à elucidação de seus mecanismos específicos relacionados à invasão tumoral e à metástase.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os principais achados relacionados ao envolvimento dos lincRNAs nos mecanismos de invasão no CC, por meio de uma revisão sistemática combinada com análises *in silico* (Jiang et al. 2019).

2. Materiais e Métodos

2.1 Desenho do Estudo

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO – <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) sob o número CRD42024615634. O estudo seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA – <https://www.prisma-statement.org/>) (Page et al. 2021).

2.2 Objetivo do Estudo

A questão norteadora foi: *Os RNAs intergênicos longos não codificantes (lincRNAs) estão associados aos mecanismos que desencadeiam a invasão no câncer cervical?* Para responder a essa questão, foi utilizada a estratégia PICOS (Methly et al. 2014):

- (i) População (pacientes com câncer cervical (tecido/linhagens celulares);
- (ii) Intervenção (avaliar se a superexpressão de lincRNAs influencia a metástase);
- (iii) Comparação (não aplicável);
- (iv) Desfecho (identificar lincRNAs que influenciam o desenvolvimento de metástases e outros fatores prognósticos desfavoráveis, visando considerá-los como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos);
- (v) Desenho do estudo (estudos quase-experimentais).

2.3 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos apenas estudos que atenderam aos seguintes critérios: (1) artigos em língua inglesa, caracterizados como estudos quase-experimentais; (2) publicados entre 2014 e 2024; e (3) que contivessem dados de pacientes diagnosticados com câncer do colo de útero ou que utilizassem linhagens celulares, abordando a relação dos lincRNAs com mecanismos de metástase e outros fatores prognósticos desfavoráveis. Os critérios de exclusão foram: (1) artigos, relatos, revisões, monografias, dissertações e relatos de caso; (2) capítulos de livros; e (3) estudos que utilizaram dados de casuística do *The Cancer Genome Atlas* (TCGA).

2.4 Fontes de Dados e Estratégias de Busca

As buscas foram realizadas entre maio e julho de 2024, utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed, ScienceDirect e Scopus. A seguinte estratégia de busca foi empregada: “RNA, Long Noncoding” AND “Uterine Cervical Neoplasms” AND “Neoplasm Metastasis” e “RNA, Long Noncoding” AND “cervical cancer”. Foram selecionados estudos que continham esses termos no título, resumo ou palavras-chave.

2.5 Seleção dos Estudos

O software Zotero 6.0 foi utilizado para a remoção de estudos duplicados e daqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Os dados extraídos foram tabulados no Microsoft Excel 2019. As seguintes informações foram registradas: características biológicas, tipos de amostras analisadas, tipo de metástase, nível de expressão, presença de HPV e alvos dos lincRNAs.

2.6 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos

A qualidade metodológica (risco de viés) dos estudos incluídos foi avaliada de forma independente pelos pesquisadores, utilizando a lista de verificação crítica para estudos quase-experimentais disponível nos *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools* (<https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355829259/8.3+The+JBI+approach+to+mixed+method+systematic+reviews>). Cada critério foi classificado como: sim, não, incerto ou não aplicável. Para a determinação do risco de viés, foram atribuídas pontuações de acordo com as seguintes categorias: 1–4 (alto risco de viés), 5–6 (risco moderado de viés) e 7–9 (baixo risco de viés) (Mecenas et al. 2020).

2.7 Predição *In Silico*

A caracterização dos lincRNAs quanto ao tipo e à localização cromossômica foi realizada utilizando a ferramenta online HGNC (<https://www.genenames.org/>). A plataforma ncRNAdrug (<http://www.jianglab.cn/ncRNADrug>) foi empregada para prever lincRNAs potencialmente associados à quimiossensibilidade e à quimiorresistência.

Para a predição das interações entre lincRNAs e mRNAs, foi utilizada a ferramenta ENCORI (<http://starbase.sysu.edu.cn/>). Posteriormente, análises funcionais das proteínas-alvo

foram realizadas por meio de GO e KEGG utilizando o pacote ClusterProfiler no R, considerando valor de p ajustado $< 0,05$ como estatisticamente significativo. Os alvos foram importados para o banco de dados STRING (<https://string-db.org/cgi/input>), e os nós livres foram ocultados para a construção da rede de interações proteína–proteína (PPI). Essa rede PPI foi então processada no software Cytoscape 3.7.2 para visualização e filtragem dos alvos-chave.

3. Resultados

3.1 Busca na Literatura

Um total de 3.028 artigos foi identificado de acordo com as diretrizes do PRISMA. Após a remoção de duplicatas ($n = 2.237$) e de artigos que não atenderam aos critérios de seleção com base na triagem por título e resumo ($n = 678$), um total de 26 artigos foi incluído na presente revisão sistemática, conforme apresentado no fluxograma de seleção dos estudos (Figura 1).

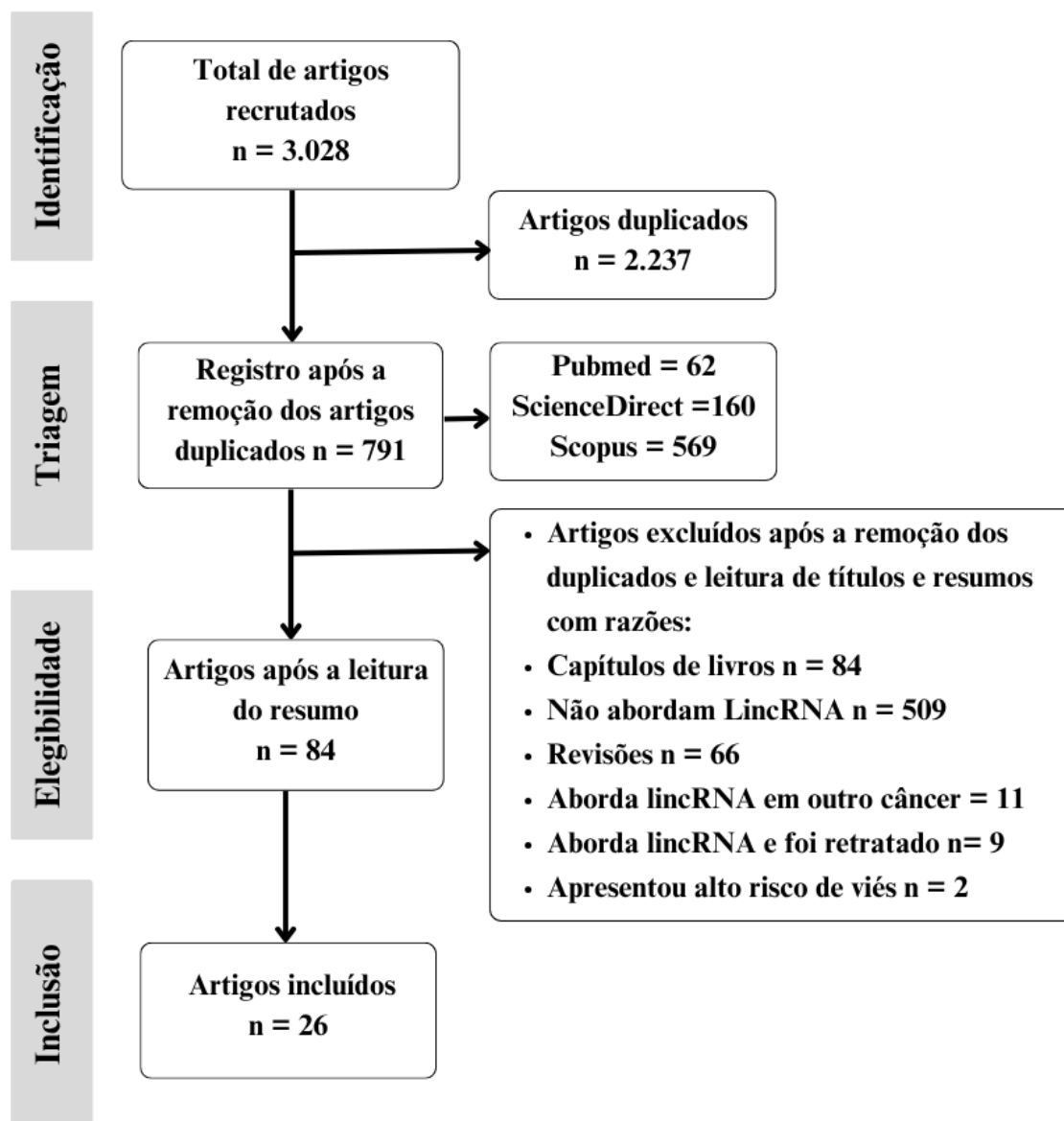


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de acordo com o protocolo PRISMA.

Fonte: Adaptado de PRISMA, 2024.

3.2 Análise de Viés

A Tabela 1 nos mostra como foram avaliados os métodos nos estudos desenvolvidos usando a Ferramenta de Avaliação *Joanna Institute Critical Appraisal Tools* (JBI), através do *Checklist* de Estudos Quase Experimentais. Entre os artigos avaliados, onze obtiveram uma pontuação de 7 (baixo risco de viés), enquanto dezesseis foram classificados com resultados de 5 ou 6 (risco moderado de viés). Cada linha corresponde a um estudo específico, e as colunas fornecem detalhes sobre os diferentes critérios de avaliação utilizados.

Tabela 1: Avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, usando *Joanna Institute Critical Appraisal Tools* (JBI).

VIÉS DE VALIDADE INTERNA RELACIONADO A:										REFERÊNCIA
PERGUNTA	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	
RESULTADO										
Baixo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	^a N/A	Sim	(Chu et al. 2021)
Baixo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Feng et al. 2019)
Baixo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	^b U	Sim	(Guo et al. 2021)
Baixo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Hu et al. 2017)
Baixo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Hu et al. 2019)
Baixo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Iancu et al. 2017)
Moderado	Sim	Não	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Kim et al. 2015)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Li et al. 2019)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Liu et al. 2022)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Liu et al. 2021)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Lu et al. 2022)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Ma et al. 2018)
Baixo	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Ni et al. 2023)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Shi et al. 2020)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Sun et al. 2016)
Moderado	Sim	Sim	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Wang et al. 2019)
Moderado	Sim	Sim	U	U	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Wei et al. 2020)
Moderado	Sim	Sim	U	U	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Wen et al. 2020)
Moderado	Sim	Não	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Yang, You; Dong;and Liu, 2019)

Baixo	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Shen et al. 2023)
Baixo	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Li et al. 2024)
Moderado	Sim	Não	N/A	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Wang et al. 2019)
Moderado	Sim	Não	U	Sim	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Zheng et al. 2019)
Baixo	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Wang et al. 2019)
Baixo	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	Sim	Sim	N/A	Sim	(Si, Yang and Cai, 2022)

^aN/A = não aplicável ou não disponível; ^bU = Pouco claro

Q1= Está claro no estudo o que é a “causa” e o que é o “efeito” (ou seja, não há confusão sobre qual variável vem primeiro)?

Q2= Havia um grupo de controle?

Q3= Os participantes incluídos em alguma comparação foram semelhantes?

Q4= Os participantes foram incluídos em alguma comparação que recebeu tratamento/cuidado semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?

Q5= Houve múltiplas medições do resultado antes e depois da intervenção/exposição?

Q6= Os resultados dos participantes incluídos em alguma comparação foram medidos da mesma maneira?

Q7= Os resultados foram medidos de forma confiável?

Q8= O acompanhamento foi completo e, caso contrário, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?

Q9= Foi utilizada análise estatística apropriada?

3.3 Caracterização dos lincRNAs em Estudos *In Vitro*

De acordo com os estudos analisados, 23 lincRNAs foram identificados como envolvidos em mecanismos de invasão. Em relação à função biológica dessas moléculas, 17 estavam associadas à invasão, 20 à proliferação e 6 à transição epitélio–mesênquima (EMT) (Tabela 2). Apenas LINC01101 e EWSAT1/LINC00277 foram relatados nos estudos como associados ao HPV no CCU, sendo o LINC01101 o único simultaneamente relacionado à metástase e à presença de HPV.

Entre os tipos celulares utilizados nos estudos, destacaram-se as linhagens HeLa, SiHa, C33A e CaSKi. Além disso, apenas dois estudos incluíram amostras de tecido de CC. No que se refere aos lincRNAs relacionados à metástase linfonodal, o LINC01101 destaca-se como o único também associado à metástase à distância, juntamente com outros, como LINC00958 e CYTOR/LINC00152, identificados como reguladores-chave da metástase.

Adicionalmente, observou-se que, em diversos estudos, há uma correlação positiva entre a expressão dos lincRNAs e de seus genes-alvo, sugerindo um potencial papel como

ceRNAs. A Tabela 2 resume os principais achados relacionados a esses lincRNAs, incluindo localização cromossômica, correlações observadas e desfechos clínicos associados.

Tabela 2. Principais estudos que evidenciam a participação dos lincRNAs no mecanismo de invasão, e consequentemente a metástase.

LincRNA	Localização cromossômica	Status de expressão do lincRNAs	Gene-alvo	Status de expressão do gene-alvo	Tipo de correlação	Desfecho clínico	Linhagem celular	Tipo de estudo	Referência
LINC00997	7p14.3*	Superexpresso	CUL2	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração e invasão	HeLa, SiHa, C33A e CaSki	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	(Chu et al. 2021)
LINC01133	1q23.2	Superexpresso	AHDC1	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração, invasão	Hela, ME-180, C33A e MS751	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	(Feng et al. 2019)
LINC00707	10p14	Superexpresso	VEGFA	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração e invasão	HT-3, HCC94, CaSki, C-33A, MS751 e HEK293	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	(Guo et al. 2021)
TUG1/Linc0080	22q12.2	Superexpresso	N/A	N/A	N/A	Proliferação, migração, invasão, TEM e metástase linfonodal	HeLa, CaSki, SiHa e C33A	<i>in vitro</i>	(Hu et al. 2017)
LINC01128	1p36.33	Superexpresso	SFN	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração, invasão e TEM	HeLa, SiHa, CaSki e C33a e Ect1-E6E7	<i>in vitro</i>	(Hu et al., 2019)
LINC01101	2q14.2	Subexpressão	N/A	N/A	N/A	Metástase linfonodal	HeLa	<i>in vitro</i>	(Iancu et al. 2017)
EWSAT1/LINC00277	15q23	Subexpressão	N/A	N/A	N/A	-	HeLa	<i>in vitro</i>	
HOTAIR	12q13.13	Superexpresso	MMP-9	Superexpresso	Positiva	Migração, invasão, TEM e metástase linfonodal	SiHa, HeLa e Caski	<i>in vitro</i>	(Kim et al. 2015)
LINC00885	3q29	Superexpresso	BAZ2A	Superexpresso	Positiva	Proliferação e invasão	C33A, HeLa, CaSki e SiHa	<i>in vitro</i>	(Liu et al. 2022)
LINC00662	19q11	Superexpresso	PDK4	Superexpresso	Positiva	Proliferação	HeLa, SiHa e C-33A	<i>in vitro</i>	(Liu et al. 2021)
LINC00511	17q24.3	Superexpresso	MAPK1	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração, invasão e metástase linfonodal	End1/E6E7, SiHa, HeLa, C4-1 e HT-3	<i>in vitro</i>	(Lu et al. 2022)
TMEM238L/LINC00675	17p13.1-p12	Superexpresso	N/A	N/A	N/A	Proliferação, migração, invasão e metástase linfática	C-33A, HeLa e CaSki e HCvEpC	<i>in vitro</i>	(Ma et al. 2018)

LINC00324	17p13.1	Superexpresso	N/A	N/A	N/A	Proliferação, migração, invasão e metástase linfonodal	ME-180, Hela, SiHa e MS751	<i>in vitro</i>	Ni; Wei and Li, 2023)
LINC00673	17q24.3	Superexpresso	N/A	N/A	N/A	Proliferação e metástase linfonodal	SiHa, C33A, HeLa e CaSki	<i>in vitro</i>	(Shi et al. 2020)
HOTAIR	12q13.13	Superexpresso	HLG-A	Superexpresso	Positiva	Proliferação e metástase linfonodal	HeLa, ME-180, SiHa e CasKi	<i>in vitro</i>	(Sun et al. 2016)
LINC00958	11p15.3	Superexpresso	LRRC8E	Superexpresso	Positiva	Proliferação e metástase	CaSki, C33A, SiHa, HeLa	<i>in vitro</i>	(Wang et al. 2020)
LINC00662	19q11	Superexpresso	CDC25A	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração, invasão e metástase linfonodal	C33A, HeLa, SiHa, SW756, Caski e End1/E6E7	<i>in vitro</i>	(Wei et al. 2020)
LINC00858	10q23.1	Superexpresso	VMA21	Superexpresso	Positiva	Proliferação	CaSki, SiHa, ME180, MS751 e Ect1/E6E7	<i>in vitro</i>	
LINC02535	6q14.3	Superexpresso	RRM1	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração e invasão	SiHa, HeLa, C33a e Caski	<i>in vitro e in vivo</i>	(Wen et al. 2020)
LINC00426	13q12.3	Superexpresso	ZEB1	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração, invasão e TEM	HeLa e C33A	<i>in vitro</i>	(Shen et al. 2023)
NORAD/Linc00657	20q11.23	Superexpresso	Skp2	Superexpresso	Positiva	Proliferação, migração e invasão	SiHa	<i>in vitro</i>	(Li et al. 2024)
LINC00518	6p24.3	Superexpresso	N/A	N/A	N/A	Migração, invasão, TEM e metástase linfonodal	HeLa, SiHa, C-4I, HT-3, C-33A e Ect1 / E6E7	<i>in vitro</i>	(Yang, You, Dong and Liu, 2019)
CYTOR/LINC00152	2p11.2	Superexpresso	HOXA1	Superexpresso	Positiva	Proliferação e metástase	HeLa, CaSk SiHa, C-33A, SW756 e HaCaT	<i>in vitro</i>	(Zheng et al. 2019)
LINC00649	21q22.11	Superexpresso	N/A	N/A	N/A	Metástase linfonodal	H8, SiHa e CaSki, C33A, ME-180	<i>in vitro</i>	(Si; Yang and Cai, 2022)

^aN/A = não aplicável ou não disponível; ^c = A localização cromossômica foi obtida por meio da plataforma HGNC.
Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

3.4 lincRNAs como RNAs competidores endógenos (ceRNAs)

Dezessete lincRNAs foram identificados na literatura como atuantes como ceRNAs, interagindo com microRNAs específicos. Essas interações podem modular a expressão gênica e estão associadas a processos relacionados à progressão tumoral. A Tabela 3 resume os lincRNAs e seus respectivos microRNAs-alvo.

LincRNA	microRNA-Alvo	Referência
<i>LINC00997</i>	miR-574-3p	(Chu et al. 2021)
<i>LINC01133</i>	miR-4784	(Feng et al. 2019)
<i>LINC00707</i>	miR-382-5p	(Guo et al. 2021)
<i>LINC01128</i>	miR-383-5p	(Hu et al. 2019)
<i>LINC00885</i>	miR-3150b-3p	(Liu et al. 20220)
<i>LINC00662</i>	miR-103a-3p	(Liu et al. 20210)
<i>LINC00511</i>	miR-497-5p	(Lu et al. 20220)
<i>TMEM238L/LINC00675</i>	miR-125b	(Ma et al. 2018)
<i>LINC00324</i>	miR-195-5p	(Ni; Wei and Li, 2023)
<i>LINC00673</i>	miR-126-5p	(Shi et al. 2020)
<i>HOTAIR</i>	miR-148a	(Sun et al. 2016)
<i>LINC00958</i>	miR-625-5p, miR-3064-5p	(Wang et al. 2020)
<i>LINC00662</i>	miR-497-5p	(Wei et al. 2020)
<i>LINC00426</i>	miR-200a-3p	(Shen et al. 2023)
<i>NORAD/Linc00657</i>	miR-30	(Li et al. 2024)
<i>CYTOR/LINC00152</i>	miR-216b-5p	(Zheng et al. 2019)

Tabela 3: LincRNAs e seus microRNAs-alvo identificados na literatura

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

3.5 lincRNAs Envolvidos na Quimiorresistência

Utilizando a ferramenta ncRNAdrug, foi realizada uma busca para identificar quais agentes quimioterápicos estão potencialmente associados aos lincRNAs listados neste estudo. De acordo com a análise, apenas TUG1 e LINC00511 se destacaram por apresentarem associação com resistência. Entre os principais quimioterápicos utilizados no tratamento do CC, o TUG1 foi associado à resistência à cisplatina (DDP) e o LINC00511 ao paclitaxel (PTX).

3.6 Predição *In Silico*

A ferramenta ENCORI foi utilizada para predizer as interações entre lincRNAs e mRNAs. Um total de 194 proteínas foi predito. Algumas proteínas, como HSP90AB1 e RPS27A, ocupam posições centrais na rede, desempenhando papéis importantes em diversas vias biológicas. A proteína CAV1 também se destaca como um hub significativo, conectando-se a várias outras proteínas. A estrutura da rede de interações pode fornecer insights sobre a relação entre essas proteínas e processos biológicos complexos, como a regulação celular ou o desenvolvimento de doenças (Figura 2).

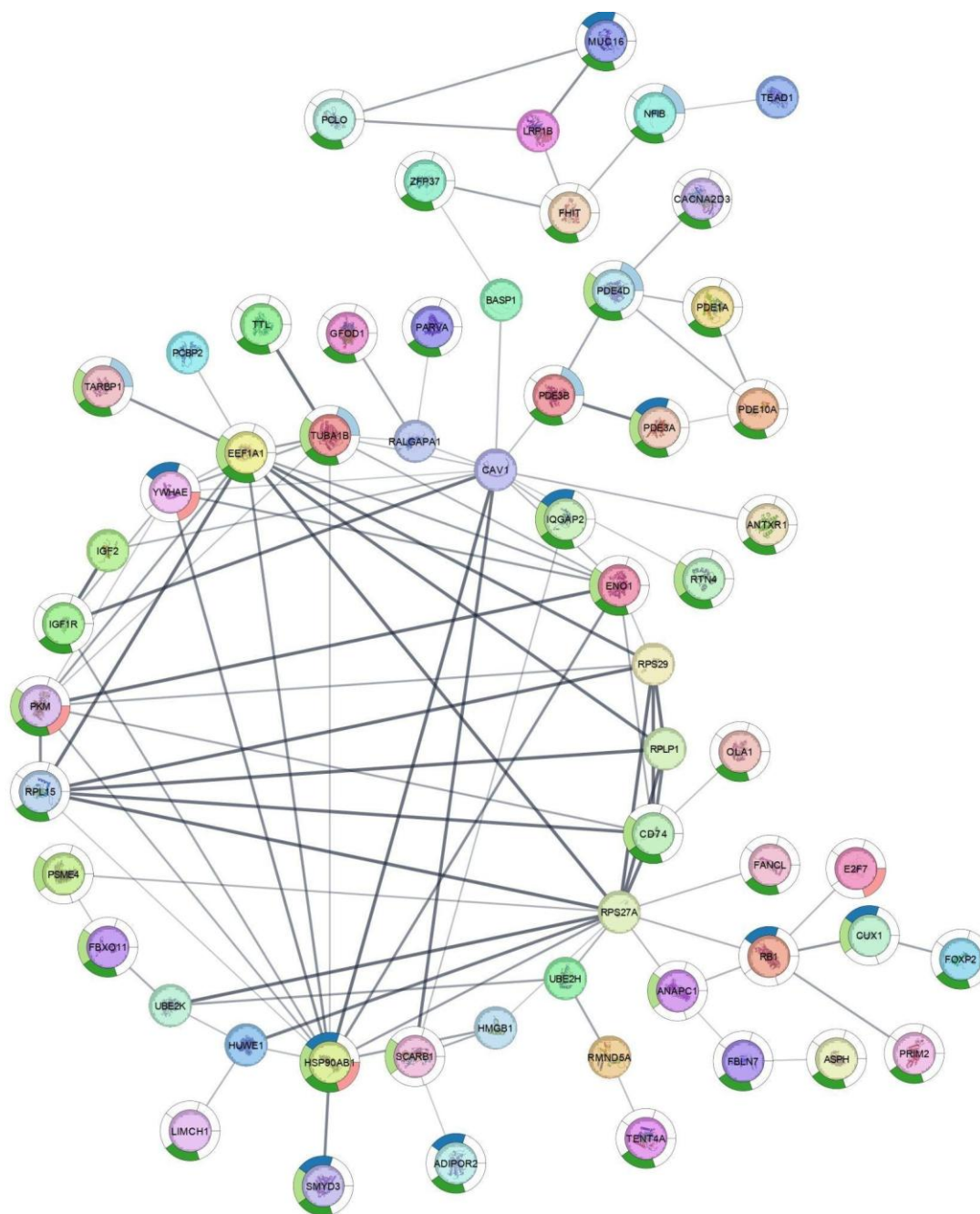


Figura 2: Rede PPI de genes diferencialmente expressos. A imagem representa uma rede de interações de proteínas, obtida pela ferramenta Cytoscape. Cada círculo na imagem representa uma proteína, com seus nomes genéticos indicados. Os núcleos dos círculos representam diferentes funções e características dessas proteínas, como envolvimento em processos biológicos. As linhas conectando os círculos indicam interações entre as proteínas, onde as linhas mais espessas sugerem interações mais fortes.

Fonte: Cytoscape versão 3.7.2 (2025).

A predição dos genes-alvo dos lincRNAs foi realizada utilizando a plataforma ENCORI, na qual um total de 103 proteínas-alvo foi identificado. Em seguida, foi conduzida uma análise de enriquecimento de *Gene Ontology* (GO), que indicou os principais processos biológicos associados a essas proteínas-alvo, incluindo a sinalização modulada por

nucleotídeos cíclicos ($p = 0.0001648694736$) e o processo catabólico de compostos contendo purinas ($p = 0.0001192998498$), entre outros processos ilustrados na Figura 3.

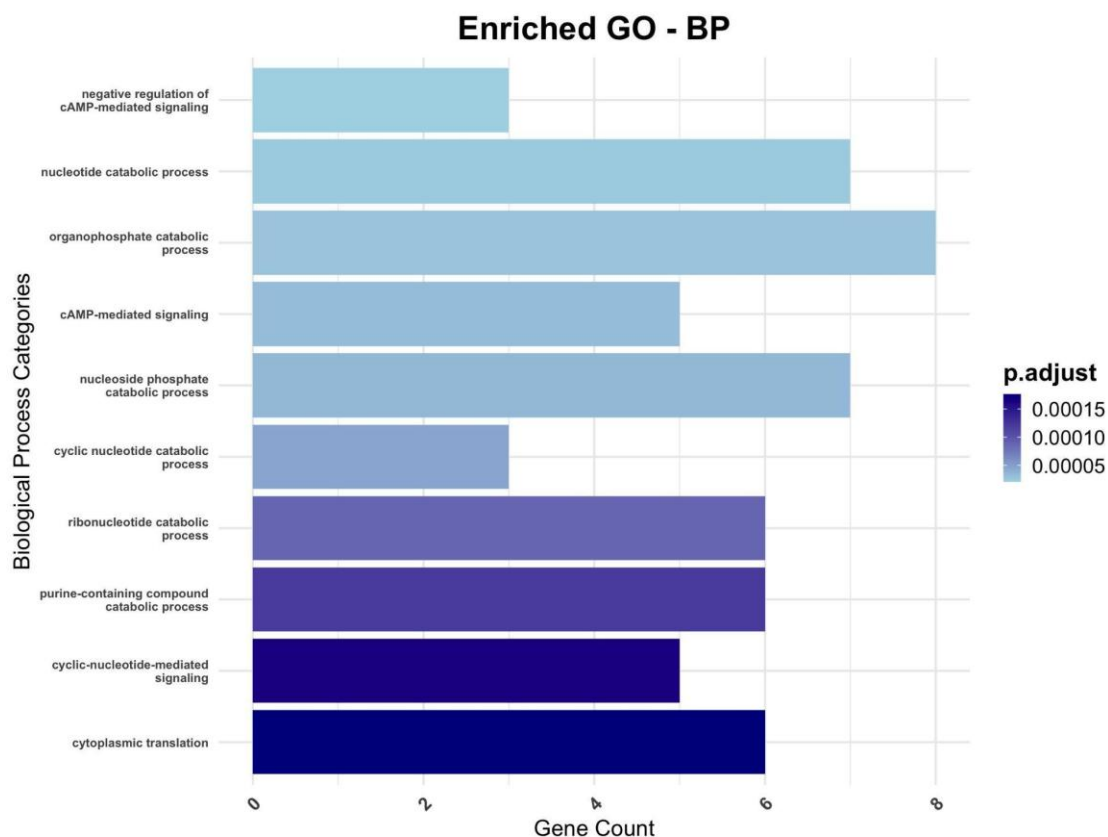


Fig. 3. Análise de enriquecimento funcional dos mRNAs que interagem com lincRNAs. O gráfico de barras representa os termos de processos biológicos, e as barras em azul-escuro indicam os termos menos enriquecidos. O eixo x mostra a razão gênica (*gene ratio*) para cada termo, e o eixo y apresenta os termos de anotação GO.

Fonte: Elaborado pelos autores utilizando o pacote *clusterProfiler* do R.

A análise de enriquecimento KEGG demonstrou que as proteínas-alvo estavam envolvidas em 143 vias, incluindo principalmente a via de sinalização da esteroidogênese ovariana ($p = 0.6164300278$) e a via de sinalização adenosina monofosfato cíclico (AMPc) ($p = 0.6164300278$). As conexões entre as sete vias KEGG mais enriquecidas são apresentadas na Figura 4.

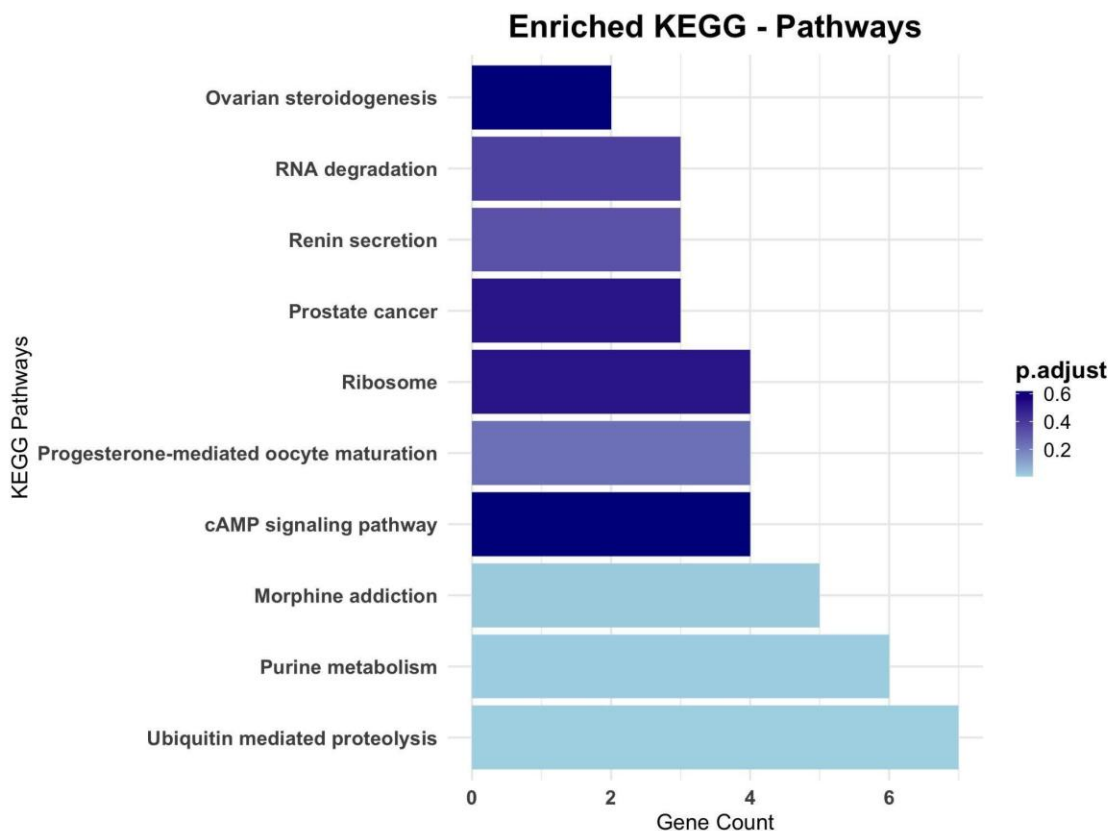


Fig. 4. Análise de enriquecimento KEGG das proteínas-alvo dos mRNAs que interagem com lincRNAs. O gráfico de barras representa os termos de processos biológicos, e as barras em azul-escuro indicam os termos mais enriquecidos. O eixo *x* mostra a razão gênica (*gene ratio*) para cada termo, e o eixo *y* apresenta os termos de anotação GO.

Fonte: Elaborado pelos autores utilizando o pacote *clusterProfiler* do R.

4. Discussão

4.1 Papel dos lincRNAs na Proliferação, Migração e Invasão

Neste estudo, a análise integrada da literatura permitiu observar que a desregulação de lincRNAs está associada a processos biológicos diretamente relacionados ao desenvolvimento e à progressão tumoral no CC, incluindo proliferação celular, migração, invasão e apoptose. Esses eventos estão intimamente ligados a fatores de pior prognóstico, como progressão tumoral local e metástase.

Entre os lincRNAs identificados, destaca-se o LINC00662, cuja superexpressão promove a proliferação celular e inibe a apoptose em células de CC por meio da regulação do PDK4, conforme demonstrado em ensaios *in vitro* (Liu et al., 2021). De forma semelhante, o silenciamento do LINC00511 foi associado à redução da proliferação, migração e invasão em

linhagens celulares de CC, reforçando seu papel oncogênico e sua contribuição para a progressão tumoral (Yu, Xu and Yuan, 2019).

Adicionalmente, o lincRNA TUG1 tem sido descrito como um importante modulador da progressão do CC. Estudos baseados em silenciamento gênico demonstraram que a redução da expressão do TUG1 resulta em diminuição do crescimento celular e aumento da apoptose, indicando seu potencial envolvimento na manutenção do fenótipo tumoral agressivo (Hu et al., 2017). Observa-se ainda a associação de determinados lincRNAs com a infecção pelo HPV, como o LINC01101, relacionado a processos metastáticos, incluindo metástase linfonodal e à distância, o que reforça seu impacto no agravamento do prognóstico do CC (Iancu et al., 2017).

4.2 lincRNAs como RNAs endógenos competitivos (ceRNAs)

Os lincRNAs podem atuar como ceRNAs ao se ligarem a microRNAs (miRNAs), competindo por seus sítios de ligação (Taheri et al. 2022). Dessa forma, inibem a atividade dos miRNAs e modulam a expressão dos mRNAs de genes-alvo, regulando vias moleculares importantes associadas à tumorigênese (Wu et al. 2020).

O LINC01128, por exemplo, funciona como um ceRNA ao se ligar ao miR-383-5p, bloqueando sua atividade e promovendo características malignas. Estudos indicam que o LINC01128 interage com o miR-383-5p e regula a expressão do gene *SFN*, sugerindo que o eixo LINC01128/miR-383-5p/SFN desempenha um papel significativo no CC, apesar de algumas limitações metodológicas mencionadas no estudo (Hu et al. 2019).

De maneira semelhante, o LINC00958 também atua como um ceRNA ao interagir com o miR-625-5p, o qual se encontra sub-regulado em células de CC. De acordo com Wang et al. (2020), o LINC00958 contribui para a proliferação e a metástase das células tumorais por meio da modulação do miR-625-5p.

Além disso, o LINC00885 apresenta superexpressão em tecidos e células de CC e está associado a um prognóstico desfavorável (Chen et al. 2021). Adicionalmente, Liu et al. (2022) demonstraram que o LINC00885 interage de forma competitiva com diversos miRNAs, sendo o miR-3150b-3p o único identificado como regulado em células de CC.

Esses resultados evidenciam a complexa rede regulatória envolvendo lincRNAs e miRNAs no CCU, ressaltando a importância dos lincRNAs como moduladores críticos da

expressão gênica. A identificação de lincRNAs atuando como ceRNAs, regulando miRNAs específicos, não apenas amplia a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na progressão tumoral, mas também aponta para novas perspectivas terapêuticas e potenciais biomarcadores prognósticos no manejo clínico do CC.

4.3 lincRNAs resistentes a quimioterapia

Entre os lincRNAs identificados neste estudo, TUG1 e LINC00511 destacam-se por sua potencial associação com a resistência à quimioterapia no CC (Farzaneh et al. 2022). Em particular, observa-se que a superexpressão do TUG1 regula proteínas relacionadas à apoptose, como Bcl-2 e caspase-3, impedindo a ativação completa da morte celular programada e, consequentemente, promovendo resistência a agentes antineoplásicos (Hu et al. 2017).

O estudo de Zang et al. (2019) demonstrou a relação entre esse lincRNA e a resistência a fármacos. Nessa pesquisa, a biomolécula foi encontrada superexpressa em células de câncer de esôfago resistentes à cisplatina, por meio da regulação da glicoproteína P (P-gp), associada à resistência medicamentosa.

Além disso, o estudo de Hu et al. (2022) mostrou que, no câncer de mama, o TUG1 interage com o miR-9, inibindo sua expressão e, consequentemente, aumentando a sobrevivência celular e a resistência à doxorrubicina. Dessa forma, o TUG1 desempenha múltiplos papéis importantes, incluindo a promoção da resistência à quimioterapia por meio de diversos mecanismos, que vão desde a regulação da apoptose até a interação com microRNAs (Zang et al. 2019).

Adicionalmente, o LINC00511 tem sido associado à resistência ao PTX no CC (Ghafouri-Fard et al. 2023). De acordo com Yu, Xu and Yan (2019), esse lincRNA contribui para a resistência ao PTX ao inibir microRNAs que regulam negativamente a resistência aos fármacos. Além disso, o LINC00511 promove a sobrevivência celular, resultando em aumento da sensibilidade das células ao tratamento com PTX. Assim, uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos de resistência mediados pelo LINC00511 pode subsidiar novas estratégias para otimizar terapias anticâncer, especialmente no CC.

4.4 Análise *in silico*

A partir da análise da rede de interações proteína–proteína (PPI), foi possível identificar as principais proteínas que potencialmente interagem com os lincRNAs investigados. Entre elas, destacam-se aquelas localizadas no centro da rede, como HSP90AB1 e CAV1. A HSP90AB1, também conhecida como HSP90 beta, é uma chaperona molecular que auxilia no correto dobramento de proteínas, particularmente em condições de estresse celular, estabilizando quinases, ligases de ubiquitina e fatores de transcrição (Haase and Fitze, 2016).

Além disso, observou-se que a HSP90AB1 atua em conjunto com o lincRNA HSALR, formando um complexo com as proteínas CDC37 e Akt. Esse complexo estabilizado ativa o Akt por meio de fosforilação, resultando em sua ativação contínua, o que estimula o crescimento e a proliferação celular descontrolados, podendo levar ao desenvolvimento tumoral. Dessa forma, a interação entre HSP90AB1, HSALR1 e Akt contribui diretamente para a progressão do câncer ao promover a proliferação celular desregulada (Yi et al. 2023).

Entre os lincRNAs destacados neste estudo, a literatura relata o envolvimento do HOTAIR com a proteína caveolina-1 (CAV1), uma proteína de membrana envolvida em processos como endocitose e migração celular, sendo considerada um fator oncogênico (Nwosu et al. 2016). Shi et al. (2020) descrevem que a superexpressão do HOTAIR pode reduzir a expressão do microRNA miR-203, revertendo seus efeitos supressores, enquanto a regulação positiva do miR-203 inibe o CAV1, o que, por sua vez, limita a progressão de características malignas.

As análises de enriquecimento funcional dos genes associados aos lincRNAs foram realizadas com o objetivo de identificar as principais vias e processos biológicos envolvidos. A via de sinalização do AMPc desempenha um papel crucial em diversos processos biológicos, incluindo crescimento celular, regulação transcricional, resposta inflamatória e patogênese microbiana (Tanwar et al. 2017).

A compreensão dessas interações não apenas amplia o conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento do câncer, mas também reforça a necessidade de estudos adicionais para validar seu papel funcional no contexto do CC. Assim, investigações futuras explorando essas redes de interação podem contribuir significativamente para a identificação de biomarcadores mais eficazes e de novos alvos terapêuticos no manejo

do câncer. Os principais mecanismos de ação dos lincRNAs encontram-se resumidos na Figura 5.

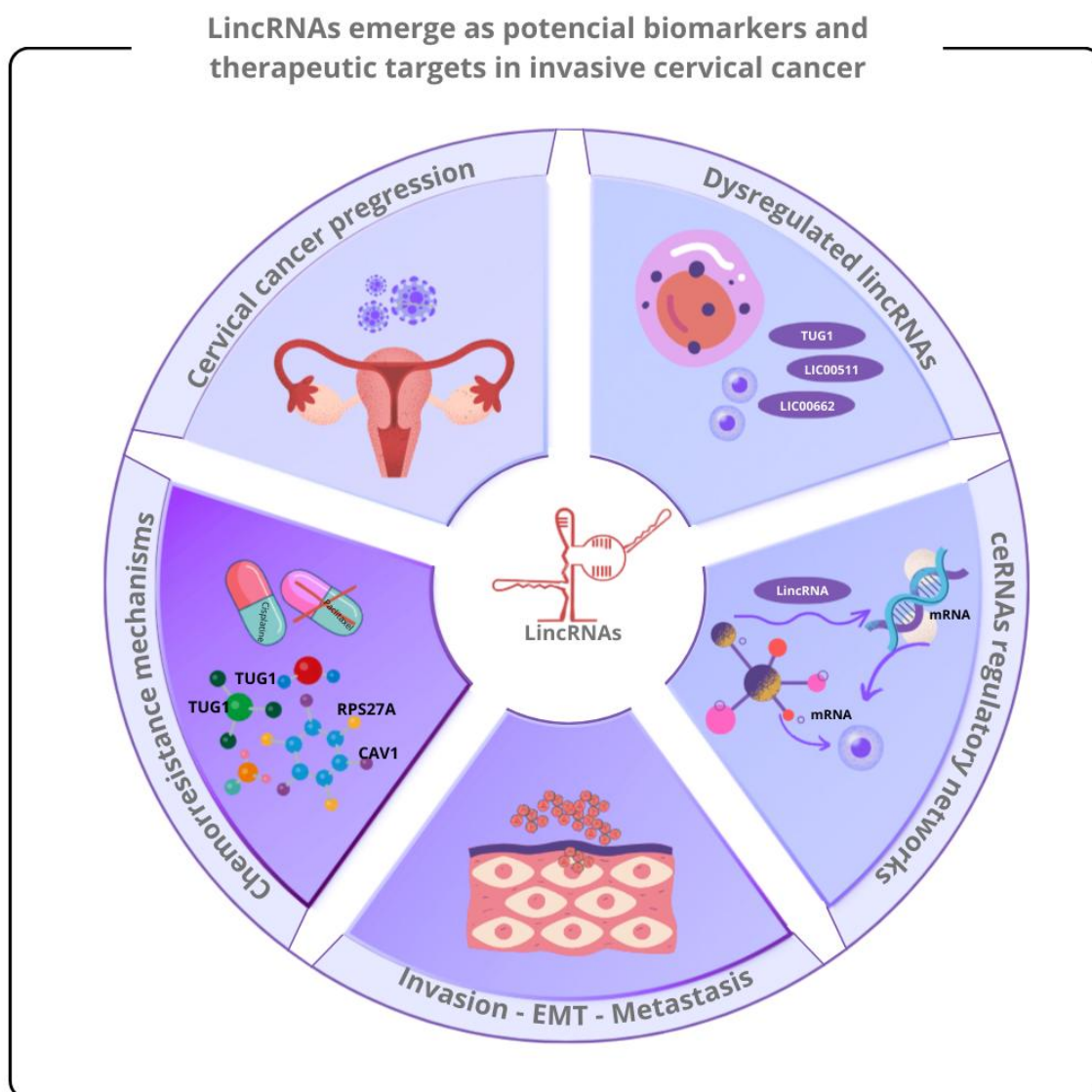


Fig. 5. Visão esquemática do papel dos lincRNAs na progressão do câncer cervical. Os lincRNAs desregulados estão envolvidos na progressão tumoral, invasão, transição epitélio-mesênquima (EMT) e metástase, na regulação de redes de ceRNAs e em mecanismos de resistência a terapias, atuando por meio da modulação da expressão gênica e de vias de sinalização celular

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

A maior parte dos dados analisados é proveniente de linhagens celulares (HeLa, SiHa, C33A e CaSki), enquanto apenas dois estudos utilizaram amostras de tecido tumoral de CC. Isso indica que uma parcela significativa dos achados ainda necessita ser validada em amostras clínicas, a fim de compreender melhor seu real impacto na doença. Até o momento, não foi

observada uma associação clara entre a expressão de lincRNAs e fatores clínicos, como estadiamento do câncer, resposta ao tratamento ou prognóstico, ressaltando a importância de pesquisas adicionais utilizando amostras derivadas de pacientes.

A função dos lincRNAs tem sido elucidada principalmente por meio de experimentos laboratoriais *in vitro*, empregando técnicas como manipulação genética e análises de proliferação e migração celular. Embora esses métodos sejam fundamentais para a compreensão dos mecanismos moleculares, eles limitam a capacidade de reproduzir a complexidade do organismo vivo, especialmente as interações com o sistema imunológico e com outras células do microambiente tumoral.

Portanto, a realização de estudos *in vivo*, utilizando modelos animais ou amostras clínicas, é essencial para validar e aprofundar esses resultados, aproximando-os da realidade biológica. Além disso, a análise *in silico* também apresenta limitações inerentes, como a dependência de bancos de dados públicos e a ausência de validação funcional direta, ressaltando a necessidade de estudos futuros *in vivo* e em amostras derivadas de pacientes.

5. Conclusão

Esta revisão sistemática destacou o papel dos lincRNAs na progressão do CC, especialmente em processos associados à proliferação celular, invasão e metástase. Entre os principais lincRNAs identificados, destacam-se LINC00662, LINC00511 e TUG1, os quais foram associados à modulação de vias de sinalização relacionadas à progressão tumoral, incluindo regulação da apoptose, migração celular, invasão e resistência a quimioterápicos. No entanto, considerando que grande parte dos dados disponíveis é proveniente de estudos *in vitro* e de análises *in silico*, são necessários estudos funcionais adicionais e validações em amostras clínicas para elucidar plenamente o impacto biológico desses lincRNAs e viabilizar futuras aplicações diagnósticas e terapêuticas no CC.

Agradecimentos Os autores agradecem à Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pelo apoio institucional na realização deste estudo. Agradecem também o financiamento concedido pelo Edital Universal da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) – nº 02/2022, no âmbito do projeto “Mãe”, aprovado sob o número 06795/22. A autora Larissa Rodrigues de Sousa agradece à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio e concessão de

bolsa (Código de Financiamento 001). O autor Igor da Cruz Pinheiro agradece à FAPEMA pela bolsa concedida. Os autores também agradecem ao Núcleo de Pesquisas em Oncologia (NPO), ao Laboratório de Biologia Molecular (Labiomol), ao Laboratório Experimental de Estudos da Dor (LEED) e à Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) pelas contribuições técnicas e científicas essenciais para o desenvolvimento deste estudo.

Contribuição dos autores LRS, ELSS, ICP, ASK, JDP e MSA contribuíram para o delineamento e a concepção do estudo. LRS, ELSS, MGOPS e FCM realizaram a coleta de dados. A análise estatística não foi aplicável. LRS, ELSS, RFL, MGOPS e JDP contribuíram para a interpretação dos dados. LRS, ELSS, ICP, ATMT, CMBL, AGCO e MSSC contribuíram para a preparação do manuscrito e redação da versão original. LRS, ELSS, ICP, JDP e MSA realizaram a busca na literatura. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Financiamento Os autores não declararam nenhuma fonte de financiamento.

Disponibilidade de dados Nenhum conjunto de dados foi gerado e analisado durante o presente estudo.

Declarações

Conflito de interesses Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Referências

Ao X, Jiang M, Zhou J, Liang H, Xia H, Chen G (2019) lincRNA-p21 inhibits progression of non-small cell lung cancer via targeting miR-17-5p. *Oncol Rep* 41(2):789–800. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6900>

Chen H, Chi Y, Chen M, Zhao L (2021) Long intergenic non-coding RNA LINC00885 promotes tumorigenesis of cervical cancer by upregulating MACC1 through competitive binding to microRNA-432-5p. *Cancer Manag Res* 13:1435–1447. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S296951>

Chen M, Lu Y, Qin S, Hu Z, Chen H, Lu L et al (2022) Long intergenic non-coding RNA 00162 as a diagnostic biomarker for early-stage pancreatic cancer. *Ann Clin Lab Sci* 52(4):533–543

Chu D, Liu T, Yao Y, Luan N (2021) LINC00997/microRNA-574-3p/CUL2 promotes cervical cancer development via MAPK signaling. *Mol Cell Biol* 41(8):e00059-21. <https://doi.org/10.1128/MCB.00059-21>

Deniz E, Erman B (2017) Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control. *Funct Integr Genomics* 17(2–3):135–143. <https://doi.org/10.1007/s10142-016-0524-x>

Farzaneh M, Ghasemian M, Ghaedrahmati F, Poodineh J, Najafi S, Masoodi T et al (2022) Functional roles of lncRNA TUG1 in hepatocellular carcinoma. *Life Sci* 308:120974. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120974>

Feng Y, Qu L, Wang X, Liu C (2019) LINC01133 promotes progression of cervical cancer by sponging miR-4784 to upregulate AHDC1. *Cancer Biol Ther* 20(12):1453–1461. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1647058>

Gan Q, Huang X, Zhao W, Liu H, Xu Y, Zhang X et al (2023) AC010883.5 promotes cell proliferation, invasion, migration, and epithelial-to-mesenchymal transition in cervical cancer by modulating the MAPK signaling pathway. *BMC Cancer* 23(1):364. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10825-2>

Ghafouri-Fard S, Safarzadeh A, Hussien BM, Taheri M, Ayatollahi SA (2023) A review on the role of LINC00511 in cancer. *Front Genet* 14:1116445. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1116445>

Guo H, Li J, Fan F, Zhou P (2021) LINC00707 regulates the miR-382-5p/VEGFA pathway to enhance cervical cancer progression. *J Immunol Res* 2021:5524632. <https://doi.org/10.1155/2021/5524632>

Haase M, Fitze G (2016) HSP90AB1: helping the good and the bad. *Gene* 575(2 Pt 1):171–186. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.08.063>

Hu Y, Ma Y, Liu J, Cai Y, Zhang M, Fang X (2019) LINC01128 expedites cervical cancer progression by regulating the miR-383-5p/SFN axis. *BMC Cancer* 19(1):1157. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6326-5>

Hu Y, Sun X, Mao C, Guo G, Ye S, Xu J et al (2017) Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration. *Cancer Med* 6(2):471–482. <https://doi.org/10.1002/cam4.994>

Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huica I, Nastase A, Socolov DG et al (2017) LINC01101 and LINC00277 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia. *J Cell Mol Med* 21(12):3787–3794. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13288>

Jiang L, Wang R, Fang L, Ge X, Chen L, Zhou M et al (2019) HCP5 is a SMAD3-responsive long non-coding RNA that promotes lung adenocarcinoma metastasis via the miR-203/SNAI axis. *Theranostics* 9(9):2460–2474. <https://doi.org/10.7150/thno.31097>

Kim HJ, Lee DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim SW, Kim YT (2015) Long non-coding RNA HOTAIR is associated with cervical cancer progression. *Int J Oncol* 46(2):521–530. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2758>

Li Y, Maimaitirexiati G, Wang J, Zhang J, Tian P, Zhou C et al (2024) Long non-coding RNA LINC00657 upregulates Skp2 to promote cervical cancer progression through lipid reprogramming and regulation of the immune microenvironment. *Cytokine* 176:156510. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156510>

Liu Y, Chen J, Zhou L, Yin C (2022) LINC00885 promotes cervical cancer progression through sponging miR-3150b-3p and upregulating BAZ2A. *Biol Direct* 17(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13062-021-00314-6>

Liu Y, Qiu S, Zheng X, Qiu Y, Yao S, Ge Y, Zhou C (2021) LINC00662 modulates cervical cancer cell proliferation, invasion, and apoptosis via sponging miR-103a-3p and upregulating PDK4. *Mol Carcinog* 60(6):365–376. <https://doi.org/10.1002/mc.23294>

Lu M, Gao Q, Wang Y, Ren J, Zhang T (2022) LINC00511 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-497-5p/MAPK1 axis. *Apoptosis* 27(11–12):800–811. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01768-3>

Ma S, Deng X, Yang Y, Zhang Q, Zhou T, Liu Z (2018) LINC00675 regulates cell proliferation, migration, and invasion by affecting Wnt/ β -catenin signaling in cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 108:1686–1693. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.011>

Mecenas, P., Bastos, R. T. R. M., Vallinoto, A. C. R., & Normando, D. (2020). Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. *PLOS ONE*, 15(9), e0238339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238339>

Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U, Pereira MD, Tarnawski R, Toita T (2022) Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 32(3):436–445. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003001>

Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S (2014) PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 14:579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>

Meyer M, Fourie C, van der Merwe H, Botha H, Engelbrecht AM (2025) Targeting treatment resistance in cervical cancer: a new avenue for senolytic therapies. *Adv Med Sci* 70(1):33–43. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2024.11.001>

National Cancer Institute (INCA) (2022) Concept and magnitude of cervical cancer. Rio de Janeiro

Ni S, Wei Z, Li D (2023) Effect of lncRNA LINC00324 on cervical cancer progression through downregulation of miR-195-5p. *J Obstet Gynaecol* 43(2):2285384. <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2285384>

Nwosu ZC, Ebert MP, Dooley S, Meyer C (2016) Caveolin-1 in the regulation of cell metabolism: a cancer perspective. *Mol Cancer* 15(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0558-7>

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA (2018) The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19(3):143–157. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.104>

Shen S, Jin H, Zhang X, Zhang Y, Li X, Yan W et al (2023) LINC00426, a novel m6A-regulated long non-coding RNA, induces EMT in cervical cancer by binding to ZEB1. *Cell Signal* 109:110788. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110788>

Shi WJ, Liu H, Ge YF, Wu D, Tan YJ, Shen YC et al (2020) LINC00673 exerts oncogenic functions in cervical cancer by negatively regulating miR-126-5p and activating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *Cytokine* 136:155286. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155286>

Si C, Yang L, Cai X (2022) LINC00649 aggravates cervical cancer progression through sponging miR-216a-3p. *J Obstet Gynaecol Res* 48(11):2853–2862. <https://doi.org/10.1111/jog.15405>

Sun J, Chu H, Ji J, Huo G, Song Q, Zhang X (2016) Long non-coding RNA HOTAIR modulates HLA-G expression by absorbing miR-148a in human cervical cancer. *Int J Oncol* 49(3):943–952. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3589>

Taheri Bajgan E, Gholipour A, Faghihi M, Mowla SJ, Malakootian M (2022) Linc-ROR has a potential ceRNA activity for OCT4A by sequestering miR-335-5p in the HEK293T cell line. *Biochem Genet* 60(3):1007–1024. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10140-0>

Tanwar M, Khera L, Haokip N, Kaul R, Naorem A, Kateriya S (2017) Modulation of cyclic nucleotide-mediated cellular signaling and gene expression using photoactivated adenylyl cyclase as an optogenetic tool. *Sci Rep* 7(1):12048. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12162-4>

Wei J, Wang L, Sun Y, Bao Y (2020) LINC00662 contributes to cervical cancer progression and radioresistance by regulating miR-497-5p and CDC25A. *Cell Biochem Funct* 38(8):1139–1151. <https://doi.org/10.1002/cbf.3560>

Wen D, Huang Z, Li Z, Tang X, Wen X, Liu J, Li M (2020) LINC02535 co-functions with PCBP2 to regulate DNA damage repair in cervical cancer by stabilizing RRM1 mRNA. *J Cell Physiol* 235(10):7592–7603. <https://doi.org/10.1002/jcp.29667>

Wu X, Sui Z, Zhang H, Wang Y, Yu Z (2020) Integrated analysis of lncRNA-mediated ceRNA networks in lung adenocarcinoma. *Front Oncol* 10:554759. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.554759>

Yang DW, You D, Dong J, Liu TF (2019) Knockdown of long non-coding RNA LINC00518 inhibits cervical cancer proliferation and metastasis by modulating JAK/STAT3 signaling. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23(2):496–506. https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16861

Yi E, Lin B, Zhang Y, Wang X, Zhang J, Liu Y et al (2023) Smad3-mediated lncRNA HSALR1 enhances the non-classic TGF- β 1 signaling pathway by binding to HSP90AB1. *Clin Transl Med* 13(6):e1292. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1292>

Yu CL, Xu XL, Yuan F (2019) LINC00511 is associated with malignant status and promotes cell proliferation and motility in cervical cancer. *Biosci Rep* 39(9):BSR20190903. <https://doi.org/10.1042/BSR20190903>

Zhang M, Hong X, Ma N, Wei Z, Ci X, Zhang S (2023) The promoting effect and mechanism of Nrf2 on cell metastasis in cervical cancer. *J Transl Med* 21(1):433. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04287-0>

REFERÊNCIAS

AGUSTÍ, N. et al. Diagnostic accuracy of sentinel lymph node frozen section analysis in patients with early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis.

Gynecologic oncology, v. 177, p. 157–164, out. 2023.

ATLANTIS BIOSCIENCE. Non-Coding RNA Explained and Its Application in Biomedical Research. Disponível em: <https://www.atlantisbioscience.com/blog/non-coding-rna-explained-and-its-application-in-biomedical-research/?srsltid=AfmBOordYiURBPJP7ZQqL_pVxz8HlJYJ9tvJ0h8J_0nWBUR9_Dip2hJT>. Acesso em: 9 out. 2025.

Begliarzade, S. et al. Long non-coding RNAs as promising biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer. **Non-coding RNA Research**, v. 8, n. 2, p. 233–239, jun. 2023.

Bhatla, N. et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 155, n. S1, p. 28–44, out. 2021.

Claro, I. B.; Lima, L. D.; Almeida, P. F. Cervical cancer guidelines, prevention and screening strategies: experiences from Brazil and Chile. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. v.10, p. 4497-4509, 2021.

FIAGBEDZI, E. et al. Access to brachytherapy treatment for cervical cancer management in Africa. **Clinical and Translational Radiation Oncology**, v. 50, p. 100880, jan. 2025.

GPU, P. et al. Updates on systemic therapy for cervical cancer. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 154, n. 2, p. 293–302, 1 ago. 2021.

GRAMMATIKAKIS, I.; LAL, A. Significance of lncRNA abundance to function. **Mammalian Genome**, 18 ago. 2021.

GROVER, S. et al. Characterization of HPV subtypes in invasive cervical cancer in Botswana patients using a pan-pathogen microarray technology. **Tumour virus research**, v. 15, p. 200262, jun. 2023.

HERMAN, A. B.; TSITSIPATIS, D.; GOROSPE, M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation. **Molecular Cell**, v. 82, n. 12, p. 2252–2266, jun. 2022.

HUANG, X. et al. LncRNA LINC01305 promotes cervical cancer progression through KHSRP and exosome-mediated transfer. **Aging**, v. 13, n. 15, p. 19230–19242, 2021.

HULDANI, H.; GANDLA, K.; ASIRI, M.; ROMERO-PARRA, R. M.; ALSALAMY, A.; HJAZI, A.; NAJM, M. A. A.; FAWAZ, A.; HUSSIEN, BM.; SINGH, R. A comprehensive insight into the role of small nucleolar RNAs (snoRNAs) and SNHGs in human cancers. **Pathology - Research and Practice Journal**. v. 49, p.154679, 2023.

HU, Z.; MA, D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. **Cancer Medicine**. v.7, n.10, p. 5217-5236, 2018.

HUR, K.; KIM, S.-H.; KIM, J.-M. Potential Implications of Long Noncoding RNAs in Autoimmune Diseases. **Immune Network**, v. 19, n. 1, 25 fev. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). O que é câncer? Brasília: INCA, 2022. **Disponível em:** <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 9 out. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Região Nordeste - estimativa dos casos novos. In: *Números de câncer: estimativa por região*. 2022. **Disponível em:** <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/regiao/nordeste>. Acesso em: 9 out. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Câncer do colo do útero: **incidência**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva-Rio de Janeiro: INCA, 2022.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Global Cancer Observatory – GCO* [Internet]. Lyon: IARC; [consulta em: 9 out. 2025]. **Disponível em:** <https://gco.iarc.who.int/>.

JAFARI, M. et al. Re-evaluating experimental validation in the Big Data Era: a conceptual argument. **Genome Biology**, v. 22, n. 1, 24 fev. 2021.

LAI, Y. et al. LINC00116 enhances cervical cancer tumorigenesis through miR-106a/c-Jun pathway. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 121, n. 3, p. 2247–2257, 6 nov. 2019.

LI, H. et al. LINC 01436 is overexpressed in colorectal cancer and promotes cancer cell proliferation by suppressing tumor-suppressive miR-466 maturation. **In vitro cellular & developmental biology**. Animal, v. 58, n. 2, p. 109–115, fev. 2022.

LIN, W.; ZHOU, Q.; WANG, C. Q.; ZHU, L.; BI, C.; ZHANG, S.; WANG, X.; JIN, H. LncRNAs regulate metabolism in cancer. **International Journal of Biological Sciences**. v.16, n.7, p.1194-1206, 2020.

LIONTOS. M. KYRIAZOGLU, A.; DIMITRIADIS, I.; DIMOPOULOS, MA.; BAMIAS, A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. **Critical Reviews in Oncology Hematology**. 2019 May; 137:9-17.

LIU, C.; LI, H.; CHU, F.; ZHOU, X.; XIE, R.; WEI, Q.; YANG, S.; LI, T.; LIANG, S.; LÜ, M. Long non-coding RNAs: Key regulators involved in metabolic reprogramming in cancer (Review). **Oncology Reports**. v.5, p.54, 2021.

LIZANO, M. et al. Promising predictive molecular biomarkers for cervical cancer (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 53, n. 6, 4 abr. 2024.

LU, M. et al. LINC00511 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-497-5p/MAPK1 axis. **Apoptosis**, v. 27, n. 11-12, p. 800–811, 14 set. 2022.

MA, X.; YANG, M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer. **American Journal of Translational Research**, v. 13, n. 9, p. 10830–10836, 2021.

MING, J. et al. Long non-coding RNA H19 promotes cervical cancer development via targeting the microRNA-140/ALDH1A1 axis. **European journal of medical research**, v. 30, n. 1, p. 95, dez. 2025.

MOLINA, M. A. et al. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait. **Trends in Molecular Medicine**, v. 30, n. 9, 9 jun. 2024.

MUSUNURU, H. B.; PIFER, P.M.; MOHINDRA, P.; ALBUQUERQUE, K.; BERIWAL, S. Advances in management of locally advanced cervical cancer. **Indian Journal of Medical Research**. v.154, n. 2, p. 248-261, 2021.

NAPOLI, S. LncRNAs and Available Databases. **Methods in Molecular Biology**. v.2348, p.3-26, 2021.

NI, S.; WEI, Z.; LI, D. Effect of lncRNA LINC00324 on cervical cancer progression through down-regulation of miR-195-5p. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 43, n. 2, 7 dez. 2023.

OKUNADE, K. S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 40, n. 5, p. 602–608, 10 set. 2020.

OLUSOLA, P. et al. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. **Cells**, v. 8, n. 6, p. 622, 21 jun. 2019.

Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directriz para el tamizaje, la detección y el tratamiento del cáncer de cuello uterino [Synthesis of evidence and recommendations: guidelines for cervical cancer screening, detection, and treatment] Síntese de evidências e recomendações: diretrizes para rastreamento, detecção e tratamento do câncer do colo do útero. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v.21, n.47, p.72, 2023.

OYOUNI, A. A. A. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. **Journal of Infection and Public Health**. v.4, p.626-631, 2023.

PIERCE, J. B. et al. Long Noncoding RNAs as Therapeutic Targets. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 161–175, 2022.

RAJAGOPAL, T. et al. HOTAIR LncRNA: A novel oncogenic propellant in human cancer. **Clinica Chimica Acta**, v. 503, p. 1–18, abr. 2020.

RAMOS, Walna Luísa Barros e. *Prevalência e genotipagem do Papilomavírus Humano em carcinomas epidermóides penianos de pacientes do Estado do Maranhão*. 2017. 100 f. **Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto e da Criança)** – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

SABEENA, S. Role of non-coding RNAs with emphasis on long non-coding RNAs as cervical cancer biomarkers. **Journal of Medical Virology**, 26 jan. 2023.

SAHASRABUDDHE, V. V. Cervical Cancer. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 38, n. 4, p. 771–781, 1 ago. 2024.

SOGHALA, S. et al. Down-regulation of LINC-ROR, HOXA-AS2 and MEG3 in gastric cancer. **Heliyon**, v. 8, n. 10, p. e11155, 2022.

DE SOUSA, L. R. et al. The Role of lncRNAs in the Epithelial-Mesenchymal Transition in Cervical Cancer: A Narrative Review. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 26, n. 9, p. 3137–3143, jan. 2025.

TALYAN, S.; ANDRADE-NAVARRO, M. A.; MURO, E. M. A Methodology to Study Pseudogenized lincRNAs. **Methods in molecular biology** (Clifton, N.J.), v. 2324, p. 49–63, 2021.

TEWARI, K. S. Cervical Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 1, p. 56–71, 1 jan. 2025.

WANG, S. et al. LINC-PINT alleviates lung cancer progression via sponging miR-543 and inducing PTEN. **Cancer medicine**, v. 9, n. 6, p. 1999–2009, mar. 2020.

WŁOSZEK, E. et al. HPV and Cervical Cancer—Biology, Prevention, and Treatment Updates. **Current Oncology**, v. 32, n. 3, p. 122–122, 22 fev. 2025.

WU, S. et al. The involvement of MALAT1-ALKBH5 signaling axis into proliferation and metastasis of human papillomavirus-positive cervical cancer. **Cancer Biology & Therapy**, v. 24, n. 1, 28 ago. 2023..

XU, Y. et al. The mechanisms and diagnostic potential of lncRNAs, miRNAs, and their related signaling pathways in cervical cancer. v. 11, 4 maio 2023.

XU, Y.; QIU, M.; SHEN, M.; DONG, S.; YE, G.; SHI, X.; SUN, M. The emerging regulatory roles of long non-coding RNAs implicated in cancer metabolism. **Molecular Therapy**. v.29, n.7, p. 2209-2218, 2021.

YAN, H.; BU, P. Non-coding RNA in cancer. **Essays in Biochemistry**, v. 65, n. 4, p. 625–639, out. 2021.

YI, Q. et al. LINC01089 in cancer: multifunctional roles and therapeutic implications. **Journal of translational medicine**, v. 22, n. 1, p. 858, 2024.

YAO, Z. et al. New insights into the interplay between long non-coding RNAs and RNA-binding proteins in cancer. **Cancer Communications**, v. 42, n. 2, p. 117–140, 12 jan. 2022.

ZHANG, H. et al. ALKBH5-mediated m6A modification of lincRNA LINC02551 enhances the stability of DDX24 to promote hepatocellular carcinoma growth and metastasis. **Cell death & disease**, v. 13, n. 11, p. 926, maio 2022.

ZHANG, Z. et al. High SNHG expression may contribute to poor cervical cancer prognosis, based on systematic reviews and meta-analyses. **BMC cancer**, v. 25, n. 1, p. 1350, Spring 2025.

ZHOU, H. et al. Identifying and characterizing lincRNA genomic clusters reveals its cooperative functions in human cancer. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, p. 509, 14 dez. 2021.

5 PRODUÇÕES CIENTÍFICAS DURANTE O MESTRADO (2024 - 2025)

❖ Artigo:

Long non-coding intergenic RNAs (lincRNAs) associated with invasion mechanisms in cervical cancer: a systematic review and *in silico* analysis (Autora)

Revista:

Percentil: 66 % (2024)

Fator de impacto: 1.6

Situação: Submetido

Ano de publicação: 2025

❖ Artigo:

Long Non-Coding RNAs and Chemotherapy Resistance in Cervical Cancer: A Systematic Review (Autora)

Revista: Einstein.

Percentil: 55%

Fator de impacto: 1.4

Situação: Submetido

Ano de publicação: 2025

❖ Artigo:

The Role of lncRNAs in the Epithelial-Mesenchymal Transition in Cervical Cancer: A Narrative Review (Autora)

Revista: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP)

Percentil: 49 % (2024)

Fator de impacto: 2,52

Situação: Publicado (Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40952268/>)

Ano de publicação: 2025

❖ Artigo:

Small Nucleolar RNAs in Solid Tumors: A Brief Review of the Literature on These Potential Biomarkers (co-autora)

Revista: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP)

Percentil: 49 % (2024)

Fator de impacto: 2,52

Situação: Publicado (Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39205555/>)

Ano de publicação: 2025

❖ **Artigo:**

Knowledge of Elementary Education students about HPV in a municipality from the Western Mesoregion of the State of Maranhão (co-autora)

Revista: Medicina (Ribeirão Preto)

Percentil:

Fator de impacto:

Situação: Publicado (Disponível em: <https://revistas.usp.br/rmrp/article/view/221709>)

Ano de publicação: 2025

❖ **Artigo:**

Dinâmica epidemiológica e distribuição espacial da esquistossomose entre 2012 e 2022 no estado do Maranhão.

Revista: Medicina (Ribeirão Preto)

Percentil:

Fator de impacto:

Situação: Em avaliação.

❖ **Premiação:**

Evento: II Simpósio Nacional em Ciências da Saúde e I Simpósio de Animais de Laboratório e Ciências da Saúde

Colocação: 3º lugar (Biociências aplicadas à saúde humana e animal) - Modalidade pôster.

Ano de premiação: 2024

❖ **Premiação:**

Evento: VII INTERNATIONAL SYMPOSIUM IN BIOCHEMISTRY OF MACROMOLECULES AND BIOTECHNOLOGY & XVI REUNIÃO REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR

Colocação: Menção honrosa - modalidade pôster.

Ano de premiação: 2025

ANEXO A: Normas da revista Biochemical Genetics.

As normas se encontram disponíveis no link a seguir:

<https://link.springer.com/journal/10528/submission-guidelines>.

ANEXO B: Comprovante de submissão.

26/12/25, 17:28

Submission Details : Biochemical Genetics

This is a new page that we are continually improving.

We would love to hear your feedback and suggestions.



Biochemical Genetics



 [Account](#)

Long non-coding intergenic RNAs (lincRNAs) associated with invasion mechanisms in cervical cancer: a systematic review and in silico analysis.

Current status

We've received your submission and are now running technical checks

We are checking your submission against our journal guidelines and policies. If there is anything we need we will email jackdpinho@gmail.com

Progress so far

1. Submission received
2. Technical check

Learn [about our submission process](#)

Your submission

Title

Long non-coding intergenic RNAs (lincRNAs) associated with invasion mechanisms in cervical cancer: a systematic review and in silico analysis.

Type

Review

Journal

Biochemical Genetics

Submission ID

b8d985aa-5836-4a74-9a6b-a9393c85a147

Submission version

v.1.0

Manuscript File

[Review_Biochemical Genetics .1_Larissa Rodrigues .docx](#)

Need help?

If you have any questions about this submission, you can [email the Editorial Office](#) (Narmadha.Purusothaman@Springernature.com).

For general enquiries, please look at our [support information](#).

How was your experience today?

ANEXO C: Cover letter

Dear Editor,

We are pleased to submit the manuscript entitled “**Long non-coding intergenic RNAs (lincRNAs) associated with invasion mechanisms in cervical cancer: a systematic review and in silico analysis**” for consideration for publication in *Biochemical Genetics*.

In this study, we performed a systematic review of the literature complemented by in silico analyses to investigate the involvement of long intergenic non-coding RNAs (lincRNAs) in invasion-related mechanisms in cervical cancer. The findings provide an integrated overview of the molecular roles of lincRNAs in tumor progression, highlighting their participation in regulatory pathways associated with invasion, proliferation, and metastasis. These insights may contribute to a better understanding of the biochemical and genetic mechanisms underlying cervical carcinogenesis, as well as to the identification of potential biomarkers and therapeutic targets.

We believe that this manuscript fits well within the scope of *Biochemical Genetics*, as it addresses genetic and molecular regulatory mechanisms relevant to cancer biology, combining bioinformatic approaches with current biochemical genetics knowledge.

We confirm that this manuscript is original, has not been published previously, and is not under consideration for publication elsewhere. All authors have approved the manuscript and agree with its submission to *Biochemical Genetics*. Any potential conflicts of interest and sources of funding have been appropriately disclosed in the manuscript.

Thank you for considering our work for publication. We would be pleased to respond to any questions or provide additional information if required.

Sincerely,

Marcelo Souza de Andrade

Federal University of Maranhão (UFMA)

E-mail: marcelo.andrade@ufma.br