



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO – UEMA
CAMPUS ZÉ DOCA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LICENCIATURA

ANTONIA CLAUDIA DA CONCEIÇÃO PALMEIRA

**IDENTIFICAÇÃO DE RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES ASSOCIADOS COM
A RESISTÊNCIA E SENSIBILIDADE À QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DO COLO
DO ÚTERO: Uma análise *in silico* e Revisão Sistemática da Literatura**

Zé Doca - Ma

2024

ANTONIA CLAUDIA DA CONCEIÇÃO PALMEIRA

**IDENTIFICAÇÃO DE RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES ASSOCIADOS COM
A RESISTÊNCIA E SENSIBILIDADE À QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DO COLO
DO ÚTERO: Uma análise *in silico* e Revisão Sistemática da Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Ciências Biológicas Licenciatura, como requisito para obtenção do grau de licenciado (a) em Ciências Biológicas.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Jaqueline Diniz Pinho.

Zé Doca - Ma

2024

Palmeira, Antonia Claudia da Conceição

Identificação de RNAs longos não codificantes associados com a resistência e sensibilidade à quimioterapia em câncer do colo do útero: uma análise *in silico* e revisão sistemática da literatura / Antonia Claudia da Conceição Palmeira. - Zé Doca, MA, 2024.

45 f

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual do Maranhão, Campus Zé Doca, 2024.

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho.

1.Quimioterapia. 2.LncRNA. 3.Prognóstico. 4.*In silico*. I.Título.

CDU: 615.28

ANTONIA CLAUDIA DA CONCEIÇÃO PALMEIRA

**IDENTIFICAÇÃO DE RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES ASSOCIADOS COM
A RESISTÊNCIA E SENSIBILIDADE À QUIMIOTERAPIA EM CÂNCER DO COLO
DO ÚTERO: Uma análise *in silico* e Revisão Sistemática da Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
(TCC) apresentado ao curso de
Ciências Biológicas Licenciatura,
como requisito para obtenção do
grau de licenciado (a) em Ciências
Biológicas.

Data de Aprovação: 22/07/2024

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **JAQUELINE DINIZ PINHO**
Data: 29/07/2024 09:23:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Jaqueline Diniz Pinho
UEMA - Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente
 **WALLYSON ANDRÉ DOS SANTOS BEZERRA**
Data: 30/07/2024 13:48:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Me. Wallyson André dos Santos Bezerra
UEMA - Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente
 **ANTONIO AUGUSTO LIMA TEIXEIRA JÚNIOR**
Data: 30/07/2024 12:02:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior
Universidade de São Paulo (USP)

AGRADECIMENTOS

Quero expressar minha profunda gratidão a Deus, a fonte de toda sabedoria e inspiração, por guiar meus passos e me conceder a força necessária para concluir este trabalho acadêmico. À minha família, pelo amor incondicional e apoio que sempre foram a base sólida sobre a qual construí minhas aspirações.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e pelas risadas que tornaram as noites longas e os dias difíceis mais suportáveis. Sem vocês, a jornada teria sido apenas uma tarefa árdua, e não uma experiência memorável. Ao grupo de pesquisa em saúde, por sua colaboração. À minha orientadora, Jaqueline Diniz Pinho, pela orientação sábia, paciência e incentivo. Sua dedicação e empenho foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Por fim, agradeço a mim mesma por não desistir diante das adversidades, por perseverar e acreditar que somos capazes de alcançar nossos objetivos, mesmo quando a tempestade parece não dar trégua. Neste processo de construção do conhecimento, enfrentamos desafios e superamos obstáculos, mas foi justamente isso que me fez crescer e evoluir.

*"Confia no Senhor de todo o teu coração,
e não te estribes no teu próprio
entendimento. Reconhece-o em todos os
teus caminhos, e ele endireitará as tuas
veredas." – Provérbios 3:5-6*

RESUMO

O câncer do colo do útero (CCU) representa um desafio global, com previsões alarmantes de aumento na incidência e mortalidade até 2030. Seu tratamento pode envolver cirurgia, radioterapia e quimioterapia, mas a eficácia pode ser comprometida pela resistência das células cancerosas aos quimioterápicos. Para melhorar os tratamentos, é crucial entender os processos moleculares da carcinogênese e as respostas celulares aos medicamentos. Um desses mecanismos notáveis envolve os RNAs longos não codificantes (lncRNAs), que podem atuar como biomarcadores. Diante disso, o estudo teve como objetivo identificar lncRNAs associados à resistência e sensibilidade à quimioterapia no CCU. A metodologia empregada seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA), com busca em bases de dados como: PubMed, *Science Direct* e *Web of Science* resultando na seleção de 21 artigos, publicados entre 2017 e 2023, escritos em inglês. Para realizar a busca dos genes alvos dos microRNAs foi usado a ferramenta online miRTargetlink e DIANA Tools. Os resultados destacaram o MEG3 sensível à cisplatina (DDP) e identificaram 18 lncRNAs implicados na resistência a três quimioterápicos, incluindo DDP, entre os quais o GAS5 está incluído, que foram objeto de mais estudos. Além disso, esses lncRNAs estão envolvidos na resistência ao paclitaxel (PTX), 5-fluorouracil (5-Fu) e doxorrubicina (DTX). Análises *in silico* revelaram que os miRNAs regulados por esses lncRNAs têm como alvos 40 genes, incluindo *HMGB1* e *STAT3*. Estes genes desempenham papéis críticos em processos biológicos relacionados ao desenvolvimento, progressão e resposta ao tratamento do câncer, estando envolvidos em vias importantes da carcinogênese como as vias dos proteoglicanos, sinalização p53 e via PI3K-Akt. Esses achados sublinham a importância dos lncRNAs como potenciais marcadores de resposta ao tratamento e sugerem que a regulação dos miRNAs pode influenciar diretamente vias biológicas frequentemente desreguladas em câncer.

Palavras-Chaves: Quimioterapia; lncRNA; Prognóstico; *in silico*.

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) represents a global challenge, with alarming predictions of increased incidence and mortality by 2030. Its treatment can involve surgery, radiotherapy, and chemotherapy, but the effectiveness can be compromised by the resistance of cancer cells to chemotherapeutic agents. To improve treatments, it is crucial to understand the molecular processes of carcinogenesis and cellular responses to drugs. One notable mechanism involves long non-coding RNAs (lncRNAs), which can act as biomarkers. In this context, the study aimed to identify lncRNAs associated with chemotherapy resistance and sensitivity in CC. The methodology followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines, with searches conducted in databases such as PubMed, Science Direct, and Web of Science, resulting in the selection of 21 articles published between 2017 and 2023, written in English. To identify the target genes of microRNAs, the online tools miRTargetlink and DIANA Tools were used. The results highlighted MEG3 as sensitive to cisplatin (DDP) and identified 18 lncRNAs implicated in resistance to three chemotherapeutic agents, including DDP, among which GAS5 is included, which were the subject of further studies. Additionally, these lncRNAs are involved in resistance to paclitaxel (PTX), 5-fluorouracil (5-Fu), and doxorubicin (DTX). In silico analyses revealed that the miRNAs regulated by these lncRNAs target 40 genes, including HMGB1 and STAT3. These genes play critical roles in biological processes related to cancer development, progression, and treatment response, being involved in important carcinogenesis pathways such as proteoglycan pathways, p53 signaling, and the PI3K-Akt pathway. These findings underline the importance of lncRNAs as potential markers of treatment response and suggest that the regulation of miRNAs can directly influence biological pathways frequently dysregulated in cancer.

Keywords: Chemotherapy; lncRNA; Prognosis; in silico

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Fluxograma Prisma de artigos localizados durante a Revisão Sistemática de acordo com as bases de dados	23
Figura 02 - Genes alvos dos miRNAs em Câncer do Colo do Útero.....	29
Figura 03 - Vias reguladas pelos miRNAs em CCU.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) 2018 em CCU.....	16
Tabela 02 - A avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos realizada por meio das Ferramentas de <i>Avaliação Crítica do Instituto Joanna Briggs</i> (JBI)	24
Tabela 03 - LncRNAs expressão, função biológica, quimioterápicos e alvos em CCU.....	25

LISTA DE SIGLAS

5-Fu - 5-fluorouracil

CCU - Câncer do Colo do Útero

circRNAs - Circular RNAs

DDP - Cisplatina

DTX - Docetaxel

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics

NICs - Cervical Intraepithelial Neoplasias

HPV - Human Papillomavirus

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

JEC - Squamocolumnar junction

JBI - Joanna Briggs Institute

LncRNAs - Long non-coding RNAs

ncRNAs - Non-coding RNAs

miRNAs - MicroRNAs (microRNAs)

PTX - Paclitaxel

P53 - Phosphoprotein 53

TEM - Transição epitelial-mesenquimal

ZT - Zona de Transformação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Epidemiologia do Câncer do Colo do Útero (CCU)	14
3.2 Etiologia do CCU	15
3.3 Estadiamento do CCU	16
3.4 Tratamento do CCU	19
3.5 RNAs longos não codificantes (LncRNAs)	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1 Caracterização do Estudo	22
4.2 Critérios de elegibilidade	22
4.3 Fontes de Dados e Estratégias	22
4.4 Seleção de Estudos e Estratégias	23
4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	23
4.6 Identificação de Genes alvos dos microRNAs	23
5 RESULTADOS	24
5.1 Caracterização dos estudos incluídos	24
5.2 Análise de Viés	24
5.3 LncRNAs envolvidos na resistência a quimioterápicos	26
5.4 LncRNAs envolvidos na sensibilidade à quimioterápicos	29
5.5 Genes Alvos dos miRNAs	29
5.6 Vias Reguladas pelos miRNAs	30
6 DISCUSSÃO	31
7 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é o quarto tipo de neoplasia maligna mais comum em mulheres, representando um desafio significativo para a saúde global. Estima-se que, até 2030, haverá um aumento anual da incidência e mortalidade de 400 mil para 700 mil casos (Bray *et al.*, 2018). Em regiões de baixa e média renda, a mortalidade por CCU antes dos 75 anos é três vezes maior do que em regiões de alta renda (Singh *et al.*, 2022). Em países subdesenvolvidos como o Brasil, o CCU representa a terceira neoplasia maligna mais frequente sendo estimados 17.010 novos casos para o triênio 2023-2025 (INCA, 2023).

A etiologia do CCU está ligada à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), uma vez que 99% dos casos podem ser atribuídos à infecção por este vírus (OPAS, 2023). Essa relação é ainda mais acentuada quando combinada com outros fatores de risco, como início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, tabagismo, associação com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) e o uso prolongado de contraceptivos orais (Johnson *et al.*, 2019). Vale ressaltar que dois tipos específicos de HPV, o 16 e o 18, são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de CCU e lesões pré-cancerosas (Brasil, 2019).

O tratamento do CCU pode abranger uma abordagem terapêutica variada, que inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo do estágio da doença e outros fatores individuais, como a idade e o estado geral de saúde da paciente (Chen *et al.*, 2023). Entre essas opções, a quimioterapia, um método terapêutico que utiliza medicamentos para inibir ou eliminar as células cancerosas, é frequentemente utilizada em combinação com a radioterapia, especialmente nos casos de CCU em estágios mais avançados, a fim de intensificar a eficácia do tratamento (Fang *et al.*, 2020).

A quimiorresistência é um dos principais fatores limitantes para eficácia do tratamento do câncer, pois em certas circunstâncias, as células desenvolvem mecanismos que modificam o processo de absorção dos medicamentos, isto, tem um impacto direto na sobrevida e no prognóstico do paciente (Liu *et al.*, 2022). Essa resistência pode ocorrer de várias maneiras, como a redução da entrada da substância na célula, o aumento de sua eliminação ou a alteração dos alvos moleculares dentro da célula, sendo ocasionadas por mutações genéticas ou

alterações epigenéticas (Fang *et al.*, 2020). Neste cenário, torna-se fundamental conhecer os processos moleculares subjacentes à carcinogênese, sendo que um desses mecanismos notáveis envolve os RNAs longos não codificantes (lncRNAs), que podem funcionar como biomarcadores (He *et al.*, 2020).

Os lncRNAs são moléculas de RNA de fita simples, não codificantes de proteínas, com comprimento superior a 200 nucleotídeos, desempenhando um papel em diversos processos biológicos nos níveis transcricional e pós-transcricional (He *et al.*, 2020). Além disso, os lncRNAs demonstram a capacidade de se associar com diversas moléculas reguladoras, como proteínas e miRNAs, atuando como esponjas e influenciando a expressão de seus alvos (Saw *et al.*, 2020). Sendo assim, os lncRNAs manifestam uma ampla variedade de funções intracelulares (Liu *et al.*, 2018). Em cânceres, eles têm a capacidade de influenciar as características da doença, tais como danos no DNA, disseminação metastática, aumento da proliferação, invasão celular e resistência aos tratamentos com medicamentos (Ji *et al.*, 2020).

A pesquisa sobre os lncRNAs tem ganhado cada vez mais importância, visto que eles desempenham um papel fundamental na regulação da expressão gênica em diversos processos biológicos e alguns lncRNAs estão associados com a resistência e sensibilidade a quimioterápicos em diversas doenças, abrangendo neoplasias como o carcinoma Hepatocelular (Liu *et al.*, 2022), câncer retal (Qu *et al.*, 2020), e o câncer do colo do útero (Tian *et al.*, 2022).

Compreender os mecanismos pelos quais essas biomoléculas podem afetar o tratamento é importante para o desenvolvimento de terapias contra o câncer e outras doenças (Arraiaga-Canon *et al.*, 2023). Diante disso, o objetivo deste trabalho é identificar lncRNAs associados com a resistência e sensibilidade à quimioterapia em CCU.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Identificar lncRNAs associados com a quimiorresistência ou quimiossensibilidade em Câncer do Colo do Útero (CCU).

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar os lncRNAs associados com a resistência ou sensibilidade à quimioterapia.
- Identificar o perfil de expressão dos lncRNAs relacionado à sensibilidade ou resistência ao tratamento quimioterápico em CCU.
- Comparar os lncRNAs com as drogas utilizadas na quimioterapia em CCU.
- Identificar as vias de sinalização envolvidas e genes alvos dos microRNAs.
- Identificar os genes alvos dos microRNAs alvos dos lncRNAs.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epidemiologia do Câncer do Colo do Útero (CCU)

Apesar dos significativos esforços de prevenção e controle, o Câncer do Colo do Útero (CCU) continua a ser a terceira neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres, especialmente em nações em desenvolvimento, como o Brasil (Bray et al., 2018; Tsikouras et al., 2016). Para o triênio 2023-2025, foram estimados 17.010 novos casos, representando um risco de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Em termos de distribuição geográfica, o CCU é o quinto mais comum na região Sudeste, com uma taxa de 12,93 casos por 100 mil mulheres. Na região Sul, ocupa o quarto lugar, com 14,55 casos por 100 mil mulheres, e na região Centro-Oeste, é o terceiro mais frequente, com 16,66 casos por 100 mil mulheres. Nas regiões Norte e Nordeste, o CCU é a segunda neoplasia mais incidente, com taxas de 20,48 e 17,59 casos por 100 mil mulheres, respectivamente. No Estado do Maranhão, foram estimados 800 novos casos de CCU para o ano de 2023, e este estado foi um dos que mais registraram mortes por CCU em 2021 (INCA, 2023).

Historicamente, a incidência do CCU tem mostrado uma tendência de aumento em algumas regiões, especialmente nas mais populosas (Sousa *et al.*, 2016). No entanto, a análise dos dados sugere que, nos últimos anos, a

implementação de programas de rastreamento e vacinação contra o HPV pode ter contribuído para uma estabilização ou até mesmo uma leve redução na incidência em algumas áreas (INCA, 2023).

Em relação à mortalidade, a taxa ajustada pela população mundial foi de 4,51 óbitos por 100 mil mulheres em 2021. As regiões Sul e Sudeste apresentam as menores taxas de mortalidade, enquanto a região Norte do Brasil apresenta as maiores taxas, com 9,07 mortes por 100 mil mulheres, sendo a principal causa de óbito por câncer feminino nessa região. As regiões Centro-Oeste e Nordeste também apresentam taxas significativas (INCA, 2022).

Embora a mortalidade tenha mostrado uma tendência de crescimento entre 2000 e 2017, a partir de 2018 houve uma redução nas taxas, possivelmente relacionada a ações de prevenção e controle do câncer, como o aumento da cobertura de exames citopatológicos e a vacinação contra o HPV (INCA, 2023). Contudo, a mortalidade por CCU ainda é uma preocupação, especialmente considerando que cerca de 70% dos óbitos ocorrem na faixa etária de 25 a 64 anos (Freitas *et al.*, 2023).

Este cenário ressalta a necessidade de uma compreensão mais profunda dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença, o que pode oferecer conhecimentos valiosos sobre como a etiologia do CCU influencia sua ocorrência e progressão (Nascimento; Silva; Flauzino, 2024).

3.2 Etiologia do CCU

O CCU origina-se a partir de alterações nas células da zona de transformação epitelial do colo uterino, essa zona é especialmente vulnerável a mudanças anormais, porque as células estão constantemente se dividindo e se diferenciando, esse processo é precedido por lesões pré-cancerígenas conhecidas como neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) (Holubekova *et al.*, 2020).

A superfície do colo do útero é coberta por dois tipos de epitélio, a ectocérvice e a endocérvice, o epitélio colunar se estende para fora do canal por uma área variável da ectocérvice, local de encontro entre os dois tipos de epitélios chamado de junção escamo colunar (JEC) (Bouvard *et al.*, 2009). Quando a JEC é exposta ao ambiente mais ácido da vagina e é substituída por um epitélio escamoso mais resistente temos a metaplasia escamosa, a área entre a JEC original e a nova

JEC é conhecida como zona de transformação (ZT). As células da ZT são mais vulneráveis à infecção pelo HPV e é nessa região que ocorre a maior parte das lesões do CCU (Brenna *et al.*, 2004).

As NICs são lesões pré-cancerígenas que ocorrem quando as células da zona de transformação epitelial começam a se dividir e se diferenciar de maneira anormal, existem três graus de NIC: I, II e III. A NIC I é a forma mais branda e afeta apenas uma pequena porção das células da zona de transformação epitelial, a NIC II e III afetam uma proporção maior de células e são consideradas formas mais avançadas de lesão pré-cancerígena (Tirone *et al.*, 2021).

Lesões não tratadas resultam em multiplicação das células anormais podendo invadir outras partes do colo do útero e eventualmente se tornando um câncer invasivo. O processo de desenvolvimento do CCU é lento e pode levar anos ou até décadas, o que oferece uma janela de oportunidade para a detecção precoce e tratamento das lesões pré-cancerígenas através de exames de rastreamento, como o Papanicolau e o teste do HPV (Zhong *et al.*, 2020).

A sua etiologia está associada a infecções persistentes por HPV de alto risco, particularmente os tipos 16 e 18 (Bhatla *et al.*, 2021). Os fatores de risco associados ao desenvolvimento do CCU são aqueles relacionados à maior exposição à infecção pelo HPV ou que facilitam a sua persistência (Campo *et al.*, 2017). A infecção por HPV é um importante fator para o desenvolvimento das NICs do trato genital inferior, em especial as NICs de alto grau (Hoffman *et al.*, 2017).

3.3 Estadiamento do CCU

O estadiamento CCU é categorizado de acordo com as diretrizes da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), cuja versão mais recente foi publicada em 2018 (Tabela 1).

Tabela 01 - Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) 2018 do Câncer do Colo do Útero.

Estádio FIGO 2018	Critérios
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.
I	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	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.

II	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	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.

IV	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

O estadiamento é um componente crítico na abordagem clínica do CCU, avaliando três principais fatores: (T) taxa de crescimento e extensão do tumor primário, (N) a presença de envolvimento dos linfonodos e a existência de (M) metástases em órgãos distantes (Zhong *et al.*, 2020). Esse processo é fundamental para orientar a escolha do tratamento mais apropriado e para fornecer informações prognósticas, permitindo uma compreensão precisa da progressão da doença (Gong *et al.*, 2019).

Os aspectos do tumor primário são fundamentais para o estadiamento, geralmente levando em consideração o tamanho da lesão primária no colo do útero (INCA, 2022). No entanto, essa abordagem nem sempre é adequada, uma vez que existem tumores pequenos que podem ser classificados em estágios avançados devido ao seu alto nível de infiltração e à extensão da lesão (Yan *et al.*, 2020). Essa distinção ressalta a complexidade do estadiamento e a necessidade de uma avaliação mais abrangente das características tumorais para determinar a gravidade da doença (INCA, 2022).

Os linfonodos, por sua vez, são pequenas glândulas de filtração do sistema linfático, quando há invasão dos linfonodos, o estágio do câncer também será influenciado (Zhong *et al.*, 2020). A metástase a distância é observado quando as células tumorais invadem outros órgãos, o que influencia na abordagem terapêutica (Zhang *et al.*, 2021).

3.4 Tratamento do CCU

O tratamento para o CCU pode envolver uma combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo de fatores individuais, como a idade e a saúde geral da paciente e o estágio do câncer (INCA, 2023). Sendo assim, estágios iniciais (IA1-IIA1) podem ser tratados com cirurgias (traquelectomia e histerectomia).

Enquanto, a radioterapia e quimioterapia, IIB-IVA são estágios mais avançados e apresentam pior prognóstico, o que exige tratamentos invasivos (Dicu-Andreescu *et al.*, 2023).

A quimioterapia é um tratamento que utiliza medicamentos para destruir as células cancerosas, ela é frequentemente usada em conjunto com a radioterapia para aumentar sua eficácia, especialmente em casos de CCU avançado (Zhong *et al.*, 2020). Os tipos mais comuns de quimioterápicos utilizados para esta neoplasia maligna incluem, Cisplatina (DDP), Paclitaxel (PTX), 5-fluorouracil (5-Fu) e docetaxel (DTX). Células cancerígenas podem adquirir resistência a quimioterápicos, o que restringe a eficácia do tratamento e complica o controle do crescimento do tumor, causando, um problema significativo no tratamento do CCU em estágios avançados (Fang *et al.*, 2020).

A resistência a quimioterápicos pode ocorrer devido a vários mecanismos, incluindo a diminuição da entrada do quimioterápico nas células cancerígenas, a ativação de proteínas de transporte que removem o quimioterápico das células neoplásicas, a alteração das vias de sinalização celular e a ativação de mecanismos de reparo do DNA (Roy; Mukherjee, 2014).

Além dos desafios clínicos, o tratamento do CCU também acarreta um impacto econômico significativo (INCA, 2022). O custo anual do tratamento de CCU invasivo foi de US\$ 2.219,73 por paciente. Os custos médicos diretos representaram 81,2% do total, com a radioterapia e a quimioterapia ambulatorial sendo as maiores despesas. Estimativas para o orçamento nacional indicam um custo anual de US\$ 25.954.195,04 para tratar o CCU invasivo em toda a população brasileira (Santos *et al.*, 2019). O impacto econômico é particularmente alto em regiões mais pobres, destacando a necessidade de estratégias de saúde pública mais eficazes e direcionadas (INCA, 2022).

Diante disso, torna-se importante compreender mecanismos moleculares envolvidos no processo de resistência e/ou sensibilidade, e um desses mecanismos envolvidos são os RNAs longos não codificantes (LncRNAs) que são potenciais biomarcadores (He *et al.*, 2020).

3.5 RNAs longos não codificantes (LncRNAs)

Por várias décadas, os RNAs não codificantes (ncRNAs) foram considerados como “lixo evolutivos”. Os ncRNAs são classificados como; microRNAs (miRNAs), RNAs circulares (circRNAs) os RNAs longos não codificantes (lncRNAs), e pseudogenes, entre outros tipos. Ao interagir com DNA, RNA ou proteína, os ncRNAs exercem muitas funções importantes, como regulação epigenética, remodelação da cromatina, modificação de proteínas e degradação do RNA (Fattahi *et al.*, 2020).

Os LncRNAs são moléculas endógenas de RNA de fita simples, não-codificantes de proteínas, com mais de 200 nucleotídeos, que desempenham um papel importante na regulação da expressão gênica. Apresentam uma grande versatilidade quanto a sua função, a exemplo; a) no silenciamento transcricional; b) como competidores endógenos de RNAs (ceRNAs), associando-se a proteínas ou miRNAs e impedindo o desempenho de sua função; c) guias, ligando-se a proteínas e direcionando-as ao seu sítio de atuação; e (d) scaffolds, servindo de plataforma para a montagem de complexos proteicos (Wang *et al.*, 2011; Áceres-Durán *et al.*, 2020).

Muitos lncRNAs são considerados biomarcadores diagnósticos e prognósticos potenciais, além de alvos terapêuticos minimamente invasivos para vários tipos de câncer (Peng *et al.*, 2019). Os lncRNAs têm a capacidade de regular o crescimento celular em tecidos cervicais, podendo induzir resistência ou sensibilidade a quimioterápicos (He *et al.*, 2022). Um exemplo é o SNHG5, que, no câncer gástrico, pode contribuir para a resistência à cisplatina (DDP) ao inibir a apoptose celular (Li *et al.*, 2021). Essas moléculas, anteriormente rotuladas como "lixo genético", podem ser fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, gerando um impacto significativo na sobrevivência das pacientes (Yao *et al.*, 2018). Dentro desse contexto, este trabalho teve como objetivo identificar lncRNAs associados à quimiorresistência e quimiossensibilidade em CCU por meio de uma revisão sistemática, relacionando esses dados a ferramentas *in silico*.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Caracterização do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). O estudo foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o registro CRD42023432017 (Page *et al.*, 2021).

A pergunta do estudo foi: Qual a relação dos lncRNAs com a resistência e sensibilidade aos quimioterápicos em CCU? Para responder a esta pergunta, utilizamos o anagrama PICOS (Methly *et al.*, 2014): (i) População (linhagens celulares de CCU); (ii) Intervenção (lncRNAs cuja expressão esteja alterada); (iii) Comparação (verificar a expressão dos lncRNAs em relação a quimiorresistência ou quimiossensibilidade); (iv) Resposta (Identificar lncRNAs associados com a quimiorresistência e quimiossensibilidade); (v) Desenho do estudo (estudos experimentais).

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos apenas: (1) artigos em inglês, (2) publicados entre os anos de 2017 a 2023 e (3) trabalhos com linhagens celulares que abordaram a relação de lncRNAs com fatores de quimiorresistência ou quimiossensibilidade. Os critérios de não inclusão foram os seguintes: (1) resumos, relatórios, revisões, monografia, dissertações e relatos de caso.

4.3 Fontes de Dados e Estratégias

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de eletrônicas: *U. S. National Library of Medicine (PubMed)*, *Science Direct*, *Web of Science*. Foram utilizados os seguintes descritores: “*lncRNA AND cervical cancer AND cisplatin*”, “*lncRNA AND cervical cancer AND paclitaxel*”, “*lncRNA AND cervical cancer AND drug resistance*” e “*lncRNA AND cervical cancer AND doxorubicin*”.

4.4 Seleção de Estudos e Estratégias

Para a seleção de dados foram removidas as duplicatas e estudos que não atendiam aos critérios de inclusão. As informações de cada artigo foram colocadas em uma tabela Microsoft Excel 2019. De cada estudo, serão registradas as seguintes informações: lncRNAs envolvidos, nível de expressão, quimioterápicos abordados, função biológica, miRNAs alvos e referência.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Após os critérios de seleção, foi realizada a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, foram analisados pelos pesquisadores de forma independente, através do *checklist* de estudos quase experimentais disponíveis *Joanna Institute Critical Appraisal Tools* (JBI) (<https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355829259/8.3+The+JBI+approach+to+mixed+method+systematic+reviews>). Cada critério foi classificado nas categorias: sim, não, pouco claro e não aplicável. Para determinar o risco de viés, os escores foram atribuídos conforme a seguinte categorização: De 1 a 4 (alto risco de viés), de 5 a 6 (risco moderado de viés) e 7 (baixo risco de viés) (Mecenas *et al.*, 2020).

4.6 Identificação de Genes alvos dos microRNAs

Os miRNAs alvos dos lncRNAs abordados neste estudo foram analisados pela ferramenta DIANA Tools (<http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php>). Para realizar a busca dos genes alvos dos microRNAs regulados pelos lncRNAs identificados neste estudo foram feitas usando a ferramenta online miRTargetlink (<https://ccb-compute.cs.uni-saarland.de/mirtargetlink2>). Esta ferramenta está conectada a vários outros databases que são amplamente utilizados na literatura.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos estudos incluídos

Os artigos selecionados foram analisados conforme os critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito no fluxograma de seleção de estudos (Figura 01). Foram incluídos nesta Revisão Sistemática um total de 21 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática.

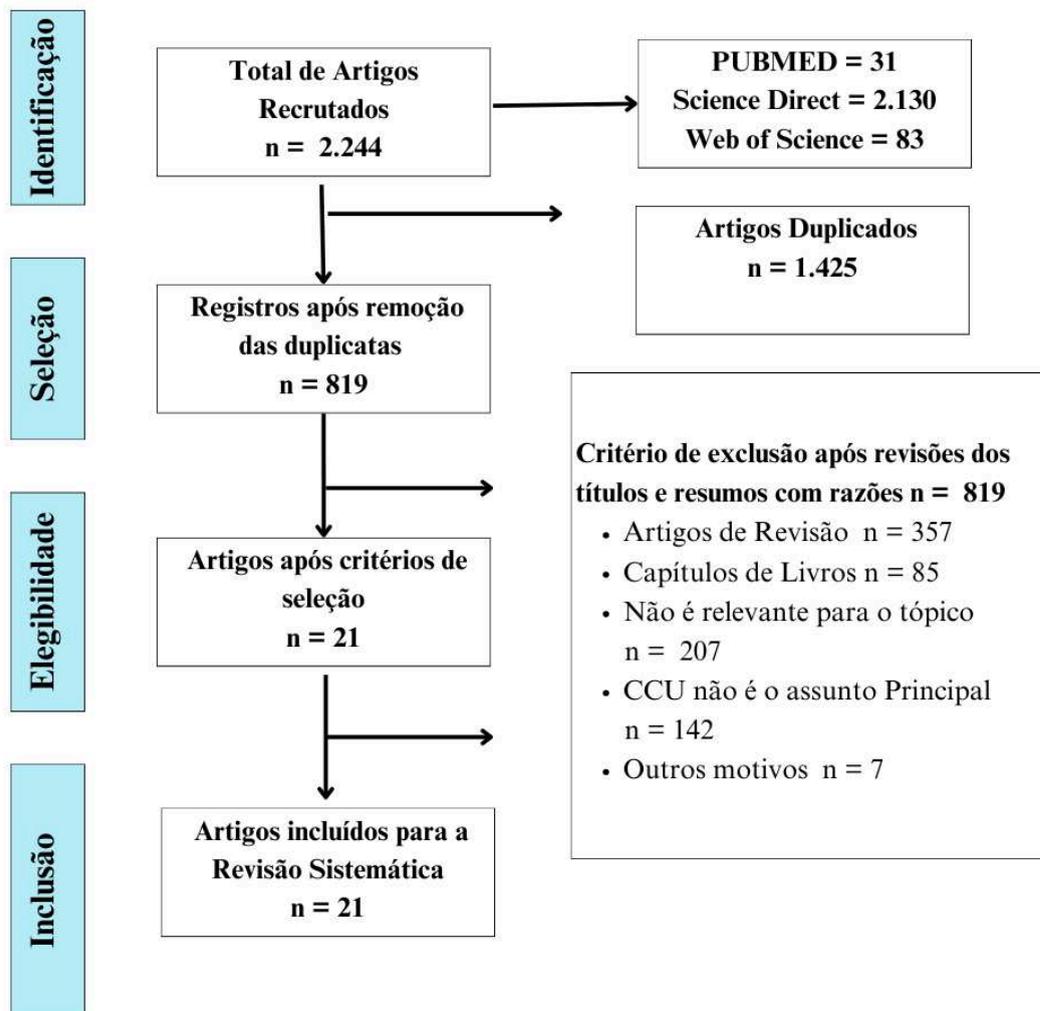


Figura 01 - Fluxograma Prisma de artigos localizados durante a Revisão Sistemática do CCU de acordo com as bases de dados

Fonte: Autor, 2024.

5.2 Análise de Viés

A tabela 02 apresenta a avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, realizada por meio das Ferramentas de Avaliação *Joanna Institute*

Critical Appraisal Tools (JBI) através do *Checklist* de Estudos quase experimentais. Oito artigos apresentaram escore 7 (baixo risco de viés), enquanto treze mostraram risco 5 ou 6 (risco moderado de viés). Cada linha representa um estudo específico, e as colunas contêm informações sobre diversos critérios de avaliação.

Tabela 02 - A avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos realizada por meio das Ferramentas de Avaliação *Joanna Institute Critical Appraisal Tools* (JBI).

Referência	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Total (Sim)	Nível de Tendência
Tian <i>et al.</i> , (2022)	**S	S	*N	S	***P	S	S	S	S	7	Baixo
Wang <i>et al.</i> , (2017)	S	S	N	S	N	S	N	S	S	6	Moderado
Feng <i>et al.</i> , (2019)	S	S	N	S	N	N	S	S	S	7	Baixo
Yao <i>et al.</i> , (2019)	S	S	N	U	N	N	S	S	S	5	Moderado
Shao <i>et al.</i> , (2021)	P	S	N	S	S	S	N	S	S	6	Moderado
Mao <i>et al.</i> , (2019)	S	P	N	S	N	S	N	S	S	5	Moderado
Tian <i>et al.</i> , (2022)	S	S	N	S	N	S	S	P	S	6	Moderado
Zhang <i>et al.</i> , (2022)	S	S	P	P	N	S	S	S	S	6	Moderado
Du <i>et al.</i> , (2022)	S	S	N	S	N	P	N	S	S	5	Moderado
Liu <i>et al.</i> , (2020)	S	S	N	S	S	N	N	S	S	6	Moderado
Hou <i>et al.</i> , (2020)	S	S	N	S	N	S	S	S	S	7	Baixo
Ma <i>et al.</i> , (2020)	S	S	N	S	N	S	S	S	S	7	Baixo
Shen <i>et al.</i> , (2017)	S	S	N	S	N	S	S	S	S	7	Baixo
Yang <i>et al.</i> , (2022)	S	S	N	S	N	S	P	S	S	6	Moderado
Cai <i>et al.</i> , (2019)	S	P	N	S	N	S	S	S	S	6	Moderado
Sun <i>et al.</i> , (2023)	S	S	N	S	N	S	S	S	S	7	Baixo
Wen <i>et al.</i> , (2017)	S	S	P	S	N	S	S	S	S	7	Baixo
Wei <i>et al.</i> , (2019)	S	S	N	S	N	S	S	S	S	7	Baixo

Fang <i>et al.</i> , (2020)	S	S	N	S	N	S	N	S	S	6	Moderado
Chi <i>et al.</i> , (2023)	S	P	N	P	N	S	S	S	S	5	Moderado
He <i>et al.</i> , (2022)	S	S	N	S	N	S	N	S	N	5	Moderado

*S = Sim; **N = Não; ***P = Não Aplicável

Fonte: Autor, 2024.

5.3 LncRNAs envolvidos na resistência a quimioterápicos

Após a análise dos artigos incluídos nesta revisão, identificamos 19 lncRNAs associados à resistência ou sensibilidade a quimioterápicos, dos quais 18 foram destacados como resistentes a esses medicamentos. Neste grupo 14 lncRNAs estão envolvidos na resistência à DDP, 2 lncRNAs foram associados à resistência ao PTX (Paclitaxel), somente o lncRNA NEAT1 foi identificado como associado a resistência ao 5-fluorouracil (5-FU). O lncRNA HOTAIR foi o único identificado como envolvido na resistência a três quimioterápicos (DDP, PTX e docetaxel-DTX) (Tabela 03). Dos 18 lncRNAs resistentes a agentes antineoplásicos, 16 apresentaram sua expressão positivamente regulada, enquanto 2 estão com expressão diminuída.

Dentre os agentes quimioterápicos estudados, a DDP foi a mais abordada, e o lncRNA GAS5 foi o mais estudado relacionado à quimiorresistência no CCU. Ainda mais, foi observado que os lncRNAs pesquisados estão associados a um prognóstico desfavorável, como migração, invasão, proliferação, metástase, supressão da apoptose, promoção da transição epitelial-mesenquimal (TEM) e modulação de vias de sinalização relacionadas (Tabela 03).

Tabela 03 - LncRNAs expressão, função biológica, quimioterápicos e alvos em Câncer do Colo do Útero

LncRNAs	Expressão	Função Biológica	Medicamentos Correspondentes	Alvos ou vias	Referência
SPRY4-IT1	↑*	migração, invasão, proliferação, metástase, supressão da apoptose	DDP	-	Cai; Deng, 2019

PDHB-AS	↓*	migração, invasão, proliferação, metástase, supressão da apoptose	DDP	miR-4536-5p	Chi <i>et al.</i> , 2023
OTUD6B-AS1	↑	proliferação celular, migração e invasão celular, Apoptose	DDP	miR-206	Hou <i>et al.</i> , 2022
GAS5	↓	proliferação, invasão e migração celular, TEM	DDP	miR-21	Wen <i>et al.</i> , 2017
	↓	proliferação, invasão e migração celular	DDP	miR-21	Fang <i>et al.</i> , 2020
	↓	proliferação celular, migração e invasão celular, Apoptose	DDP	miR-21	Yao <i>et al.</i> , 2019
NEAT1	↑	Promove a proliferação de células cancerígenas e inibindo a apoptose	5-Fu	miR-34a	Shao <i>et al.</i> , 2021
LINC00958	↑	proliferação, invasão e migração celular, TEM	DDP	miR-185-5p	Tian <i>et al.</i> , 2022
LINC00511	↑	proliferação celular, migração e invasão celular, Apoptose	PTX	-	Mao <i>et al.</i> , 2019

PVT1	↑	proliferação, invasão e migração celular	PTX	miR-195	Shen <i>et al.</i> , 2017
ZFAS1	↑	proliferação celular, migração e invasão celular, Apoptose	DDP	-	Feng <i>et al.</i> , 2019
ANXA2P2	↑	proliferação, invasão e migração celular	DDP	miR-361-3p	He <i>et al.</i> , 2022
NNT-AS1	↑	proliferação, invasão e migração celular	DDP	miR-186	Liu <i>et al.</i> , 2022
PCAT6	↑	proliferação, invasão e migração celular	DDP	miR-543	Ma <i>et al.</i> , 2020
BCYRN1	↑	proliferação, invasão e migração celular	DDP	miR-330-5p	Sun <i>et al.</i> , 2022
SOX21-AS1	↑	proliferação, invasão e migração celular	DDP	miR-9-3p	Tian <i>et al.</i> , 2022
UCA1	↑	Promove a proliferação de células cancerígenas e inibindo a apoptose	DDP	-	Wang <i>et al.</i> , 2017
TUG1	↑	proliferação, invasão e migração celular	DDP	-	Wei <i>et al.</i> , 2019

SNHG15	↑	proliferação, invasão e migração celular	DDP	miR-4735-3p	Yang <i>et al.</i> , 2022
HOTAIR	↑	proliferação, invasão e migração celular, TEM	DDP, PTX e DTX	miR-29b	Zhang <i>et al.</i> , 2022

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

Fonte: Autor, 2024

5.4 LncRNAs envolvidos na sensibilidade à quimioterápicos

Dentre os lncRNAs estudados, apenas o MEG3 se destacou por apresentar sensibilidade a quimioterápicos. O lncRNA MEG3 exerce um papel crucial na regulação de várias funções biológicas essenciais, incluindo a proliferação celular, a invasão tecidual e a indução de apoptose. A sua expressão é regulada negativamente, o que implica que níveis reduzidos de MEG3 podem estar associados a um aumento na malignidade e resistência terapêutica em células tumorais. Os mecanismos pelos quais o MEG3 influencia a resposta à DDP envolve a via miR-21/*PTEN*.

5.5 Genes Alvos dos miRNAs

A identificação dos genes alvos foi feita através da ferramenta de bioinformática miRTargetlink. Para identificação dos genes foram selecionados os miRNAs alvos dos lncRNAs, conforme descrito na Tabela 04 De acordo com a pesquisa realizada foram observados 40 genes regulados por miRNAs, conforme ilustrado na figura 02.

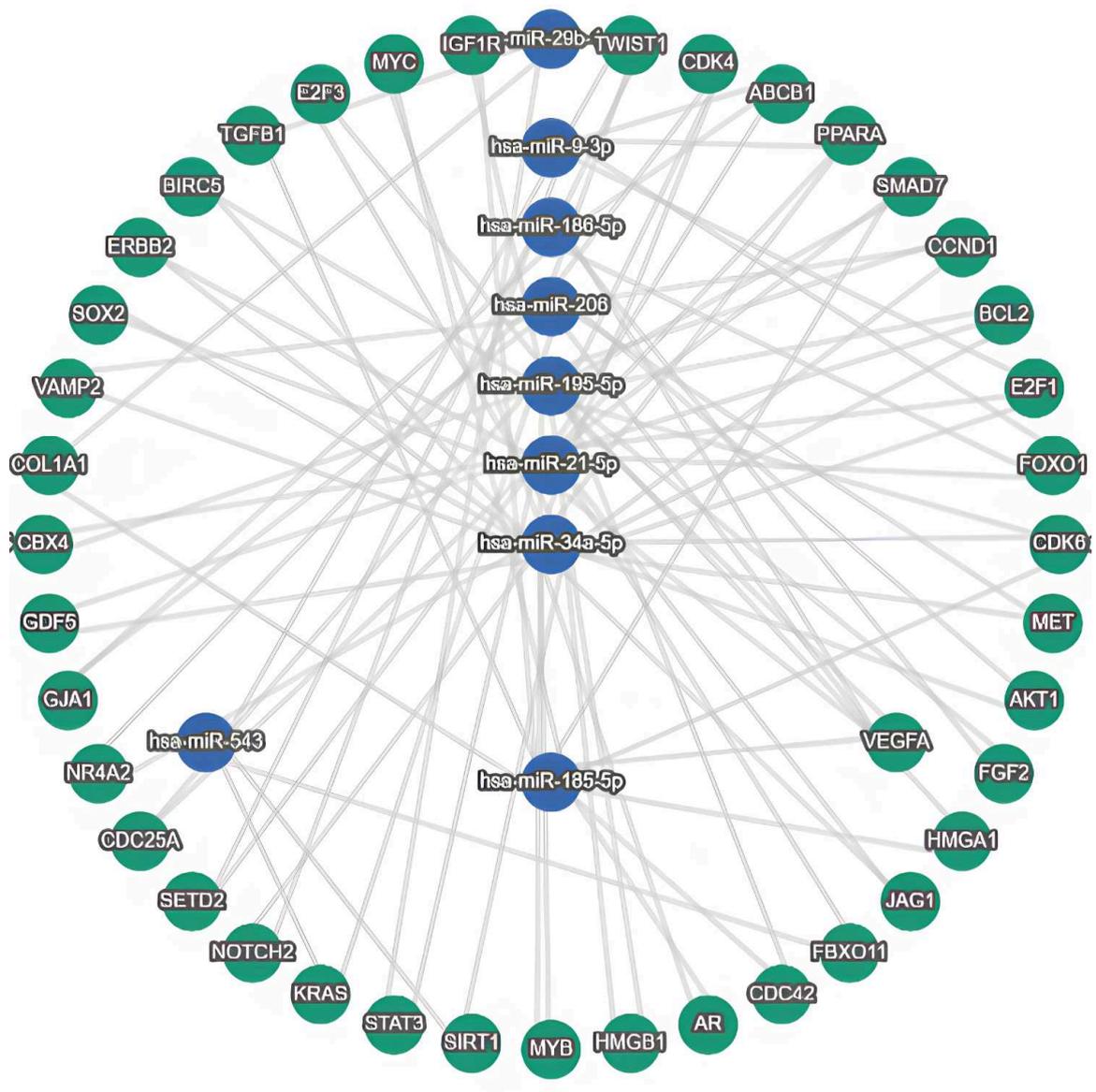


Figura 02 - Genes alvos dos miRNAs em CCU

Fonte: Autor, 2024

5.6 Vias Reguladas pelos miRNAs

Os miRNAs alvos dos lncRNAs abordados neste estudo foram analisados pela ferramenta DIANA Tools. Os dados gerados revelaram que estes miRNAs regulam 5 vias associadas à carcinogênese, como a via de proteoglicano, via de sinalização *P53* e ciclo celular (Figura 03).

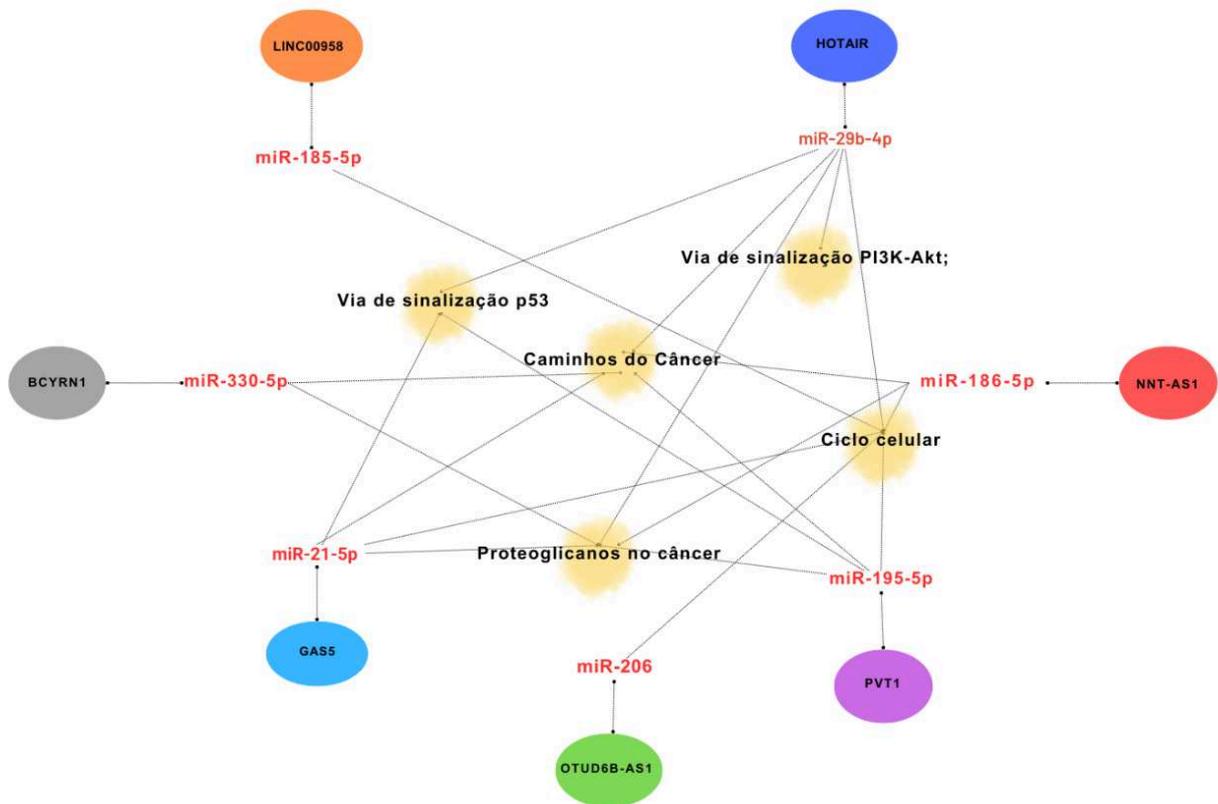


Figura 03 - Vias reguladas pelos miRNAs em CCU

Fonte: Autor, 2024

6 DISCUSSÃO

A quimioterapia é o método de tratamento mais utilizado em pacientes que não são adequados para tratamento cirúrgico (Zhong *et al.*, 2020). Infelizmente, a quimiorresistência pode ocorrer durante a quimioterapia de longo prazo e resulta em mau prognóstico, recorrência tumoral e metástase (Fang *et al.*, 2020).

A quimiorresistência ocorre quando as células cancerígenas desenvolvem mecanismos de sobrevivência com a presença de quimioterápicos destinados a inibir ou destruí-las (Liu *et al.*, 2022). Essa resistência pode surgir devido a vários fatores, como a ativação de vias de sinalização, a expulsão de agentes quimioterápicos da célula e a redução do processo de divisão celular (Feng *et al.*, 2019). Neste cenário,

os lncRNAs surgem como uma biomolécula promissora para a compreensão e enfrentamento dessa problemática, visto que, estudos apontam que esta molécula participa de vários processos fisiológicos e patológicos (He *et al.*, 2022).

Neste trabalho foi possível identificar 19 lncRNAs diferencialmente expressos em CCU. Dentre os lncRNAs observados induzindo a quimiossensibilidade em CCU, destaca-se o MEG3 regulado negativamente e sensíveis a DDP. A DDP é um medicamento amplamente empregado no tratamento do câncer, exercendo sua atividade anticâncer interagindo com as bases purinas do DNA e induzindo a formação de ligações cruzadas entre as hélices do DNA, esse processo ativa diversas vias de sinalização, culminando na apoptose (Ghosh, 2019). Este quimioterápico é uma alternativa para pacientes com CCU em estágio mais avançado (Markman, 2014).

Em relação ao MEG3, o estudo realizado por Du e colaboradores (2022) mostraram que a regulação negativa de MEG3 está associada à sensibilidade a DDP por meio do eixo miR-21/*PTEN*. Sendo assim, quando MEG3 está hiperexpresso, existe uma hipopressão de miR-21 e a regulação positiva de *PTEN*, permitindo assim que o *PTEN* seja expresso em níveis normais ou aumentados, desta forma o supressor de tumores *PTEN*, exercer suas funções reguladoras normais, promovendo a apoptose e inibindo a proliferação celular, tornando assim, as células cancerosas mais sensíveis ao DDP, levando a uma maior eficácia do tratamento quimioterápico. A interação entre MEG3, miR-21 e *PTEN* sugere um papel inovador do MEG3 como um potencial modulador da sensibilidade ao tratamento quimioterápico.

Quanto aqueles que atuam na quimiorresistência destacaram-se 18 lncRNAs, os quais 14 apresentaram resistência à DDP. Fang e colaboradores (2020) e Yao e colaboradores (2019) identificaram que o GAS5 está regulado negativamente, ocasionando níveis elevados de miR-21, o que resulta na redução da expressão do gene supressor de tumor *PDCD4*, induzindo resistência à DDP. Corroborando com este achado, Wen e colaboradores (2017), observaram que a alta expressão de GAS5 e a baixa expressão de miR-21 podem aumentar a sensibilidade das células cancerígenas ao quimioterápico.

Os miRNAs desempenham uma variedade de funções moleculares, como regulação da diferenciação, manutenção da homeostase celular e controle da

expressão gênica (Saw *et al.*, 2020). He e colaboradores (2022) registraram que o lncRNA ANXA2P2 tem como possível alvo o miR-361-3p, porém os mecanismos de ação e a função deste miRNA ainda permanecem pouco estabelecidos. O estudo de Qu e colaboradores (2021) sugerem um possível papel do miR-361-3p na regulação da expansão das células iniciadoras de tumores hepáticos e na resistência à quimioterapia.

Além dos lncRNAs supracitados destaca-se também os resistentes a PTX. Este medicamento quimioterápico age interferindo na dinâmica dos microtúbulos, os quais são estruturas importantes para a divisão celular (Fang *et al.*, 2020). O PTX promove a instabilidade destes microtúbulos inibindo a sua despolimerização. Isso resulta na interrupção da função normal destas biomoléculas, levando a uma parada no ciclo celular e, eventualmente, à apoptose das células tumorais. Este mecanismo de ação é fundamental para o tratamento do câncer com o PTX (Foley; Kapoor, 2013). Alguns lncRNAs oncogênicos podem estar envolvidos na resistência PTX (Fang *et al.*, 2020).

O lncRNA LINC00511 foi regulado positivamente em células cervicais estando relacionado com fatores de pior prognóstico e quimiorresistência em CCU. O *knockdown* de LINC00511 previne a proliferação de células cancerígenas e reduz a resistência ao PTX (Mao *et al.*, 2019). O lncRNA PVT1 também desempenha um papel na quimiorresistência no CCU. Quando sua expressão está aumentada, ele silencia epigeneticamente o miR-195, o que, por sua vez, influencia na resistência à quimioterapia com PTX (Shen *et al.*, 2017).

No tocante aos lncRNAs resistentes à 5-FU, apenas o lncRNA NEAT1 demonstrou resistência a esse medicamento. O 5-FU é um agente quimioterápico que interfere no metabolismo celular, regulando o crescimento descontrolado das células cancerígenas e inibindo a síntese de ácido nucleico, o que prejudica a replicação e a síntese de proteínas essenciais para o crescimento celular (Sethy; Kundu, 2021). Esse medicamento é amplamente utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o CCU (Liu *et al.*, 2022). Em certas condições, as células desenvolvem mecanismos de resistência a essa droga antineoplásica, como evidenciado no estudo de Shao e colaboradores (2021) que identificaram a elevada expressão do lncRNA NEAT1 em células cancerosas está associada à resistência ao 5-FU, devido as células cancerígenas frequentemente dependerem da glicólise

aeróbica para produzir energia e para a síntese de macromoléculas, um fenômeno conhecido como "efeito Warburg" (Pavlova; Thompson, 2016).

Estudos indicaram que essa característica das células cancerígenas está associada à resistência à quimioterapia (Icard *et al.*, 2018). Por outro lado, o mesmo estudo observou que a inibição do NEAT1 tornou as células resistentes mais sensíveis ao tratamento, decorrente da desregulação do miR-34a e da enzima limitadora de velocidade da glicólise (LDHA). Portanto, a intervenção direcionada à via glicolítica desregulada tem sido considerada uma estratégia terapêutica potencial para superar a resistência à quimioterapia em cânceres.

O lncRNA HOTAIR foi o único resistente ao DDP, PTX e DTX. O DTX é um medicamento quimioterápico que age semelhante ao PTX, atuando no ciclo celular e inibindo o crescimento de células cancerígenas (Zhou *et al.*, 2023). A superexpressão do HOTAIR induz a migração, proliferação e facilita TEM (Transição Epitélio Mesenquimal) de células neoplásicas provocando quimiorresistência através da via de sinalização miR-29b/*PTEN*/*PI3K* (Zhang *et al.*, 2022).

No tocante a análise *in silico* os miRNAs abordados, observou-se sua interação na regulação de diferentes genes como os *HMGB1* e *STAT3*. Estes genes desempenham um papel crucial em vários processos biológicos, em especial os relacionados a progressão do câncer (Liu *et al.*, 2020). Neste estudo observamos que *HMGB1* é regulado por miR-186-5p o que corrobora com os achados de Liu e colaboradores (2020) os quais concluíram que o lncRNA NNT-AS1 modula o eixo miR-186-5p/*HMGB1* e aumenta a quimiorresistência a DDP em CCU. O gene *STAT3*, por sua vez, é regulado por miR-21-5p, Yao e colaboradores (2018) identificaram que o lncRNA GAS5 regula *STAT3* por meio de miR-21-5p, o que atenua a apoptose induzida por DDP. Entender estes mecanismos é crucial para abordar a resistência à quimioterapia e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes no tratamento do câncer (Liu *et al.*, 2020).

Essas descobertas destacam a singularidade do nosso estudo, revelando que dos 40 genes analisados, dois genes foram significativamente associados a miRNAs conhecidos por desempenharem um papel fundamental na quimioterapia. Esses dois genes emergem como alvos promissores e merecem estudos mais aprofundados

para elucidar seus papéis precisos e seu impacto na resposta à quimioterapia (Yao *et al.*, 2019).

Este trabalho também objetivou investigar as vias reguladas pelos miRNAs identificados. Quando a função de alguma destas vias é alterada, a exemplo dos proteoglicanos, pode contribuir para o início da progressão do câncer (Theocharis *et al.*, 2015). A via de sinalização p53, desempenha um papel crucial na supressão tumoral e é frequentemente inibida em vários tipos de câncer, incluindo CCU (Janic *et al.*, 2018). Sua ativação pode induzir a parada do ciclo celular, a apoptose e diminuir a resistência à quimioterapia (Zhao *et al.*, 2020). Portanto, há um considerável interesse no desenvolvimento de terapias direcionadas ao p53 (Muller; Vousden, 2014).

A via de sinalização PI3K-Akt encontra-se desregulada em muitas doenças, participando de processos como proliferação, diferenciação celular e metabolismo, sendo que, em cânceres sua ativação em estágios avançados pode promover metástase e quimiorresistência (Duan; Liu, 2020). Portanto, estratégias terapêuticas que visem a modulação dessas vias têm um potencial significativo para melhorar os resultados do tratamento em pacientes com câncer.

7 CONCLUSÃO

Este estudo realizou uma revisão sistemática dos lncRNAs associados à resistência e sensibilidade à quimioterapia em CCU, investigando sua interação com genes-alvo e processos biológicos relacionados à carcinogênese. Dentre os lncRNAs identificados, o MEG3 se destacou por sua sensibilidade ao tratamento com cisplatina (DDP). O MEG3, que foi regulado negativamente, está associado a funções biológicas críticas como proliferação e invasão. Sua interação com o miR-21 sugere um papel significativo na resposta ao tratamento, tornando-o alvo para investigações futuras.

Por outro lado, o GAS5 regulado negativamente e amplamente estudado, também regula o miR-21, refletindo sua influência na resistência a DDP. Além disso, a análise revelou a regulação de 40 genes-alvo por miRNAs associados aos

lncRNAs, e a identificação de 5 vias biológicas importantes, algumas das quais estão diretamente envolvidas na carcinogênese. Essas vias podem representar alvos terapêuticos promissores, e a compreensão de sua modulação pelos lncRNAs pode fornecer novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes.

Diante desses resultados, é evidente que a exploração mais aprofundada dos lncRNAs pode revelar novos biomarcadores e mecanismos de resistência. Recomenda-se a continuação dos estudos para elucidar com maior precisão o papel dos lncRNAs na progressão do CCU e na resistência ao tratamento. Tais investigações podem abrir novas possibilidades terapêuticas e contribuir para a personalização dos tratamentos, potencialmente melhorando os resultados para os pacientes com CCU.

REFERÊNCIAS

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

BHATLA, N. *et al.* Cancer of the cervix uteri: 2021 update. **Int J Gynaecol Obstet.** v. 28, n. 44, 2021.

BOUVARD, V. *et al.* A review of human carcinogens-Part B: biological agents. **Lancet Oncol**, v. 10 p. 321–322, 2009.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministério. Dois tipos de HPV são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero. Brasília, 2024.

BRENNNA, S.M.F. *et al.* Prevalence of codon 72 P53 polymorphism in Brazilian women with cervix cancer. **Genet Mol Biol.** v. 27, n.4, p. 496-499, 2004.

- CAI, Hui; DENG, Hongmei. Long Non-Coding Sprouty4-Intronic Transcript 1 (SPRY4-IT1) Regulates Cancer Biological Effects and Cisplatin Sensitivity in Cervical Cancer. **Journal of Biomaterials and Tissue Engineering**. v. 9, n. 6, p. 789-796, 2019.
- CAMPOS, N. G. *et al.* Cost-effectiveness of HPV-based cervical cancer screening in the public health system in Nicaragua. **BMJ Open**, v. 7, n. 6, p. e015048, 2017.
- CHEN, W. *et al.* Nomogram for prognosis of elderly patients with cervical cancer who receive combined radiotherapy. **Sci Rep**, v. 13, n. 1, p. 13299, 16 de agos. 2023
- DICU-ANDREESCU, I. G. *et al.* Current Therapeutic Approaches in Cervical Cancer Based on the Stage of the Disease: Is There Room for Improvement?. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 59, n. 7, p. 1229, 2023.
- DU, Y. *et al.* LncRNA MEG3 promotes cisplatin sensitivity of cervical cancer cells by regulating the miR-21/PTEN axis. **BMC cancer**. v. 22, n. 1, p. 1145, 2022.
- DUAN, W.; LIU, X. . PSAT1 Upregulation Contributes to Cell Growth and Cisplatin Resistance in Cervical Cancer Cells via Regulating PI3K/AKT Signaling Pathway. **Annals of clinical and laboratory science**. v. 50, n. 4, p. 512–518, 2020.
- FREITAS, E. G. S. *et al.* Mortality from cervical cancer in brazilian regions: An ecological study. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 1, e10713144848, 2024.
- FATTAHI, S. *et al.* LncRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer: **J Cell Physiol**. v. 235 n. 4, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595495/>. Acesso em: 24 mar. 2022.
- FANG, X. *et al.* Low GAS5 expression may predict poor survival and cisplatin resistance in cervical cancer. **Cell Death Dis**. v. 11, n. 7, p. 531, 2020.
- FOLEY, E. A; KAPOOR, T. M. Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer. **Int J Gynecol Cancer**. v. 14. n. 1, p. 25-37, 2013.
- FENG, L-L. *et al.* Expression of the lncRNA ZFAS1 in cervical cancer and its correlation with prognosis and chemosensitivity. **Gene**. v. 696, p. 105-112, 2019.

GONG, Y. *et al.* MiR-29a inhibits invasion and metastasis of cervical cancer via modulating methylation of tumor suppressor SOCS1. **Future Oncol**, v. 15, p. 1729-1744, 2019.

GHOSH, Sumit. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorg Chem**. v. 88, p. 102925, 2019.

HE J, *et al.* Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity. **Biomed Pharmacother**. v. 127, p. 110209, 2020.

HE, S. *et al.* The Role of the SOX9/lncRNA ANXA2P2/miR-361-3p/SOX9 Regulatory Loop in Cervical Cancer Cell Growth and Resistance to Cisplatin. **Front. Oncol**. v. 11, 2022.

HOLUBEKOVA, V. *et al.* The Role of CADM1 and MAL Promoter Methylation in Inflammation and Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**. v.24, n.5, p.256-263, 2020.

HOFFMAN S.R. *et al.* Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. **International Journal of Cancer**. v.1;141, n.p.1:8-23, 2017.

HOLUBEKOVA, V. *et al.* The Role of CADM1 and MAL Promoter Methylation in Inflammation and Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**. v.24, n.5, p.256-263, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Histórico de ações: Conheça o histórico de ações do INCA para o controle do câncer do colo do útero no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/historico-das-acoes>. Acesso em: 30 de julho 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estadiamento: Estadiar um caso de câncer significa avaliar seu grau de disseminação. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento#:~:text=a%20outros%20%C3%B3rg%C3%A3os,-,Estadiar%20um%20caso%20de%20c%C3%A2ncer%20significa%20avaliar%20seu%20grau%20de,sua%20rela%C3%A7%C3%A3o%20com%20o%20hospedeiro>. Acesso em: 30 de jun 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa de 2023: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 15 de jan. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). O tratamento apropriado das lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de alto grau na citologia, neoplasias intraepiteliais cervicais 2 e 3. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/acoes/tratamento>. Acesso: 30 de julho 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> (abre em nova janela). Acesso em: 09 jun 2023.

ICARD P. *et al.* How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells? *Drug Resist. Updat.* 38, 1–11, 2018.

JANIC, A. *et al.* DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression. *Nat Med.* v. 24, n. 7, p. 947-953, jul. 2018.

JOANNA INSTITUTE CRITICAL APPRAISAL TOOLS. Disponível em : <https://journals.lww.com/jbisrir/pages/default.aspx>. Acesso em: 08 de jun. 2023.

JOHNSON, C. A. *et al.* Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. Elsevier. v. 35, p.166-174, 2019.

JI YY, MENG M, MIAO Y. lncRNA SNHG1 Promotes Progression of Cervical Cancer Through miR-195/NEK2 Axis. *Cancer Manag Res.* v. 12, p. 11423-11433, 2020.

LIU, Y. J. *et al.* LncRNA NNT-AS1 contributes to the cisplatin resistance of cervical cancer through NNT-AS1/miR-186/HMGB1 axis. *Cancer Cell International.* v. 20, n. 1, 2020.

LIU, M. *et al.* Expression of Micro-RNA-492 (MiR 492) in Human Cervical Cancer Cell Lines is Upregulated by Transfection with Wild Type P53, Irradiation, and 5-Fluorouracil Treatment In Vitro. *Medical Science Monitor.* v. 24, p. 7750-7758, 2018.

LIU, S. *et al.* SP1-induced lncRNA DUBR promotes stemness and oxaliplatin resistance of hepatocellular carcinoma via E2F1-CIP2A feedback. **Cancer letters**. v. 528, p. 16-30, 2022,

MAO, B-D. *et al.* LINC00511 knockdown prevents cervical cancer cell proliferation and reduces resistance to paclitaxel. **J Biosci**. v. 44, n. 2, p. 44, 2019.

MARKMAN, M. Advances in cervical cancer pharmacotherapies. **Expert Rev Clin Pharmacol**. v. 7, p. 219–223, 2014.

METHLEY, A. M. *et al.* PICO, PICOS and SPIDER: A Comparison Study of Specificity and Sensitivity in Three Search Tools for Qualitative Systematic Reviews. **BMC Health Services Research**, v. 14, n. 1, 21 nov. 2014

MECENAS, P. *et al.* Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. **PLOS ONE**, v. 15, n. 9, p. e0238339, 18 set. 2020.

MULLER, P. A; VOUSDEN, K. H. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. **Cancer Cell**. v. 25, n. 3, p. 304-17, 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. HPV e câncer do colo do útero. Washington, 2023.

NASCIMENTO, M. I. do ., SILVA, E. R. C., FLAUZINO, R. F. Distribuição de óbitos devido ao câncer do colo do útero nos municípios de extrema pobreza, Brasil, 2000 a 2018. **Cadernos Saúde Coletiva**, n. 32, n. 1, p. e32010444, 2024.

PAVLOVA N.N. and THOMPSON C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. **Cell Metab**. 23, 27–47, 2026.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

PENG, P. *et al.* Decreased miR-218–5p Levels as a Serum Biomarker in Bone Metastasis of Prostate Cancer. **Oncology Research and Treatment**. v.42, p.165–180, 2019.

PIPERIGKOU, Z. *et al.* The microRNA-cell surface proteoglycan axis in cancer progression. **Am J Physiol Cell Physiol.** v. 322, n. 5, p. 825-832, 2022.

QU, W. *et al.* Long noncoding RNA LINC00461 mediates cisplatin resistance of rectal cancer via miR-593-5p/CCND1 axis. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** v. 124, p. 109740, 2020.

ROY, M.; MUKHERJEE S. Reversal of resistance towards cisplatin by curcumin in cervical cancer cells. **Asian Pac J Cancer Prev.** v. 15 n. 3, p. 1403-10, 15 de mar. 2014.

SOUSA, A. M. V. *et al.* Mortalidade por câncer do colo do útero no estado do Rio Grande do Norte, no período de 1996 a 2010: tendência temporal e projeções até 2030. **Epidemiol Serv Saúde.** v. 25, n. 2, p. 311–22, 2016.

SANTOS, C. L. *et al.* Estimation of the Costs of Invasive Cervical Cancer Treatment in Brazil: A Micro-Costing Study. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v. 41, n. 6, p. 387-93, 2019.

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

SHAO, X. *et al.* Inhibition of lncRNA-NEAT1 sensitizes 5-Fu resistant cervical cancer cells through de-repressing the microRNA-34a/LDHA axis. **Bioscience reports.** v. 41, n. 7, 2021.

SHEN, C-J. *et al.* LncRNA PVT1 epigenetically silences miR-195 and modulates EMT and chemoresistance in cervical cancer cells. **J Drug Target.** v. 25, n. 7, p. 637-644, 2017.

SETHY, C.; KUNDU, C. N. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. **Biomed Pharmacother.** v. 147, p. 111285, 2021.

SINGH, D. *et al.* Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative.

Lancet Glob Health. v. 11, n. 2, p. 197-206, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528031/>. Acesso em: 22 de mar. 2022.

TIAN, J. *et al.* Downregulation of SOX21-AS1 Alleviated Cisplatin Resistance in Cervical Cancer Through Epithelial–Mesenchymal Transition Inhibition. **Rejuvenation Research.** v. 25, n. 5, 2022.

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

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

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

YAO, T. *et al.* Growth arrest-specific 5 attenuates cisplatin-induced apoptosis in cervical cancer by regulating STAT3 signaling via miR-21. **J Cell Physiol.** v. 234, n. 6, p. 9605-9615, 2019.

ZHAO, X. *et al.* Therapeutic potential of p53 reactivation in cervical cancer. **Crit Rev Oncol Hematol.** v. 157, p. 103182, 2021.

YANG, C. *et al.* Decreased miR-218–5p Levels as a Serum Biomarker in Bone Metastasis of Prostate Cancer. **Oncology Research and Treatment.** v.42, p.165–180, 2019.

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

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

ZHANG, W. *et al.* LncRNA HOTAIR Promotes Chemoresistance by Facilitating Epithelial to Mesenchymal Transition through miR-29b/PTEN/PI3K Signaling in Cervical Cancer. **Cells, tissues, organs**. v. 211, n. 1, p. 16-29, 2022.

ZHONG, Y. *et al.* LINC00636 promotes lymph node metastasis and cervical cancer through targeting NM23. **Biosci Rep**. v. 40, n.10, 2020.

ZHOU, C. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. **J Thorac Oncol**. v. 8, n. 1, p. 93-105, 2023.

WANG, K. *et al.* Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. **Mol Cell**. v. 16, n 6, p. 904, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21925379/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

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