

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO
CAMPUS BACABAL
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS BACHARELADO

ANA GABRIELLY DE MELO MATOS

**IDENTIFICAÇÃO DA EXPRESSÃO DE snoRNAs EM AMOSTRAS DE CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO E SUA RELAÇÃO COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-
PATOLÓGICAS: uma análise *in silico*.**

BACABAL
2022

ANA GABRIELLY DE MELO MATOS

**IDENTIFICAÇÃO DA EXPRESSÃO DE snoRNAs EM AMOSTRAS DE CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO E SUA RELAÇÃO COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-
PATOLÓGICAS: uma análise *in silico*.**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas Bacharelado da Universidade
Estadual do Maranhão como requisito para a
obtenção do grau Bacharel em Ciências
Biológicas

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho.

M425i Matos, Ana Gabrielly de Melo.

Identificação da expressão de snoRNAS em amostras de câncer de cabeça e pescoço e sua relação com as variáveis clínico – patológicas: Uma análise in silico/ Ana Gabrielly de Melo Matos – Bacabal, 2022.

28 p:il.

Monografia (Graduação) Curso de Ciências Biológicas Bacharelado- Universidade Estadual do Maranhão –UEMA/ Campus Bacabal-MA, 2022.

Orientador: Prof.^a Dr. Jaqueline Diniz Pinho

1.Biomarcador 2. CEC Cabeça e Pescoço 3. SnoRNAS

I. Título

CDU: 576.3 : 602.8

Elaborada por Poliana de Oliveira J. Ferreira CRB/13-702 MA

ANA GABRIELLY DE MELO MATOS

IDENTIFICAÇÃO DA EXPRESSÃO DE snoRNAs EM AMOSTRAS DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E SUA RELAÇÃO COM AS VARIÁVEIS CLÍNICO-PATOLÓGICAS: uma análise *in silico*.

Monografia apresentada junto ao Curso de Ciências Biológicas Bacharelado da Universidade Estadual do Maranhão – UEMA, para obtenção de grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 22/11/2022
Nota: 10,0

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho (Orientadora)
Doutora em Genética e Biologia Molecular
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior
Doutorando em Genética
Universidade de São Paulo (USP)

Raimundo Gierdson Abreu Macedo
Mestre em Biodiversidade, Ambiente e Saúde
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Dedico este trabalho à minha mãe Fabiana, ao meu pai Wilton e à minha irmã Stefanny Brenda que sempre acreditaram no meu melhor e nunca duvidaram que meus maiores sonhos fossem possíveis.

AGRADECIMENTOS

À Deus, Pai misericordioso, por ter me concedido a vida, a Fé, os desafios e todas as oportunidades que me trouxeram até aqui, por nunca ter me desamparado e sempre me mostrado motivos para não desistir da caminhada. Obrigada Nossa Senhora de Fátima, por sua intercessão e por guiar meus passos.

Aos meus pais Fabiana Lima de Melo e José Wilton de Melo Matos, essenciais em minha vida, por sempre estarem ao meu lado e batalharem tanto para que este sonho se tornasse possível, certamente não teria conseguido sem o apoio e incentivo, gratidão por tanto, amo vocês.

À minha irmã Stefanny Brenda de Melo Matos, por sempre acreditar em exatamente tudo que me proponho a fazer, por estender sua mão, me acompanhar em todos os meus passos e embarcar comigo em busca desta realização, és fundamental em minha vida, te amo infinitamente. À minha prima Alessandra Lima de Melo que sempre me impulsionou e esteve presente em tantos momentos durante o caminho, és muito especial.

Aos meus avós, Maria de Lourdes de Melo Matos, Maria de Fátima Lima de Melo, Antônio Mariano de Melo Matos e Mauro Santana de Melo, por sempre torcerem e estarem presentes nesta conquista.

À minha orientadora, Jaqueline Diniz Pinho, obrigada por acreditar, confiar e investir tanto tempo, paciência e principalmente dedicação, a senhora possui fundamental importância em minha formação, por me apresentar a área a qual hoje sou completamente apaixonada. Sem dúvida alguma, és uma grande referência científica. Pessoa e profissional de grande excelência, obrigada.

À Universidade Estadual do Maranhão, por tantas oportunidades e por proporcionar este momento ímpar em minha vida. À administração, coordenação, todo corpo docente, em especial ao quarteto espetacular que compõe o curso de Ciências Biológicas: Odgley Quixaba Vieira, Sidilene Costa Pereira, Raimundo Gierdson Abreu Macedo e Ricardo Oliveira Rocha, os quais não medem esforços para contribuírem na formação dos discentes, por compartilharem tanto conhecimento conosco. À professora Rose Mary Soares Ribeiro, por me oportunizar vivências de grande relevância como bolsista de extensão e contribuir imensamente em minha formação com seu amplo conhecimento.

Aos meus colegas do Grupo de Pesquisa em Saúde, obrigada por me acolherem tão bem, serem tão solícitos e me permitirem aprender tanto, vocês foram peças fundamentais.

Aos amigos que a graduação me apresentou, em especial, Eldevan da Silva Barbosa e Kelly Nayane Delfino da Silva, não consigo encontrar palavras que descrevam o quanto contribuíram, fizeram parte de todo processo e jornada, foram anjos que me inspiram diariamente, gratidão por tanto. Vocês fazem parte desta jornada e da minha vida.

À banca examinadora, por contribuírem na melhoria deste trabalho e pela disponibilidade.

Aos que contribuíram de forma direta ou indireta na minha formação acadêmica, muito obrigada!

“A ciência e a vida cotidiana não podem nem devem ser separadas”.

Rosalind Franklin

RESUMO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo, com aproximadamente 931 mil casos registrados em 2020. Mais de 50% dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado da doença. Historicamente o uso do tabaco, álcool e a infecção pelo HPV são importantes fatores de risco nesta neoplasia maligna. Além disso, causas adicionais como alterações genéticas e epigenéticas, precisam ser consideradas. Dentre os elementos epigenéticos, estão os pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs) que têm sido o foco de muitos estudos nos últimos anos e seu papel fundamental em muitas doenças humanas, inclusive no câncer. Dessa maneira, o presente estudo analisou através de ferramentas de bioinformática a expressão de snoRNAs em amostras de CCP, bem como correlacionou esses dados com as variáveis clínico-patológicas dos pacientes. Para este fim, foram utilizados dados oriundos do projeto TCGA. A caracterização dos snoRNAs quanto tipo, localização cromossômica e sequência genômica, foi realizada através das ferramentas: RNA central, SnoDB e snoRNA Atlas, HGNC. Para a identificação da expressão dos snoRNAs e expressão de acordo com os fatores clínico-patológicos, foi utilizada a plataforma SNORic, e a análise dos snoRNAs exclusivos em cada característica foi feita com o diagrama de Venn. Foram observados 346 snoRNAs com expressão diferencial entre Tecido Tumoral e não Tumoral, 280 com expressão aumentada e 66 com expressão diminuída, sendo os mais expressos SNORD28 e SNORD7 e o menos expresso SNORD114-3. Quanto àqueles que foram associados com fatores de pior prognóstico, destacaram-se SNORD3C no grau histológico G3, e SCARNA15 no estágio patológico IV. De acordo com a pesquisa realizada na literatura, observou-se que 12 snoRNAs diferencialmente expressos em CCP, já foram abordados em outros tipos de cânceres, com destaque para o SNORD78. Desta forma, os dados apresentados elucidam a importância e influência da desregulação dessas biomoléculas, os quais podem ser possíveis ferramentas de grande relevância na predição do prognóstico.

Palavras-chave: Biomarcador, CEC cabeça e pescoço, snoRNAs.

ABSTRACT

Head and neck cancer (HNC) is the sixth most common type in the world, with approximately 931 thousand cases registered in 2020. More than 50% of patients are diagnosed at an advanced stage of the disease. Historically, the use of tobacco, alcohol and HPV infection are important risk factors for this malignancy. In addition, additional causes, such as epigenetic changes, need to be considered. Among the epigenetic elements are the small nucleolar RNAs (snoRNAs) that have been the focus of many studies in the last twenty years and their fundamental role in many human diseases, including cancer. Thus, the present study analyzed, through bioinformatics tools, the expression of snoRNAs in PCC samples, as well as correlating these data with clinical-pathological variables. For this purpose, data from the TCGA project were used. The characterization of snoRNAs in terms of type, chromosomal location and genomic sequence was performed using the following tools: central RNA, SnoDB and snoRNA Atlas, HGNC. To identify the expression of snoRNAs and expression in clinicopathological factors, the SNORic platform was used, and the analysis of the unique snoRNAs in each characteristic was performed using the Venn diagram. We observed 346 snoRNAs with differential expression between tumor and non-tumor, 280 with increased expression and 66 with decreased expression, the most expressed being SNORD28 and SNORD7 and the least expressed SNORD114-3. As for those that were associated with worse prognostic factors, SNORD3C stood out in histological grade G3, and SCARNA 15 in pathological stage IV. According to the research carried out in the literature, it was observed that 12 snoRNAs observed as differentially expressed in CCP, have already been addressed in other types of cancer, especially SNORD78. In this way, the data presented elucidate the importance and influence of the deregulation of potential biomolecules, which can be possible tools of great relevance in the prediction of prognosis.

Keywords: Biomarker, head and neck SCC, snoRNAs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Principais famílias de snoRNAs	20
Figura 2 – Gráficos de Sobrevida.....	24
Figura 3 – Gráfico de VEEN.	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- snoRNAs diferencialmente expressos quando comparado amostras normais x tumorais.	22
Tabela 2 – snoRNAs diferencialmente expressos de acordo com as características clínicas...	23
Tabela 3 – snoRNAs abordados em outros tipos de cânceres.	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATRX- Alfa-talassemia/síndrome de deficiência intelectual ligada ao X

CC- Câncer cervical

CCP- Câncer de cabeça e pescoço

CCR- Câncer colorretal

CE- Câncer de esôfago

CG- Câncer gástrico

CHC- Carcinoma Hepatocelular

CL- Câncer de laringe

CP- Câncer de próstata

CP- Câncer de pulmão

HPV- Papilomavírus Humano

HGNC- Comitê de Nomenclatura Genética da HUGO

GB- Glioblastoma

LMA- Leucemia mieloide aguda

LPA- Leucemia promielocítica aguda

lncRNAs- RNA não codificante longo

ncRNAs- RNAs não codificantes de proteínas

miRNA- microRNA

piRNA- piwiRNA

P53- Fosfoproteína 53

qRT-PCR- Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa quantitativa

rRNA- RNA ribossomal

scaRNAs- RNAs específicos do corpo de Cajal

SnoDB- Grupo Scott Bioinformática

snoRNA- Pequeno RNA nucleolar

SA- splicing alternativo

STP- Segundos tumores primários

TCGA- Atlas do Genoma do Câncer

tRNA- RNA de transferência tRNA

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Câncer de cabeça e pescoço	16
3.2 Fatores de risco	16
3.3 Tipos de tratamento	17
3.4 Epigenética	18
3.5 RNAs não codificantes (ncRNAs).....	18
3.6 Pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs).....	19
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 Amostras.....	21
4.2 Caracterização dos snoRNAs	21
4.3 Identificação da expressão de snoRNAs	21
4.4 Pesquisa na Literatura	21
5 RESULTADOS	22
5.1 Amostras.....	22
5.2 Caracterização	22
5.3 Análise da Expressão.....	22
5.4 Análise do gráfico de Venn	24
6 DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo, assim, cada descoberta de seus aspectos moleculares precisa ser cuidadosamente analisada e avaliada, com objetivo de melhor compreender a patologia e encontrar de potenciais alvos terapêuticos (HRISTOVA, CHAN, 2019). Dentre os tipos de cânceres, destaca-se o de cabeça e pescoço (CCP), cerca de 90% dos casos de CCP, são originários das células escamosas e inclui tumores que surgem no epitélio (ARANTES *et al.*, 2020).

O CCP é o sexto tipo mais comum no mundo, com mais de 900 mil casos registrados (SUNG *et al.*, 2021). De acordo com levantamento Globocan, o câncer de tireoide é o mais comum, seguidos de cavidade oral, laringe, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e glândulas salivares (GOBOCAN, 2020). Mais de 50% dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado da doença (BRENNAN *et al.*, 2020). Geralmente o prognóstico é ruim, com alta incidência de recorrência e segundos tumores primários (STP) (LEEMANS; BRAAKHUIS; BRAKENHOFF, 2011).

As complicações decorrentes do câncer e seu tratamento podem levar a alterações fisiológicas, a saber: disfagia, aspiração, dificuldades de mastigação, alterações na fala e alterações estéticas que comprometem os aspectos físicos e psicossociais desses pacientes (ROSSI; MORAES; MOLENTO, 2021). Por conseguinte, esta neoplasia afeta substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, causando impactos na saúde mental, vida social, vínculos afetivos e familiares (BAKHTIAR *et al.*, 2015).

Historicamente o uso do tabaco (correlacionado com a intensidade e duração do hábito) e o álcool são considerados os principais fatores de risco para a doença, a qual, é frequentemente diagnosticada em pacientes mais velhos, tais fatores podem alterar o perfil molecular (RETTIG; D'SOUZA, 2015). Além destes fatores, é necessário ressaltar o papel do Papilomavírus humano (HPV), o qual tem sido reconhecido como um dos principais fatores de risco para o CCP essa neoplasia, sendo a infecção deste vírus um importante problema de saúde pública (GILLISON *et al.*, 2015).

Porém, causas adicionais podem influenciar no processo de desenvolvimento dessa patologia, a saber: fatores ambientais, exposições tóxicas (alumínio, cobre, níquel, dentre outros) e várias alterações epigenéticas, que desempenham um papel essencial na carcinogênese, tratando-se de uma doença multifatorial (COHEN *et al.*, 2018).

As alterações epigenéticas incluem as modificações de histonas em células neoplásicas, metilação do DNA e alteração na expressão de RNAs não codificantes de proteínas (ncRNAs) (ZAIMY *et al.*, 2017).

Dentre os ncRNAs, se destacam os pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs) que têm sido o foco de muitos estudos nos últimos vinte anos, onde seu papel fundamental em muitas doenças humanas, inclusive o câncer tem sido demonstrado. A expressão dos snoRNA podem ser modificadas por uma variedade de mudanças genéticas (DSOUZA *et al.*, 2021). Evidências crescentes elucidam, que quando estas biomoléculas se encontram desreguladas, podem participar do processo carcinogênico, no entanto, há uma exiguidade de informações sobre a participação dos snoRNAs em CCP e os mecanismos epigenéticos que desencadeiam esse tumor ainda são escassos (ZHANG *et al.*, 2019).

Diante desse contexto, este trabalho se propôs a caracterizar a expressão de snoRNAs em casos de CCP, através de ferramentas *in silico*, e sua relação com as variáveis clínico-patológicas. A análise *in silico* poderá subsidiar informações quanto a novos biomarcadores de diagnóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar através de ferramentas de bioinformática a expressão de snoRNAs em casos de câncer de cabeça e pescoço, bem como correlacionar essa expressão com as variáveis clínico-patológicas.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar os snoRNAs quanto ao tipo (C/D box, H/ACA box ou small Cajal Body), alvos, funções, localização cromossômica e gene hospedeiro em CCP;
- Analisar a expressão diferencial de snoRNAs em amostras normais x tumorais de pacientes com CCP;
- Analisar a expressão dos snoRNAs de acordo com as variáveis clínicas (estadiamento, grau histológico e sobrevida);
- Comparar os snoRNAs diferencialmente expressos em CCP com aquelas encontradas em outros tipos de tumores na literatura.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Câncer de cabeça e pescoço

Através da epidemiologia, é possível obter informações acerca da distribuição de número de casos da doença em determinada população, necessárias para protocolos baseados em evidências, utilizados para programas de saúde que possam avaliar o sucesso de ações contra o câncer (JAFFEE *et al.*, 2017). Uma série de medidas são utilizadas para estimar a incidência do câncer, a saber: Prevalência, sobrevida, mortalidade, dentre outros (PIÑEROS *et al.*, 2017)

O CCP representa um grupo de neoplasias malignas, heterogêneas, agressivas, geneticamente complexas, dentre esses: Carcinomas de células escamosas orais, que surgem de lábios, língua, assoalho da boca, cavidade oral, etc.; carcinomas de células escamosas da orofaringe, surgem da base da língua, palato mole, amígdalas, parte posterior da garganta; carcinomas de células escamosas da laringe, surgem da supraglote, glote, subglote; carcinomas de células escamosas nasais (em menor extensão), surgem de células epiteliais escamosas que revestem a cavidade nasal e os seios paranasais (INCA, 2019).

Mais de 500.000 casos de CCP são diagnosticados por ano no mundo (SKLAN; COLLINGRIDGE, 2017). No Brasil, o cenário também é preocupante, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2019 foram registradas 20.722 mortes. No Maranhão, este tipo de câncer é considerado o quinto mais incidente (INCA, 2020). Essa neoplasia maligna pode ser influenciada por uma série de fatores e além disso, há significativa discrepância nos dados epidemiológicos, principalmente devido a insuficiência de registros e de dados na literatura (SILVA *et al.*, 2020).

3.2 Fatores de risco

Os principais fatores de risco relacionados ao CCP incluem a infecção pelo HPV, EBV, uso do álcool e do cigarro, os quais podem causar significativas alterações genéticas (MARZILIANO *et al.*, 2020). A fumaça do cigarro contém substâncias que podem induzir danos ao DNA (JOU & HESS, 2017). Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e N-nitrosaminas voláteis específicas do tabaco são considerados os principais carcinógenos na fumaça do tabaco (STAREK; PODOLAK, 2009). É essencial a continuidade, bem como incentivo de estratégias e planos de ação que visem prevenção e combate ao alcoolismo e tabagismo, pois de acordo com estimativas, a redução do consumo, contribuem consideravelmente para a diminuição do número de casos de CCP (KFOURI *et al.*, 2018).

O HPV faz parte uma família de vírus de DNA que pode infectar células epiteliais basais, provocando lesões benignas e malignas da pele e mucosas do trato anogenital e

aerodigestivo superior (IARC, 2015). Os subtipos de HPV de alto risco, incluem HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59 e HPV68, podem provocar a transformação carcinogênica do epitélio da mucosa infectada (MIRABELLO *et al.*, 2018). Infecções pelo HPV, predominantemente HPV16, são conhecidas por induzirem principalmente o câncer orofaringe, além de estarem relacionados às lesões na cavidade oral (AZULAY *et al.*, 2020). De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), as vacinas são ferramentas essenciais para prevenção primária de tais malignidades, especialmente em relação ao câncer orofaringe (IARC, 2013).

Ademais, infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV) também são relevantes à essa neoplasia maligna, tendo em vista que são reconhecidos como um dos principais vírus oncogênicos (KARBALAIE *et al.*, 2020). Vale destacar que o EBV pode atuar como co-fator e mediador de infecção relacionado ao HPV (FENG *et al.*, 2021). Pesquisas apontam que tais infecções, estão etiologicamente associadas ao câncer de nasofaringe ao se desenvolver a partir de uma única célula infectada, ou seja, de origem clonal, estando relacionada também com os tumores: Linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de Burkitt e linfoma extranodal natural killer/de células T (TSAO *et al.*, 2017; IARC, 2012).

3.3 Tipos de tratamento

O tratamento para essa neoplasia é considerado um desafio, devido sua heterogeneidade intratumoral e os vários subsítios anatômicos, ou seja, não há um único alvo nesses tumores e dependendo do estadiamento da doença, as abordagens terapêuticas são distintas (PURAM; ROCCO, 2015). O principal foco das terapias é aumentar a sobrevida global dos pacientes (BURIAN; NEUCHRIST, 2021). O diagnóstico tardio está diretamente relacionado com redução da sobrevida e da qualidade de vida (MATARREDONA *et al.*, 2022).

A análise molecular adicional é crucial, pois é comum que inicialmente as alterações genéticas pré-malignas não sejam detectáveis morfologicamente (STEPAN *et al.*, 2020). Geralmente, quando a doença se encontra em estágio inicial, a escolha é pelo tratamento de modalidade única, já quando o diagnóstico é realizado em estágio avançado, há escolha pelo tratamento de modalidade combinada, com a utilização de radiação adjuvante, quimiorradioterapia, ou outras abordagens que atuam como componentes-chave da doença localmente avançada (MARUR; FORASTIERE, 2016).

Em 2007, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a uso do anticorpo monoclonal quimérico Cetuximab como terapia direcionada, embora sua eficácia se limite a um pequeno grupo de pacientes, sua utilização foi considerada um marco na área (NOR;

GUTKIND, 2018). Antes da aprovação de imunoterapias, esse medicamento era o único tratamento direcionado aos pacientes (ALSAHAFI *et al.*, 2019). Os inibidores de checkpoint pembrolizumab e nivolumab, também foram aprovados pela FDA, para pacientes com o câncer recorrentes e metastático, que podem oferecer estratégias adicionais para o tratamento (CHEN *et al.*, 2019). A aprovação do Pembrolizumab e Nivolumab marcou uma nova era para a imunoterapia, demonstrando o potencial para terapias combinadas (SANTURAY; JOHNSON; GRANDIS, 2018).

Estudos demonstram a importância do desenvolvimento da imunoterapia como abordagem primordial de terapias, tendo em vista a contribuição no entendimento de como as células malignas conseguem escapar da regulação do sistema imunológico (LUBEK, 2018). Vale ressaltar que a quimioimunoterapia nos últimos anos, tem despertado interesse de pesquisas e é considerada como tratamento de grande relevância em certos casos certas formas de CCP metastáticos (MITTAL; SHARMA, 2021).

3.4 Epigenética

A epigenética constitui os processos em que há alterações nos padrões hereditários de expressão gênica, sem que haja mudanças na sequência de DNA (TOPPER *et al.*, 2020). As diversas alterações são potencialmente reversíveis e estão associadas com a carcinogênese, bem como à progressão tumoral, por isso despertam interesse de pesquisas voltadas para o entendimento de mutações, como reguladores epigenéticos (ZHOU *et al.*, 2021). Frequentemente, os genes são alvos de mutações somáticas e é possível que atuem como genes supressores de tumor ou oncogenes (PELTOMAK, 2012). Mutações epigenéticas, denominadas epimutações, modificam a conformação e estão associadas principalmente aos estágios iniciais de neoplasias (MIRANDA *et al.*, 2019).

Logo, o perfil epigenômico contribui para o entendimento de várias doenças complexas, incluindo os cânceres humanos, além de aplicações clínicas em diagnóstico, prevenção e tratamento, representando um grande passo à frente na epigenética do câncer (NEBBIOSO *et al.*, 2018). A validação de biomarcadores e assinaturas epigenéticas são necessárias para a implementação de terapias eficazes e específicas para cada paciente, contribuindo para o sucesso de terapias baseadas em alterações epigenética (VILLANUEVA *et al.*, 2020).

3.5 RNAs não codificantes (ncRNAs)

Grande parte do DNA humano não codifica proteínas, antigamente esta parte do genoma humano, era denominada “lixo”. Contudo, com o passar dos anos, o desenvolvimento da ciência

e descobertas em relação ao DNA, pesquisadores constataram que cerca de 80% do genoma humano é biologicamente ativo e uma parte considerável do DNA é transcrita em RNA não codificante compreendendo moléculas de RNAs funcionais (ROMANO *et al.*, 2017).

Os RNAs não codificantes de proteínas (ncRNAs), presentes no genoma desperta interesse na biologia molecular, devido ao seu papel como biomarcador em várias doenças humanas, bem como o câncer, essas descobertas mudaram o panorama da biologia do câncer (DSOUSA *et al.*, 2021). Sua desregulação tem influência nas funções celulares como proliferação celular, migração, invasão, epitélio-mesenquimal (EMT) e apoptose (CHEN *et al.*, 2017). Há diversas famílias de ncRNAs em mamíferos, sendo algumas delas: RNA ribossomal (rRNA), RNA de transferência (tRNA), microRNA (miRNA), RNA não codificador longo (lncRNA), piwiRNA (piRNA) ou pequeno RNA nucleolar (snoRNA), que estão envolvidas na regulação da tradução e quando desregulados, podem implicar em uma série de patologias, dentre elas o câncer (MOURKSI *et al.*, 2020).

3.6 Pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs)

Os pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs), os quais se destacam dentre os ncRNAs e cujo comprimento é de 60-300 nucleotídeos, pertencem principalmente a três classes, identificados com base na sequência, funções, estrutura: os snoRNAs H/ACA box (SNORA), snoRNAs C/D box (SNORD) e os pequenos RNAs específicos do corpo de Cajal (scaRNAs), os quais, funcionam como complexos para guiar modificações enzimáticas, além de estarem relacionadas com dois tipos distintos de modificações pós-transcricional de RNAs ribossômicos (rRNA), enquanto C/D box definem os locais de destino para metilação, H/ACA box definem os locais de destino para pseudo-uridilação (WILLIAMS; FARZANEH, 2012. Já os scaRNAs são envolvidos na maturação de outras moléculas de RNAs, estudos demonstram que estes podem estar ativamente envolvidos na tumorigênese (RONCHETTI *et al.*, 2012)), conforme observado na Figura 1.

No tocante ao CCP, são escassos os trabalhos que abordam a relação destas biomoléculas com o processo carcinogênico deste tipo tumoral. Considerando a insuficiência de ferramentas de diagnóstico precoce, tais como marcadores preditivos, a maioria dos casos de CCP são diagnosticados já em estágios avançados, dificultando intervenções precoces (BUNBANJERDSUK *et al.*, 2019). Tendo em vista que grande parte das terapias convencionais para essa neoplasia podem ser tóxicas, a validação de biomarcadores pode ser de grande relevância para diminuição da toxicidade, além de contribuir na orientação do manejo clínico (ALSAHAFI *et al.*, 2019).

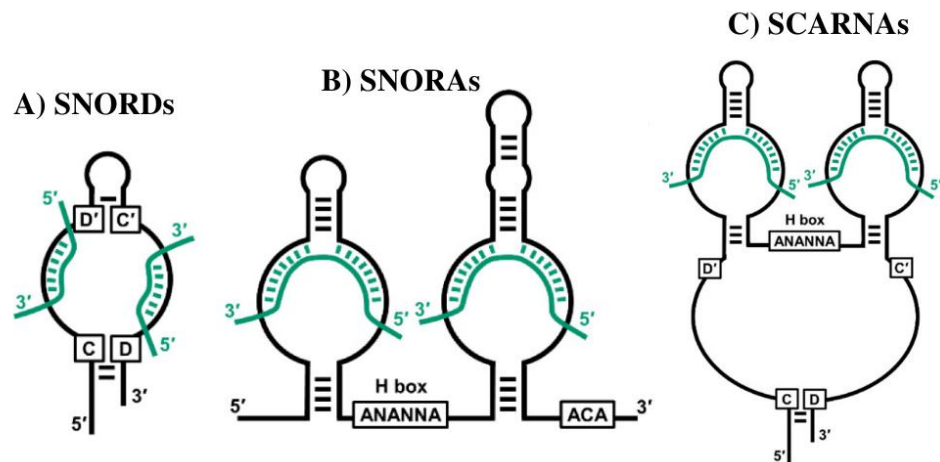


Figura 1. Principais famílias dos snoRNAs: (A) Os snoRNAs de caixa C/D (SNORDs) normalmente têm dois conjuntos de caixas C/D que medeiam estruturas em grampo. (B) snoRNAs de caixa H/ACA (SNORAs) têm uma caixa H e motivos ACA. (C) Pequenos RNAs específicos do corpo de Cajal (SCARNAs) têm combinações dos dois conjuntos de motivos.

Fonte: Adaptado de Werf; Chin; Fleming (2021).

4 METODOLOGIA

4.1 Amostras

Os dados deste estudo foram oriundos da plataforma SNORic (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/SNORic/basic/>). O SNORic é uma plataforma interligada ao TCGA que facilita a identificação de biomarcadores ou alvos terapêuticos para o câncer com base em snoRNAs (GONG, *et al.*, 2017).

4.2 Caracterização dos snoRNAs

A caracterização dos snoRNAs quanto ao tipo, localização cromossômica e sequência genômica, foi realizada através de ferramentas de bioinformática, tais como: RNACentral (<https://rnacentral.org/>), SnoDB (Scott Group Bioinformatics) (<http://scottgroup.med.usherbrooke.ca/snoDB/>), snoRNA Atlas (<http://snoatlas.bioinf.uni-leipzig.de/>), para identificar o tipo de gene hospedeiro foi utilizada a plataforma HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) (<https://www.genenames.org/>).

4.3 Identificação da expressão de snoRNAs

Foi utilizada a plataforma SNORic para a identificação da expressão dos snoRNAs e expressão nos fatores clínico-patológicas (estadiamento, grau histológico e sobrevida) (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/SNORic/basic/>). Para a análise dos snoRNAs exclusivos em cada característica foi utilizado o diagrama de VENN (<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>).

4.4 Pesquisa na Literatura

Foi realizada uma busca na literatura sobre o papel biológico dos snoRNAs em revistas indexadas no *National Library of National Institutes of Health* (PubMed) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>), com o intuito de observar a participação destas biomoléculas em outros tipos de cânceres. Foram incluídos apenas artigos em inglês. Os critérios de exclusão foram os seguintes: resumos, relatórios, revisões, monografia e dissertações.

5 RESULTADOS

5.1 Amostras

Foram analisados 44 amostras normais e 523 amostras tumorais, cujos dados foram oriundos da plataforma SNORic (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/SNORic/basic/>).

5.2 Caracterização

Foram observados 346 snoRNAs com expressão diferencial entre tumor e não tumor, 280 com expressão aumentada e 66 com expressão diminuída. Quanto às características destes snoRNAs: 244 C/D box, 84 H/ACA box e 18 small Cajal Body. Em relação a localização: (203) estão em genes codificantes de produtos proteicos, (108) em LncRNAs, (8) em pseudogenes, e outros (27) as informações não estavam disponíveis.

5.3 Análise da Expressão

Dentre os 346 snoRNAs diferencialmente expressos, destacaram-se 20 com base no seu p-valor, quando comparados amostras tumorais e não-tumorais (Tabela 01). Sendo os mais expressos SNORD28 e SNORD7, e o menos expresso SNORD114-3, todos estão localizados em lncRNAs.

Tabela 1- snoRNAs diferencialmente expressos quando comparado amostras normais x tumorais.

SnoRNA	p-value	Tipo de Expressão	Host Gene
SNORD114-3	P=8.5e-16	↓	MEG8
SNORD28	P=6.3e-16	↑	SNHG1
SNORD7	P=2.9e-16	↑	LINC02001/SNHG30
SNORD14C	P<2.2e-16	↑	HSPA8
SNORD111	P<2.2e-16	↑	SF3B3
SNORD12B	P<2.2e-16	↑	ZFAS1
SNORD13	P<2.2e-16	↑	TTI2
SNORD15B	P<2.2e-16	↑	RPS3
SNORD32A	P<2.2e-16	↑	RPL13A
SNORD41	P<2.2e-16	↑	TNPO2
SNORD42A	P<2.2e-16	↑	RPL23A
SNORD42B	P<2.2e-16	↑	RPL23A
SNORD44	P<2.2e-16	↑	GAS5

SNORD56	P<2.2e-16	↑	NOP56
SNORD78	P<2.2e-16	↑	GAS5
SNORD80	P<2.2e-16	↑	GAS5
SNORD83A	P<2.2e-16	↑	RPL3
SNORD83B	P<2.2e-16	↑	RPL3
SNORD10	P<2.2e-16	↑	EIF4A1
SNORD5	P<2.2e-16	↑	TAF1D

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

*  expressão diminuída
 expressão aumentada.

Foi feita a busca daqueles snoRNAs diferencialmente expressos quanto ao grau histológico, estágio patológico e análise de sobrevida, conforme descrito na Tabela 02. De acordo com o estágio clínico, os pacientes foram estratificados em grupos clínicos de estágio I, II, III, IV. Os snoRNAs que se destacaram nas variáveis de pior prognóstico foram SNORD3C no grau histológico G3, e SCARNA 15 no estágio patológico IV.

Tabela 2 - snoRNAs diferencialmente expressos de acordo com as características clínicas.

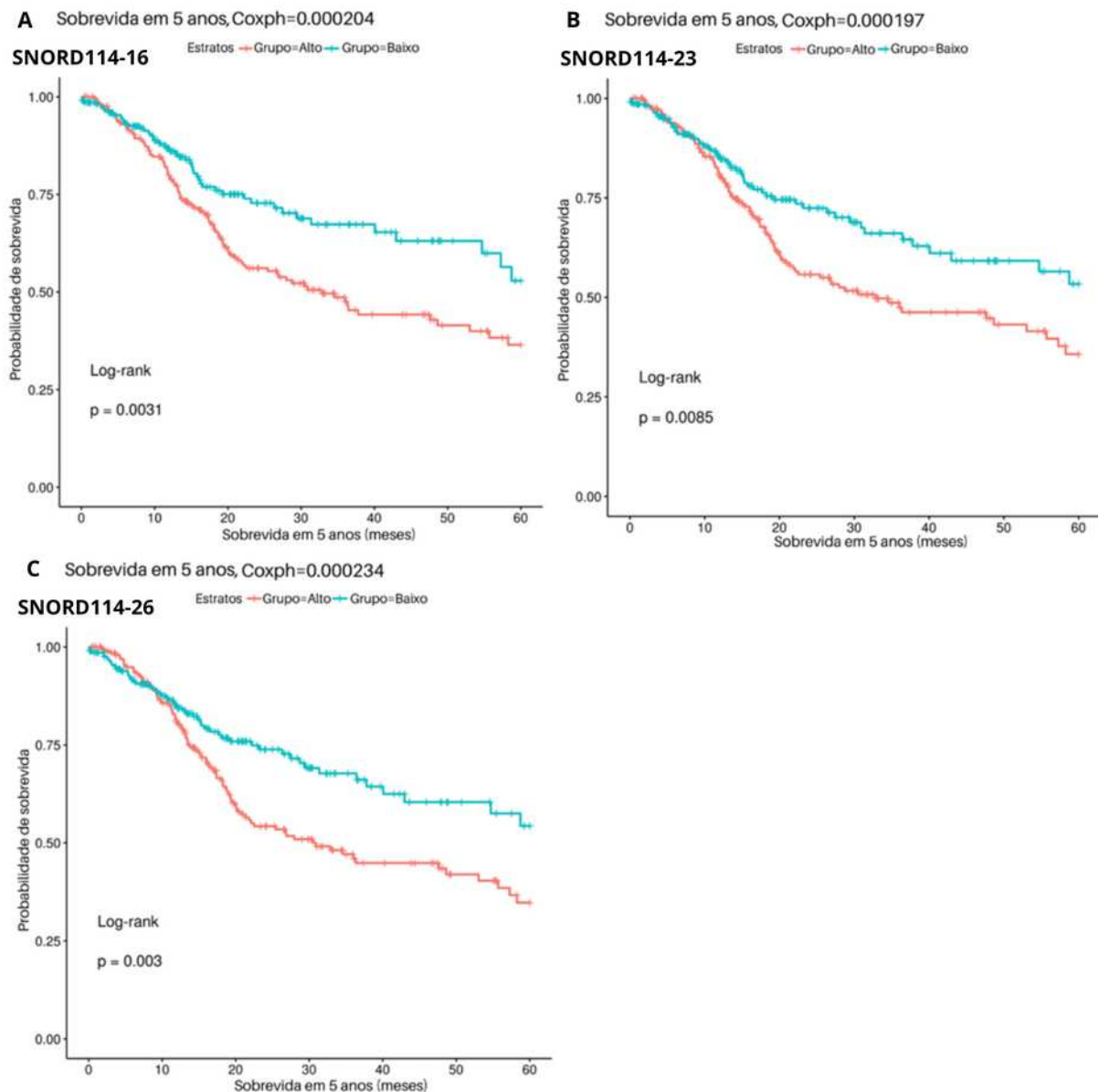
Variáveis		Tipo de expressão	p-value
Grau Histológico			
SNORD3C	G3	↑	1.67e-6
SNORD116-2	G2	↓	1.67e-6
SNORD116-24	G3	↓	1.24e-6
SNORD116-14	G3	↓	3.31e-7
SNORD116-9	G2	↓	1.88e-7
Estágio Patológico			
snoU13	I	↑	6.50e-3
SCARNA3	I	↑	4.30e-3
SCARNA15	IV	↑	1.60e-3
snoU13	III	↑	4.00e-4
snoU13	III	↑	3.00e-4

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

*  expressão diminuída
 expressão aumentada.

Os snoRNAs relacionados a uma menor sobrevida foram: A) SNORD114-16 (p-valor=0.0031), B) SNORD114-23 (p-valor= 0.0085), C) SNORD114-26 (p-valor= 0.003). É importante destacar que todos apresentaram expressão diminuída (Figura 1).

Figura 2- Gráficos de Sobrevida



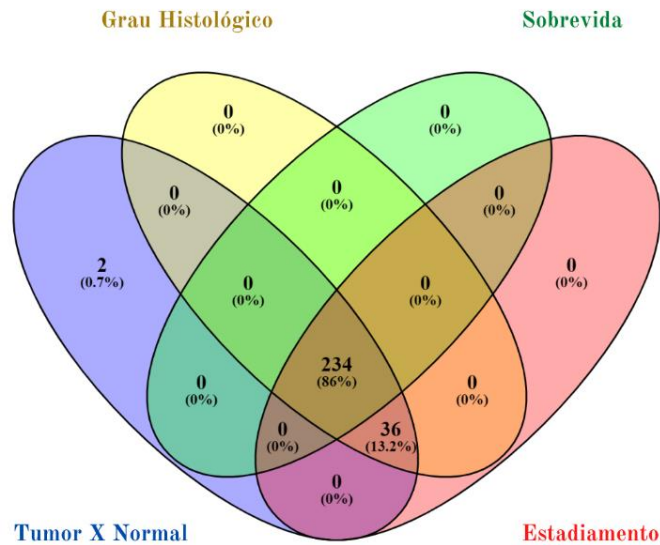
Fonte: snoRic (<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/SNORic/basic/>)

5.4 Análise do gráfico de Venn

Quando analisados os snoRNAs através do gráfico de Venn, foi possível observar 2 snoRNAs exclusivos em tumor xnormal: SNORD83 e SNORD39. Os demais, 234 snoRNAs

foram expressos em todas as quatro categorias (tumornormal, estadiamento, sobrevida e grau histológico) e 36 snoRNAs expressos somente em tumornormal, estadiamento e grau histológico (Figura 2).

Figura 3- Gráfico de VEEN.



Fonte: Venny (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)

De acordo com a pesquisa realizada na literatura, dentre os snoRNAs observados diferencialmente expressos neste trabalho, observou-se que 12 snoRNAs já foram abordados em outros tipos de cânceres, com destaque para o SNORD78, conforme observado na tabela 3.

Tabela 3 - snoRNAs abordados em outros tipos de cânceres.

Tipo de câncer	snoRNA	Papel biológico/e ou Significado clínico	Referências
Câncer de laringe	SNORD14C	Biomarcador de diagnóstico.	Mirisola <i>et al.</i> , (2011)
Câncer de esôfago	SNORD12B	Associado a pior prognóstico.	Tian <i>et al.</i> , (2021)
Câncer de esôfago	SNORA42	Associado a pior prognóstico	Shan <i>et al.</i> , (2021)
Câncer gástrico	SNORD10	Atua como oncogene.	Li <i>et al.</i> , (2018)
Câncer colorretal	SNORD12B	Transformação maligna, progressão ou metástase.	Xu <i>et al.</i> , (2016)
	SNORD44		Yuan <i>et al.</i> , (2017)

		Atua como supressor de tumor.	
Câncer cervical	SNORD3C	Associado a prognóstico ruim.	Roychowdhury <i>et al.</i> , (2020)
	SNORD78	Associado com a especificidade na distinção de tecidos tumorais e não-tumorais.	Liao <i>et al.</i> , (2010)
Câncer de pulmão	SNORD78	Potencial alvo terapêutico.	Zheng <i>et al.</i> , (2015)
	SNORD78	Relacionado com fatores de pior prognóstico.	Gao <i>et al.</i> , (2015)
	SNORD28	Associado com pior prognóstico.	Reeves <i>et al.</i> , (2017)
	SNORD28 SNORD83A	Pior sobrevida global. Biomarcador de diagnóstico precoce.	Braicu <i>et al.</i> , (2019) Wang <i>et al.</i> , (2022)
Glioblastoma	SNORD12B	Potencial alvo de tratamento.	Dong <i>et al.</i> , (2021)
Glioma	SNORD44	Atua como gene supressor de tumor.	Xia <i>et al.</i> , (2020)
Câncer de próstata	SNORD78	Relacionado com fatores de pior prognóstico.	Martens-Uzonova <i>et al.</i> , (2015)
	SNORD44	Potencial biomarcador de prognóstico.	Martens- Uzunova <i>et al.</i> , (2015)
	SNORD28	Significamente regulado em tumores.	Yu <i>et al.</i> , (2015)
Câncer de mama	SNORD12B	Potencial biomarcador para a etiologia.	Askarian <i>et al.</i> , (2011)
	SNORD41	Biomarcador de metástase.	Schulten <i>et al.</i> , (2017)
	SCARNA15	Associado com prognóstico ruim.	Beneventi <i>et al.</i> , (2021)

Leucemia promielocítica aguda	SNORD114-3	Modula o crescimento e proliferação celular.	Liuksiala <i>et al.</i> , (2014)
Leucemia mieloide aguda	SNORD13	Proliferação e maturação.	Yu <i>et al.</i> , (2021)
	SNORD42A	Crescimento e proliferação celular.	Pauli <i>et al.</i> , (2020)
Melanoma	SNORD10	Potencial biomarcador de diagnóstico.	Li <i>et al.</i> , (2013)
Carcinoma Hepatocelular	SNORD78	Associado a pior prognóstico.	Ma <i>et al.</i> , (2016)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

6 DISCUSSÃO

Atualmente, uma série de estudos são realizados baseados no perfil de expressão de snoRNAs em linhagens celulares cancerígenas, tecidos neoplásicos e normais (LIU *et al.*, 2020; Liao *et al.*, 2010; Yu *et al.*, 2015). Inicialmente, os snoRNAs foram identificados apenas no nucléolo, com função de modificações pós-transcricionais em rRNAs, ou seja, acreditava-se que atuavam apenas como genes de manutenção, mas com o avanço de tecnologias de sequenciamento, sabe-se hoje, que há enorme diversidade funcional nestas moléculas, cuja presença é verificada em outras regiões, como no citoplasma (WERF *et al.*, 2021). Além disso, estas biomoléculas possuem papéis fundamentais na tumorigênese, sendo potenciais biomarcadores (CHEN; ZHU, 2013). No entanto, apenas um único trabalho até o momento abordou a associação entre os snoRNAs e CCP, o qual relacionou os snoRNAs principalmente com a sobrevivência dos pacientes (XING *et al.*, 2020). O presente estudo, por sua vez, além de identificar a expressão dessas biomoléculas com a sobrevivência, teve como foco sua correlação com outras variáveis clínico patológicas, a saber: tumor x normal, estadiamento e grau histológico.

Neste trabalho, foi possível observar que dentre os snoRNAs os 346 snoRNAs analisados, os mais expressos foram o SNORD28 e SNORD7, enquanto o menos expresso foi o SNORD114-3. Em relação ao SNORD28, Reeves *et al.*, (2017) ao comparar tecidos normais com tecidos tumorais, evidenciaram que a superexpressão deste snoRNA está associada com pior prognóstico e diminuição na sobrevida global em câncer de pulmão. Dados semelhantes foram destacados por Braicu *et al.*, (2019), onde a expressão elevada do SNORD28 também foi verificada em câncer de pulmão, os dados demonstraram um importante papel de snoRNA na avaliação prognóstica e diagnóstico precoce, podendo ser utilizados como potenciais biomarcadores. Em câncer de mama, este mesmo snoRNA foi observado sendo regulado por p53, além de ser capaz de induzir proliferação e capacidade de formação de colônias (YU *et al.*, 2015).

Quanto ao SNORD114-3, Liuksiala *et al.*, (2013) observaram que este snoRNA tem um papel como supressor tumoral em Leucemia promielocítica aguda. Este mesmo trabalho destaca que a sua diminuída expressão foi associada ao MEG3, o qual é um lncRNA localizado no cromossomo 14q32.3, que apresenta negativa em cânceres humanos, ao controlar a expressão de vários genes supressores de tumor, entre eles estão p53, e TGF- β (GHAFOURI-FARD; TAHERI, 2019).

Ademais, outros snoRNAs com expressão alterada quando comparada os tecidos neoplásicos com tecidos adjacentes normais, também merecem destaque, como: SNORD12B,

28 SNORD78 e SNORD44, os quais de acordo com a busca na literatura já foram abordados em mais de dois tipos de tumores. A regulação positiva de SNORD12B já foi abordado em câncer de esôfago (TIAN *et al.*, 2021), colorretal (XU *et al.*, 2016), glioblastoma (DONG *et al.*, 2021) e mama (ASKARIAN *et al.*, 2011), em todos esses tumores este snoRNA foi associado a pior prognóstico.

O SNORD78, encontra-se no íntron de GAS5 (Growth Arrest Specific 5), e já foi abordado em vários tipos de cânceres, sendo verificado sua influência na proliferação de células tumorais de pulmão por meio da indução da parada do ciclo celular (LIAO *et al.*, 2010; GAO *et al.*, 2015). Em câncer de pulmão, a superexpressão foi associada a invasão de células através da indução da transição epitélio-mesenquimal (EMT), sendo a atividade oncogênica confirmada (ZHENG *et al.*, 2015). Em carcinoma hepatocelular, o SNORD78 foi observado alterado especialmente em pacientes com menor sobrevida (MA *et al.*, 2016). Segundo Martens-Uzunova *et al.*, (2011) relataram que esse SNORD foi comumente superexpresso em câncer de próstata, reconhecido como provável potencial biomarcador de prognóstico para a estratificação adicional de pacientes com alto risco de desenvolver a doença agressiva.

Diferente do que foi observado em CCP, neste trabalho, em outros tipos de cânceres o SNORD44 apresentou outro tipo de comportamento na carcinogênese, esse snoRNA já foi abordado no trabalho de Yan *et al.*, (2017), no qual possui como gene hospedeiro, o GAS5, o mesmo apresentou expressão diminuída em câncer colorretal. Já em glioma, foi relatado por Xia *et al.*, (2020) em que esta biomolécula apresentou expressão diminuída, regulando as taxas de apoptose, atuando assim, como gene supressor de tumor.

Em relação aos snoRNAs diferencialmente expressos nas características clínico-patológicas, destaca-se o SCARNA15, o qual teve um p-valor significativo em pacientes com estágio IV, este snoRNA, também conhecido como ACA45 é capaz de direcionar o splicing alternativo (SA) em células cancerígenas, o que afeta consideravelmente a expressão a atividade e função dos supressores de tumor ATRX e *p53*, induzindo o crescimento e disseminação de células malignas (BENEVENTI *et al.*, 2021). É importante ressaltar que tumores em estágio IV, considerados avançados, estão associados à recidiva local e metástases à distância, contribuindo significativamente para pior prognóstico (THOMPSON-HARVEY *et al.*, 2020). Isso ressalta a importância de realizar mais pesquisas com este snoRNA em CCP.

Lacroix *et al.*, (2020) elucidou que o supressor de tumor *p53* desempenha papéis críticos no metabolismo de células normais e cancerosas ao controlar vias metabólicas fundamentais durante a progressão tumoral, além de estar associado também às atividades transcricionais, 29 não transcricionais, senescência, reparo de DNA e morte celular. Mais de 50% dos pacientes

com CCP que apresentam alterações nesse gene, possuem perda cromossômica em 17p (local que está situado o TP53) (BRADLEY *et al.*, 2007). Isso elucida a importância da relação de biomarcadores já estudados e o snoRNAs. Ainda mais, os snoRNAs estão diretamente relacionados às vias reguladoras da *p53*, como PI3K/AKT/mTOR, a exemplo de SNORA42 e SNORA18L5, superexpressos em câncer de pulmão e câncer hepatocelular, respectivamente (LIANG *et al.*, 2019; CAO *et al.*, 2018).

Além dos snoRNAs supracitados, é importante ressaltar que o SNORD3C apresentou expressão aumentada no grau histológico G3. Porém, em câncer cervical, este snoRNA foi regulado negativamente, apresentando expressão diminuída (ROYCHOWDHURYA *et al.*, 2020).

Portanto, os dados apresentados neste trabalho demonstram que estas biomoléculas tem potencial como biomarcadores, os quais podem contribuir na estratificação de pacientes, escolha de tratamentos, monitoramento de estágios da doença com base no perfil molecular da neoplasia, fornecendo assim, melhores estratégias terapêuticas personalizadas (NONAKA; WONG, 2018).

7 CONCLUSÃO

O presente estudo, analisou através de ferramentas de bioinformática 346 snoRNAs com expressão diferencial entre tumor e não tumor em amostras de CCP, além de correlacionar essa expressão com as variáveis clínico-patológicas: Estadiamento, grau histológico e sobrevida.

Foram observados 280 snoRNAs com expressão aumentada e 66 snoRNAs com expressão diminuída, sendo os mais expressos SNORD28 e SNORD7, relacionados a fatores de pior prognóstico, ambos atuam como oncogenes. O menos expresso, SNORD114-3, atua como supressor tumoral. Os snoRNAs SNORD114-16, SNORD114-23 e SNORD114-26 foram associados a menor sobrevida dos pacientes.

Desta forma, o atual estudo evidencia a importância e influência da desregulação dos snoRNAs no processo carcinogênico em CCP. Estes dados podem abrir caminho para futuras aplicações clínicas, quer seja com o uso de amostras não-invasivas, quer seja para a terapia. Ressalta-se a importância da realização de mais estudos, a fim de que estes dados possam ser melhor explorados.

REFERÊNCIAS

ALSAHAFI, E., BEGG, K., AMELIO, I., RAULF, N., LUCARELLI, P., SAUTER, T., TAVASSOLI, M. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. **Cell Death & Disease**, v. 10, n. 8, p. 540, 2019.

ARANTES, L.M.R.B.; CARVALHO, A.C.D.; MELENDEZ, M.E.; LOPES, C. A. Serum, plasma and saliva biomarkers for head and neck cancer. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 18, n. 1, p.85-112, 2020.

ASKARIAN-AMIRI ME.; CRAWFORD, J.; FRENCH, JD.; SMAR, T CE.; SMITH, MA.; CLARK, MB.; RU K.; MERCER, TR.; THOMPSON, ER.; LAKHANI SR.; VARGAS, AC.; CAMPBELL, IG.; BROWN, MA.; DINGER, ME.; MATTICK JS. SNORD-host RNA Zfas1 is a regulator of mammary development and a potential marker for breast cancer. **RNA**. v. 17, n. 5, p. 878-891, 2011.

AZULAY, E.E., COOKS, T., ELKABETS, M. Potential oncogenic roles of mutant-p53-derived exosomes in the tumor–host interaction of head and neck cancers. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 69, n. 2, p. 285-292, 2020.

BAKHTIAR, S.M.; ALI, A.; BARH, D. Epigenetics in Head and Neck Cancer. **Methods In Molecular Biology**, p. 751-769, 2015.

BENEVENTI, G.; MUNITA, R.; CAOTHINGOC, P.; MADEJ, M.; CIESLA, M.; MUTHUKUMAR, Sowndarya.; KROGH, Nicolai; NIELSEN, Henrik; SWAMINATHAN, Vinay; BELLODI, Cristian. The small Cajal body-specific RNA 15 (SCARNA15) directs p53 and redox homeostasis via selective splicing in cancer cells. **Nar Cancer**. v. 3, n. 3, p. 1-14, 2021.

BIOLOGICAL AGENTS. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100(B). **Lyon, France: IARC**, p. 49-92, 2012.

BHAT, G.R.; HYOLE, R.G.; LI, J. Head and neck cancer: Current challenges and future perspectives. **Adv Cancer Res**, v.152, p.67-102, 2021.

BRAICU, C.; ZIMTA, A.A.; HARANGUS, A.; IURCA, I.; IRIMIE, A.; COZA, O.; BERINDAN-NEAGOE I. The Function of Non-Coding RNAs in Lung Cancer Tumorigenesis. **Cancers (Basel)**. v.11, n. 5, p. 605, 2019.

BRADLEY, G; TREMBLAY, S; IRISH, J; MACMILLAN, C; BAKER, G; GULLANE, P; BENCHIMOL, S. The expression of p53-induced protein with death domain (Pidd) and apoptosis in oral squamous cell carcinoma. **British Journal Of Cancer**, v. 96, n. 9, p. 1425-1432, 2007.

BRENNAN, M.T.; TREISTER, N.S.; SOLLECITO, T.P.; SCHMIDT, B.L.; PATTON, L.L.; YANG, Y.; LIN, A.; ELTING, L.S.; HODGES, J.S.; LALLA, R.V. Epidemiologic factors in ptiens with advanced head and neck cancer treated with radiation therapy. **Head & Neck**, v. 43, n. 1, p.164-172, 2020.

BUNBANJERDSUK, S.; VORASAN, N.; SAETHANG, T.; PONGRUJIKORN, T.; PANGPUNYAKULCHAI, D.; MONGKONSIRI, N.; ARSA, L.; THOKANIT, N.; PONGSAPICH, W.; ANEKPURITANANG, T.; NGAMPHAIBOON, N.; JINAWATH, A.; SUNPAWERAUVONG, S.; PISITKUN, T.; SUKTITIPAT, B.; JINAWATH, N. Oncoproteomic and gene expression analyses identify prognostic biomarkers for second primary malignancy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Mod Pathol**, v. 32, n.7, p. 943-956, 2019.

BURIAN, M; NEUCHRIST, C.S. Status quo der Immunonkologie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereichs. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 172, n. 1-2, p. 31-34, 2021.

CAO, P.; YANG, A.; WANG, R.; XIA, X.; ZHAI, Y.; LI, Y.; YANG, F.; CUI, Y.; XIE, W.; LIU, Y.; LIU, T.; JIA, W.; JIANG, Z.; LI, Z.; HAN, Y.; GAO, C.; SONG, Q.; XIE, B.; ZHANG, L.; ZHANG, H.; ZHANG, J.; SHEN, X.; YUAN, Y.; YU, F.; WANG, Y.; XU, J.; MA, Y.; MO, Z.; YU, W.; HE, F.; ZHOU, G. Germline Duplication of SNORA18L5 Increases Risk for HBV-related Hepatocellular Carcinoma by Altering Localization of Ribosomal Proteins and Decreasing Levels of p53. **Gastroenterology**. v. 155, n. 2, p. 542-556, 2018.

CHEN, L.; ZHANG, Y.H.; LU, G.; HUANG, T.; CAI, Y.D. Analysis of cancer-related lncRNAs using gene ontology and KEGG pathways. **Artificial Intelligence In Medicine**, v. 76, p.27-36, 2017.

CUNHA, Y.R.O; CARNEIRO, L.K.B.C; IZABEL, T.S.S; PIMENTA, R.C. VÍRUS DO EPSTEIN-BARR: infecção, manifestações e oncogênese. *Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, Bahia*, v. 51, n. 3, p. 70-81, 2021.

CHEN, T.H., CHANG, P.M., YANG, M.H. Novel immune-modulating drugs for advanced head and neck cancer. **Head Neck**, v. 41, p. 46-56, 2019.

COHEN, N.; FEDEWA, S.; CHEN, A.Y. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 30, n. 4, p. 381-395, 2018.

COLEVAS, A.D., YOM, S.S., PFISTER, D.G., SPENCER, S., ADELSTEIN, D., ADKINS, D., BRIZEL, D.M., BURTNES, B., BUSSE, P.M., CAUDELL, J.J., CMELAK, A.J., EISELE, D.W., FENTON, M., FOOTE, R.L., GILBERT, J., GILLISON, M.L., HADDAD, R.I., HICKS, W.L., HITCHCOCK, Y.J., JIMENO, A., LEIZMAN, D., MAGHAMI, E., MELL, L.K., MITTAL, B.B., PINTO, H.A., RIDGE, J.A., ROCCO, J., RODRIGUEZ, C.P., SHAH, J.P., WEBER, R.S., WITEK, M., WORDEN, F., ZHEN, W., BURNS, J.L., DARLOW, S.D. (2018). NCCN Guidelines Insights: head and neck cancers, version 1.2018. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 5, p. 479-490.

DAVANIAN, H.; BALASIDDAIAH, A.; HEYMANN, R.; SUNDSTRÖM M, REDENSTRÖM P, SILFVERBERG M, BRODIN D, SÄLLBERG M, LINDSKOG S, KRUGER WEINER C, CHEN M. Ameloblastoma RNA profiling uncovers a distinct non-coding RNA signature. **Oncotarget**. 2017 Jan 17;8(3):4530-4542.

DELOCH, L., DERER, A., HARTMANN, J., FREY, B., FIETKAU, R., GAJPL, U.S. Modern Radiotherapy Concepts and the Impact of Radiation on Immune Activation. **Frontiers In Oncology**, v. 6, p. 1-16, 2016.

DSOUZA, V.L.; ADIGA, D.; SRIHARIKRISHNAA, S.; SURESH, P.S.; CHATTERJEE, A.; KABEKKODU, S.P. Small nucleolar RNA and its potential role in breast cancer – A comprehensive review. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1885, n. 1, p188501, 2021.

DONG, W.; LIU, X.; YANG, C.; WANG, D.; XUE, Y.; RUAN, X.; ZHANG, M.; SONG, J.; CAI, H.; ZHENG, J.; LIU, Y. Glioma glycolipid metabolism: MSI2-SNORD12B-FIP1L1-ZBTB4 feedback loop as a potential treatment target. **Clin Transl Med.** v. 11, n. 5, p. 411, 2021.

FENG, M.; DUAN, R.; GAO, Y.; ZHANG, H.; QIAO, Y.; LI, Q., ZHAO, F. Role of Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Coinfection in Cervical Intraepithelial Neoplasia in Chinese Women Living With HIV. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 1-10, 2021.

GAO, L.; MA, J.; MANNOOR, K.; GUARNERA, M.A.; SHETTY, A.; ZHAN, M.; XING, L.; STASS, S.A.; JIANG, F. Genome-wide small nucleolar RNA expression analysis of lung cancer by next-generation deep sequencing. **International journal of cancer.** v. 136, n. 6, E623-E629, 2015.

GHAFOURI-FARD, S.; TAHERI, M. Maternally expressed gene 3 (meg3): a tumor suppressor long non coding rna. **Biomed pharmacother**, v. 118, p. 109129, 2019.

GILLISON, M.L.; CHATURVEDI, A.K.; ANDERSON, W.F.; FAKHRY, C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 29, p. 3235-3242, 2015.

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

HUNTER, K.D.; PARKINSON, E.K.; HARRISON, P.R. Profiling early head and neck cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 5, n. 2, p. 127-35, 2005.

IARC (International Agency for Research on Cancer) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein–Barr virus. In: **A review of human carcinogens. B.**

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.** v. 64, p. 1-378, 1995.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **HPV vaccine could also prevent oropharyngeal cancer, says IARC.** 2013. Disponível em: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr220_E-1.pdf. Acesso em: 26 nov. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** – Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA promove campanha de prevenção ao câncer de cabeça e pescoço Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **INCA**, 2020.

JAFFEE, E.M.; DANG, C.V.; AGUS, D.B.; ALEXANDER, B.M.; ANDERSON, .KC.; ASHWORTH, A.; BARKER, A.D.; BASTANI, R.; BHATIA, S.; BLUESTONE, JÁ.; BRAWLEY, O.; BUTTE, A.J.; COIT, D.G.; DAVIDSON, N.E.; DAVIS, M.; DEPINHO, R.A.; DIASIO, R.B.; DRAETTA, G.; FRAZIER, AL.; FUTREAL, A.; GAMBHIR, S.S.; GANZ, P.A.; GARRAWAY, L.; GERSON, S.; GUPTA, S.; HEATH, J.; HOFFMAN, R.I.; HUDIS, C.; HUGHES-HALBERT, C.; IBRAHIM, R.; JADVAR, H.; KAVANAGH, B.; KITTLES, R.; LE, Q.T.; LIPPMAN, S.M.; MANKOFF, D.; MARDIS, E.R.; MAYER, D.K.; MCMASTERS, K.; MEROPOL, N.J.; MITCHELL, B.; NAREDI, P.; ORNISH, D.; PAWLIK, T.M.; PEPPERCORN, J.; POMPER, M.G.; RAGHAVAN, D.; RITCHIE, C.; SCHWARZ, S.W.; SULLIVAN, R.; WAHL, R.; WOLCHOK, J.D.; WONG, S.L.; YUNG, A. Future cancer research priorities in the USA: a Lancet Oncology Commission. **Lancet Oncol**, v. 18, n. 11, p. e653-e706, 2017.

JOU, A.; HESS, J. Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. **Oncol Res Treat**, v. 40, n. 6, p.328-332, 2017.

KARBALAIE, N.M.H. *et al.* Neck squamous cell carcinoma. **European Journal of Cancer. Prevention**, v. 29, n. 6, p.523-530, 2020.

KFOURI, S.A.; ELUF, N.J.; KOIFMAN, S.; CURADO, M.P.; MENEZES, A.; DAUDT, A.W.; WÜNSCH, F.V. Fração de câncer de cabeça e pescoço atribuível ao tabaco e ao álcool em cidades de três regiões brasileiras. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, p. 1-12, 2018.

LACROIX, M.; RISCAL, R.; ARENA, G.; LINARES, L. K.; LE, C.L. Metabolic functions of the tumor suppressor p53: Implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer. **Molecular metabolismo**. v. 33, p. 2–22, 2020.

LEEMANS, C.R.; BRAAKHUIS, BJ.; BRAKENHOFF, RH. The molecular biology of head and neck cancer. **Nat Rev Cancer**. v. 11, n.1, p. 9-22, 2011.

LIANG, J; WEN, J; HUANG, Z; CHEN, X; ZHANG, B; CHU, Liang. Small Nucleolar RNAs: insight into their function in cancer. **Frontiers In Oncology**. v. 9, p. 1-9, 2019.

LIAO, J.; YU, L.; MEI, Y.; GUARNERA, M.; SHEN, J.; LI, R.; LIU, Z.; JIANG, F. Small nucleolar RNA signatures as biomarkers for non-small-cell lung cancer. **Molecular cancer**. v. 9, n. 1, p.1-10, 2010.

LI, JL.; MAZAR, J.; ZHONG, C.; FAULKNER, G.J.; GOVINDARAJAN, S.S.; ZHANG, Z.; DINGER, M.E.; MEREDITH, G.; ADAMS, C.; ZHANG, S.; MATTICK, J.S.; RAY, A.; PERERA, R.J. Genome-wide methylated CpG island profiles of melanoma cells reveal a melanoma coregulation network. **Sci Rep**. v. 3, p. 2962, 2013.

LIUKSIALA, T.; TEITTINEN, K.J.; GRANBERG, K.; HEINÄNIEMI, M.; ANNALA, M.; MÄKI, M.; NYKTER, M.; LOHI, O. Overexpression of SNORD114-3 marks acute promyelocytic leukemia. **Leukemia**. v. 28, n. 1, p. 233-6, 2014.

LIU, Y.; RUAN, H.; LI, S.; YE, Y.; HONG, W.; GONG, J.; ZHANG, Z.; JING, Y.; ZHANG, X.; DIAO, L.; HAN, L. The genetic and pharmacogenomic landscape of snoRNAs in human cancer. **Mol Cancer**. v.19, n, p. 108, 2020.

LI, Y.; YU, S.; WANG, X.; YE, X.; HE, B.; QUAN, M.; GAO, Y. SRPK1 facilitates tumor cell growth via modulating the small nucleolar RNA expression in gastric cancer. **J Cell Physiol**. v. 234, n. 8, p. 13582-13591, 2019.

LUBEK, J.E. Head and Neck Cancer Research and Support Foundations. **Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America**, v. 30, n. 4, p. 459-469, 2018.

MA, P.; WANG, H.; HAN, L.; JING, W.; ZHOU, X.; LIU, Z. Up-regulation of small nucleolar RNA 78 is correlated with aggressive phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. **Tumour Biol**, 2016.

MARTENS-UZUNOVA, E.S.; HOOGSTRATE, Y.; KALSBECK, A.; PIGMANS, B.; VREDENBREGT-VAN DEN BERG, M.; DITS, N.; NIELSEN, S.J.; BAKER, A.; VISAKORPI, T.; BANGMA, C.; JENSTER, G. C/D-box snoRNA-derived RNA production is associated with malignant transformation and metastatic progression in prostate cancer. **Oncotarget**. v. 6, n. 19, p. 17430-44, 2015.

MARUR, S., FORASTIERE, A.A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 3, p. 386-396, 2016.

MARZILIANO, A.; TECKIE, S.; DIEFENBACH, M.A. Alcohol-related head and neck cancer: Summary of the literature. **Head Neck**, v. 42, n. 4, p. 732-738, 2020.

MITTAL, A., SHARMA, A. Current status of systemic therapy in head and neck cancer. **Journal Of Chemotherapy**, v. 34, n. 1, p. 9-24, 2021.

MATARREDONA, Q.S., MARTÍNEZ, R.A.P, SERRANO, B.E., ORTEGA, B.N., D.G.J. Factors associated with diagnosis delay in head and neck cancer. **Acta Otorrinolaringologica**, v. 73, n. p. 19-26, 2022.

MIRABELLO, L.; CLARKE, M.A.; NELSON C.W.; DEAN, M.; WENTZENSEN, N.; YEAGER, M.; CULLEN, M.; BOLAND, J.F.; NCI HPV WORKSHOP.; SCHIFFMAN M, BURK RD. The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. **Viruses**, v.10, n. 2, p. 80, 2018.

MIRANDA, F.C.L.; DOS, S.L.M.C.; SILVA, S.R.D.; FURTADO, G.P., MORAES, M.O., PESSOA, C. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. **Epigenetics**, v. 14, n. 12, p. 1164-1176, 2019.

MIRISOLA, V.; MORA, R.; ESPOSITO, A.I.; GUASTINI, L.; TABACCHIERA, F.; PALEARI, L.; AMARO, A.; ANGELINI, G.; DELLEPIANE, M.; PFEFFER, U.; SALAMI, A. A prognostic multigene classifier for squamous cell carcinomas of the larynx. **Cancer Lett**. v. 307, n. 1, p. 37-46, 2011.

MOURKSI, N. E.; MORIN, C.; FENOUIL, T.; DIAZ, J.J.; MARCEL, V. snoRNAs Offer Novel Insight and Promising Perspectives for Lung Cancer Understanding and Management. **Cells**, v. 9, n. 3, p. 541, 2020.

NEBBIOSO, A.; TAMBARO F.P.; DELL'AVERSANA C.; ALTUCCI L. Cancer epigenetics: Moving forward. **PLoS Genet**, v. 14, n. 6, p. e1007362, 2018.

NONAKA, T. & WONG, D. T. W. Liquid biopsy in head and neck cancer: Promises and challenges. **Journal of Dental Research**. v. 97, n. 6, p. 701–708, 2018.

NOR, J.E., GUTKIND J.S. Head and Neck Cancer in the New Era of Precision Medicine. **Journal Of Dental Research**, v. 97, n. 6, p. 601-602, 2018.

PAULI C, LIU Y.; ROHDE, C.; CUI, C.; FIJALKOWSKA, D.; GERLOFF, D.; WALTER, C.; KRIJGSVELD, J.; DUGAS, M.; EDEMIR, B.; PABST, C.; MÜLLER, LP.; ZHOU, F.; MÜLLER-TIDOW, C. Site-specific methylation of 18S ribosomal RNA by SNORD42A is required for acute myeloid leukemia cell proliferation. **Blood**. v. 135, n. 23, p. 2059-2070, 2020.

PELTOMAKI, P. Mutations and epimutations in the origin of cancer. **Experimental Cell Research**, v. 318, n. 4, p. 299-310, 2012.

PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; MERY, L.; BRAY, F. A Global Cancer Surveillance Framework Within Noncommunicable Disease Surveillance: Making the Case for Population-Based Cancer Registries. **Epidemiol Ver**, v. 39, n. 1161-169, 2017.

PURAM, S.V., ROCCO, J.W. Molecular Aspects of Head and Neck Cancer Therapy. **Hematology/Oncology Clinics Of North America**, v. 29, n. 6, p. 971-992, 2015.

QI, Z.; BARRETT T.; PARIKH A.S.; TIROSH I.; PURAM S.V. Single-cell sequencing and its applications in head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 99, p. 104441, 2019.

RETTIG, M.; D' SOUZA, G. Epidemiology of head and neck cancer. **Surg Oncol Clin N Am**, v. 24, n. 3, p. 379-396, 2015.

REEVES, M.E.; FIREK, M.; JLIEDI, A.; AMAAR, YG. Identification and characterization of RASSF1C piRNA target genes in lung cancer cells. **Oncotarget**. V.8, n. 21, 2017.

RIAZ, N.; MORRIS, L.G.; LEE, W.; CHAN, T.A. Unraveling the molecular genetics of head and neck cancer through genome-wide approaches. **Genes & Diseases**, v. 1, n. 1, p. 75-86, 2014.

RONCHETTI, D.; TODOERTI, K.; TUANA, G.; AGNELLI, L.; MOSCA, L.; LIONETTI, M.; FABRIS, S.; COLAPIETRO, P.; MIOZZO, M.; FERRARINI, M.; TASSONE, P.; NERI, A. The expression pattern of small nucleolar and small Cajal body-specific RNAs characterizes distinct molecular subtypes of multiple myeloma. **Blood Cancer J**, v. 2, n. 11, p. 96, 2012.

ROMANO, G.; VENEZIANO, D.; ACUNZO, M.; CROCE, C.M. Small non-coding RNA and cancer. **Carcinogenesis**, v. 38, n. 5, p. 485-491, 2017.

ROYCHOWDHURY, A.; SAMADDER, S.; DAS, P.; MAZUMDER, D.I.; CHATTERJEE, A.; ADDYA, S.; MONDAL, R.; ROY, A.; ROYCHOUDHURY, S.; PANDA, C.K. Deregulation of H19 is associated with cervical carcinoma. **Genomics**. v. 112, n. 1, p. 961-970, 2020.

ROSSI, V. C.; MORAES, J. L.; MALEMBO, C. F.; Speech therapy in head and neck cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v.87, n.5, p.495-496, 2021.

SANTURAY, R.T., JOHNSON, D.E., GRANDIS, J.R. New Therapies in Head and Neck Cancer. **Trends In Cancer**, v. 4, n. 5, p. 385-396, 2018.

SCHULTEN, H.J.; BANGASH, M.; KARIM, S.; DALLOL, A.; HUSSEIN, D.; MERDAD, A.; AL-THOUBAITY, F.K.; AL-MAGHRABI, J.; JAMAL, A.; AL-GHAMDI, F.; CHOUDHRY, H.; BAEESA, S.S.; CHAUDHARY, A.G.; AL-QAHTANI, M.H. Comprehensive molecular biomarker identification in breast cancer brain metastases. **J Transl Med**. v. 15, n. 1, p. 269, 2017.

SHAN, YANAN.; WEI, SISI.; XIANG, XIAOHAN.; DAI, SULI.; CUI, WENXUAN.; ZHAO, RIYANG.; ZHANG, CONG.; ZHANG, WEIMIN.; ZHAO, LIANMEI.; SHAN, BAOEN. SNORA42 promotes oesophageal squamous cell carcinoma development through triggering the DHX9/p65 axis. **Genomics**, v. 113, n. 5, p. 3015-3029, 2021.

SILVA, F.A.; ROUSSENQ, SC.; TAVARES, M.G.S.; SOUZA, C.P.F.D.; MOZZINI, C.B.; BENETTI, M.; DIAS, M. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 1, p. 1-8, 2020.

SKLAN, A.; COLLINGRIDGE, D. Treating head and neck cancer: for better or for worse? **Lancet Oncol**, v. 18, n. 5, p. 570-571, 2017.

STAREK, A.; PODOLAK, I. Rakotwórcze działanie dymu tytoniowego [Carcinogenic effect of tobacco smoke]. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v. 60, n. 4, p. 299-310, 2009.

STEPAN, K.O., LI, M.M., KANG, S.Y., PURAM, S.V., Molecular margins in head and neck cancer: Current techniques and future directions. **Oral Oncology**, p. 01-10, 2020.

SUN, W.; GAYKALOVA, D.A.; OCHS, M.F.; MAMBO, E.; ARNAOUTAKIS, D.; LIU, Y.; LOYO, M.; AGRAWAL, N.; HOWARD, J.; LI, R.; AHAN, S.; FERTING, E.; SIDRANSKY, D.; HOUGHTON, J.; BUDDAVARAPU, K.; SANFORD, T.; CHOUDHARY, A.; DARDEN, W.; ADAI, A.; LATHAM, G.; BISHOP, J.; SHARMA, R.; WESTRA, W.H.; HENNESSEY, P.; CHUNG, C.H.; CALIFANO, J.A. Activation of the NOTCH pathway in head and neck cancer. **Cancer Res** 74:1091–1104, 2014.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R.L.; LAVERSA1NNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

THOMPSON-HARVEY, A.; YETUKURI, M.; HANSEN, A.R.; SIMPSON, MC.; BOAKYE, E.; VARVARES, M.A.; OSAZUWA-PETERS N. Rising incidence of late-stage head and neck cancer in the United States. **Cancer**, v. 126, n. 5, p. 1090-1101, 2020.

THOMPSON, T. Genética y genómica del cáncer. **Genética en medicina**, p. 457-480, 2008.

TIAN, B.; LIU, J.; ZHANG, N.; SONG, Y.; XU, Y.; XIE, M.; WANG, B.; HUA, H.; SHEN, Y.; LI, Y.; YANG, M. Oncogenic SNORD12B activates the AKT-mTOR-4EBP1 signaling in esophageal squamous cell carcinoma via nucleus partitioning of PP-1 α . **Oncogene**. v. 40, n. 21, p.3734-3747, 2021.

TODEN, S.; ZUMWALT, TIMOTHY J.; GOEL, A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Reviews On Cancer**. v. 1875, n. 1, p. 188491, 2021.

TOPPER, M.J.; VAZ, M.; MARRONE, K.A.; BRAHMER, J.R.; BAYLIN, S.B. The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 17, n. 2, p. 75-90, 2020.

TROIANO, G.; MASTRANGELO, F.; CAPONIO, V. C. A.; LAINO, L.; CIRILLO, N.; LO M.L. Predictive prognostic value of tissue-based microRNA expression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Dental Research**. v. 97, n. 7, p. 759–766, 2018.

TSAO, S.W.; TSANG, C.M.; LO, K.W. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372 n, 1732, p. 20160270, 2017.

VIČIČEVIĆ, B.V.; FUČIĆ, A.; BARANOVIĆ, S.; BLIVAJS, I.; MILENOVIĆ, M.; BIŠOF, V.; RAKUŠIĆ, Z.; CEPPI, M., BRUZZONE, M. Environmental and behavioural head and neck cancer risk factors. **Central European Journal Of Public Health**, v. 27, n. 2, p. 106-109, 2019.

XIA, X.R.; LI, W.C.; YU, Z.T.; LI, J.; PENG, C.Y.; JIN, L.; YUAN, G.L. Effects of small nucleolar RNA SNORD44 on the proliferation, apoptosis and invasion of glioma cells. **Histochem Cell Biol**. v. 153, n. 4, p. 257-269, 2020.

XING, L., ZHANG, X., ZHANG, X., & T.D. Expression scoring of a small-nucleolar-RNA signature identified by machine learning serves as a prognostic predictor for head and neck cancer. **Journal of cellular physiology**, v. 235, n. 11, p. 8071–8084, 2020.

XU, L.; ZIEGELBAUER, J.; WANG, R.; WU, W.W.; SHEN, R.F.; JUHL, H.; ZHANG, Y.; ROSENBERG, A. Distinct Profiles for Mitochondrial t-RNAs and Small Nucleolar RNAs in Locally Invasive and Metastatic Colorectal Cancer. **Clin Cancer Res**. v. 22, n. 3, p. 773-84, 2016.

WANG, K.; SONG, X.; LI, X.; ZHANG, Z.; XIE, L.; SONG, X. Plasma SNORD83A as a potential biomarker for early diagnosis of non-small-cell lung cancer. **Future Oncol**. v.18, n. 7, p.821-832, 2022.

WERF, D; CHIN, C; FLEMING, N. SnoRNA in Cancer Progression, Metastasis and Immunotherapy Response. **Biology**, v. 10, n. 8, p. 809, 2021.

WILLIAMS, G.T.; FARZANEH, F. Are snoRNAs and snoRNA host genes new players in cancer? **Nat Rev Cancer**, v. 12, n. 2, p. 84-8, 2012.

YUAN, S.; WU, Y.; WANG, Y.; CHEN, J.; CHU, L. An Oncolytic Adenovirus Expressing SNORD44 and GAS5 Exhibits Antitumor Effect in Colorectal Cancer Cells. **Hum Gene Ther.** v. 28, n. 8, p. 690-700, 2017.

YU, F.; BRACKEN, CP.; PILLMAN, KA.; LAWRENCE, DM.; GOODALL, GJ.; CALLEN, DF.; NEILSEN, PM. p53 Represses the Oncogenic Sno-MiR-28 Derived from a SnoRNA. **PLoS One**. v. 10, n. 6, p. e0129190, 2015.

YU, W.; LUTZ, C.; KRÄMER, A.; SCHMIDT-ZACHMANN, MS. The JmjC-domain protein NO66/RIOX-1 affects the balance between proliferation and maturation in acute myeloid leukemia. **Exp Cell Res.** v. 402, n. 1, p. 112566, 2021.

ZAIMY, M.A., SAFFARZADEH, N., MOHAMMADI, A., POURGHADAMYARI, H., IZADI, P., SARLI, A., MOGHADDAM, L.K., PASCHEPARI, S.R., AZIZI, H., TORKAMANDI, S., TAVAKKOLY-BAZZAZ, J. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. **Cancer Gene Therapy**, v. 24, n. 6, p. 233-243, 2017.

ZHANG, D. Targeting snoRNAs as an emerging method of therapeutic development for cancer. **American Journal of Cancer Research**, v. 9, n. 8, p. 1504-1516, 2019.

ZHENG, D., ZHANG, J., NI, J., et al. Small nucleolar RNA 78 promotes the tumorigenesis in non-small cell lung cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**. v. 34, n. 1, p. 1-15, 2015.

ZOU, A.E.; KU, J.; HONDA, T.K.; YU, V.; KUO, SZ.; ZHENG, H.; XUAN, Y.; SAAD, MA.; HINTON, A.; BRUMUND, KT.; LIN JH, WANG-RODRIGUEZ J, ONGKEKO WM. Transcriptome sequencing uncovers novel long noncoding and small nucleolar RNAs dysregulated in head and neck squamous cell carcinoma. **RNA**. 2015 Jun;21(6):1122-34.

ZHOU, L.; XU, N.; SHIBATA, H.; SALOURA, V.; UPPALURI, R. Epigenetic modulation of immunotherapy and implications in head and neck cancer. **Cancer And Metastasis Reviews**, v. 40, p. 141-152, 2021.