



RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA

LONG NON-CODING RNAs IN GASTRIC CARCINOGENESIS

ARN LARGOS NO CODIFICANTES EN CARCINOGENESIS GÁSTRICA

Daniele de Araújo Moysés¹, Andréia Soares Silva², Davison do Amaral Rocha², Rayssa Leticia do Vale Pereira², Ionara Antunes Terra³, Juliane Larissa Barbosa Santos³, Anna Paula Rocha e Silva², Regianne Maciel dos Santos Correa², Natasha Costa da Rocha Galucio⁴

e4104121

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i10.4121>

PUBLICADO: 10/2023

RESUMO

O desenvolvimento de novos biomarcadores é essencial para a detecção precoce e estabelecimento de novos alvos terapêuticos para o Câncer Gástrico (CG). Adicionalmente, estudos epigenéticos revelam que os RNAs longos não codificantes regulam a expressão dos genes em diferentes níveis, e assim podem exercer um papel importante no processo da carcinogênese, inclusive na patologia do CG. Dessa forma, o presente estudo teve o intuito de investigar a relação de alguns RNAs não codificantes com a carcinogênese gástrica. Trata-se de uma revisão integrativa, na qual o levantamento bibliográfico foi realizado a partir de buscas nas bases de dados LILACS, SCIELO, PUBMED e WEB OF SCIENCE. Os critérios de inclusão para os artigos selecionados foram: artigos publicados durante o período de 2010 a 2020 e que abordaram a relação de algum lncRNA com o adenocarcinoma gástrico. A seleção dos artigos foi realizada a partir do uso de palavras-chave na avaliação dos títulos e dos resumos identificados na busca inicial. Os resultados dos estudos apontam novos potenciais biomarcadores ou validam a efetividade de lncRNAs existentes para o diagnóstico clínico do CG e futuros candidatos para alvo de terapia no tratamento da doença, visto que os lncRNAs atuam de forma importante na regulação da expressão de genes envolvidos no processo de inicialização e progressão do câncer, como os supressores tumorais e os oncogenes. Logo, os mecanismos de atuação dos lncRNAs são um alvo potencial para descobertas de novos biomarcadores de prognóstico, diagnóstico e condutas terapêuticas no CG.

PALAVRAS-CHAVE: RNA longo não codificante. Câncer Gástrico. Biomarcadores tumorais.

ABSTRACT

The development of new biomarkers is essential for early detection and establishment of new therapeutic targets for Gastric Cancer (GC). Additionally, epigenetic studies reveal that long non-coding RNAs regulate gene expression at different levels, and thus may play an important role in the process of carcinogenesis, including GC pathology. Therefore, the present study aimed to investigate the relationship of some non-coding RNAs with gastric carcinogenesis. This is an integrative review, in which the bibliographic survey was carried out based on searches in the LILACS, SCIELO, PUBMED and WEB OF SCIENCE databases. The inclusion criteria for the selected articles were articles published during the period from 2010 to 2020 and which addressed the relationship of some lncRNA with gastric adenocarcinoma. The selection of articles was carried out using keywords in the evaluation of titles and abstracts identified in the initial search. The results of the studies point to new potential biomarkers or validate the effectiveness of existing lncRNAs for the clinical diagnosis of GC and future candidates for therapy targets in the treatment of the disease, since lncRNAs play an important role in regulating the expression of genes involved in the process of cancer initiation and progression, such as tumor suppressors and oncogenes. Therefore, the mechanisms of action of lncRNAs are a potential target for discovering new biomarkers for prognosis, diagnosis and therapeutic approaches in GC.

KEYWORDS: Long non-coding RNA. Gastric Cancer. Tumor biomarkers.

¹ UNIESAMAZ/Professora.

² UNIESAMAZ.

³ Universidade do Estado do Pará.

⁴ Núcleo de Pesquisa em Oncologia NPO.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

RESUMEN

Biomarcadores es fundamental para la detección temprana y el establecimiento de nuevas dianas terapéuticas para el Cáncer Gástrico (CG). Los estudios epigenéticos revelan que los ARN largos no codificantes regulan la expresión genética en diferentes niveles y pueden desempeñar un papel importante en el proceso de carcinogénesis, incluida la patología GC. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo investigar la relación de algunos ARN no codificantes con la carcinogénesis gástrica. Se trata de una revisión integradora, en la que se realizó el levantamiento bibliográfico con base en búsquedas en las bases de datos LILACS, SCIELO, PUBMED y WEB OF SCIENCE. Los criterios de inclusión de los artículos seleccionados fueron: artículos publicados durante el período de 2010 a 2020 y que abordaran la relación de algunos ARN con el adenocarcinoma gástrico. La selección de artículos se realizó utilizando palabras clave en la evaluación de títulos y resúmenes identificados en la búsqueda inicial. Los resultados de los estudios apuntan a nuevos biomarcadores potenciales o validan la eficacia de los lncRNA existentes para el diagnóstico clínico de CG y futuros candidatos a dianas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad, ya que los lncRNA desempeñan un papel importante en la regulación de la expresión de genes implicados en el proceso de iniciación y progresión del cáncer, como los supresores de tumores y los oncogenes. Por tanto, los mecanismos de acción de los lncRNA son un objetivo potencial para descubrir nuevos biomarcadores para el pronóstico, diagnóstico y enfoques terapéuticos en CG.

PALABRAS CLAVE: ARN largo no codificante. Cáncer gástrico. Biomarcadores tumorales.

INTRODUÇÃO

O câncer de estômago ou Câncer Gástrico (CG) é caracterizado pelo crescimento de células indiferenciadas no sistema digestivo, e esse crescimento anormal celular pode ocorrer em qualquer área do trato gastrointestinal. Geralmente ocorre na camada mucosa, com o aparecimento de pequenas lesões característicos de tumores malignos (Gonçalves *et al.*, 2020). No Brasil, ocorreram 13.850 óbitos no ano de 2020, ocupando assim a quinta posição dos tipos de câncer, sem considerar os tumores de pele não melanoma. Estima-se para cada ano do triênio 2023 a 2025, mais de 21.480 casos, com incidência quase duas vezes maior para o sexo masculino em relação ao feminino. Na região Norte do Brasil é o segundo tipo mais frequente em homens (12,55 por 100 mil) e o quinto em mulheres (6,53 por 100 mil) (Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva, 2022).

No mundo, o CG é o quinto mais incidente e a quarta causa mais frequente de mortalidade, entre os diversos tipos de câncer. Na Ásia, configura-se como o tipo mais diagnosticado e a principal causa de morte por câncer em vários países, sendo o adenocarcinoma o subtipo mais comum e responsável por 95% dos casos (Bessa *et al.*, 2019). Em 2020, o CG foi responsável por mais de 1 milhão de casos de câncer globalmente e 2/3 desses evoluíram para óbito. Além disso, é tido como quarto mais frequentemente diagnosticado entre os homens (7,1%), enquanto representa o sétimo lugar entre as mulheres (4,0%), ambos em relação a 10,1 milhões de casos. Sendo assim, os dados mostram que as taxas de incidência chegam a ser cerca de duas vezes maiores nos homens que nas mulheres (Sung *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, devido à alta mortalidade por CG, a aplicação de tratamentos adjuvantes à cirurgia começou a aumentar, assim como a taxa de sobrevivência. Isso motivou a busca de fatores prognósticos que permitam selecionar quais pacientes irão utilizar determinada terapia (Ramos,

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

2019). O CG, apesar de ter como tratamento principal a ressecção cirúrgica, dificilmente é beneficiado por esta, pois na maioria das vezes é diagnosticado em um estágio avançado da doença, acompanhado por proliferação maligna, invasão extensa e metástase linfática (Silva; Alves, 2019). Portanto, destaca-se como requisito iminente a descoberta de marcadores moleculares que possam ser potenciais alvos terapêuticos mais eficazes nesses pacientes (Zhang *et al.*, 2015).

Análises transcriptômicas recentes forneceram evidências de que uma quantidade significativa de RNAs não codificadores, isto é, porção de RNAs do genoma humano que são transcritos, mas não traduzidos em proteínas, desempenham papel fisiológico importante na homeostase tecidual e podem ser relevantes em várias doenças, incluindo o câncer. Os RNAs longos não codificantes (lncRNAs, siga em inglês) têm como características apresentar mais de 200 nucleotídeos e não codificar proteínas. Além disso, são uma classe importante de RNAs reguladores que podem ser expressos diferencialmente nas células cancerígenas, agindo ativamente na progressão do câncer e metástase (Okugawa *et al.*, 2014). Evidências clínicas em estudos de biologia molecular e celular do câncer, observaram a influência de diversos lncRNAs no processo de carcinogênese (Engreitz *et al.*, 2016).

Vários estudos avaliaram a utilidade prognóstica dos marcadores tumorais, isoladamente ou em combinação com outros fatores, o que contribuiu para o surgimento de novas terapias alvo (Bargiela-Iparraguirre, 2017). A expressão de lncRNAs foi descrita em uma variedade de patologias, como doenças cardiovasculares (Yao *et al.*, 2019), autoimunes (Yang *et al.*, 2018), neurodegenerativas (Ma *et al.*, 2019) e, particularmente, no câncer (Li *et al.*, 2021).

O lncRNA mais relatado com expressão aberrante em um câncer é o Antígeno 3 de Câncer de Próstata (PCA3, sigla do inglês), envolvido na fisiopatologia, estratificação de risco e agressividade do câncer de próstata (Lemos *et al.*, 2016). Além desse, diversos outros lncRNAs foram identificados apresentando valor altamente preditivo no diagnóstico de diferentes tipos de câncer. Entre eles, a expressão desregulada do lncRNA HOTAIR, originalmente descrito no câncer de mama, associada também à progressão do câncer em 26 tipos de tumores humanos, bem como do CG (Cajal; Hummer, 2018).

Recentes avanços na pesquisa de lncRNAs demonstraram seu envolvimento em diferentes aspectos da regulação gênica em diversos contextos celulares e processos biológicos. Visto que, existem diferenças de expressão entre tecidos normais e malignos, bem como dos papéis causais dos lncRNAs no desenvolvimento do câncer, fazem-se necessárias investigações da correlação entre os estudos com lncRNAs e os resultados clínicos envolvendo CG (Yao *et al.*, 2017). Desta forma, a presente revisão teve o intuito de compilar estudos sobre lncRNAs anormalmente expressos no CG e sintetizar quais seus papéis na carcinogênese gástrica.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de formação do câncer é complexo, e entre os fatores envolvidos nos mecanismos de iniciação estão diversos oncogenes e genes supressores de tumor, considerados



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

fatores chaves no processo da carcinogênese (Liu *et al.*, 2018). Os lncRNAs participam dos processos de crescimento e divisão no ciclo celular e metástase. Portanto, os seus extensos papéis biológicos em diversas patologias tumorais indicam que alguns desses podem ser utilizados para modular o processo da doença (Chen *et al.*, 2018a; Luo *et al.*, 2018a).

Os lncRNAs são transcritos de RNA pela RNA polimerase II, que possuem mais que 200 nucleotídeos, não têm a capacidade de codificar proteínas, 5'- encapsulados, 3'-poliadenilados e muito semelhantes ao RNA mensageiro (mRNA) (Pang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018). Atualmente, os avanços sobre o perfil de transcriptomas fez descobertas sobre as funções dos lncRNAs na desregulação funcional. Os seus papéis regulatórios estão envolvidos nos múltiplos mecanismos que interferem na transcrição e pós-transcrição da biologia tumoral, sendo que as suas expressões aberrantes estão associadas ao processo da carcinogênese (Xiaoqiang *et al.*, 2016; Gao *et al.*, 2018).

De acordo com Wang *et al.* (2018) os lncRNAs são desregulados em vários tipos de câncer, incluindo o CG e por isso podem ser considerados biomarcadores para o seu diagnóstico, podendo também ser utilizados no prognóstico da doença. Ademais, os lncRNAs podem contribuir para descobertas de alvos terapêuticos em CG, pois sua especificidade de tecido em contraste com o mRNA e os miRNAs são maiores, o que os tornam relevantes na pesquisa para estabelecimento de novos lncRNAs como potenciais biomarcadores de câncer no diagnóstico, prognóstico e manejo terapêutico (Pang *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2018). Desse modo, essa subclasse de RNAs não codificantes apresenta potencial como biomarcadores, especialmente no que diz respeito a predição de mau prognóstico nos pacientes (Xiaoqiang *et al.*, 2016), por conseguinte, é importante a busca na literatura por estudos que abordem essa correlação.

2.1 Relação dos RNAs longos não codificantes com diagnóstico, prognóstico e metástase no câncer gástrico

Anteriormente acreditava-se que os lncRNAs eram um ruído transcricional, no entanto, com a descoberta da sua função na regulação da expressão gênica, eles passaram a ser mais estudados e foram identificados como importantes no processo da carcinogênese (Luo *et al.*, 2018b; Elsayed *et al.*, 2018). Os lncRNAs apresentam padrões de expressões específicas de cada tipo de câncer e pesquisas identificaram vários tipos de novos lncRNAs circulantes para o diagnóstico do CG, utilizando a técnica de microarray (Pang *et al.*, 2018).

Estudos anteriores de Luo *et al.* (2018a) e Elsayed *et al.* (2018) utilizaram alguns lncRNAs para interagir com o DNA, RNA e proteínas e buscaram avaliar seus níveis de expressão no tecido tumoral, confirmou-se, então, que eles estão relacionados com o processo de formação do câncer e foi verificada sua utilidade como marcadores diagnósticos não invasivos para o CG, além da sua utilização na avaliação da sobrevida do paciente.

A alta taxa de mortalidade do CG está ligada a tardia detecção da doença, um dos agravantes do CG é a metástase de linfonodo que é recorrente em 70% dos pacientes com progressão avançada; seus mecanismos de ação incluem: migração e degradação da matriz celular,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

morte celular programada, escape imunológico, formação de novos vasos linfáticos, entre outros (Zhonghua *et al.*, 2018). A metástase acontece quando as células cancerosas do foco primário se deslocam para a circulação linfática e conseqüentemente se estabelecem em focos distantes, formando um câncer secundário (Luo *et al.*, 2018).

De acordo com Li *et al.* (2018), propõe-se que os lncRNAs que estão mais relacionados a invasão e metástase no CG são os: RP5-919F19, LOC101928316, CTD-2541M15, UCA1 e MEG3. O lncRNA MEG3 está relacionado com o tamanho do tumor e na regulação da proliferação celular no CG (Wang *et al.*, 2018). Esses lncRNAs são possíveis biomarcadores de especificidade para se obter o diagnóstico, prognóstico e a classificação do CG. O lncRNA MEG3 é abordado em estudos anteriores por sua capacidade de possível biomarcador no CG, no entanto, são necessários estudos mais avançados que resultem em novos potenciais biomarcadores para terapias alvos e diagnósticos clínicos (Li *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018).

Identificou-se também que o lncRNA que está associado a tumorigênese, dimensão do tumor, metástase e mau prognóstico do CG é transcrito pelo oncogene AK096174, e os pacientes que obtiveram maiores expressões desse gene evoluíram para um pior prognóstico e sobrevida reduzida. O resultado da pesquisa evidenciou que o AK096174 foi aumentado em 62,5% nos tecidos de CG em relação aos tecidos normais, indicando que ele é regulado positivamente em CG e sugerindo-o como um novo alvo na terapia contra a doença (Zhang *et al.*, 2018).

A alta expressão do lncRNA LINC00857 está relacionado a baixa taxa de sobrevivência dos pacientes, conseqüentemente, ao pior prognóstico do CG. Pang *et al.*, (2018) sugeriram nos resultados do seu estudo que o LINC00857 regula a transição e ativa vias de sinalização no ciclo celular, promovendo o desenvolvimento de células do CG e sendo considerado um biomarcador independente para o diagnóstico e prognóstico do CG.

Uma investigação do significado clínico do lncRNA CCAL em CG, verificou que sua expressão foi consideravelmente maior em relação aos tecidos normais, estabelecendo o mesmo como passível de ser utilizado como um potencial biomarcador no diagnóstico de CG. O trabalho de Luo *et al.*, 2018a investigou os papéis biológicos do CCAL no crescimento do CG *in vitro* e *in vivo* e demonstrou que ao se ligar ao miR-149, ele anula a tradução da proteína M1 codificada pelo gene FOXM1, o que pode desencadear a metástase no CG.

A tabela 1 abaixo sintetiza pesquisas envolvendo lncRNAs em CG e suas respectivas expressões gênicas observadas pela técnica de PCR em Tempo Real Quantitativa (qRT-PCR, sigla em inglês). Dessa forma, torna-se possível observar a utilidade do lncRNA e se ele é passível de ser utilizado como biomarcador independente ao participar do processo de metástase e invasão do sistema linfático. Os resultados enfatizam os papéis de diversos lncRNAs no CG e qual sua relação potencial no diagnóstico e prognóstico desse tipo de câncer.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
 Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
 Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
 Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

Tabela 1. Estudos realizados com amostras de câncer gástrico para avaliação da expressão de lncRNAs.

| Estudo | Amostra | Ensaio | lncRNA | Diagnóstico | Prognóstico | Característica do CG | Conclusão |
|------------------------------|---------|---------|---|-------------|-------------|-----------------------|---|
| Chen <i>et al.</i> (2018a) | 48 | qRT-PCR | NNT-AS1 | Não | Sim | S/ metástase | Revelando o papel oncogênico do NNTAS1 para CG. |
| Elsayed <i>et al.</i> (2018) | 50 | qRT-PCR | HOTAIR | Sim | Não | Recém diagnosticado | Potencial biomarcador não invasivo para o diagnóstico de câncer gástrico. |
| Li <i>et al.</i> (2018) | 82 | qRT-PCR | RP5-919F19, LOC10198316, CTD-2541M15, UCA1 e MEG3 | Sim | Sim | C/ metástase | RP5-919F19 e MEG3 podem participar no sistema linfático de metástase de CG. |
| Lin <i>et al.</i> , (2018) | 26 | qRT-PCR | RP11-290F20.3 | Não | Sim | C/ metástase | Compreendendo o GCRL1, miR-885-3p e CDK4, que pode servir como um potencial alvo terapêutico em CG. |
| Luo <i>et al.</i> (2018b) | 48 | qRT-PCR | CCAL | Sim | Não | S/ metástase | Biomarcador para diagnóstico e potencial alvo para terapia no futuro. |
| Pang <i>et al.</i> (2018) | 60 | qRT-PCR | LINC00857 | Sim | Sim | S/ metástase | A expressão LINC00857 pode ser um biomarcador independente para o diagnóstico e prognóstico de CG. |
| Wang <i>et al.</i> (2018) | 96 | qRT-PCR | AB007962 | Não | Sim | CG do tipo intestinal | O nível de expressão de AB007962 foi significativamente reduzido, em comparação com NATs em tecidos CG. |
| Zhang <i>et al.</i> (2018) | 82 | qRT-PCR | AK096174 | Não | Sim | S/ metástase | AK096174 funciona como oncogene por meio de direcionamento WDR66. |
| Zhao <i>et al.</i> (2018) | 80 | qRT-PCR | AFAP1-AS1 | Sim | Sim | C/ metástase | AFAP1-AS1 induziu a metástase de células CG através da regulação de |



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGÊNESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|------|
| | | | | | | | EMT. |
|--|--|--|--|--|--|--|------|

Fonte: Autoria própria, 2023

Os dados encontrados sobre lncRNAs como potenciais biomarcadores e que estão relacionados ao mau prognóstico do CG são importantes, pois permitem o acesso a novos alvos terapêuticos no tratamento do câncer. Os marcadores tumorais de base sanguínea existentes para o CG são utilizados para o monitoramento de doenças, mas devido sua baixa especificidade e sensibilidade, eles são pouco utilizados para o diagnóstico precoce (Elsayed *et al.*, 2018; Lio, 2018).

Os carcinomas gástricos são classificados histologicamente em dois tipos principais, os do tipo difuso e intestinal (Luo *et al.*, 2018a). O lncRNA HOTAIR apesar de ser pouco estudado, possui relevância no diagnóstico do CG. No estudo de Elsayed *et al.*, (2018) sua eficiência foi de 88% em relação a sensibilidade e 84% de especificidade. Na amostragem foram recrutados pacientes diagnosticados com CG, com idades entre 30 e 62 anos, e com base na Classificação de Tumores Malignos (*sigla do inglês* TNM) foram encontrados prevalentemente o estágio III, seguido do estágio IV. Ademais, verificou-se em outros estudos que o HOTAIR atua como biomarcador prognóstico nos casos de CG difuso, e os pacientes que apresentam elevada expressão de HOTAIR tem um pior prognóstico em detrimento daqueles que apresentaram baixa expressão desse lncRNA (Wang *et al.*, 2018).

Para o lncRNA AFAP1-AS1 detectado como possível biomarcador para o CG, identificou-se que a sua superexpressão em tecidos de CG estava relacionada a pacientes nos estágios III e IV, além de ser associada a progressão agressiva da doença. Também verificou-se que o lncRNA NNT-AS1 teve superexpressão nos tecidos e células de CG, sendo que sua localização principal foi no citoplasma das células e após a utilização da técnica de “knockdown”, ou seja, um silenciamento do gene NNT-AS1, observou-se a supressão do tumor, logo, sugeriu-se que esse lncRNA atua como uma “esponja” de miRNA diante da evolução do carcinoma gástrico, demonstrando ser um importante influenciador na invasão e proliferação das células cancerígenas e também no mau prognóstico de CG (Zhao *et al.*, 2018).

No estudo de Wang *et al.*, 2018 identificou-se que o mau prognóstico em 28 pacientes com CG do tipo intestinal teve relação com a redução da expressão do lncRNA ABOO74962, além desse ter uma relação negativa com a dimensão do tumor. Outro lncRNA com capacidade de biomarcador encontrado no estudo foi o RP11-290F20.3 que, quando altamente expresso no tecido de CG, atua como oncogene, e foi relacionado com a proliferação celular e metástase, através da atuação como esponja do miR-885-3p e da regulação positiva de CDK4 (Lin *et al.*, 2018). É notório que vários estudos no decorrer dos anos estão descobrindo os mecanismos dos lncRNAs no CG, entretanto, pesquisas clínicas de identificação *in vivo* das funções desses lncRNAs são necessárias para estabelecer as vias em que atuam e, conseqüentemente, como podem servir de alvo terapêutico.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

3 MÉTODO

O estudo se trata de uma pesquisa descritiva e qualitativa do tipo revisão integrativa da literatura. Foram considerados como critérios de inclusão estudos publicados durante os anos de 2010 a 2020, com enfoque nos RNAs longos não codificantes em adenocarcinoma gástrico e contendo análise de amostras de pacientes. Foram excluídos estudos publicados anteriormente à 2010, que não abordaram sobre a relação entre algum lncRNAs e o adenocarcinoma gástrico, exceto para a introdução, bem como estudos com outros tipos de RNAs não codificantes, a exemplo dos microRNAs (miRNAs), outros tipos de câncer e artigos de revisão.

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio digital através das seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), o *repositório virtual Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), PUBMED, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e WEB OF SCIENCE. Estas bases foram escolhidas por integrarem a produção de diversas áreas do conhecimento, garantindo uma pesquisa embasada sobre o assunto adotado. Os descritores em ciências da saúde (DECS) foram: RNA longo não codificante, adenocarcinoma gástrico e biomarcadores tumorais, bem como seus termos correspondentes em inglês: *long non coding RNA, gastric adenocarcinoma e tumor biomarkers*.

Para a composição da revisão de literatura foi utilizado o protocolo de pesquisa de Mendes (2008), que se baseia na definição do problema, na avaliação crítica das evidências publicadas, na implementação das evidências na prática e, por fim, na análise dos resultados alcançados. Esse protocolo permite incentivar a assistência à saúde baseado no conhecimento científico com resultados satisfatórios e custo-benefício por meio da sua utilização.

4 CONSIDERAÇÕES

Os RNAs longos não codificantes participam e influenciam no processo de mecanismo da carcinogênese gástrica, atuando principalmente na regulação da expressão de genes necessários à iniciação e progressão tumoral, como oncogenes e genes supressores de tumor. Nesta revisão de literatura foram identificados uma gama de lncRNAs que atuam no processo de evolução do câncer gástrico, e que podem ser utilizados como condutores no diagnóstico e prognóstico dos pacientes. Esses lncRNAs foram observados como potenciais biomarcadores prognósticos e para o direcionamento do tratamento de CG, contudo, novas pesquisas são necessárias para elucidar as vias metabólicas das quais fazem parte e no que implicam. Por fim, a ampla atuação dos lncRNAs nos mecanismos de evolução envolvidos no processo de carcinogênese aponta para os benefícios da sua utilização na aplicação clínica como biomarcador não invasivo para o rastreamento precoce do CG, o que futuramente pode resultar na implementação da detecção desses biomarcadores na rotina laboratorial e melhorar a taxa de sobrevivência dos pacientes com a doença.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

REFERÊNCIAS

BARGIELA-IPARRAGUIRRE, J. **Estudio de biomarcadores de pronóstico y respuesta a terapia en cáncer gástrico**. 2017. Tese (Doutorado em Biología Molecular) - UAM. Departamento de Bioquímica; Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (IIBM). Spain: Madrid, 2017. Disponível em: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/678474>. Acessado em: 20 maio 2021.

BESSA, R. A.; FLAMIR, S. V.; YURI, R. C.; MARCOS, M. C. B.; NÁHIDA, H. F.; DÂNIA, H. F.; MARIANA, G. O. C. Clinical presentation of gastric cancer in patient with HIV. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 5, p. 4392-4399, 2019. doi: <https://doi.org/10.34119/bjdv5n10-042>.

CAJAL, S. R.; HUMMER, S. Beyond genes: understanding the function of non coding DNA. **ANALES RANM. Royal Spanish Academy of Medicine; An RANM**, v. 135, n. 03, p. 230-236, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.03.rev04>.

CHEN, B.; ZHAO, Q.; GUAN, L.; LV, H.; BIE, L.; HUANG, J.; CHEN, X. B. Long non-coding RNA NNT-AS1 sponges miR-424/E2F1 to promote the tumorigenesis and cell cycle progression of gastric cancer. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 22, n. 10, p. 4751–4759, 2018a. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13726>.

CHEN, Z.; WU, J.; HUANG, W.; PENG, J.; YE, J.; YANG, L.; YUAN, Y.; CHEN, C.; ZHANG, C.; CAI, S.; HE, Y.; WU, S.; SONG, W. Long Non-Coding RNA RP11-789C1.1 Suppresses Epithelial to Mesenchymal Transition in Gastric Cancer Through the RP11-789C1.1/MiR-5003/E-Cadherin Axis. **Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology**, v. 47, n. 6, p. 2432–2444, 2018b. doi: <https://doi.org/10.1159/000491617>.

COELHO, J. M. F.; CELENE, D.; SANTOS, B. M.; SILVA, C. S.; MIRANDA, S. S.; PORTO, E. C. L.; MONÇÃO, M. M.; FREITAS, L. O. DE; RAMOS, F. DA S.; RIOS, J. M. G. Adenocarcinoma gástrico em uma unidade de alta complexidade em oncologia. **Revista De Saúde Coletiva Da UEFS**, v. 9, p. 33–38, 2019. doi: <https://doi.org/10.13102/rscdauefs.v9i0.3494>.

DUARTE, A. C. S. F. D.; RENATA, L. W.; GABRIEL, J. T. S.; ZION, C. S.; AMANDA, A. S.; VITORIA, C. T.; EMANUELA, B. S. (2020). Perfil epidemiológico das internações por neoplasia maligna de estômago durante a última década no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 78528-78539, 2019. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-329>.

ELSAYED, E. T.; SALEM, P. E.; DARWISH, A. M.; FAYED, H. M. Plasma long non-coding RNA HOTAIR as a potential biomarker for gastric cancer. **The International journal of biological markers**, 2018 doi: <https://doi.org/10.1177/1724600818760244>.

ENGREITZ, J. M.; HAINES, J. E.; PEREZ, E. M.; MUNSON, G.; CHEN, J.; KANE, M.; MCDONEL, P. E.; GUTTMAN, M.; LANDER, E. S. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. **Nature**, v. 539, n. 7629, p. 452–455, 2016. doi: <https://doi.org/10.1038/nature20149>.

GAO, S.; ZHAO, Z. Y.; WU, R.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z. Y. Prognostic value of long noncoding RNAs in gastric cancer: a meta-analysis. **OncoTargets and therapy**, v. 11, p. 4877–4891, 2018. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S169823>.

GONÇALVES, F. S.; SARGES, R. M.; RAMOS, M. A.; SOUZA, M. J. C.; NEMER, CR. B.; MENEZES, R. A. O. (2020). Perfil clínico epidemiológico do câncer gástrico: revisão integrativa. **Pubsaúde**, v. 3, a041, 2018. doi: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude3.a041>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em:



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
 Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
 Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
 Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acessado em: 22 maio 2023.

LEMONS, A. E. G.; FERREIRA, L. B.; BATOREU, N. M.; DE FREITAS, P. P.; BONAMINO, M. H.; GIMBA, E. R. P. PCA3 long noncoding RNA modulates the expression of key cancer-related genes in LNCaP prostate cancer cells. **Tumor Biology**, v. 37, n. 8, p. 11339-11348, 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5012-3>.

LI, C.; LIANG, G.; YAO, W.; SUI, J.; SHEN, X.; ZHANG, Y.; & PU, Y. Identification and functional characterization of long non-coding RNAs in human gastric cancer. **Oncology Letters**, v. 15, p. 8805-8815, 2018. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8369>.

LI, G.; KRYCZEK, I.; NAM, J.; LI, X.; LI, S.; LI, J.; WEI, S.; GROVE, S.; VATAN, L.; ZHOU, J.; DU, W.; LIN, H.; WANG, T.; SUBRAMANIAN, C.; MOON, J. J.; CIESLIK, M.; COHEN, M.; ZOU, W. LIMIT is an immunogenic lncRNA in cancer immunity and immunotherapy. **Nature cell biology**, v. 23, n. 5, p. 526-537, 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00672-3>.

LIN, Z.; ZHOU, Z.; GUO, H.; HE, Y.; PANG, X.; ZHANG, X.; LIU, Y.; AO, X.; LI, P.; WANG, J. Long noncoding RNA gastric cancer-related lncRNA1 mediates gastric malignancy through miRNA-885-3p and cyclin-dependent kinase 4. **Cell death & disease**, v. 9, n. 6, p. 607, 2018. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0643-5>.

LIU, P.; ZHANG, M.; NIU, Q.; ZHANG, F.; YANG, Y.; JIANG, X. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits tumorigenesis in human gastric cancer cells via microRNA-99a-mediated down-regulation of BMI1. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 51, n. 10, p. e6839, 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20186839>.

LUO, T.; ZHAO, J.; LU, Z.; BI, J.; PANG, T.; CUI, H.; YANG, B.; LI, W.; WANG, Y.; WU, S.; XUE, X. Characterization of long non-coding RNAs and MEF2C-AS1 identified as a novel biomarker in diffuse gastric cancer. **Translational oncology**, v. 11, n. 5, p. 1080–1089, 2018a. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.06.007>

LUO, X.; WANG, G. H.; BIAN, Z. L.; LI, X.; W., ZHU, B. Y.; JIN, C. J.; JU, S. Q. Long non-coding RNA CCAL/miR-149/FOXO1 axis promotes metastasis in gastric cancer. **Cell death & disease**, v. 9, n. 10, p. 993, 2018b. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0969-z>.

MA, P.; LI, Y.; ZHANG, W.; FANG, F.; SUN, J.; LIU, M.; LI, K.; DONG, L. Long non-coding RNA MALAT1 inhibits neuron apoptosis and neuroinflammation while stimulates neurite outgrowth and its correlation with miR-125b mediates PTGS2, CDK5 and FOXQ1 in Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, v. 16, n. 7, p. 596-612, 2019. doi: <https://doi.org/10.2174/1567205016666190725130134>.

OKUGAWA, Y.; TOIYAMA, Y.; HUR, K.; TODEN, S.; SAIGUSA, S.; TANAKA, K.; INOUE, Y.; MOHRI, Y.; KUSUNOKI, M.; BOLAND, C. R.; GOEL, A. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis. **Carcinogenesis**, v. 35, n. 12, p. 2731–2739, 2014. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu200>.

PANG, K.; RAN, M. J.; ZOU, F. W.; YANG, T. W.; HE, F. Long non-coding RNA LINC00857 promotes gastric cancer cell proliferation and predicts poor patient survival. **Oncology letters**, v. 16, n. 2, p. 2119–2124, 2018. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8883>.

RAMOS, Marcus Fernando Kodama Pertille. **Caracterização dos subtipos moleculares do câncer gástrico por expressão gênica e proteica**. 2019. Tese (Doutorado) - Programa de Ciências em Gastroenterologia. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em:



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA CARCINOGENESE GÁSTRICA
Daniele de Araújo Moysés, Andréia Soares Silva, Davison do Amaral Rocha, Rayssa Letícia do Vale Pereira,
Ionara Antunes Terra, Juliane Larissa Barbosa Santos, Anna Paula Rocha e Silva,
Regianne Maciel dos Santos Correa, Natasha Costa da Rocha Galucio

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde03072019152538/publico/MarcusFernandoKodamaPertilleRamos.pdf>. Acessado em: 23 mar. 2021.

SILVA, F. D.; ALVES, F. Docking molecular como processo de verificação da afinidade entre receptores farmacológicos no tratamento de adenocarcinoma gástrico. **NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências**, v. 9, n. 17, 2019. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas-izabela/index.php/bio/article/view/1676>. Acessado em: 20 maio 2021.

SONG, Z.; ZHAO, W.; CAO, D.; ZHANG, J.; CHEN, S. Elementary screening of lymph node metastatic-related genes in gastric cancer based on the co-expression network of messenger RNA, microRNA and long non-coding RNA. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 51, n. 4, p. e6685, 2018. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176685>.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, 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. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

WANG, J. J.; YANG, Y. C.; SONG, Y. X.; GAO, P.; SUN, J. X.; CHEN, X. W.; MA, B.; WANG, Z. N. Long non-coding RNA AB007962 is downregulated in gastric cancer and associated with poor prognosis. **Oncology letters**, v. 16, n. 4, p. 4621-4627, 2018. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9169>.

YANG, C. A.; LI, J. P.; YEN, J. C.; LAI, I. L.; HO, Y. C.; CHEN, Y. C.; LAN, J. L.; CHANG, J. G. lncRNA NTT/PBOV1 axis promotes monocyte differentiation and is elevated in rheumatoid arthritis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 9, p. 2806, 2018. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19092806>.

YAO, Y.; XIONG, G.; JIANG, X.; SONG, T. The overexpression of lncRNA H19 as a diagnostic marker for coronary artery disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, p. 110-117, 2019. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.2.110>.

YAO, Z.; LUO, J.; HU, K.; LIN, J.; HUANG, H.; WANG, Q.; ZHANG, P.; XIONG, Z.; HE, C.; HUANG, Z.; LIU, B.; YANG, Y. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways. **Molecular oncology**, v. 11, n. 4, p. 422-437, 2017. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12045>.

ZHANG, Y.; YU, S.; ZHANG, Z.; ZHAO, G.; XU, J. Long non-coding RNA AK096174 promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer by regulating WDR66 expression. **Bioscience reports**, v. 38, n. 4, BSR20180277, 2018. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20180277>.

ZHANG, Z. Z.; SHEN, Z. Y.; SHEN, Y. Y.; ZHAO, E. H.; WANG, M.; WANG, C. J.; CAO, H.; XU, J. HOTAIR Long Noncoding RNA Promotes Gastric Cancer Metastasis through Suppression of Poly r(C)-Binding Protein (PCBP) 1. **Molecular cancer therapeutics**, v. 14, n. 5, p. 1162-1170, 2015. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0695>.

ZHU, X.; TIAN, X.; YU, C.; SHEN, C.; YAN, T.; HONG, J.; WANG, Z.; FANG, J. Y.; CHEN, H. A long non-coding RNA signature to improve prognosis prediction of gastric cancer. **Molecular cancer**, v. 15, n. 1, p. 60, 2016. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0544-0>.