

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

PATRICIA DE CASSIA DE MORAIS PEREIRA SANCHES

**ncRNAs NA CARCINOGENESE VIRAL: BREVE REVISÃO SOBRE FUNÇÃO,
INTERAÇÕES E RECURSOS COMPUTACIONAIS PARA ANÁLISE**

**DOIS VIZINHOS
2025**

PATRICIA DE CASSIA DE MORAIS PEREIRA SANCHES

**ncRNAs NA CARCINOGENESE VIRAL: BREVE REVISÃO SOBRE FUNÇÃO,
INTERAÇÕES E RECURSOS COMPUTACIONAIS PARA ANÁLISE**

**ncRNAs IN VIRAL CARCINOGENESIS: A BRIEF REVIEW OF FUNCTION,
INTERACTIONS, AND COMPUTATIONAL RESOURCES FOR ANALYSIS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito para obtenção do título de
especialista do Curso de Especialização em
Biologia Molecular com habilitação em
Biotecnologia da Universidade Tecnológica
Federal do Paraná (UTFPR).

Orientadora: Dr^a Tatianne Costa Negri
Rocha

**DOIS VIZINHOS
2025**



Este trabalho está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0). Para visualizar uma cópia desta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

PATRICIA DE CASSIA DE MORAIS PEREIRA SANCHES

**ncRNAs NA CARCINOGENESE VIRAL: BREVE REVISÃO SOBRE FUNÇÃO,
INTERAÇÕES E RECURSOS COMPUTACIONAIS PARA ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Especialização apresentado como requisito
para obtenção do título de Especialista em
Biologia Molecular da Universidade
Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)

Data de aprovação: 13 de junho de 2025

Tatianne Costa Negri Rocha
Doutora em Informática e Gestão do Conhecimento
Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)

Marilanda Ferreira Bellini
Doutora em genética
Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza

Silvia Cristina Barbosa
Doutora em doenças tropicais
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP

**DOIS VIZINHOS
2025**

RESUMO

A oncogênese viral representa um desafio significativo na saúde pública, contribuindo com uma parcela significativa dos casos de câncer. envolve mecanismos complexos, como a manipulação de vias celulares do hospedeiro por meio da integração do genoma viral e da expressão de oncoproteínas que desregulam o ciclo celular. Nesse contexto, os RNAs não codificadores, como microRNAs e os RNAs longos não codificantes, se destacam como reguladores essenciais da expressão gênica, atuando em diferentes níveis da regulação gênica, incluindo a modulação epigenética, e controle, repressão ou ativação transcricional. A complexidade das interações entre esses ncRNAs se manifesta na rede de RNAs endógenos competitivos, onde lncRNAs, competem por sítios de ligação de miRNAs. Além disso, lncRNAs podem funcionar como precursores de miRNAs ou ser diretamente degradados por eles, formando laços de feedback negativo. Para desvendar essa complexa rede, ferramentas e abordagens bioinformáticas são essenciais. Bancos de dados especializados organizam informações sobre interações lncRNA-miRNA e algoritmos de aprendizado de máquina, como random forests e redes neurais profundas, são utilizados para prever novas interações, considerando dados de sequência, estrutura secundária, expressão gênica e localização subcelular. A integração e a referência cruzada entre esses recursos, pode aumentar a precisão das previsões e aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos pelos quais miRNAs e lncRNAs atuam e interagem na carcinogênese viral, aliado ao avanço contínuo das ferramentas computacionais, novas e promissoras perspectivas se abrem para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e prognósticos e estratégias terapêuticas mais específicas para cânceres relacionados a vírus. Diante disso, este trabalho propõe uma breve revisão da literatura sobre a atuação de miRNAs e lncRNAs na carcinogênese viral, com foco em alguns mecanismos moleculares envolvidos, nas interações funcionais entre esses RNAs e no uso e importância de ferramentas bioinformáticas e bancos de dados para investigar tais processos.

Palavras-chave: microRNAs; RNAs longos não codificantes; Carcinogênese; Bioinformática.

ABSTRACT

Viral oncogenesis represents a significant public health challenge, contributing to a substantial portion of cancer cases. It involves complex mechanisms, such as the manipulation of host cellular pathways through viral genome integration and the expression of oncoproteins that deregulate the cell cycle. In this context, non-coding RNAs, such as microRNAs and long non-coding RNAs, stand out as essential regulators of gene expression, acting at distinct levels of gene regulation, including epigenetic modulation, and transcriptional control, repression, or activation. The complexity of interactions between these ncRNAs is evident in the competitive endogenous RNA network, where lncRNAs compete for miRNA binding sites. Furthermore, lncRNAs can function as miRNA precursors or be directly degraded by them, forming negative feedback loops. To unravel this complex network, bioinformatics tools and approaches are essential. Specialized databases organize information on lncRNA-miRNA interactions, and machine learning algorithms, such as random forests and deep neural networks, are used to predict new interactions, considering data from sequence, secondary structure, gene expression, and subcellular localization. The integration and cross-referencing between these resources can increase the accuracy of predictions and deepen the understanding of the mechanisms by which miRNAs and lncRNAs act and interact in viral carcinogenesis. Coupled with the continuous advancement of computational tools, new and promising perspectives are opening for the development of diagnostic and prognostic biomarkers and specific therapeutic strategies for virus-related cancers. Therefore, this work proposes a brief review of the literature on the role of miRNAs and lncRNAs in viral carcinogenesis, focusing on some molecular mechanisms involved, the functional interactions between these RNAs and the use and importance of bioinformatics tools and databases to investigate such processes.

Keywords: microRNAs; long non-coding RNAs; Carcinogenesis; Bioinformatics.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGO-CLIP: Argonaute Crosslinking and Immunoprecipitation
AUC: The Area Under ROC Curve
BARTs: Bam-HI A Rightward Transcripts
ceRNAs: RNAs Competidores Endógenos
CRFs: Campos Aleatórios Condicionais
DL: Aprendizado Profundo (Deep Learning)
EBV: Epstein-Barr Virus
elncRNAs: lncRNAs Derivados de Regiões Enhancer
EMT: Transição Epitélio-Mesenquimal
EPLMI: Expression Profile-Based Prediction Model for LncRNA-MIRNA Interactions
eRNAs: lncRNAs Derivados de Regiões Enhancer
GCNCRF: Graph Convolutional Network with Conditional Random Field
GCNs: Graph Convolutional Networks
GNMFLMI: Graph Regularized Nonnegative Matrix Factorization for Predicting LncRNA-MiRNA Interactions
GNNs: Redes Neurais Gráficas (Graph Neural Networks)
HBV: Vírus da Hepatite B
HCC: Carcinoma Hepatocelular HCV: Vírus da Hepatite C HCMV: Citomegalovírus Humano HPVs: Papiloma Vírus

HTLV-1: Vírus T-Linfotrópico Humano 1
GO: Gene Ontology
KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
KSHV: Herpesvírus Associado ao Sarcoma de Kaposi
lincRNAs: lncRNAs Intergênicos
LMIs: LncRNA-miRNA Interactions
lncRNAs: RNAs Longos Não Codificadores
LSD1: Lysine Specific Demethylase 1
MAAS: MAPKAPK5-AS1
MCPyV: Merkel Poliomavírus Celular
miRNAs: microRNAs
mRNA: RNA mensageiro ML: Machine Learning
MREs: Elementos de Resposta a miRNA
ncRNAs: RNAs Não Codificadores
NPC: Carcinoma Nasofaríngeo PID: Pathway Interaction Database
pre-miRNAs: Precusores de miRNA
pri-miRNAs: Transcritos Primários (de miRNA)
PRC2: Polycomb Repressive Complex 2
RISC: RNA-Induced Silencing Complex
TCGA: The Cancer Genome Atlas
TDMD: Target Directed miRNA Degradation.
v-miRNAs: miRNAs Virais WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. miRNAS NA CARCINOGENESE INDUZIDA POR VÍRUS ONCOGÊNICOS.....	10
3. lncRNAs NA CARCINOGENESE INDUZIDA POR VÍRUS ONCOGÊNICOS.....	13
4. REDE ENTRE lncRNAs E miRNAs.....	16
5. FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA E ABORDAGENS COMPUTACIONAIS EM ESTUDOS DE RNAs NÃO CODIFICADORES.....	18
6. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial de base genética, caracterizada pela ocorrência de alterações no DNA das células, e que consequentemente culmina na desregulação de processos celulares fundamentais, como proliferação, diferenciação, apoptose e reparo. Essas alterações permitem que as células afetadas cresçam de forma descontrolada, escapem de mecanismos de morte celular e adquiram a capacidade de invadir tecidos adjacentes e se disseminar para outros órgãos, processo conhecido como metástase. Segundo estimativas do programa Globocan da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization - WHO), em 2022 foram registrados cerca de 20 milhões de novos casos de câncer e aproximadamente 9 milhões de mortes relacionadas à doença em todo o mundo. Em 2020, cerca de 230.000 casos de câncer foram atribuídos a infecções, evidenciando o papel de agentes infecciosos, como certos vírus, na oncogênese.(1–3).

Dentre os patógenos capazes de induzir o desenvolvimento de cânceres, os vírus oncogênicos são responsáveis por cerca de 15–20% de todos os cânceres humanos. Esses vírus manipulam as vias de sinalização e os processos celulares do hospedeiro para criar um ambiente permissivo à replicação viral e, consequentemente, à transformação maligna. Embora os mecanismos moleculares da oncogênese viral sejam complexos, eles geralmente envolvem a integração do genoma viral no DNA do hospedeiro, a expressão de oncoproteínas virais que interferem nos ciclos celulares, nas vias de reparo de DNA, ou modulam o sistema imunológico do hospedeiro para promover sua sobrevivência e proliferação. Atualmente, existem sete vírus capazes de levar ao desenvolvimento da doença em humanos, sendo eles: *Epstein-Barr* (*Epstein-Barr-EBV*), vírus da hepatite B (*Hepatitis B Virus -HBV*), papiloma vírus (*Human papillomavirus-HPVs*), vírus da hepatite C (*Hepatitis C Virus -HCV*), herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus -KSHV*), vírus T-linfotrópico humano 1 (*Human T-Lymphotropic Virus 1-HTLV-1*) e o Merkel poliomavírus celular (*Merkel Cell Polyomavirus-MCPyV*). A oncogênese viral é um processo complexo e multifacetado que envolve a manipulação de vários processos biológicos dentro das células hospedeiras e embora os vírus possuem diversos tamanhos de genomas, tropismo por células específicas e patologias cancerígenas variadas, eles compartilham mecanismos comuns para induzir a transformação celular e o desenvolvimento do câncer. (4)

RNAs não codificadores (*non-coding RNAs-ncRNAs*), como microRNAs (*microRNAs-miRNAs*) e RNAs longos não codificadores (*long-non-coding-RNAs-*

lncRNAs), são produtos gênicos não traduzidos que desempenham papéis cruciais na regulação da expressão gênica. Na oncogênese viral, os ncRNAs atuam ativamente em múltiplos processos, seja por meio da ação direta de ncRNAs virais codificados pelos próprios vírus, seja pela modulação da expressão de ncRNAs do hospedeiro induzida pela infecção viral.(5,6)

O estudo dos ncRNAs revela uma complexa camada adicional da regulação gênica que vai além das proteínas, evidenciando seu envolvimento direto em diversos processos fisiológicos e patológicos. Alterações na expressão ou função de ncRNAs estão associadas a diversas doenças, incluindo câncer e ao modular essas moléculas, os vírus podem orquestrar mudanças complexas no ambiente celular, impulsionando a transformação maligna, a evasão imune e a progressão do tumor. Compreender seus mecanismos de ação e redes regulatórias abre perspectivas promissoras para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e prognósticos, bem como novas estratégias terapêuticas.(6–8)

Diante do crescente reconhecimento do papel dos RNAs não codificadores na regulação da expressão gênica e na biologia do câncer, este trabalho tem como objetivo revisar brevemente a literatura atual sobre a atuação de miRNAs e lncRNAs em processos oncogênicos, com ênfase em sua participação nos mecanismos moleculares associados à carcinogênese induzida por vírus, apresentando conceitos fundamentais, exemplos de interações, e, por fim, uma visão geral de alguns bancos de dados, estratégias computacionais e ferramentas bioinformáticas voltadas à predição, anotação funcional e análise integrativa das interações entre RNAs não codificadores.

2. miRNAS NA CARCINOGENESE INDUZIDA POR VÍRUS ONCOGÊNICOS

Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificantes com aproximadamente 22 nucleotídeos que desempenham um papel central na regulação pós-transcricional da expressão gênica em eucariotos. Desde sua descoberta têm sido amplamente investigados por sua relevância em processos fisiológicos e patológicos, incluindo o desenvolvimento tumoral. A identificação de miRNAs codificados por vírus oncogênicos adicionou uma nova camada de complexidade à compreensão da oncogênese induzida por patógenos. (9,10)

A biogênese dos miRNAs segue, predominantemente, uma via canônica que envolve duas etapas principais de clivagem por endonucleases da família RNase III. Inicialmente, transcritos primários (Primary-microRNA-pri-miRNAs) são sintetizados pela RNA polimerase II e processados no núcleo pelo complexo microprocessador, composto por Drosha e DGCR8, resultando em precursores de miRNA com estruturas em alça de cerca de 70 nucleotídeos. Esses pré-miRNAs (pre-microRNA-pre-miRNAs) são exportados para o citoplasma pela Exportina-5, onde são clivados pela enzima Dicer, gerando um duplex de miRNA. A fita guia do duplex é então incorporada ao complexo RISC (RNA-induced silencing complex-RISC), contendo proteínas da família argonauta, que direciona o complexo a mRNAs-alvo (RNA mensageiro alvo) com complementaridade parcial, promovendo a repressão translacional ou a degradação do transcrito.(9,11)

O reconhecimento do mRNA-alvo é mediado principalmente pela “região seed” do miRNA, compreendendo os nucleotídeos 2–8 da extremidade 5'. A interação com regiões 3'UTR dos mRNAs (RNA mensageiro), regula negativamente sua expressão via inibição da tradução, remoção da cauda poli-A ou clivagem direta, especialmente quando há complementaridade extensa. Um único miRNA pode modular centenas de transcritos, pois geralmente reconhecem e se ligam a diversos mRNAs que possuem sequências complementares em suas regiões 3' não codificadoras, podendo então regular a expressão de muitos genes diferentes, contribuindo para uma ampla e complexa modulação das respostas celulares e processos fisiológicos. A biogênese de miRNAs é finamente regulada por mecanismos epigenéticos, modificação pós-traducional dos componentes da maquinaria de processamento e feedback por produtos da própria via. Além disso, miRNAs podem ser degradados por mecanismos mediados por seus próprios alvos (Target Directed miRNA Degradation-TDMD), adicionando uma camada dinâmica à sua regulação. (9,11–13)

Durante a infecção viral, diversos miRNAs endógenos apresentam expressão diferencial, refletindo tanto a resposta do hospedeiro ao agente patogênico quanto às estratégias virais para subverter a homeostase celular. (13,12). Modulados durante esse processo desempenham papéis-chave na regulação de vias de morte celular programada, uma vez que muitos vírus interferem nesses mecanismos por meio da desregulação de miRNAs. Essa manipulação pode comprometer processos como a apoptose e a autofagia, favorecendo a sobrevivência celular e a persistência viral.(14) A modulação de miRNAs é um mecanismo central na interação vírus-hospedeiro, e contribui com a progressão de doenças crônicas e transformação maligna das células infectadas. Um estudo detalhado sobre o papel dos miRNAs na regulação da morte celular em infecções virais reuniu diversos exemplos de miRNAs cuja expressão é alterada por vírus, impactando diretamente a decisão entre sobrevivência e morte celular do hospedeiro: o miR-34a é negativamente regulado pelas proteínas virais do EBV o que contribui para a inibição da apoptose em linfomas e carcinomas gástricos, Em contraste, o miR-155 é positivamente regulado promovendo a sobrevivência celular; o HPV16 modula diferentes miRNAs, como o miR-27b, cuja expressão é aumentada pela oncoproteína E7, resultando na inibição da apoptose em células de câncer cervical; A proteína HBx regula miRNAs como o miR-21, o miR-194-5p e o miR-155.(14)

Esses vírus também evoluíram para codificar seus próprios miRNAs virais (Virais-microRNAs-v-miRNAs) como uma estratégia poderosa de manipulação da expressão gênica do hospedeiro, visando otimizar seu ciclo de vida. A biogênese dos v-miRNAs geralmente segue as mesmas etapas dos miRNAs endógenos, explorando a maquinaria celular existente. Os v-miRNAs são expressos durante as fases lítica e latente da infecção e atuam tanto sobre genes virais quanto sobre transcritos celulares. Os miRv-miRNAs são predominantemente codificados por vírus de genoma DNA e replicação nuclear, como os pertencentes às famílias Herpesviridae — notadamente os vírus EBV e o KSHV —, além de membros das famílias Polyomaviridae e Papillomaviridae. Um exemplo bem caracterizado é o miR-BART9, codificado pelo EBV, cuja expressão tem sido associada ao aumento da motilidade e da capacidade invasiva de células de carcinoma nasofaríngeo. Esse achado destaca seu potencial papel na progressão tumoral induzida por EBV, evidenciando como v-miRNAs podem modular fenótipos malignos. A capacidade do miR-BART9 de influenciar características metastáticas reforça a complexa interação entre miRNAs virais e os processos celulares envolvidos na oncogênese. De forma semelhante, diversos miRNAs codificados pelo Papilomavírus Humano (HPV) têm sido identificados em tecidos com lesões cervicais, especialmente em infecções persistentes. Dentre eles, destacam-se os HPV16-mir-H1, H2,

H3, H5, H6, além de HPV38-mir-H1 e HPV45-mir-H1, que frequentemente apresentam regulação positiva em infecções crônicas, sugerindo um possível papel na manutenção do fenótipo transformado e na evasão imune viral.(15). Os v-miRNAs são componentes-chave na adaptação viral ao ambiente intracelular do hospedeiro, desempenhando papéis essenciais na modulação da apoptose, evasão da resposta imune, promoção da proliferação e transformação celular, manutenção da latência viral e reprogramação do microambiente. (12,13,16,17)

Tal como os miRNAs, os lncRNAs também exercem papéis cruciais na modulação da expressão gênica durante a infecção viral, contribuindo para a reprogramação do ambiente celular.

3. lncRNAs NA CARCINOGENESE INDUZIDA POR VÍRUS ONCOGÊNICOS

Os lncRNAs constituem uma classe heterogênea de transcritos com mais de 200 nucleotídeos, que, embora não codifiquem proteínas, desempenham papéis fundamentais na regulação da expressão gênica em diferentes contextos fisiológicos e patológicos. Em sua maioria, são transcritos pela RNA polimerase II, apresentando características semelhantes aos mRNAs como capeamento 5' metilado, cauda poli-A e splicing. No entanto, distinguem-se por apresentarem baixa abundância, menor conservação de sequência e por estarem frequentemente localizados no núcleo.(18)

Quanto à sua origem genômica, os lncRNAs podem ser classificados como intergênicos, quando transcritos entre genes codificadores; senso ou antisseno, conforme a fita em que são transcritos em relação a genes vizinhos; bidirecionais, quando expressos próximos a genes codificadores na fita oposta; ou intrônicos, se derivados inteiramente de íntrons. Outras subclasses incluem os lncRNAs derivados de regiões enhancer, que se distinguem pela direção da transcrição e estabilidade, e os pseudogenes, que originam transcritos funcionalmente relevantes apesar de mutações que impedem a tradução. Apesar da baixa conservação de suas sequências primárias, os lncRNAs apresentam níveis significativos de conservação em promotores, estruturas de éxons e sítios de splicing, o que reforça a importância de sua transcrição e processamento. Esses RNAs não codificantes atuam por mecanismos dependentes de localização e interação molecular, podendo modular a expressão gênica em cis, regulando genes vizinhos, ou em trans, atuando em loci distantes. Em cis, os lncRNAs podem interferir diretamente na transcrição, remodelar a cromatina por meio do recrutamento de complexos epigenéticos, ou modular a acessibilidade do DNA. Em trans, funcionam como guias para proteínas reguladoras, andaimes para complexos multiproteicos, iscas para fatores de transcrição ou esponjas de microRNAs, modulando indiretamente a tradução de RNAs-mensageiros alvo. Além disso, podem influenciar a estabilidade e localização de RNAs e proteínas, bem como participar da biogênese de miRNAs.(19,20,19,21)

Vírus oncogênicos estão implicados na transformação de células normais em células tumorais por meio da manipulação da maquinaria molecular do hospedeiro, o que resulta em alterações significativas na expressão e na função de lncRNAs celulares. Além disso, em alguns casos, observa-se também a expressão de lncRNAs de origem viral. A infecção por esses agentes virais pode levar tanto à superexpressão (up-regulação) quanto à repressão

(down-regulação de lncRNAs do hospedeiro influenciando a progressão tumoral por meio de mecanismos pró-virais ou antivirais. (22–27). Entre os lncRNAs mais frequentemente up-regulados em cânceres associados a vírus destacam-se HOTAIR, H19, MALAT1 e HULC. A superexpressão de HOTAIR tem sido observada em diversos tipos de câncer, incluindo o carcinoma hepatocelular (hepatocellular carcinoma -HCC) associado ao HCV. H19 também apresenta níveis aumentados em HCC e em linfomas relacionados ao EBV. Já MALAT1 é altamente expresso tanto em HCC positivo para HCV quanto em carcinoma nasofaríngeo (Nasopharyngeal Carcinoma-NPC). O lncRNA HULC é notoriamente elevado em HCC e promove a replicação do HBV. (23–25,27,28)

Outros lncRNAs que apresentam expressão aumentada em contextos virais incluem MAPKAPK5-AS1 (MAAS), que está significativamente elevado em amostras de HCC relacionado ao HBV e correlaciona-se com pior prognóstico. No HCC relacionado ao HCV, LINC01419, AK021443 e AF070632 apresentam expressão alterada, sendo que AK021443 é mais abundante em estágios avançados e AF070632 tem expressão reduzida. No câncer gástrico associado ao EBV, há aumento da expressão de SNHG8, enquanto CYTOR e NORAD estão aumentados em linfomas EBV-positivos. Em gliomas associados ao citomegalovírus humano (HCMV), lncRNAs como FGD5-AS1, CCAT1, LOC728196, LINC00152, TUG1, MAPKAPK5-AS1 e HCG18 estão superexpressos.(23,25,29)

Por outro lado, alguns lncRNAs são reprimidos durante a infecção viral. Em HCC associado ao HCV, os lncRNAs PAR5 e aHIF encontram-se down-regulados. O lncRNA SEMA6A-AS1 apresenta expressão reduzida no HCC positivo para HBV, associando-se com estágio tumoral avançado, metástases e maior mortalidade. Em câncer cervical positivo para HPV, o lncRNA DINO, normalmente ativado por sinais de TP53 em resposta a dano ao DNA, é reprimido. No carcinoma nasofaríngeo (NPC), observa-se a redução da expressão de NR2F21, FAM95C e LINC01106.(23)

Os lncRNAs atuam em diferentes níveis da regulação gênica e da biologia celular, interagindo com proteínas virais ou celulares e modulando vias essenciais para a oncogênese. Um dos mecanismos amplamente descritos é a atuação como RNAs competidores endógenos (Endogenous competing RNAs-ceRNAs), sequestrando miRNAs e, com isso, restaurando genes pró-tumorais. Por exemplo, H19 atua como esponja do miR-675, promovendo a expressão de genes como CALN1, RUNX1 e FADD no câncer gástrico. De forma semelhante, MALAT1 sequestra o miR-124 em HCC, favorecendo a progressão tumoral. Alguns lncRNAs, como HOTAIR, recrutam complexos epigenéticos como o PRC2(Polycomb Repressive Complex 2) e LSD1(Lysine Specific Demethylase 1), alterando

a metilação de histonas e promovendo silenciamento de genes supressores tumorais. Outros modulam a estabilidade proteica: MAAS, por exemplo, estabiliza a proteína c-Myc, impedindo sua degradação via ubiquitina-proteassoma. (29–31). lncRNAs também podem formar estruturas denominadas R-loops com o DNA viral ou do hospedeiro, regulando a replicação viral ou a expressão gênica. Ainda, podem regular vias de sinalização cruciais para o câncer, incluindo PI3K/AKT, Wnt/ β -catenina e NF- κ B.(22)

As alterações na expressão de lncRNAs impactam diretamente a replicação viral, o ciclo celular, a apoptose e a metástase. lncRNAs virais como o PAN RNA do KSHV e o lncRNA-4.9 do HCMV, bem como lncRNAs do hospedeiro como HULC, promovem a replicação viral. No ciclo celular, lncRNAs como MAAS favorecem a transição G1/S, promovendo proliferação. A apoptose também é modulada; H19, por exemplo, apresenta ação anti-apoptótica em diferentes tipos de câncer. Quanto à metástase, lncRNAs como H19, HOTAIR, MALAT1 e lncRNA-ATB induzem a transição epitélio-mesenquimal (EMT), migração celular e colonização de novos sítios. No câncer cervical associado ao HPV, a oncoproteína viral E6 promove a expressão de FAM83H-AS1, lncRNA que estimula a proliferação e inibe a apoptose celular. DINO, um lncRNA regulado por TP53, é reprimido nesse contexto, o que compromete a resposta ao dano ao DNA. A expressão de H19 também é modulada pela infecção por HPV, enquanto HOTAIR tem sido implicado no carcinoma de cabeça e pescoço HPV-positivo. No carcinoma nasofaríngeo, associado ao EBV, destaca-se a expressão dos lncRNAs virais BARTs (Bam-HI A rightward transcripts), que regulam genes relacionados à adesão celular e à imunidade, além de modularem a latência viral. O lncRNA LINC00312 (NAG7) atua como supressor tumoral, mas sua expressão é reprimida pelo ncRNA viral EBER1, favorecendo a metástase. Outros lncRNAs, como LOC553103 (down-regulado por miR-BART6-3p), MALAT1, APAF1-AS1, AL359062 e SNHG8, também se destacam nesse câncer, estando associados à progressão e pior prognóstico. Além disso, MINCR, regulado por MYC, influencia genes do ciclo celular e contribui para a proliferação celular. (22–26,28,32–34)

Diante da complexidade das funções desempenhadas pelos lncRNAs e de sua interação com diferentes componentes moleculares, destaca-se a formação de redes regulatórias envolvendo miRNAs, que desempenham papel central na regulação pós-transcricional. A compreensão aprofundada dessas redes é fundamental para desvendar os mecanismos subjacentes à carcinogênese induzida por vírus oncogênicos e, por conseguinte, para a identificação de novos alvos terapêuticos e biomarcadores.

4. REDE ENTRE lncRNAs E miRNAs

A rede de interação entre lncRNA e miRNA refere-se a um complexo sistema de comunicação e regulação genética em que lncRNAs e miRNAs interagem entre si, influenciando a expressão de outros genes. O conceito mais conhecido para explicar essa interação é o de RNA de competição endógena (Competing Endogenous RNA- ceRNA).(35) O conceito de ceRNA descreve como diferentes transcritos de RNA — incluindo lncRNAs, mRNAs e pseudogenes — competem por locais de ligação compartilhados com miRNAs, influenciando assim a expressão gênica uns dos outros. Entretanto, as interações entre lncRNAs e miRNAs não se limitam ao modelo ceRNA. Alguns lncRNAs funcionam como precursores de miRNAs, enquanto outros podem ser diretamente degradados por miRNAs, atuando como seus alvos. Além disso, certos lncRNAs modulam a expressão ou a biogênese de miRNAs, ou ainda atuam como plataformas de interação entre miRNAs e proteínas reguladoras. Essas múltiplas formas de interação refletem a complexidade da regulação pós-transcricional e têm sido implicadas na fisiologia celular e na patogênese de diversas doenças, incluindo o câncer.(35–41)

A interação entre miRNAs e lncRNAs é uma característica central da rede ceRNA e faz parte de um sistema regulatório complexo que controla a expressão gênica. Os lncRNAs podem atuar como iscas moleculares, capturando miRNAs e impedindo-os de interagir com seus respectivos mRNAs, um processo conhecido como "efeito esponja". Essa atividade de esponja depende da presença de elementos de resposta à miRNA (miRNA Response Elements-MREs) nos lncRNAs, que são locais de ligação para miRNAs. A extensão e a eficácia dessas interações podem variar dependendo da complementaridade, do número de MREs e da localização subcelular. Além do efeito esponja, miRNAs e lncRNAs também podem interagir ou influenciar em um loop de feedback negativo, onde miRNAs podem degradar lncRNAs de forma dependente de proteínas AGO (Argonaute protein-AGO). Inversamente, lncRNAs podem atuar como precursores de miRNA, gerando miRNAs específicos através de splicing intracelular. Um exemplo é o lncRNA H19, que atua como esponja para a família let-7 e serve como precursor para miR-675-5p e miR-675-3p. Essas interações podem influenciar vias de sinalização cruciais envolvidas na proliferação celular, diferenciação, apoptose e resposta imune. O eixo lncRNA-miRNA também impacta mecanismos de morte celular programada como a apoptose e a autofagia, que podem por sua vez assumir funções pró-sobrevivência ou pró-morte, a depender do contexto celular e das características do microambiente tumoral. (36,42,38,40,43,44). Os lncRNAs e miRNAs

modulam a expressão gênica em vários níveis (transcricional, pós-transcricional e epigenético) através de uma variedade de mecanismos interligados. Em nível pós-transcricional, os lncRNAs funcionam predominantemente como esponjas de miRNA, competindo por miRNAs compartilhados e, assim, indiretamente modulando os níveis de expressão dos mRNAs-alvo. Essa competição pode ser descrita por modelos de complementaridade completa ou parcial, com a posição dos MREs nos lncRNAs influenciando a preferência de ligação do miRNA. O lncRNA HOTAIR, um dos lncRNAs mais estudados, regula negativamente a expressão de diversas miRNAs, levando à desrepressão de seus genes-alvo, muitos dos quais são oncogenes. Essa interação pode ocorrer tanto no núcleo quanto no citoplasma, com o lncRNA HOTAIR atuando como andaime para complexos de modificação da cromatina no núcleo e ligando-se a transcritos de miRNA no citoplasma para modular sua estabilidade.(37–39,43)

A capacidade de detecção e a estabilidade dos ncRNAs, principalmente os lncRNAs e miRNAs, em fluidos corporais como sangue, urina e saliva, os tornam promissores biomarcadores para o diagnóstico precoce de doenças, incluindo o câncer e doenças inflamatórias. lncRNAs e miRNAs exibem padrões de expressão tecido- e célula-específicos, que são frequentemente desregulados em condições patológicas e a combinação de múltiplos lncRNAs, tem demonstrado alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico.(45,46,46,47)

No contexto do câncer, as alterações na expressão de lncRNAs e miRNAs são frequentemente associadas à progressão tumoral, metástase e resposta à terapia. Entender a fundo essas interações complexas exige a capacidade de processar e analisar grandes conjuntos de dados, o que torna as ferramentas de bioinformática e as abordagens computacionais fundamentais nos estudos de RNAs não codificadores.

5. FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA E ABORDAGENS COMPUTACIONAIS EM ESTUDOS DE RNAS NÃO CODIFICADORES

O crescente interesse na biologia dos ncRNAs, especialmente lncRNAs e miRNAs, bem como a complexidade e a vasta quantidade de interações entre eles, tornaram determinante o desenvolvimento de diversas ferramentas e abordagens computacionais e bancos de dados especializados para auxiliar na identificação, predição e análise funcional dessas moléculas em larga escala. Essas ferramentas são essenciais para complementar e acelerar os lentos e custosos experimentos biológicos. Várias dessas ferramentas são baseadas em algoritmos de aprendizado de máquina (Machine Learning-ML) e aprendizado profundo (Deep Learning-DL), fundamentando-se na premissa de que miRNAs e lncRNAs semelhantes tendem a interagir. Tais métodos permitem a análise de grandes volumes de dados ômicos, utilizando características como informações de sequência, estrutura secundária, expressão gênica, correlação funcional e localização subcelular (48–53). Essas abordagens bioinformáticas têm se tornado indispensáveis para expandir nosso conhecimento sobre essas interações, facilitar a descoberta de novos biomarcadores e acelerar o desenvolvimento de terapias-alvo.

Modelos como Random Forests e redes neurais profundas são frequentemente empregados na previsão de interações lncRNA–miRNA (lncRNA–miRNA Interactions -LMIs), com desempenho avaliado por métricas como acurácia, sensibilidade e AUC (Area under ROC curve). Essas abordagens são alimentadas por dados provenientes de bancos experimentais ou anotados computacionalmente, que fornecem as bases para o treinamento e validação dos modelos preditivos.(54)

Nesse contexto, bancos de dados especializados surgem como ferramentas essenciais para organizar e disponibilizar informações sobre LMIs. Entre os principais repositórios estão:

-LncBase (DIANA-LncBase v3): Este é um repositório de referência que indexa alvos de miRNA em transcritos não codificadores, com suporte experimental. Os dados são curados manualmente a partir de publicações e análises de mais de 300 conjuntos de dados de alto rendimento, com uma grande parte sendo eventos de ligação de miRNA derivados de AGO-CLIP (Argonaute Crosslinking and Immunoprecipitation-AGOCLIP) de alta confiança. Foi o primeiro banco de dados a empregar um algoritmo robusto guiado por CLIP-Seq, o framework microCLIP .Suas funcionalidades incluem informações sobre variantes curtas,

perfis de expressão de lncRNA em diferentes compartimentos celulares e gráficos de visualização interativos (55).

-LncACTdb 3.0: Uma base de dados atualizada com foco em redes ceRNA personalizadas. Hospeda interações validadas experimentalmente de diversas doenças e fenótipos, geradas manualmente a partir da literatura publicada, além de biomarcadores de lncRNA com suporte experimental. Também oferece anotações funcionais abrangentes, incluindo vias KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), Reactome, PID, Gene Ontology (GO) e conjuntos de genes curados manualmente e estados funcionais de células tumorais. Localizações subcelulares e de vesículas extracelulares de lncRNAs, miRNAs e mRNAs também são coletadas.(56)

-NONCODE (NONCODEV6): Uma base de dados de conhecimento abrangente dedicada a ncRNAs, especialmente lncRNAs em animais e plantas. A NONCODEV6, atualizada desde 2017, e atualmente possui 644.510 lncRNAs humanos registrados. As principais novas funcionalidades incluem relações atualizadas entre lncRNA humano e doenças (principalmente câncer), anotações de lncRNA com perfis de expressão tecidual e funções preditas em cinco plantas comuns, e anotação de conservação de lncRNA em nível de transcrito para algumas espécies de plantas. Versões anteriores também introduziram perfis de expressão de lncRNA de exossomos humanos e estruturas secundárias de RNA (53,57)

-LncRNADB (v2.0): Uma base de dados de referência abrangente com o objetivo de resumir o conhecimento sobre lncRNAs eucarióticos em um formato de fácil acesso e pesquisa. O banco de dados foi atualizado para o LncRNADB v2.0, que contém informações sobre diversos lncRNAs, coletadas de referências de mais de 70 espécies.(53)

-GeneCards: Uma base de dados abrangente de genes humanos que integra informações de inúmeras fontes de dados, incluindo lncRNAs e miRNAs. Fornece informações detalhadas para LINC-ROR (um RNA não codificador intergênico longo), incluindo sinônimos, IDs externos, um resumo do Gene NCBI (descrevendo seu papel como esponja de microRNAs e associação com a progressão do câncer), e links para elementos funcionais não gênicos do RefSeq, como enhancers.(58)

-miRBase: considerado o repositório oficial para sequências e anotações de microRNAs. A partir da versão 15.0, o banco de dados Rfam — que organiza famílias de RNAs não codificadores com base em alinhamentos estruturais — concluiu um processo de revisão sistemática e sincronização com o miRBase. Isso garante que os alinhamentos SEED de todas as famílias de miRNAs no Rfam sejam construídos com base em sequências validadas pelo

miRBase. Essa integração reforça o papel central do miRBase como principal fonte de referência para dados de microRNAs.(59)

-TarBase (DIANA-TarBase): Um banco de dados que armazena interações miRNA-alvo preditas e validadas experimentalmente. Está interconectado com outras ferramentas DIANA, como o DIANA-microT(60).

-miRWalk: Uma ferramenta para prever interações miRNA-alvo, identificando subsequências complementares consecutivas entre miRNAs e genes em diferentes espécies. Ele integra resultados de outros bancos de dados populares como miRDB, miRTarBase e TargetScan. O miRWalk utiliza uma abordagem baseada em random forest para pesquisar a sequência completa do transcrito, incluindo as regiões 5'-UTR, CDS e 3'-UTR. Oferece opções de busca avançadas, permitindo aos usuários pesquisarem miRNAs e alvos genéticos únicos ou múltiplos. Atualizações recentes visam aumentar a precisão usando técnicas de aprendizado de última geração (61,62).

-DIANA-microT-CDS (DIANA-microT 2023): Um algoritmo de predição de alvos de miRNA de última geração, disponível desde 2009. Foi um dos primeiros algoritmos a prever sítios de ligação de miRNA tanto na Região Não Traduzida 3' (3'-UTR) quanto na sequência codificadora de transcritos, com desempenho aprimorado. A versão DIANA-microT 2023 oferece um conjunto significativamente atualizado de interações. Notavelmente, esta versão também inclui interações preditas de miRNAs codificados por vírus contra transcritos do hospedeiro. Está interconectado com inúmeros recursos (por exemplo, DIANA-TarBase, plasmIR, HMDD, UCSC, dbSNP, ClinVar) e fornece valores de abundância de miRNA/gene para variadas linhagens celulares e tecidos distintos. A interface do servidor web é descrita como amigável, oferecendo opções de filtragem inteligente, identificação de padrões de abundância de interesse, localização de SNPs(Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs) conhecidos em sítios de ligação e informações sobre miRNA-doença (63).

A observação de que, embora bancos de dados individuais mantenham focos específicos, há uma clara tendência para a integração e referência cruzada extensivas. Por exemplo, o Rfam database sincroniza com o miRBase (59) e o DIANA-microT-CDS se interconecta com inúmeros recursos(63) . Essa convergência reflete a crescente compreensão de que a biologia dos ncRNAs não pode ser compreendida isoladamente, mas como parte de uma rede regulatória maior e altamente complexa. A especialização dos bancos de dados permite dados profundos e curados por especialistas em um domínio específico, enquanto sua crescente integração facilita a análise de redes holísticas em nível de sistemas. Essa interconexão também aponta para um desafio crucial: manter a consistência, precisão e

atualização entre esses recursos vinculados, exigindo esforços de curadoria contínuos e coordenados. Para os pesquisadores, isso significa que a utilização de múltiplos bancos de dados interconectados é frequentemente necessária para obter uma visão abrangente da função e interação dos ncRNAs. Além disso, a priorização de dados experimentalmente validados e o foco em doenças para relevância clínica é evidente. Bancos como LncBase v3.0 (55) e LncACTdb 3.0(56) enfatizam fortemente os alvos de miRNA e biomarcadores de lncRNA suportados experimentalmente. A proeminência do TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) e do OncoLnc sublinha um forte foco em dados clínicos e de sobrevivência em câncer (64,65). A inclusão de miRNAs codificados por vírus em análises feita pelo DIANA-microT 2023 reforça ainda mais a relevância. Isso reflete a maturidade crescente do campo dos ncRNAs, que tem evoluído da fase de descobertas iniciais e predições computacionais para uma abordagem mais voltada à relevância biológica e à aplicabilidade clínica. (63). A ênfase em interações validadas experimentalmente é crítica para reduzir os falsos positivos inerentes às predições computacionais e aumentar a confiança nos achados, o que é fundamental para traduzir a pesquisa em diagnósticos, prognósticos e terapêuticas. O forte foco em câncer e associações virais reflete os papéis significativos e estabelecidos dos ncRNAs na patogênese de doenças e seu imenso potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos (66). Isso também destaca um ciclo virtuoso: dados experimentais refinam modelos preditivos, levando a predições mais precisas que podem então ser validadas experimentalmente, acelerando a descoberta e a translação da medicina.

Algumas das abordagens computacionais mais proeminentes também incluem: Modelos baseados em redes heterogêneas e difusão: Métodos como o EPLMI (Expression Profile-Based Prediction Model for lncRNA-miRNA Interactions) utilizam perfis de expressão em larga escala de interações lncRNA-miRNA conhecidas e constroem grafos bipartidos para prever novas interações, assumindo que lncRNAs e miRNAs com perfis de expressão semelhantes tendem a interagir colaborativamente. O GNMFLMI (Graph Regularized Nonnegative Matrix Factorization for Predicting lncRNA-miRNA Interactions) é outro modelo que utiliza fatoração de matriz não negativa regularizada por grafo, incorporando informações de similaridade de sequência e rede para prever interações lncRNA-miRNA, superando outros métodos em termos de precisão.(49,67); Aprendizado profundo e redes neurais gráficas (Graph Neural Networks-GNNs): Abordagens mais recentes, como o GCNCRF (Graph Convolutional Network with Conditional Random Field), utilizam redes neurais convolucionais gráficas (Graph Convolutional Neural Networks -GCNs) e campos aleatórios condicionais (Conditional Random Fields-CRFs) para prever

interações lncRNA-miRNA. Esses métodos constroem redes heterogêneas com informações de similaridade e características, aprendem representações de nós através de GCNs e as refinam com camadas de CRF e mecanismos de atenção para focar em nós importantes, resultando em alta precisão de previsão. O ncRNAInter, por exemplo, integra uma estratégia abrangente de representação de RNA que considera propriedades de sequência, físico-químicas e estruturais, juntamente com uma arquitetura GNN avançada para prever LMIs.(67–69); Modelos baseados em similaridade: Várias ferramentas, como Microcosm Targets, miRanda, Targetscan e miRTarBase, foram desenvolvidas para prever LMIs com base em similaridade de sequência e ligações conhecidas. Essas ferramentas são cruciais para identificar redes ceRNA e definir novos biomarcadores diagnósticos.(55,62). Outras abordagens de aprendizado de máquina: Métodos como RPISeq (RNA-Protein Interaction Prediction) e lncPro utilizam informações de sequência para prever interações RNA-proteína, enquanto abordagens baseadas em redes bipartidas, como HeteSim, avaliam a relevância entre lncRNAs e proteínas. O HLPI-Ensemble integra múltiplos algoritmos de aprendizado de máquina para prever interações lncRNA-proteína humanas.(70)

Apesar dos avanços, os desafios persistem, incluindo a obtenção de dados biológicos mais completos e confiáveis, a redução de falsos positivos em previsões e a incorporação de informações biológicas adicionais, como localização subcelular. No entanto, a aplicação dessas ferramentas de bioinformática, bancos de dados e abordagens computacionais tem sido fundamental para expandir nosso conhecimento sobre as redes regulatórias de ncRNAs e impulsionar a descoberta de novos biomarcadores e alvos terapêuticos.(66,71)

6. CONCLUSÃO

Cânceres associados a vírus oncogênicos representam um importante desafio para a saúde pública, uma vez que envolve mecanismos complexos de transformação celular mediados tanto por proteínas virais quanto por alterações epigenéticas e transcriptômicas no hospedeiro. Nesse contexto, os RNAs não codificadores, especialmente os miRNAs e lncRNAs, representam um eixo central na modulação da expressão gênica especialmente em contextos fisiopatológicos como o desenvolvimento tumoral. Este trabalho abordou os principais aspectos da biogênese, função e mecanismos de interação entre miRNAs e lncRNAs, destacando a importância de sua complexa rede de interação. Embora nem todas as interações entre ncRNAs em contextos virais tenham sido exploradas em profundidade, foram apresentados exemplos relevantes que ilustram seu papel funcional em cânceres associados a vírus. Além disso, foi discutido o papel das ferramentas bioinformáticas e bancos de dados especializados que permitem investigar, prever e validar interações entre essas moléculas, o que é essencial para o avanço da pesquisa e para aplicações clínicas.

Assim, compreender esses mecanismos abre novas perspectivas terapêuticas e diagnósticas, especialmente com o avanço das ferramentas computacionais, e a integração entre biologia molecular e bioinformática abre caminhos promissores para a identificação de biomarcadores diagnósticos e terapêuticos mais específicos.

REFERÊNCIAS

NENCLARES P, HARRINGTON KJ. The biology of cancer. **Medicine** [Internet]. 1º de fevereiro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];48(2):67–72. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303919302877>

BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA A Cancer J Clinicians** [Internet]. maio de 2024 [citado 10 de junho de 2025];74(3):229–63. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>

CANCER (IARC) TIA for R on. **Global Cancer Observatory** [Internet]. 2024 [citado 11 de abril de 2024]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>

KRUMP NA, YOU J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. **Nat Rev Microbiol** [Internet]. novembro de 2018 [citado 10 de junho de 2025];16(11):684–98. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0064-6>

MACLENNAN SA, MARRA MA. Oncogenic Viruses and the Epigenome: How Viruses Hijack Epigenetic Mechanisms to Drive Cancer. **IJMS** [Internet]. 31 de maio de 2023 [citado 10 de junho de 2025];24(11):9543. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/11/9543>

LÓPEZ-JIMÉNEZ E, ANDRÉS-LEÓN E. The Implications of ncRNAs in the Development of Human Diseases. **Non-Coding RNA** [Internet]. março de 2021 [citado 11 de junho de 2025];7(1):17. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2311-553X/7/1/17>

HON CC, RAMILOWSKI JA, HARSHBARGER J, BERTIN N, RACKHAM OJL, GOUGH J, et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. **Nature** [Internet]. março de 2017 [citado 24 de junho de 2024];543(7644):199–204. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature21374>

HOMBACH S, KRETZ M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. Em: Slaby O, Calin GA, organizadores. **Non-coding RNAs in Colorectal Cancer** [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 24 de junho de 2024]. p. 3–17. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-42059-2_1

SHANG R, LEE S, SENAVIRATHNE G, LAI EC. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. **Nat Rev Genet** [Internet]. dezembro de 2023 [citado 10 de junho de 2025];24(12):816–33. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-023-00611-y>

LEITÃO AL, ENGUITA FJ. A Structural View of miRNA Biogenesis and Function. **ncRNA**

[Internet]. 18 de janeiro de 2022 [citado 14 de abril de 2025];8(1):10. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2311-553X/8/1/10>

KIM H, LEE YY, KIM VN. The biogenesis and regulation of animal microRNAs. **Nat Rev Mol Cell Biol** [Internet]. abril de 2025 [citado 10 de junho de 2025];26(4):276–96. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41580-024-00805-0>

BARBU MG, CONDRAT CE, THOMPSON DC, BUGNAR OL, CRETOIU D, TOADER OD, et al. MicroRNA Involvement in Signaling Pathways During Viral Infection. **Front Cell Dev Biol** [Internet]. 10 de março de 2020 [citado 10 de junho de 2025];8:143. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2020.00143/full>

DIGGINS NL, HANCOCK MH. Viral miRNA regulation of host gene expression. **Seminars in Cell C Developmental Biology** [Internet]. setembro de 2023 [citado 10 de junho de 2025];146:2–19. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084952122003494>

NAHAND JS, SHOJAIE L, AKHLAGH SA, EBRAHIMI MS, MIRZAEI HR, BAGHI HB, et al. Cell death pathways and viruses: Role of microRNAs. **Molecular Therapy Nucleic Acids** [Internet]. 4 de junho de 2021 [citado 22 de dezembro de 2024];24:487–511. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/abstract/S2162-2531\(21\)00082-2](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/abstract/S2162-2531(21)00082-2)

KANDEEL M. Oncogenic Viruses-Encoded microRNAs and Their Role in the Progression of Cancer: Emerging Targets for Antiviral and Anticancer Therapies. **Pharmaceuticals (Basel)**. 23 de março de 2023;16(4):485.

HULL R, MARIMA R, ALAOUNA M, DEMETRIOU D, REIS RM, MOLEFI T, et al. Viral Encoded miRNAs in Tumorigenesis: Theranostic Opportunities in Precision Oncology. **Microorganisms** [Internet]. 18 de julho de 2022 [citado 10 de junho de 2025];10(7):1448. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/7/1448>

GALLO A, MICELI V, BULATI M, IANNOLO G, CONTINO F, CONALDI PG. Viral miRNAs as Active Players and Participants in Tumorigenesis. **Cancers** [Internet]. 4 de fevereiro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];12(2):358. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/2/358>

MATTICK JS, AMARAL PP, CARNINCI P, CARPENTER S, CHANG HY, CHEN LL, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. **Nat Rev Mol Cell Biol** [Internet]. junho de 2023 [citado 10 de junho de 2025];24(6):430–47. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41580-022-00566-8>

ZHANG XZ, LIU H, CHEN SR. Mechanisms of Long Non-Coding RNAs in Cancers and Their Dynamic Regulations. **Cancers** [Internet]. 15 de maio de 2020 [citado 10 de junho de 2025];12(5):1245. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/5/1245>

STATELLO L, GUO CJ, CHEN LL, HUARTE M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. **Nat Rev Mol Cell Biol** [Internet]. fevereiro de 2021 [citado 10 de junho de 2025];22(2):96–118. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41580-020-00315-9>

GIL N, ULITSKY I. Regulation of gene expression by cis-acting long non-coding RNAs. **Nat Rev Genet** [Internet]. fevereiro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];21(2):102–17. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-019-0184-5>

PRASAD A, PRASAD M. Host-virus interactions mediated by long non-coding RNAs. **Virus Research** [Internet]. junho de 2021 [citado 10 de junho de 2025];298:198402. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016817022100109X>

HULL R, MBITA Z, DLAMINI Z. Long non-coding RNAs (LncRNAs), viral oncogenomics, and aberrant splicing events: therapeutics implications. **Am J Cancer Res** [Internet]. março de 2021 [citado 10 de junho de 2025];11(3):866–883. Disponível em : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7994164/>

LIU Y, HU Z, ZHANG Y, WANG C. Long non-coding RNAs in Epstein–Barr virus-related cancer. **Cancer Cell Int** [Internet]. dezembro de 2021 [citado 10 de junho de 2025];21(1):278. Disponível em: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-021-01986-w>

LIU W, ZHANG Y, LUO B. Long Non-coding RNAs in Gammaherpesvirus Infections: Their Roles in Tumorigenic Mechanisms. **Front Microbiol** [Internet]. 15 de janeiro de 2021 [citado 10 de junho de 2025];11:604536. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.604536/full>

LIU Y, LIU H, SHENG B, PAN S, WANG Z WEI, ZHU X. The functions of lncRNAs in the HPV-negative cervical cancer compared with HPV-positive cervical cancer. **Apoptosis** [Internet]. outubro de 2022 [citado 10 de junho de 2025];27(9–10):685–96. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10495-022-01761-w>

HUANG Y, JIANG L, LIU Y, LIU L, WANG J, SHI L. Long non-coding RNAs in virus-related cancers. **Rev Med Virol** [Internet]. novembro de 2022 [citado 10 de junho de 2025];32(6):e2364. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2364>

HUANG Z, ZHOU JK, PENG Y, HE W, HUANG C. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma. **Mol Cancer** [Internet]. dezembro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];19(1):77. Disponível em: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01188-4>

TAO L, LI D, MU S, TIAN G, YAN G. LncRNA MAPKAPK5_AS1 facilitates cell proliferation in hepatitis B virus -related hepatocellular carcinoma. **Laboratory Investigation** [Internet]. maio de 2022 [citado 10 de junho de 2025];102(5):494–504. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0023683722000381>

YANG J, QI M, FEI X, WANG X, WANG K. LncRNA H19: A novel oncogene in multiple cancers. **Int J Biol Sci** [Internet]. 2021 [citado 10 de junho de 2025];17(12):3188–208. Disponível em: <https://www.ijbs.com/v17p3188.htm>

XIN X, LI Q, FANG J, ZHAO T. LncRNA HOTAIR: A Potential Prognostic Factor and Therapeutic Target in Human Cancers. **Front Oncol** [Internet]. 22 de julho de 2021 [citado 10 de junho de 2025];11:679244. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.679244/full>

LI G, KRYCZEK I, NAM J, LI X, LI S, LI J, et al. LIMIT is an immunogenic lncRNA in cancer immunity and immunotherapy. **Nat Cell Biol** [Internet]. maio de 2021 [citado 10 de junho de 2025];23(5):526–37. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41556-021-00672-3>

LIU SJ, DANG HX, LIM DA, FENG FY, MAHER CA. Long noncoding RNAs in cancer metastasis. **Nat Rev Cancer** [Internet]. julho de 2021 [citado 10 de junho de 2025];21(7):446–60. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41568-021-00353-1>

ZHANG J, LI X, HU J, CAO P, YAN Q, ZHANG S, et al. Long noncoding RNAs involvement in Epstein-Barr virus infection and tumorigenesis. **Virology J** [Internet]. dezembro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];17(1):51. Disponível em: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01308-y>

GUPTA A, MOHIDEEN HS, CHANDRASEKAR R. Coregulatory mechanism and interactome network of miRNA, lncRNA, and mRNA involved in Human Diseases. **J App Pharm Sci** [Internet]. 5 de junho de 2024 [citado 25 de junho de 2025];14,(6):038–52. Disponível em: https://japsonline.com/abstract.php?article_id=4137Csts=2

CHEN L, ZHOU Y, LI H. LncRNA, miRNA and lncRNA-miRNA interaction in viral infection. **Virus Research** [Internet]. setembro de 2018 [citado 11 de junho de 2025];257:25–32. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016817021830282X>

BHATTACHARJEE R, PRABHAKAR N, KUMAR L, BHATTACHARJEE A, KAR S, MALIK S, et al. Crosstalk between long noncoding RNA and microRNA in Cancer. **Cell Oncol** [Internet]. agosto de 2023 [citado 11 de junho de 2025];46(4):885–908. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s13402-023-00806-9>

ANASTASIADOU E, JACOB LS, SLACK FJ. Non-coding RNA networks in cancer. **Nat Rev Cancer** [Internet]. janeiro de 2018 [citado 11 de junho de 2025];18(1):5–18. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc.2017.99>

CANTILE M, DI BONITO M, TRACEY DE BELLIS M, BOTTI G. Functional Interaction among lncRNA HOTAIR and MicroRNAs in Cancer and Other Human Diseases. **Cancers** [Internet]. 2 de fevereiro de 2021 [citado 11 de junho de 2025];13(3):570. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/3/570>

KAZIMIERCZYK M, KASPROWICZ MK, KASPRZYK ME, WRZESINSKI J. Human Long Noncoding RNA Interactome: Detection, Characterization and Function. **IJMS** [Internet]. 4 de fevereiro de 2020 [citado 11 de junho de 2025];21(3):1027. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/1027>

YANG M, LU H, LIU J, WU S, KIM P, ZHOU X. lncRNAfunc: a knowledgebase of lncRNA function in human cancer. **Nucleic Acids Research** [Internet]. 7 de janeiro de 2022 [citado 11 de junho de 2025];50(D1):D1295–306. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/50/D1/D1295/6430495>

BHATTACHARJEE R, PRABHAKAR N, KUMAR L, BHATTACHARJEE A, KAR S, MALIK S, et al. Crosstalk between long noncoding RNA and microRNA in Cancer. **Cell Oncol** [Internet]. agosto de 2023 [citado 10 de junho de 2025];46(4):885–908. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s13402-023-00806-9>

PANNI S, LOVERING RC, PORRAS P, ORCHARD S. Non-coding RNA regulatory networks. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms** [Internet]. junho de 2020 [citado 11 de junho de 2025];1863(6):194417. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1874939919302160>

SHERAFATIAN M, MOWLA SJ. The origins and evolutionary history of human non-coding RNA regulatory networks. **J Bioinform Comput Biol** [Internet]. abril de 2017 [citado 11 de junho de 2025];15(02):1750005. Disponível em: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0219720017500056>

ENTEZARI M, TAHERIAZAM A, OROUEI S, FALLAH S, SANAEI A, HEJAZI ES, et al. lncRNA-miRNA axis in tumor progression and therapy response: An emphasis on molecular interactions and therapeutic interventions. **Biomedicine C Pharmacotherapy** [Internet]. outubro de 2022 [citado 11 de junho de 2025];154:113609. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332222009982>

HOSSAM ABDELMONEM B, KAMAL LT, WARDY LW, RAGHEB M, HANNA MM, ELSHARKAWY M, et al. Non-coding RNAs: emerging biomarkers and therapeutic targets in cancer and inflammatory diseases. **Front Oncol** [Internet]. 10 de março de 2025 [citado 11 de junho de 2025];15:1534862. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2025.1534862/full>

BEYLERLI O, GAREEV I, SUFIANOV A, ILYASOVA T, GUANG Y. Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer. **Non-coding RNA Research** [Internet]. junho de 2022 [citado 11 de junho de 2025];7(2):66–70. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S246805402200018X>

RINCÓN-RIVEROS A, MORALES D, RODRÍGUEZ JA, VILLEGAS VE, LÓPEZ-KLEINE L. Bioinformatic Tools for the Analysis and Prediction of ncRNA Interactions. **IJMS** [Internet]. 22 de outubro de 2021 [citado 10 de junho de 2025];22(21):11397. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11397>

HUANG YA, CHAN KCC, YOU ZH. Constructing prediction models from expression profiles for large scale lncRNA–miRNA interaction profiling. Hofacker I, organizador. **Bioinformatics** [Internet]. 1º de março de 2018 [citado 10 de junho de 2025];34(5):812–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/34/5/812/4562502>

SUN B, LIU C, LI H, ZHANG L, LUO G, LIANG S, et al. Research progress on the interactions between long non-coding RNAs and microRNAs in human cancer. **Oncol Lett.** janeiro de 2020;19(1):595–605.

SHAATH H, VISHNUBALAJI R, ELANGO R, KARDOUSHA A, ISLAM Z, QURESHI R, et al. Long non-coding RNA and RNA-binding protein interactions in cancer: Experimental and machine learning approaches. **Seminars in Cancer Biology** [Internet]. novembro de 2022 [citado 10 de junho de 2025];86:325–45. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X22001249>

PINKNEY HR, WRIGHT BM, DIERMEIER SD. The lncRNA Toolkit: Databases and In Silico Tools for lncRNA Analysis. **ncRNA** [Internet]. 16 de dezembro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];6(4):49. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2311-553X/6/4/49>

YAN J, WANG R, TAN J. Recent advances in predicting lncRNA–disease associations based on computational methods. **Drug Discovery Today** [Internet]. 1º de fevereiro de 2023 [citado 11 de junho de 2025];28(2):103432. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644622004251>

ZHONG L, ZHEN M, SUN J, ZHAO Q. Recent advances on the machine learning methods in predicting ncRNA-protein interactions. **Mol Genet Genomics** [Internet]. março de 2021 [citado 11 de junho de 2025];296(2):243–58. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00438-020-01727-0>

KARAGKOUNI D, PARASKEVOPOULOU MD, TASTSOGLOU S, SKOUFOS G, KARAVANGELI A, PIERROS V, et al. DIANA-LncBase v3: indexing experimentally supported miRNA targets on non-coding transcripts. **Nucleic Acids Research** [Internet]. 16 de novembro de 2019 [citado 10 de junho de 2025];gkz1036. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gkz1036/5626521>

WANG W, ZHANG L, SUN J, ZHAO Q, SHUAI J. Predicting the potential human lncRNA–miRNA interactions based on graph convolution network with conditional random field. **Briefings in Bioinformatics** [Internet]. 19 de novembro de 2022 [citado 10 de junho de 2025];23(6):bbac463. Disponível em: <https://academic.oup.com/bib/article/doi/10.1093/bib/bbac463/6775599>

ZHAO L, WANG J, LI Y, SONG T, WU Y, FANG S, et al. NONCODEV6: an updated database dedicated to long non-coding RNA annotation in both animals and plants. **Nucleic Acids Research** [Internet]. 8 de janeiro de 2021 [citado 11 de junho de 2025];49(D1):D165–71. Disponível em:

<https://academic.oup.com/nar/article/49/D1/D165/5983627>

BARSHIR R, FISHILEVICH S, INY-STEIN T, ZELIG O, MAZOR Y, GUAN-GOLAN Y, et al. GeneCaRNA: A Comprehensive Gene-centric Database of Human Non-coding RNAs in the GeneCards Suite. **Journal of Molecular Biology** [Internet]. maio de 2021 [citado 10 de junho de 2025];433(11):166913. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022283621001078>

KALVARI I, NAWROCKI EP, ONTIVEROS-PALACIOS N, ARGASINSKA J, LAMKIEWICZ K, MARZ M, et al. Rfam 14: expanded coverage of metagenomic, viral and microRNA families. **Nucleic Acids Research** [Internet]. 8 de janeiro de 2021 [citado 11 de junho de 2025];49(D1):D192–200. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/49/D1/D192/5992291>

KARIUKI D, ASAM K, AOUIZERAT BE, LEWIS KA, FLOREZ JC, FLOWERS E. Review of databases for experimentally validated human microRNA–mRNA interactions. **Database** [Internet]. 25 de abril de 2023 [citado 11 de junho de 2025];2023:baad014. Disponível em: <https://academic.oup.com/database/article/doi/10.1093/database/baad014/7142843>

SHAKER F, NIKRAVESH A, AREZUMAND R, AGHAEI-BAKHTIARI SH. Web-based tools for miRNA studies analysis. **Computers in Biology and Medicine** [Internet]. dezembro de 2020 [citado 11 de junho de 2025];127:104060. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482520303917>

LUNA BUITRAGO D, LOVERING RC, CAPORALI A. Insights into Online microRNA Bioinformatics Tools. **ncRNA** [Internet]. 6 de março de 2023 [citado 10 de junho de 2025];9(2):18. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2311-553X/9/2/18>

TASTSOGLOU S, ALEXIOU A, KARAGKOUNI D, SKOUFOS G, ZACHAROPOULOU E, HATZIGEORGIOU AG. DIANA-microT 2023: including predicted targets of virally encoded miRNAs. **Nucleic Acids Research** [Internet]. 5 de julho de 2023 [citado 11 de junho de 2025];51(W1):W148–53. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/51/W1/W148/7137452>

LIÑARES-BLANCO J, PAZOS A, FERNANDEZ-LOZANO C. Machine learning analysis of TCGA cancer data. **PeerJ Comput Sci** [Internet]. 12 de julho de 2021 [citado 11 de junho de 2025];7:e584. Disponível em: <https://peerj.com/articles/cs-584>

ZHENG H, ZHANG G, ZHANG L, WANG Q, LI H, HAN Y, et al. Comprehensive Review of Web Servers and Bioinformatics Tools for Cancer Prognosis Analysis. **Front Oncol** [Internet]. 5 de fevereiro de 2020 [citado 11 de junho de 2025];10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.00068/full>

GRILLONE K, RIILLO C, SCIONTI F, ROCCA R, TRADIGO G, GUZZI PH, et al.

Non-coding RNAs in cancer: platforms and strategies for investigating the genomic “dark matter”. **J Exp Clin Cancer Res** [Internet]. dezembro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];39(1):117. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01622-x>

WANG MN, YOU ZH, LI LP, WONG L, CHEN ZH, GAN CZ. GNMFLMI: Graph Regularized Nonnegative Matrix Factorization for Predicting LncRNA-MiRNA Interactions. **IEEE Access** [Internet]. 2020 [citado 10 de junho de 2025];8:37578–88. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9001074/>

ZHANG H, WANG Y, PAN Z, SUN X, MOU M, ZHANG B, et al. ncRNAInter: a novel strategy based on graph neural network to discover interactions between lncRNA and miRNA. **Briefings in Bioinformatics** [Internet]. 19 de novembro de 2022 [citado 10 de junho de 2025];23(6):bbac411. Disponível em: <https://academic.oup.com/bib/article/doi/10.1093/bib/bbac411/6747810>

WANG W, CHEN H. Predicting miRNA-disease associations based on lncRNA–miRNA interactions and graph convolution networks. **Briefings in Bioinformatics** [Internet]. 19 de janeiro de 2023 [citado 10 de junho de 2025];24(1):bbac495. Disponível em: <https://academic.oup.com/bib/article/doi/10.1093/bib/bbac495/6918743>

ZHOU YK, SHEN ZA, YU H, LUO T, GAO Y, DU PF. Predicting lncRNA–Protein Interactions With miRNAs as Mediators in a Heterogeneous Network Model. **Front Genet** [Internet]. 22 de janeiro de 2020 [citado 10 de junho de 2025];10:1341. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2019.01341/full>

RATTI M, LAMPIS A, GHIDINI M, SALATI M, MIRCHEV MB, VALERI N, et al. MicroRNAs (miRNAs) and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as New Tools for Cancer Therapy: First Steps from Bench to Bedside. **Targ Oncol** [Internet]. junho de 2020 [citado 10 de junho de 2025];15(3):261–78. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11523-020-00717-x>