

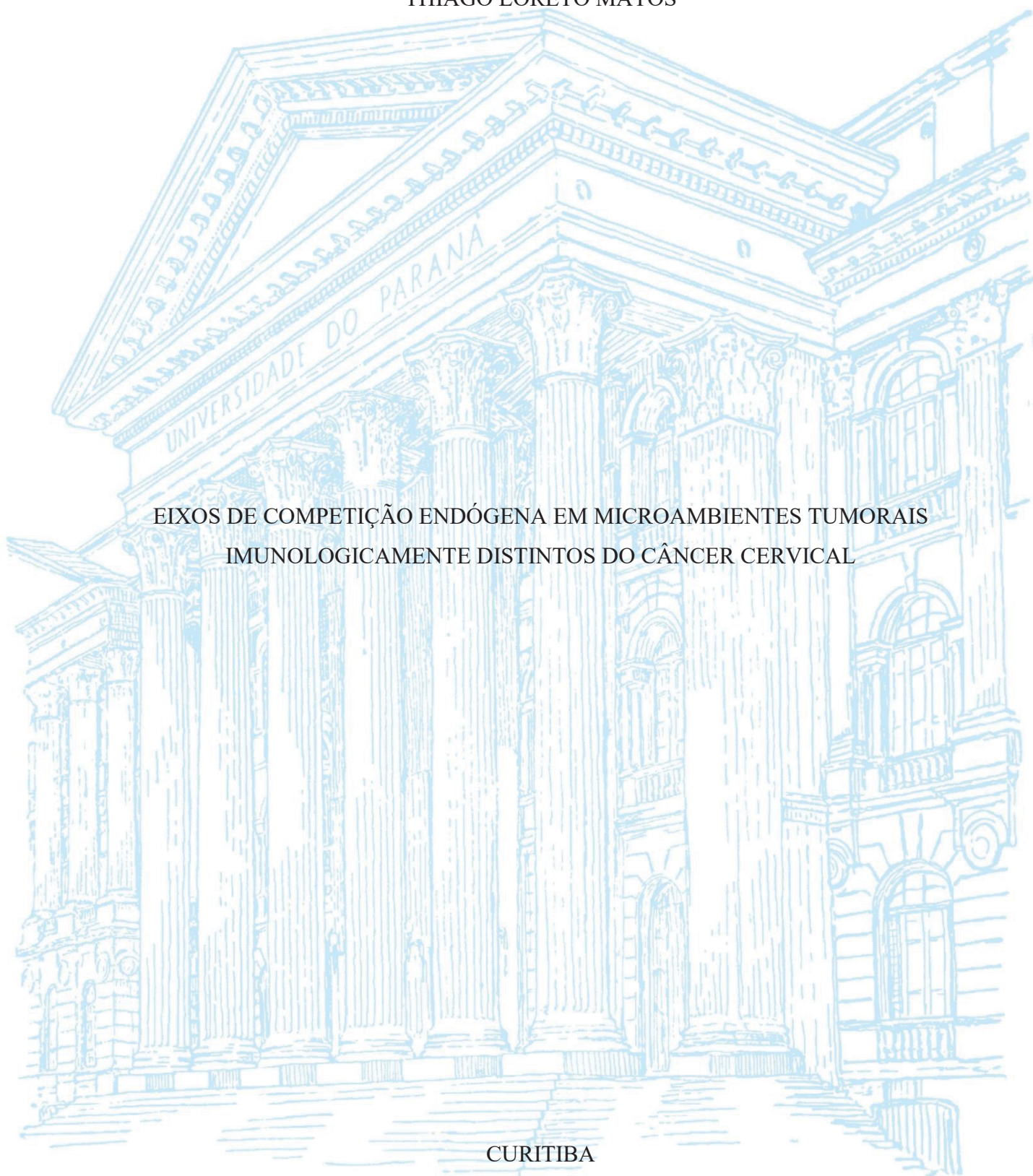
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

THIAGO LORETO MATOS

EIXOS DE COMPETIÇÃO ENDÓGENA EM MICROAMBIENTES TUMORAIS
IMUNOLOGICAMENTE DISTINTOS DO CÂNCER CERVICAL

CURITIBA

2022



THIAGO LORETO MATOS

EIXOS DE COMPETIÇÃO ENDÓGENA EM MICROAMBIENTES TUMORAIS
IMUNOLOGICAMENTE DISTINTOS DO CÂNCER CERVICAL

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Genética, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientadora: Profa. Dra. Danielle Malheiros Ferreira
Coorientadora: Dra. Fernanda Costa Brandão Berti

Curitiba

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Matos, Thiago Loreto.

Eixos de competição endógena em microambientes tumorais imunologicamente distintos do câncer cervical. / Thiago Loreto Matos. – Curitiba, 2022.

1 recurso on-line : PDF.

Orientadora: Danielle Malheiros Ferreira.

Coorientadora: Fernanda Costa Brandão Berti.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

1. Bioinformática. 2. Ácido ribonucleico. 3. Câncer em mulheres. 4. Tumores. 5. MicroRNAs. I. Título. II. Ferreira, Danielle Malheiros. III. Berti, Fernanda Costa Brandão. V. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética.

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação GENÉTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **THIAGO LORETO MATOS** intitulada: **EIXOS DE COMPETIÇÃO ENDÓGENA EM MICROAMBIENTES TUMORAIS IMUNOLOGICAMENTE DISTINTOS DO CÂNCER CERVICAL**, sob orientação da Profa. Dra. DANIELLE MALHEIROS FERREIRA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Setembro de 2022.

Assinatura Eletrônica
27/09/2022 15:04:46.0
DANIELLE MALHEIROS FERREIRA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
28/09/2022 12:59:23.0
ROBERTA LOSI-GUEMBAROVSKI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA)

Assinatura Eletrônica
27/09/2022 16:29:09.0
MAURO ANTONIO ALVES CASTRO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
28/09/2022 09:49:08.0
FERNANDA COSTA BRANDÃO BERTI
Coordenador(a) (55002319)

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, em especial minha mãe Beatriz e meu irmão Matheus, por todo apoio durante minha vida, pelo amor e presença de vocês que sempre foi muito importante em toda a minha trajetória, sem vocês nada disso seria possível.

À Gabriela Valentim, pelo companheirismo nesses últimos anos, paciência, ajuda, ensinamento do R e todos os momentos que vivemos. Você tornou e torna muito melhor os períodos nos estados em que estivemos, só tenho a agradecer pela sua presença na minha vida neste tempo.

Aos meus amigos, Lucas Araújo, Nicolas Alves, Caio Ponte e Thiago Guerra, por estarem presentes em minha vida e por toda ajuda neste período desde de que conheço vocês.

À minha orientadora Profa. Dra. Danielle Malheiros, primeiramente por ter aceito me orientar no mestrado, por toda paciência, ensinamentos e suporte neste período, sem sua ajuda com certeza este trabalho não seria possível ser realizado, tive muita sorte em te escolher como orientadora, meu muito obrigado.

À Dra. Fernanda Brandão, minha coorientadora, pelos ensinamentos, presença e ajuda no período de laboratório e na elaboração desta dissertação, também pela paciência e compreensão, meus agradecimentos.

Aos colaboradores Dra. Carolina Mathias, Dr. Gabriel Cipolla e Bruna Borba, pela ajuda e ensinamentos em cada etapa dos projetos que realizei neste mestrado, meus agradecimentos.

Aos colegas do Laboratório de Genética Molecular Humana (LGMH), pela ajuda e troca de experiências.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Mauro Castro e Profa. Dra. Roberta Guembarovski, por aceitarem o convite, presença na banca e todas as contribuições fornecidas.

Ao Programa de Pós Graduação em Genética da UFPR pela oportunidade de realizar este mestrado e aprendizados adquiridos neste período.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por ter possibilitado a realização deste mestrado através de incentivos financeiros e sua importância para a promoção da ciência neste país.

RESUMO

O câncer cervical (CC) é um dos cânceres mais frequentes e fatais em mulheres no mundo. A nível molecular, diferenças nos perfis de expressão global de diferentes transcritos (codificadores e não-codificadores) são observadas em tumores cervicais. Estes podem atuar de maneira independente ou interagindo entre si em redes moleculares mais complexas, como as redes de RNAs competidores endógenos (ceRNA). Essas redes incluem RNAs (mRNAs, lncRNAs, pseudogenes e circRNAs) que são coexpressos e que apresentam em comum sequências denominadas de elementos de resposta a miRNAs (MREs). Desta forma, a atuação dos ceRNAs se daria pela competição com outros RNAs pela ligação de miRNAs, deixando os mRNA alvos acessíveis à tradução ou ao desempenho de suas funções celulares. Diferentes eixos de competição endógena podem ser observados em microambientes tumorais distintos. Recentemente, através de dados de imunogenômica, foi proposta uma classificação dos tumores sólidos em seis subtipos imunológicos distintos, de acordo com seus respectivos perfis de expressão. Dentro deste contexto, a maioria dos tumores cervicais é caracterizada por dois subtipos principais – os subtipos C1 (relacionado a cura de feridas) e C2 (com dominância de IFN- γ). A importância de se compreender a situação molecular que caracteriza o perfil imunológico do microambiente tumoral reside no fato de que esta é fator chave para prever o comportamento do tumor, ou seja, pode influenciar o desenvolvimento e prognóstico do câncer. Diante disso, esse estudo teve como objetivo identificar eixos de ceRNA que possam diferenciar os subtipos imunológicos C1 e C2 em amostras de CC. Os valores de expressão dos lncRNAs, mRNAs e miRNAs foram obtidos através do banco de dados público TCGA, com a separação das amostras nos subtipos C1 e C2. Três análises foram realizadas a fim de se indicar os eixos de ceRNAs em cada subtipo imune: 1) correlação entre lncRNAs e mRNAs; 2) número e probabilidade de ligações compartilhadas aos miRNAs e 3) força de ligação aos miRNAs. O potencial impacto desses eixos (expressão das diferentes moléculas envolvidas nestes) na sobrevida das pacientes foi igualmente avaliado através de análises de sobrevida. Para o subtipo C1, as duplas de RNAs que se mostraram significativamente coexpressas foram: MAGI2-AS3 / *ADAMTS5*; MAGI2-AS3 / *CYYR1*; MAGI2-AS3 / *MEF2C*; MAGI2-AS3 / *EDNRA*; RASSF8-AS1 / *RASSF8* ($p < 0,01$). Já no subtipo C2, as duplas com maior potencial foram: MAGI2-AS3 / *FBXL7*; FAM83A-AS1 / *FAM83A* e SOX21-AS1 / *SOX21* ($p < 0,01$). Os eixos de ceRNA MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *ADAMTS5* / ($p = 0,033$) e MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *FBXL7* ($p = 0,014$), presentes nos subtipos C1 e C2, respectivamente, revelaram diferença significativa na sobrevida em decorrência da variação na expressão dos RNAs. A desregulação de expressão gênica pode resultar em diferentes eixos de ceRNAs e, consequentemente, remodelar o microambiente tumoral e impactar na agressividade dos tumores. Assim, este trabalho indica potenciais eixos de competição que podem caracterizar os diferentes subtipos imunológicos analisados no contexto do CC, além de apontar potenciais vias moleculares a serem exploradas em experimentos futuros e ensaios de modulação que visem explorar a função destes diferentes eixos.

Palavras-chave: ceRNA; lncRNA; mRNA; miRNA; MAGI2-AS3; miR-145; Bioinformática.

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) is one of the most frequent and fatal cancers in women worldwide. At the molecular level, differences in the global expression profiles of different transcripts (coding and non-coding) are observed in cervical tumors. These can act independently or interacting with each other in more complex molecular networks, such as networks of competing endogenous RNAs (ceRNA). These networks include RNAs (mRNAs, lncRNAs, pseudogenes and circRNAs) that are co-expressed and that share sequences called miRNA response elements (MREs). In this way, the action of ceRNAs would take place by competing with other RNAs for the binding of miRNAs, leaving the mRNA targets accessible for translation or the performance of their cellular functions. Different axes of endogenous competition can be observed in different tumor microenvironments. Recently, using immunogenomics data, a classification of solid tumors into six distinct immunological subtypes was proposed, according to their respective expression profiles. Within this context, most cervical tumors are characterized by two main subtypes – subtypes C1 (related to wound healing) and C2 (IFN- γ dominant). The importance of understanding the molecular situation that characterizes the immunological profile of the tumor microenvironment lies in the fact that this is a key factor in predicting tumor behavior, that is, it can influence the development and prognosis of cancer. Therefore, this study aimed to identify ceRNA axes that can differentiate the C1 and C2 immunological subtypes in CC samples. Expression values of lncRNAs, mRNAs and miRNAs were obtained from the TCGA public database, with the separation of samples into C1 and C2 subtypes. Three analyzes were performed in order to indicate the ceRNA axes in each immune subtype: 1) correlation between lncRNAs and mRNAs; 2) number and probability of shared binding to miRNAs and 3) binding strength to miRNAs. The potential impact of these axes (expression of the different molecules involved in them) on patient survival was also evaluated through survival analyses. For the C1 subtype, the RNA pairs that were significantly co-expressed were: MAGI2-AS3 / *ADAMTS5*; MAGI2-AS3 / *CYYR1*; MAGI2-AS3 / *MEF2C*; MAGI2-AS3 / *EDNRA*; RASSF8-AS1 / *RASSF8* ($p < 0.01$). As for the C2 subtype, the pairs with the greatest potential were: MAGI2-AS3 / *FBXL7*; FAM83A-AS1 / *FAM83A* and SOX21-AS1 / *SOX21* ($p < 0.01$). The MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *ADAMTS5* / ($p = 0.033$) and MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *FBXL7* ($p = 0.014$) ceRNA axes, present in subtypes C1 and C2, respectively, revealed a significant difference in survival due to variation in RNA expression. Dysregulation of gene expression can result in different axes of ceRNAs and, consequently, remodel the tumor microenvironment and impact tumor aggressiveness. Thus, this work indicates potential competition axes that can characterize the different immunological subtypes analyzed in the context of CC, in addition to pointing out potential molecular pathways to be explored in future experiments and modulation assays that aim to explore the function of these different axes.

Key words: ceRNA; lncRNA; mRNA; miRNA; MAGI2-AS3; miR-145; Bioinformatic.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – História natural da neoplasia intraepitelial cervical (NIC), progressão da doença e organização do genoma viral	17
FIGURA 2 – Localização genômica dos RNAs longos não-codificantes.....	25
FIGURA 3 – Diagrama de RNAs competidores endógenos (ceRNA) competindo por miRNAs	28
FIGURA 4 – Diagrama da metodologia utilizada no trabalho.....	33
FIGURA 5 – Duplas de RNAs em competição endógena exclusivas do subtipo imune C1, com os maiores valores de correlação	35
FIGURA 6 – Duplas de RNAs em competição endógena exclusivas do subtipo imune C2, com os maiores valores de correlação	36
FIGURA 7 – Duplas de RNAs em competição endógena com um corte no valor de correlação de 0,7	37
FIGURA 8 – Sobrevida das pacientes do subtipo imune C1 considerando-se os valores de expressão das diferentes moléculas envolvidas nos eixos de competição endógena	40
FIGURA 9 – Sobrevida das pacientes do subtipo imune C2 considerando-se os valores de expressão das diferentes moléculas envolvidas nos eixos de competição endógena	41

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Nomenclatura citopatológica e histopatológica baseada em diferentes sistemas de classificação para o diagnóstico das lesões cervicais e suas equivalências.....	18
QUADRO 2 – Principais características dos subtipos imunes descritos por Thorsson e colaboradores.....	23

LISTA DE SIGLAS

ADAMTS	<i>A Disintegrin and Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs</i>
APC	Células Apresentadora de Antígeno
CC	Câncer Cervical
ceRNA	Competição Endógena de RNA
circRNA	RNA circular
CYYR1	<i>Cysteine/Tyrosine-Rich 1</i>
EDNRA	<i>Endothelin Receptor Type A</i>
EMT	Transição Epitélio-Mesenquimal
FAM83A	<i>Family with Sequence Similarity 83 Member A</i>
FBXL7	<i>F-box and Leucine-Rich Repeat Protein 7</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HMG	<i>High-Mobility-Group</i>
HPV	Papilomavírus Humano
HPV-AR	HPV de Alto Risco
HPV-BR	HPV de Baixo Risco
HPV-RI	HPV de Risco Indeterminado
HSIL	<i>High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
LIE	Lesão Intraepitelial Escamosa
LIEAG	Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau
LIEBG	Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau
lncRNA	RNA longo não-codificante
LSIL	<i>Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MAGI2-AS3	MAGI2 antisense RNA 3
MEF2C	<i>Myocyte Enhancer Factor 2C</i>
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
miRNA	microRNA
mRNA	RNA mensageiro
ncRNA	RNA não-codificante
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
PNI	Programa Nacional de Imunização

pré-miRNA	miRNA precursor
pri-miRNA	miRNA primário
RASSF	<i>Ras-Association Domain Family</i>
rRNA	RNA ribossômico
SIL	<i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>
SOX21	<i>SRY-Box Transcription Factor 21</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
tRNA	RNA transportador

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	CÂNCER CERVICAL (CC): EVOLUÇÃO NATURAL E SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO.....	15
2.2	PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV).....	19
2.3	RESPOSTA IMUNE MEDIANTE INFECÇÃO PELO HPV	21
2.3.1	Subtipos Imunológicos nos tumores sólidos	22
2.4	DESREGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA NO CÂNCER CERVICAL.....	24
2.4.1	RNAs Longos Não-Codificantes (lncRNAs).....	24
2.4.2	MicroRNAs (miRNA).....	26
2.4.3	RNA Competidor Endógeno (ceRNA)	27
2.4.4	Ferramentas de bioinformática para identificação de RNAs Competidores Endógenos (ceRNA)	29
3	JUSTIFICATIVA.....	30
4	OBJETIVOS.....	31
4.1	OBJETIVO GERAL.....	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5	METODOLOGIA	31
5.1	DESCRIÇÃO DA COORTE	31
5.2	EXTRAÇÃO DOS DADOS DE RNA-Seq E PREDIÇÃO DA REDE DE ceRNA	32
5.3	SELEÇÃO DOS RNAs	33
5.4	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	34
6	RESULTADOS.....	34
6.1	EIXOS DE ceRNA NO SUBTIPO IMUNE C1	34
6.2	EIXOS DE ceRNA NO SUBTIPO IMUNE C2	35
6.3	PARES DE ceRNA EM C1 e C2.....	36

6.4	miRNAS SELECIONADOS.....	38
6.5	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	38
7	DISCUSSÃO.....	42
7.1	ceRNA em C1	42
7.2	ceRNA em C2	46
7.3	MAGI2-AS3 / miR-145-5p	49
8	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C1 SELECIONADAS APÓS APLICAÇÃO DOS VALORES DE CORTE	71
	APÊNDICE B – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C1 COM SEUS RESPECTIVOS miRNAs COMPARTILHADOS	73
	APÊNDICE C – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C2 SELECIONADAS APÓS APLICAÇÃO DOS VALORES DE CORTE	86
	APÊNDICE D – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C2 COM SEUS RESPECTIVOS miRNAs COMPARTILHADOS	87

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero ou câncer cervical (CC) é o câncer com maior mortalidade em 36 países, com a maioria deles apresentando índice de desenvolvimento humano (IDH) baixo, sendo um dos cânceres com maior incidência em todo o mundo (SUNG et al., 2021). Para o desenvolvimento do CC faz-se necessária a infecção persistente por subtipos oncogênicos de HPV (Papilomavírus Humano), os quais compõe um grupo heterogêneo de vírus transmissíveis sexualmente (WALBOOMERS et al., 1999). De maneira geral, o alto índice deste câncer em países com IDH baixo e em desenvolvimento é ocasionado por uma maior proporção de pessoas com início precoce da atividade sexual, em geral, maior número de parceiros, baixa frequência no uso de preservativos, imunossupressão, múltiplas gestações e falhas no rastreio de lesões precursoras (TSIKOURAS et al., 2016). Fatores de risco como idade, tabagismo, dieta, paridade, uso de contraceptivos, entre outros, estão intimamente relacionados com o desenvolvimento do CC (OLUSOLA et al., 2019).

Estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquirir o HPV ao longo de suas vidas (INCA, 2021). Atualmente, existem mais de 150 tipos de HPV, os quais podem ser divididos em cinco gêneros com base em determinadas propriedades biológicas e na organização do genoma (em alpha-papillomavírus, beta-papillomavírus, mu-papillomavírus, nu-papillomavírus e gamma-papillomavírus), apresentando diferenças em características do ciclo lisogênico e lítico e associação com doenças (DOORBAR et al., 2012). Estes podem ser também classificados de acordo com seu potencial carcinogênico, em HPVs de risco indeterminado (HPV-RI), baixo risco (HPV-BR) ou alto risco (HPV-AR) (SCHIFFMAN et al., 2007). HPV-AR apresentam forte relação com o desenvolvimento do CC (DOORBAR, 2006), sendo denominados HPVs oncogênicos. Estes contêm em seu genoma segmentos que codificam oncoproteínas, que desempenham um importante papel na carcinogênese, interagindo, por exemplo, com a proteína p53, uma proteína supressora tumoral envolvida em diversas vias celulares, como a via de apoptose, proliferação e ciclo celular (MOODY; LAIMINS, 2010).

De maneira geral, alterações celulares em tais vias encontram-se intimamente relacionada ao desenvolvimento de diferentes tipos de cânceres. Basicamente, estes podem ser brevemente definidos como um grupo de doenças causadas pela transformação de células normais, que passam a se dividir sem controle. O controle da divisão celular, por sua vez, é exercido por diferentes classes de genes específicos como os genes supressores de tumor e proto-oncogenes. Alterações na expressão destas classes de genes estão intimamente

relacionadas ao desenvolvimento de tumores malignos. Evidências crescentes têm indicado que redes e eixos de regulação compostos por diferentes RNAs não-codificadores (ncRNAs) influenciam diversos alvos moleculares, atuando como reguladores-chave de vários processos biológicos em contextos de desenvolvimento e doenças, sendo particularmente relevantes no câncer (ANASTASIADOU; JACOB; SLACK, 2017; SLACK; CHINNAIYAN, 2019).

Dentre os inúmeros tipos de ncRNAs já descritos, os RNAs longos não-codificantes (lncRNA) e microRNAs (miRNA) tanto interagem diretamente com seus RNA mensageiros (mRNA) alvos, regulando a expressão dos mesmos, como interagem uns com os outros (lncRNA-miRNA), modificando suas próprias disponibilidades para interação com seus respectivos alvos. O resultado de tudo isso é uma complexa rede de eixos regulatórios que modulam a expressão gênica.

Entre essas interações, as redes formadas por RNAs competidores endógenos (ceRNAs) vêm ganhando destaque nos últimos anos. A partir do conhecimento sobre o processo de regulação exercido por miRNAs sobre mRNAs, foi proposta a hipótese de competição endógena. Nela propõe-se que miRNAs podem ser alvo de outros RNAs (SALMENA et al., 2011). Destas, participam diferentes transcritos denominados ceRNAs, incluindo lncRNAs e mRNAs. Diferentes ceRNAs competem por um determinado *pool* de miRNAs, através de sequências específicas, denominadas elementos de reconhecimento de miRNA (MRE, do inglês *microRNA response elements*), sendo estas comuns às diferentes moléculas competidoras e complementares à sequência específica presente no miRNA alvo (KARTHA; SUBRAMANIAN, 2014). Como resultado, o miRNA pelo qual essas moléculas competem fica impedido de exercer sua ação pós-transcricional negativa sobre seu(s) mRNA(s) alvo (SALMENA et al., 2011). Adicionalmente, vem sendo demonstrado que eixos de competição distintos parecem “ocorrer” em grande parte das células do organismo humano, inclusive em células do sistema imune e do colo do útero, no qual a desregulação deste processo está relacionada a doenças como o câncer (OU et al., 2018; ZHAO et al., 2019).

Em paralelo aos avanços relacionados à pesquisa envolvendo ceRNAs, em 2018, Thorsson *et al.* realizaram uma extensa análise imunogenômica investigando os perfis de expressão de diversos tumores sólidos, avaliando dados de amostras em diferentes cânceres armazenados no Atlas do Genoma do Câncer (TCGA, do inglês *The Cancer Genome Atlas*). O TCGA compreende um extenso programa inaugurado em dezembro de 2005, que tem como objetivo acelerar e contribuir para a compreensão da base molecular do câncer, sendo responsável até o presente momento por caracterizar molecularmente mais de 20.000 amostras de cânceres primários e amostras normais, abrangendo 33 tipos de câncer, fornecendo um banco

de dados público com informações referentes às amostras destes tumores. Estes foram selecionados a partir do seu prognóstico desfavorável, impacto para a saúde pública geral e disponibilidade de amostras com qualidade e quantidade necessárias. Ao final, a partir do trabalho de Thorsson e colaboradores, propôs-se uma divisão de seis subtipos imunes (C1-C6) (THORSSON et al., 2018). A definição desses subtipos, trouxe a possibilidade de novos trabalhos utilizarem esses dados e contribuir com mais um nível de compreensão a respeito dos diferentes cânceres avaliados, avançando o campo de conhecimento atual (THORSSON et al., 2018).

Dentro deste contexto, o presente trabalho utilizou dados disponibilizados no TCGA de amostras de CC e os dados oriundos do estudo de Thorsson *et al.* (2018), no intuito de definir redes de competição nos subtipos imunológicos mais prevalentes neste tipo de câncer. A seleção dos RNAs participantes das redes de ceRNA e as análises de sobrevida foram conduzidas com o intuito de selecionar eixos de competição entre lncRNA-mRNA-miRNA distintos entre os subtipos imunes prevalentes no CC e com um potencial maior de ocorrer em nível biológico. A partir desta seleção, este trabalho permite indicar vias para a realização de futuros experimentos, que visem a melhor compreensão do microambiente tumoral, por meio de eixos de competição endógena diferenciais em contextos imunologicamente distintos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

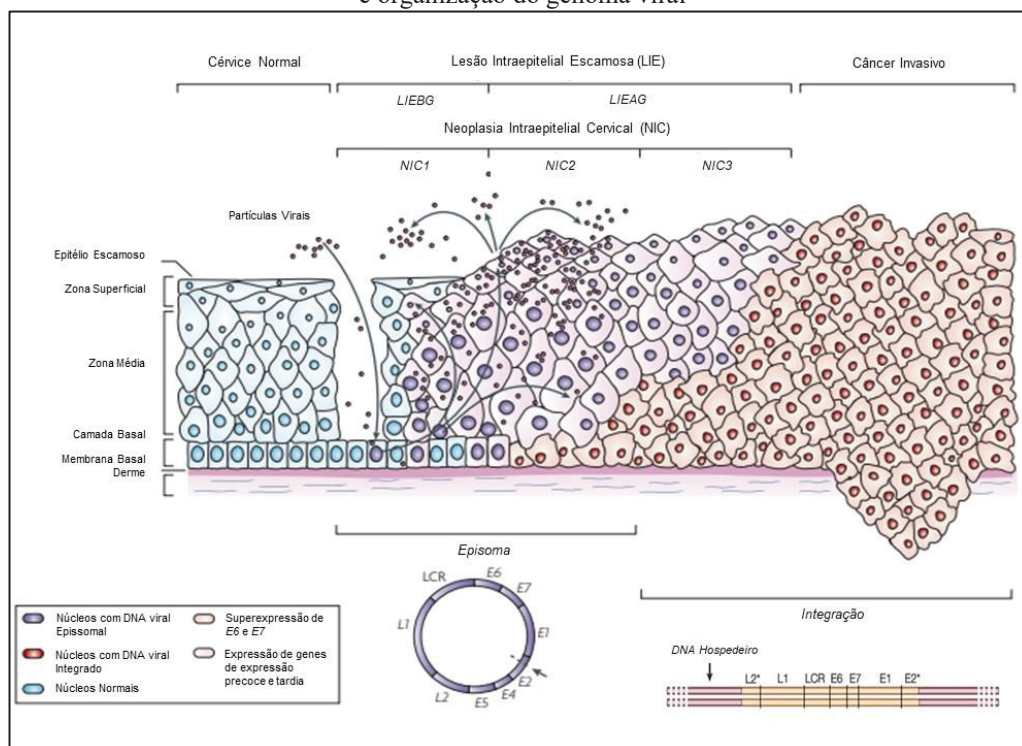
2.1 CÂNCER CERVICAL (CC): EVOLUÇÃO NATURAL E SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO

O CC é o quarto câncer com maior incidência e mortalidade entre as mulheres no mundo, tendo ocorrido aproximadamente 604 mil novos casos e 342 mil mortes no ano de 2020 (SUNG et al., 2021). Entre esses casos e mortes, aproximadamente 90% ocorreram em países de baixa e média renda (SUNG et al., 2021).

A formação de tumores cervicais pode se dar na ectocervix, caracterizando o carcinoma celular escamoso, o tipo de CC mais comum, sendo responsável por 75% dos casos de carcinoma cervical invasivo. Por sua vez, quando a endocérvice é acometida, temos a formação do adenocarcinoma, o segundo tipo de CC mais frequente (SMALL et al., 2017). Independentemente do tipo de CC em questão, a carcinogênese cervical está fortemente relacionada com a infecção pelo HPV, este sendo responsável virtualmente por todos os casos de CC (SCHIFFMAN et al., 2016).

Entre as manifestações clínicas que podem ser observadas em decorrência da infecção pelo HPV, as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) se destacam pela sua presença anterior à formação do carcinoma cervical, podendo ser diagnosticadas a partir de exame citológico (exame preventivo ou Papanicolau) ou através da análise histológica (biópsia do colo uterino). O NIC 1 caracteriza-se por ser uma lesão de baixo grau, com pequena taxa mitótica, envolvendo o terço inferior do epitélio; de difícil reprodutibilidade e sensibilidade para o diagnóstico histológico de infecção por HPV e com altas taxas de regressão (FEBRASGO, 2010; MASSAD et al., 2013; MITRA et al., 2016; SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013). Por sua vez, o NIC 2 caracteriza-se por ser uma lesão de alto grau, com displasia moderada, estratificação maior do epitélio e comprometimento de células basais, apresentando uma condição mais heterogênea; sua manifestação clínica reflete um estado entre a infecção aguda pelo HPV e a formação de uma lesão precursora de câncer, tendo uma possibilidade de regressão mais alta que o NIC 3 (CASTLE et al., 2009; FEBRASGO, 2010; SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013). Por fim, uma lesão NIC 3 apresenta displasia acentuada, com alteração significativa nas três camadas do epitélio, podendo ser considerada como uma manifestação clínica imediatamente precursora ao CC invasivo, com baixa taxa de regressão, sendo necessário tratamento independentemente da idade da paciente (FEBRASGO, 2010; SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2013) (FIGURA 1).

FIGURA 1 – História natural da neoplasia intraepitelial cervical (NIC), progressão da doença e organização do genoma viral



LEGENDA: Estágios de evolução da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e progressão do CC, mostrando as modificações celulares a partir da infecção pelo Papilomavírus Humano decorrente de uma microabrasão e acesso do vírus às células basais do epitélio. Ficam evidentes as diferenciações em neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC 1) (representado como Grau 1), NIC 2 (Grau 2), NIC 3 (Grau 3), até a formação do CC invasivo. Destaca-se que após a infecção da célula basal o genoma viral se encontra no estado episossomal, posteriormente ocorrendo sua integração (entre os estágios de NIC 3 e do CC).

FONTE: Adaptado de Woodman, Collins e Young (2007) e Zur Hausen (2002).

Em 1988 uma nova nomenclatura citológica foi proposta após uma série de conferências no *National Institutes of Health in Bethesda*, Maryland (EUA) em decorrência de discrepâncias observadas entre os diagnósticos citopatológicos e histopatológicos entre as lesões precursoras. A partir destas surgiu a nomenclatura Bethesda (LUNDBERG, 1989). De acordo com o sistema Bethesda, inicialmente foi proposta a existência de duas categorias para as lesões intraepiteliais escamosas (LIE) (ou SIL, do inglês *squamous intraepithelial lesion*): a de baixo grau (LIEBG) (ou LSIL, do inglês *low-grade squamous intraepithelial lesion*) e a de alto grau (LIEAG) (ou HSIL, do inglês *high-grade squamous intraepithelial lesion*), sendo também incluída a terminologia de atipia celular de significado indeterminado (ASCUS) (NAYAR; WILBUR, 2015). A LIEBG (ou LSIL) é caracterizada por hiper Cromasia discreta, alterações em células superficiais e intermediárias com relação núcleo-citoplasmática um pouco aumentada, e cromatina homogênea finamente granular, sendo uma lesão menos provável para

a progressão do carcinoma invasivo, a qual era previamente classificada como NIC 1 (FEBRASGO, 2010; INCA, 2016). Já a LIEAG (ou HSIL) é caracterizada por apresentar aumento da relação núcleo-citoplasmática, maior condensação da cromatina com distribuição bastante irregular, e alterações celulares mais pronunciadas, no qual têm uma maior probabilidade para a progressão do carcinoma invasivo, compreendendo o NIC 2 e NIC 3 na classificação anterior (FEBRASGO, 2010; INCA, 2016). O ASCUS não apresenta uma definição uniforme, porém, a existência desta classificação demonstra uma limitação inerente desta forma de nomenclatura com interpretação morfológica, sendo essa, a classificação mais comum reportada no teste Papanicolau (NAYAR; WILBUR, 2015) (QUADRO 1). Atualmente, a melhor forma de diagnóstico morfológico das LIE (ou SIL) é fornecida a partir da combinação do estudo citológico, histopatológico e da utilização da colposcopia. Essa tríade possibilita a realização do diagnóstico em 90% dos casos de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas (FEBRASGO, 2010).

QUADRO 1 – Nomenclatura citopatológica e histopatológica baseada em diferentes sistemas de classificação para o diagnóstico das lesões cervicais e suas equivalências.

Classificação Citológica de Papanicolau (1941)	Classificação Histológica da OMS (1952)	Classificação Histológica de Richart (1967)	Sistema Bethesda (2001)	Classificação Citológica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia Leve	NIC I	LIEBG	LIEBG
	Displasia Moderada e Acentuada	NIC II e NIC III	LIEAG	LIEAG
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	LIEAG Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	LIEAG Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

LEGENDA: Diferentes classificações citológicas e histológicas, em ordem cronológica de criação, para as lesões cervicais e o CC. Neoplasia intraepitelial cervical (NIC); Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG); Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG); e Adenocarcinoma *in situ* (AIS).

FONTE: Adaptado de INCA (2016).

Para a prevenção deste tipo de câncer, primariamente, algumas ações que podem ser tomadas é a conduta de abstinência sexual, uso de preservativos (mesmo sem apresentar 100%

de eficácia), e principalmente a vacinação contra o HPV (COHEN et al., 2019). A detecção precoce, feita principalmente através do exame Papanicolau, é responsável pelo diagnóstico citológico de malignidades e do tratamento em seus estádios iniciais. Este é realizado a partir da captação de fluido vaginal e análise citológica de padrões nucleares da cromatina e morfologia do citoplasma das células (CHANTZIANTONIOU et al., 2017). Com o acompanhamento frequente utilizando o Papanicolau e outros exames adequados, é possível reduzir entre 60 a 90% a incidência de CC invasivo (WHO, 2002). Em alguns casos, após a realização desse exame, pode se fazer necessária a realização de biópsia, a fim de confirmar o diagnóstico de lesão cervical (WAGGONER, 2003). Estudos recentes vêm priorizando a análise do DNA viral para o reconhecimento da infecção pelo HPV, tendo este sido demonstrado como um método mais eficaz do que o exame de Papanicolau para fins de detecção viral (DENNY, 2012). De acordo com as recomendações do *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), o CC apresenta quatro estágios clínicos (I-IV), sendo necessário um tratamento diferenciado para cada estágio; com a progressão dos estágios clínicos, a expectativa de sobrevivência do indivíduo também vai se modificando, se relacionando com o tratamento diferencial em cada estágio (SALIB et al., 2020).

Nesse contexto, a lenta progressão das lesões para o CC fornece tempo suficiente para a detecção precoce e tomada de ações necessárias, porém, a mesma não ocorre com a frequência esperada. Como consequência, o CC segue como o terceiro câncer com maior incidência, com uma estimativa de 16.710 novos casos, e o quarto em mortalidade, com 6.627 mortes em mulheres no Brasil, no ano de 2020 (INCA, 2019). Tal fato decorre, principalmente, da necessidade de realização de procedimento invasivo, no caso do exame citológico preventivo, desinformação, pudores relativos à coleta, tabus, medo, dificuldade no acesso aos serviços de saúde e a qualidade dos mesmos, além de condições socioeconômicas e culturais (AGUILAR; SOARES, 2015).

2. 2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O HPV é um vírus pertencente à família dos papilomavírus que contém um pequeno DNA circular com aproximadamente 7900pb (DOORBAR, 2006). O genoma viral apresenta oito regiões conhecidas como fase de leitura aberta, sendo elas: as regiões de expressão tardia que produzem as proteínas virais L1 e L2, responsáveis pela formação do capsídeo; e as regiões precoces, que codificam as proteínas virais E1, E2, E4, E5, E6 e E7, no qual as proteínas E1, E2 e E4 tem a função de replicação e liberação viral, enquanto E5, E6 e E7, exercem efeito pró-

tumoral (DOORBAR et al., 2012). Entre as proteínas codificadas a partir do genoma do HPV, as oncoproteínas E6 e E7, são bem estabelecidas como agentes que participam ativamente na carcinogênese (SHARMA et al., 2015), interagindo direta ou indiretamente, por exemplo, com a proteína *Transcriptional adapter 3* (TADA3), e inibindo moléculas chave na regulação do ciclo celular, como as proteínas p53, p21 e proteína do retinoblastoma (RB). (MOODY; LAIMINS, 2010; SIMA et al., 2008).

Existem diversos tipos de HPV, sendo divididos em HPV-RI, HPV-BR ou HPV-AR, de acordo com seu potencial carcinogênico. Dentre estes, os tipos de HPV-16 e HPV-18 são considerados HPV-AR, estando relacionados com aproximadamente 70% dos casos de CC (CROSBIE et al., 2013). Estes vírus infectam a camada basal do epitélio da pele e de membranas mucosas (SABEENA et al., 2017). O contato direto da mucosa genital no ato sexual é a principal via de transmissão do vírus (BOSCH et al., 1996; LIU et al., 2015a), sendo essa uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns no mundo (MAGNAN et al., 2019; TROTTIER; FRANCO, 2006). Outras formas de transmissão do HPV, como por transmissão vertical (ao nascimento) e por contato próximo, já foram relatadas na literatura, porém, estas formas de transmissão ainda não estão bem estabelecidas (SABEENA et al., 2017). As principais manifestações clínicas associadas à infecção por HPV-BR são: o condiloma acuminado, hiperplasia epitelial focal e verrugas plantares; todas estas apresentando um caráter benigno (DOORBAR et al., 2015). Para os HPVs oncogênicos, as principais manifestações associadas a infecção por HPV-AR são: a neoplasia cervical, CC, outros cânceres anogenitais e câncer de cabeça e pescoço (DOORBAR et al., 2015).

Neste contexto, uma forma de prevenção da infecção por determinados tipos de HPV e, conseqüentemente, de uma possível evolução para o CC, é a vacinação (LEI et al., 2020). Pela alta prevalência de HPV em mulheres com idade inferior aos 30 anos (GOCZE et al., 2013), torna-se necessário o manejo correto de medidas preventivas, principalmente nessa faixa etária. Essas vacinas têm como objetivo estimular o sistema imune a obter respostas adequadas dos anticorpos antes da exposição a HPV-BR e HPV-AR, com o intuito de prevenir infecções persistentes (PSYRRI et al., 2012). As vacinas mais comumente aplicadas são a vacina HPV bivalente (previne lesões precursoras e cânceres causados pelos HPVs oncogênicos 16 e 18) e a quadrivalente (previne manifestações benignas causadas por HPVs não oncogênicos 6 e 11, assim como previne lesões precursoras e cânceres causados pelos HPVs oncogênicos 16 e 18). Outra vacina aplicada recentemente é a nonavalente, que atua contra os quatro tipos presentes na quadrivalente, e também contra os HPVs 31, 33, 45, 52 e 58, todos esses tipos possuindo caráter oncogênico. No Brasil, a vacina é ofertada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para

meninas e meninos de 9 a 14 anos. Para portadores do vírus HIV a faixa etária de cobertura é mais ampla, entre 9 a 26 anos. De acordo com o Programa Nacional de Imunização (PNI) (2016) no Brasil, entre os anos de 2014 (ano na qual a vacina começou a ser fornecida gratuitamente no SUS) e 2016, houve a aplicação de aproximadamente 9,15 milhões de primeiras doses, abrangendo no ano de 2014, 94,4% do público alvo, em 2015, 41,2% e em 2016, 12,0%, na população feminina de 9 a 13 anos. Neste mesmo período foram aplicadas 5,8 milhões de segundas doses, correspondendo em 2014 a 40,8%, em 2015 a 22,5% e 2016 de 8,7% para o mesmo público alvo da primeira dose. Os dados relativos à cobertura vacinal sugerem diferenças importantes entre os estados brasileiros e apontam para uma dificuldade no alcance da cobertura vacinal adequada (MOURA; CODEÇO; LUZ, 2021).

2.3 RESPOSTA IMUNE MEDIANTE INFECÇÃO PELO HPV

A alta frequência do HPV em populações humanas e o seu sucesso como um agente infeccioso são frutos da sua evolução e capacidade de estar em um estado de equilíbrio com o hospedeiro (FRAZER, 2009). Para ocorrer esse equilíbrio, o vírus não causa grandes desvantagens para o indivíduo infectado, raramente o levando a óbito, deixando poucas sequelas e se replicando ao longo de semanas e meses (STANLEY, 2012). Ao entrar na célula, o HPV utiliza mecanismos importantes para o vírus escapar do sistema imune inato do hospedeiro (DOGAN; TERZIOGLU; UCAR, 2021). Entre esses mecanismos, o vírus diminui a regulação de proteínas sensores do sistema imune inato dos queratinócitos, assim não ocorrendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e, consequentemente, a não ativação de células de Langerhans e o processo de maturação das células dendríticas (DOGAN; TERZIOGLU; UCAR, 2021; STANLEY, 2012). Outro fator que dificulta a atuação do sistema imune inato é o atraso na síntese das proteínas L1 e L2. Essas proteínas são caracterizadas por serem as mais imunogênicas codificadas a partir do genoma do vírus, sendo sintetizadas apenas na fase final do ciclo de replicação do vírus, responsáveis pelo empacotamento do genoma viral (DOORBAR et al., 2012). Apesar dos mecanismos de escape do HPV, a maioria das infecções são eliminadas naturalmente. Esse fato é ocasionado pela eficácia do sistema imune inato de conseguir contornar tais mecanismos, sendo um fator determinante para a eliminação ou persistência da infecção (DAUD et al., 2011). Entre os mecanismos reguladores de infecções virais e contra células tumorais, a interação entre células apresentadoras de antígenos (APCs) e os linfócitos T, é um dos principais fatores responsáveis por essa regulação no organismo humano (MANZO-MERINO et al., 2020). As APCs são um grupo de células representadas

principalmente pelas células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Essas células são capazes de reconhecer antígenos e se agregar a fragmentos de peptídeos através das moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês, *human leukocyte antigen*) classe I e classe II (MHC classe I/II), apresentando estes peptídeos a linfócitos T CD4⁺ auxiliares e T CD8⁺ (LLEWELYN; COHEN, 2002; SUN et al., 2020). As HLA classe I estão presentes em grande parte das células nucleares humanas, sendo as responsáveis por apresentar os peptídeos processados às células T CD8⁺ (LEIBEN; VELDERS; MARTIN KAST, 2002). Enquanto que as HLA classe II estão presente em algumas células do sistema imune, como as células APC, e apresentam os antígenos para as células T CD4⁺ (LEIBEN; VELDERS; MARTIN KAST, 2002). Pelo extenso polimorfismo existente entre as moléculas HLA, essas moléculas manifestam uma vasta capacidade de ligação a peptídeos (LEIBEN; VELDERS; MARTIN KAST, 2002). Com a ativação das APC, ocorre a produção de uma vasta gama de citocinas que aumentam a diferenciação e expansão clonal das células T (BEN-SASSON et al., 2009; GERNER et al., 2013). A resposta imune antígeno específica das células T, é um importante mecanismo contra a infecção celular do HPV e contra células tumorais (LEIBEN; VELDERS; MARTIN KAST, 2002). Ao observar o microambiente tumoral de tumores cervicais, foi verificado que estes contêm em maior número os linfócitos B, linfócitos T, células NK (“*Natural Killers*”) e macrófagos (ZHANG et al., 2021d).

2.3.1 Subtipos Imunológicos nos tumores sólidos

Recentemente, através de uma análise de imunogenômica, foi proposta uma classificação dos tumores sólidos em seis subtipos imunológicos (THORSSON et al., 2018). Tal enquadramento foi proposto a partir de uma avaliação do perfil de expressão de mais de 10.000 tumores do TCGA em 33 diferentes cânceres, no qual os principais aspectos utilizados para a caracterização foram: a proporção de células Th1:Th2, extensão da heterogeneidade intratumoral, diferenças na taxa de macrófagos e linfócitos, proliferação celular, prognóstico, expressão dos genes imunomoduladores e extensão da carga de neoantígenos. Os subtipos imunes foram classificados de C1 a C6, no qual o subtipo C1 é caracterizado pela sua relação com cura de feridas (exibe alta expressão de genes angiogênicos, alta taxa de proliferação e infiltrado imune com resposta predominante de células Th2); C2 pela dominância de IFN- γ , intenso sinal de células T CD8⁺, maior diversidade de receptores de células T, a maior polarização dos macrófagos M1/M2 entre os subtipos imunes e alta taxa de proliferação; C3 pelo seu aspecto inflamatório, com elevada expressão de genes relacionados a Th17 e Th1,

proliferação celular do tumor baixa ou moderada e baixos níveis de aneuploidia; C4 pela depleção de linfócitos com supressão de resposta Th1, mas com alta resposta associada a macrófagos do tipo M2; C5 por ser imunologicamente silencioso, com baixa atividade de linfócitos e a maior resposta por macrófagos; e C6 por apresentar a maior assinatura de TGF- β entre os subtipos imunes (QUADRO 2).

QUADRO 2 – Principais características dos subtipos imunes descritos por Thorsson e colaboradores.

	Macrófago: Linfócito	Th1: Th2	Proliferação	Heterogeneidade intratumoral	Outros
Cura de feridas	Balanceada	Baixa	Alta	Alta	-
IFN-γ dominante	Baixíssima	Baixíssima	Alta	Altíssima	Células M1 e TCD8 as mais altas
Inflamatório	Balanceada	Alta	Baixa	Baixíssima	O Th17 mais alto
Depleção de linfócitos	Alta	Th mínima	Moderada	Moderada	-
Imunologicamente silencioso	Altíssima	Th mínima	Baixa	Baixa	O M2 mais alto
TGF-β dominante	Alta	Balanceada	Moderada	Moderada	A assinatura de TGF- β mais alta

LEGENDA: Diferenciação entre os subtipos imunológicos observada a partir das principais características selecionadas para a classificação destes grupos.

FONTE: Adaptado de Thorsson *et al.* (2018).

Este mesmo trabalho demonstrou que o CC está majoritariamente representado pelos subtipos C1 e C2. Ambos os subtipos tiveram uma sobrevida geral menos favorável em comparação com o subtipo C3 e melhor em relação aos subtipos C4 e C6. Os subtipos C1 e C2 também se destacaram por apresentar a maior heterogeneidade intratumoral entre todos os subtipos imunológicos. Um fator importante no CC e que foi considerado é a presença do HPV, evidenciando sua influência no aumento da proliferação celular e de células Th2 e um baixo conteúdo de macrófagos, características que também estão relacionadas aos subtipos imunológicos caracterizados no CC. A grande importância de se traçar o perfil imunológico do microambiente tumoral é que este se constitui num fator muito importante para se prever o comportamento do tumor, já que influencia no desenvolvimento e prognóstico dos cânceres de maneira geral.

2.4 DESREGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA NO CÂNCER CERVICAL

Por mais que as proteínas apresentem um enorme papel funcional no organismo, os genes que as codificam (mRNAs) representam menos que 2% do genoma (ANASTASIADOU; JACOB; SLACK, 2017), sendo que os transcritos restantes são representados pelos RNAs não-codificadores (ncRNAs). Portanto, integrando e fazendo parte dos complexos mecanismos regulatórios das células, estão os RNAs codificadores (mRNA) e um universo de RNAs não-codificadores.

Os ncRNAs foram descobertos nos anos 50 com a identificação de RNAs transportadores (tRNA) e RNAs ribossômicos (rRNA) (EDDY, 2001). Estes RNAs podem ser divididos nas categorias de estruturais e regulatórios. Dentro desta classificação, os estruturais compreendem os tRNAs, rRNAs, snoRNAs e snRNAs, enquanto os regulatórios incluem os ncRNAs curtos (miRNAs, piRNAs), médios (paRNAs) e os longos (lncRNAs, pseudogenes) (NIE et al., 2012). Alguns destes são altamente conservados como os miRNAs e circRNAs, e outros menos conservados, como os lncRNAs (ANASTASIADOU; JACOB; SLACK, 2017).

Os ncRNAs apresentam uma gama de funções em diversos processos celulares, como o processamento, tradução e estabilidade de RNAs, replicação do DNA, contribui para a manutenção cromossômica e transcrição de RNAs (BAI et al., 2020b; JUSIC; DEVAUX, 2020; PANNI et al., 2020; TANG et al., 2013). Alterações na expressão gênica de diversos ncRNAs, como de lncRNAs e de miRNAs, já foram evidenciadas durante o processo de carcinogênese cervical, facilitando aspectos como a tumorigênese, progressão e metástases neste tecido (FAN et al., 2020; LIU et al., 2018; LUAN; WANG, 2018).

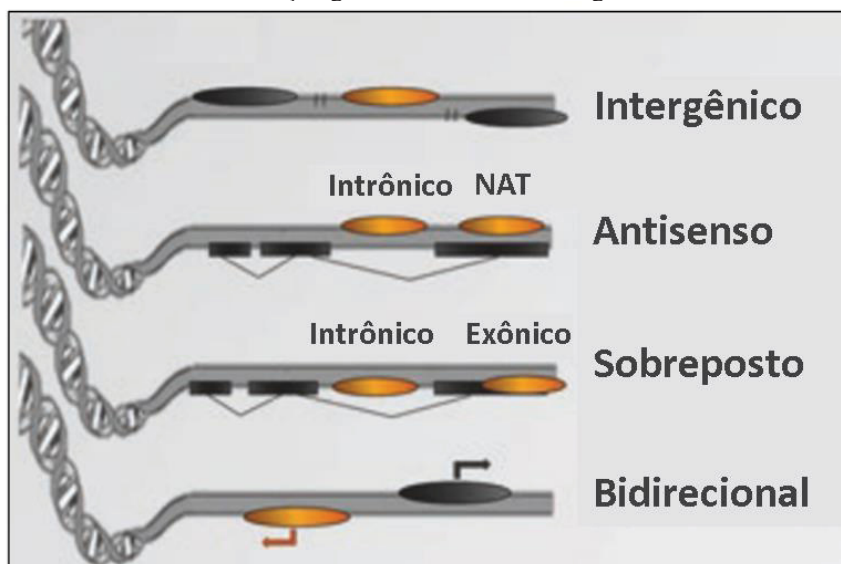
A seguir, serão melhor descritos os ncRNAs alvos deste trabalho, incluindo miRNAs e lncRNAs.

2.4.1 RNAs Longos Não-Codificantes (lncRNAs)

Os lncRNA são moléculas com mais de 200 nt, sendo menos conservados em comparação aos ncRNAs pequenos (SCHMITZ et al., 2016). Pelo último catálogo do GENCODE do ano de 2021, foram registrados aproximadamente 17.900 lncRNAs humanos (FRANKISH et al., 2021). No entanto, constantemente são descobertos novos lncRNAs, sendo assim acrescentados à lista existente. Estes podem ser divididos de acordo com a sua localização em relação ao gene codificante mais próximo, podendo ser caracterizados como senso (sobrepuesto ou intrônico), antisense, intergênico e bidirecional (FIGURA 2)

(SALVIANO-SILVA et al., 2020). Esses RNAs são um grupo heterogêneo e se localizam em diferentes compartimentos celulares (NADERI-MESHKIN et al., 2019).

FIGURA 2 – Localização genômica dos RNAs longos não-codificantes



LEGENDA: Nomenclatura dos genes de RNAs longos não-codificantes (elipse dourada) de acordo com sua localização genômica relativa ao gene codificante (elipse preta) mais próximo e/ou do éxon do gene codificante. NAT: Transcrito Antisense Natural (do inglês, *Natural Antisense Transcript*).
FONTE: Adaptado de Salviano-Silva *et al.* (2020).

Atualmente, diversos estudos vêm analisando a relação entre lncRNAs e suas potenciais funções de regulação gênica, regulando processos celulares cruciais como ciclo celular, apoptose, proliferação e migração (HAN; WANG; CHENG, 2018; IDEN et al., 2016). A maioria dos lncRNAs apresentam características similares ao mRNAs, como marcadores epigenéticos aumentados e sítios de ligação de DNA Polimerase II semelhantes aos de mRNAs (DE SANTA et al., 2010; JATHAR et al., 2017). Já foi demonstrado, inclusive, que alguns lncRNAs são capazes de recrutar complexos reguladores por meio de interações RNA-proteína para influenciar a expressão de genes próximos, o que explica a observação de que a expressão de lncRNAs é frequentemente correlacionada com a expressão de genes próximos (ENGREITZ et al., 2016) acarretando, em grande parte, em uma regulação gênica do conjunto de RNAs codificantes e não-codificantes.

Há evidências de que esses RNAs possuem influência na formação e progressão do CC (HUANG et al., 2021). Neste câncer, existem tanto lncRNAs com um caráter oncogênico, quanto de supressor tumoral. O aumento da expressão gênica de lncRNAs oncogênicos foi associado a aumento na proliferação celular, assim como na regulação do ciclo celular,

migração e invasão (WANG et al., 2020a; XU; ZHANG, 2020). Em grande parte, esses lncRNAs atuam como competidores endógenos, regulando a atuação de miRNAs em suas vias. Atuando como oncogenes, os lncRNAs SNHG1, UCA1, CAR10 e DLEU2 regulam os miRNAs miR-195, miR-155, miR-125b-5p e miR-128-3p, respectivamente, afetando processos celulares como a apoptose, migração, invasão, proliferação e ciclo celular; além disso, o lncRNA UCA1 parece influenciar negativamente a taxa de sobrevivência dos pacientes com alta expressão deste lncRNA, além de regular a transição epitélio-mesenquimal (EMT) (HU; ZHANG; GAO, 2020; JI; MENG; MIAO, 2020; WANG et al., 2020a; YANG et al., 2020). É evidenciada a baixa expressão dos lncRNAs que são supressores tumorais no CC, neste contexto, recentemente, estudos avaliaram a influência da desregulação de lncRNAs como o UBE2R2-AS1, TUSC8, STXBP5-AS1 e PTENP1 (FAN et al., 2020; LIU; LI; YIN, 2020; SHAO et al., 2019; ZHU et al., 2019). O aumento da expressão do lncRNA UBE2R2-AS1 promoveu uma regulação positiva das proteínas caspase-3 e caspase-8, além de uma regulação negativa das proteínas metaloproteinase 2 e 9 (do inglês, *matrix metalloproteinase*, MMP2 e MMP9), havendo a promoção do crescimento de células tumorais *in vitro* (LIU; LI; YIN, 2020). Os estudos que avaliaram a atuação dos lncRNAs TUSC8, STXBP5-AS1 e PTENP1, observaram que estes lncRNAs atuam como competidores endógenos, promovendo o aumento na expressão do mRNA *PTEN*, pelo recrutamento dos miRNAs miR-641, miR-96-5p e miR-106b, respectivamente, no qual a baixa expressão desses lncRNAs contribui para a progressão do CC, por meio da alteração da proliferação, apoptose, invasão celular e da EMT (FAN et al., 2020; SHAO et al., 2019; ZHU et al., 2019). Além desses RNAs avaliados recentemente, a desregulação de outros lncRNAs, como o SOX2OT, HAND2-AS1, CASC11 e TP73-AS1 (CHANG et al., 2020; GONG et al., 2020; HSU et al., 2019; XU; ZHANG, 2020), também foi observada afetando diversos aspectos da carcinogênese e progressão do CC.

2.4.2 MicroRNAs (miRNA)

O termo microRNA, foi relatado pela primeira vez em 2001 (LAGOS-QUINTANA et al., 2001). Porém, o trabalho que identificou esta molécula foi realizado por LEE, FEINBAUM e AMBROS (1993), caracterizando o miRNA lin-4. Desde então houve um grande avanço no estudo relacionado a esses RNAs e suas funções. MiRNAs são RNAs com aproximadamente 22 nt de comprimento (BARTEL, 2009). Para a biogênese de determinado miRNA é necessária a transcrição do gene do miRNA em questão, a fim de formar um transcrito primário (pri-miRNA). Posteriormente, essa estrutura é processada, sendo clivada em um miRNA precursor

(pré-miRNA), o qual contém um trecho de fita dupla e uma alça de fita simples. Após a clivagem da alça de fita simples e a abertura da fita dupla, ocorre a formação do miRNA maduro.

A partir da última publicação do miRBase database (v22) foram identificados 38.589 miRNAs precursores, que formam um total de 48.860 miRNAs maduros, sendo estes identificados em 271 organismos (KOZOMARA; BIRGAOANU; GRIFFITHS-JONES, 2019). Os miRNAs maduros se ligam, em geral, na região 3' UTR dos mRNA alvos, podendo degradar ou inibir a tradução do mRNA (BARTEL, 2009). Por predições computacionais em sítios de mRNAs e pesquisas amplas de genoma (do inglês, *genome wide surveys*) foi verificado que >60% de genes codificadores de proteína de mamíferos estão sendo regulados por miRNAs (FRIEDMAN et al., 2009), tendo uma distribuição e demanda específicos a cada tecido celular (SHIVDASANI, 2006). Com a existência dessa estrita relação entre os miRNAs e os mRNAs, a desregulação dos miRNAs podem estar envolvidas na fisiopatologia de diversas enfermidades, como o câncer, inflamação, doenças vasculares e distúrbios no metabolismo (ROOIJ; KAUPPINEN, 2014).

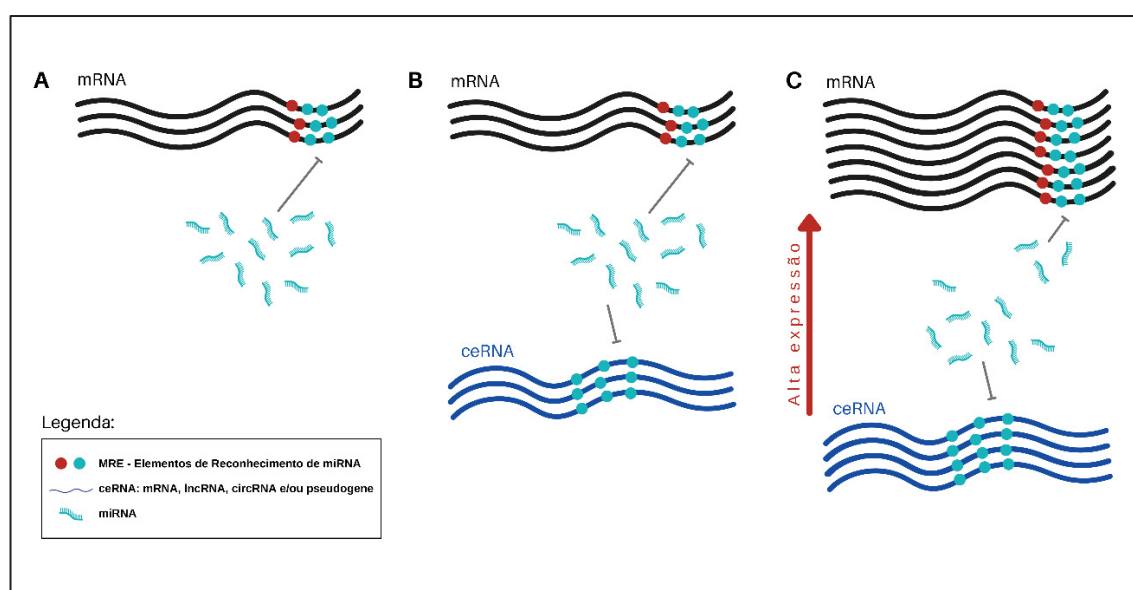
A desregulação da expressão de miRNAs foi evidenciada na maioria dos tumores humanos, incluindo o CC (TORNESELLO et al., 2020). Esses pequenos ncRNAs podem atuar como oncogenes ou supressores tumorais, ocasionando a progressão e desenvolvimento de tumores ou supressão destes (GOCZE et al., 2013). Diversas vias celulares são reguladas por miRNAs, influenciando a proliferação, apoptose, regulação do ciclo celular e migração (LI et al., 2011; TANG et al., 2013), o que torna os miRNAs potenciais alvos ou agentes terapêuticos para o tratamento do câncer (PAN; WANG; WANG, 2010). Assim, o estudo dos miRNAs se tornaram um importante foco para a compreensão da carcinogênese.

2.4.3 RNA Competidor Endógeno (ceRNA)

A hipótese de diferentes transcritos competindo entre si por um determinado miRNA alvo foi recentemente elaborada com o aprofundamento do estudo dos ncRNAs. Essa hipótese propõe que todo transcrito de RNA que apresenta um sítio de ligação para um miRNA, pode competir para a ligação desse sítio, impedindo assim que determinado miRNA exerça sua função reguladora (SALMENA et al., 2011) (FIGURA 3). Um miRNA pode regular um grande número de transcritos. Em vertebrados, por exemplo, mais da metade dos mRNAs são regulados pelos miRNAs (AFONSO-GRUNZ; MÜLLER, 2015; THOMAS; LIEBERMAN; LAL, 2010). A ocorrência desse processo foi descrita em diversos organismos, como vírus, plantas e

humanos (CAZALLA; YARIO; STEITZ, 2010; FRANCO-ZORRILLA et al., 2007; OU et al., 2018). Testes experimentais recentes vêm demonstrando que inúmeros ncRNAs podem apresentar atividade de ceRNAs, incluindo lncRNAs, circRNAs e pseudogenes (TAY; RINN; PANDOLFI, 2014). Vários fatores interferem na ocorrência da competição endógena em condições celulares fisiológicas, tais como, a afinidade do miRNA/ceRNA, os níveis de expressão dos transcritos, localização dos componentes da ceRNA, e o número e o local dos sítios de ligação dos RNAs (QI et al., 2020).

FIGURA 3 – Diagrama de RNAs competidores endógenos (ceRNA) competindo por miRNAs



LEGENDA: RNA competidor endógeno (ceRNA) competindo pelo miRNA a partir de seu elemento de reconhecimento de miRNA (MRE) que é semelhante ao do mRNA alvo. A) Regulação do miRNA sobre um mRNA específico que apresenta um MRE para este miRNA; B) Competição entre o mRNA alvo do miRNA e um ceRNA que compartilha um mesmo MRE para este miRNA; C) A partir do aumento da expressão do ceRNA, há um maior recrutamento do seu miRNA alvo, diminuindo a regulação deste miRNA sobre o mRNA, ocasionando o aumento da expressão do mesmo.

FONTE: Elaborado pelo autor.

Alguns lncRNAs já foram descritos com função de ceRNA no CC, no qual esses RNAs recrutam (como se fossem esponjas) um miRNA que compartilha um sítio de ligação com um ou mais mRNAs (LI; WANG; HUANG, 2019; OU et al., 2018). Assim, o aumento na expressão de mRNAs alvos de determinado miRNA, pode ser decorrente da competição endógena por esse miRNA por outros ceRNAs (lncRNAs, circRNAs, etc), que acabam então “tirando” o miRNA do contexto molecular, deixando então esses mRNAs sem esta regulação negativa que seria exercida pelo miRNA, resultando no aumento da expressão do mRNA, e consequentemente, levando a efeitos biológicos diversos (LIU et al., 2020a).

Com o avanço do estudo de ceRNAs no CC, diferentes eixos de ceRNAs já foram investigados a partir de predições *in silico*, experimentos *in vitro* e *in vivo*, além de análises envolvendo amostras clínicas (BERTI et al., 2021a). A desregulação de eixos de ceRNA já foram inclusive apontadas como sendo diferenciais em tumores cervicais causados por HPV16 ou por HPV18 (BERTI et al., 2021b). Adicionalmente, diversos efeitos biológicos causados, em geral, pela desregulação da expressão dos RNAs presentes em diferentes eixos de ceRNAs foram descritos. Assim, uma gama de eixos de ceRNAs envolvidos no processo de carcinogênese e progressão do CC foram, por fim, propostos.

2.4.4 Ferramentas de bioinformática para identificação de RNAs Competidores Endógenos (ceRNA)

Com o avanço do conhecimento sobre ceRNA, alguns métodos para construir estas redes regulatórias foram propostos. Entre esses métodos, a utilização de bases de dados, especialmente o miRTarBase8.0 (<https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/>), Targetscan 7.2 (http://www.targetscan.org/vert_72/), starBase v2.0 (<http://starbase.sysu.edu.cn/>), miRcode (<http://www.mircode.org/mircode>) e miRDB (<http://mirdb.org/>), são propostas para a predição dos alvos dos ceRNAs diferencialmente expressos, com a posterior elaboração das redes regulatórias utilizando o *software* Cytoscape (<https://cytoscape.org/index.html>) (LV et al., 2021; WANG et al., 2022b; XU et al., 2021a; ZHANG et al., 2021e). Este *software* é uma plataforma aberta que realiza análises de redes complexas e sua visualização.

Seguindo a hipótese de competição endógena, outro método para a construção destas redes regulatórias tem como base a elaboração de análises de correlação entre pares de RNAs. Para estes, após a realização de uma análise de expressão diferencial e da obtenção de alvos por meio dos bancos de dados citados previamente, uma análise de correlação é executada entre os pares de ceRNAs destacados, juntamente com miRNAs, com o intuito de observar se estes pares seguirão tendências apresentando uma correlação positiva entre os ceRNAs e negativa destes RNAs com os miRNAs (LI; LIU, 2022; LI et al., 2022b).

Por fim, para estabelecer a rede de competição de endógena, alguns trabalhos utilizam o pacote “GDCRNATools” disponível para utilizar no *software* R (BERTI et al., 2021c; CHEN et al., 2021; ZHOU et al., 2019b). Para a seleção das redes reguladoras este pacote realiza teste hipergeométrico, correlação de Pearson e avalia a similaridade da regulação entre os RNAs, com o intuito de selecionar duplas de ceRNAs com seus respectivos miRNAs alvos (LI et al., 2018). Este pacote também pode realizar análise de correlação sensitiva, na qual se avalia a

diferença entre os valores de correlação de Pearson e os coeficientes de correlação parcial (LI et al., 2018). Outros métodos menos representativos também são empregados para a seleção destas redes, porém, de modo geral, seguem etapas relativamente similares às destacadas previamente.

3 JUSTIFICATIVA

Pela alta incidência e mortalidade do CC em mulheres, em especial residentes de países com baixo acesso aos meios de prevenção e tratamento, a ampliação do estudo sobre esse câncer se torna importante. Já se sabe que os perfis imunológicos podem influenciar o desenvolvimento e prognóstico dos cânceres. Entender o que acontece em termos de (des)regulação da expressão gênica nos subtipos imunológicos diferenciais do CC pode auxiliar não só em uma melhor compreensão da biologia deste câncer, como apontar potenciais alvos terapêuticos dentro de cada contexto imunológico. Por esse motivo este trabalho se destinou a apontar prováveis eixos de ceRNA, uma nova e complexa camada de regulação da expressão gênica, que sejam diferenciais nos subtipos imunológicos C1 e C2 do CC. É importante analisar esses subgrupos separadamente, já que informações importantes e características de cada subtipo podem ser reveladas dessa maneira, o que pode ser promissor para futuras validações e pesquisa de alvos terapêuticos específicos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Indicar diferentes eixos de RNAs competidores endógenos que possam existir e diferenciar os subtipos imunológicos C1 e C2 do câncer cervical.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Utilizar ferramentas de bioinformática, com enfoque especial em relações de competição entre RNAs para identificar diferentes eixos moleculares nos subtipos imunológicos do câncer cervical em amostras do TCGA.
- Propor relações de competição envolvendo o lncRNAs e mRNAs superexpressos em amostras de câncer cervical e alvo de miRNAs característicos deste tipo de câncer através da análise de correlação entre mRNAs e lncRNAs e análise dos sítios de ligação dos miRNAs nestas moléculas.
- Avaliar se os diferentes eixos influenciam na sobrevida das pacientes.
- Indicar vias para futuros experimentos e ensaios de modulação que visem explorar da função dos diferentes eixos dentro de cada microambiente tumoral.

5 METODOLOGIA

5.1 DESCRIÇÃO DA COORTE

Neste estudo foram analisados os perfis de expressão de lncRNAs, miRNAs e mRNAs em amostras de células de carcinoma cervical depositadas na coorte do TCGA. A coorte de CC contempla dados de expressão gênica por RNA Sequencing (RNA-Seq) de 309 amostras (306 tumorais e 3 normais) de lncRNA e mRNA, assim como dados de expressão *haste laço* (do inglês, *stem loop expression*) de 312 amostras (309 tumorais e 3 normais) de miRNA, normalizadas por log2 (esta normalização foi posteriormente revertida para a realização da normalização pelo método *trimmed mean of M-values* (TMM)). Entre o grupo de amostras de miRNA (o grupo mais representativo), as pacientes que forneceram o material coletado tinham entre 20 e 88 anos de idade ao serem diagnosticadas, com média de idade de 46 anos; o número de gestações variou de 0 a 15, com média de 3 gestações; as participantes foram declaradas

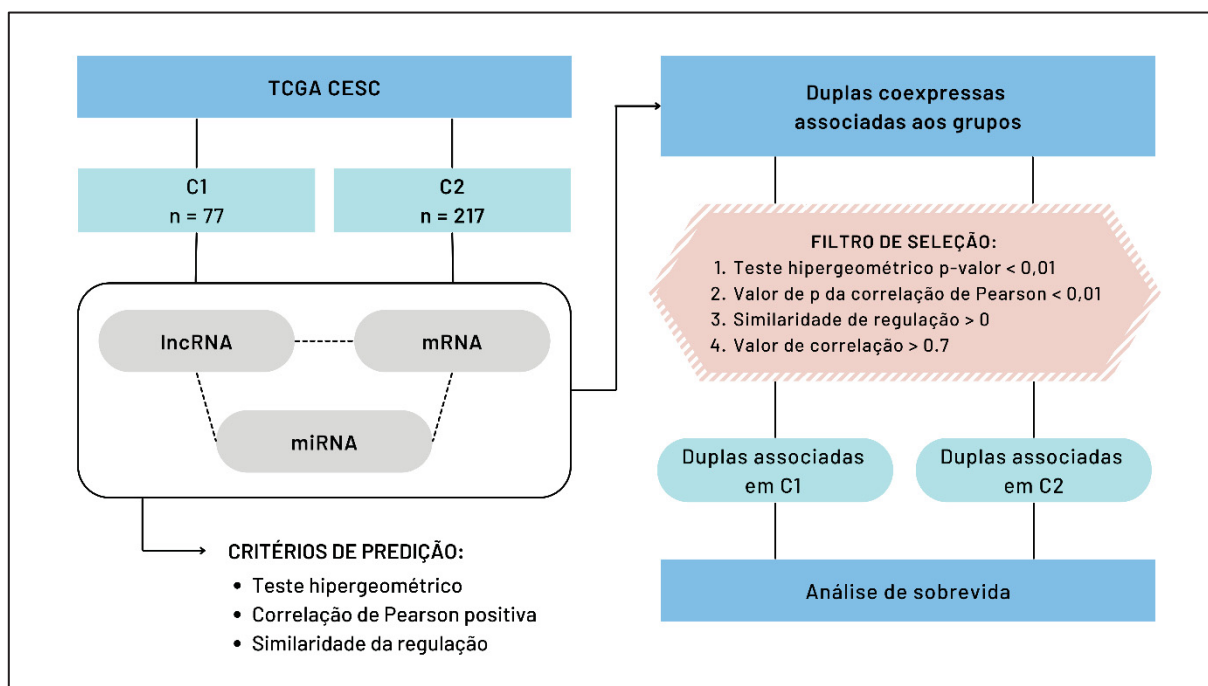
como: 68,59% brancas, 10,26% pretas ou afro-americanas, 6,41% asiáticas, 3,21% outros e 11,54% não informaram.

Com base em dados das amostras incluídas no TCGA, foi gerado o *dataset* do artigo de Thorsson *et al.* (2018), no qual, a partir de dados imunogenômicos, foi proposta uma classificação relacionada com subtipos imunes para amostras de tumor sólido, entre eles o CC. Este *dataset* foi utilizado para classificar as amostras nos subtipos imune C1 ($n = 77$) e C2 ($n = 217$), os mais prevalentes quando considerados todos os casos de CC avaliados. As amostras do grupo controle ($n = 3$) também foram utilizadas com a finalidade de realizar análises de expressão diferencial entre os subtipos imunes e o grupo controle.

5.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS DE RNA-SEQ E PREDIÇÃO DA REDE DE CERNA

Os dados brutos de contagem de RNA-Seq foram obtidos através do *XenaBrowser* (<https://xenabrowser.net/datapages/>), enquanto que os dados de expressão haste laço para miRNAs foram extraídos usando o pacote GDCRNATools (v.1.16.2), normalizados pelo método TMM implementado no pacote edgeR (v.3.38.1), e posteriormente transformados pelo método voom fornecido no pacote limma (v.3.52.1). A análise dos eixos de competição endógena foi realizada por meio do pacote GDCRNATools em cada um dos grupos selecionados. Este pacote utiliza três critérios principais para prever as redes de ceRNA: 1) RNA1 e RNA2 devem compartilhar um número significativo de miRNAs (teste hipergeométrico) (RNA1 foi definido como lncRNA e o RNA2 como mRNA); 2) a expressão dos RNAs deve ser correlacionada positivamente (correlação de Pearson) (esta correlação foi utilizada pois, como os miRNAs atuam regulando a expressão dos mRNAs, se os miRNAs forem “recrutados” por lncRNAs, menos mRNAs serão regulados pelos respectivos miRNAs, aumentando assim os níveis de expressão dos mRNAs); e 3) miRNAs comuns devem desempenhar papéis semelhantes na regulação da expressão dos diferentes transcritos que competem em tais redes de ceRNA (Análise de padrões de regulação). Foram usados dados do banco *miRcode*, que inclui miRNAs validados, para prever as interações dos ceRNA. Após a predição dos ceRNAs, foram filtradas as relações RNA1-miRNA-RNA2 de acordo com os seguintes parâmetros: teste hipergeométrico $p\text{-valor} < 0,01$; valor de p da correlação de Pearson $< 0,01$; e similaridade de regulação > 0 (FIGURA 4), baseando-se em análise previamente descrita na literatura (BERTI et al., 2021b).

FIGURA 4 – Diagrama da metodologia utilizada no trabalho



LEGENDA: Os dados utilizados na análise foram coletados a partir da coorte de tumores cervicais do TCGA, havendo a divisão entre os subtipos imunes pela utilização do banco de dados fornecido pelo trabalho de Thorsson *et al.*, (2018). Para a análise dos eixos de competição endógena, o pacote GDCRNATools foi empregado, tomando em consideração os critérios de predição estabelecidos pelo pacote. Após a predição das duplas coexpressas em cada subtipo imune, utilizando os critérios de predição descritos, um filtro de seleção foi implementado para selecionar as duplas associadas mais significativas para o estudo, havendo uma posterior análise de sobrevida entre os trios de competição endógena selecionados.

FONTE: Elaborado pelo autor.

5.3 SELEÇÃO DOS RNAS

Foram inicialmente selecionadas as duplas coexpressas formadas por mRNAs e lncRNAs, cujos valores de correlação fossem superiores a 0,7 em ambos os subtipos imunes. A partir desta triagem, foram identificadas as duplas que são exclusivas e compartilhadas entre os subtipos imunológicos. Foram então selecionadas as dez primeiras elencadas em cada subtipo, duplas estas com os maiores valores de correlação. Quanto maior o valor de correlação, maior a probabilidade destas interações existirem biologicamente. De acordo com este filtro, o valor de corte nas duplas do subtipo imune C1 foi de correlação (cor) $> 0,815$ e do C2 de $cor > 0,76$. Estas duplas foram então selecionadas para análise mais detalhada.

A seleção dos miRNAs se deu a partir de dois critérios: 1) o miRNA apresentava uma potencial interação forte com a dupla de lncRNA e mRNA; e 2) o miRNA estava presente em um grande número de redes de ceRNA. Após a aplicação dos critérios propostos, os dez miRNAs de cada dupla que tinham a maior chance de participar da interação foram

selecionados, sendo analisado o número de vezes nos quais cada apareceu entre as duplas de RNAs de cada subtipo imunológico selecionadas previamente.

5.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Foram utilizados os pacotes *survival* (v.3.4.0) e *survminer* (v.0.4.9) do *software* R (v.4.2.0) (R CORE TEAM, 2022) para a realização da análise e elaboração dos gráficos de sobrevida. Todos os lncRNAs e mRNAs, pertencentes aos dez pares com maior correlação de cada subtipo imune foram analisados. Para a análise de sobrevida associada à expressão dos miRNAs estudados, foram selecionados os miRNAs que: 1) se enquadravam nos critérios previamente selecionados; 2) estavam presentes como possíveis alvos de competição em um grande número de pares; 3) encontravam-se expressos em amostras dos subtipos imunes em destaque. Também foram realizadas essas análises nas dez duplas com maior valor de correlação em cada subtipo imune e nos trios que compunham os lncRNAs, mRNAs e miRNAs previamente selecionados. A separação entre os grupos de alta e baixa expressão foi realizada considerando-se os lncRNAs, mRNAs e miRNAs isoladamente, assim como considerando as duplas avaliadas em conjunto, pela divisão dos valores de expressão acima e abaixo da média de cada RNA. Adicionalmente, analisou-se a sobrevida considerando os trios avaliados conjuntamente, baseando-se na hipótese de ceRNAs, da seguinte maneira: considerou-se no grupo com alta expressão lncRNA e mRNA com respectivas expressões acima da média, enquanto a expressão do miRNA encontrava-se abaixo da média; por sua vez, considerou-se no grupo com baixa expressão lncRNA e mRNA com respectivas expressões abaixo da média, enquanto a expressão do miRNA encontrava-se acima da mesma.

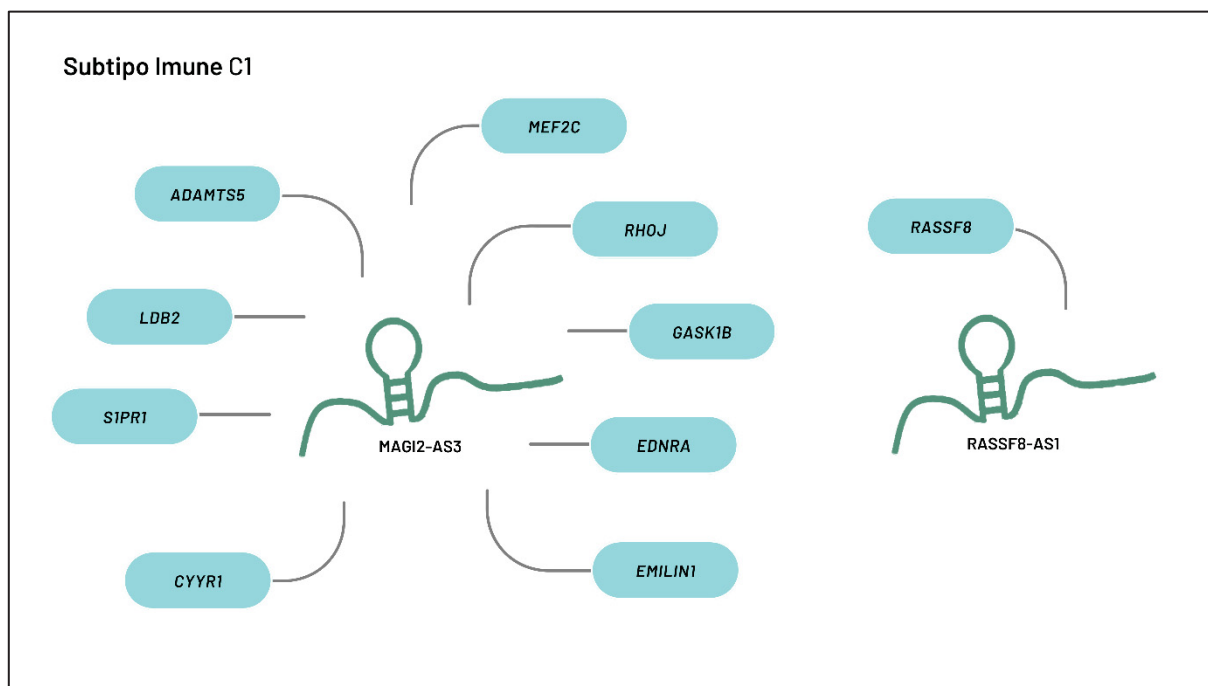
6 RESULTADOS

6.1 EIXOS DE ceRNA NO SUBTIPO IMUNE C1

A partir das análises para predição das redes de ceRNA, sessenta duplas coexpressas (lncRNA-mRNA) apresentaram um valor de correlação alto ($\text{cor} > 0,7$) para o subtipo imune C1. Tomando-se como base as dez duplas coexpressas, apresentando valores de correlação mais significativos (os quais variaram entre 0,818 a 0,862), observou-se o seguinte: a) curiosamente, em nove duplas foi descrita a participação do lncRNA MAGI2-AS3, formando pares coexpressos com os mRNAs *ADAMTS5* ($\text{cor} \cong 0,818$), *CYYRI* ($\text{cor} \cong 0,835$), *EDNRA* ($\text{cor} \cong$

0,838), *EMILIN1* (cor $\cong$ 0,835), *GASK1B* (cor $\cong$ 0,831), *LDB2* (cor $\cong$ 0,861), *MEF2C* (cor $\cong$ 0,849), *RHOJ* (cor $\cong$ 0,848) e *SIPRI* (cor $\cong$ 0,821); b) adicionalmente, a dupla composta pelo par de lncRNA-mRNA – *RASSF8-AS1* / *RASSF8* (cor $\cong$ 0,862) – foi igualmente descrita em C1, sendo este o par coexpresso com o maior valor de correlação observado (FIGURA 5).

FIGURA 5 – Duplas de RNAs em competição endógena exclusivas do subtipo imune C1, com os maiores valores de correlação



LEGENDA: Pelo filtro de correlação utilizado para avaliar as dez duplas mais coexpressas deste grupo, foram avaliados os pares exclusivos deste grupo, representados na figura acima.

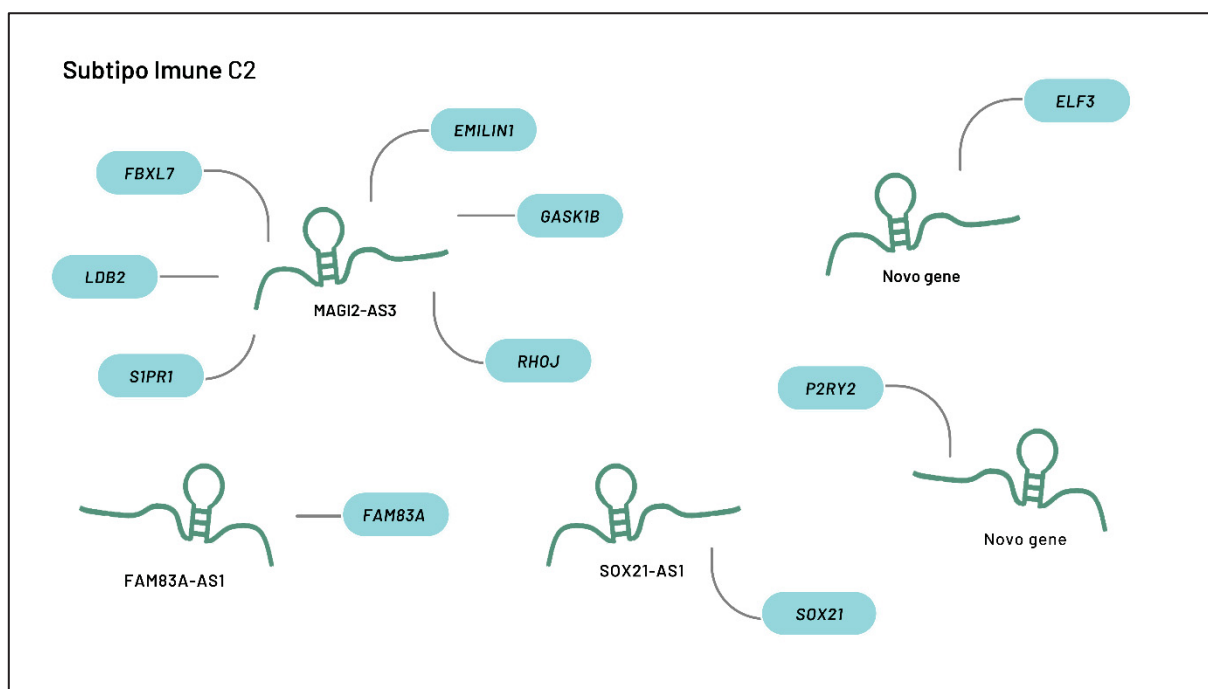
FONTE: Elaborado pelo autor.

6.2 EIXOS DE ceRNA NO SUBTIPO IMUNE C2

Para o subtipo imune C2, vinte e três pares de lncRNA-mRNA coexpressos apresentaram um alto valor de correlação (cor $>$ 0,7). Destes, considerando-se os dez que apresentaram maior correlação (variando entre 0,766 e 0,96), observou-se o seguinte: a) em seis duplas foi descrita a participação do lncRNA MAGI2-AS3, formando pares coexpressos com os mRNAs *EMILIN1* (cor $\cong$ 0,821), *FBXL7* (cor $\cong$ 0,785), *GASK1B* (cor $\cong$ 0,787), *LDB2* (cor $\cong$ 0,812), *RHOJ* (cor $\cong$ 0,811) e *SIPRI* (cor $\cong$ 0,766); b) as duplas *FAM83A-AS1* / *FAM83A* (cor $\cong$ 0,935) e *SOX21-AS1* / *SOX21* (cor $\cong$ 0,960) foram igualmente descritas, sendo estes os pares coexpressos com maiores valores de correlação observados (0,935 e 0,96, respectivamente); c) adicionalmente, duas duplas coexpressas cujos lncRNAs ainda não foram

nomeados foram também relatadas, formando pares com os mRNAs *ELF3* (cor $\cong 0,797$) e *P2RY2* (cor $\cong 0,863$) (FIGURA 6).

FIGURA 6 – Duplas de RNAs em competição endôgena exclusivas do subtipo imune C2, com os maiores valores de correlação



LEGENDA: Pelo filtro de correlação utilizado para avaliar as dez duplas mais coexpressas deste grupo, foram avaliados os pares exclusivos deste grupo, representados na figura acima.

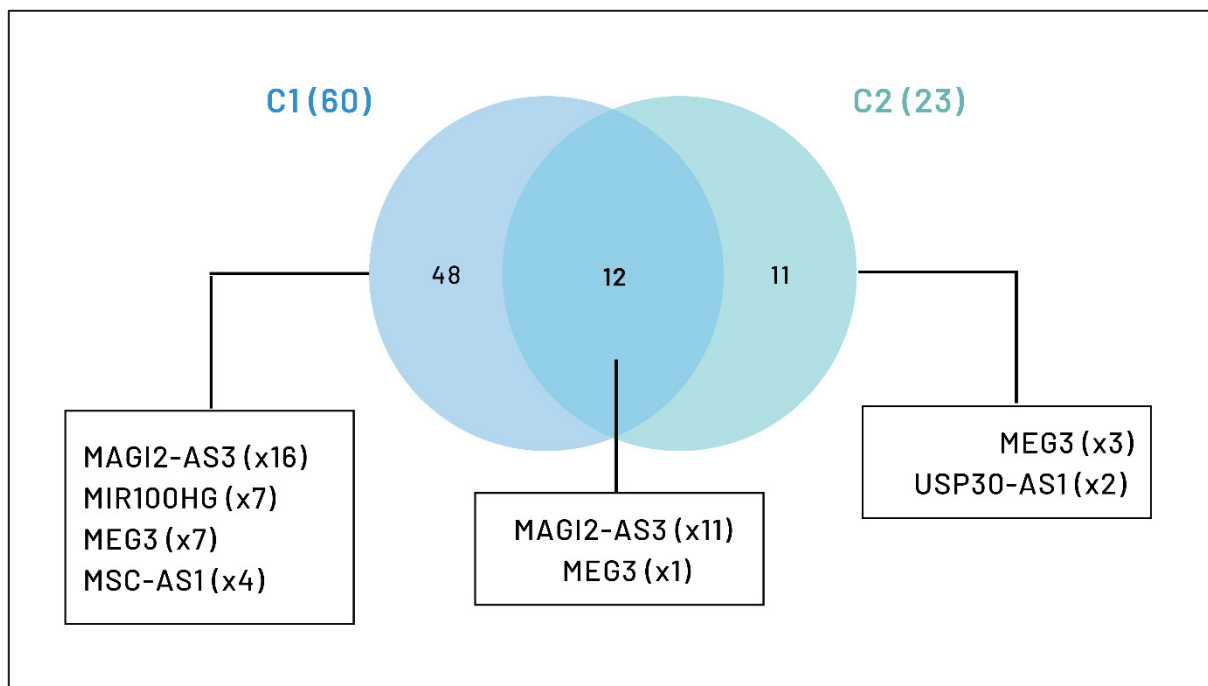
FONTE: Elaborado pelo autor.

6.3 PARES DE ceRNA EM C1 E C2

Após a execução do corte da correlação no valor de 0,7, observou-se que quarenta e oito duplas de RNAs são exclusivas do subtipo imune C1 e onze do C2; por sua vez, doze duplas são compartilhadas entre ambos os subtipos imunes. Notoriamente, os lncRNAs MAGI2-AS3, MIR100HG, MEG3 e MSC-AS1 se destacaram participando de dezesseis, sete, sete e quatro duplas, respectivamente, dentre as quarenta e oito descritas exclusivamente em C1. Das quatorze duplas coexpressas restantes, exclusivas de C1, participam diferentes RNAs, entre eles os lncRNAs EMX2OS, EPB41L4A-AS1, LINC02894, SPINT1-AS1, RASSF8-AS1, LINC00511 e TMPO-AS1. Por sua vez, considerando-se o subtipo imune C2, os lncRNAs MEG3 e USP30-AS1 se destacaram participando de três e duas duplas, respectivamente, dentre as onze duplas exclusivas de C2. Das seis duplas coexpressas restantes, exclusivas de C2, participam diferentes RNAs, entre eles os lncRNAs MAGI2-AS3, FAM83A-AS1, SOX21-AS1 e CALML3-AS1.

Adicionalmente, quando considerados os subtipos imunes conjuntamente, observou-se a participação do lncRNA MAGI2-AS3 em onze das doze duplas preditas, com o lncRNA MEG3 participando do par restante (FIGURA 7).

FIGURA 7 – Duplas de RNAs em competição endógena com um corte no valor de correlação de 0,7



LEGENDA: O subtipo imune C1 apresentou 60 duplas coexpressas com um valor de correlação maior que 0,7, contendo 48 duplas exclusivas deste subtipo imune; entre essas duplas exclusivas 16 tem a participação do lncRNA MAGI2-AS3, 7 do MIR100HG, 7 do MEG3 e 4 do MSC-AS1. Para o subtipo imune C2, 23 duplas coexpressas apresentaram um valor maior que o valor de correlação utilizado, sendo 11 destas exclusivas deste subtipo imune; entre estas duplas, em 3 houve a participação do lncRNA MEG3 e em 2, do lncRNA USP30-AS1. Entre as doze duplas contidas na intersecção entre os subtipos imunes C1 e C2, o lncRNA MAGI2-AS3 participa em 11 delas, enquanto o lncRNA MEG3 compõe a dupla restante.

FONTE: Elaborado pelo autor.

Ao comparar os dez pares com maior correlação entre subtipos imunes, cinco estão presentes em ambos os subtipos, no qual há a participação do lncRNA MAGI2-AS3 em todos, interagindo com os mRNAs *EMILIN1*, *GASK1B*, *LDB2*, *RHOJ* e *SIPRI*. Dos cinco pares exclusivos no C1, a partir do corte realizado, em quatro o lncRNA MAGI2-AS3 está presente, sendo coexpresso com os mRNAs *ADAMTS5*, *CYYR1*, *EDNRA* e *MEF2C*, no qual a dupla *RASSF8-AS1* / *RASSF8*, também está presente. Para o subtipo imune C2, foi possível observar os pares *MAGI2-AS3* / *FBXL7*; *FAM83A-AS1* / *FAM83A*; “*novel gene*” / *ELF3*, *SOX21-AS1* / *SOX21* e “*novel gene*” / *P2RY2*.

6. 4 miRNAS SELECIONADOS

Considerando as duplas com maior correlação em cada subtipo imune realizou-se a seleção de miRNAs respeitando os critérios apresentados anteriormente. Os miRNAs que se destacaram em C1 foram: miR-503-5p, miR-212-3p, miR-132-3p, miR-137 e miR-145-5p, sendo estes miRNAs compartilhados por sete duplas coexpressas. Considerando-se os pares exclusivos do subtipo imune C1, observou-se que os miRNAs miR-503-5p, miR-212-3p, miR-132-3p e miR-137 participam dos seguintes eixos de competição endógena: MAGI2-AS3 / *ADAMTS5*; MAGI2-AS3 / *CYYR1*; MAGI2-AS3 / *MEF2C* e o MAGI2-AS3 / *EDNRA*. Por sua vez, o miR-145-5p participa do eixo de competição MAGI2-AS3 / *ADAMTS5*, enquanto que a dupla *RASSF8*-AS1 / *RASSF8* parece competir pelos miRNAs miR-212-3p, miR-132-3p e miR-145-5p.

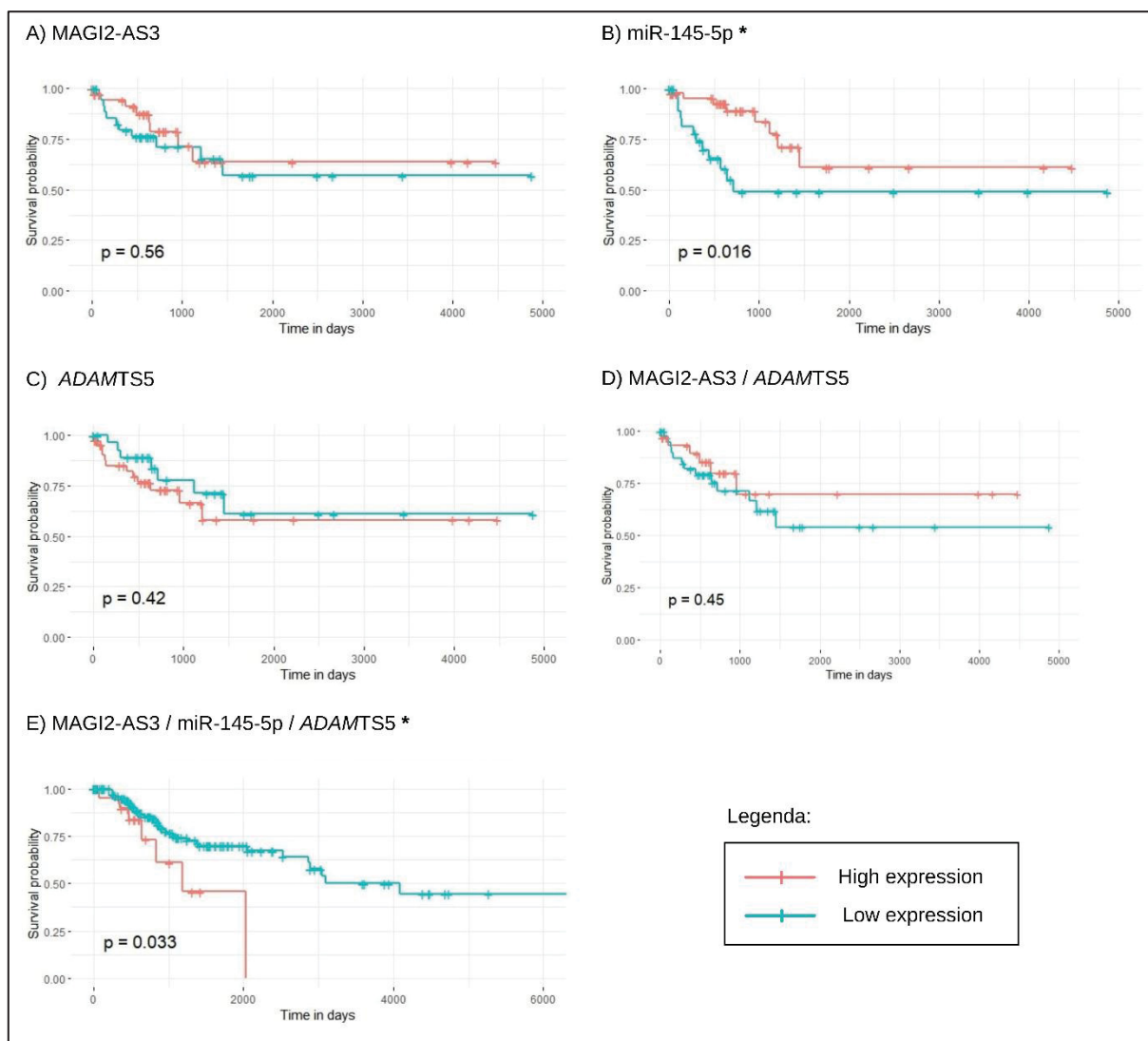
Para o subtipo imune C2, os miRNAs miR-145-5p, miR-214-3p e miR-761 foram descritos como participantes em um grande número de pares de lncRNA-mRNA. Adicionalmente, observou-se que o miR-145-5p esteve presente em sete das dez duplas de RNA descritas, enquanto que o miR-214-3p e miR-761 participavam de seis eixos de competição endógena. Ao analisar as duplas exclusivas de C2, o miR-145-5p mostrou interação com os pares de RNA, *FAM83A*-AS1 / *FAM83A* e MAGI2-AS3 / *FBXL7*; enquanto os miRNAs miR-214-3p e miR-761 foram descritos como sendo compartilhados pelas seguintes duplas coexpressas: *SOX21*-AS1 / *SOX21*, *FAM83A*-AS1 / *FAM83A* e “*novel gene*” / *P2RY2*. Por fim, a dupla referente aos RNA “*novel gene*” / *ELF3* não demonstrou interação com nenhum dos miRNAs destacados neste grupo.

6. 5 ANÁLISE DE SOBREVIDA

A variação na expressão dos diferentes lncRNAs e mRNAs estudados, considerando-se ambos os subtipos imunes, não impactou significativamente na sobrevida das pacientes. Igualmente, considerando-se a expressão das duplas coexpressas conjuntamente (lncRNA-mRNA), não foi possível identificar nenhum par que exercesse significativa variação na sobrevida por alteração dos seus padrões de expressão. No entanto, em ambos os subtipos imunes ao analisar os miRNAs isoladamente, observou-se que os níveis de expressão do miRNA miR-145-5p (em C1 $p = 0,016$; em C2 $p = 0,005$) impactou significativamente a sobrevida das pacientes com tumores C1 e C2, no qual o aumento da expressão deste miRNA ocasionou uma piora na sobrevida das pacientes. Adicionalmente, o miR-132-3p ($p = 0,032$)

apresentou resultado semelhante, porém apenas para o subtipo imune C1. Por fim, ao se avaliar a sobrevida das pacientes a partir dos padrões de expressão dos trios envolvidos (lncRNA / miRNA / mRNA), observou-se o seguinte: diferença significativa na sobrevida das pacientes com tumores do subtipo imune C1, quando considerados os valores de expressão do eixo de competição MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *ADAMTS5* ($p = 0,033$), observando uma melhora na taxa de sobrevida das pacientes com a diminuição da expressão do lncRNA MAGI2-AS3 e do mRNA *ADAMTS5* e do aumento da expressão do miRNA miR-145-5p ao compor esse eixo de competição (FIGURA 8); assim como diferença significativa na sobrevida de pacientes com tumores do subtipo C2, quando considerados os valores de expressão do trio MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *FBXL7* ($p = 0,014$), apresentando uma melhora na sobrevida das pacientes com a diminuição da expressão dos RNAs MAGI2-AS3 e *FBXL7* e aumento da expressão do miRNA miR-145-5p, a partir da composição deste trio (FIGURA 9).

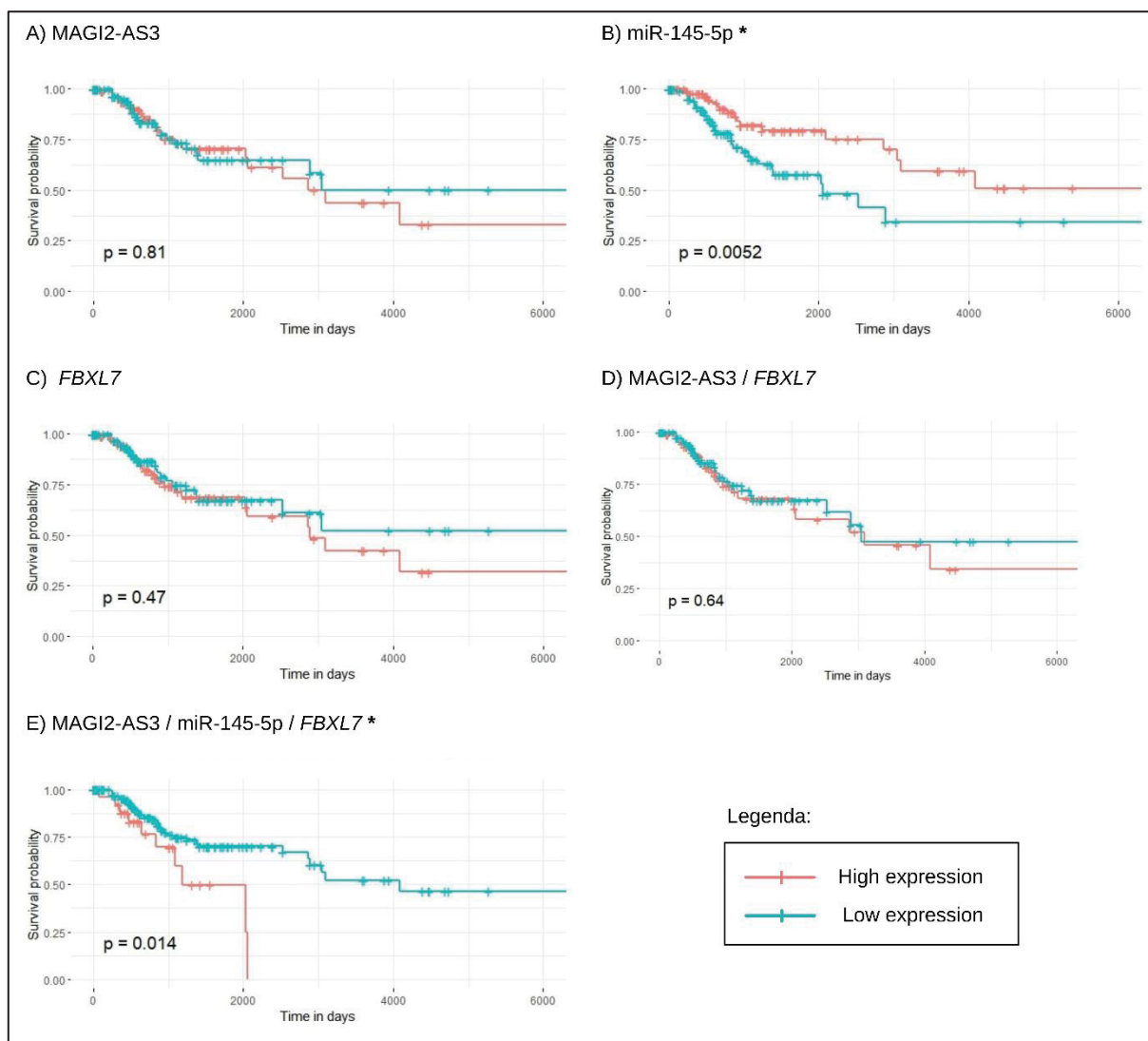
FIGURA 8 – Sobrevida das pacientes do subtipo imune C1 considerando-se os valores de expressão das diferentes moléculas envolvidas nos eixos de competição endógena



LEGENDA: Variação na sobrevida das pacientes em decorrência da alteração de expressão dos RNAs: A) MAGI2-AS3; B) miR-145-5p (maior taxa de sobrevida das pacientes a partir do aumento da expressão deste miRNA); C) ADAMTS5; D) MAGI2-AS3 / ADAMTS5; E) MAGI2-AS3 / miR-145-5p / ADAMTS5 (maior taxa de sobrevida das pacientes através da diminuição da expressão da dupla de coexpressão MAGI2-AS3 / ADAMTS5 e do aumento da expressão do miRNA miR-145-5p). * Diferença significativa.

FONTE: Elaborado pelo autor.

FIGURA 9 – Sobrevida das pacientes do subtipo imune C2 considerando-se os valores de expressão das diferentes moléculas envolvidas nos eixos de competição endógena



LEGENDA: Variação na sobrevida das pacientes em decorrência da alteração de expressão dos RNAs: A) MAGI2-AS3; B) miR-145-5p (maior taxa de sobrevida das pacientes a partir do aumento da expressão deste miRNA); C) FBXL7; D) MAGI2-AS3 / FBXL7; E) MAGI2-AS3 / miR-145-5p / FBXL7 p (maior taxa de sobrevida das pacientes através da diminuição da expressão da dupla de coexpressão MAGI2-AS3 / FBXL7 e do aumento da expressão do miRNA miR-145-5p). * Diferença significativa.

FONTE: Elaborado pelo autor.

7 DISCUSSÃO

7.1 ceRNA EM C1

A ocorrência das quarenta e oito duplas coexpressas exclusivas de C1 (do total de 60 duplas preditas) com um valor de correlação significativamente alto parece demonstrar a potencial importância biológica de tais eixos no contexto molecular em questão, o que por sua vez pode contribuir para uma melhor compreensão a respeito do subtipo C1. Somam-se a tais achados, o fato de que das dez duplas coexpressas com os maiores e mais significativos valores de correlação, nove tiveram a participação do lncRNA MAGI2-AS3. Adicionalmente, este lncRNA esteve presente em quatro dos cinco pares exclusivos com maior correlação, sendo coexpresso com os mRNAs *ADAMTS5*, *CYYRI*, *EDNRA* e *MEF2C*. Tais evidências reforçam o papel do MAGI2-AS3 e dos mRNAs coexpressos acima citados em tumores cervicais do subtipo imune C1.

O lncRNA MAGI2-AS3 (do inglês, MAGI2 *antisense* RNA 3) é um lncRNA localizado em 7q21.11, compreendendo 18252pb, com oito exons de extensão. Estudos recentes demonstraram principalmente a relação de MAGI2-AS3 com diversos tumores humanos. Foi observada expressão diferencial deste lncRNA em vinte e dois tipos de tumores avaliados (KAI-XING et al., 2021). Este RNA vem sendo descrito, em grande parte dos cânceres, como exercendo papel supressor tumoral (GONG et al., 2021; XU et al., 2021b), porém, alguns estudos relatam seu papel oncogênico (LIU et al., 2019b; REN et al., 2020). O aumento da expressão do MAGI2-AS3, por exemplo, parece promover a inibição da progressão do câncer de mama (XU et al., 2021b; YANG et al., 2018). Essa inibição foi demonstrada pela regulação na via de sinalização FAS/FASL e na metilação da região promotora do gene *MAGI2*, levando à diminuição na proliferação, apoptose e migração de células tumorais da mama (XU et al., 2021b; YANG et al., 2018). Sua ação como ceRNA recrutando miRNAs foi observada no câncer de bexiga, no qual dois estudos demonstraram a interação deste com os miRNAs miR-15b-5p, pelo eixo MAGI2-AS3 / miR-15b-5p / *CCDC19*, e o miR-31-5p, participando no eixo MAGI2-AS3 / miR-31-5p / *TNSI* (TANG et al., 2020; WANG et al., 2018). Outro estudo avaliou o papel do MAGI2-AS3 regulando o eixo *MAGI2* / *PTEN* e seu papel na EMT. Ao se analisar o aumento da expressão deste lncRNA, foi possível observar sua interferência no sentido de inibir a migração, invasão e proliferação celular no contexto do câncer de bexiga (SHEN et al., 2021). Em contrapartida, ao avaliar seu papel no câncer colorretal, observou-se sua atuação como oncogene, contribuindo para a progressão do câncer ao regular o eixo miR-

3163 / *TMEM106B*, afetando apoptose, proliferação e migração (REN et al., 2020). No CC, o MAGI2-AS3 possivelmente pode se comportar tanto como um supressor tumoral, quanto com um oncogene. Quando se avaliou este lncRNA atuando em redes de competição endógena no CC, o mesmo apresentou um papel de supressor tumoral, participando do eixo miRNA-233 / *EPB41L3* e miRNA-15 / *CCNE1* (CHAI et al., 2022; HOU et al., 2020). A expressão aumentada do MAGI2-AS3 no CC foi associada à inibição da proliferação, invasão e migração celular (CHAI et al., 2022; HOU et al., 2020). Em contrapartida, ao analisar sua interação com a expressão do gene *CDK6*, a alta expressão do MAGI2-AS3 esteve associada à maior expressão de *CDK6*, aumentando a proliferação celular de células tumorais cervicais (LIU et al., 2019b).

Por sua vez, dentre os mRNAs coexpressos com o MAGI2-AS3 em C1, destaca-se o *ADAMTS5*, gene que codifica a proteína ADAMTS5, membro da família de metaloproteinases denominada ADAMTS (do inglês, *A Disintegrin and Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs*). Esta proteína foi inicialmente descrita em 1999, atuando como uma importante agreganase, mostrando-se importante em condições de degradação da matriz de cartilagens articulares, como na osteoartrite (HURSKAINEN et al., 1999; JIANG et al., 2021; SANTAMARIA, 2020). A participação da ADAMTS5 em vias do processo inflamatório já foi igualmente descrita, no qual foi observada alteração em sua expressão com o estímulo de interleucina-6 (IL-6) (JIANG et al., 2021; RYU et al., 2011). ADAMTS5 atua como um supressor de tumor, inibindo migração, invasão e angiogênese no câncer gástrico (HUANG et al., 2019), sua alta expressão se mostrou um potente marcador de invasão linfática e metástase linfonodal em câncer colorretal (HARAGUCHI et al., 2017) e, em cânceres de mama sua expressão apareceu diminuída (PORTER et al., 2004). Assim, ADAMTS5 pode ter diferentes papéis em diferentes tipos de câncer, dependendo da disponibilidade de seu substrato em diferentes tecidos. No entanto, sua atividade antitumorigênica é provavelmente mediada por sua atividade antiangiogênica (KUMAR; RAO; GE, 2012). Mais investigações são necessárias para esclarecer seu papel em diferentes cânceres humanos, incluindo o CC e infecção pelo vírus HPV, pois até o momento não há relatos na literatura.

Outro mRNA coexpresso com o MAGI2-AS3 em C1 foi o *CYYR1*. No ano de 2002, a proteína codificada por este gene (do inglês, *Cysteine/tyrosine-rich 1*) foi descrita pela primeira vez (VITALE et al., 2002). Esta se encontra possivelmente em compartimentos da membrana celular e apresenta função ainda desconhecida, mas tendo uma provável relação de mediação das interações entre o citoesqueleto e a matriz extracelular (CASADEI et al., 2014). Alteração na expressão deste gene foi associada com o câncer de ovário, também tendo sido avaliada a

expressão de uma de suas isoformas em tumores neuroendócrinos (SOWAMBER et al., 2020; VITALE et al., 2007).

Por sua vez, o gene *EDNRA* codifica o receptor de endotelina tipo A (EDNRA) (do inglês, *endothelin receptor type A*), o qual pertence à família de receptores acoplados a proteína G, juntamente com o receptor de endotelina tipo B (EDNRB). A ativação de ambos ocasiona a elevação do cálcio intracelular livre (ZENG et al., 2019). Adicionalmente, a proteína EDNRA serve como um mediador da endotelina 1, a proteína mais abundante produzida por células vasculares (ZHU et al., 2013). Consequentemente, muitas de suas funções estão relacionadas a esta proteína. Notavelmente, a associação na desregulação da expressão de *EDNRA* com alguns tumores malignos, incluindo o câncer de bexiga, estômago e glioma, já foi descrita (LAURBERG et al., 2014; MINCHENKO et al., 2019; WEI et al., 2018b). Apenas um estudo avaliou o papel desta proteína como um possível biomarcador e alvo terapêutico no contexto do CC (KORI; ARGAS, 2018).

Por fim, o mRNA *MEF2C*, o qual codifica o fator potenciador de miócitos 2C (MEF2) (do inglês, *myocyte enhancer factor 2C*) pertencente à família de fatores de transcrição MEF2, foi também descrito como coexpresso com o lncRNA MAGI2-AS3 em tumores cervicais do subtipo imune C1. Sua atuação como fator de transcrição está envolvida no desenvolvimento de diversas células, como do sistema nervoso, endotelial, muscular e imune (BAI et al., 2020a; LIN et al., 1997; WANG et al., 2016; XU et al., 2012). A disfunção desta proteína pode gerar em grande parte dos casos sintomas como deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, hipotonia, ausência de fala, convulsões e espasmos (COOLEY COLEMAN et al., 2021). Entre as isoformas da família MEF2, o MEF2C é a única na qual sua expressão em células sanguíneas é restrita a linfócitos B (KONG et al., 2016; SWANSON; JÄCK; LYONS, 1998). Foi observado, a partir da diminuição da expressão ou deleção desta proteína em linfócitos B em estágio inicial, um atraso no desenvolvimento dessas células, alterando a expressão de proteínas reguladoras-chaves para a função celular do linfócito B, como as CIITA, CD23, Cr1/Cr2 e Tnfrsf4 (DEBNATH et al., 2013). Neste tipo celular, o MEF2C tem uma importante função de proteção celular durante o estresse, garantindo a devida expressão de genes que codificam proteínas envolvidas no reparo do DNA (WANG et al., 2016). A variação de expressão do *MEF2C* está possivelmente relacionada com alguns tumores, como meningioma (BAO et al., 2021), leucemia mieloide aguda (BROWN et al., 2018) e o câncer de pâncreas (LI et al., 2022a), porém nenhum estudo ainda demonstrou sua relação com o CC.

Adicionalmente às duplas coexpressas envolvendo o MAGI2-AS3 e os respectivos mRNAs acima descritos, o eixo de competição composto pelo par de lncRNA-mRNA RASSF8-

AS1 / *RASSF8* foi igualmente descrito como ocorrendo em C1. Curiosamente, esta dupla de RNAs apresentou a maior correlação neste subtipo imune. Apenas recentemente estudos avaliando a potencial associação do lncRNA *RASSF8-AS1* com diferentes cânceres foram publicados. Dois estudos demonstraram seu possível envolvimento em eixos de competição endógena, entre eles no eixo miR 664b 3p / *TLE1*, no carcinoma da região escamosa da laringe (LIU et al., 2020b), assim como sua participação modulando a via miR-33a-5p / *HNRNPC* / *RASSF8* no câncer colorretal, contribuindo para a invasão e migração celular neste câncer (ZHANG et al., 2022). No CC seu papel ainda não foi investigado.

Por sua vez, o gene *RASSF8* codifica a proteína *RASSF8* (do inglês, *Ras association domain-containing protein 8*), membro da família de proteínas *RASSF* (do inglês, *Ras-association domain family*). Esta família pode ser subdivida em dois subgrupos: as proteínas C terminais *RASSF* (*RASSF1-6*) e as proteínas N terminais *RASSF* (*RASSF7-10*), da qual o *RASSF8* faz parte (SHERWOOD et al., 2010). Estudos mostram que diversos membros da família *RASSF* atuam possivelmente como supressores tumorais, incluindo a *RASSF8*. Por exemplo, a desregulação desta proteína parece exercer influência no crescimento celular, migração e invasão em melanoma cutâneo (WANG et al., 2015a). A função de supressora tumoral desta proteína, também foi evidenciada em carcinoma da região escamosa do esôfago, promovendo a migração celular e linfangiogênese; sua desregulação foi associada a aumento na expressão de VEGF-C e redistribuição de p65 (ZHANG et al., 2015). Seu papel do câncer de pulmão foi também reportado, atuando na manutenção das junções de aderência nas células tumorais do epitélio pulmonar (FALVELLA et al., 2006; LOCK et al., 2010). Além disso, a *RASSF8* também está possivelmente associada com outros cânceres, como o de tireoide (LI et al., 2013), ovário (ZHANG et al., 2021a) e colorretal (CHEN; BIAN; ZHANG, 2018). Um estudo também demonstrou sua possível ação supressora tumoral em CC, sendo um potencial alvo do miRNA miR-224, no qual a diminuição da expressão desta proteína esteve associada a diversos fatores relacionados a uma piora no prognóstico do câncer (HUANG et al., 2016).

Além dos lncRNAs e dos respectivos mRNAs coexpressos descritos acima, outro RNA que se destacou no subtipo imune C1 foi o miR-132-3p, tendo impacto significativo na sobrevivência das pacientes deste subtipo. Foi observado que o miR-132-3p promove a polarização de macrófagos M2 em ratos a partir da modulação da via miR-132 / *Mycbp2* / *TSC2* (WANG et al., 2020b) e a facilitação da transição da fase de inflamação para a de proliferação durante o processo de cura de feridas pela modulação de STAT3 e das vias ERK e NF-κB (LI et al., 2015). Outro estudo do mesmo grupo de pesquisa também avaliou a associação do miR-132-3p com a cura de feridas a partir da regulação de *RASAI* (do inglês, *RAS p21 protein activator 1*),

promovendo a migração de fibroblastos (LI et al., 2017). Vale lembrar que o subtipo C1 é caracterizado pela sua relação com cura de feridas. A diminuição da expressão deste miRNA foi reportada em diversos tipos de cânceres, tais como de mama (ZHANG et al., 2014), tireoide (CHEN et al., 2019b), colorretal (ZHANG et al., 2021c) e cervical (ZHANG et al., 2021b). Esta diminuição contribui para a promoção de metástase, proliferação, invasão, migração e apoptose celular, a partir da modulação dos mRNAs *HNI*, *FOXAI*, *USP11* e *SOX4* (CHEN et al., 2019b; ZHANG et al., 2021b, 2021c, 2014). No CC, o miR-132-3p é descrito como um supressor tumoral, no qual o aumento de sua expressão possivelmente influencia a radiosensibilidade, proliferação, apoptose, migração, invasão e ciclo celular, diminuindo assim a progressão tumoral (LIU et al., 2017; OU et al., 2019; ZHANG et al., 2021b; ZHAO et al., 2015; ZHOU et al., 2017a). A regulação de diferentes mRNAs, incluindo *BMI-1*, *RDX*, *SOX4* e *SMAD2*, pelo miR-132 no contexto do CC foi previamente descrita. Por sua vez, este miRNA pode ser modulado pelo lncRNAs SNHG5 e pelo TSLP (LIU et al., 2017; OU et al., 2019; ZHANG et al., 2021b; ZHAO et al., 2015; ZHOU et al., 2017a).

7.2 ceRNA EM C2

Para o subtipo imune C2, após aplicação dos filtros pré-estabelecidos neste trabalho, menos duplas coexpressas foram descritas em C2 em comparação a C1. Ao final, um total de onze pares exclusivos foram reportados (considerando-se o valor de correlação maior que 0,7). Entre as duplas exclusivas do subtipo C2 que apresentaram maior correlação, destacam-se os pares de lncRNA-mRNA MAGI2-AS3 / *FBXL7* (pela significância da taxa de sobrevivência das pacientes em decorrência da variação da expressão do eixo de competição endógena); FAM83A-AS1 / *FAM83A* e SOX21-AS1 / *SOX21* (por apresentar os maiores valores de correlação).

Entre os RNAs acima citados, todos já foram reportados na literatura como tendo potenciais papéis biológicos em diferentes tumores; alguns no contexto do CC. Entre eles, destaca-se o lncRNA MAGI2-AS3 já relatado anteriormente, assim como o gene *FBXL7*. Este codifica a proteína FBXL7 (do inglês, *F-box and leucine-rich repeat protein 7*), a qual faz parte da subfamília FBXL, a maior subfamília do grupo das proteínas F-box (TEKCHAM et al., 2020). Essas proteínas atuam como componentes base do complexo SFC (do inglês, *SKP1-cullin 1-F-box (SCF)-type E3 ubiquitin ligase*), compondo suas subunidades (FRESCAS; PAGANO, 2008). A partir desta relação, a FBXL7 promove a poliubiquitinação e degradação de diferentes substratos, entre eles a Aurora A (COON et al., 2012) e a Survivina (LIU et al.,

2015b). Pela sua atuação em diversos substratos, a proteína FBXL7 participa de inúmeros processos biológicos importantes, como apoptose, migração, ciclo celular, invasão, metástase e reparo de DNA, assim atuando em diferentes *hallmarks* do câncer. Sua desregulação está relacionada, em alguns casos, à tumorigênese e progressão do câncer (COON et al., 2012; MALLAMPALLI et al., 2020; TANG et al., 2021; WANG et al., 2022a). Apesar de sua forte relação com o câncer, nenhum estudo, a princípio, determinou uma possível relação desta proteína com o CC.

Outro RNA em destaque é o lncRNA FAM83A *antisense* RNA 1 (FAM83A-AS1). Ainda não se sabe qual o papel definido deste lncRNA no desenvolvimento tumoral, porém, sua desregulação já foi observada em uma gama de tumores, atuando em diferentes vias. No carcinoma de esôfago, sua atuação no eixo miR-214 / *CDC25B* mostrou alterar a progressão do câncer (JIA et al., 2021). No adenocarcinoma de pulmão e o carcinoma hepatocelular, relatou-se que o FAM83A-AS1 pode atuar aumentando a expressão de *FAM83A*, aumentando a estabilidade de seu mRNA, promovendo assim a progressão do tumor (HE; YU, 2019; WANG et al., 2021b). Até o presente momento, nenhum estudo evidenciou a associação deste lncRNA com o CC. Todavia, os resultados observados no presente estudo, associados aos descritos na literatura em diferentes cânceres (demonstrando a regulação entre o lncRNA FAM83A-AS1 e o mRNA FAM83A) sugerem seu potencial papel também no contexto do CC.

Curiosamente, o gene *FAM83A*, também se destacou como um RNA importante, coexpresso com o lncRNA FAM83A-AS1 em C2. Este gene codifica a proteína FAM83A (do inglês, *family with sequence similarity 83 member A*), a menor de sua família de proteínas FAM83. Esta foi descoberta inicialmente em 2005, sendo descrita como um potencial biomarcador envolvido na progressão do câncer de pulmão (LI et al., 2005). Um fator comum entre os membros da família FAM83 é a presença do domínio DUF1669 localizado na região N terminal da molécula, no qual se acredita apresentar relação com a progressão tumoral (FULCHER et al., 2018). A desregulação da expressão de *FAM83A* foi identificada em uma grande quantidade de tumores humanos. No câncer de mama, por exemplo, a desregulação desta proteína foi associada à tumorigênese e quimiorresistência, sendo o gene *FAM83A* alvo do miR-613 (LIU; JIANG; HAN, 2020). Em tumores de cabeça e pescoço, o aumento na expressão de FAM83A promoveu uma maior proliferação e migração, induzindo a EMT, por meio da sinalização da via Wnt / β -catenina (JI et al., 2021). Adicionalmente, esta proteína parece modular a via Wnt, com indução da EMT no CC, promovendo a proliferação e invasão celular (LAN et al., 2021), além de estar envolvida na regulação da expressão de integrinas neste mesmo câncer, porém, atuando como supressor tumoral (XU; LU, 2020). Outra via de atuação

importante desta proteína é na sinalização da via PI3K / AKT, no carcinoma pulmonar de células não pequenas, no carcinoma hepatocelular e no CC, promovendo metástase, invasão celular, migração e proliferação celular (LIU et al., 2020a; RONG et al., 2020; ZHOU et al., 2019a).

Adicionalmente, o lncRNA SOX21-AS1 foi descrito em amostras do subtipo imune C2, sendo coexpresso com *SOX21*. Alguns estudos já avaliaram uma possível influência deste lncRNA no CC, atuando como ceRNA no eixo miR-7 / *VDAC1* como um oncogene (ZHANG et al., 2019b) sendo inclusive indicado como um possível biomarcador para o diagnóstico do CC (a partir da análise da hipometilação deste) (DU et al., 2021a; WANG et al., 2019). Além do CC, o lncRNA SOX21-AS1 se mostrou associado a diversos outros tumores, como o osteosarcoma (CHEN; CHEN, 2021), de pulmão (WANG et al., 2021a), de mama (SHENG et al., 2020), nefroblastoma (ZHANG et al., 2019a), carcinoma hepatocelular (WEI et al., 2018a), colorretal (WEI; LI, 2017) e glioma (GAI; YUAN, 2020).

Em paralelo, o gene *SOX21*, o qual codifica a proteína SOX21 (do inglês, *SRY-Box Transcription Factor 21*), que faz parte da família SOX de fatores de transcrição, também já foi descrito na literatura. Esta família apresenta em comum um domínio HMG (do inglês, *high-mobility-group*) com pelo menos 50% de similaridade ao domínio HMG do gene de determinação sexual dos mamíferos, *Sry* (STEVANOVLIC et al., 1993). Dentro desta família, a proteína SOX21 é membro do grupo de proteínas SOXB, que são proteínas que compartilham um domínio semelhante, adjacente ao domínio HMG (BOWLES; SCHEPERS; KOOPMAN, 2000). Este grupo é dividido entre os subgrupos SOXB1 (SOX1-3), que atuam primariamente como fatores de ativação transcricional, e o subgrupo SOXB2 (SOX14 e SOX21), com função de repressores transcricionais (ARGENTON et al., 2004; CAGLAYAN et al., 2013). Muitos estudos avaliaram principalmente a função do SOX21 como um regulador de progressão da diferenciação neuronal (OHBA et al., 2004; WHITTINGTON et al., 2015) e a repressão da atividade do Sox2 (CAGLAYAN et al., 2013; KUZMICHEV et al., 2012). Foi observado que esta proteína atua como um supressor tumoral no desenvolvimento do glioma, a partir da inibição da atividade do SOX2 (CAGLAYAN et al., 2013; FERLETTA et al., 2011). A avaliação da hipermetilação de *SOX21* sugeriu a utilização deste gene como um possível biomarcador para o câncer colorretal (MORADI et al., 2020) e também foi observada sua alta expressão em lipossarcoma (PERSSON et al., 2008). Todavia, não foi realizado nenhum estudo investigando a potencial associação desta proteína com o CC.

7.3 MAGI2-AS3 / MIR-145-5P

Conjuntamente, através das análises realizadas, pode-se observar que o lncRNA MAGI2-AS3 é um forte alvo no estudo do CC pela perspectiva dos subtipos imunes. Os resultados obtidos revelaram que este lncRNA participa de nove e seis dos dez eixos de competição com maior correlação descritos no subtipo imune C1 e C2, respectivamente. Além disso, intersectando-se as duplas coexpressas em C1 e C2, observou-se que das doze duplas comuns entre C1 e C2 (correlação $< 0,7$), onze contam com a participação deste lncRNA como ceRNA. Adicionalmente, ao se comparar os dez pares com maior correlação dentro dos subtipos imunes, seguida da intersecção de C1 e C2, observou-se que há a participação do lncRNA MAGI2-AS3 em todos os eixos descritos. Apesar de coexpresso com mRNAs diversos em C1 e C2, o que pode estar associado a particularidades inerentes dos diferentes contextos moleculares analisados, em conjunto os resultados corroboram o potencial papel deste lncRNA em tumores cervicais.

Conforme discutido anteriormente, o MAGI2-AS3 é um lncRNA já bem descrito na literatura, com expressão diferencial evidenciada em diferentes tumores, como bexiga, mama, colorretal, pulmão e cervical (GONG et al., 2021; HOU et al., 2020; REN et al., 2020; SHEN et al., 2021; YANG et al., 2018). Dependendo do tipo de tumor, este lncRNA apresenta ação supressora tumoral, ou pode atuar como um lncRNA oncogênico. Sua participação como ceRNA já foi igualmente descrita em vários tipos de câncer. Em tumores cervicais, seu papel ainda não está bem definido, porém, a princípio, este parece atuar tanto como supressor tumoral, quanto como um oncogene, tendo sido também descrito em eixos de competição endógena no CC. Os dados acima discutidos somados às evidências da literatura reforçam a participação deste lncRNA na carcinogênese cervical.

Além do MAGI2-AS3, o outro RNA que se destacou, especialmente pela associação significativa da expressão deste na sobrevida das pacientes com tumores C1 ou C2, tanto individualmente, quanto conjuntamente (em trios), foi o miRNA miR-145-5p. Ao se avaliar a sobrevida das pacientes a partir dos padrões de expressão dos trios envolvidos, observou-se diferença significativa na sobrevida das pacientes no subtipo imune C1, quando considerados os valores de expressão do eixo de competição MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *ADAMTS5*, assim como diferença significativa na sobrevida de pacientes do subtipo C2, quando considerados os valores de expressão do trio MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *FBXL7*. Além disso, este miRNA compôs os eixos de competição MAGI2-AS3 / *ADAMTS5* e *RASSF8*-AS1 / *RASSF8* em C1, além de participar de sete das dez duplas de RNA preditas em C2. Dessa forma, o fato deste

miRNA participar de diferentes redes de competição (e ter o potencial de ser “competido” por diferentes duplas coexpressas) tanto em C1, quanto C2, demonstra seu potencial papel na carcinogênese cervical de maneira geral. Obviamente, respeitadas as particularidades dos subtipos estudados conforme discutido acima para o MAGI2-AS3, o miR-145-5p parece atuar regulando diferentes mRNAs em contextos moleculares distintos.

Este miRNA foi reportada pela primeira vez em 2002 a partir de sua identificação por homologia a um miRNA reconhecido em ratos (LAGOS-QUINTANA et al., 2002). Entre as duplas de RNAs que obtiveram um alto valor de correlação nos subtipos imunes analisados e que tiveram o miR-145-5p como um possível miRNA atuando em uma via de competição endógena, o mRNA *ADAMTS5* e *SIPRI*, já foram relacionados com este miRNA em estudos anteriores. Foi observado que o miR-145 tem uma expressão negativamente correlacionada com o *ADAMTS5* em pacientes com osteoartrite, podendo ocorrer a ligação entre eles, atuando na via MALAT1 / miR-145 / *ADAMTS5* (LIU et al., 2019a). Semelhantemente, o miR-145-5p parece regular o gene *SIPRI* em tumores líquidos (a exemplo de linfoma difuso grande de células B), sendo a expressão aumentada deste miRNA associada à inibição da proliferação celular e invasão nas células modelo testadas, atuando a partir da supressão da via *SIPRI* / *STAT3* / *AKT* (GAO; DING, 2021). O miR-145-5p tem sido relatado na literatura como um supressor tumoral em diversos tumores humanos, como no câncer de bexiga (DU et al., 2021b), próstata (ZENG et al., 2021), ovário (HUA et al., 2019), no glioma (CHEN et al., 2019a), colorretal (CHEN et al., 2020), mama (TANG et al., 2019), tireoide (ZHANG et al., 2020a), estômago (YANG et al., 2021) e cervical (LI; YU; YANG, 2019). Foi observado que o miR-145 se apresenta com expressão diminuída no CC (WANG et al., 2008). O aumento na expressão de miR-145-5p está relacionado com um melhor prognóstico de CC, sendo associado à diminuição da proliferação, tumorigênese, migração e invasão (WANG et al., 2015b; ZHANG et al., 2020b; ZHOU et al., 2017b). Estudos avaliaram que a regulação do miR-145-5p sobre o gene *FSCN1* e observaram que este promoveu inibição da progressão do CC (HE et al., 2020; MA; LI, 2019). Adicionalmente, este miRNA parece sofrer a ação de lncRNAs atuando como ceRNAs, como o FTH1P3, MALAT1 e UCA1, favorecendo o avanço deste câncer (LU et al., 2016; LV; ZHANG, 2020; WEI et al., 2020). Assim, a melhor compreensão do papel do miR-145-5p no CC se torna importante, podendo contribuir para o avanço do entendimento de como ocorre a progressão deste câncer.

Diante disso, os resultados obtidos não se tornam suficientes para uma maior diferenciação dos subtipos imunes no CC, mas contribuem para a sua melhor caracterização e aprofundamento do conhecimento a respeito desses grupos, fornecendo uma base para estudos

posteriores. Os RNAs MAGI2-AS3 e miR-145-5p mostraram-se dos mais promissores, estando possivelmente relacionados aos subtipos imunológicos, destacando-se como potenciais alvos terapêuticos para o CC representado por esses subtipos imunes.

8 CONCLUSÕES

- Com a aquisição de perfis de expressão de amostras do TCGA e a utilização do pacote GDCRNATools, foi possível a identificação de diferentes eixos moleculares em ambos os subtipos imunológicos presentes no CC.
- Entre os subtipos C1 e C2, sessenta e vinte e três duplas coexpressas se destacaram, respectivamente, apresentando um valor de correlação maior que 0,7. Em ambos os subtipos imunológicos o lncRNA MAGI2-AS3 participa em uma grande quantidade de pares. Ao avaliar o compartilhamento de miRNAs entre os pares de ceRNAs, os miRNAs miR-503-5p, miR-212-3p, miR-132-3p, miR-137 e miR-145-5p no subtipo C1 e miR-145-5p, miR-214-3p e miR-761 no C2, estão presentes em um grande número dentre as dez duplas mais coexpressas de cada subtipo imune.
- Ao avaliar a influência dos eixos presentes nos subtipos imunológicos C1 e C2 na sobrevida das pacientes, foi possível observar que a variação na expressão de dois eixos de competição endógena, MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *ADAMTS5* em C1 e MAGI2-AS3 / miR-145-5p / *FBXL7*, apresentaram uma sobrevida diferencial das pacientes.
- Este estudo destacou vias de competição endógena (e suas moléculas atuantes) com impacto significativo sobre a sobrevida de pacientes com diferentes subtipos de tumores cervicais, fornecendo eixos que possam contribuir para a realização de futuros experimentos e ensaios de modulação que visem explorar suas funções dentro de cada microambiente tumoral. Assim, tornando os resultados aqui apresentados passíveis de serem futuramente translacionados da bancada ao paciente.

REFERÊNCIAS

- AFONSO-GRUNZ, F.; MÜLLER, S. Principles of miRNA-mRNA interactions: Beyond sequence complementarity. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, n. 16, p. 3127–3141, 2015.
- AGUILAR, R. P.; SOARES, D. A. Barreiras à realização do exame Papanicolau: perspectivas de usuárias e profissionais da Estratégia de Saúde da Família da cidade de Vitória da Conquista-BA. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 359–379, jun. 2015.
- ANASTASIADOU, E.; JACOB, L. S.; SLACK, F. J. Non-coding RNA networks in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 18, n. 1, p. 5–18, 2017.
- ARGENTON, F. et al. Ectopic expression and knockdown of a zebrafish sox21 reveal its role as a transcriptional repressor in early development. **Mechanisms of Development**, v. 121, n. 2, p. 131–142, 2004.
- BAI, M. et al. Critical regulation of a NDIME / MEF 2C axis in embryonic stem cell neural differentiation and autism . **EMBO reports**, v. 21, n. 11, p. 1–18, 2020a.
- BAI, Z. et al. Long noncoding RNA and messenger RNA abnormalities in pediatric sepsis: A preliminary study. **BMC Medical Genomics**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2020b.
- BAO, Z. et al. MEF2C silencing downregulates NF2 and E-cadherin and enhances Erastin-induced ferroptosis in meningioma. **Neuro-Oncology**, v. 23, n. 12, p. 2014–2027, 2021.
- BARTEL, D. P. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. **Cell**, v. 136, n. 2, p. 215–233, 2009.
- BEN-SASSON, S. Z. et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 17, p. 7119–7124, 2009.
- BERTI, F. C. B. et al. Competing endogenous rnas in cervical carcinogenesis: A new layer of complexity. **Processes**, v. 9, n. 6, p. 1–23, 2021a.
- BERTI, F. C. B. et al. Comprehensive analysis of ceRNA networks in HPV16- and HPV18-mediated cervical cancers reveals XIST as a pivotal competing endogenous RNA. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1867, n. 10, 2021b.
- BERTI, F. C. B. et al. Comprehensive analysis of ceRNA networks in HPV16- and HPV18-mediated cervical cancers reveals XIST as a pivotal competing endogenous RNA. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1867, n. 10, 1 out. 2021c.

BOSCH, F. X. et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 15, p. 1060–1067, 1996.

BOWLES, J.; SCHEPERS, G.; KOOPMAN, P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. **Developmental Biology**, v. 227, n. 2, p. 239–255, 2000.

BROWN, F. C. et al. MEF2C Phosphorylation Is Required for Chemotherapy Resistance in Acute Myeloid Leukemia. **Cancer Discovery**, v. 8, n. 4, p. 478–497, 1 abr. 2018.

CAGLAYAN, D. et al. Sox21 inhibits glioma progression in vivo by forming complexes with Sox2 and stimulating aberrant differentiation. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 6, p. 1345–1356, 2013.

CASADEI, R. et al. Characterization of human gene locus CYR1: A complex multi-transcript system. **Molecular Biology Reports**, v. 41, n. 9, p. 6025–6038, 2014.

CASTLE, P. E. et al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. **Obstetrics and Gynecology**, v. 113, n. 1, p. 18–25, 2009.

CAZALLA, D.; YARIO, T.; STEITZ, J. A. **Down-Regulation of a Host MicroRNA by a Herpesvirus saimiri Noncoding RNA**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.sciencemag.org/cgi/content/full/328/5985/1563/DC1>.

CHAI, Y. et al. LncRNA MAGI2-As3 Suppresses the Proliferation and Invasion of Cervical Cancer by Sponging MiR-15b. **Journal of Healthcare Engineering**, v. 2022, 2022.

CHANG, X. et al. LncRNA SOX2OT affects cervical cancer cell growth, migration and invasion by regulating SOX2. **Cell Cycle**, v. 19, n. 11, p. 1391–1403, 2 jun. 2020.

CHANTZANTONIOU, N. et al. Inception and development of the papanicolaou stain method. **Acta Cytologica**, v. 61, n. 4–5, p. 266–280, 2017.

CHEN, H.; CHEN, J. LncRNA SOX21-AS1 Promotes the Growth and Invasiveness of Osteosarcoma Cells Through miR-7-5p/IRS2 Regulatory Network. **Archives of Medical Research**, v. 52, n. 3, p. 294–303, 2021.

CHEN, J. et al. CircPTN sponges miR-145-5p/miR-330-5p to promote proliferation and stemness in glioma. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 38, n. 1, p. 1–17, 2019a.

CHEN, L. et al. ceRNA network development and tumor-infiltrating immune cell analysis in hepatocellular carcinoma. **Medical Oncology**, v. 38, n. 7, 1 jul. 2021.

CHEN, Q. et al. miR-145-5p suppresses proliferation, metastasis and EMT of colorectal cancer by targeting CDCA3. **Pathology Research and Practice**, v. 216, n. 4, p. 152872, 2020.

CHEN, X. et al. miR-132 targets FOXA1 and exerts tumor-suppressing functions in thyroid cancer. **Oncology Research**, v. 27, n. 4, p. 431–437, 2019b.

CHEN, Y.; BIAN, L.; ZHANG, Y. MiR-505 mediates methotrexate resistance in colorectal cancer by targeting RASSF8. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 7, p. 937–951, 2018.

COHEN, P. A. et al. Cervical cancer. **The Lancet**, v. 393, n. 10167, p. 169–182, 2019.

COOLEY COLEMAN, J. A. et al. Comprehensive investigation of the phenotype of MEF2C-related disorders in human patients: A systematic review. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 185, n. 12, p. 3884–3894, 2021.

COON, T. A. et al. Novel E3 ligase component FBXL7 ubiquitinates and degrades Aurora A, causing mitotic arrest. **Cell Cycle**, v. 11, n. 4, p. 721–729, 2012.

CROSBIE, E. J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **The Lancet**, v. 382, n. 9895, p. 889–899, 2013.

DAUD, I. I. et al. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 4, p. 879–886, 2011.

DE SANTA, F. et al. A large fraction of extragenic RNA Pol II transcription sites overlap enhancers. **PLoS Biology**, v. 8, n. 5, 2010.

DEBNATH, I. et al. Bone marrow-induced Mef2c deficiency delays B-cell development and alters the expression of key B-cell regulatory proteins. **International Immunology**, v. 25, n. 2, p. 99–115, 2013.

DENNY, L. Cervical cancer: prevention and treatment. **Discovery medicine**, v. 14, n. 75, p. 125–131, 2012.

DOGAN, S.; TERZIOGLU, E.; UCAR, S. Innate immune response against HPV: Possible crosstalking with endocervical $\gamma\delta$ T cells. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 148, n. April, 2021.

DOORBAR, J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. **Clinical Science**, v. 110, n. 5, p. 525–541, 2006.

DOORBAR, J. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL.5, p. F55–F70, 2012.

DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, n. 1, p. 2–23, mar. 2015.

DU, P. et al. Aberrant Methylation of the SOX21-AS1 Promoter Region Promotes Gene Expression and Its Clinical Value in Cervical Cancer. **Reproductive Sciences**, v. 28, n. 2, p. 532–540, 2021a.

DU, Y. et al. Propofol modulates the proliferation, invasion and migration of bladder cancer cells through the miR-145-5p/TOP2A axis. **Molecular Medicine Reports**, v. 23, n. 6, 2021b.

EDDY, S. R. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. **Nature Reviews Genetics**, v. 2, n. 12, p. 919–929, 2001.

ENGREITZ, J. M. et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. **Nature**, v. 539, n. 7629, p. 452–455, 2016.

FALVELLA, F. S. et al. Identification of RASSF8 as a candidate lung tumor suppressor gene. **Oncogene**, v. 25, n. 28, p. 3934–3938, 2006.

FAN, Y. et al. LncRNA PTENP1 inhibits cervical cancer progression by suppressing miR-106b. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 48, n. 1, p. 393–407, 2020.

FEBRASGO. Manual de Orientação em Trato Genital Inferior. Em: **Comissões Nacionais Especializadas em Ginecologia e Obstetrícia**. São Paulo: [s.n.]. v. Cap 14p. 156–166.

FERLETTA, M. et al. Forced expression of Sox21 inhibits Sox2 and induces apoptosis in human glioma cells. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 1, p. 45–60, 2011.

FRANCO-ZORRILLA, J. M. et al. Target mimicry provides a new mechanism for regulation of microRNA activity. **Nature Genetics**, v. 39, n. 8, p. 1033–1037, ago. 2007.

FRANKISH, A. et al. Gencode 2021. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D916–D923, 2021.

FRAZER, I. H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship. **Virology**, v. 384, n. 2, p. 410–414, 2009.

FRESCAS, D.; PAGANO, M. Deregulated proteolysis by the F-box proteins SKP2 and β -TrCP: tipping the scales of cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 8, n. 6, p. 438–449, jun. 2008.

FRIEDMAN, R. C. et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. **Genome Research**, v. 19, n. 1, p. 92–105, 2009.

FULCHER, L. J. et al. The DUF1669 domain of FAM83 family proteins anchor casein kinase 1 isoforms. **Science Signaling**, v. 11, n. 531, p. 1–35, 2018.

GAI, S. Y.; YUAN, Z. H. Long non-coding RNA SOX21-AS1 promotes cell proliferation and invasion through upregulating PAK7 expression by sponging miR-144-3p in glioma cells. **Neoplasma**, v. 67, n. 02, p. 333–343, 2020.

GAO, Y.; DING, X. miR-145-5p exerts anti-tumor effects in diffuse large B-cell lymphoma by regulating S1PR1/STAT3/AKT pathway. **Leukemia and Lymphoma**, v. 62, n. 8, p. 1884–1891, 2021.

GERNER, M. Y. et al. Cutting Edge: IL-12 and Type I IFN Differentially Program CD8 T Cells for Programmed Death 1 Re-expression Levels and Tumor Control. **The Journal of Immunology**, v. 191, n. 3, p. 1011–1015, 2013.

GOCZE, K. et al. Unique microRNA expression profiles in cervical cancer. **Anticancer Research**, v. 33, n. 6, p. 2561–2568, 2013.

GONG, J. et al. LncRNA HAND2-AS1 represses cervical cancer progression by interaction with transcription factor E2F4 at the promoter of C16orf74. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 11, p. 6015–6027, 1 jun. 2020.

GONG, J. et al. LncRNA MAGI2-AS3 acts as a tumor suppressor that attenuates non-small cell lung cancer progression by targeting the miR-629-5p/TXNIP axis. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 24, p. 1793–1793, 2021.

HAN, D.; WANG, J.; CHENG, G. LncRNA NEAT1 enhances the radio-resistance of cervical cancer via miR-193b-3p/CCND1 axis. **Oncotarget**, v. 9, n. 2, p. 2395–2409, 2018.

HARAGUCHI, N. et al. High expression of ADAMTS5 is a potent marker for lymphatic invasion and lymph node metastasis in colorectal cancer. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 6, n. 1, p. 130–134, 2017.

HE, J.; YU, J. Long noncoding RNA FAM83A-AS1 facilitates hepatocellular carcinoma progression by binding with NOP58 to enhance the mRNA stability of FAM83A. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 11, p. 1–9, 2019.

HE, S. et al. MicroRNA-145-5p suppresses fascin to inhibit the invasion and migration of cervical carcinoma cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 22, n. 6, p. 5282–5292, 2020.

HOU, A. et al. LncRNA MAGI2-AS3 affects cell invasion and migration of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) via sponging miRNA-233/EPB41L3 axis. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 4209–4216, 2020.

HSU, W. et al. LncRNA CASC11 promotes the cervical cancer progression by activating Wnt/beta-catenin signaling pathway. **Biological research**, v. 52, n. 1, p. 33, 29 jun. 2019.

HU, T.; ZHANG, Q.; GAO, L. LncRNA CAR10 Upregulates PDPK1 to Promote Cervical Cancer Development by Sponging miR-125b-5p. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

HUA, M. et al. MiR-145 suppresses ovarian cancer progression via modulation of cell growth and invasion by targeting CCND2 and E2F3. **Molecular Medicine Reports**, v. 49, n. 5, p. 3575–3583, 2019.

HUANG, J. et al. ADAMTS5 acts as a tumor suppressor by inhibiting migration, invasion and angiogenesis in human gastric cancer. **Gastric Cancer**, v. 22, n. 2, p. 287–301, 2019.

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

HUANG, Y. et al. Over-Expressed miR-224 promotes the progression of cervical cancer via targeting RASSF8. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, p. 1–17, 2016.

HURSKAINEN, T. L. et al. ADAM-TS5, ADAM-TS6, and ADAM-TS7, novel members of a new family of zinc metalloproteases. General features and genomic distribution of the ADAM-TS family. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 36, p. 25555–25563, 1999.

IDEN, M. et al. The lncRNA PVT1 contributes to the cervical cancer phenotype and associates with poor patient prognosis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 5, p. 1–17, 2016.

INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Em: **Ministério Da Saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2016. p. 81–87.

INCA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. v. 1999

INCA. **Câncer do colo do útero**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>>. Acesso em: 27 ago. 2021.

JATHAR, S. et al. Technological developments in lncRNA biology. Em: **Long Non Coding RNA Biology**. 1. ed. Singapore: Springer, 2017. v. 1008p. 283–323.

Jl, H. et al. FAM83A promotes proliferation and metastasis via Wnt/ β -catenin signaling in head neck squamous cell carcinoma. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, n. 1, p. 1–13, 2021.

Jl, Y. Y.; MENG, M.; MIAO, Y. Lncrna SNHG1 promotes progression of cervical cancer through mir-195/nek2 axis. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 11423–11433, 2020.

JIA, J. et al. LncRNA FAM83A-AS1 promotes ESCC progression by regulating miR-214/CDC25B axis. **Journal of Cancer**, v. 12, n. 4, p. 1200–1211, 2021.

JIANG, L. et al. ADAMTS5 in Osteoarthritis: Biological Functions, Regulatory Network, and Potential Targeting Therapies. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, n. August, p. 1–13, 2021.

JUSIC, A.; DEVAUX, Y. Mitochondrial noncoding RNA-regulatory network in cardiovascular disease. **Basic Research in Cardiology**, v. 115, n. 3, p. 1–17, 2020.

KAI-XING, L. et al. Roles of lncRNA MAGI2-AS3 in human cancers. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 141, n. June, p. 111812, 2021.

KARTHA, R. V.; SUBRAMANIAN, S. **Competing endogenous RNAs (ceRNAs): New entrants to the intricacies of gene regulation**. **Frontiers in Genetics** Frontiers Research Foundation, , 2014.

KONG, N. R. et al. MEF2C and EBF1 Co-regulate B Cell-Specific Transcription. **PLoS Genetics**, v. 12, n. 2, p. 1–21, 2016.

KORI, M.; ARGHA, K. Y. Potential biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer: Insights from the meta-analysis of transcriptomics data within network biomedicine perspective. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, p. 1–27, 2018.

KOZOMARA, A.; BIRGAOANU, M.; GRIFFITHS-JONES, S. MiRBase: From microRNA sequences to function. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D155–D162, 2019.

KUMAR, S.; RAO, N.; GE, R. **Emerging roles of ADAMTSS in angiogenesis and cancer**. **Cancers**, dez. 2012.

KUZMICHEV, A. N. et al. Sox2 acts through Sox21 to regulate transcription in pluripotent and differentiated cells. **Current Biology**, v. 22, n. 18, p. 1705–1710, 2012.

LAGOS-QUINTANA, M. et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. **Science**, v. 294, n. 5543, p. 853–858, 2001.

LAGOS-QUINTANA, M. et al. Identification of tissue-specific MicroRNAs from mouse. **Current Biology**, v. 12, n. 9, p. 735–739, 2002.

LAN, C. et al. FAM83A promotes the proliferative and invasive abilities of cervical cancer cells via epithelial–mesenchymal transition and the Wnt signaling pathway. **Journal of Cancer**, v. 12, n. 21, p. 6320–6329, 2021.

LAURBERG, J. R. et al. High expression of GEM and EDNRA is associated with metastasis and poor outcome in patients with advanced bladder cancer. **BMC Cancer**, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2014.

LEE, R.; FEINBAUM, R.; AMBROS, V. The *C. elegans* Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *lin-14*. **Cell**, v. 75, p. 843–854, 1993.

LEI, J. et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 14, p. 1340–1348, 2020.

LEIBEN, G.; VELDERS, M. P.; MARTIN KAST, W. The cell-mediated immune response to human papillomavirus-induced cervical cancer: Implications for immunotherapy. **Advances in Cancer Research**, v. 86, p. 113–148, 2002.

LI, D. et al. MicroRNA-132 enhances transition from inflammation to proliferation during wound healing. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 8, p. 3008–3026, 2015.

LI, J. H. et al. MicroRNA miR-886-5p inhibits apoptosis by down-regulating Bax expression in human cervical carcinoma cells. **Gynecologic Oncology**, v. 120, n. 1, p. 145–151, 2011.

LI, K.; LIU, F. F. Analysis of competing endogenous RNA (ceRNA) crosstalk in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **International Forum of Allergy and Rhinology**, 2022.

LI, Q.; YU, X.; YANG, L. MiR-145 inhibits cervical cancer progression and metastasis by targeting WNT2B by Wnt/ β -catenin pathway. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 12, n. 10, p. 3740–3751, 2019.

LI, R. et al. GDCRNATools: An R/Bioconductor package for integrative analysis of lncRNA, miRNA and mRNA data in GDC. **Bioinformatics**, v. 34, n. 14, p. 2515–2517, 15 jul. 2018.

LI, X. et al. RASSF7 and RASSF8 proteins are predictive factors for development and metastasis in malignant thyroid neoplasms. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 9, n. SUPPL.3, p. 17–21, 2013.

LI, X. et al. MicroRNA-132 promotes fibroblast migration via regulating RAS p21 protein activator 1 in skin wound healing. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2017.

LI, Y. et al. BJ-TSA-9, a novel human tumor-specific gene, has potential as a biomarker of lung cancer. **Neoplasia**, v. 7, n. 12, p. 1073–1080, 2005.

LI, Y. et al. MicroRNA-190b expression predicts a good prognosis and attenuates the malignant progression of pancreatic cancer by targeting MEF2C and TCF4. **Oncology Reports**, v. 47, n. 1, p. 1–13, 2022a.

LI, Y. et al. Establishing a competing endogenous RNA (ceRNA)-immunoregulatory network associated with the progression of Alzheimer's disease. **Annals of Translational Medicine**, v. 10, n. 2, p. 65–65, jan. 2022b.

LI, Y.; WANG, H.; HUANG, H. Long non-coding RNA MIR205HG function as a ceRNA to accelerate tumor growth and progression via sponging miR-122-5p in cervical cancer. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 514, n. 1, p. 78–85, 2019.

LIN, Q. et al. Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF2C. **Science**, v. 276, n. 5317, p. 1404–1407, 1997.

LIU, C. et al. LncRNA MALAT1/MiR-145 Adjusts IL-1 β -Induced Chondrocytes Viability and Cartilage Matrix Degradation by Regulating ADAMTS5 in Human Osteoarthritis. **Yonsei Medical Journal**, v. 60, n. 11, p. 1081–1092, 2019a.

LIU, C. et al. Positive feedback loop of FAM83A/PI3K/AKT/c-Jun induces migration, invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 123, n. September 2019, p. 109780, 2020a.

LIU, C.; JIANG, Y.; HAN, B. Mir-613 suppresses chemoresistance and stemness in triple-negative breast cancer by targeting fam83a. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 12623–12633, 2020.

LIU, C.; LI, H.; YIN, Q. The lncRNA UBE2R2-AS1 suppresses cervical cancer cell growth in vitro. **Open Medicine (Poland)**, v. 15, n. 1, p. 1184–1192, 2020.

LIU, G. F. et al. Overexpression of microRNA-132 enhances the radiosensitivity of cervical cancer cells by down-regulating Bmi-1. **Oncotarget**, v. 8, n. 46, p. 80757–80769, 2017.

LIU, M. et al. Transmission of genital human papillomavirus infection in couples: A population-based cohort study in rural China. **Scientific Reports**, v. 5, n. 52, p. 1–10, 2015a.

LIU, Q. et al. LncRNA MAGI2-AS3 is involved in cervical squamous cell carcinoma development through CDK6 up-regulation. **Infectious Agents and Cancer**, v. 14, n. 1, p. 4–9, 2019b.

LIU, T. et al. lncRNA RASSF8-AS1 suppresses the progression of laryngeal squamous cell carcinoma via targeting the miR-664b-3p/TLE1 axis. **Oncology Reports**, v. 44, n. 5, p. 2031–2044, 2020b.

LIU, Y. et al. The proapoptotic F-box protein Fbxl7 regulates mitochondrial function by mediating the ubiquitylation and proteasomal degradation of survivin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 19, p. 11843–11852, 2015b.

LIU, Y. et al. LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer. **Biochemistry and Cell Biology**, v. 96, n. 1, p. 38–43, 2018.

LLEWELYN, M.; COHEN, J. Superantigens: Microbial agents that corrupt immunity. **Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 156–162, 2002.

LOCK, F. E. et al. The RASSF8 candidate tumor suppressor inhibits cell growth and regulates the Wnt and NF- κ B signaling pathways. **Oncogene**, v. 29, n. 30, p. 4307–4316, 2010.

LU, H. et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer via sponging miR-145. **Tumor Biology**, v. 37, n. 2, p. 1683–1691, 2016.

LUAN, X.; WANG, Y. LncRNA XLOC_006390 facilitates cervical cancer tumorigenesis and metastasis as a ceRNA against miR-331-3p and miR-338-3p. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 29, n. 6, p. 1–17, 2018.

LUNDBERG, G. D. The 1988 bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. **JAMA**, v. 262, n. 7, p. 931–934, 1989.

LV, H. et al. Analyzing the whole-transcriptome profiles of ncRNAs and predicting the competing endogenous RNA networks in cervical cancer cell lines with cisplatin resistance. **Cancer Cell International**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

LV, R.; ZHANG, Q. W. The long noncoding RNA FTH1P3 promotes the proliferation and metastasis of cervical cancer through microRNA-145. **Oncology Reports**, v. 43, n. 1, p. 31–40, 2020.

MA, L.; LI, L. L. miR-145 Contributes to the Progression of Cervical Carcinoma by Directly Regulating FSCN1. **Cell Transplantation**, v. 28, n. 9–10, p. 1299–1305, 2019.

MAGNAN, S. et al. Efficacy of a Carrageenan gel Against Transmission of Cervical HPV (CATCH): interim analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2B trial. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 2, p. 210–216, fev. 2019.

MALLAMPALLI, R. K. et al. Cigarette smoke exposure enhances transforming acidic coiled-coil-containing protein 2 turnover and thereby promotes emphysema. **JCI Insight**, v. 5, n. 2, p. 1–19, 2020.

MANZO-MERINO, J. et al. Immunology of Cervical Cancer. **Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion**, v. 72, n. 4, p. 188–197, 2020.

MASSAD, L. S. et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. **Obstetrics & Gynecology**, v. 121, n. 4, p. 829–846, abr. 2013.

MINCHENKO, D. O. et al. Hypoxic regulation of EDN1, EDNRA, EDNRB, and ECE1 gene expressions in ERN1 knockdown U87 glioma cells. **Endocrine regulations**, v. 53, n. 4, p. 250–262, 2019.

MITRA, A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia: Screening and management. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 77, n. 8, p. C118–C123, 2016.

MOODY, C. A.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 8, p. 550–560, 2010.

MORADI, K. et al. Quantitative detection of SRY-Box 21 (SOX21) gene promoter methylation as a stool-based noninvasive biomarker for early diagnosis of colorectal cancer by MethyLight method. **Indian Journal of Cancer**, v. 58, n. 2, p. 217–224, 2020.

MOURA, L. DE L.; CODEÇO, C. T.; LUZ, P. M. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: Spatial and age cohort heterogeneity. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. 1–12, 2021.

NADERI-MESHKIN, H. et al. Exosomal lncRNAs and cancer: Connecting the missing links. **Bioinformatics**, v. 35, n. 2, p. 352–360, 2019.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. The Pap test and Bethesda 2014. **Cancer Cytopathology**, v. 123, n. 5, p. 271–281, 2015.

NIE, L. et al. Long non-coding RNAs: versatile master regulators of gene expression and crucial players in cancer. **American journal of translational research**, v. 4, n. 2, p. 127–50, 2012.

OHBA, H. et al. Sox21 is a repressor of neuronal differentiation and is antagonized by YB-1. **Neuroscience Letters**, v. 358, n. 3, p. 157–160, 2004.

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

OU, L. et al. Decreased expression of miR-138-5p by lncRNA H19 in cervical cancer promotes tumor proliferation. **Oncology Research**, v. 26, n. 3, p. 401–410, 2018.

OU, R. et al. HPV16 E7-induced upregulation of KDM2A promotes cervical cancer progression by regulating miR-132–radixin pathway. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 3, p. 2659–2671, 2019.

PAN, X.; WANG, Z. X.; WANG, R. MicroRNA-21: A novel therapeutic target in human cancer. **Cancer Biology and Therapy**, v. 10, n. 12, p. 1224–1232, 2010.

PANNI, S. et al. Non-coding RNA regulatory networks. **Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1863, n. 6, p. 194417, 2020.

PERSSON, F. et al. Characterization of the 12q amplicons by high-resolution, oligonucleotide array CGH and expression analyses of a novel liposarcoma cell line. **Cancer Letters**, v. 260, n. 1–2, p. 37–47, 2008.

PORTER, S. et al. Dysregulated Expression of Adamalysin-Thrombospondin Genes in Human Breast Carcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 7, p. 2429–2440, 1 abr. 2004.

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO. Boletim Informativo Vacinação contra HPV. **Ministério da Saude**, p. 1–25, 2016.

PSYRRI, A. et al. Future Directions in Research, Treatment and Prevention of HPV-Related Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Head and Neck Pathology**, v. 6, n. SUPPL. 1, p. 121–128, 2012.

QI, X. et al. Decoding competing endogenous RNA networks for cancer biomarker discovery. **Briefings in Bioinformatics**, v. 21, n. 2, p. 441–457, 2020.

REN, H. et al. Long noncoding MAGI2-AS3 promotes colorectal cancer progression through regulating miR-3163/TMEM106B axis. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 5, p. 4824–4833, 2020.

RONG, L. et al. FAM83A as a Potential Biological Marker Is Regulated by miR-206 to Promote Cervical Cancer Progression Through PI3K/AKT/mTOR Pathway. **Frontiers in Medicine**, v. 7, n. December, p. 1–11, 2020.

ROOIJ, E.; KAUPPINEN, S. Development of micro RNA therapeutics is coming of age. **EMBO Molecular Medicine**, v. 6, n. 7, p. 851–864, 2014.

RYU, J. H. et al. Interleukin-6 plays an essential role in hypoxia-inducible factor 2 α -induced experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. **Arthritis and Rheumatism**, v. 63, n. 9, p. 2732–2743, 2011.

SABEENA, S. et al. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 43, n. 3, p. 429–435, 2017.

SALIB, M. Y. et al. 2018 figo staging classification for cervical cancer: Added benefits of imaging. **Radiographics**, v. 40, n. 6, p. 1807–1822, 2020.

SALMENA, L. et al. A ceRNA hypothesis: The rosetta stone of a hidden RNA language? **Cell**, v. 146, n. 3, p. 353–358, 2011.

SALVIANO-SILVA, A. et al. Interaction of Long Noncoding RNAs and Notch Signaling: Implications for Tissue Homeostasis Loss. Em: **Notch Signaling in Embryology and Cancer**. 2. ed. Cham: Springer, 2020. v. 1227p. 107–129.

SANTAMARIA, S. ADAMTS-5: A difficult teenager turning 20. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 101, n. 1–2, p. 4–20, 2020.

SCHIFFMAN, M. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **The Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 890–907, set. 2007.

SCHIFFMAN, M. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, 2016.

SCHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N. Human Papillomavirus Infection and the Multistage Carcinogenesis of Cervical Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 22, n. 4, p. 553–560, 2 abr. 2013.

SCHMITZ, U. et al. The RNA world in the 21st century-a systems approach to finding non-coding keys to clinical questions. **Briefings in Bioinformatics**, v. 17, n. 3, p. 380–392, 2016.

SHAO, S. et al. LncRNA STXBP5-AS1 suppressed cervical cancer progression via targeting miR-96-5p/PTEN axis. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 117, n. June, p. 109082, 2019.

SHARMA, S. et al. Bridging Links between Long Noncoding RNA HOTAIR and HPV Oncoprotein E7 in Cervical Cancer Pathogenesis. **Scientific Reports**, v. 5, n. November 2014, p. 1–15, 2015.

SHEN, D. et al. Long noncoding RNA MAGI2-AS3 inhibits bladder cancer progression through MAGI2/PTEN/epithelial-mesenchymal transition (EMT) axis. **Cancer Biomarkers**, v. 30, n. 2, p. 155–165, 2021.

SHENG, X. Y. et al. Long-chain non-coding SOX21-AS1 promotes proliferation and migration of breast cancer cells through the PI3K/AKT signaling pathway. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 11005–11014, 2020.

SHERWOOD, V. et al. The N-terminal RASSF family: A new group of Ras-association-domain-containing proteins, with emerging links to cancer formation. **Biochemical Journal**, v. 425, n. 2, p. 303–311, 2010.

SHIVDASANI, R. A. MicroRNAs: Regulators of gene expression and cell differentiation. **Blood**, v. 108, n. 12, p. 3646–3653, 2006.

SIMA, N. et al. RNA interference against HPV16 E7 oncogene leads to viral E6 and E7 suppression in cervical cancer cells and apoptosis via upregulation of Rb and p53. **Apoptosis**, v. 13, n. 2, p. 273–281, 2008.

SLACK, F. J.; CHINNAIYAN, A. M. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. **Cell**, v. 179, n. 5, p. 1033–1055, nov. 2019.

SMALL, W. et al. Cervical cancer: A global health crisis. **Cancer**, v. 123, n. 13, p. 2404–2412, 2017.

SOWAMBER, R. et al. Integrative transcriptome analyses of the human fallopian tube: Fimbria and ampulla—site of origin of serous carcinoma of the ovary. **Cancers**, v. 12, n. 5, 2020.

STANLEY, M. A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 2, p. 215–222, 2012.

STEVANOVLČ, M. et al. SOX3 is an X-linked gene related to SRY. **Human Molecular Genetics**, v. 2, n. 12, p. 2013–2018, 1993.

SUN, L. et al. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. **Redox Biology**, v. 37, p. 101759, 2020.

SUNG, H. et al. 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.

SWANSON, B. J.; JÄCK, H. M.; LYONS, G. E. Characterization of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) expression in B and T cells: MEF2C is a B cell-restricted transcription factor in lymphocytes. **Molecular Immunology**, v. 35, n. 8, p. 445–458, 1998.

TANG, C. et al. LncRNA MAG I2-AS 3 inhibits bladder cancer progression by targeting the miR-31-5p/TNS1 axis. **Aging**, v. 12, n. 24, p. 25547–25563, 2020.

TANG, L. et al. Downregulated F-Box/LRR-Repeat Protein 7 Facilitates Pancreatic Cancer Metastasis by Regulating Snail1 for Proteasomal Degradation. **Frontiers in Genetics**, v. 12, n. June, p. 1–10, 2021.

TANG, T. et al. MicroRNA-182 plays an onco-miRNA role in cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 129, n. 1, p. 199–208, 2013.

TANG, W. et al. miR-145-5p Suppresses Breast Cancer Progression by Inhibiting SOX2. **Journal of Surgical Research**, v. 236, p. 278–287, 2019.

TAY, Y.; RINN, J.; PANDOLFI, P. P. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. **Nature**, v. 505, n. 7483, p. 344–352, 15 jan. 2014.

TEKCHAM, D. S. et al. F-box proteins and cancer: An update from functional and regulatory mechanism to therapeutic clinical prospects. **Theranostics**, v. 10, n. 9, p. 4150–4167, 2020.

THOMAS, M.; LIEBERMAN, J.; LAL, A. Desperately seeking microRNA targets. **Nature Structural and Molecular Biology**, v. 17, n. 10, p. 1169–1174, 2010.

THORSSON, V. et al. The Immune Landscape of Cancer. **Immunity**, v. 48, n. 4, p. 812–830.e14, 2018.

TORNESELLO, M. L. et al. The Role of microRNAs, Long Non-coding RNAs, and Circular RNAs in Cervical Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 10, n. February, 2020.

TROTTIER, H.; FRANCO, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. **Vaccine**, v. 24, n. SUPPL. 1, p. S4, 2006.

TSIKOURAS, P. et al. Cervical cancer: Screening, diagnosis and staging. **Journal of B.U.ON.**, v. 21, n. 2, p. 320–325, 2016.

VITALE, L. et al. Cysteine and tyrosine-rich 1 (CYR1), a novel unpredicted gene on human chromosome 21 (21q21.2), encodes a cysteine and tyrosine-rich protein and defines a new family of highly conserved vertebrate-specific genes. **Gene**, v. 290, n. 1–2, p. 141–151, 2002.

VITALE, L. et al. Sequence, “subtle” alternative splicing and expression of the CYR1 (cysteine/tyrosine-rich 1) mRNA in human neuroendocrine tumors. **BMC Cancer**, v. 7, p. 1–12, 2007.

WAGGONER, S. E. Cervical cancer. **The Lancet**, v. 361, n. 9376, p. 2217–2225, jun. 2003.

WALBOOMERS, J. M. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of Pathology**, v. 189, n. 1, p. 12–19, set. 1999.

WANG, B. et al. Knockdown of lncRNA DLEU2 inhibits cervical cancer progression via targeting miR-128-3p. **OncoTargets and Therapy**, v. 13, p. 10173–10184, 2020a.

WANG, F. et al. Long noncoding RNA MAGI2-AS3 regulates CCDC19 expression by sponging miR-15b-5p and suppresses bladder cancer progression. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 507, n. 1–4, p. 231–235, 2018.

WANG, F. et al. Long non-coding RNA SOX21-AS1 modulates lung cancer progress upon microRNA miR-24-3p/PIM2 axis. **Bioengineered**, v. 12, n. 1, p. 6724–6737, 2021a.

WANG, J. et al. RASSF8 regulates progression of cutaneous melanoma through nuclear factor- κ B. **Oncotarget**, v. 6, n. 30, p. 30165–30177, 2015a.

WANG, Q. et al. Downregulation of microRNA-145 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer. **Tumor Biology**, v. 36, n. 5, p. 3703–3708, 2015b.

WANG, R. et al. Hypomethylation of the lncRNA SOX21-AS1 has clinical prognostic value in cervical cancer. **Life Sciences**, v. 233, 2019.

WANG, W. et al. MEF2C protects bone marrow B-lymphoid progenitors during stress haematopoiesis. **Nature Communications**, v. 7, 2016.

WANG, W. et al. LncRNA FAM83A-AS1 promotes lung adenocarcinoma progression by enhancing the pre-mRNA stability of FAM83A. **Thoracic Cancer**, v. 12, n. 10, p. 1495–1502, 2021b.

WANG, X. et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. **PLoS ONE**, v. 3, n. 7, 2008.

WANG, Y. et al. Mesenchymal stem cell–secreted extracellular vesicles carrying TGF- β 1 up-regulate miR-132 and promote mouse M2 macrophage polarization. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 21, p. 12750–12764, 2020b.

WANG, Y. et al. Functional characterization of FBXL7 as a novel player in human cancers. **CDD press**, n. July, 2022a.

WANG, Z. et al. Construction of lncRNA-Mediated Competing Endogenous RNA Networks Correlated With T2 Asthma. **Frontiers in Genetics**, v. 13, 11 abr. 2022b.

WEI, A. W.; LI, L. F. Long non-coding RNA SOX21-AS1 sponges miR-145 to promote the tumorigenesis of colorectal cancer by targeting MYO6. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 96, n. 8, p. 953–959, 2017.

WEI, C. et al. LncRNA SOX21-AS1 is associated with progression of hepatocellular carcinoma and predicts prognosis through epigenetically silencing p21. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 104, n. May, p. 137–144, 2018a.

WEI, H. et al. LncRNA UCA1 regulates proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells by targeting miR-145. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 24, n. 7, p. 3555–3564, 2020.

WEI, W. et al. MiR-200c regulates the proliferation, apoptosis and invasion of gastric carcinoma cells through the downregulation of EDNRA expression. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 41, n. 3, p. 1619–1626, 2018b.

WHITTINGTON, N. et al. Sox21 regulates the progression of neuronal differentiation in a dose-dependent manner. **Developmental Biology**, v. 397, n. 2, p. 237–247, jan. 2015.

WHO. **National cancer control programme**. 2. ed. Geneva: WHO, 2002.

WOODMAN, C. B. J.; COLLINS, S. I.; YOUNG, L. S. **The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues**. **Nature Reviews Cancer**, jan. 2007.

XU, J.; LU, W. FAM83A exerts tumor-suppressive roles in cervical cancer by regulating integrins. **International Journal of Oncology**, v. 57, n. 2, p. 509–521, 2020.

XU, J.; ZHANG, J. LncRNA TP73-AS1 is a novel regulator in cervical cancer via miR-329-3p/ARF1 axis. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 121, n. 1, p. 344–352, 2020.

XU, Q. et al. Prognostic Role of ceRNA Network in Immune Infiltration of Hepatocellular Carcinoma. **Frontiers in Genetics**, v. 12, 13 set. 2021a.

XU, X. et al. MAGI2-AS3 inhibits breast cancer by downregulating DNA methylation of MAGI2. **Journal of Cellular Physiology**, v. 236, n. 2, p. 1116–1130, 2021b.

XU, Z. et al. MEF2C ablation in endothelial cells reduces retinal vessel loss and suppresses pathologic retinal neovascularization in oxygen-induced retinopathy. **American Journal of Pathology**, v. 180, n. 6, p. 2548–2560, 2012.

YANG, A. et al. LncRNA UCA1 promotes development of gastric cancer via the miR-145/MYO6 axis. **Cellular and Molecular Biology Letters**, v. 26, n. 1, 2021.

YANG, T. J. et al. LncRNA UCA1 regulates cervical cancer survival and EMT occurrence by targeting miR-155. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 19, p. 9869–9879, 2020.

YANG, Y. et al. Long non-coding RNA (lncRNA) MAGI2-AS3 inhibits breast cancer cell growth by targeting the Fas/FasL signalling pathway. **Human Cell**, v. 31, n. 3, p. 232–241, 2018.

ZENG, H. et al. MiR-145 suppresses the motility of prostate cancer cells by targeting cadherin-2. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 476, n. 10, p. 3635–3646, 2021.

ZENG, Y. et al. Associations of EDNRA and EDNRB Polymorphisms with Intracerebral Hemorrhage. **World Neurosurgery**, v. 129, p. e472–e477, 2019.

ZHANG, J. et al. SOX21-AS1 is associated with clinical stage and regulates cell proliferation in nephroblastoma. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 5, p. 1–7, 2019a.

ZHANG, L. et al. RASSF8 downregulation promotes lymphangiogenesis and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. **Oncotarget**, v. 6, n. 33, p. 34510–34524, 2015.

ZHANG, L. et al. MicroRNA-320a Promotes Epithelial Ovarian Cancer Cell Proliferation and Invasion by Targeting RASSF8. **Frontiers in Oncology**, v. 11, n. February, p. 1–11, 2021a.

ZHANG, L. et al. LncRNA SNHG5 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-132/SOX4 pathway. **Autoimmunity**, v. 54, n. 2, p. 88–96, 2021b.

ZHANG, W. et al. Mir-145 functions as a tumor suppressor in papillary thyroid cancer by inhibiting rab5c. **International Journal of Medical Sciences**, v. 17, n. 13, p. 1992–2001, 2020a.

ZHANG, W. et al. Circ_DOCK1 regulates USP11 through miR-132-3p to control colorectal cancer progression. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 19, n. 1, p. 1–14, 2021c.

ZHANG, X. et al. Long noncoding RNA SOX21-AS1 promotes cervical cancer progression by competitively sponging miR-7/VDAC1. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 10, p. 17494–17504, 2019b.

ZHANG, X. et al. Pathology - Research and Practice RASSF8-AS1 displays low expression in colorectal cancer and up-regulates RASSF8 to suppress cell invasion and migration. **Pathology - Research and Practice**, v. 237, n. December 2021, p. 153996, 2022.

ZHANG, X. Y. et al. Functional implications of miR-145/RCAN3 axis in the progression of cervical cancer. **Reproductive Biology**, v. 20, n. 2, p. 140–146, 2020b.

ZHANG, Y. et al. Baseline immunity and impact of chemotherapy on immune microenvironment in cervical cancer. **British Journal of Cancer**, v. 124, n. 2, p. 414–424, 2021d.

ZHANG, Z. et al. Identification and functional analysis of a three-miRNA ceRNA network in hypertrophic scars. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, n. 1, 1 dez. 2021e.

ZHANG, Z. G. et al. MiR-132 prohibits proliferation, invasion, migration, and metastasis in breast cancer by targeting HN1. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 454, n. 1, p. 109–114, 2014.

ZHAO, C. C. et al. Lnc SMAD5-AS1 as ceRNA inhibit proliferation of diffuse large B cell lymphoma via Wnt/ β -catenin pathway by sponging miR-135b-5p to elevate expression of APC. **Cell Death and Disease**, v. 10, n. 4, 2019.

ZHAO, J. L. et al. MiR-212/132 downregulates SMAD2 expression to suppress the G1/S phase transition of the cell cycle and the epithelial to mesenchymal transition in cervical cancer cells. **IUBMB Life**, v. 67, n. 5, p. 380–394, 2015.

ZHOU, F. et al. FAM83A signaling induces epithelial-mesenchymal transition by the PI3K/AKT/Snail pathway in NSCLC. **Aging**, v. 11, n. 16, p. 6069–6088, 2019a.

ZHOU, R. S. et al. Integrated analysis of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in squamous cell carcinoma of tongue. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, 7 ago. 2019b.

ZHOU, W. J. et al. Human thymic stromal lymphopoietin promotes the proliferation and invasion of cervical cancer cells by downregulating microRNA-132 expression. **Oncology Letters**, v. 14, n. 6, p. 7910–7916, 2017a.

ZHOU, X. et al. MicroRNA-145 inhibits tumorigenesis and invasion of cervical cancer stem cells. **International Journal of Oncology**, v. 50, n. 3, p. 853–862, 2017b.

ZHU, J. et al. Whole exome sequencing identifies mutation of EDNRA involved in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. **Familial Cancer**, v. 12, n. 4, p. 657–667, 2013.

ZHU, Y. et al. LncRNA TUSC8 inhibits the invasion and migration of cervical cancer cells via miR-641/PTEN axis. **Cell Biology International**, v. 43, n. 7, p. 781–788, 2019.

ZUR HAUSEN, H. **Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application.** *Nature Reviews Cancer* European Association for Cardio-Thoracic Surgery, , 2002.

**APÊNDICE A – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C1 SELECIONADAS
APÓS APLICAÇÃO DOS VALORES DE CORTE**

lncRNA	mRNA	Nº miRNA	HiperPValor	Cor	CorPValor	SimReg
MAGI2-AS3	<i>EMCN</i>	66	0.00013	0.77	1.69576E-17	0.879
MAGI2-AS3	<i>DIPK2B</i>	57	0.00250	0.80	1.38338E-19	0.737
MAGI2-AS3	<i>ADAMTS5</i>	81	0.00017	0.82	8.88797E-21	0.753
MAGI2-AS3	<i>LDB2</i>	48	0.00415	0.86	5.63706E-25	0.896
MAGI2-AS3	<i>MRGPRF</i>	39	0.00316	0.81	1.9155E-20	0.922
MAGI2-AS3	<i>EDNRB</i>	54	0.00357	0.74	2.98563E-15	0.815
MAGI2-AS3	<i>SIPR1</i>	44	0.00507	0.82	5.32447E-21	0.954
MAGI2-AS3	<i>CYYR1</i>	54	0.00221	0.84	2.75863E-22	0.963
MAGI2-AS3	<i>MEF2C</i>	81	0.00147	0.85	1.23768E-23	0.814
MAGI2-AS3	<i>RHOJ</i>	49	0.00272	0.85	1.55191E-23	0.857
MAGI2-AS3	<i>MEIS3</i>	56	0.00029	0.79	1.38143E-18	0.893
MAGI2-AS3	<i>CPXM2</i>	38	0.00803	0.71	1.10832E-13	0.816
MAGI2-AS3	<i>FBXL7</i>	53	0.00012	0.79	1.65815E-18	0.792
MAGI2-AS3	<i>SHISAL1</i>	64	0.00451	0.72	2.67527E-14	0.903
MAGI2-AS3	<i>RECK</i>	77	0.00026	0.78	4.94456E-18	0.883
MAGI2-AS3	<i>C11orf96</i>	24	0.00130	0.75	4.4974E-16	0.917
MAGI2-AS3	<i>FGD5</i>	66	0.00694	0.74	2.0017E-15	0.712
MAGI2-AS3	<i>JCAD</i>	81	0.00971	0.77	2.54015E-17	0.765
MAGI2-AS3	<i>MFAP4</i>	36	0.00115	0.78	8.84145E-18	0.858
MAGI2-AS3	<i>FAT4</i>	87	0.00496	0.78	4.75312E-18	0.874
MAGI2-AS3	<i>GASK1B</i>	60	0.00060	0.83	7.66513E-22	0.950
MAGI2-AS3	<i>EDNRA</i>	52	0.00039	0.84	1.60639E-22	0.923
MAGI2-AS3	<i>CD93</i>	64	0.00110	0.77	3.27731E-17	0.764
MAGI2-AS3	<i>MYLK</i>	92	0.00794	0.74	1.44961E-15	0.814
MAGI2-AS3	<i>EMILIN1</i>	34	0.00517	0.84	2.82443E-22	0.851
MAGI2-AS3	<i>PCDH12</i>	68	0.00178	0.71	1.17238E-13	0.720
MAGI2-AS3	<i>BICC1</i>	79	0.00021	0.75	3.52269E-16	0.823
novo gene	<i>JAM2</i>	38	0.00381	0.70	2.1043E-13	0.737
MIR100HG	<i>NCAM1</i>	80	0.00314	0.70	2.29472E-13	0.862
MIR100HG	<i>SLC8A1</i>	53	0.00364	0.72	3.46249E-14	0.867
MIR100HG	<i>KCNE4</i>	44	0.00219	0.70	2.49638E-13	0.909

MIR100HG	<i>ZEB1</i>	68	0.00254	0.79	1.92916E-18	0.877
MIR100HG	<i>ZNF423</i>	59	0.00035	0.71	6.36849E-14	0.847
MIR100HG	<i>ANGPTL2</i>	48	0.00467	0.71	5.10926E-14	0.896
MIR100HG	<i>PCOLCE</i>	41	0.00092	0.73	1.0952E-14	0.901
EMX2OS	<i>SLIT2</i>	22	0.00035	0.70	1.79764E-13	0.934
EPB41L4A-AS1	<i>CAMLG</i>	23	0.00012	0.75	8.89858E-16	0.783
EPB41L4A-AS1	<i>EEF1A1</i>	48	0.00224	0.71	6.02005E-14	0.937
LINC02894	<i>MARVELD3</i>	43	0.00029	0.71	6.97467E-14	0.884
LINC02894	<i>SAPCD2</i>	30	0.00275	0.72	2.23522E-14	0.647
LINC02894	<i>ILDR1</i>	31	0.00442	0.75	5.43113E-16	0.820
MEG3	<i>JAM3</i>	72	0.00313	0.72	2.45801E-14	0.819
MEG3	<i>STARD8</i>	76	0.00646	0.71	1.27755E-13	0.919
MEG3	<i>VSTM4</i>	84	0.00033	0.81	2.32631E-20	0.856
MEG3	<i>ZEB2</i>	135	0.00057	0.75	3.65465E-16	0.770
MEG3	<i>LRRC32</i>	72	0.00014	0.75	3.03195E-16	0.721
MEG3	<i>SLIT3</i>	118	0.00721	0.81	8.7083E-20	0.847
MEG3	<i>CRISPLD2</i>	95	0.00154	0.72	4.11353E-14	0.831
MEG3	<i>CD248</i>	45	0.00209	0.71	5.21189E-14	0.822
MSC-AS1	<i>GYPC</i>	48	0.00013	0.74	2.26257E-15	0.896
MSC-AS1	<i>SHISAL1</i>	64	0.00089	0.71	7.24399E-14	0.875
MSC-AS1	<i>ZEB2</i>	89	0.00681	0.79	3.06008E-18	0.809
MSC-AS1	<i>CALD1</i>	69	0.00447	0.72	2.15689E-14	0.783
novo gene	<i>CDC45</i>	20	0.00013	0.72	3.47231E-14	0.829
novo gene	<i>ASF1B</i>	14	0.00101	0.76	2.67412E-16	0.551
novo gene	<i>CEP55</i>	19	0.00383	0.72	2.79961E-14	0.569
SPINT1-AS1	<i>CAMSAP3</i>	18	0.00042	0.71	1.1597E-13	0.634
RASSF8-AS1	<i>RASSF8</i>	56	0.00011	0.86	4.46741E-25	0.908
LINC00511	<i>SDC1</i>	28	0.00157	0.72	2.31677E-14	0.821
TMPO-AS1	<i>TMPO</i>	43	0.00031	0.73	5.1779E-15	0.880

LEGENDA: lncRNA: RNA longo não-codificante; mRNA: RNA mensageiro; N° miRNA: número de miRNAs compartilhados entre a dupla de lncRNA / mRNA; HiperPValor: valor de p do teste hipergeométrico; Cor: valor de correlação do teste de correlação de Pearson; CorPValor: valor de p do teste de correlação de Pearson; SimReg: valor da similaridade de regulação.

**APENDICE B – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C1 COM SEUS
RESPECTIVOS miRNAs COMPARTILHADOS**

lncRNA	mRNA	miRNAs
MAGI2-AS3	<i>EMCN</i>	hsa-miR-212-3p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-302a-3p, hsa-miR-302b-3p, hsa-miR-302c-3p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-372-3p, hsa-miR-373-3p, hsa-miR-520e, hsa-miR-520a-3p, hsa-miR-520b, hsa-miR-520c-3p, hsa-miR-520d-3p, hsa-miR-302e, hsa-miR-137, hsa-miR-141-3p, hsa-miR-200a-3p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-144-3p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-148b-3p, hsa-miR-153-3p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-424-5p, hsa-miR-497-5p, hsa-miR-190a-5p, hsa-miR-190b, hsa-miR-194-5p, hsa-miR-200b-3p, hsa-miR-200c-3p, hsa-miR-429, hsa-miR-203a-3p, hsa-miR-204-5p, hsa-miR-211-5p, hsa-miR-214-3p, hsa-miR-761, hsa-miR-3619-5p, hsa-miR-216a-5p, hsa-miR-216b-5p, hsa-miR-217, hsa-miR-219a-5p, hsa-miR-4782-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-223-3p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-32-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-363-3p, hsa-miR-367-3p, hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-27a-3p, hsa-miR-27b-3p, hsa-miR-365a-3p, hsa-miR-33a-5p, hsa-miR-33b-5p, hsa-miR-425-5p, hsa-miR-128-3p, hsa-miR-129-5p, hsa-miR-490-3p
MAGI2-AS3	<i>DIPK2B</i>	hsa-miR-212-3p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-302a-3p, hsa-miR-302b-3p, hsa-miR-302c-3p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-372-3p, hsa-miR-373-3p, hsa-miR-520e, hsa-miR-520a-3p, hsa-miR-520b, hsa-miR-520c-3p, hsa-miR-520d-3p, hsa-miR-302e, hsa-miR-138-5p, hsa-miR-141-3p, hsa-miR-200a-3p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-148b-3p, hsa-miR-153-3p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-424-5p, hsa-miR-497-5p, hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7c-5p, hsa-let-7d-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-98-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-5p, hsa-miR-4458, hsa-miR-4500, hsa-miR-203a-3p, hsa-miR-204-5p, hsa-miR-211-5p, hsa-miR-214-3p, hsa-miR-761, hsa-miR-3619-5p, hsa-miR-218-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-23b-3p, hsa-miR-23c, hsa-miR-27a-3p, hsa-miR-27b-3p, hsa-miR-31-5p, hsa-miR-365a-3p, hsa-miR-33a-5p, hsa-miR-33b-5p, hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>ADAMTS5</i>	hsa-miR-503-5p, hsa-miR-212-3p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-302a-3p, hsa-miR-302b-3p, hsa-miR-302c-3p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-372-3p, hsa-miR-373-3p, hsa-miR-520e, hsa-miR-520a-3p, hsa-miR-520b, hsa-miR-520c-3p, hsa-miR-520d-3p, hsa-miR-302e, hsa-miR-137, hsa-miR-138-5p, hsa-miR-141-3p, hsa-miR-200a-3p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-144-3p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-148b-3p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-195-5p, hsa-miR-424-5p, hsa-miR-497-5p, hsa-miR-181a-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-181d-5p, hsa-miR-4262, hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7c-5p, hsa-let-7d-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-98-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-5p, hsa-miR-4458, hsa-miR-4500, hsa-miR-194-5p, hsa-miR-200b-3p, hsa-miR-200c-3p, hsa-miR-429, hsa-miR-203a-3p, hsa-miR-204-5p, hsa-miR-211-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-214-3p, hsa-miR-761, hsa-miR-3619-5p, hsa-miR-217, hsa-miR-218-5p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-23b-3p, hsa-miR-23c, hsa-miR-25-3p, hsa-miR-32-5p, hsa-miR-92a-3p, hsa-miR-363-3p, hsa-miR-367-3p, hsa-miR-92b-3p, hsa-miR-27a-3p, hsa-miR-27b-3p, hsa-miR-365a-3p, hsa-miR-33a-5p, hsa-miR-33b-5p, hsa-miR-128-3p, hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>LDB2</i>	hsa-miR-212-3p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-302a-3p, hsa-miR-302b-3p, hsa-miR-302c-3p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-372-3p, hsa-miR-373-3p, hsa-miR-520e, hsa-miR-520a-3p, hsa-miR-520b, hsa-miR-520c-3p, hsa-miR-520d-3p, hsa-miR-302e, hsa-miR-137, hsa-miR-138-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-4770, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-148b-3p, hsa-miR-153-3p, hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7c-5p, hsa-let-7d-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-98-5p, hsa-let-7g-5p, hsa-let-7i-5p, hsa-miR-4458, hsa-miR-4500, hsa-miR-194-5p, hsa-miR-203a-3p, hsa-miR-217, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-23b-3p, hsa-miR-23c, hsa-

		miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>MRGPRF</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>EDNRB</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>SIPRI</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-455-5p
MAGI2-AS3	<i>CYYRI</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-137,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>MEF2C</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-

		miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>RHOJ</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>MEIS3</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-490-3p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>CPXM2</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MAGI2-AS3	<i>FBXL7</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-455-5p
MAGI2-AS3	<i>SHISAL1</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-

		miR-122-5p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-490-3p
MAGI2-AS3	<i>RECK</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>C11orf96</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-122-5p
MAGI2-AS3	<i>FGD5</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>JCAD</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MAGI2-AS3	<i>MFAP4</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-

		miR-4500,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>FAT4</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-let-7a-5p,hsa-miR-let-7b-5p,hsa-miR-let-7c-5p,hsa-miR-let-7d-5p,hsa-miR-let-7e-5p,hsa-miR-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-miR-let-7g-5p,hsa-miR-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>GASK1B</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>EDNRA</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-137,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MAGI2-AS3	<i>CD93</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-

		23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>MYLK</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>EMILIN1</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>PCDH12</i>	hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>BICC1</i>	hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-25-3p,hsa-

		miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
novo gene	<i>JAM2</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-139-5p,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-375,hsa-miR-129-5p
MIR100HG	<i>NCAM1</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-184,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29b-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MIR100HG	<i>SLC8A1</i>	hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29b-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MIR100HG	<i>KCNE4</i>	hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p
MIR100HG	<i>ZEB1</i>	hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-

		5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MIR100HG	<i>ZNF423</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29b-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MIR100HG	<i>ANGPTL2</i>	hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-187-3p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-21-5p,hsa-miR-590-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-128-3p
MIR100HG	<i>PCOLCE</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29b-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-129-5p
EMX2OS	<i>SLIT2</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-455-5p
EPB41L4A-AS1	<i>CAMLG</i>	hsa-miR-139-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-30a-5p,hsa-miR-30c-5p,hsa-miR-30d-5p,hsa-miR-30b-5p,hsa-miR-30e-5p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-129-5p
EPB41L4A-AS1	<i>EEF1A1</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-223-3p,hsa-

		miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-30a-5p,hsa-miR-30c-5p,hsa-miR-30d-5p,hsa-miR-30b-5p,hsa-miR-30e-5p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-129-5p
LINC02894	<i>MARVELD3</i>	hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-30a-5p,hsa-miR-30c-5p,hsa-miR-30d-5p,hsa-miR-30b-5p,hsa-miR-30e-5p,hsa-miR-129-5p
LINC02894	<i>SAPCD2</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-30a-5p,hsa-miR-30c-5p,hsa-miR-30d-5p,hsa-miR-30b-5p,hsa-miR-30e-5p,hsa-miR-129-5p
LINC02894	<i>ILDR1</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-139-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-184,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-129-5p
MEG3	<i>JAM3</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-208a-3p,hsa-miR-208b-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MEG3	<i>STARD8</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-let-7a-5p,hsa-miR-let-7b-5p,hsa-miR-let-7c-5p,hsa-miR-let-7d-5p,hsa-miR-let-7e-5p,hsa-miR-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-miR-let-7g-5p,hsa-miR-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p

MEG3	<i>VSTM4</i>	hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-182-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-490-3p
MEG3	<i>ZEB2</i>	hsa-miR-551a,hsa-miR-551b-3p,hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-184,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-208a-3p,hsa-miR-208b-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p,hsa-miR-499a-5p
MEG3	<i>LRRC32</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-

		19b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-490-3p
MEG3	<i>SLIT3</i>	hsa-miR-551a,hsa-miR-551b-3p,hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-184,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-21-5p,hsa-miR-590-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MEG3	<i>CRISPLD2</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-184,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-208a-3p,hsa-miR-208b-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-451a,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-499a-5p
MEG3	<i>CD248</i>	hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-9-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-

		miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319
MSC-AS1	<i>GYPC</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-490-3p
MSC-AS1	<i>SHISA1</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-187-3p,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-375,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-490-3p
MSC-AS1	<i>ZEB2</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-183-5p,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-101-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-375,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MSC-AS1	<i>CALD1</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-146b-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-21-5p,hsa-miR-590-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-101-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-34a-5p,hsa-

		miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-375,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
novo gene	<i>CDC45</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465
novo gene	<i>ASF1B</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-129-5p
novo gene	<i>CEP55</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-129-5p
SPINT1-AS1	<i>CAMSAP3</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-24-3p
RASSF8-AS1	<i>RASSF8</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-19a-3p,hsa-miR-19b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29b-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
LINC00511	<i>SDCI</i>	hsa-miR-9-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p
TMPO-AS1	<i>TMPO</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-139-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-150-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-208a-3p,hsa-miR-208b-3p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-499a-5p

**APÊNDICE C – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C2 SELECIONADAS
APÓS APLICAÇÃO DOS VALORES DE CORTE**

lncRNA	mRNA	Nº miRNA	hiperPValor	Cor	CorPValor	SimReg
MAGI2-AS3	<i>LDB2</i>	48	0.00415	0.81	3.34043E-53	0.868
MAGI2-AS3	<i>DIPK2B</i>	57	0.00250	0.71	7.57449E-35	0.825
MAGI2-AS3	<i>RHOJ</i>	49	0.00272	0.81	5.70386E-53	0.897
MAGI2-AS3	<i>MRGPRF</i>	39	0.00316	0.72	4.41411E-37	0.948
MAGI2-AS3	<i>FBXL7</i>	53	0.00012	0.78	1.5858E-47	0.925
MAGI2-AS3	<i>SIPRI</i>	44	0.00507	0.77	3.95766E-44	0.932
MAGI2-AS3	<i>MEF2C</i>	81	0.00147	0.75	2.2246E-41	0.852
MAGI2-AS3	<i>EDNRA</i>	52	0.00039	0.76	9.31505E-43	0.923
MAGI2-AS3	<i>GASK1B</i>	60	0.00060	0.79	4.71086E-48	0.936
MAGI2-AS3	<i>EMILIN1</i>	34	0.00517	0.82	2.1354E-55	0.912
MAGI2-AS3	<i>FMOD</i>	53	0.00074	0.74	4.74136E-40	0.962
MAGI2-AS3	<i>MFAP4</i>	36	0.00115	0.72	5.80242E-37	0.917
MEG3	<i>JAM3</i>	72	0.00313	0.70	1.21333E-34	0.986
MEG3	<i>CLIP3</i>	44	0.00804	0.71	6.11781E-36	0.932
MEG3	<i>EMILIN1</i>	45	0.00639	0.73	2.92187E-38	0.930
MEG3	<i>MXRA8</i>	45	0.00209	0.73	1.57667E-37	0.933
FAM83A-AS1	<i>FAM83A</i>	20	0.00028	0.94	1.8302E-100	0.950
novo gene	<i>ELF3</i>	21	0.00024	0.80	6.64951E-50	0.905
USP30-AS1	<i>ETV7</i>	4	0.00524	0.70	2.55269E-34	0.587
USP30-AS1	<i>SP140</i>	5	0.00917	0.73	9.1017E-39	0.793
SOX21-AS1	<i>SOX21</i>	13	0.00443	0.96	8.3377E-123	0.930
novo gene	<i>P2RY2</i>	28	0.00074	0.86	4.76019E-67	0.889
CALML3-AS1	<i>TMEM79</i>	22	0.00772	0.74	2.32978E-39	0.727

LEGENDA: lncRNA: RNA longo não-codificante; mRNA: RNA mensageiro; Nº miRNA: número de miRNAs compartilhados entre a dupla de lncRNA / mRNA; HiperPValor: valor de p do teste hipergeométrico; Cor: valor de correlação do teste de correlação de Pearson; CorPValor: valor de p do teste de correlação de Pearson; SimReg: valor da similaridade de regulação.

**APENDICE D – DUPLAS DE RNAs DO SUBTIPO IMUNE C2 COM SEUS
RESPECTIVOS miRNAs COMPARTILHADOS**

lncRNA	mRNA	miRNAs
MAGI2-AS3	<i>LDB2</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-217,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>DIPK2B</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>RHOJ</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>MRGPRF</i>	hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>FBXL7</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-455-5p
MAGI2-AS3	<i>SIPRI1</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-

		15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-455-5p
MAGI2-AS3	<i>MEF2C</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-137,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-153-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-499a-5p
MAGI2-AS3	<i>EDNRA</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-137,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MAGI2-AS3	<i>GASK1B</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-155-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-190a-5p,hsa-miR-190b,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-25-3p,hsa-miR-32-5p,hsa-miR-92a-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-367-3p,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-33a-5p,hsa-miR-33b-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MAGI2-AS3	<i>EMILIN1</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>FMOD</i>	hsa-miR-212-3p,hsa-miR-132-3p,hsa-miR-302a-3p,hsa-miR-302b-3p,hsa-miR-302c-3p,hsa-miR-302d-3p,hsa-miR-372-3p,hsa-miR-373-3p,hsa-miR-520e,hsa-miR-520a-3p,hsa-miR-520b,hsa-miR-520c-3p,hsa-miR-520d-3p,hsa-miR-302e,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-128-3p

		7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-128-3p
MAGI2-AS3	<i>MFAP4</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-223-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p
MEG3	<i>JAM3</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-96-5p,hsa-miR-1271-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-140-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-17-5p,hsa-miR-20a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-106a-5p,hsa-miR-106b-5p,hsa-miR-20b-5p,hsa-miR-519d-3p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-200b-3p,hsa-miR-200c-3p,hsa-miR-429,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-208a-3p,hsa-miR-208b-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-219a-5p,hsa-miR-4782-3p,hsa-miR-221-3p,hsa-miR-222-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-383-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-455-5p,hsa-miR-128-3p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p
MEG3	<i>CLIP3</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-18a-5p,hsa-miR-18b-5p,hsa-miR-4735-3p,hsa-miR-192-5p,hsa-miR-215-5p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-203a-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-217,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-129-5p,hsa-miR-490-3p,hsa-miR-499a-5p
MEG3	<i>EMILIN1</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-216a-5p,hsa-miR-216b-5p,hsa-miR-218-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-103a-3p,hsa-miR-107,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-451a,hsa-miR-128-3p
MEG3	<i>MXR48</i>	hsa-miR-7-5p,hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-138-5p,hsa-miR-143-3p,hsa-miR-4770,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-184,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-206,hsa-miR-613,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-23b-3p,hsa-miR-23c,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-26b-5p,hsa-miR-1297,hsa-miR-4465,hsa-miR-27a-3p,hsa-miR-27b-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-10b-5p,hsa-miR-128-3p
FAM83A-AS1	<i>FAM83A</i>	hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-141-3p,hsa-miR-200a-3p,hsa-miR-144-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-181a-5p,hsa-miR-181b-5p,hsa-

		miR-181c-5p,hsa-miR-181d-5p,hsa-miR-4262,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-338-3p
novo gene	<i>ELF3</i>	hsa-miR-133a-3p,hsa-miR-133b,hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-182-5p,hsa-let-7a-5p,hsa-let-7b-5p,hsa-let-7c-5p,hsa-let-7d-5p,hsa-let-7e-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-98-5p,hsa-let-7g-5p,hsa-let-7i-5p,hsa-miR-4458,hsa-miR-4500,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-31-5p,hsa-miR-129-5p
USP30-AS1	<i>ETV7</i>	hsa-miR-150-5p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p
USP30-AS1	<i>SPI40</i>	hsa-miR-137,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-204-5p,hsa-miR-211-5p,hsa-miR-205-5p
SOX21-AS1	<i>SOX21</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-130a-3p,hsa-miR-301a-3p,hsa-miR-130b-3p,hsa-miR-454-3p,hsa-miR-301b-3p,hsa-miR-4295,hsa-miR-3666,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-425-5p,hsa-miR-129-5p
novo gene	<i>P2RY2</i>	hsa-miR-503-5p,hsa-miR-139-5p,hsa-miR-148a-3p,hsa-miR-152-3p,hsa-miR-148b-3p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-193a-3p,hsa-miR-193b-3p,hsa-miR-214-3p,hsa-miR-761,hsa-miR-3619-5p,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29b-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319
CALML3-AS1	<i>TMEM79</i>	hsa-miR-135a-5p,hsa-miR-135b-5p,hsa-miR-15a-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-195-5p,hsa-miR-424-5p,hsa-miR-497-5p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-205-5p,hsa-miR-122-5p,hsa-miR-124-3p,hsa-miR-506-3p,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-34c-5p,hsa-miR-449a,hsa-miR-449b-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-4319