

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/02/2020.

**Identificação de Alterações na Expressão de
Pseudogenes e seus Genes Parentais
Correspondentes em Adenocarcinoma
Pulmonar**

Rainer Marco Lopez Lapa

BOTUCATU – SP

2019

Rainer Marco Lopez Lapa

**Identificação de Alterações na Expressão de Pseudogenes e seus Genes
Parentais Correspondentes em Adenocarcinoma Pulmonar**

Trabalho de Defesa apresentado ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas (Genética), do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho', Campus de Botucatu, como requisito para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Pintor dos Reis

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Lapa, Rainer Marco Lopez.

Identificação de alterações na expressão de pseudogenes e seus genes parentais correspondentes em adenocarcinoma pulmonar / Rainer Marco Lopez Lapa. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Patricia Pintor dos Reis

Capes: 20205007

1. Marcadores bioquímicos. 2. Pseudogenes. 3. Sequenciamento de nucleotídeo. 4. MicroRNAs. 5. Adenocarcinoma. 6. Expressão gênica.

Palavras-chave: Biomarcadores ; Pseudogenes; RNA-Seq; ceRNAs; miRNAs.

Dedico este trabalho à minha família, por sua capacidade de acreditar e investir em mim, ao meu pai, cuja presença significou segurança e certeza de que não estou sozinho nesta caminhada e aos pacientes que participaram deste estudo.

“Cada vez que um livro troca de mãos, cada vez que alguém passa os olhos sob suas páginas, seu espírito cresce e a pessoa se fortalece”.

(CARLOS RUIZ ZAFÓN)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Patricia Pintor dos Reis pela oportunidade de fazer parte de sua equipe e por suprir todos os aspectos de orientação envolvidos nessa tese. Especialmente pela inspiração no nível científico, acadêmico e moral de como fazer ciência. Perfil cientista que levarei como orgulho no meu coração.

À Profa. Dra. Silvia Regina Rogatto por me abrir as portas de sua equipe e seu apoio incondicional em todos os aspectos pessoais da minha formação. Especialmente pelo carinho e dedicação, um exemplo de vida e atitude pra enfrentar todos desafios da vida.

Deus por me abençoar sempre e por colocar pessoas boas no meu caminho com as quais compartilho idéias e objetivos em comum. Pelas portas que foram abertas para mim apesar das dificuldades e momentos tristes sempre me confortando e me encaminhando pelos caminhos certos da vida, sempre com fé e esperança, obrigado Deus.

Aos meus pais Fortunato Lopez Valer (*in memoriam*) e Justina Lapa Pocomucha pela educação, sustento, conselhos e paciência.

Aos meus irmãos William, Luis, Ronald (*in memoriam*), Liz e Shanaya pelo apoio, cuidado, amizade e carinho. Que sempre acreditaram nas minhas decisões e me incentivaram a continuar no mundo da ciência.

À Paula Tiemann por sua paciência e compreensão durante a realização deste trabalho. Sua presença, amor, carinho e senso de humor peculiar me ajudaram muito!

A todos os integrantes (Fábio, Tainara, Natalia, Ana, Carol, Sandra, Márcio e Iael) do laboratório de pesquisa em Oncologia Molecular e Translacional, pela grande amizade que criamos e sustentamos nesses anos de convivência, aprendendo e colaborando muito uns com os outros.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite e colaborarem com seus conhecimentos e experiências profissionais.

Aos pacientes que nos proporcionaram material biológico para o estudo.

À Biblioteca e aos funcionários Pós-graduação - IBB, UNESP, Botucatu.

E por fim, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa e financiamento do projeto.

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma é o subtipo histológico mais comum de câncer de pulmão e leva à óbito milhões de pacientes a cada ano, mundialmente. Biomarcadores com utilidade clínica potencial têm sido identificados; entre estes, os RNAs não codificadores e os pseudogenes apresentam um potente papel na regulação de genes-alvo e genes parentais regulados por mRNAs respectivamente, os quais estão associados a vias moleculares de tumorigênese.

Objetivos: Identificar alterações na expressão de pseudogenes em adenocarcinoma pulmonar, utilizando dados de transcrito (RNA-Seq).

Material e Métodos: Este estudo incluiu 27 tumores de adenocarcinoma pulmonar e 10 tecidos pulmonares histologicamente normais, adjacentes ao tumor, dos mesmos pacientes. Dados de RNA-Seq foram gerados na plataforma Illumina HiScan SQ e utilizados para a aplicação de uma estratégia de análise a fim de identificar sequências de pseudogenes com expressão anormal em tumores. Os pseudogenes com expressão significativamente alterada ($p < 0,05$) foram validados no banco de dados *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) e utilizados para identificação funcional, *in silico*, utilizando métodos computacionais incluindo o IID (*Integrated Interactions Database*), TOPPGENES (*functional enrichment analysis*), mirDip (*microRNA Data Integration Portal*) e NAViGaTOR (*Network Analysis, Visualization, & Graphing TORonto*).

Resultados e Discussão: Foram identificados 60 pseudogenes desregulados em adenocarcinoma pulmonar, sendo que 34 destes foram validados no banco de dados do TCGA. Alguns pseudogenes mostraram associação estatisticamente significativa com dados clínicos: idade (*FER1L4*, *AL390719.1* e *MROH3P*), tabagismo (*AC140479.2*), estadiamento (*SLC44A3-ASI*) e 7 pseudogenes estavam associados com sobrevida (*ADAMTS7P3*, *CHIAP2*, *OR7E47P* e *ECELIP2*). Por meio de estratégias de investigação funcional, *in silico*, foram identificados e validados 21 pseudogenes com função de competidores endógenos de RNAs (ceRNAs); estes são preditos a atuarem na regulação de vias de tumorigênese, como a via de regulação da matriz extracelular.

Conclusões: Este estudo contribui para a identificação de alterações na expressão de pseudogenes e fornece dados de validação funcional de pseudogenes. Os dados mostram o envolvimento de vias moleculares reguladoras incluindo pseudogenes-miRNAs-genes-alvo codificadores de proteínas. Sugere-se que os pseudogenes aqui identificados e validados devem desempenhar funções no desenvolvimento e progressão do adenocarcinoma pulmonar.

ABSTRACT

Background: Lung adenocarcinoma is the most common histological subtype of lung cancer and is associated with high rates of patient death (>1 million), every year. Clinically useful biomarkers have been identified; among these, non-coding RNAs and pseudogenes have a potent role in the regulation of miRNA target genes and parental genes, respectively, which are associated with tumorigenesis pathways.

Objectives: To identify alterations in pseudogene expression in lung adenocarcinoma using transcriptome data (RNA-Seq).

Material and Methods: This study included 27 lung adenocarcinoma and 10 histologically normal tissues, adjacent to the tumors, from the same patients. RNA-Seq data were generated on the Illumina HiScan SQ platform and utilized for application of a data analysis strategy (pipeline) in order to identify pseudogene sequences with abnormal expression in tumor compare to normal tissues. Pseudogenes with significantly altered expression ($p < 0,05$) were validated using external dataset The Cancer Genome Atlas (TCGA) and subsequently used for in silico functional analysis, using computational tools including IID (Integrated Interactions Database), TOPPGENES (functional enrichment analysis), mirDip (microRNA Data Integration Portal) and NAViGaTOR (Network Analysis, Visualization, & Graphing TORonto).

Results and Discussion: A total of 60 deregulated pseudogenes were identified in pulmonary adenocarcinoma, 34 of which were validated in the TCGA database. Some pseudogenes showed a statistically significant association with clinical data: age (*FER1L4*, *AL390719.1* and *MROH3P*), smoking (*AC140479.2*), disease stage (*SLC44A3-AS1*) and 7 pseudogenes were associated with survival (*ADAMTS7P3*, *CHIAP2*, *OR7E47P* and *ECELIP2*). By means of functional, in silico research strategies, 21 pseudogenes with endogenous RNAs (ceRNAs) function were identified and validated; these are predicted to act in the regulation of tumorigenesis pathways, such as extracellular matrix regulation.

Conclusions: This study contributes to the identification of changes in pseudogene expression and provides data of functional validation of pseudogenes. Data shown here indicate the involvement of regulatory pathways including pseudogenes-miRNAs-target genes. It is suggested that pseudogenes identified and validated herein should play a role in the development and progression of pulmonary adenocarcinoma.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Drogas quimioterápicas e terapias-alvo utilizadas no tratamento de pacientes com CPNPC. | 12 |
| Tabela 2. Estudos de identificação de pseudogenes associados ao câncer..... | 17 |
| Tabela 3. Características clínicas e histopatológicas dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão incluídos no estudo, até a presente data..... | 22 |
| Tabela 4. Pseudogenes diferencialmente expressos em adenocarcinoma pulmonar..... | 33 |
| Tabela 5. Pseudogenes validados e ou associados com características clínicas dos pacientes. | 46 |
| Tabela 6. Tabela de interações entre pseudogenes e miRNAs classificados com maior score (fonte: miRDIP). Dados obtidos em Dezembro, 2018. | 56 |
| Tabela 7. Tabela de interações entre pseudogenes e miRNAs validados em adenocarcinoma pulmonar (dados do TCGA)..... | 60 |
| Tabela 8. Tabela mostrando as 14 vias de sinalização mais significativas baseadas em genes alterados utilizando dados do TCGA. | 69 |
| Tabela 9. Interações entre os miRNAs associados a ceRNAs e genes alterados em adenocarcinoma pulmonar (dados do TCGA)..... | 70 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma resumindo o delineamento experimental. Na figura, HTSeq- counts: contagem de reads; LUAD: adenocarcinoma pulmonar; NP: tecido pulmonar histologicamente normal..... | 23 |
| Figura 2. Esquema resumido do processamento de dados gerados por sequenciamento (RNA-Seq). AQ: análise de qualidade; CQ: controle de qualidade. | 26 |
| Figura 3. Gráficos gerados pelo programa FastQC mostrando a qualidade dos <i>reads</i> ou leituras. a) Qualidade dos <i>reads</i> de sequências senso (<i>forward</i>), em b) Qualidade dos reads de sequências anti-senso (<i>reverse</i>). O eixo Y mostra a qualidade de <i>reads</i> mediante o <i>score phred</i> | 29 |
| Figura 4. Clusterização hierárquica não supervisionada, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes entre as amostras normais e tumorais..... | 32 |
| Figura 5. Fluxograma resumindo o delineamento experimental de validação externa utilizando os dados de adenocarcinoma de pulmão (LUAD) do TCGA. | 35 |
| Figura 6. Cromossomo 1 mostrando a região 1q22, onde estão mapeados os pseudogenes identificados em nossos dados e validados nos dados externos do TCGA. | 36 |
| Figura 7. Agrupamento hierárquico não supervisionado, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes no grupo de 27 amostras de adenocarcinoma de pulmão e 10 tecidos pulmonares histologicamente normais, além de dados clínicos relevantes. | 38 |
| Figura 8. Agrupamento hierárquico não supervisionado, mostrando o perfil de expressão de pseudogenes no grupo de validação (TCGA, 457 amostras de adenocarcinoma pulmonar). | 41 |
| Figura 9. Agrupamento hierárquico, mostrando o perfil de expressão dos 34 pseudogenes diferencialmente expressos e validados nos dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar). | 44 |

Figura 10. A expressão desregulada de pseudogenes está associada com a sobrevida de pacientes com adenocarcinoma, sendo que essa associação estatística é independente da presença de mutações nos genes *EGFR* e *KRAS*. 45

Figura 11. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *AC140479.2* com adenocarcinoma pulmonar de pacientes do sexo feminino (A) e não tabagistas (B). Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados. 48

Figura 12. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *AC005077.4* com os grupos de tumores contendo mutações em *KRAS* (A). Fonte: dados do TCGA. Para os dados de estadiamento, os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados. 49

Figura 13. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *SLC44A3-ASI* com estadiamento tumoral. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados. 49

Figura 14. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *FER1LA* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 50

Figura 15. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *MROH3P* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 51

Figura 16. Associação estatística da expressão aumentada do pseudogene *AL390719.1* com idade dos pacientes. Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS*. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 51

Figura 17. Associação estatística entre a expressão aumentada do pseudogene *DGCR5* com mutações em *EGFR* (A) e sexo dos pacientes (B). Fonte: dados do TCGA. Os dados foram gerados independentemente da presença de mutações em *EGFR* ou *KRAS* para a associação estatística com o sexo dos pacientes. No gráfico, “Outro” indica diminuição ou ausência de alteração na expressão do pseudogene. “Pacientes” (eixo Y) indica o número de pacientes investigados..... 52

Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier para seis pseudogenes associados com a sobrevida global dos pacientes: (A) *ADAMTS7P3*, (B) *CHIAP2*, (C) *OR7E47P*, (D) *ECELIP2*, (E) *DUXAP9*, (F) *LINC01296/DUXAP10*, (G) *AC005077.14*. A análise de Kaplan Meier utilizou a mediana considerando 50% dos casos com alta expressão e 50% com baixa expressão (A-E) e quartil considerando 75% dos casos com alta expressão e 25% com baixa expressão (F-G). A linha vermelha representa aumento de expressão do pseudogene e a linha azul, diminuição de expressão. Fonte de dados: TCGA, adenocarcinoma pulmonar. O número de pacientes está indicado em cada gráfico..... 53

Figura 19. Rede de interação entre miRNAs e pseudogenes candidatos a ceRNAs. Fonte: mirDIP. 58

Figura 20. Rede de interação entre miRNAs e pseudogenes candidatos a ceRNAs. As interações entre 25 miRNAs e 21 pseudogenes foram validadas e estão destacadas. Fonte: miRDip..... 62

Figura 21. Redes de interação entre pseudogenes-miRNAs-genes-alvo nas vias de sinalização ID:M5889 (codificação de matriz extracelular e proteínas associadas) (A), ID:M5885 (proteínas associadas e regulação da matriz extracelular e fatores de secreção) (B), ID:1270244 (matriz extracelular) (C) e ID 1269373 (interação superfície celular-parede vascular) (D). 71

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 7 |
| 1.1. Qualificação do problema: dados de incidência, mortalidade e fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão. | 7 |
| 1.2. Estratégias de diagnóstico, detecção precoce e tratamento do câncer de pulmão. .. | 8 |
| 1.3. Pseudogenes: definição, mecanismos de ação, estratégias de identificação e envolvimento no câncer. | 13 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 19 |
| 3. OBJETIVOS | 20 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 20 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 20 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS | 21 |
| 4.1. Dados e amostras de pacientes | 21 |
| 4.2. Características clínicas e histopatológicas | 21 |
| 4.3. Delineamento Experimental | 23 |
| 4.4. Dados de RNA-Seq | 24 |
| 4.5. Análise de dados | 24 |
| 4.6. Métodos de enriquecimento | 26 |
| 5. RESULTADOS GERAIS | 28 |
| 5.1. Análise de qualidade de sequências. | 28 |
| 5.2. Mapeamento com o genoma de referência (TopHat 2) | 29 |
| 5.3. Análise de expressão diferencial de pseudogenes (edgeR) | 30 |
| 5.4. Validação externa de pseudogenes no banco de dados TCGA | 35 |
| 5. RESULTADOS ESPECIFICOS E DISCUSSÃO | 37 |
| 6.1 Pseudogenes diferencialmente expressos em nosso grupo amostral. | 37 |
| 6.2 Pseudogenes diferencialmente expressos nos dados do TCGA. | 40 |
| 6.3 Agrupamento hierárquico dos 34 pseudogenes validados nos dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar) | 43 |

| | |
|---|----|
| 6.4 Associação de pseudogenes com dados clínicos utilizando dados do TCGA (N=457 amostras de adenocarcinoma pulmonar). | 45 |
| 6.5 Pseudogenes Correlacionados com a Sobrevida Global dos Pacientes com Adenocarcinoma Pulmonar..... | 52 |
| 6.6 Análise <i>in silico</i> para identificação de pseudogenes com papel de competidores endógenos de RNAs (ceRNAs) | 55 |
| 6.7 Investigação de miRNAs como reguladores de pseudogenes que atuam como ceRNAs em adenocarcinoma pulmonar | 59 |
| 6.8 Análise <i>in-silico</i> para identificação de vias moduladas por miRNAs co-expressos e que interagem com pseudogenes candidatos a ceRNAs. | 67 |
| 6. CONCLUSÕES | 78 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 80 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Qualificação do problema: dados de incidência, mortalidade e fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão.

O câncer de pulmão é uma doença com alta morbidade e mortalidade, constituindo um dos tipos de câncer com maior incidência e líder em mortalidade, no mundo (Siegel *et al.*, 2018). A prevalência do câncer de pulmão é maior no sexo masculino comparado ao feminino (~1,5:1) e a idade média de acometimento da doença é de aproximadamente 65 anos (Ferlay *et al.*, 2015). Estimativas recentes indicam a ocorrência de 1.82 milhões de casos novos de câncer de pulmão, no mundo, com uma sobrevida global de 15 a 20% em 5 anos (Bray *et al.*, 2018). Segundo o banco de dados epidemiológicos *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) do *National Cancer Institute* (NCI), 2016, a taxa de mortalidade por câncer de pulmão permanece inalterada nos últimos 5 anos (Siegel *et al.*, 2018). No Brasil, estimativas recentes (2018) indicam a ocorrência de ~31 mil novos casos de câncer de pulmão (Instituto Nacional de Câncer, INCA). Os dados de incidência correspondem a um risco estimado de ~22,9 casos novos/100 mil homens e ~11,8/100 mil mulheres. Com exceção dos tumores de pele não-melanoma, o câncer de pulmão é o segundo tipo de câncer mais frequente nas regiões Sul (33,6/100 mil) e Centro-Oeste (14,03/100 mil) do Brasil. Nas regiões Sudeste (18,5/100 mil), Nordeste (9,01/100 mil) e Norte (5,11/100 mil), este câncer ocupa a terceira posição entre os mais frequentes (Oliveira, 2018).

Considerando que o câncer de pulmão é assintomático ou os sintomas são confundidos com doenças benignas em fases iniciais do desenvolvimento, o diagnóstico do tumor é mais frequente em estadiamento avançado, caracterizado pela presença de doença localmente avançada com metástase em linfonodos e/ou metástase(s) à distância (Morgensztern *et al.*, 2010; Sahin *et al.*, 2015), sendo este o principal fator associado ao insucesso das terapêuticas e à baixa sobrevida dos pacientes (Koinis *et al.*, 2016).

O câncer de pulmão é classificado em dois grandes grupos de neoplasias: o Carcinoma de Células Pequenas (CCP) e o Carcinoma de Não-Pequenas Células (CPNPC) (Herbst *et al.*, 2008). Os tumores do tipo CPNPC representam a maioria (~85%) dos casos diagnosticados e são classificados em subtipos histológicos, sendo que os três subtipos histológicos mais comumente diagnosticados são o adenocarcinoma (AD), o carcinoma de células escamosas (CCE) e o carcinoma de grandes células (CGC), nessa ordem (Sher *et al.*,

2008). Em 2013, uma subclassificação do adenocarcinoma pulmonar foi proposta de acordo com o padrão histológico predominante: sólido, lepidico, acinar, papilar ou micropapilar, sendo esse último associado a um pior prognóstico (Travis *et al.*, 2013). É reconhecido que a classificação histológica precisa dos carcinomas pulmonares é essencial para a determinação do diagnóstico e das estratégias de tratamento a serem utilizadas para cada paciente.

Entre os fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão, está o tabagismo, exposição ocupacional a asbestos, exposição ao arsênico, radiação, poluição do ar, histórico de doenças pulmonares inflamatórias ou crônicas e predisposição genética ao desenvolvimento de câncer (Schwartz e Cote, 2016; Demb *et al.*, 2018; Taghvaei *et al.*, 2018). Entre os subtipos histológicos mais comuns de CPNPC, o CCP está frequentemente associado ao consumo de tabaco e exposição a agentes carcinogênicos (Vlaanderen *et al.*, 2014; Delva *et al.*, 2015). O adenocarcinoma é frequentemente diagnosticado em não fumantes, entretanto, em fumantes com essa neoplasia foi relatada uma maior complexidade molecular dos tumores e pior prognóstico dos pacientes (Tomita *et al.*, 2015; Nagahashi *et al.*, 2018).

1.2. Estratégias de diagnóstico, detecção precoce e tratamento do câncer de pulmão.

1.2.1. Diagnóstico e detecção precoce do câncer de pulmão

O câncer de pulmão é comumente diagnosticado utilizando exames de imagem por raios-X ou tomografia computadorizada (CT) (Reck *et al.*, 2013). Esses exames têm a capacidade de detecção de imagens indicando a provável presença de doença neoplásica e devem ser seguidos de outras estratégias (ex. broncoscopia) para obter uma biópsia, utilizada na confirmação histopatológica, o que indicara um diagnóstico mais preciso. O exame de broncoscopia consiste na obtenção de um fragmento ou biópsia pulmonar, o qual é utilizado para investigação histopatológica e determinação da presença ou não de neoplasia, bem como determinação do subtipo histológico de doença (Andolfi *et al.*, 2016). Adicionalmente, estratégias de diagnóstico molecular são utilizadas para genotipagem de tumores do subtipo adenocarcinoma, a fim de identificar mutações em genes específicos, para as quais drogas com alvos moleculares estão disponíveis. Entre os genes acometidos por tais mutações estão o *EGFR*, *ALK*, *BRAF* e *ROS1* (Korpanty *et al.*, 2018).

Quanto à detecção precoce do câncer de pulmão, estudos foram realizados e indicam um benefício do uso de CT de baixa dose para *screening* e detecção de câncer de pulmão em tabagistas crônicos (Kanne, 2014; Usman Ali *et al.*, 2016). Dados de um programa de triagem realizado nos Estados Unidos indicaram a detecção de neoplasias pulmonares em estadiamento inicial em indivíduos de alto risco (Miller *et al.*, 2016). Outros métodos como a citologia de expectoração por meio da análise do escarro dos pacientes e biópsia líquida por meio da análise do sangue constituem métodos menos invasivos e que podem contribuir para a melhoria das estratégias de diagnóstico precoce (Manicone *et al.*, 2017). Um exemplo é a utilização de biópsia líquida (exame molecular no sangue), o qual foi demonstrado capaz de detectar mutações condutoras da tumorigênese, bem como mutações associadas à resistência ao tratamento, no gene *EGFR* (Lin *et al.*, 2015). Adicionalmente, estudos mostraram que é possível quantificar células tumorais circulantes (CTCs) no plasma de pacientes oncológicos (Kapeleris *et al.*, 2018) e que a quantidade dessas células é capaz de determinar o estadiamento da doença (Garcia-Algar *et al.*, 2018). Entretanto, a implementação de exames de biópsia líquida na prática clínica dependerá da otimização de protocolos e métodos de análise que devem demonstrar a sensibilidade e especificidade desses novos exames (Cheung *et al.*, 2018).

1.2.2. Tratamento

O diagnóstico histológico, estadiamento tumoral e genotipagem do tumor são essenciais para o direcionamento das estratégias terapêuticas, com o objetivo de erradicar o tumor primário e evitar o desenvolvimento de metástase. Nesse sentido, novos tratamentos (terapêuticas com alvos moleculares e estratégias de imunoterapia) estão sendo continuamente desenvolvidos e otimizados (Lin *et al.*, 2015).

Entre os métodos de tratamento indicados para os pacientes com câncer de pulmão, a ressecção cirúrgica do tumor está associada a um aumento nas chances de cura em 5 anos, de 45 a 65%. De fato, em pacientes com doença localizada, mas que se recusam ao tratamento cirúrgico, ou aqueles que não são elegíveis à cirurgia devido à comorbidades (ex. doença cardíaca), a sobrevida em 5 anos diminui para 6% (Ettinger *et al.*, 2015). Em pacientes com doença metastática intratorácica ou extratorácica, a qual acomete, na maioria das vezes, o cérebro e os ossos, a sobrevida em 5 anos é de 4%, independente da realização de

6. CONCLUSÕES

- O método de análise (*pipeline*) foi modificado e aplicado com sucesso, incluindo conhecimentos de bioinformática e da linguagem R, para a identificação de expressão alterada de pseudogenes em adenocarcinoma pulmonar, utilizando dados gerados em larga escala (RNA-Seq).
- Foram identificados 60 pseudogenes diferencialmente expressos em 27 amostras de adenocarcinoma de pulmão sendo que 34 destes foram validados no banco de dados externos (TCGA).
- Foram identificadas associações entre a alteração na expressão de alguns pseudogenes e os dados clínicos dos pacientes do grupo de validação (TCGA). Os pseudogenes *FER1L4*, *AL390719.1* e *MROH3P* estavam associados com a idade dos pacientes (maior de 60 anos), sugerindo que alterações na expressão desses pseudogenes podem constituir biomarcadores de doença na população dessa faixa etária. O *SLC44A3-ASI* foi associado com estadiamento (T1-T2), sugerindo um potencial de utilização desse pseudogene como um biomarcador capaz de diferenciar o grau de progressão tumoral, baseado no estadiamento da doença. O pseudogene *AC140479.2* foi associado com pacientes não tabagistas e possui uma maior expressão em tumores de pacientes do sexo feminino. O *AC005077.4* foi associado com a presença de mutações em *K-RAS*, estadiamento, ressaltando que aumento de expressão destes marcadores estava presente em cada grupo de risco associado ao dado clínico específico. O pseudogene *DCGR5* foi associado com a presença de mutações em *EGFR* e apresentou maior expressão em tumores de pacientes do sexo feminino. Esses dados sugerem que esses pseudogenes, em conjunto, podem estar associados com progressão da doença, grupos de pacientes com maior risco de desenvolvimento da doença. As alterações identificadas nesses pseudogenes necessitam de etapas de validação em grandes grupos de pacientes, de diferentes localizações geográficas, para que sejam confirmados como biomarcadores úteis na prática clínica. Os resultados de alterações em pseudogenes, associadas com a presença das mutações em *EGFR* ou *KRAS*, sugerem um potencial mecanismo de modulação da expressão de pseudogenes

no câncer, ou seja, a presença dessas mutações condutoras poderia resultar na alteração da expressão dos pseudogenes identificados. Esse mecanismo necessita de validação experimental.

- Alguns pseudogenes foram associados com a pior sobrevida dos pacientes: A expressão diminuída de *ADAMTS7P3*, *CHIAP2*, *OR7E47P* e *ECELIP2* a expressão aumentada de *DUXAP9*, *LINC01296/DUXAP10* e *AC005077.4*. Esses dados sugerem um papel potencial desses pseudogenes como biomarcadores prognósticos ou de sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma pulmonar.
- Foram identificados 21 pseudogenes entre os quais *FERL1L4*, *GUCY1B2*, *GBAP1*, *NMRAL2P*, *DUXAP10*, *DGCR5* e *TCAM1P*. A análise *in silico* mostrou que esses pseudogenes atuam como ceRNAs de miRNAs específicos, indicando que esses pseudogenes identificados podem ter um papel de “esponjas” sobre os miRNAs, consequentemente modulando a expressão dos genes-alvo dos miRNAs. Esse mecanismo tem o potencial de contribuir para o processo de tumorigênese.
- Foram identificadas vias de regulação da matriz extracelular e de interação celular com a parede vascular; tais vias moleculares envolvem pseudogenes-miRNAs-genes-alvo, como, por exemplo, *FERL1L4-hsa-miR-184-SLC7A5*, identificada na via de interação celular com a parede vascular. Esses dados demonstram o papel dos pseudogenes em vias associadas com a tumorigênese.
- Esse estudo contribui para o melhor entendimento do papel dos pseudogenes na tumorigênese do adenocarcinoma pulmonar. Estudos como este servem como base para o desenvolvimento de estratégias de validação e estudos pré-clínicos requeridos para a potencial implementação de novos tratamentos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDOLFI, M. et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. **J Thorac Dis**, v. 8, n. 11, p. 3329-3337, Nov 2016. ISSN 2072-1439. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28066614> >.

BALAKIREV, E. S.; AYALA, F. J. [Pseudogenes: structure conservation, expression, and functions]. **Zh Obshch Biol**, v. 65, n. 4, p. 306-21, 2004 Jul-Aug 2004. ISSN 0044-4596. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15490577> >.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society**, n. Series B (Methodological), p. 57, 1995.

BENJAMINI, Y.; YEKUTIELI, D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. **Annals of Statistics**, p. 4, 2001.

BIER, A. et al. Connexin43 pseudogene in breast cancer cells offers a novel therapeutic target. **Mol Cancer Ther**, v. 8, n. 4, p. 786-93, Apr 2009. ISSN 1535-7163. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372551> >.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018. ISSN 1542-4863. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593> >.

CALINESCU, A. et al. On the Dual Role of Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 1 (CEACAM1) in Human Malignancies. **J Immunol Res**, v. 2018, p. 7169081, 2018. ISSN 2314-7156. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406153> >.

CHAN, W. L. et al. Transcribed pseudogene ψ PPM1K generates endogenous siRNA to suppress oncogenic cell growth in hepatocellular carcinoma. **Nucleic Acids Res**, v. 41, n. 6, p. 3734-47, Apr 2013. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376929> >.

CHEN, D. et al. miR-184 promotes cell proliferation in tongue squamous cell carcinoma by targeting SOX7. **Oncol Lett**, v. 16, n. 2, p. 2221-2228, Aug 2018. ISSN 1792-1074. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30008922> >.

CHEN, Z. X. et al. Low-expression of lncRNA FER1L4 might be a prognostic marker in osteosarcoma. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 8, p. 2310-2314, Apr 2018. ISSN 2284-0729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762833> >.

CHEUNG, A. H.; CHOW, C.; TO, K. F. Latest development of liquid biopsy. **J Thorac Dis**, v. 10, n. Suppl 14, p. S1645-S1651, Jun 2018. ISSN 2072-1439. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30034830> >.

CHOU, C. H. et al. miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions. **Nucleic Acids Res**, v. 46, n. D1, p. D296-D302, Jan 2018. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126174> >.

CONSORTIUM, E. P. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. **Nature**, v. 489, n. 7414, p. 57-74, Sep 2012. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955616> >.

COOKE, S. L. et al. Processed pseudogenes acquired somatically during cancer development. **Nat Commun**, v. 5, p. 3644, 2014. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714652> >.

CREIGHTON, C. J. et al. Molecular profiling uncovers a p53-associated role for microRNA-31 in inhibiting the proliferation of serous ovarian carcinomas and other cancers. **Cancer Res**, v. 70, n. 5, p. 1906-15, Mar 2010. ISSN 1538-7445. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179198> >.

CRUICKSHANK, V. A. et al. SWI/SNF Subunits SMARCA4, SMARCD2 and DPF2 Collaborate in MLL-Rearranged Leukaemia Maintenance. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0142806, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571505> >.

CZECH, B. et al. An endogenous small interfering RNA pathway in Drosophila. **Nature**, v. 453, n. 7196, p. 798-802, Jun 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463631> >.

DAI, M. et al. Diagnosis, prognosis and bioinformatics analysis of lncRNAs in hepatocellular carcinoma. **Oncotarget**, v. 8, n. 56, p. 95799-95809, Nov 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29221168> >.

DELVA, F. et al. [Occupational risk factors for lung cancer]. **Rev Mal Respir**, Nov 2015. ISSN 1776-2588. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26572259> >.

DEMB, J. et al. Chronic inflammation and risk of lung cancer in older adults in the health, aging and body composition cohort study. **J Geriatr Oncol**, Aug 2018. ISSN 1879-4076. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30078713> >.

DICKENS, D. et al. Modulation of LAT1 (SLC7A5) transporter activity and stability by membrane cholesterol. **Sci Rep**, v. 7, p. 43580, 03 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272458> >.

DING, F. et al. Long non-coding RNA Fer-1-like family member 4 is overexpressed in human glioblastoma and regulates the tumorigenicity of glioma cells. **Oncol Lett**, v. 14, n. 2, p. 2379-2384, Aug 2017. ISSN 1792-1074. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789454> >.

DING, K. et al. GSE1 predicts poor survival outcome in gastric cancer patients by SLC7A5 enhancement of tumor growth and metastasis. **J Biol Chem**, v. 293, n. 11, p. 3949-3964, 03 2018. ISSN 1083-351X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29367342> >.

DONG, H. X. et al. LncRNA DGCR5 promotes lung adenocarcinoma (LUAD) progression via inhibiting hsa-mir-22-3p. **J Cell Physiol**, v. 233, n. 5, p. 4126-4136, May 2018. ISSN 1097-4652. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030962> >.

DU, L.; MORGENSZTERN, D. Chemotherapy for Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. **Cancer J**, v. 21, n. 5, p. 366-70, 2015 Sep-Oct 2015. ISSN 1540-336X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389760> >.

DU, Z. et al. Regulatory effects of microRNA-184 on osteosarcoma via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Mol Med Rep**, v. 18, n. 2, p. 1917-1924, Aug 2018. ISSN 1791-3004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29916553> >.

EL ANSARI, R. et al. The amino acid transporter SLC7A5 confers a poor prognosis in the highly proliferative breast cancer subtypes and is a key therapeutic target in luminal B tumours. **Breast Cancer Res**, v. 20, n. 1, p. 21, 03 2018. ISSN 1465-542X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566741> >.

ETTINGER, D. S. et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 13, n. 5, p. 515-24, May 2015. ISSN 1540-1413. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964637> >.

FEI, X. et al. miR-96 promotes invasion and metastasis by targeting GPC3 in non-small cell lung cancer cells. **Oncol Lett**, v. 15, n. 6, p. 9081-9086, Jun 2018. ISSN 1792-1074. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29805640> >.

FENG, C.; XIAN, Q.; LIU, S. Micro RNA-518 inhibits gastric cancer cell growth by inducing apoptosis via targeting MDM2. **Biomed Pharmacother**, v. 97, p. 1595-1602, Jan 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793321> >.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-86, Mar 2015. ISSN 1097-0215. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842> >.

FERNÁNDEZ, D. et al. Signaling network involved in the GPC3-induced inhibition of breast cancer progression: role of canonical Wnt pathway. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 144, n. 12, p. 2399-2418, Dec 2018. ISSN 1432-1335. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267212> >.

FRANKISH, A.; HARROW, J. GENCODE pseudogenes. **Methods Mol Biol**, v. 1167, p. 129-55, 2014. ISSN 1940-6029. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823776> >.

FU, Y. et al. Glypican-3 Specific Antibody Drug Conjugates Targeting Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology**, Oct 2018. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353932> >.

GARCIA-ALGAR, M. et al. Adaptive metabolic pattern biomarker for disease monitoring and staging of lung cancer with liquid biopsy. **NPJ Precis Oncol**, v. 2, p. 16, 2018. ISSN 2397-768X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109276> >.

GHILDIYAL, M. et al. Endogenous siRNAs derived from transposons and mRNAs in Drosophila somatic cells. **Science**, v. 320, n. 5879, p. 1077-81, May 2008. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403677> >.

GREENHALGH, J. et al. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 19, n. 47, p. 1-134, Jun 2015. ISSN 2046-4924. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134145> >.

GUO, X. et al. Characterization of human pseudogene-derived non-coding RNAs for functional potential. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93972, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699680> >.

HAM, S. A. et al. ADAMTS1-mediated targeting of TSP-1 by PPAR δ suppresses migration and invasion of breast cancer cells. **Oncotarget**, v. 8, n. 55, p. 94091-94103, Nov 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29212212> >.

HAN, Y. J. et al. A transcribed pseudogene of MYLK promotes cell proliferation. **FASEB J**, v. 25, n. 7, p. 2305-12, Jul 2011. ISSN 1530-6860. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441351> >.

HARROW, J. et al. GENCODE: the reference human genome annotation for The ENCODE Project. **Genome Res**, v. 22, n. 9, p. 1760-74, Sep 2012. ISSN 1549-5469. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955987> >.

HERBST, R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1540-50, Apr 2016. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084> >.

HERBST, R. S.; HEYMACH, J. V.; LIPPMAN, S. M. Lung cancer. **N Engl J Med**, v. 359, n. 13, p. 1367-80, Sep 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815398> >.

HORST, A. K. et al. CEACAM1 in Liver Injury, Metabolic and Immune Regulation. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 10, Oct 2018. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30314283> >.

HU, J. C. et al. Effect of long non-coding RNA AOC4P on gastrointestinal stromal tumor cells. **Onco Targets Ther**, v. 11, p. 6259-6269, 2018. ISSN 1178-6930. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288061> >.

HUANG, R. et al. Down-Regulation of LncRNA DGCR5 Correlates with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. **Cell Physiol Biochem**, v. 40, n. 3-4, p. 707-715, 2016. ISSN 1421-9778. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898409> >.

HÄUSELMANN, I. et al. Monocyte Induction of E-Selectin-Mediated Endothelial Activation Releases VE-Cadherin Junctions to Promote Tumor Cell Extravasation in the Metastasis Cascade. **Cancer Res**, v. 76, n. 18, p. 5302-12, 09 2016. ISSN 1538-7445. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488527> >.

JOHNSON, G. S. et al. A functional pseudogene, NMRAL2P, is regulated by Nrf2 and serves as a coactivator of NQO1 in sulforaphane-treated colon cancer cells. **Mol Nutr Food Res**, v. 61, n. 4, 04 2017. ISSN 1613-4133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27860235> >.

JOHNSON, P.; MORRIS, K. V.; GRANDÉR, D. Pseudogenes: a novel source of trans-acting antisense RNAs. **Methods Mol Biol**, v. 1167, p. 213-26, 2014. ISSN 1940-6029. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823780> >.

KALYANA-SUNDARAM, S. et al. Expressed pseudogenes in the transcriptional landscape of human cancers. **Cell**, v. 149, n. 7, p. 1622-34, Jun 2012. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726445> >.

KANNE, J. P. Screening for lung cancer: what have we learned? **AJR Am J Roentgenol**, v. 202, n. 3, p. 530-5, Mar 2014. ISSN 1546-3141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555588> >.

KAPELERIS, J. et al. The Prognostic Role of Circulating Tumor Cells (CTCs) in Lung Cancer. **Front Oncol**, v. 8, p. 311, 2018. ISSN 2234-943X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30155443> >.

KAWAMURA, Y. et al. Drosophila endogenous small RNAs bind to Argonaute 2 in somatic cells. **Nature**, v. 453, n. 7196, p. 793-7, Jun 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463636> >.

KILIÇ, M. et al. Differentially regulated ADAMTS1, 8, 9, and 18 in pancreas adenocarcinoma. **Prz Gastroenterol**, v. 12, n. 4, p. 262-270, 2017. ISSN 1895-5770. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358995> >.

KOINIS, F.; KOTSAKIS, A.; GEORGOULIAS, V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. **Transl Lung Cancer Res**, v. 5, n. 1, p. 39-50, Feb 2016. ISSN 2218-6751. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958492> >.

KOROURIAN, A. et al. MicroRNA-31 inhibits RhoA-mediated tumor invasion and chemotherapy resistance in MKN-45 gastric adenocarcinoma cells. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 242, n. 18, p. 1842-1847, Dec 2017. ISSN 1535-3699. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28836853> >.

KORPANTY, G. J. et al. Lung cancer in never smokers from the Princess Margaret Cancer Centre. **Oncotarget**, v. 9, n. 32, p. 22559-22570, Apr 2018. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29854298> >.

KURIHARA, M.; KIMURA, A. P. Characterization of the human TCAM1P pseudogene and its activation by a potential dual promoter-enhancer: comparison with a protein-coding mouse orthologue. **FEBS Lett**, v. 589, n. 4, p. 540-7, Feb 2015. ISSN 1873-3468. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25622893> >.

LATEGAHN, J.; KEUL, M.; RAUH, D. Lessons to be Learned: The Molecular Basis of Kinase-Targeted Therapies and Drug Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. **Angew Chem Int Ed Engl**, Nov 2017. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178586> >.

LI, H. et al. Long non-coding RNA PVT1-5 promotes cell proliferation by regulating miR-126/SLC7A5 axis in lung cancer. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 495, n. 3, p. 2350-2355, 01 2018. ISSN 1090-2104. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29277611> >.

LI, W. D. et al. LncRNA WTAPP1 Promotes Migration and Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells via MMP1 Through MicroRNA 3120 and Akt/PI3K/Autophagy Pathways. **Stem Cells**, Sep 2018. ISSN 1549-4918. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171660> >.

LIAN, Y. et al. Knockdown of pseudogene derived from lncRNA DUXAP10 inhibits cell proliferation, migration, invasion, and promotes apoptosis in pancreatic cancer. **J Cell Biochem**, v. 119, n. 4, p. 3671-3682, 04 2018. ISSN 1097-4644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29286182> >.

LIAN, Y. et al. The pseudogene derived from long non-coding RNA DUXAP10 promotes colorectal cancer cell growth through epigenetically silencing of p21 and PTEN. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 7312, Aug 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779166> >.

LIGATO, S.; MANDICH, D.; CARTUN, R. W. Utility of glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from other primary and metastatic lesions in FNA of the liver: an immunocytochemical study. **Mod Pathol**, v. 21, n. 5, p. 626-31, May 2008. ISSN 0893-3952. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18264086> >.

LIN, C. C. et al. Emerging platforms using liquid biopsy to detect EGFR mutations in lung cancer. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 15, n. 11, p. 1427-40, 2015. ISSN 1744-8352. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420338> >.

LIU, B.; CHEN, Y.; YANG, J. LncRNAs are altered in lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma. **Oncotarget**, v. 8, n. 15, p. 24275-24291, Apr 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903974> >.

LIU, J. et al. MicroRNA-615-3p inhibits the tumor growth and metastasis of NSCLC via inhibiting IGF2. **Oncol Res**, Mar 2018. ISSN 1555-3906. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562959> >.

LIU, L. et al. LncRNA MT1JP functions as a tumor suppressor by interacting with TIAR to modulate the p53 pathway. **Oncotarget**, v. 7, n. 13, p. 15787-800, Mar 2016. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26909858> >.

LU, P. et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 3, n. 12, Dec 2011. ISSN 1943-0264. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917992> >.

LU, X. J.; JI, L. J. Pseudogene: promising signature for cancer reclassification : comment on "The Pan-Cancer analysis of pseudogene expression reveals biologically and clinically relevant tumour subtypes", Nat Commun. 2014; 5:3963. **Med Oncol**, v. 32, n. 1, p. 354, Jan 2015. ISSN 1559-131X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25429833> >.

LUO, J. et al. The effects of aberrant expression of LncRNA DGCR5/miR-873-5p/TUSC3 in lung cancer cell progression. **Cancer Med**, May 2018. ISSN 2045-7634. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790668> >.

LV, C. et al. MiR-31 promotes mammary stem cell expansion and breast tumorigenesis by suppressing Wnt signaling antagonists. **Nat Commun**, v. 8, n. 1, p. 1036, 10 2017. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29051494> >.

LV, X. Y. et al. Knockdown of DUXAPI0 inhibits proliferation and promotes apoptosis in bladder cancer cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Int J Oncol**, v. 52, n. 1, p. 288-294, Jan 2018. ISSN 1791-2423. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29115412> >.

MA, W. et al. LncRNA FER1L4 suppressed cancer cell growth and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 9, p. 2638-2645, May 2018. ISSN 2284-0729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771417> >.

MAEMONDO, M. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. **N Engl J Med**, v. 362, n. 25, p. 2380-8, Jun 2010. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926> >.

MANICONE, M. et al. Critical issues in the clinical application of liquid biopsy in non-small cell lung cancer. **J Thorac Dis**, v. 9, n. Suppl 13, p. S1346-S1358, Oct 2017. ISSN 2072-1439. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184673> >.

MARGINEAN, E. C.; MELOSKY, B. Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability? Part II-The Challenge of Programmed Death Ligand-1 Testing and Its Role in Microsatellite Instability-High Colorectal

Cancer. **Arch Pathol Lab Med**, v. 142, n. 1, p. 26-34, Jan 2018. ISSN 1543-2165. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29120224> >.

MARQUES, A. C. et al. Evidence for conserved post-transcriptional roles of unitary pseudogenes and for frequent bifunctionality of mRNAs. **Genome Biol**, v. 13, n. 11, p. R102, 2012. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153069> >.

MILLER, A. T. et al. Initial Outcomes of a Lung Cancer Screening Program in an Integrated Community Health System. **J Am Coll Radiol**, Apr 2016. ISSN 1558-349X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131618> >.

MOK, T. S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. **N Engl J Med**, v. 376, n. 7, p. 629-640, 02 2017. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959700> >.

MORGENSZTERN, D. et al. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey. **J Thorac Oncol**, v. 5, n. 1, p. 29-33, Jan 2010. ISSN 1556-1380. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952801> >.

NAGAHASHI, M. et al. Common driver mutations and smoking history affect tumor mutation burden in lung adenocarcinoma. **J Surg Res**, v. 230, p. 181-185, Oct 2018. ISSN 1095-8673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072189> >.

NAKANO, M. et al. CYP2A7 pseudogene transcript affects CYP2A6 expression in human liver by acting as a decoy for miR-126. **Drug Metab Dispos**, v. 43, n. 5, p. 703-12, May 2015. ISSN 1521-009X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710939> >.

NAPOLITANO, L. et al. Potent inhibitors of human LAT1 (SLC7A5) transporter based on dithiazole and dithiazine compounds for development of anticancer drugs. **Biochem Pharmacol**, v. 143, p. 39-52, 11 2017. ISSN 1873-2968. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709952> >.

NOH, J. H. et al. Aberrant regulation of HDAC2 mediates proliferation of hepatocellular carcinoma cells by deregulating expression of G1/S cell cycle proteins. **PLoS One**, v. 6, n. 11, p. e28103, 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132221> >.

NORIEGA-GUERRA, H. et al. ADAMTS-1 disrupts HGF/c-MET signaling and HGF-stimulated cellular processes in fibrosarcoma. **Exp Cell Res**, v. 363, n. 2, p. 271-282, 02 2018. ISSN 1090-2422. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355494> >.

OLIVEIRA, M. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil 2018**.

PARKER, H. et al. 13q deletion anatomy and disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia**, v. 25, n. 3, p. 489-97, Mar 2011. ISSN 1476-5551. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151023> >.

PEI, B. et al. The GENCODE pseudogene resource. **Genome Biol**, v. 13, n. 9, p. R51, 2012. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951037> >.

PENG, H. et al. MiR-31-5p promotes the cell growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting NUMB. **Biomed Pharmacother**, v. 109, p. 208-216, Nov 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30396078> >.

PETTIGREW, C. A. et al. Identification and functional analysis of novel BRCA1 transcripts, including mouse Brca1-Iris and human pseudo-BRCA1. **Breast Cancer Res Treat**, v. 119, n. 1, p. 239-47, Jan 2010. ISSN 1573-7217. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19067158> >.

PICKUP, M. W.; MOUW, J. K.; WEAVER, V. M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. **EMBO Rep**, v. 15, n. 12, p. 1243-53, Dec 2014. ISSN 1469-3178. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381661> >.

POLISENO, L.; PANDOLFI, P. P. PTEN ceRNA networks in human cancer. **Methods**, v. 77-78, p. 41-50, May 2015. ISSN 1095-9130. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644446> >.

PRICE, T. T.; SIPKINS, D. A. E-Selectin and SDF-1 regulate metastatic trafficking of breast cancer cells within the bone. **Mol Cell Oncol**, v. 4, n. 4, p. e1214771, 2017. ISSN 2372-3556. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28868340> >.

QIAO, Q.; LI, H. LncRNA FER1L4 suppresses cancer cell proliferation and cycle by regulating PTEN expression in endometrial carcinoma. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 478, n. 2, p. 507-12, 09 2016. ISSN 1090-2104. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27381864> >.

RECK, M. et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. **Lancet**, v. 382, n. 9893, p. 709-19, Aug 2013. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814> >.

RODRÍGUEZ-BAENA, F. J. et al. ADAMTS1 protease is required for a balanced immune cell repertoire and tumour inflammatory response. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 13103, Aug 2018. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30166561> >.

SAHIN, C. et al. Weight loss at the time of diagnosis is not associated with prognosis in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. **J BUON**, v. 20, n. 6, p. 1576-84, 2015 Nov-Dec 2015. ISSN 1107-0625. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854455> >.

SCHWARTZ, A. G.; COTE, M. L. Epidemiology of Lung Cancer. **Adv Exp Med Biol**, v. 893, p. 21-41, 2016. ISSN 0065-2598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667337> >.

SEN, K.; PODDER, S.; GHOSH, T. C. Insights into the genomic features and evolutionary impact of the genes configuring duplicated pseudogenes in human. **FEBS Lett**, v. 584, n. 18, p. 4015-8, Sep 2010. ISSN 1873-3468. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708614> >.

SHANG, C. et al. Characterization of long non-coding RNA expression profiles in lymph node metastasis of early-stage cervical cancer. **Oncol Rep**, v. 35, n. 6, p. 3185-97, Jun 2016. ISSN 1791-2431. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035672> >.

SHER, T.; DY, G. K.; ADJEL, A. A. Small cell lung cancer. **Mayo Clin Proc**, v. 83, n. 3, p. 355-67, Mar 2008. ISSN 0025-6196. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316005> >.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 1, p. 7-30, Jan 2018. ISSN 1542-4863. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949> >.

SOLOVYEV, V. et al. Automatic annotation of eukaryotic genes, pseudogenes and promoters. **Genome Biol**, v. 7 Suppl 1, p. S10.1-12, 2006. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925832> >.

SONG, J. et al. Cell adhesion-related gene somatic mutations are enriched in aggressive papillary thyroid microcarcinomas. **J Transl Med**, v. 16, n. 1, p. 269, Oct 2018. ISSN 1479-5876. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285776> >.

SUI, J. et al. Integrated analysis of long non-coding RNA-associated ceRNA network reveals potential lncRNA biomarkers in human lung adenocarcinoma. **Int J Oncol**, v. 49, n. 5, p. 2023-2036, Nov 2016. ISSN 1791-2423. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27826625> >.

SUI, J. et al. Molecular characterization of lung adenocarcinoma: A potential four-long noncoding RNA prognostic signature. **J Cell Biochem**, v. 120, n. 1, p. 705-714, Jan 2019. ISSN 1097-4644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125988> >.

SUN, M. et al. The Pseudogene DUXAP8 Promotes Non-small-cell Lung Cancer Cell Proliferation and Invasion by Epigenetically Silencing EGR1 and RHOB. **Mol Ther**, v. 25, n. 3, p. 739-751, Mar 2017. ISSN 1525-0024. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131418> >.

TAGHVAEE, S. et al. Source-specific lung cancer risk assessment of ambient PM. **Environ Int**, v. 120, p. 321-332, Aug 2018. ISSN 1873-6750. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30107293> >.

TANG, J. H. et al. Effect of tetramethylpyrazine combined with cisplatin on VEGF, KLF4 and ADAMTS1 in Lewis lung cancer mice. **Asian Pac J Trop Med**, v. 10, n. 8, p. 813-818, Aug 2017. ISSN 2352-4146. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28942831> >.

TANG, Z. et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. **Nucleic Acids Res**, v. 45, n. W1, p. W98-W102, Jul 2017. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407145> >.

TERAI, G. et al. Discovery of short pseudogenes derived from messenger RNAs. **Nucleic Acids Res**, v. 38, n. 4, p. 1163-71, Mar 2010. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965772> >.

TOKAR, T. et al. mirDIP 4.1-integrative database of human microRNA target predictions. **Nucleic Acids Res**, v. 46, n. D1, p. D360-D370, Jan 2018. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194489> >.

TOMASELLO, C. et al. Resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer: Clinical management and future perspectives. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 123, p. 149-161, Mar 2018. ISSN 1879-0461. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482776> >.

TOMITA, M. et al. Impact of smoking on outcome of resected lung adenocarcinoma. **Gen Thorac Cardiovasc Surg**, v. 63, n. 11, p. 608-12, Nov 2015. ISSN 1863-6713. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243355> >.

TRAVIS, W. D.; BRAMBILLA, E.; RIELY, G. J. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 8, p. 992-1001, Mar 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401443> >.

USMAN ALI, M. et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. **Prev Med**, Apr 2016. ISSN 1096-0260. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130532> >.

VLAANDEREN, J. et al. Effect modification of the association of cumulative exposure and cancer risk by intensity of exposure and time since exposure cessation: a flexible method applied to cigarette smoking and lung cancer in the SYNERGY Study. **Am J Epidemiol**, v. 179, n. 3, p. 290-8, Feb 2014. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355332> >.

WANG, J. et al. SLC7A5 Functions as a Downstream Target Modulated by CRKL in Metastasis Process of Gastric Cancer SGC-7901 Cells. **PLoS One**, v. 11, n. 11, p. e0166147, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27846244> >.

WANG, J. et al. miR-615-3p promotes proliferation and migration and inhibits apoptosis through its potential target CELF2 in gastric cancer. **Biomed Pharmacother**, v. 101, p. 406-413, May 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29501762> >.

WANG, L. et al. Pseudogene OCT4-pg4 functions as a natural micro RNA sponge to regulate OCT4 expression by competing for miR-145 in hepatocellular carcinoma. **Carcinogenesis**, v. 34, n. 8, p. 1773-81, Aug 2013. ISSN 1460-2180. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615404> >.

WANG, T. H. et al. Long non-coding RNA AOC4P suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing vimentin degradation and inhibiting epithelial-mesenchymal transition. **Oncotarget**, v. 6, n. 27, p. 23342-57, Sep 2015. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160837> >.

WANG, X. et al. LINC01225 promotes occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma in an epidermal growth factor receptor-dependent pathway. **Cell Death Dis**, v. 7, p. e2130, Mar 2016. ISSN 2041-4889. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26938303> >.

WATANABE, T. et al. Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes. **Nature**, v. 453, n. 7194, p. 539-43, May 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404146> >.

WEI, C. C. et al. The pseudogene DUXAP10 promotes an aggressive phenotype through binding with LSD1 and repressing LATS2 and RRAD in non small cell lung cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 3, p. 5233-5246, Jan 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029651> >.

WEINSTEIN, J. N. et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. **Nat Genet**, v. 45, n. 10, p. 1113-20, Oct 2013. ISSN 1546-1718. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071849> >.

WELCH, J. D. et al. Pseudogenes transcribed in breast invasive carcinoma show subtype-specific expression and ceRNA potential. **BMC Genomics**, v. 16, p. 113, 2015. ISSN 1471-2164. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765044> >.

WICKLEIN, D. et al. CEACAM1 promotes melanoma metastasis and is involved in the regulation of the EMT associated gene network in melanoma cells. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 11893, Aug 2018. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089785> >.

WITZEL, M. et al. Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. **Nat Genet**, v. 49, n. 5, p. 742-752, May 2017. ISSN 1546-1718. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28369036> >.

WU, J. et al. Long non-coding RNA Fer-1-like protein 4 acts as a tumor suppressor via miR-106a-5p and predicts good prognosis in hepatocellular carcinoma. **Cancer Biomark**, v. 20, n. 1, p. 55-65, Jul 2017. ISSN 1875-8592. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28759956> >.

XU, Y. et al. Over-expression of oncogenic pseudogene DUXAP10 promotes cell proliferation and invasion by regulating LATS1 and β -catenin in gastric cancer. **J Exp Clin Cancer Res**, v. 37, n. 1, p. 13, Jan 2018. ISSN 1756-9966. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374493> >.

XU, Y. et al. LncRNA MT1JP Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Migration Through MT1JP/MiR-214-3p/RUNX3 Axis. **Cell Physiol Biochem**, v. 46, n. 6, p. 2445-2459, 2018. ISSN 1421-9778. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742512> >.

YANG, J. et al. PFKL/miR-128 axis regulates glycolysis by inhibiting AKT phosphorylation and predicts poor survival in lung cancer. **Am J Cancer Res**, v. 6, n. 2, p. 473-85, 2016. ISSN 2156-6976. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186417> >.

YANG, X. et al. Upregulation of HOXA11 during the progression of lung adenocarcinoma detected via multiple approaches. **Int J Mol Med**, v. 42, n. 5, p. 2650-2664, Nov 2018. ISSN 1791-244X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106131> >.

YAO, K. et al. A competing endogenous RNA network identifies novel mRNA, miRNA and lncRNA markers for the prognosis of diabetic pancreatic cancer. **Tumour Biol**, v. 39, n. 6, p. 1010428317707882, Jun 2017. ISSN 1423-0380. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639886> >.

YOAV, B.; YOSEF, H. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society**, n. Series B (Methodological), p. 57, 1995.

YONG, S. et al. Reciprocal regulation of DGCR5 and miR-320a affects the cellular malignant phenotype and 5-FU response in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Oncotarget**, v. 8, n. 53, p. 90868-90878, Oct 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29207609> >.

YU, T. et al. Functions and mechanisms of microRNA-31 in human cancers. **Biomed Pharmacother**, v. 108, p. 1162-1169, Dec 2018. ISSN 1950-6007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30372817> >.

ZHANG, H. et al. The pseudogene-derived long noncoding RNA SFTA1P is down-regulated and suppresses cell migration and invasion in lung adenocarcinoma. **Tumour Biol**, v. 39, n. 2, p. 1010428317691418, Feb 2017. ISSN 1423-0380. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28231733> >.

ZHANG, J. et al. Cancer Specific Long Noncoding RNAs Show Differential Expression Patterns and Competing Endogenous RNA Potential in Hepatocellular Carcinoma. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0141042, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492393> >.

ZHANG, K. et al. Genome-Wide lncRNA Microarray Profiling Identifies Novel Circulating lncRNAs for Detection of Gastric Cancer. **Theranostics**, v. 7, n. 1, p. 213-227, 2017. ISSN 1838-7640. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28042329> >.

ZHANG, Q. et al. An innovative peptide with high affinity to GPC3 for hepatocellular carcinoma diagnosis. **Biomater Sci**, Nov 2018. ISSN 2047-4849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30417190> >.

ZHANG, Q. et al. Highly expressed long non-coding RNA DUXAP10 promotes proliferation of ovarian cancer. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 2, p. 314-321, Jan 2018. ISSN 2284-0729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29424918> >.

ZHANG, W. et al. The chromosome 11q13.3 amplification associated lymph node metastasis is driven by miR-548k through modulating tumor microenvironment. **Mol Cancer**, v. 17, n. 1, p. 125, Aug 2018. ISSN 1476-4598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30131072> >.

ZHANG, Z. et al. PseudoPipe: an automated pseudogene identification pipeline. **Bioinformatics**, v. 22, n. 12, p. 1437-9, Jun 2006. ISSN 1367-4803. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574694> >.

ZHENG, D.; GERSTEIN, M. B. A computational approach for identifying pseudogenes in the ENCODE regions. **Genome Biol**, v. 7 Suppl 1, p. S13.1-10, 2006. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925835> >.

ZHONG, L. et al. p38 and JNK pathways control E-selectin-dependent extravasation of colon cancer cells by modulating miR-31 transcription. **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 1678-1687, Jan 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27926494> >.

ZHOU, F. et al. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. **Med Res Rev**, v. 38, n. 2, p. 741-767, 03 2018. ISSN 1098-1128. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28621802> >.

ZHOU, L. Y. et al. High expression of dual-specificity phosphatase 5 pseudogene 1 (DUSP5P1) is associated with poor prognosis in acute myeloid leukemia. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 8, n. 12, p. 16073-80, 2015. ISSN 1936-2625. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884884> >.

ZHU, C. et al. Low expression of long noncoding RNA MT1JP is associated with poor overall survival in gastric cancer patients: Protocol for meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 21, p. e10394, May 2018. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794726> >.

ZHU, H. M. et al. miR-184 Inhibits Tumor Invasion, Migration and Metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma by Targeting Notch2. **Cell Physiol Biochem**, v. 49, n. 4, p. 1564-1576, 2018. ISSN 1421-9778. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30223264> >.