

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

TA-07

Ana Carolina Ferreira Scatone e Stephanie Zarantonelli Mancini

INTERAÇÃO DE MÚLTIPLOS CIRCURNAS NA INIBIÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA:

EXPLORANDO AÇÕES SINÉRGICAS E INDEPENDENTES

São Paulo

2025

Ana Carolina Ferreira Scatone e Stephanie Zarantonelli Mancini

**INTERAÇÃO DE MÚLTIPLOS CIRCURNAS NA INIBIÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA:
EXPLORANDO AÇÕES SINÉRGICAS E INDEPENDENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Fábio Mitsuo Lima, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

São Paulo

2025

INTERAÇÃO DE MÚLTIPLOS circRNAs NA INIBIÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA: EXPLORANDO AÇÕES SINÉRGICAS E INDEPENDENTES

Resumo: O câncer de próstata (CP) é uma das neoplasias mais prevalentes no mundo e apresenta elevada taxa de morbidade e mortalidade, especialmente em estágios avançados. Apesar dos avanços terapêuticos, muitos tratamentos são limitados por baixa eficácia e efeitos colaterais severos, evidenciando a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, os RNAs circulares (circRNAs), uma classe de RNAs não codificantes com estrutura fechada em anel, têm emergido como potentes reguladores da biologia tumoral. Este artigo, realizou uma revisão narrativa de estudos publicados na última década, com foco em circRNAs envolvidos na inibição do CP. Os resultados apontam que esses RNAs atuam por mecanismos independentes — regulando diretamente a expressão gênica, a estabilidade de proteínas e vias de sinalização — e sinérgicos, por meio da interação com miRNAs, fatores de transcrição (FT) e proteínas reguladoras. Os dados analisados demonstram que os circRNAs representam uma alternativa inovadora e viável no tratamento do CP, especialmente em casos refratários à terapêutica convencional, oferecendo perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos direcionados mais eficazes e menos tóxicos.

Palavras-chave: Câncer, Próstata, RNA, Inibição.

INTERACTION OF MULTIPLE circRNAs IN PROSTATE CANCER INHIBITION: EXPLORING SYNERGISTIC AND INDEPENDENT ACTIONS

Abstract: Prostate cancer (PCa) is one of the most prevalent neoplasms worldwide and presents a high rate of morbidity and mortality, especially in advanced stages. Despite therapeutic advances, many treatments are limited by low efficacy and severe side effects, highlighting the need for new therapeutic strategies. In this context, circular RNAs (circRNAs), a class of non-coding RNAs with a closed-loop structure, have emerged as potent regulators of tumor biology. This article, conducted a narrative review of studies published in the last decade, focusing on circRNAs involved in the inhibition of PCa. The results indicate that these RNAs act through independent mechanisms — directly regulating gene expression, protein stability, and signaling pathways — and synergistic mechanisms, through interactions with miRNAs, transcription factors (TFs), and regulatory proteins. The analyzed data demonstrate that circRNAs represent an innovative and viable

alternative for the treatment of PCa, especially in cases refractory to conventional therapies, offering prospects for the development of more effective and less toxic targeted treatments.

Keywords: Cancer, Prostate, RNA, Inhibition.

1. INTRODUÇÃO.

O CP é um dos tipos mais comuns de câncer, ao lado dos cânceres de mama, pulmão e colorretal, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) estima que a prevalência global do CP deve mais que dobrar até 2040, com quase três milhões de novos casos previstos. Fatores como idade, etnia, histórico familiar, estilo de vida, obesidade e mutações hereditárias desempenham um papel significativo no aumento do risco da doença em homens. (1)

As opções terapêuticas para o CP ainda são bastante restritas e apresentam níveis de eficácia variados. Em casos mais avançados, os tratamentos buscam prolongar a vida do paciente, enquanto, nos estágios iniciais, o objetivo é a cura do tumor. Contudo, os tratamentos disponíveis frequentemente acarretam efeitos colaterais significativos e não são seguros para pacientes em estágios mais avançados do câncer, o que ressalta a necessidade de novas abordagens terapêuticas mais seguras e eficazes. (2)

Nesse contexto, os circRNAs têm ganhado destaque como biomarcadores e possíveis reguladores na biologia do CP. Essas moléculas de RNA não codificantes possuem uma estrutura fechada em anel, o que lhes confere maior estabilidade em comparação aos RNAs lineares. (3) Os circRNAs desempenham diversas funções, incluindo transcrição, processamento, transporte, localização e tradução, o que os torna promissores tanto para a detecção quanto para o estudo das funções biológicas no contexto do CP. (4)

Os circRNAs desempenham um papel importante na regulação celular, interagindo com moléculas sinalizadoras como AKT e PDK para modular a transdução de sinais. (5)

Para investigar as implicações dos circRNAs no CP, foi realizada uma revisão da literatura. As etapas incluíram a definição das palavras-chave e critérios de inclusão e exclusão, a busca no banco de

dados PubMed, a seleção de estudos relevantes e a extração e análise dos dados. Foram considerados artigos publicados nos últimos 10 anos, com foco em estudos mais atuais. Os dados coletados foram analisados quanto à qualidade metodológica e relevância para o tema.

2. OBJETIVO.

Investigar a interação de múltiplos circRNAs na inibição do CP, explorando como diferentes circRNAs podem atuar de maneira sinérgica ou independente para regular vias moleculares associadas ao desenvolvimento e progressão do tumor. Busca-se identificar potenciais mecanismos de regulação que possam contribuir para novas abordagens terapêuticas e a descoberta de biomarcadores relacionados à inibição do CP.

3. CÂNCER DE PRÓSTATA.

O CP é um dos tipos de neoplasia mais comuns em homens, caracterizando-se por uma ampla variabilidade de apresentação clínica e molecular. (6) Pode variar desde formas indolentes, que progridem lentamente, até tumores agressivos com potencial metastático elevado. (7)

O CP surge principalmente na zona periférica da glândula prostática e sua detecção inicial é frequentemente assintomática. (8) Em estágios avançados, sintomas como hematuria, dor óssea e retenção urinária podem ocorrer. (6) O rastreamento é comumente realizado através do exame do Antígeno Prostático Específico (PSA) e do toque retal, seguidos de confirmação histopatológica por biópsia. O sistema de classificação de Gleason é utilizado para determinar o grau de agressividade tumoral, enquanto os estadiamentos TNM ajudam na avaliação da extensão da doença. (9)

A estratificação do CP é feita com base no risco de progressão, sendo categorizado em baixo, intermediário e alto risco. Por ser uma doença heterogênea, demanda abordagens multidisciplinares para otimização do tratamento. (7) Para tumores de risco intermediário ou alto, a abordagem pode incluir cirurgia, radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia e inibidores da via do receptor de andrógenos. Estudos recentes também apontam para terapias alternativas, como imunoterapia e moduladores da microbiota. (10)

Mecanismos Patológicos do Câncer de Próstata

Os mecanismos patológicos que estão por trás do desenvolvimento e progressão do CP envolvem uma interação multifatorial que abrange a heterogeneidade desse tumor, alterações genéticas, desregulações epigenéticas, de ciclo celular e de RNAs não codificantes, a influência do microambiente tumoral, a resistência ao tratamento, a formação de metástase e o estilo de vida. Compreender esses aspectos é fundamental para aprimorar as estratégias diagnósticas e terapêuticas, bem como para identificar novos alvos potenciais para intervenções. (9) O CP é frequentemente associado a mutações em genes específicos, como a amplificação parcial ou total do proto-oncogene MYC e a deleção do gene supressor tumoral PTEN, comum no CP agressivo. Além disso, mutação missense, nonsense ou deleção do gene TP53 e mutação nonsense ou deleção bialélica no gene RB1, ambos supressores tumorais, estão presentes em casos avançados da doença. Também são encontradas alterações epigenéticas como hipermetilação de promotores de genes supressores e modificação de histonas, podendo levar à desregulação da expressão gênica, fusões de genes e mutações em genes de reparo, contribuindo para a instabilidade genômica e para o surgimento de fenótipos agressivos. (8)

A inflamação na próstata, frequentemente associada a condições como prosteite, é um fator de risco e pode ser um precursor para o desenvolvimento do câncer. As citocinas inflamatórias presentes podem promover a neoplasia ao gerar um ambiente propício para mutações, alterando a morfologia celular. Além disso, o microambiente que inclui células estromais, fibroblastos, células imunológicas e matriz extracelular, pode aumentar a proliferação de células mutadas. Ao facilitar o crescimento do tumor e a evasão das respostas imunes, as células cancerígenas podem se desprender do tumor primário e metastatizar para outros órgãos. (8)

A progressão do CP está frequentemente associada à desregulação nas proteínas do ciclo celular e a apoptose, mecanismos observados em diversos tipos de câncer. No contexto do CP, essa desregulação ocorre por meio da amplificação do gene CCND1, que aumenta a expressão de ciclina D1 e pela hiperatividade de CDK4, promovendo a transição da fase G1 para S. (9)

O CP apresenta heterogeneidade morfológica, com múltiplos focos tumorais e diferenças genéticas, desafiando o conceito de lesão dominante responsável pelo curso clínico do paciente, uma vez que diferentes subtipos podem determinar a gravidade da doença e a falta de resposta às terapias convencionais. Na maioria dos casos os tumores iniciais dependem da sinalização do

receptor androgênico, mas conforme a doença evolui, os tumores podem se tornar resistentes à castração, pois ocorrem mudanças anormais na sinalização incluindo amplificação e superexpressão do gene resistente ao receptor androgênico. O bloqueio deste receptor pode aprimorar as funções das células T a fim de sensibilizar o portador do tumor a um bloqueio de checkpoint imunológico. Além disso, outras vias como TGF- β e NOTCH, interagem com a sinalização do receptor androgênico e promovem a proliferação e sobrevivência tumoral (9).

4. FORMAÇÃO DO RNA CIRCULAR.

A formação de circRNAs ocorre predominantemente por um processo denominado splicing circular ou splicing reverso, um mecanismo alternativo ao splicing linear do pré-mRNA. Esse processo envolve principalmente três modelos: back-splicing dependente de elementos cis, fatores de transcrição (FT) e processamento co-transcricional. (11)

No primeiro modelo, sequências repetitivas e complementares dentro do pré-mRNA promovem a proximidade dos éxons, facilitando a ligação do sítio do splice doador (5') com o splice aceitante (3'), formando assim um circRNA. (12) Elementos repetitivos Alu, frequentemente presentes nas regiões intrônicas flanqueadoras, desempenham um papel crucial nesse processo ao favorecer a interação entre éxons distantes. (13) (Figura 1)

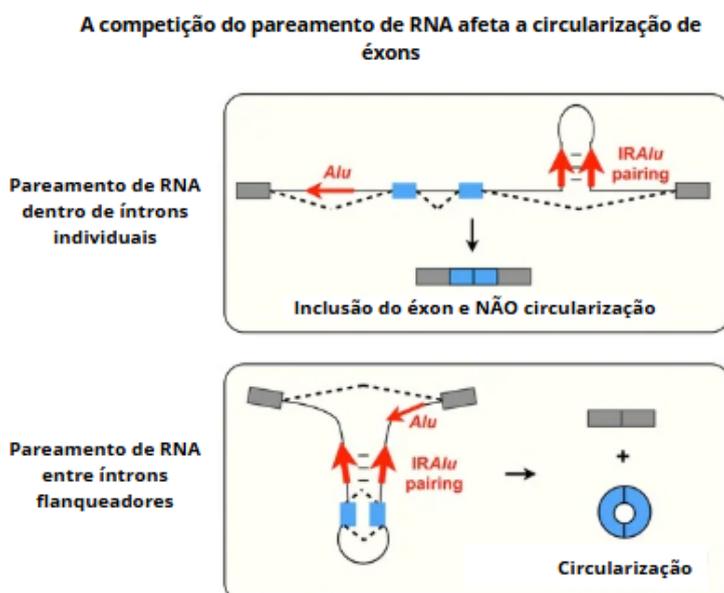


Figura 1: Imagem ilustrativa do processo de formação de circRNAs mediado por elementos cis. (16)

Proteínas ligantes de RNA (RBPs) desempenham um papel essencial na regulação da biogênese dos circRNAs. Proteínas como Quaking (QKI) e Muscleblind (MBL) podem atuar como FT, interagindo com sequências específicas do pré-mRNA para promover ou inibir o splicing circular. (Figura 2) A proteína QKI facilita a formação de circRNAs ao estabilizar interações entre regiões do pré-mRNA, enquanto MBL pode se ligar a regiões específicas do próprio transcrito e regular sua circularização. (14)

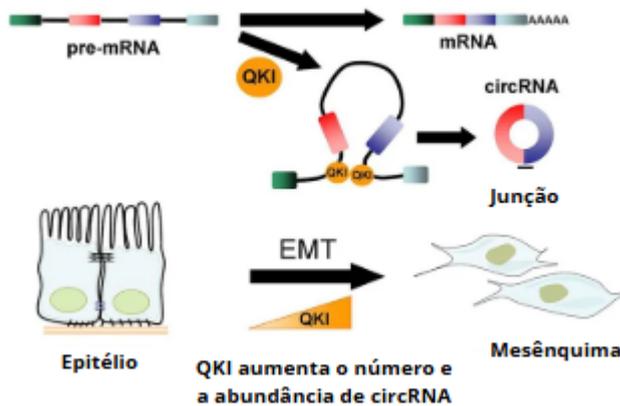


Figura 2: Imagem ilustrativa do processo de formação de circRNAs mediado por proteínas que atuam como FT. (14)

Outro mecanismo envolvido na formação de circRNAs é o processamento co-transcricional, no qual a taxa de transcrição e a estrutura da cromatina influenciam diretamente a eficiência do splicing circular. (11) Fatores como a velocidade da RNA polimerase II e a topologia do DNA podem modular a formação de circRNAs, evidenciando um controle dinâmico desse processo no contexto celular. (13)

A compreensão detalhada desses mecanismos é essencial para elucidar o papel dos circRNAs na regulação gênica e suas aplicações, onde essas moléculas podem atuar como moduladores da expressão gênica e biomarcadores. (12)

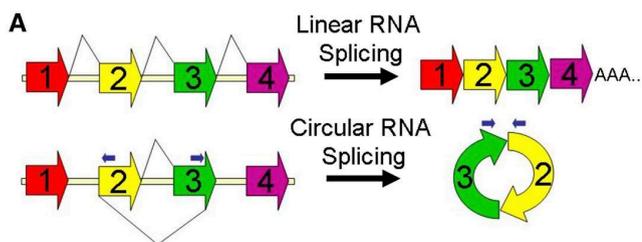


Figura 3. Representação esquemática das isoformas de splicing alternativo geradas pelo splicing linear e pelo back-splicing de um transcrito com quatro éxons. (14)

5. AÇÃO INDEPENDENTE.

Os circRNAs têm se mostrado reguladores essenciais em processos celulares críticos no câncer devido à sua capacidade de modular várias vias moleculares. Embora a interação com miRNAs seja um mecanismo bem estabelecido, muitos circRNAs demonstram também efeitos independentes, afetando diretamente a expressão gênica, a estabilidade de proteínas e os processos biológicos que contribuem para a progressão tumoral. Diversos estudos têm investigado essas funções independentes, elucidando como esses circRNAs podem atuar como moduladores de FT e outras proteínas que desempenham papéis chave no desenvolvimento e metastatização do CP. (15)

Um exemplo de circRNA que exerce um efeito direto sobre as vias de sinalização celular no CP é o circRNA_100395. Este circRNA inibe a proliferação celular e a capacidade de metastatizar das células tumorais. O estudo associou a expressão do circRNA_100395 à diminuição de proteínas envolvidas no ciclo celular, como as ciclina D1 e CDK4, que são superexpressas em tumores malignos e promovem a progressão do câncer. Assim, o circRNA_100395 exerce um controle negativo sobre a capacidade das células de proliferarem e migrarem, dois dos principais fatores responsáveis pela agressividade do CP. (Figura 4) Esse efeito independente pode ser relevante para o desenvolvimento de terapias baseadas em circRNAs para o controle da metástase. (8)

Esse exemplo ilustra como os circRNAs podem agir de forma independente e coordenada com outras vias moleculares para inibir a progressão do CP. Essa abordagem destaca a importância de circRNAs como reguladores diretos de processos celulares fundamentais oferecendo novos alvos terapêuticos promissores para o tratamento do CP. (8)

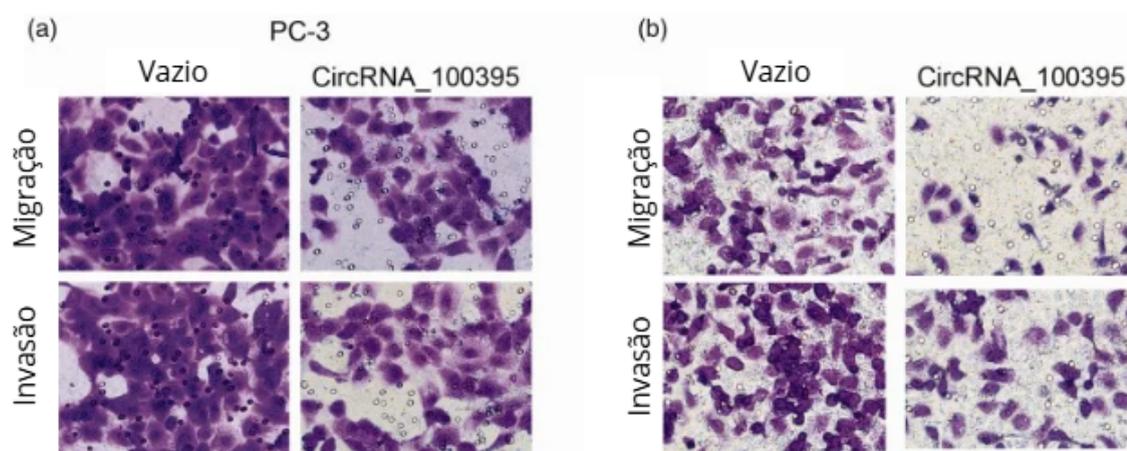


Figura 4: Imagens de migração e invasão de células PC3 (a) e células DU145 (b) após a superexpressão do circRNA_100395. (8)

6. AÇÃO SINÉRGICA.

A ação sinérgica de circRNAs na inibição do CP envolve a interação de circRNAs e outras moléculas-chave, como miRNAs, proteínas, FT e vias de sinalização. Esses mecanismos de ação cooperativa tornam os circRNAs alvos terapêuticos promissores, pois podem amplificar os efeitos inibitórios sobre a proliferação, a invasão, a metástase e a resistência à apoptose nas células tumorais. (16)

Um exemplo de circRNA que exerce um efeito sobre as vias de sinalização celular no CP é o circARHGEF28. Um estudo demonstrou que circARHGEF28 inibe a progressão tumoral ao regular o eixo miR-671-5p/LGALS3BP/NF-κB. O circRNA interage com miR-671-5p, levando à modulação da expressão de LGALS3BP, uma proteína envolvida no controle da adesão celular e na regulação do microambiente tumoral. Além disso, LGALS3BP está intimamente ligado à ativação da via de sinalização NF-κB, que é conhecida por promover inflamação crônica e resistência à apoptose, características comuns de células tumorais. Ao inibir essa via, o circARHGEF28 reduz a proliferação e a migração das células de CP. A evidência de que circARHGEF28 regula diretamente esses processos sem depender de miRNAs amplia o entendimento sobre como os circRNAs podem atuar como moduladores das vias celulares. (15)

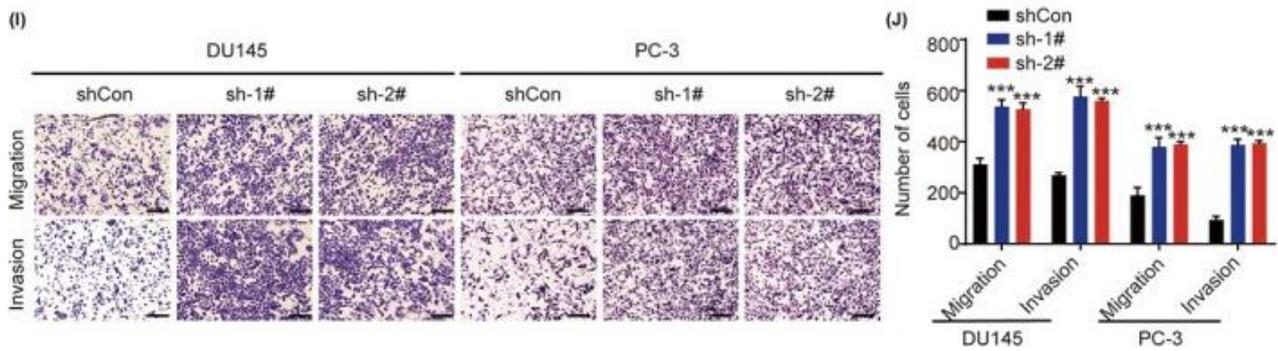


Figura 5. A migração e invasão das células DU145 e PC-3 tratadas com Matrigel foram avaliadas após a diminuição da expressão de circARHGGEF28. (15)

Outro exemplo dessa sinergia é o circRNA hsa_circ_0007494, que exerce uma ação combinada ao interagir com o supressor de tumor PTEN e o miR-616. O circRNA hsa_circ_0007494 inibe a expressão de miR-616, um microRNA que normalmente inibe PTEN, restaurando a atividade deste regulador da via de sinalização celular PI3K/AKT. A via PI3K/AKT é fundamental para a sobrevivência celular, resistência à apoptose e crescimento celular em diversos tipos de câncer, incluindo o CP. Ao restaurar a expressão de PTEN, hsa_circ_0007494 ativa essa via, promovendo a morte celular programada e inibindo a proliferação das células tumorais. Essa interação sinérgica não apenas controla a proliferação celular, mas também aumenta a sensibilidade do câncer à quimioterapia e radioterapia, oferecendo uma abordagem terapêutica promissora para pacientes com CP cujos tumores apresentam mutações que inativam PTEN. (16)

Tal ação também é observada no circRNA circ-MTO1, que interage com o miR-17-5p, um miRNA frequentemente relacionado ao aumento da migração e invasão celular no câncer. Circ-MTO1 inibe miR-17-5p, diminuindo a expressão de proteínas pró-tumorigênicas, como CDK6 e Bcl-2, que são fundamentais para a sobrevivência celular e resistência à apoptose. A modulação do miR-17-5p por Circ-MTO1 aumenta a capacidade do circRNA de bloquear a progressão do CP, especialmente no que se refere à invasão celular. (Figura 6) Essa interação sinérgica reduz a migração e invasão das células tumorais, prevenindo a formação de metástases, que são responsáveis pelo pior prognóstico dos pacientes. (17)

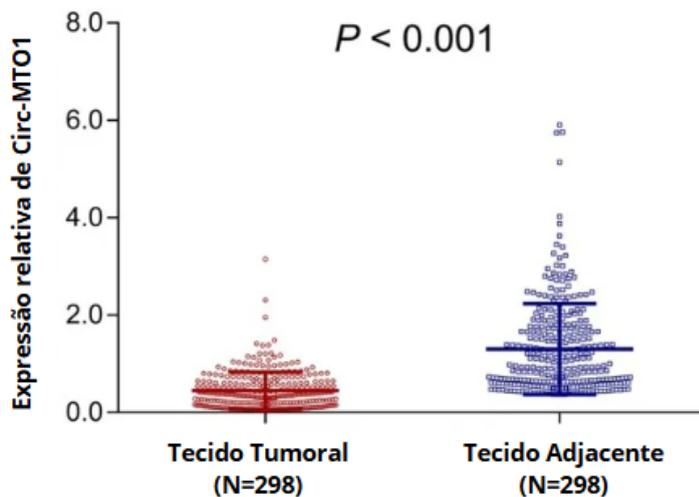


Figura 6: Comparação da expressão de circ-MTO1 entre o tecido tumoral e o tecido adjacente pareado obtido de pacientes com CP. A comparação foi determinada pelo teste de Wilcoxon. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. (17)

Ainda, o circRNA EPHA3, trabalhando em conjunto com miR-513a-3p, desempenha um papel essencial na inibição da metástase do CP, especialmente nas metástases ósseas. MiR-513a-3p regula negativamente BMP2, uma proteína crucial para a formação de metástases ósseas. A interação entre EPHA3 e miR-513a-3p resulta na redução da expressão de BMP2, impedindo que as células tumorais se espalhem para os ossos, um dos locais mais comuns de metástase no CP. Ao inibir a formação de metástases ósseas, EPHA3 contribui para o controle da disseminação tumoral, tornando-se uma ferramenta terapêutica crucial. (18).

A sinergia entre circRNAs e outras moléculas-chave, como miRNAs e proteínas reguladoras, mostra um enorme potencial no tratamento do CP. Esses circRNAs não apenas agem de forma independente, mas também colaboram com outras vias de sinalização celular para amplificar seus efeitos inibitórios sobre a proliferação, invasão e metástase das células tumorais. (18)

7. REGULAÇÃO DE microRNAs POR circRNAs.

Os principais mecanismos envolvidos no processo de regulação de microRNAs pelos circRNAs no CP são:

Quadro 1: Mecanismos envolvidos no processo de regulação de microRNAs pelos circRNAs no CP. (8, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24)

Mecanismo	Descrição	Exemplos e ação
Esponja de microRNAs	circRNAs contêm múltiplos sítios de ligação para miRNAs, impedindo sua ligação aos alvos e reduzindo a repressão pós-transcricional.	<ul style="list-style-type: none">● circARHGEF28 esponja miR-671-5p e regula a progressão do CP;● circRNA_100395 esponja miR-1228 e inibe EMT e proliferação
Competição	No câncer, os circRNAs sequestram miRNAs que normalmente atuam como supressores tumorais, promovendo genes associados à progressão tumoral.	<ul style="list-style-type: none">● hsa_circ_0070440 esponja miR-382-5p e miR-383-5p, aumentando a expressão de TXNDC5, promovendo crescimento e proliferação tumoral● circRNA-51217 esponja miR-646, promovendo TGF-β1 e aumentando a invasão celular.● circDPP4 esponja miR-195, promovendo expressão de ciclina D1 (importante para a progressão do ciclo celular)

Interação com proteínas	circRNAs interagem com proteínas ligadoras de RNA (RBPs), influenciando estabilidade, splicing e tradução de miRNAs.	<ul style="list-style-type: none"> ● circDHRS3 influencia a via miR-421/MEIS2, afetando invasão e migração celular; ● circHIPK3 atua na via miR-212/BMI-1 e a via miR-193a-3p/MCL1, promovendo a proliferação e invasão celular ● circEPHA3 suprime a proliferação e metástase via regulação do eixo miR-513a-3p/BMP2
Translação de circRNAs	Alguns circRNAs podem ser traduzidos em peptídeos ou proteínas funcionais, afetando indiretamente a regulação de miRNAs.	MYLK, circMTO1 e circRBM podem ser traduzidos em proteínas com funções específicas na regulação de miRNAs e sinalização celular.
Mecanismos de estabilidade	Devido ao seu formato circular, circRNAs são mais resistentes à degradação, permitindo uma regulação prolongada dos miRNAs e impactando a dinâmica da regulação gênica.	Estrutura estável dos circRNAs permite a regulação contínua de miRNAs.

8. TERAPIAS DIRECIONADAS AO CÂNCER DE PRÓSTATA.

As terapias direcionadas a circRNAs no CP têm sido foco emergente de pesquisa, devido ao papel regulatório que esses RNAs desempenham na biologia celular e na progressão do câncer, podendo ser um caminho promissor.

Inibição de circRNAs específicos

O uso de oligonucleotídeos antisense ou moléculas projetadas para se ligarem a circRNAs específicos pode inibir sua função de esponja para miRNAs, visando reduzir a estabilidade e a atividade de circRNAs que promovem a progressão do câncer, restaurando a atividade regulatória dos miRNAs. Por exemplo, se um circRNA específico, como circ-ITCH (no câncer de bexiga) sequestra o miRNA-17-5p, que é conhecido por ter efeitos supressores de tumor, a terapia poderia restaurar a função desse miRNA. Em um estudo, os autores inibiram o circ-ITCH e demonstraram um aumento na apoptose das células de câncer em ensaios *in vitro*. (18) O circAMOTL1 (no câncer de mama) quando inibido levou a diminuição de 30 a 50% na capacidade de migração celular e o circ_0005276 que, quando silenciado, reduziu a migração celular em até 60%. (8)

Exonucleólise de circRNAs

A degradação enzimática de circRNAs pode ser realizável usando enzimas específicas, como RNases, que quebram a estrutura do RNA em nucleotídeos livres, para que de forma seletiva diminua a estabilidade de um circRNA associado a progressão tumoral e, conseqüentemente, sua expressão. Dessa forma, a degradação permite o aumento dos miRNAs que os circRNAs sequestrariam, restaurando a capacidade de inibir oncogenes. Essa abordagem terapêutica visa reduzir a malignidade tumoral já que os circRNAs que sustentam a malignidade são degradados, visa a personalização do tratamento, melhorando a eficácia e reduzindo efeitos colaterais de acordo com as particularidades moleculares de cada paciente e cada tumor. Além disso, pode ser usada em combinação com outras terapias para potencializar a resposta, especialmente frente à complexidade do microambiente tumoral. Estudos foram realizados para testar essa terapia em outros tumores, como com o circ_001569 no câncer colorretal que reduziu 50% da capacidade migratória, e o circRHOBTB3 que reduziu até 75% da taxa de crescimento celular em modelos de câncer de mama e gástrico. (8). Tais estratégias podem ser adaptadas ao CP mediante identificação de circRNAs oncogênicos.

RNA de interferência (siRNA)

Técnicas de RNA de interferência também podem ser consideradas uma opção de terapia direcionada. A sua tecnologia refere-se a um processo biológico onde pequenos fragmentos de RNA podem ser utilizados para silenciar a expressão de genes que codificam os circRNAs,

degradando moléculas de RNA mensageiro, resultando na diminuição da formação de circRNAs malignos. Essa terapia pode ser ajustada com siRNAs específicos desenhados de acordo com o perfil molecular do paciente, para atacar formas específicas associadas ao CP. Um estudo que avaliou o uso de siRNA para inibir o circHIPK3 e circDPP4 no tumor prostático resultou na inibição de crescimento e invasão tumoral. (8, 9, 17, 20)

Introdução de circRNAs funcionais

Ainda, há uma abordagem onde circRNAs atuam como análogos não funcionais ou que expressam proteínas supressoras de tumor, ou seja, a introdução de circRNAs como função regulatória positiva poderia competir com circRNAs danosos, modificando a dinâmica celular. Além disso, existe a entrega de terapias direcionadas a circRNAs por meio de sistemas de veículos de nanopartículas, melhorando a especificidade e eficácia do tratamento de quimioterapia e imunoterapia. Embora estudos em câncer de mama, onde o circ_0000440 foi usado como análogo funcional e resultando em um aumento na expressão de genes supressores de tumor em 70% (8), no CP os estudos ainda estão em fase inicial, mas modelos como circDHR3 demonstram potencial ao reduzir a metástase in vivo (21).

Biomarcadores moleculares

Devido à sua estabilidade e especificidade tecidual, os circRNAs têm sido explorados visando detectar perfis específicos. Como possuem uma estrutura de loop fechado, são mais resistentes à degradação enzimática, podendo ser isolado de fluidos corporais como plasma ou urina, oferecendo uma abordagem menos invasiva para diagnóstico precoce do câncer, detecção de recidivas ou progressão da doença e a resposta ao tratamento, desenvolvendo um novo biomarcador. (17)

Quadro 2: Possíveis biomarcadores no CP.

CircRNA	Tipo de biomarcador	Justificativa	Referência
circHIPK3	Diagnóstico/ prognóstico	Detectado em exossomos circulantes, aumentando BMI-1 e MCL1 promovendo sobrevivência celular	[19, 24]

circARHGGEF28	Diagnóstico/ prognóstico	Supressor tumoral que modula sinalização do receptor androgênico	[15]
hsa_circ_0070440	Prognóstico	Associado a mau prognóstico clínico pois contribui com a proliferação celular e a evasão imunológica	[22]
circRNA_100395	Prognóstico	Níveis reduzidos correlacionam-se com metástase e agressividade tumoral	[8]

Modulação ou interrupção de vias de sinalização

A modulação ou interrupção de vias de sinalização envolvidas na oncogênese e na progressão tumoral pode ser uma ótima estratégia no tratamento do CP que é amplamente dependente da sinalização do receptor androgênico (AR). Alguns circRNAs que influenciam as atividades dessa via podem ter um impacto sobre o crescimento tumoral, como o circDPP4 que promove a proliferação celular no tumor prostático. (23) Já o circHIPK3 favorece a evasão de apoptose. (19, 24) A introdução ou inibição de circRNAs que modulam vias de sinalização pode representar uma nova abordagem para a prevenção da resistência ao tratamento antiandrogênico. (17)

Edição gênica com CRISPR/Cas9

A capacidade de projetar editores para circRNAs representa uma fronteira terapêutica inovadora. Técnicas como o CRISPR/Cas9 têm o potencial de serem utilizadas para alterar a expressão ou a função de circRNAs específicos. Tem sido investigado quais circRNAs poderiam ser usados nessa abordagem de tratamento, especialmente aqueles que possuem papel oncogênico, no entanto, até o momento, não existem estudos direcionados ao CP. (17)

Quadro 3: Estudos que aplicaram CRISPR em tumores não prostáticos e seus resultados.

Local do câncer	CircRNA	Resultado
Mama	circ_0000660	70% de redução na proliferação celular e migração
Colorretal	circRNA_001822	Inibição de 90% na atividade de migração e invasão
Pulmão	circFOXO3	Aumento de apoptose das células cancerosas, diminuindo de 30 a 50% a proliferação celular

Pulmão	circ_0005276	Redução da expressão do circRNA em 75% levando a diminuição na proliferação em 65%
Gástrico	circRNA MBOAT2	Silenciamento do circRNA foi associado a uma diminuição de 50% na ativação da via de sinalização mTOR

9. CONCLUSÃO.

Diante dos avanços apresentados, conclui-se que alguns circRNAs desempenham um papel crucial na inibição do CP, atuando tanto de forma independente quanto sinérgica com outras moléculas. Sua capacidade de modular vias de sinalização, controlar a expressão gênica e interferir diretamente em processos como proliferação, migração e metástase reforça seu potencial como alvo terapêutico.

Apesar do progresso significativo na identificação e caracterização dos circRNAs no CP, várias lacunas ainda precisam ser preenchidas, como: validação clínica limitada, pois a maioria dos estudos está restrita a modelos *in vitro* e *in vivo* pré-clínicos, com escassez de ensaios clínicos em humanos, a falta de padronização metodológica devido a inconsistência na nomenclatura e na validação cruzada dos circRNAs entre diferentes estudos, os desafios na entrega terapêutica, pois métodos eficientes e seguros de terapias baseadas em circRNAs (como nanopartículas ou exossomos) ainda estão em desenvolvimento e o potencial imunogênico e efeitos colaterais, devido a ativação do sistema imune por moléculas sintéticas ou vetores ainda é pouco explorada. Contudo, o avanço de tecnologias como CRISPR/Cas9, sequenciamento de terceira geração e edição epigenética poderá, no futuro próximo, permitir o uso translacional dos circRNAs como alvos terapêuticos e biomarcadores clínicos no CP. A continuidade das pesquisas pré-clínicas e clínicas é fundamental para validar a eficácia e segurança dessas abordagens.

10. AGRADECIMENTOS.

Gostaríamos de expressar nossa gratidão aos nossos familiares pelo apoio ao longo dessa jornada. Agradecemos também ao Centro Universitário São Camilo, que nos proporcionou a base necessária para o desenvolvimento deste trabalho. Por fim, um agradecimento especial ao nosso orientador, Professor Fábio Mitsuo, cuja orientação foi essencial para a realização deste projeto.

11. REFERÊNCIAS.

1. Bergengren, O. et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *European Urology*, v. 84, n. 2. 2023.
2. Mumuni, S. et al. The Risk Factors and Screening Uptake for Prostate Cancer: A Scoping Review. *Healthcare*, v. 11, n. 20, p. 2780–2780. 2023.
3. Tucker, D. et al. Circular RNA and its potential as prostate cancer biomarkers. *World Journal of Clinical Oncology*, v. 11, n. 8, p. 563–572. 2020.
4. Ashwal-Fluss, R. et al. circRNA Biogenesis Competes with Pre-mRNA Splicing. *Molecular Cell*, v. 56, n. 1, p. 55–66. 2014.
5. Xue, C. et al. Crosstalk between circRNAs and the PI3K/AKT signaling pathway in cancer progression. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 6, n. 1. 2021.
6. Sekhoacha, M. et al. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 27, n. 17, p. 5730. 2022.
7. Chang, A. J. et al. “High-Risk” Prostate Cancer: Classification and Therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, v. 11, n. 6, p. 308–323. 2014.
8. He, H. et al. Inhibitory role of circRNA_100395 in the proliferation and metastasis of prostate cancer cells. *Journal of International Medical Research*, v. 49, n. 2. 2021.
9. Wasim, S. et al. Complexities of Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 22, p. 14257. 2022.
10. Rizzo, A. et al. Microbiota and prostate cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2021.
11. Chen, L. et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis. *Briefings in Bioinformatics*, v. 22, n. 2, p. 1706–1728. 2021.
12. Chen, L.-L. et al. Regulation of circRNA biogenesis. *RNA Biology*, v. 12, n. 4, p. 381–388. 2015.
13. Zhou, W.-Y. et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins. *Molecular Cancer*, v. 19, n. 1. 2020.
14. Conn, J. et al. The RNA Binding Protein Quaking Regulates Formation of circRNAs. *Cell*, v. 160, n. 6, p. 1125–1134. 2015.
15. Guo, K. et al. Circular RNA circARHGEF28 inhibited the progression of prostate cancer via the miR-671-5p/LGALS3BP/NF- κ B axis. *Cancer Science*, v. 114, n. 7, p. 2907–2919. 2023.
16. Zhang, S. et al. Hsa_circ_0007494 suppresses prostate cancer progression via miR-616/PTEN axis. *Experimental Cell Research*, v. 395, n. 2, p. 112233. 2020.

17. Hu, Y. et al. Circ-MTO1 correlates with favorable prognosis and inhibits cell proliferation, invasion as well as miR-17-5p expression in prostate cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 34, n. 3. 2020.
18. Feng, H. et al. Circular RNA EPHA3 suppresses progression and metastasis in prostate cancer through the miR-513a-3p/BMP2 axis. *Journal of translational medicine*, v. 21, n. 1, p. 2023.
19. Tang, Y. et al. Exosomal circRNA HIPK3 knockdown inhibited cell proliferation and metaisine methylation of EIF3C mRNA. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022.stasis in prostate cancer by regulating miR-212/BMI-1 pathway. *Indian Academy of Sciences*. 2021.
20. Ding, L. et al. circPDE5A regulates prostate cancer metastasis via controlling WTAP-dependent N6-methyladenine methylation of EIF3C mRNA. 2022.
21. Dai, X. et al. CircDHRS3 inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis through the circDHRS3/miR-421/MEIS2 axis. v. 18, n. 1. 2023.
22. Huang, M. et al. Hsa_circ_0070440 mediates the prognosis and progress of human prostate cancer. *Histology and Histopathology From Cell Biology to Tissue Engineering*. v. 40. 2025.
23. Yang, D. et al. Circular RNA-DPP4 serves an oncogenic role in prostate cancer progression through regulating miR-195/cyclin D1 axis. *Cancer Cell International*. 2021
24. Chen, D. et al. Circular Rna circHIPK3 promotes cell proliferation and invasion of prostate cancer by sponging miR-193a-3p and regulating MCL1 expression. *Cancer Management and Research*. 2019.