

## Accepted Manuscript / Manuscrito Aceptado

Title Paper/Título del artículo:

**RNA Largos No Codificantes como biomarcadores en cáncer cervicouterino: nuevas perspectivas en diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado**

**Long Non-Coding RNA as Biomarkers in Cervical Cancer: New Perspectives in Diagnosis, Prognosis, and Personalized Treatment**

Authors/Autores: Ruiz-Talamante, B., Ortiz-Lazareno, P.C., Rosas-González, V.C.

ID: e1879

DOI: <https://doi.org/10.15741/revbio.13.e1879>

Received/Fecha de recepción: February 24<sup>th</sup> 2025

Accepted /Fecha de aceptación: December 09<sup>th</sup> 2025

Available online/Fecha de publicación: January 09<sup>th</sup> 2026

Please cite this article as/Como citar este artículo: Ruiz-Talamante, B., Ortiz-Lazareno, P.C., Rosas-González, V.C. (2025). Long Non-Coding RNA as Biomarkers in Cervical Cancer: New Perspectives in Diagnosis, Prognosis, and Personalized Treatment. *Revista Bio Ciencias*, 13, e1879. <https://doi.org/10.15741/revbio.13.e1879>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Este archivo PDF es un manuscrito no editado que ha sido aceptado para publicación. Esto es parte de un servicio de Revista Bio Ciencias para proveer a los autores de una versión rápida del manuscrito. Sin embargo, el manuscrito ingresará a proceso de edición y corrección de estilo antes de publicar la versión final. Por favor note que la versión actual puede contener errores de forma.

*Artículo de revisión*

## **RNA Largos No Codificantes como biomarcadores en cáncer cervicouterino: nuevas perspectivas en diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado**

### **Long Non-Coding RNA as Biomarkers in Cervical Cancer: New Perspectives in Diagnosis, Prognosis, and Personalized Treatment**

**LncRNAs en cáncer cervicouterino: impulsando la medicina de precisión/****LncRNAs in Cervical Cancer: Driving Precision Medicine**

Ruiz-Talamante, B., <sup>1</sup>, Ortiz-Lazareno, P.C., <sup>2</sup>, Rosas-González, V.C. <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Ave. Eugenio Garza Sada 2501 Sur, Col: Tecnológico, Monterrey, N.L., México, 64700

<sup>2</sup>División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, 44340, Jalisco, México

**\*Corresponding Author:**

[Vida Celeste, Rosas-González](#). Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Ave. Eugenio Garza Sada 2501 Sur, Col: Tecnológico, Monterrey, N.L., México, 64700. E-mail [vida.rosas@tec.mx](mailto:vida.rosas@tec.mx)

## **RESUMEN**

Los RNA largos no codificantes son moléculas involucradas en múltiples procesos celulares y destacan por sus funciones en diferentes tipos de cáncer. Algunos de sus mecanismos de acción son la regulación de la transcripción y traducción, así como su actividad sobre proteínas funcionales. Esta revisión explora los biomarcadores actuales y el potencial de los RNA largos no codificantes más relevantes en cáncer cervicouterino, incluyendo sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas para fomentar su incorporación en la práctica clínica. Los RNAs no codificantes muestran una alta expresión en fluidos corporales y tejido cervical de pacientes con esta neoplasia, posicionándolos como biomarcadores prometedores para la detección temprana, el pronóstico y monitoreo de este tipo de tumores. Específicamente, los RNA largos no codificantes PICART1, STARD7-AS1 y PTENP1 están relacionados con un pronóstico favorable al inhibir el crecimiento tumoral; en contraste, HOTAIR, MALAT1 y ZFAS1 están implicados en procesos celulares de proliferación, migración e invasión tumoral, asociándolos con pronósticos desfavorables. La alta especificidad de los RNA no codificantes en el diagnóstico, así como su potencial en las terapias dirigidas y personalizadas podrían revolucionar la medicina oncológica, permitiendo

tratamientos más efectivos y con menor toxicidad para las pacientes con este tipo de cáncer.

## **PALABRAS CLAVE:**

RNA largo no codificantes, cáncer cervicouterino, biomarcador, progresión tumoral, pronóstico

## **ABSTRACT**

Long non-coding RNAs are molecules involved in multiple cellular processes and are notable for their functions in various types of cancer. Some of their mechanisms of action include regulating transcription and translation, as well as the activity on functional proteins. This review examines current biomarkers and the potential of the most relevant long non-coding RNAs in cervical cancer, including their diagnostic and therapeutic applications, to promote their incorporation into clinical practice. Long non-coding RNAs show high expression in bodily fluids and cervical tissue of patients with this neoplasm, making them promising biomarkers for early detection, prognosis, and tumor monitoring. Specifically, the long non-coding RNAs PICART1, STARD7-AS1, and PTENP1 are associated with a favorable prognosis by inhibiting tumor growth. In contrast, HOTAIR, MALAT1, and ZFAS1 are involved in cellular processes such as proliferation, migration, and tumor invasion, which are associated with unfavorable prognoses. The high specificity of non-coding RNAs for diagnosis, as well as their potential for targeted and personalized therapies, could revolutionize oncological medicine, enabling more effective treatments with lower toxicity for patients with this type of cancer.

## **KEYWORDS:**

Long non-coding RNAs, cervical cancer, biomarker, tumoral progression, prognosis

## **Introducción**

El cáncer cervicouterino (CC) es un problema importante de salud pública, ocupando el cuarto lugar entre los tipos de cáncer más comunes en mujeres a nivel mundial y siendo una de las principales causas de mortalidad por neoplasias en mujeres de países con economías en crecimiento (Bray *et al.*, 2024; INEGI, 2025). La infección persistente por genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (HPV), como el 16 y 18, es el principal factor etiológico (Álvarez-Aldana *et al.*, 2012; Fani *et al.*, 2020; Serrano *et al.*, 2018). A pesar de los avances en métodos de detección como la citología, colposcopia y pruebas moleculares para este virus, las limitaciones en la detección temprana y los recursos diagnósticos siguen siendo un desafío, especialmente en etapas iniciales donde los síntomas son mínimos o inexistentes (Hall *et al.*, 2018; Maver & Poljak, 2020). En cuanto al tratamiento, la cirugía en estadios iniciales y la radioquimioterapia basada en cisplatino en etapas avanzadas constituyen los pilares terapéuticos; sin embargo, los índices de recurrencia y quimiorresistencia destacan la necesidad de enfoques más efectivos y personalizados (Bhatla *et al.*, 2019, 2021; Rajaram & Gupta, 2021).

En este contexto, los RNA largos no codificantes (lncRNA) emergen como herramientas prometedoras en la investigación del CC, debido a su participación en

la regulación de procesos biológicos esenciales como la proliferación, migración, invasión y resistencia al tratamiento. Estos lncRNAs, cuya expresión puede estar alterada en el CC, han mostrado roles tanto oncogénicos como supresores, posicionándolos como biomarcadores potenciales para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizado (Patel *et al.*, 2025; Wen *et al.*, 2025). Es por ello que esta revisión recopila información novedosa sobre los lncRNAs clave en el desarrollo y progresión del CC, fortaleciendo la evidencia científica sobre los mecanismos moleculares implicados en el cáncer. Además, busca fomentar su divulgación, actualizar el conocimiento sobre biomarcadores emergentes y destacar los desafíos y perspectivas que los destacan como posibles biomarcadores con potencial aplicación en la práctica clínica.

### **Panorama actual del cáncer cervicouterino**

El CC es el cuarto tumor más común en mujeres a nivel global y representa la segunda causa de muerte por neoplasias en mujeres mexicanas entre los 20 y 60 años (Bray *et al.*, 2024; INEGI, 2025). La principal etiología de este tipo de cáncer es la infección por el HPV. Se estima que el 99.7 % de los carcinomas cervicales están asociados con infecciones de alto riesgo, particularmente los genotipos 16 y 18, que actúan mediante las proteínas E6 y E7 para inhibir los supresores tumorales p53 y pRB, promoviendo la inestabilidad genómica y transformación maligna (Walboomers *et al.*, 1999; Álvarez-Aldana *et al.*, 2012; Floudas *et al.*, 2025; Pavelescu *et al.*, 2025). No obstante, existen casos de CC negativo para este virus, los cuales presentan un peor pronóstico y mayor agresividad (Baay *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2022). Cabe destacar que todas las neoplasias cervicales suelen ser asintomáticas en su etapa inicial, manifestándose clínicamente únicamente cuando el tumor invade estructuras adyacentes (Mattern *et al.*, 2022; Mwaliko *et al.*, 2021).

Para su diagnóstico, las herramientas más comunes incluyen citología cervical y colposcopia (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011), aunque en países industrializados también se utiliza la detección de DNA viral, la cual es una técnica que ha demostrado ser más efectiva que la citología tradicional (Hall *et al.*, 2018; Maver & Poljak, 2020). La confirmación del diagnóstico requiere de una biopsia, donde la clasificación se realiza basándose en el sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), que permite planificar el tratamiento en función del estadio clínico del tumor. En los estadios iniciales, el tratamiento consiste en la cirugía, mientras que los estadios avanzados suelen requerir radioquimioterapia basada en cisplatino (Bhatla *et al.*, 2019, 2021; Rajaram & Gupta, 2021).

El pronóstico de CC está influido por diversos factores, como la edad de la paciente, la presencia de metástasis y la respuesta al tratamiento. Detectar el cáncer en etapas tempranas y su positividad para HPV, se asocian con mejores resultados clínicos y mayor supervivencia (del Campo & Matamoros, 2021; National Institute of Health, 2022). Esto refuerza la importancia de estrategias efectivas de detección temprana, mediante el uso de biomarcadores, y tratamiento oportuno en el manejo de esta enfermedad.

### **Uso de biomarcadores para el diagnóstico, monitoreo y respuesta a tratamiento de pacientes con cáncer**

El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) define el término "biomarcador" como una característica utilizada como indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas a intervenciones (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2020). En el contexto del cáncer, un biomarcador es una molécula específica que indica la presencia, el riesgo o el pronóstico de la enfermedad. Los biomarcadores incluyen moléculas genómicas, epigenéticas, proteómicas, celulares, histológicas y fisiológicas que desempeñan un papel clave en el diagnóstico, monitoreo y elección de tratamientos (Sarhadi & Armengol, 2022).

Entre los marcadores genéticos para cáncer, se destacan mutaciones en genes como TP53 (Donehower *et al.*, 2019), PIK3CA (Yu *et al.*, 2021) y la proteína Rb, además de vías como NF- $\kappa$ B y mTOR, que influyen en procesos celulares como la regulación del ciclo celular, la señalización y el mantenimiento del DNA (Kandoth *et al.*, 2013; Zhou *et al.*, 2021a; Rodrik-Outmezguine *et al.*, 2016). Por su parte, los marcadores proteómicos, como AFP, CA-125, CEA y HER2, son herramientas útiles para la detección y monitoreo de diversos cánceres, desde el hepatocelular hasta el pancreático, colorrectal y de mama (Feng *et al.*, 2021; Kawamura *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2020; Landegren & Hammond, 2021). En el ámbito histopatológico, biomarcadores como p16 y Ki-67 son útiles en la identificación de cambios celulares inducidos por HPV, mejorando la precisión diagnóstica de lesiones precancerosas (Yu *et al.*, 2022).

Los puntos de control inmunitario también representan biomarcadores importantes para tratamientos oncológicos dirigidos. Moléculas como PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 y TIGIT han demostrado ser dianas eficaces para la quimioterapia al bloquear la supresión inmunitaria y reducir tumores (Zhou *et al.*, 2024; Huang *et al.*, 2023; Cai *et al.*, 2023). Además, biomarcadores innovadores como el DNA tumoral circulante (ctDNA) permiten monitorear la enfermedad de manera no invasiva, mientras que los micro-RNAs (miRNA, miRs) y los lncRNAs se posicionan como herramientas prometedoras en el diagnóstico, pronóstico y respuesta terapéutica (Taniguchi *et al.*, 2021; Kapranov *et al.*, 2007). La integración de estos biomarcadores en la práctica clínica es esencial para avanzar hacia un manejo oncológico más personalizado y eficaz.

### **RNA largo no codificante (lncRNA) características generales y funciones biológicas**

Los lncRNAs son una clase de ácidos nucleicos largos con 200 o más nucleótidos de longitud. Forman parte del material genético no codificante, el cual abarca entre el 65-75 % de todo genoma (St. Laurent *et al.*, 2015).

Se encuentran desregulados en distintos tipos de cáncer, incluidos cáncer colorrectal, hepatocelular, de mama, ovario, pulmón, entre otros múltiples tumores malignos (Zhang, 2024). La desregulación y las mutaciones de los lncRNAs están significativamente involucradas en la patogénesis tumoral. Los cambios o mutaciones en los niveles de expresión de ciertos lncRNAs pueden llevar al crecimiento tumoral o la metástasis, exhibiendo actividades tanto oncogénicas como supresoras de tumores (Schmitz *et al.*, 2016).

Los lncRNAs desempeñan numerosos roles en una variedad de procesos biológicos, entre los que destaca su papel como competidores de RNA endógenos

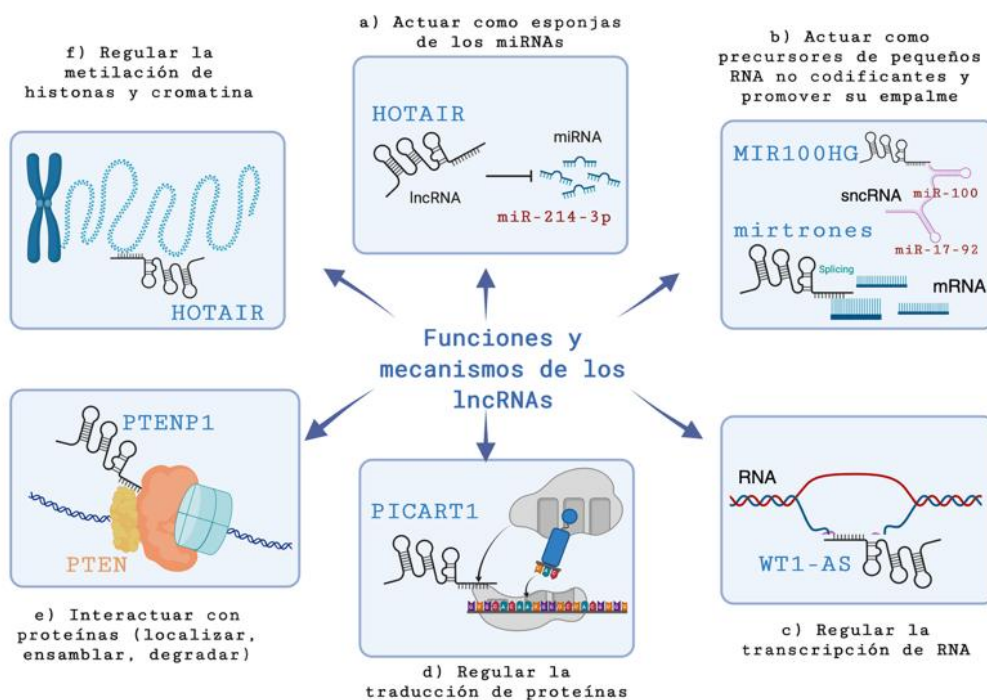
(ceRNA) o esponjas naturales de miRNAs, por ejemplo, HOTAIR, un lncRNA que bloquea la expresión de miRNA-214-3p (Figura 1a). Al contener sitios de unión específicos, los lncRNAs pueden influir en la expresión de los miRNAs de genes blanco al secuestrarlos y bloquear su unión con las dianas correspondientes (Gao *et al.*, 2020; Sweta *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2021a).

Una de las funciones menos conocidas de los lncRNAs es que pueden participar en la generación de otros tipos de RNA más pequeños y funcionales (Matouk *et al.*, 2014; Matouk *et al.*, 2016). Por ejemplo, existen algunos llamados mirtrones, que provienen de fragmentos eliminados durante el proceso de maduración del RNA (conocido como splicing) y que, tras su liberación, se convierten en miRNAs con funciones reguladoras importantes (Berezikov *et al.*, 2007). También hay lncRNAs que funcionan como moléculas precursoras de grupos completos de miRNAs, como ocurre con el clúster miRNA-17–92, que se origina a partir de un solo lncRNA (Figura 1b) (Lee *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2020).

Además, tienen la capacidad de regular diversos procesos genéticos esenciales, incluyendo la transcripción, traducción, impronta y reorganización del genoma, lo que los posiciona como elementos clave en el control genético, tal es el caso de WT1-AS, el cual actúa sobre la transcripción del gen WT1, que está implicado con el desarrollo y maduración de células madre de cáncer gástrico (Figura 1c) (Zhang *et al.*, 2023). Por parte, el lncRNA PICART-1, promueve la expresión de la proteína TCF21, la cual inhibe la angiogénesis y suprime el crecimiento tumoral en diferentes tipos de cáncer (Figura 1d) (Duan *et al.*, 2019; Sweta *et al.*, 2019).

Asimismo, los lncRNAs interactúan con diversas proteínas, modulando su ensamblaje, sitio de unión y función (Figura 1e). En este contexto, el lncRNA PTENP1 actúa como promotor para la proteína PTEN, la cual es una de las proteínas supresoras de tumores más importantes. También, actúan como andamios para complejos moleculares como el complejo represivo Polycomb 2 (PRC2), que participa en la remodelación de la cromatina y el silenciamiento génico, contribuyendo a la regulación epigenética (Fan *et al.*, 2020; Schmitz *et al.*, 2016).

Por último, los lncRNAs tienen un papel crucial en mecanismos biológicos como la apoptosis y otros tipos de muerte celular, y participan activamente en la regulación de las modificaciones de histonas y del estado de la cromatina, influyendo directamente en la estructura y funcionalidad del genoma, tal es el caso HOTAIR, quien regula la metilación de histonas (Figura 1f). En la Figura 1 se resumen los principales mecanismos celulares y moleculares de lncRNAs conocidos y algunas de sus dianas moleculares específicas en cáncer (Sweta *et al.*, 2019; Trujano-Camacho *et al.*, 2024).



**Figura 1. Mecanismos celulares y moleculares de los lncRNA.** Este diagrama muestra los principales roles de los lncRNAs: (a) actuar como esponjas de miRNA, como HOTAIR con miR-214-3p; (b) funcionar como precursores de RNA pequeños o miRNA, como los mirtrones y MIR100G; (c) regular la transcripción, como WT1-AS; (d) modular la traducción proteica, como PICART1; (e) interactuar con proteínas para influir en su función, como PTENP1; y (f) regular la metilación de histonas y cromatina, como HOTAIR. Fuente: Elaboración propia basada en BioRender.com.

## Tipos de RNA largo no codificante

Existen múltiples tipos de lncRNAs, los cuales pueden ser clasificados de acuerdo con su tamaño, asociación con genes codificantes de proteínas, asociación con elementos del DNA, secuencias repetidas, estabilidad o naturaleza bioquímica o bien, por sus funciones en diferentes procesos celulares. A continuación, en la Tabla 1, se muestran las dos clasificaciones más utilizadas, es decir, la clasificación por tamaño o su asociación con genes codificantes de proteínas (St. Laurent *et al.*, 2015).

**Tabla 1. Clasificación de lncRNA, por tamaño y asociación de proteínas**

| Clasificación                                         | Nombre                                         | Abreviatura       | Ejemplos                                                           |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                       | RNA largo no codificante                       | LncRNA            |                                                                    |
| <b>Tamaño del transcrito</b>                          | RNA largo no codificante intragénico           | lincRNA           | - LINC00449<br>- LINC01270<br>- HOTAIR<br>- RNA-p21<br>- LINC00015 |
|                                                       | RNA largo no codificante intragénico muy largo | vlinRNA           | - VAD<br>- BCLIN5                                                  |
|                                                       | RNA macro                                      | -                 | - HOTAIR<br>- XIST<br>- MALAT1                                     |
|                                                       | RNA largo asociado a promotor                  | PALR              | - PVT1                                                             |
| <b>Asociación con genes codificantes de proteínas</b> | RNA no codificante intrónico                   | sisRNA, TIN, PIN  | - H19<br>- NEAT1<br>- COLDAIR                                      |
|                                                       | RNA circular intrónico                         | ciRNA             | - ciRS-7                                                           |
|                                                       | RNA no codificante con sentido                 | ncRNA con sentido | - HOTAIR                                                           |
|                                                       | RNA no codificante natural antisentido         | asRNA, NAT        | - ANRIL                                                            |
|                                                       | Espejo antisentido                             | -                 | - p15AS<br>- MALAT1<br>- Uchl1-AS                                  |
|                                                       | RNA circular exónico                           | ecircRNA          | - circRNA-100284<br>- circHIPK3                                    |
|                                                       | RNA quimérico                                  | -                 | - KCNQ1OT1                                                         |

Modificado de: (St. Laurent *et al.*, 2015; Statello *et al.*, 2021; Chodurska & Kunej, 2025)

## RNA largo no codificante relacionados a la progresión del cáncer cervicouterino

Existen numerosos lncRNAs que juegan un papel crucial en la fisiopatología, progresión, metástasis y resistencia al tratamiento de CC. Como se mencionó anteriormente, los lncRNAs actúan mediante la interacción con otros genes, tales como los miRNAs, modulando así sus funciones y provocando modificaciones en la patogenia de la enfermedad. Algunos lncRNAs se denominan “de peor pronóstico” debido a que su presencia influye negativamente en el curso de la enfermedad, facilitando procesos como la proliferación, migración e invasión celular, o bien una respuesta deficiente al tratamiento. En contraste, tal como se observa en la Figura 2, ciertos lncRNAs se asocian con un pronóstico más favorable para las pacientes, actuando como factores protectores que inhiben el crecimiento tumoral y ralentizan la progresión del cáncer (Chi *et al.*, 2017).

Debido a su distribución específica en los tejidos, los lncRNAs tienen potencial como nuevos biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer. Esta especificidad puede ser particularmente útil para adaptar estrategias de tratamiento personalizado en comparación con las proteínas o los RNA pequeños, lo que los convierte en herramientas valiosas en la oncología de precisión (Tornesello *et al.*, 2020). Desde 2012 hasta la fecha, se ha intensificado el estudio sobre el papel específico de ciertos lncRNAs, en particular su interacción con otros genes y su impacto en el desarrollo de este cáncer. La investigación ha abarcado diversas metodologías, incluyendo estudios en líneas celulares, modelos animales, tejido cervical, secreciones vaginales, sangre y suero de pacientes con neoplasias cervicales (Gibb *et al.*, 2012; He *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2023; Lizano *et al.*, 2024).

En el contexto de CC, se han identificado ciertos lncRNAs clave en la progresión tumoral, el pronóstico y la resistencia al tratamiento, lo que los posiciona como candidatos potenciales para ser utilizados como biomarcadores clínicos. Por ejemplo, HOTAIR es un lncRNA ampliamente estudiado que promueve la proliferación, migración e invasión celular, además de estar relacionado con la quimiorresistencia a agentes como cisplatino, paclitaxel y docetaxel. Su sobreexpresión en líneas celulares de CC, tejido cervical y secreciones vaginales se asocia con un peor pronóstico en pacientes con este tipo de cáncer (Li *et al.*, 2018; Buranjiang *et al.*, 2023).

Por su parte, MALAT1, desempeña un papel importante ya que induce proliferación, metástasis y resistencia al cisplatino, promoviendo el crecimiento tumoral (Arun *et al.*, 2020). Su sobreexpresión en suero circulante de pacientes con CC (Naz *et al.*, 2021), líneas celulares y modelos animales también indica un pronóstico desfavorable (Hu *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2018, Sun *et al.*, 2018). De manera similar, ZFAS1 contribuye a la progresión de tumores cervicales al promover la proliferación, migración e invasión celular en etapas avanzadas y su resistencia al cisplatino, mostrando sobreexpresión en tejido cervical y en líneas celulares (Feng *et al.*, 2019).

Por otro lado, algunos lncRNAs, como PICART1 y STARD7-AS1, están asociados con mejores desenlaces clínicos debido a su papel inhibidor en la proliferación, migración e invasión celular. PICART1, que se encuentra subexpresado en estadios avanzados del cáncer, está relacionado con un mejor pronóstico al inhibir procesos tumorales clave (Zhao *et al.*, 2020). Asimismo, STARD7-AS1 y PTENP1 promueven la autofagia y también presentan subexpresión en líneas celulares y tejido cervical, correlacionándose con un mejor desenlace clínico (Yin *et al.*, 2024).

La Tabla 2 proporciona un resumen de algunos de los lncRNAs importantes en CC, se describen algunas de sus dianas terapéuticas más relevantes, el mecanismo de acción, los niveles de expresión y el pronóstico asociado. Estos ejemplos destacan las múltiples funciones de los lncRNAs, que pueden actuar como oncogenes o supresores tumorales, destacando su importancia como herramientas potenciales para el diagnóstico, pronóstico y selección de tratamientos personalizados.

**Tabla 2. Principales LncRNA en cáncer de cuello uterino: dianas moleculares, efectos biológicos, expresión en muestras biológicas y sus implicaciones pronósticas.**

| LncRNA           | Diana                               | Mecanismo de acción                                                                                                                                                                                                                 | Función                                                                                                                  | Expresión en CC                                                          | Pronóstico                                                                                                                                                                                                                               | Referencia                                                                                                                                                   |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SNHG1</b>     | miR-195/NEK2                        | NHG1 regula NEK2 a través de la modulación de miR-195.                                                                                                                                                                              | Promueve proliferación                                                                                                   | Sobreexpresado en tejido cervical.                                       | <u>Poor prognosis</u><br>Aumenta la proliferación e invasión del tejido canceroso cervical (prueba t de Student, $p < 0,05$ )                                                                                                            | (Ji <i>et al.</i> , 2020)                                                                                                                                    |
| <b>LINC00324</b> | miR-195-5p                          | LINC00324 actúa sobre miR-195-5p, regulándolo a la baja.                                                                                                                                                                            | Promueve proliferación, migración e invasión<br>Promueve metástasis ganglionar y progresión en estadio TNM.              | Sobreexpresado en tejido cervical.                                       | <u>Peor pronóstico</u><br>Relación con metástasis ganglionar ( $p = 0,013$ ) y el estadio TNM ( $p = 0,028$ ) en pacientes con CC (Chi-cuadrada $P < 0.05$ )                                                                             | (Ni <i>et al.</i> , 2023)                                                                                                                                    |
| <b>HOTAIR</b>    | miR-331-1p, miR-214-3p y miR-143-3p | HOTAIR promueve la expresión de RCC2 para acelerar la progresión CC mediante el secuestro (sponging) de miR-331-3p.<br>HOTAIR promueve la expresión de BCL2 modulando a miR-143-3p.<br>HOTAIR promueve la proliferación e inhibe la | Promueve proliferación, migración, invasión y quimiorresistencia (cisplatina, paclitaxel, docetaxel), radiorresistencia. | Sobreexpresado en líneas celulares, tejido cervical y secreción vaginal. | <u>Peor pronóstico</u><br>Incrementa proliferación, migración, invasión en células de CC (t de Student $P < 0.01$ )<br>Volumen y peso de tumor en ratones BALB/c inoculados con CC (t de Student $P < 0.05$ )<br>Eficacia diagnóstica en | (Buranjiang <i>et al.</i> , 2023; Li <i>et al.</i> , 2018; Liu <i>et al.</i> , 2018; Liu & Li, 2023; Zhang <i>et al.</i> , 2022; Zhou <i>et al.</i> , 2021b) |

|               |                                  |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                            |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                               |
|---------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                  | apoptosis al absorber miR-214-3p en células de cáncer de CC para HPV16.                                                                                                                                                            |                                                                                                                            |                                                                            | pacientes con CC mujeres sanas (Análisis ROC, precisión de 92.7% en flujo vaginal y 89.3% en suero)<br><br>Quimioresistencia en células de CC (ANOVA P <0.05)                                                                                                           |                                                                               |
| <b>ZFAS1</b>  | miR-190a-3p/KLF6                 | <b>ZFAS1</b> secuestra directamente a miR-190a-3p, actuando como una esponja, lo que lleva a una regulación positiva de <b>KLF6</b> , gen supresor tumoral.                                                                        | Promueve proliferación, migración e invasión, estadio FIGO avanzado, quimioresistencia al cisplatino, disminuye sobrevida. | Sobreexpresado en tejido cervical y líneas celulares.                      | <u>Peor pronóstico</u><br><br>Proliferación, migración e invasión en células de CC (P < 0.05)<br><br>Clasificación histológica y FIGO (P <0.001)<br><br>Quimioresistencia en células de CC (P < 0.05)<br><br>Disminución de sobrevida (Kaplan-Meier/log-rank. P < 0.05) | (Feng <i>et al.</i> , 2019; Su <i>et al.</i> , 2022)                          |
| <b>MALAT1</b> | miR-141-3p/ALKBH5<br><br>miR-145 | <b>MALAT1</b> secuestra (actúa como esponja) a miR-141-3p, que bloquea la inhibición de ALKBH5, un desmetilasa del RNA.<br><br><b>MALAT1</b> secuestra miR-145 que permite la expresión de genes supresores de tumores, como SMAD3 | Promueve proliferación, metástasis y resistencia al cisplatino, induce crecimiento tumoral.                                | Sobreexpresado en suero de pacientes, en líneas celulares y modelo animal. | <u>Peor pronóstico</u><br><br>Resistencia al cisplatino en pacientes con CC (ANOVA P <0.05)<br><br>Incremento de proliferación e inhibición de apoptosis en células CC resistentes a fármacos (ANOVA P <0.05)                                                           | (Hu <i>et al.</i> , 2023; Wang <i>et al.</i> , 2018; Wu <i>et al.</i> , 2023) |

|                |                  | y TGFBR2.                                                                              |                                                                                                                              |                                                                           |                                                                                                                                                                                                        |                     |
|----------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>SFTA1P</b>  | PTBP1,<br>TPM4   | SFTA1P interactúa con PTBP1 para regular la estabilidad de TPM4.                       | Promueve proliferación, migración e invasión de células de CC in vitro, así como tumorigénesis y metástasis <i>in vivo</i> . | Sobreexpresado en líneas celulares y modelo animal.                       | <u>Peor pronóstico</u><br><br>Proliferación, migración e invasión en células CC (P < 0.001)<br>Generación de metástasis secundarias en cavidad pélvica, pulmón y cerebro en ratones BALB/c (P < 0.001) | (Luo et al., 2022)  |
| <b>PVT1</b>    | miR-42           | PVT1 actúa como un ceRNA o una esponja molecular en la modulación negativa de miR-424. | Promueve proliferación, migración e invasión.                                                                                | Sobreexpresado en suero de pacientes, tejido cervical y líneas celulares. | <u>Peor pronóstico</u><br><br>Proliferación, migración e invasión en células CC (t de Student, P < 0.05)                                                                                               | (Gao et al., 2017)  |
| <b>H19</b>     | miR-140/ALDH1A1  | H19 disminuye el crecimiento del tumor al apuntar al eje miR-140/ALDH1A1               | Promueve progresión.                                                                                                         | Sobreexpresado en líneas celulares.                                       | <u>Peor pronóstico</u><br><br>Proliferación, apoptosis, migración e invasión de células CC (t de Student, P < 0.05)                                                                                    | (Ming et al., 2025) |
| <b>PICART1</b> | ARID1A/<br>TCF21 | PICART1 recluta a ARID1A para activar la expresión de TCF21.                           | Inhibición de proliferación, migración e invasión.<br>Mejor sobrevida.                                                       | Sub-expresado en tejido cervical, especialmente en estadios               | <u>Mejor pronóstico</u><br><br>Proliferación, migración e invasión (t de Student, P < 0.05)<br>Sobrevida en                                                                                            | (Zhao et al., 2020) |

|                   |                               |                                                                                                                |                                                                                       |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                   |                    |
|-------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                   |                               |                                                                                                                |                                                                                       | TNM III y IV.                                                        | pacientes con CC (curva de Kaplan-Meier P<0.05)                                                                                                                                                                   |                    |
| <b>STARD7-AS1</b> | miR-31-5p/TXNIP               | STARD7-AS1 aumenta la expresión de TXNIP a través de la interacción con miR-31-5p.                             | Inhibición de proliferación y promueve autofagia (incremento en proteínas TF2 y LC3). | Sub-expresado en líneas celulares.                                   | <u>Mejor pronóstico</u><br><br>Proliferación (P<0,05) y autofagia (P<0,01) en células de CC (t de Student)<br>Predicción de sobrevida global en pacientes con CC (Curvas Kaplan-Meier utilizando Software ENCORI) | (Yin et al., 2024) |
| <b>WT1-AS</b>     | miR-203a-5p/FOXN2             | WT1-AS regula negativamente a miR-203a-5p. miR-203a-5p controla la expresión del gen FOXN2.                    | Inhibición crecimiento, migración e invasión. Relacionado con menor estadio FIGO.     | Sub-expresado en líneas celulares y tejido cervical.                 | <u>Mejor pronóstico</u><br><br>Proliferación, migración e invasión en células de CC (t de Student, P<0.01)<br>Estadio FIGO, metástasis en nódulos linfáticos en pacientes con CC (t de Student, P<0.05)           | (Dai et al., 2019) |
| <b>PDHB-AS</b>    | miR-45365-5p Wnt7b miR-582-5p | miR-4536-5p inhibe la expresión de PDHB-AS. PDHB-AS inhibe la expresión de Wnt7b. miR-582-5p se une a PDHB-AS. | Inhibe crecimiento tumoral y TEM, aumenta sensibilidad al cisplatino.                 | Sub-expresado en líneas celulares y tejido cervical (modelo animal). | <u>Mejor pronóstico</u><br><br>Migración e invasión en células de CC (t de Student, P<0.01)<br>Predicción de sobrevida global en pacientes con CC (Curvas Kaplan-Meier utilizando                                 | (Chi et al., 2023) |

|                       |                                |                                                                                                                   |                                                                   |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                               |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                       |                                |                                                                                                                   |                                                                   |                                                                   | base de datos<br>GEPIA)                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
|                       |                                |                                                                                                                   |                                                                   |                                                                   | Sensibilidad a<br>cisplatino ( <i>t</i><br>de Student,<br><i>P</i> <0.01)                                                                                                                                                                                                    |                               |
| <b>PTENP1</b>         | miR-106b/<br>PTEN              | PTENP1 se une<br>competitivam<br>ente a miR-<br>106b, lo que<br>promueve la<br>expresión de<br>PTEN.              | Inhibe<br>proliferación<br>celular y EMT,<br>induce<br>apoptosis. | Sub-<br>expresado<br>líneas<br>celulares y<br>tejido<br>cervical. | <u>Mejor<br/>pronóstico</u><br><br>Proliferación y<br>apoptosis en<br>células de CC<br>( <i>t</i> de Student,<br><i>P</i> <0.01)<br><br>EMT en células<br>de CC,<br>incremento E-<br>Cadherina y<br>disminución de<br>Vimentina ( <i>t</i> de<br>Student,<br><i>P</i> <0.05) | (Fan <i>et al.</i> ,<br>2020) |
| <b>Linc0088<br/>7</b> | miR-454-<br>3p/FRMD6<br>-Hippo | Linc00887<br>actúa como<br>una esponja<br>de miR-454-<br>3p, lo que a su<br>vez activa al<br>eje FRMD6-<br>Hippo. | Inhibe<br>proliferación e<br>invasión.                            | Sub-expresado<br>líneas celulares y<br>tejido cervical.           | <u>Mejor<br/>pronóstico</u><br><br>Proliferación e<br>invasión en<br>células de CC<br>( <i>t</i> de Student,<br><i>P</i> <0.05)                                                                                                                                              | (Li <i>et al.</i> ,<br>2021)  |

### Desafíos actuales y potenciales aplicaciones de los RNA largos no codificantes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino

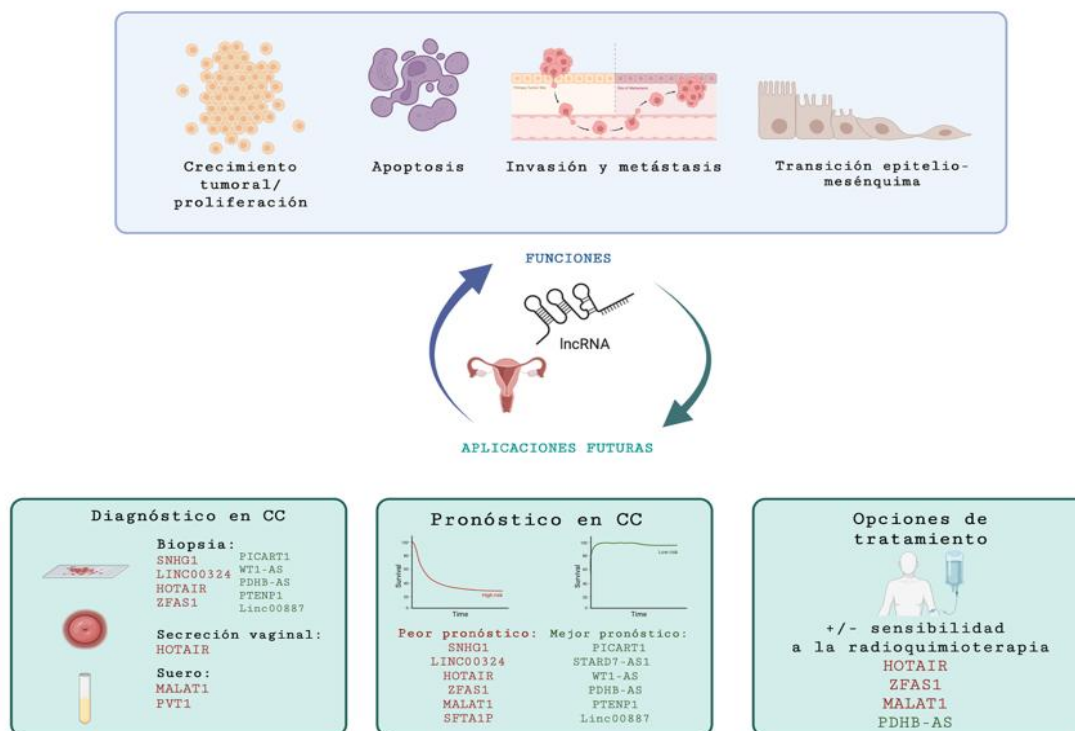
La detección temprana del CC sigue siendo el método más eficaz para prevenir esta enfermedad. Su objetivo principal es identificar lesiones precursoras de alto grado y cáncer cervical invasivo en etapas tempranas y asintomáticas, minimizando la detección y tratamiento innecesarios de infecciones transitorias por el HPV y lesiones benignas asociadas (McGraw & Ferrante, 2014). Sin embargo, los métodos de detección actuales presentan importantes limitaciones que dificultan su eficacia, un ejemplo de esto es el uso del marcador inmunohistoquímico p16 para tipificar el grado de lesión, el cual presenta limitaciones para el diagnóstico, al diferenciar lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado (Safaeian & Sherman, 2013; Liu *et al.*, 2022).

Otra barrera de los métodos ya existentes involucra la complejidad de acceso universal, ya que en México la disparidad en los servicios de salud es muy prominentes. Esta inequidad afecta especialmente a minorías raciales, sexuales, religiosas, de zonas rurales y personas con discapacidad física o mental (Fuzzell *et*

*al.*, 2021). Es importante mencionar que la incomodidad de las mujeres durante la citología cervical es un factor que contribuye a la baja tasa de detección temprana. Muchas pacientes los consideran dolorosos, molestos e invasivos, lo que genera miedo y ansiedad, dificultando la realización rutinaria de estos procedimientos (Agurto *et al.*, 2004; Bukowska-Durawa & Luszczynska, 2014; Peña, 2023), estos factores resaltan la necesidad de desarrollar métodos de diagnóstico menos invasivos y más accesibles.

Desde hace tiempo, los marcadores tumorales, como antígenos y hormonas, han revolucionado la medicina moderna; sin embargo, su limitada especificidad y sensibilidad conducen a diagnósticos erróneos y falsos negativos. En cuanto a esto, los lncRNAs emergen como biomarcadores prometedores para la detección del CC, utilizando métodos más específicos y menos invasivos. Específicamente los lncRNAs HOTAIR, MALAT1, MEG3 destacan como biomarcadores diagnósticos para el CC; ya que su presencia se ha encontrado dentro de exosomas derivados de muestras de lavado cervicouterino u orina; lo cual no solo facilita un diagnóstico menos invasivo, sino que además podría ser útil para predecir la recurrencia de este tipo de cáncer en mujeres en diversas partes del mundo (Figura 2) (Beylerli *et al.*, 2022; Carlevaro-Fita *et al.*, 2020; Serghiou *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016).

No obstante, al tratarse de una terapia tan nueva, existen aún algunos desafíos interesantes por abordar. Su alta variabilidad de expresión entre individuos ofrece un enfoque personalizado, aunque también representa un desafío al tipificar lncRNAs entre diferentes tipos de cáncer y pacientes (Esposito *et al.*, 2022). Actualmente, se estima que existen entre 20,000 y 100,000 genes lncRNAs identificados, de los cuales solo 1,000 a 2,000 han sido caracterizados funcionalmente, dejando el 99% sin explorar (Ma *et al.*, 2019). Este vacío representa un área de oportunidad importante para futuras investigaciones en diferentes patologías, especialmente en enfermedades con alto índice de mortalidad como CC.



**Figura 2. Funciones biológicas y aplicaciones futuras de los RNA largos no codificantes (lncRNA).** Esta figura muestra las funciones clave de los lncRNAs, como su participación en el crecimiento y proliferación tumoral, la apoptosis, la invasión y metástasis, y la transición epitelio-mesénquima. Además, se destacan sus posibles aplicaciones futuras en el diagnóstico de CC mediante el análisis de suero, biopsias o moco cervical; en la determinación del pronóstico al correlacionar su expresión con peores o mejores desenlaces clínicos; y en la selección de tratamientos al evaluar la sensibilidad a la radioquimioterapia.

Fuente: Elaboración propia basada en BioRender.com.

Aún deben abordarse algunos detalles técnicos en la administración y/o estrategia terapéutica, como garantizar que los lncRNAs lleguen correctamente al tumor y modifiquen el curso de la enfermedad de manera favorable. En cuanto a esto, el uso de exosomas para el transporte de material intracelular ha mostrado ser una técnica prometedora en CC (Huang *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2023); así como la implementación del sistema CRISPR/Cas y la inhibición postranscripcional por medio de oligonucleótidos antisentido, que podrían ser útiles en el tratamiento de este cáncer (He *et al.*, 2020).

Otro de los desafíos involucra la comprensión de sus mecanismos en procesos como la plasticidad funcional y la regulación de la cromatina; así como su desregulación en cáncer y otras enfermedades (Mattick *et al.*, 2023). De igual manera, los niveles de referencia basales de lncRNA en sujetos sanos aún no han sido consensados, además de que actualmente no existen protocolos regulados para su monitoreo y aprobación como biomarcadores, lo que complica su abordaje en pacientes, ya que la mayoría de los estudios continúan en fase preclínica (Aswathy & Sumathi, 2023).

Para dar respuesta a estas complejidades, el aprendizaje automatizado podría ser clave al analizar grandes volúmenes de datos genómicos, epigenómicos y transcriptómicos, permitiendo identificar la relación y causalidad de estas moléculas y su aplicación en la clínica (Al Mamun *et al.*, 2021; Mattick *et al.*, 2023). Por ejemplo, la inteligencia artificial, que utiliza modelos de aprendizaje profundo es una herramienta bastante útil para analizar esta información, ya que ha logrado predecir la relación entre lncRNAs y la quimiorresistencia a la terapia antitumoral (Aswathy & Sumathi, 2023; Gao *et al.*, 2023).

Sin embargo, la implementación de estas tecnologías en la práctica médica sigue enfrentando distintos desafíos; entre ellos el elevado costo de la medicina genómica que limita su acceso y plantea la necesidad de estudios de costo-efectividad que evalúen su viabilidad para la población general (Gareev *et al.*, 2021; Christofyllakis *et al.*, 2022). La falta de personal capacitado en el área y la escasa representación de las poblaciones latinoamericanas en las bases de datos genómicas son algunos de los limitantes que aún deben abordarse (Perenguez *et al.*, 2024). Su integración en la clínica requiere superar estos desafíos relacionados con la caracterización funcional, la accesibilidad económica y la validación en estudios más robustos.

Para abordar las limitaciones asociadas a su integración en la medicina, es crucial invertir en la formación de profesionales especializados en genómica y bioinformática, y fomentar la inclusión de poblaciones latinas y afroamericanas en las bases de datos genómicas, lo cual fortalecerá la validez de los estudios. Además, promover la colaboración internacional y la inversión en tecnologías de secuenciación más accesibles y costo-efectivas, lo que permitirá ampliar el acceso a estas herramientas innovadoras (Coan *et al.*, 2024). Con el compromiso de la comunidad científica y el apoyo de políticas públicas que crece cada año, los lncRNAs podrían revolucionar la manera en que comprendemos y tratamos diversas enfermedades, ofreciendo nuevas oportunidades para la medicina personalizada.

En la actualidad, la implementación de métodos diagnósticos y pronósticos menos invasivos para el CC es muy relevante. En un entorno donde la equidad en el acceso a la salud y la personalización del tratamiento son prioridades globales, estos avances podrían marcar una gran diferencia en la lucha contra esta enfermedad. Reducir las barreras relacionadas con la incomodidad y el temor de los procedimientos tradicionales puede favorecer una detección más temprana y precisa, aumentando las posibilidades de intervenciones oportunas y efectivas para los pacientes con CC.

Esto no solo cambia la forma en que abordamos esta neoplasia, sino que también optimiza los recursos del sistema de salud, haciéndolo más eficiente y accesible. En resumen, implementar estos métodos innovadores en la práctica podría mejorar significativamente los resultados clínicos y la calidad de vida de las pacientes, marcando un avance importante en la medicina moderna.

## Conclusión

Los lncRNAs tienen un papel crucial en la regulación de múltiples procesos celulares, incluyendo la proliferación, diferenciación y muerte celular, todos fundamentales en el desarrollo y progresión de tumores. Particularmente, se ha mostrado ampliamente la utilidad de los lncRNAs como biomarcadores en CC, la

relevancia principal de esta revisión radica en integrar estas moléculas en protocolos clínicos. La incorporación de los lncRNAs a la práctica clínica permitiría predecir la respuesta de los tumores a ciertos tratamientos y desarrollar terapias específicas que apunten a estos RNA o a las vías en las que están involucrados.

La mayoría de los estudios se han centrado en descubrir o entender el mecanismo molecular de los lncRNAs y pocos son los trabajos que abordan su aplicación clínica o su costo y factibilidad, aquí radican las perspectivas principales para el uso de estos biomarcadores en diagnóstico, pronóstico y tratamiento de CC. De esta manera, se facilitaría la creación de tratamientos adaptados al perfil molecular de cada paciente, minimizando los efectos secundarios y aumentando la eficacia antitumoral.

### Aportaciones de los autores

Conceptualización del trabajo: B.R.T., V.C.R.G.; Escritura y preparación del manuscrito: B.R.T., V.C.R.G., P.C.O.L. Redacción, revisión y edición: B.R.T., V.C.R.G., P.C.O.L.; Realización y edición de las figuras: B.R.T., V.C.R.G.

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Referencias

- Agurto, I., Bishop, A., Sanchez, G., Betancourt, Z., & Robles, S. (2004). Perceived barriers and benefits to cervical cancer screening in Latin America. *Preventive Medicine*, 39(1), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.03.040>
- Al Mamun, A., Tanvir, R. B., Sobhan, M., Mathee, K., Narasimhan, G., Holt, G. E., & Mondal, A. M. (2021). Multi-Run Concrete Autoencoder to Identify Prognostic lncRNAs for 12 Cancers. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11919. <https://doi.org/10.3390/ijms222111919>
- Álvarez-Aldana, A., Sepúlveda Arias, J. C., & Siller López, F. (2012). Carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano. *Investigaciones Andina*, 14(24), 438–456. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-81462012000100007&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-81462012000100007&lng=en&tlng=es).
- Arun, G., Aggarwal, D., & Spector, D. L. (2020). MALAT1 long non-coding RNA: functional implications. *Non-Coding RNA*, 6(2), 22. <https://doi.org/10.3390/ncrna6020022>
- Aswathy, R., & Sumathi, S. (2023). Defining new biomarkers for overcoming therapeutical resistance in cervical cancer using lncRNA. *Molecular Biology Reports*, 50(12), 10445–10460. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08864-w>
- Baay, M. F. D., Tjalma, W. A. A., Weyler, J., Pattyn, G. G. O., Lambrechts, H. A. J., Goovaerts, G., Baekelandt, M., Buytaert, P., Van Marck, E. A. E., & Lardon, F. (2001). Prevalence of human papillomavirus in elderly women with cervical cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 52(4), 248–251. <https://doi.org/10.1159/000052984>
- Berezikov, E., Chung, W. J., Willis, J., Cuppen, E., & Lai, E. C. (2007). Mammalian mirtron genes. *Molecular cell*, 28(2), 328–336. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.09.028>
- Beylerli, O., Gareev, I., Sufianov, A., Ilyasova, T., & Guang, Y. (2022). Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer. *Non-Coding RNA Research*, 7(2), 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.02.004>
- Bhatla, N., Berek, J. S., Cuello Fredes, M., Denny, L. A., Grenman, S., Karunaratne, K., Kehoe, S. T., Konishi, I., Olawaiye, A. B., & Prat, J. (2019). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 145(1), 129–135. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12749>

- Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155, 28–44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Bukowska-Durawa, A., & Luszczynska, A. (2014). Cervical cancer screening and psychosocial barriers perceived by patients. A systematic review. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*, 18(3), 153–159. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.43158>
- Buranjiang, G., Abuduwanke, A., Li, X., & Abulizi, G. (2023). LncRNA HOTAIR enhances RCC2 to accelerate cervical cancer progression by sponging miR-331-3p. *Clinical and Translational Oncology*, 25(6), 1650–1660. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-03059-4>
- Cai, L., Li, Y., Tan, J., Xu, L., & Li, Y. (2023). Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 16(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01499-1>
- Carlevaro-Fita, J., Lanzós, A., Feuerbach, L., Hong, C., Mas-Ponte, D., Pedersen, J. S., & Johnson, R. (2020). Cancer LncRNA Census reveals evidence for deep functional conservation of long noncoding RNAs in tumorigenesis. *Communications Biology*, 3(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0741-7>
- Chen, F. Y., Zhou, Z. Y., Zhang, K. J., Pang, J., & Wang, S. M. (2020). Long non-coding RNA MIR100HG promotes the migration, invasion and proliferation of triple-negative breast cancer cells by targeting the miR-5590-3p/OTX1 axis. *Cancer cell international*, 20(1), 508. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2096-5>
- Chi, C., Hou, W., Zhang, Y., Chen, J., Shen, Z., Chen, Y., & Li, M. (2023). PDHB-AS suppresses cervical cancer progression and cisplatin resistance via inhibition on Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Cell Death & Disease*, 14(2), 90. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05547-5>
- Chi, S., Shen, L., Hua, T., Liu, S., Zhuang, G., Wang, X., Zhou, X., Wang, G., & Wang, H. (2017). Prognostic and diagnostic significance of lncRNAs expression in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(45), 79061. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18323>
- Chodurska, B., & Kunej, T. (2025). Long non-coding RNAs in humans: classification, genomic organization and function. *Non-coding RNA research*. 11(2), 313–325. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.01.004>
- Christofyllakis, K., Bittenbring, J. T., Thurner, L., Ahlgrimm, M., Stilgenbauer, S., Bewarder, M., & Kaddu-Mulindwa, D. (2022). Cost-effectiveness of precision cancer medicine-current challenges in the use of next generation sequencing for comprehensive tumour genomic profiling and the role of clinical utility frameworks. *Molecular and Clinical Oncology*, 16(1), 21. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2453>
- Coan, M., Haefliger, S., Ounzain, S., & Johnson, R. (2024). Targeting and engineering long non-coding RNAs for cancer therapy. *Nature Reviews Genetics*, 25(8), 578–595. <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00693-2>
- Dai, S.-G., Guo, L.-L., Xia, X., & Pan, Y. (2019). Long non-coding RNA WT1-AS inhibits cell aggressiveness via miR-203a-5p/FOXN2 axis and is associated with prognosis in cervical cancer. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 23(2), 486–495. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201901\\_16860](https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16860)
- del Campo, N. M. S., & Matamoros, L. Z. (2021). Análisis estadístico implicative en la identificación de factores pronósticos de mortalidad por cáncer cervicouterino. *Acta Médica Del Centro*, 15(2), 188–203. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2709-79272021000200188&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000200188&lng=es&tlng=es).
- Donehower, L. A., Soussi, T., Korkut, A., Liu, Y., Schultz, A., Cardenas, M., Li, X., Babur, O., Hsu, T.-K., & Lichtarge, O. (2019). Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. *Cell Reports*, 28(5), 1370–1384. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.001>
- Duan, H. X., Li, B. W., Zhuang, X., Wang, L. T., Cao, Q., Tan, L. H., Qu, G. F., & Xiao, S. (2019). TCF21 inhibits tumor-associated angiogenesis and suppresses the growth of cholangiocarcinoma by targeting PI3K/Akt and ERK signaling. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 316(6), G763–G773. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00264.2018>

- Esposito, R., Polidori, T., Meise, D. F., Pulido-Quetglas, C., Chouvardas, P., Forster, S., Schaerer, P., Kobel, A., Schlatter, J., & Kerkhof, E. (2022). Multi-hallmark long noncoding RNA maps reveal non-small cell lung cancer vulnerabilities. *Cell Genomics*, 2(9). <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2022.100171>
- Fan, Y., Sheng, W., Meng, Y., Cao, Y., & Li, R. (2020). LncRNA PTENP1 inhibits cervical cancer progression by suppressing miR-106b. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 48(1), 393–407. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1709852>
- Fani, M., Mahmoodi, P., Emadzadeh, M., Avan, A., Karimi, E., Ferns, G. A., Rezayi, M., & Amiri, I. S. (2020). Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with cervical cancer and their diagnosis methods in Iranian women: A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cancer*, 44(1), 100493. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2019.06.008>
- FDA-NIH Biomarker Working Group. (2020). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US). *Contents of a Biomarker Description*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566059/>
- Feng, L.-L., Shen, F.-R., Zhou, J.-H., & Chen, Y.-G. (2019). Expression of the lncRNA ZFAS1 in cervical cancer and its correlation with prognosis and chemosensitivity. *Gene*, 696, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.025>
- Feng, H., Li, B., Li, Z., Wei, Q., & Ren, L. (2021). PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 21, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08138-3>
- Floudas, C. S., Goswami, M., Donahue, R. N., Strauss, J., Pastor, D. M., Redman, J. M., Brownell, I., Turkbey, E. B., Steinberg, S. M., Cordes, L. M., Marté, J. L., Khan, M. H., McMahon, S., Lamping, E., Manu, M., Manukyan, M., Brough, D. E., Lankford, A., Jochems, C., Schlom, J., ... Gulley, J. L. (2025). PRGN-2009 and bintrafusp alfa for patients with advanced or metastatic human papillomavirus-associated cancer. *Cancer immunology, immunotherapy* : CIL, 74(5), 155. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04009-z>
- Fuzzell, L. N., Perkins, R. B., Christy, S. M., Lake, P. W., & Vadaparampil, S. T. (2021). Cervical cancer screening in the United States: Challenges and potential solutions for underscreened groups. *Preventive Medicine*, 144, 106400. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106400>
- Gao, Y.-L., Zhao, Z.-S., Zhang, M.-Y., Han, L.-J., Dong, Y.-J., & Xu, B. (2017). Long noncoding RNA PVT1 facilitates cervical cancer progression via negative regulating of miR-424. *Oncology Research*, 25(8), 1391. <https://doi.org/10.3727/096504017X14881559833562>
- Gao, N., Li, Y., Li, J., Gao, Z., Yang, Z., Li, Y., Liu, H., & Fan, T. (2020). Long non-coding RNAs: the regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers. *Frontiers in Oncology*, 10, 598817. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.598817>
- Gao, M., & Shang, X. (2023). Identification of associations between lncRNA and drug resistance based on deep learning and attention mechanism. *Frontiers in microbiology*, 14, 1147778. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1147778>
- Gareev, I., Gileva, Y., Dzidzaria, A., Beylerli, O., Pavlov, V., Agaverdiev, M., Mazorov, B., Biganyakov, I., Vardikyan, A., Jin, M., & Ahmad, A. (2021). Long non-coding RNAs in oncurology. *Non-coding RNA research*, 6(3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2021.08.001>
- Gibb, E. A., Becker-Santos, D. D., Enfield, K. S. S., Guillaud, M., van Niekerk, D., Maticic, J. P., MacAulay, C. E., & Lam, W. L. (2012). Aberrant expression of long noncoding RNAs in cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 22(9). <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318272f2c9>
- Hall, M. T., Simms, K. T., Lew, J.-B., Smith, M. A., Saville, M., & Canfell, K. (2018). Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017–2035: example from Australia. *PloS One*, 13(2), e0185332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185332>
- He, J., Huang, B., Zhang, K., Liu, M., & Xu, T. (2020). Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110209. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110209>

- Hu, Y., Li, G., Ma, Y., Luo, G., Wang, Q., & Zhang, S. (2023). Effect of Exosomal lncRNA MALAT1/miR-370-3p/STAT3 Positive Feedback Loop on PI3K/Akt Pathway Mediating Cisplatin Resistance in Cervical Cancer Cells. *Journal of Oncology*, 2023(1), 6341011. <https://doi.org/10.1155/2023/6341011>
- Huang, H., Du, J., Jin, B., Pang, L., Duan, N., Huang, C., Hou, J., Yu, W., Hao, H., & Li, H. (2021). Combination of urine exosomal mRNAs and lncRNAs as novel diagnostic biomarkers for bladder cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 667212. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.667212>
- Huang, S., Zheng, G., & Yang, K. (2023). Neoadjuvant PD-1/PD-L1 combined with CTLA-4 inhibitors for solid malignancies: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 21(1), 349. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03212-5>
- INEGI. (2025). Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer. <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia/9661>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2011). Prevención y detección oportuna del cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención. Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010. IMSS. 17–20. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/146GER.pdf>
- Ji, Y. Y., Meng, M., & Miao, Y. (2020). lncRNA SNHG1 promotes progression of cervical cancer through miR-195/NEK2 axis. *Cancer Management and Research*, 11423–11433. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S277064>
- Kandoth, C., McLellan, M. D., Vandin, F., Ye, K., Niu, B., Lu, C., Xie, M., Zhang, Q., McMichael, J. F., & Wyczalkowski, M. A. (2013). Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 502(7471), 333–339. <https://doi.org/10.1038/nature12634>
- Kapranov, P., Cheng, J., Dike, S., Nix, D. A., Duttgupta, R., Willingham, A. T., Stadler, P. F., Hertel, J., Hackermüller, J., & Hofacker, I. L. (2007). RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*, 316(5830), 1484–1488. <https://doi.org/10.1126/science.1138341>
- Kawamura, H., Honda, M., Takano, Y., Kinuta, S., Kamiga, T., Saji, S., & Kono, K. (2022). Prognostic role of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer. *Anticancer Research*, 42(8), 3921–3928. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15886>
- Landegren, U., & Hammond, M. (2021). Cancer diagnostics based on plasma protein biomarkers: hard times but great expectations. *Molecular Oncology*, 15(6), 1715–1726. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12809>
- Lee, Y., Ahn, C., Han, J., Choi, H., Kim, J., Yim, J., ... & Kim, V. N. (2003). The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 425(6956), 415–419. <https://doi.org/10.1038/nature01957>
- Lee, J.-E., Chung, Y., Rhee, S., & Kim, T.-H. (2022). Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer. *BMB Reports*, 55(9), 429. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.9.042>
- Li, N., Meng, D., Gao, L., Xu, Y., Liu, P., Tian, Y., Yi, Z., Zhang, Y., Tie, X., & Xu, Z. (2018). Overexpression of HOTAIR leads to radioresistance of human cervical cancer via promoting HIF-1 $\alpha$  expression. *Radiation Oncology*, 13, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1153-4>
- Li, P., Wang, J., Zhi, L., & Cai, F. (2021). linc00887 suppresses tumorigenesis of cervical cancer through regulating the miR-454-3p/FRMD6-Hippo axis. *Cancer Cell International*, 21, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01730-w>
- Liu, M., Jia, J., Wang, X., Liu, Y., Wang, C., & Fan, R. (2018). Long non-coding RNA HOTAIR promotes cervical cancer progression through regulating BCL2 via targeting miR-143-3p. *Cancer Biology & Therapy*, 19(5), 391–399. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1423921>
- Liu, C., Deng, S., Jin, K., Gong, Y., Cheng, H., Fan, Z., Qian, Y., Huang, Q., Ni, Q., & Luo, G. (2020). Lewis antigen-negative pancreatic cancer: An aggressive subgroup. *International Journal of Oncology*, 56(4), 900–908. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.4989>

- Liu, J., Su, S., & Liu, Y. (2022). The value of Ki67 for the diagnosis of LSIL and the problems of p16 in the diagnosis of HSIL. *Scientific reports*, 12(1), 7613. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11584-z>
- Liu, M.-Y., & Li, N. (2023). The diagnostic value of lncRNA HOTAIR for cervical carcinoma in vaginal discharge and serum. *Medicine*, 102(26), e34042. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034042>
- Lizano, M., Carrillo-García, A., De La Cruz-Hernández, E., Castro-Muñoz, L. J., & Contreras-Paredes, A. (2024). Promising predictive molecular biomarkers for cervical cancer. *International Journal of Molecular Medicine*, 53(6), 50. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5374>
- Luo, A., Lan, X., Qiu, Q., Zhou, Q., Li, J., Wu, M., Liu, P., Zhang, H., Lu, B., & Lu, Y. (2022). LncRNA SFTA1P promotes cervical cancer progression by interaction with PTBP1 to facilitate TPM4 mRNA degradation. *Cell Death & Disease*, 13(11), 936. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05359-7>
- Ma, L., Cao, J., Liu, L., Du, Q., Li, Z., Zou, D., Bajic, V. B., & Zhang, Z. (2019). LncBook: a curated knowledgebase of human long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D128–D134. <https://doi.org/10.1093/nar/gky960>
- Matouk, I. J., Raveh, E., Abu-Lail, R., Mezan, S., Gilon, M., Gershtain, E., ... & Czerniak, A. (2014). Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(7), 1414–1426. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.03.023>
- Matouk, I. J., Halle, D., Raveh, E., Gilon, M., Sorin, V., & Hochberg, A. (2016). The role of the oncofetal H19 lncRNA in tumor metastasis: orchestrating the EMT-MET decision. *Oncotarget*, 7(4), 3748–3765. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6387>
- Mattern, J., Letendre, I., Sibiude, J., Pénager, C., Jnifen, A., Souare, F., Ayel, S., Nguyen, T., & Mandelbrot, L. (2022). Diagnosis of advanced cervical cancer, missed opportunities? *BMC Women's Health*, 22(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01668-3>
- Mattick, J. S., Amaral, P. P., Carninci, P., Carpenter, S., Chang, H. Y., Chen, L.-L., Chen, R., Dean, C., Dinger, M. E., Fitzgerald, K. A., Gingeras, T. R., Guttman, M., Hirose, T., Huarte, M., Johnson, R., Kanduri, C., Kapranov, P., Lawrence, J. B., Lee, J. T., ... Wu, M. (2023). Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(6), 430–447. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8>
- Maver, P. J., & Poljak, M. (2020). Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(5), 579–583. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.006>
- McGraw, S. L., & Ferrante, J. M. (2014). Update on prevention and screening of cervical cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(4), 744. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.744>
- Ming, J., Cheng, F., Fu, Y., Zhang, M., Rou, Q., Liu, K., Nuertai, Z., Xu, S., Tao, L., Abudujapar, A., & Liu, Y. (2025). Long non-coding RNA H19 promotes cervical cancer development via targeting the microRNA-140/ALDH1A1 axis. *European journal of medical research*, 30(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02350-8>
- Mwaliko, E., Van Hal, G., Bastiaens, H., Van Dongen, S., Gichangi, P., Otsyula, B., Naanyu, V., & Temmerman, M. (2021). Early detection of cervical cancer in western Kenya: determinants of healthcare providers performing a gynaecological examination for abnormal vaginal discharge or bleeding. *BMC Family Practice*, 22, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01395-y>
- National Institute of Health. (2022). Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- Naz, F., Tariq, I., Ali, S., Somaida, A., Preis, E., & Bakowsky, U. (2021). The role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in female oriented cancers. *Cancers*, 13(23), 6102. <https://doi.org/10.3390/cancers13236102>
- Ni, S., Wei, Z., & Li, D. (2023). Effect of lncRNA LINC00324 on cervical cancer progression through down-regulation of miR-195-5p. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 43(2), 2285384. <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2285384>

- Patel, D., Thankachan, S., Sreeram, S., Kavitha, K. P., Kabekkodu, S. P., & Suresh, P. S. (2025). LncRNA-miRNA-mRNA regulatory axes as potential biomarkers in cervical cancer: a comprehensive overview. *Molecular Biology Reports*, 52(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-10215-2>
- Pavelescu, L. A., Mititelu-Zafiu, N. L., Mindru, D. E., Vladareanu, R., & Curici, A. (2025). Molecular Insights into HPV-Driven Cervical Cancer: Oncoproteins, Immune Evasion, and Epigenetic Modifications. *Microorganisms*, 13(5), 1000. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13051000>
- Peña, A., Orozco-Gómez, C., Amaro Hinojosa, M. D., & Jiménez-Vázquez, V. (2023). Factores que intervienen en la prevención del cáncer cervicouterino en jóvenes, medidas de prevención y rol del personal profesional de enfermería: revisión de literatura. *CienciaCierta*. [https://www.researchgate.net/publication/377590003\\_Factores\\_que\\_intervienen\\_en\\_la\\_prevenccion\\_del\\_cancer\\_cervicouterino\\_en\\_jovenes\\_medidas\\_de\\_prevenccion\\_y\\_rol\\_del\\_personal\\_profesional\\_de\\_enfermeria\\_revision\\_de\\_literatura](https://www.researchgate.net/publication/377590003_Factores_que_intervienen_en_la_prevenccion_del_cancer_cervicouterino_en_jovenes_medidas_de_prevenccion_y_rol_del_personal_profesional_de_enfermeria_revision_de_literatura)
- Perenguez, M., Ramírez-Montaño, D., Candelo, E., Echavarría, H., & De La Torre, A. (2024). Genomic Medicine: Perspective of the Challenges for the Implementation of Preventive, Predictive, and Personalized Medicine in Latin America. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 21(2), 51-57. <https://doi.org/10.2174/0118756921304274240819071740>
- Rajaram, S., & Gupta, B. (2021). Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas. *Indian Journal of Medical Research*, 154(2), 210–220. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_857\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_857_20)
- Rodrik-Outmezguine, V. S., Okaniwa, M., Yao, Z., Novotny, C. J., McWhirter, C., Banaji, A., Won, H., Wong, W., Berger, M., & de Stanchina, E. (2016). Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor. *Nature*, 534 (7606), 272–276. <https://doi.org/10.1038/nature17963>
- Safaeian, M., & Sherman, M. E. (2013). From papnicolaou to papillomaviruses: evolving challenges in cervical cancer screening in the era of human papillomavirus vaccination. In *Journal of the National Cancer Institute. Oxford University Press US*. 105(20), 1524–1526. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt267>
- Sarhadi, V. K., & Armengol, G. (2022). Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*, 12(8), 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
- Schmitz, S. U., Grote, P., & Herrmann, B. G. (2016). Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73, 2491–2509. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2174-5>
- Serghiou, S., Kyriakopoulou, A., & Ioannidis, J. P. A. (2016). Long noncoding RNAs as novel predictors of survival in human cancer: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Cancer*, 15(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0535-1>
- Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>
- St. Laurent, G., Wahlestedt, C., & Kapranov, P. (2015). The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends in Genetics*, 31(5), 239–251. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.03.007>
- Statello, L., Guo, C. J., Chen, L. L., & Huarte, M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature reviews Molecular cell biology*, 22(2), 96-118. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>
- Su, Y., Hou, W., Zhang, C., Ji, P., Hu, R., Zhang, Q., Wang, Y., Li, P., Zhang, H., Chen, Y., Zhang, X., Zhang, M. (2022). Long non-coding RNA ZFAS1 regulates cell proliferation and invasion in cervical cancer via the miR-190a-3p/KLF6 axis. *Bioengineered*, 13(2), 3840–3851. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2022265>
- Sun, W., Wang, L., Zhao, D., Wang, P., Li, Y., & Wang, S. (2018). Four circulating long non-coding RNAs act as biomarkers for predicting cervical cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 83(6), 533–539. <https://doi.org/10.1159/000487595>
- Sweta, S., Dudnakova, T., Sudheer, S., Baker, A. H., & Bhushan, R. (2019). Importance of long non-coding RNAs in the development and disease of skeletal muscle and cardiovascular lineages. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 228. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00228>

- Tornesello, M. L., Faraonio, R., Buonaguro, L., Annunziata, C., Starita, N., Cerasuolo, A., Pezzuto, F., Tornesello, A. L., & Buonaguro, F. M. (2020). The Role of microRNAs, Long Non-coding RNAs, and Circular RNAs in Cervical Cancer. *Frontiers in oncology*, 10, 150. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00150>
- Taniguchi, H., Nakamura, Y., Kotani, D., Yukami, H., Mishima, S., Sawada, K., Shirasu, H., Ebi, H., Yamanaka, T., Aleshin, A., Billings, P. R., Rabinowitz, M., Oki, E., Takemasa, I., Kato, T., Mori, M., & Yoshino, T. (2021). CIRCULATE-Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer science*, 112(7), 2915–2920. <https://doi.org/10.1111/cas.14926>
- Trujano-Camacho, S., Cantú-de León, D., Pérez-Yepez, E., Contreras-Romero, C., Coronel-Hernandez, J., Millan-Catalan, O., Rodríguez-Dorantes, M., López-Camarillo, C., Gutiérrez-Ruiz, C., Jacobo-Herrera, N., & Pérez-Plasencia, C. (2024). HOTAIR Promotes the Hyperactivation of PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathways via PTEN Hypermethylation in Cervical Cancer. *Cells*, 13(17), 1484. <https://doi.org/10.3390/cells13171484>
- Walboomers, J. M. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., Snijders, P. J. F., Peto, J., Meijer, C. J. L. M., & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*, 189(1), 12–19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
- Wang, N., Hou, M. S., Zhan, Y., Shen, X. B., & Xue, H. Y. (2018). MALAT1 promotes cisplatin resistance in cervical cancer by activating the PI3K/AKT pathway. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 22(22), 7653–7659. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201811\\_16382](https://doi.org/10.26355/eurrev_201811_16382)
- Wang, M., Fu, L., Xu, Y., Ma, S., Zhang, X., & Zheng, L. (2023). A comprehensive overview of exosome lncRNAs: Emerging biomarkers and potential therapeutics in gynecological cancers. *Frontiers in Oncology*, 13, 1138142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1138142>
- Wen, K., Wang, L., Su, H., Yu, L., Zhang, S., Wei, M., ... & Guo, Y. (2025). Development of a m6A- and ferroptosis-related lncRNA signature for forecasting prognosis and treatment response in cervical cancer. *BMC cancer*, 25(1), 580. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13974-8>
- Wu, S., Liu, L., Xu, H., Zhu, Q., & Tan, M. (2023). The involvement of MALAT1-ALKBH5 signaling axis into proliferation and metastasis of human papillomavirus-positive cervical cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 24(1), 2249174. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2249174>
- Yin, X., Liu, X., Gong, H., & Chu, Z. (2024). lncRNA STARD7-AS1 suppresses cervical cancer cell proliferation while promoting autophagy by regulating miR-31-5p/TXNIP axis to inactivate the mTOR signaling. *Journal of Gynecologic Oncology*, 35(4), e97. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e97>
- Yu, Y., Xie, Z., Zhao, M., & Lian, X. (2021). Identification of PIK3CA multigene mutation patterns associated with superior prognosis in stomach cancer. *BMC Cancer*, 21, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08115-w>
- Yu, L., Chen, X., Liu, X., Fei, L., Ma, H., Tian, T., Wang, L., & Chen, S. (2022). Significance of triple detection of p16/ki-67 dual-staining, liquid-based cytology and HR HPV testing in screening of cervical cancer: a retrospective study. *Frontiers in Oncology*, 12, 915418. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.915418>
- Zhang, J., Liu, S. C., Luo, X. H., Tao, G. X., Guan, M., Yuan, H., & Hu, D. K. (2016). Exosomal Long noncoding RNAs are differentially expressed in the Cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients. *Journal of clinical laboratory analysis*, 30(6), 1116–1121. <https://doi.org/10.1002/jcla.21990>
- Zhang, W., Wu, Q., Liu, Y., Wang, X., Ma, C., & Zhu, W. (2022). lncRNA HOTAIR promotes chemoresistance by facilitating epithelial to mesenchymal transition through miR-29b/PTEN/PI3K signaling in cervical cancer. *Cells Tissues Organs*, 211(1), 16–29. <https://doi.org/10.1159/000519844>
- Zhang, X., Jin, M., Liu, S., Zang, M., Hu, L., Du, T., & Zhang, B. (2023). The roles and molecular mechanisms of long non-coding RNA WT1-AS in the maintenance and development of gastric cancer stem cells. *Heliyon*, 9(4). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14655>
- Zhang Y. (2024). lncRNA-encoded peptides in cancer. *Journal of hematology & oncology*, 17(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01591-0>

- Zhao, Y., Dong, X., & Hou, R. (2020). lncRNA PICART1 alleviates progression of cervical cancer by upregulating TCF21. *Oncology Letters*, 19(6), 3719–3724. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11486>
- Zhou, Y., Jin, X., Ma, J., Ding, D., Huang, Z., Sheng, H., Yan, Y., Pan, Y., Wei, T., & Wang, L. (2021a). HDAC5 loss impairs RB repression of pro-oncogenic genes and confers CDK4/6 inhibitor resistance in cancer. *Cancer Research*, 81(6), 1486–1499. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2828>
- Zhou, Y., Wang, Y., & Lin, M. (2021b). lncRNA HOTAIR Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis by Sponging miR-214-3p in HPV16 Positive Cervical Cancer Cells. *Cancer Cell International*, 21(1), 400. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02103-7>
- Zhou, Y., Tao, L., Qiu, J., Xu, J., Yang, X., Zhang, Y., Tian, X., Guan, X., Cen, X., & Zhao, Y. (2024). Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01823-2>