

CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: GENÉTICA E TRATAMENTO

CERVICAL CANCER: GENETICS AND TREATMENT

¹BRAZ, Victória Ricardo; ²SOUZA, Cintia Maria; ³SOUZA, Livia Peres; ⁴QUEIROZ, Camila Domingues; ⁵CARMO, Vitória Caroline Domingues; ⁶COIMBRA, Juliano Rodrigues; ⁷SILVA, Douglas Fernandes.

^{1 a 7}Departamento de Enfermagem – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos–Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

O Câncer do Colo do Útero (CCU), também chamado de câncer cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos do Papilomavírus Humano – HPV. Alguns cânceres do colo do útero, podem ser diagnosticados quando são encontrados resultados anormais do exame de Papanicolaou, o que levará a realização de mais exames para a confirmação diagnóstica da doença. As principais opções e mais comuns de tratamento para o câncer de colo do útero são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia alvo e imunoterapia, que podem ser realizadas sozinhas ou em conjunto, dependendo do estágio da doença, novos estudos na biologia molecular estão sendo sugeridos, para uma ação mais efetiva no diagnóstico ou tratamento. Como é o caso do uso da técnica CRISPR/Cas9 no tratamento. Diversos estudos têm o aplicado também o sistema CRISPR/Cas9 para mudar ou remover mutações em genes (oncogenes e proto-oncogenes) que resultam essa proliferação celular sem controle que pode resultar em um câncer.

Palavras-chave: CRISPR/Cas9; Células T ou CAR-T; Câncer do Colo do Útero

ABSTRACT

Cervical Cancer (CCU), also called cervical cancer, is caused by persistent infection by some types of Human Papillomavirus - HPV. Some cervical cancers can be diagnosed when abnormal Pap test results are found, which will lead to more tests for the diagnostic confirmation of the disease. The main and most common treatment options for cervical cancer are: surgery, radiotherapy, chemotherapy, target therapy and immuno Suggested, for a more effective action in the diagnosis or treatment. As is the case with the use of the CRISPR/Cas9 technique in treatment. Several studies have also applied the CRISPR/Cas9 system to change or remove mutations in genes (oncogenes and proto-oncogenes) that result in this uncontrolled cellular proliferation that can result in cancer.

Keywords: CRISPR/Cas9; T or CAR-T Cells; Cervical Cancer.

INTRODUÇÃO

O INCA (Instituto Nacional de Câncer 2022) define o câncer como um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. É uma das principais causas de morte na população, especialmente nos países menos desenvolvidos.

O Câncer do Colo do Útero (CCU), também chamado de câncer cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos do Papilomavírus Humano - HPV (chamados de tipos oncogênicos) (UFPB, 2021). A infecção genital por esse vírus é muito frequente e na maioria das vezes não causa doença (INCA,2022).

O CCU, já no ano de 2004, é o quarto mais incidente na população feminina mundial, com aproximadamente 530.000 casos novos por ano no mundo, e é o quarto com relação à mortalidade. Em vista que CCU é uma das causas mais importantes de morbidade feminina no Brasil (MS-BRASIL 2004). Esse câncer tem aproximadamente 570 mil casos novos por ano no mundo, e pode afirmar que é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres (IARC, 2020), o CCU provoca mais de 311 mil óbitos por ano. Segundo o INCA no ano de 2020 ocorreram 6.627 óbitos por CCU, que representando uma taxa de mortalidade de 4,60/100 mil.

Alguns cânceres do colo do útero, podem ser diagnosticados quando são encontrados resultados anormais do exame de Papanicolau, o que levará a realização de mais exames para a confirmação diagnóstica da doença. No caso de diagnóstico de câncer de colo de útero invasivo, o médico encaminhará a paciente a um oncologista ginecológico (ONCOGUIA,2014).

O câncer é causado por alterações genéticas e multiplicação desordenadas e descontroladas das células mutadas, podendo ou não invadir tecidos e órgãos adjacentes ou distantes. Para tanto ainda podem ser classificados como benigno ou maligno (INCA,2022)

No caso do câncer de colo do útero, a proliferação maligna tem seu desenvolvimento lento, que pode evoluir sem sintomas ou com sinais que passem despercebidos. Por esse motivo, e devido a sua alta incidência, é fundamental se informar sobre o que causa o câncer de colo do útero, quais são os sintomas quando presentes e como é feito o diagnóstico, a prevenção e o tratamento (IARC,2020).

Esta pesquisa teve como objetivo levantar e compreender novas possibilidades de tratamentos para o câncer de colo do útero, utilizando biotecnologia e técnicas aplicadas a biologia molecular e terapia genica. Almeja-se que todo processo dessa pesquisa possa oferecer um conhecimento maior sobre novas formas de tratamento que ainda não são discutidas.

METODOLOGIA

Este trabalho foi produzido através de uma revisão de literatura, e os estudos foram selecionados após uma abrangente pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed (*National Library of Medicine*), Lilacs (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico.

A pesquisa nos bancos de dados foi realizada entre agosto e setembro de 2022 e com o tema central: “Câncer do colo de útero e novos tratamentos” e subdivisões: “genética no tratamento do câncer”; “terapia gênica e câncer do colo do útero”; “novos tratamentos”. Além de buscas utilizando as palavras chaves: “Câncer do colo de útero”, “CCU e genética” e “novos tratamentos genéticos no CCU”. Os critérios de inclusão dos artigos selecionados para a presente pesquisa foram: Artigos publicados em revistas que se encontram disponíveis nas bases de dados citados acima, artigos publicados no idioma português, espanhol e inglês no período de 2010-2022.

DESENVOLVIMENTO

A pesquisa nas bases de dados eletrônicas identificou 50 estudos no total e após análise de título e resumo, 16 foram para a etapa de revisão de texto completo e somente 10 se enquadraram nos critérios de inclusão. O Quadro 1 demonstra as características dos respectivos artigos incluídos nessa pesquisa.

Quadro 1: Resumo dos estudos incluídos.

| Artigos | Intervenção | Conclusão |
|---|--|--|
| <i>Frigieri, Barbara Maria, 2021</i> | Em função da importância da melatonina, o autor propôs o presente o seu uso no tratamento do CCU e avaliou seu potencial efeito nas células neoplásicas sobre a morfologia, proliferação e migração celular, citotoxicidade, genotoxicidade, apoptose, ciclo celular e expressão gênica, observando como ocorre essa ação e como essas alterações podem participar do processo tumorigênico. | Foi observado pelos autores que a melatonina não alterou a morfologia celular, mas reduziu a proliferação e migração celular, não foi citotóxica, mas foi genotóxica, reduzindo a formação de colônias tumorais. Além de induzir o processo de apoptose inicial, tardia e necrose; também estimulou as células a estacionarem nas fases G1/G0 e G2/M do ciclo celular. Dessa maneira, a melatonina apresentou ação antitumorigênica, antimigratórias e apoptóticas no CCU. |
| <i>Rocha, Gustavo Alvarenga & Melo, Victor Hugo, 2010</i> | Esta revisão teve por objetivo avaliar a aplicabilidade da detecção do HPV como forma de rastreamento primário das neoplasias cervicais, comparando a sensibilidade e a especificidade dos testes de biologia molecular com o exame de Papanicolaou, bem como os custos e o impacto destes testes sobre a morbimortalidade da doença. | Os autores observaram que o teste de detecção do HPV apresenta grande potencial para melhorar a qualidade do rastreamento, podendo reduzir efetivamente a morbimortalidade da doença. |
| <i>Padilha, Gustavo Luiz & La Porta, Vitória Garcia & González, Jisette &</i> | Neste estudo, os autores investigaram o efeito do extrato bruto aquoso obtido de folhas de uma espécie da família Myrtaceae (EBA), óleo essencial das folhas desta mesma espécie (OE1) e óleo essencial extraído de flores de uma | Foi relatado no trabalho que os três tratamentos inibiram de forma significativa a viabilidade das células tumorais a partir de concentrações baixas. Os autores ainda afirmaram que o potencial terapêutico dos |

| | | |
|--|---|---|
| <p><i>Pinheiro, Jordânia Dos Santos & Silveira, Gabriel Fernandes & Garcia, Helana Ortiz & Pfaffenseller, Bianca & Apel, Miriam Anders & Bruno, Alessandra Nejar, 2020</i></p> | <p>espécie da família Asteraceae (OE2) em células de uma linhagem humana de câncer cervical (SiHa) e em uma linhagem não tumoral de queratinócitos humanos (HaCaT).</p> | <p>tratamentos utilizados enfatiza a importância de investimentos na continuidade destes estudos e projetos relacionados à investigação de espécies vegetais como aliados no combate ao câncer.</p> |
| <p><i>Soares, Sílvia Carneiro, 2016</i></p> | <p>Este estudo foi desenvolvido pelos autores com o objetivo de analisar o efeito dos polimorfismos genéticos ERCC1 C8092A (rs321986) e XRCC3 Thr241Met (rs861539) na evolução clínica destas doentes, nomeadamente na eficácia da resposta terapêutica, sobrevivência global, sobrevivência livre de doença e na expressão de toxicidades provenientes da terapia.</p> | <p>A autora chegou à conclusão de que nesse sentido, a análise de variações genéticas interindividuais, como o estudo de polimorfismos genéticos torna-se relevante para a caracterização da suscetibilidade e para a seleção mais adequada das abordagens terapêuticas. Assim, com base nestas alterações genéticas, a definição de perfis de suscetibilidade para o desenvolvimento de cancro e preditivos do prognóstico poderá ser uma ferramenta útil na implementação de estratégias de prevenção e na escolha do tratamento para cada doente, de forma a diminuir a incidência e a mortalidade por cancro.</p> |
| <p><i>Nascimento, Jessica, 2019</i></p> | <p>O Autor avaliou a expressão da enzima ácido graxo-sintase (FASN) em biópsias de lesões precursoras e de câncer de colo de útero, para correlacionar sua expressão com os diferentes estágios do desenvolvimento do câncer. E também desenvolveu de nanocápsulas de poli(ε-caprolactona) contendo Orlistate (ORL) e propôs uma formulação tecnológica como estratégia terapêutica para o tratamento de CCU, testando sua citotoxicidade <i>in vitro</i> em linhagem de câncer de colo de útero (linhagem HeLa).</p> | <p>O trabalho demonstrou que o ORL é capaz de inibir a FASN e assim impedir o desenvolvimento tumoral em linhagens celulares de câncer cervical, uma vez que sua utilização leva a diminuição na viabilidade celular, morte por apoptose, parada no ciclo celular e autofagia. Desta forma, os resultados obtidos pelo autor indicam que a inibição da FASN pode ser uma estratégia terapêutica promissora para tratamento do câncer de colo de útero.</p> |
| <p><i>Mine, Karina Lumi, 2009</i></p> | <p>A autora buscou um perfil de expressão gênica capaz de prever a resposta ao tratamento, visto que, cerca de 35% das pacientes com câncer localmente avançado não respondem ao tratamento; identificar genes e grupos funcionais de genes (vias e redes gênicas) com expressão alterada em amostras de tecido tumoral em relação ao normal adjacente, para identificar genes e mecanismos envolvidos na patogênese do câncer de colo uterino.</p> | <p>No trabalho ficou evidente que o uso da análise de expressão gênica em larga escala possibilitou a identificação de genes e grupos funcionais de genes, alterados no câncer de colo uterino. E, por consequência, criou uma forma de avaliar o CCU e seu tratamento.</p> |
| <p><i>Eusébio, Dalinda Isabel da Silva, 2018</i></p> | <p>Os autores buscaram a produção e purificação de vetores de plasmídeo parental (PP) e mcDNA que codificam</p> | <p>No estudo <i>in vitro</i> realizados sugeriram que o mcDNA-p53 apresentaram resultados promissores,</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>para o gene supressor de tumor p53, através de um kit comercial para o PP-p53, pois o vírus do Papiloma Humano (HPV) comprometem a expressão ou a atividade das proteínas supressoras de tumor p53 e pRb. E a construção de um vetor de mcDNA multigénico, com clonagem de dois genes terapêuticos no PP, nomeadamente o gene p53 e o gene pri-miRNA-375, visando um potencial na aplicação terapêutica combinada e mais eficaz no cancro do colo do útero.</p> | <p>com potencial para ser utilizado numa nova estratégia terapêutica para o cancro do colo do útero. E em uma segunda etapa, foi construído um vetor de mcDNA multigénico, com um potencial na aplicação terapêutica combinada e mais eficaz no cancro do colo do útero.</p> |
| <p><i>Olveira, Mayke Adair Almeida, Mascarenhas, Gabriela Mendes Souza, Lima, Annie Alves de Souza, Carneiro, Vinicius Mendes Souza, 2022</i></p> | <p>Os autores estudaram proteínas precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) sintetizadas pelo vírus HPV, que podem ser responsáveis para o desenvolvimento da doença oncológicas e ser associadas ao CCU.</p> | <p>Como síntese das conclusões do trabalho, é destacado que os genes E1, E2 e E4 que possuem as funções de replicação, transcrição e maturação, respectivamente, desempenham seus papéis de maneira mais discreta. Já E5, E6 e E7 são apontados como os principais responsáveis para o desenvolvimento do câncer. Com isso, os autores sugerem uma possível ação sobre estes genes como ação de controle após a infecção pelo HPV.</p> |
| <p><i>Fukazawa, Elza Mieko, 2012</i></p> | <p>O objetivo avaliou o valor preditivo de resposta à radioterapia da expressão imunoistoquímica de COX-2, EGFR, CD44v6, HIF-1 e HIF-2 em 116 casos de carcinomas epidermóides avançados do colo uterino (estádios IIB, IIIA, IIB e IVA) e avaliar da mesma maneira a imunoexpressão diferencial nas células neoplásicas do tumor primário, tumor recidivado, tumor residual pós-radioterapia e tumor metastático.</p> | <p>Os resultados obtidos indicam valor preditivo de resposta à radioterapia apenas do HIF-2, que foi mais expresso em casos sem falha terapêutica, nas pacientes tratadas por radioterapia exclusiva. Em adição, o trabalho afirma que ocorreu aumento significativo de expressão imunoistoquímica apenas de EGFR e CD44v6 das amostras pós-radioterapia na doença residual, quando comparadas às amostras iniciais; este achado, afirma a autora, pode indicar que esses dois marcadores estejam relacionados de alguma forma à resistência do tumor à radioterapia.</p> |
| <p><i>Poliane Camila de Oliveira, Glaucia Alves dos Santos Simões Camila Alves Fiuza, Gabriele Caroline Dias Nascimento, 2022</i></p> | <p>Os autores levantaram diversos artigos e trabalhos na literatura objetivando identificar as possibilidades do uso da técnica de edição genética CRISPR/Cas9 para o tratamento do câncer do colo do útero.</p> | <p>Os autores afirmaram que o uso de ferramentas de modificação genética, como o CRISPR/Cas9, tem potencial de propiciar cura para lesões malignas do colo uterino, além de ter baixo custo, viabilidade e alta eficiência, se comparado aos métodos tradicionais de tratamento. Entretanto, foi identificado que os estudos levantados foram apenas <i>In Vitro</i>.</p> |

As principais opções e mais comuns de tratamento para o câncer de colo do útero são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia alvo e imunoterapia, que podem

ser realizadas sozinhas ou em conjunto, dependendo do estágio da doença (ONCOGUIA-2013).

Entretanto, novos estudos na biologia molecular estão sendo sugeridos, para uma ação mais efetiva no diagnóstico ou tratamento. Como é o caso do uso da técnica CRISPR/Cas9 no tratamento. Diversos estudos têm o aplicado também o sistema CRISPR/Cas9 para mudar ou remover mutações em genes (oncogenes e proto-oncogenes) que resultam essa proliferação celular sem controle que pode resultar em um câncer. Esses estudos retiraram células imunológicas do paciente com câncer (células T ou CAR-T), alteram essas células *in vitro* utilizando o CRISPR/Cas9 e depois as reintroduziram no organismo do paciente. Os resultados foram positivos, mostrando que as células do sistema imune do paciente conseguiram rejeitar os tumores. Os autores Oliveria et al. (2022), realizaram um levantamento bibliográfico sobre o tema e conseguiram concluir o potencial desta técnica no tratamento para o CCU, entretanto afirmaram também a necessidade de estudos *in vivo*, para perfazer estudos mais consistentes; pois, mesmo a técnica se promissora para o tratamento do câncer do colo do útero ainda falta estudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão de literatura ficou demonstrado, que atualmente diversos estudos estão sendo feitos baseados em novas formas de tratamento do câncer do colo uterino. A biotecnologia e técnicas aplicadas a biologia molecular e terapia genica tem mostrado que podem contribuir e aumentar a eficácia do tratamento para evitar ou propiciar cura para lesões malignas do colo uterino, além de terem baixo custo possuem viabilidade e alta eficiência, se comparado aos métodos tradicionais de tratamentos. Entretanto, apesar de inúmeros novos estudos serem promissores para o tratamento do câncer do colo do útero, a prevenção ainda continua sendo a melhor opção.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a UNIFIO por possibilitar oportunidades ao desenvolvimento, pesquisa e divulgação de conhecimentos científicos.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Adair; MASCARENHAS, Gabriela Mendes Souza; LIMA, Annie Alves de Souza; CARNEIRO, Vinicius Mendes Souza, 2022, *O efeito de plantas nativas sobre o câncer cervical ScientiaTec: Rev. De Educação, Ciência e Tecnologia do IFRS*, v. 7 n. 3, Edição Especial Biotecnologia, p: 41-58, Outubro 2020. Disponível em: https://dev7b.ifrs.edu.br/site_periodicos/periodicos/index.php/ScientiaTec/article/view/2394. Acesso em 05 de set 2022
- AMERICAN CÂNCER SOCIETY. **Signs and Symptoms of Cervical Cancer**, 2020.. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html#references>. Acesso em 04 set. 2022
- COIMBRA, E. C. **Desenvolvimento de estratégias vacinais contra o Câncer de colo de útero baseadas em “Vírus-Like Particles” e imunização genética**, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/18493>.
- INCA. INSTITUTO NACIONAL DE COMBATE AO CANCER. **Controle do câncer de mama: documento de consenso**. Brasília; 2004. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/>. Acesso em 04 set. 2022
- EUSÉBIO, Dalinda Isabel da Silva. **DNA minicircular multigênico com potencial ação terapêutica no cancro do colo do útero**. Diss. 2018. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/9862>. Acesso em 05 set 2022
- FARIA, Ághata. **CRISPR/Cas9: Prêmio Nobel de Química**, Blog Mendelics, 2020 Disponível em: <https://blog.mendelics.com.br/crispr-cas9-edicao-do-dna-e-o-tratamento-de-doencas/amp/>. Acesso em 08 set 2022
- FERREIRA, Letícia. **Câncer de colo de útero: entenda o que é e como funciona o tratamento**, jun de 2019. Disponível em: <https://blog.partmedsaude.com.br/cancer-de-colo-de-utero-entenda-o-que-e-e-como-funciona-o-tratamento/>. Acesso em 05 set 2022
- FRIGIERI, Barbara Maria. **"Ação da melatonina na modulação do câncer de colo de útero."** (2021). Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/215771>. Acesso em 05 set 2022
- FUKAZAWA, Elza Mieko. **Avaliação do controle local dos carcinomas de células escamosas avançados do colo do útero submetidos à radioterapia através da análise imunoistoquímica da COX-2, EGFR, CD44v6, HIF-1 e HIF-2** / Elza Mieko Fukazawa, 2012. 90 F. Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia. Orientador: Fernando Augusto Soares. São Paulo; s.n; 2012. 90 p. *ilus, tab*, Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-667412>. Acesso em 05 set 2022
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA . **Câncer do colo de útero**. Acesso em 05 set de 2022. Acesso em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20do%20colo%20do%20c%C3%BAter%20>

[2C%20tamb%C3%A9m%20chamado%20de%20c%C3%A2ncer,das%20vezes%20n%C3%A3o%20causa%20doen%C3%A7a](#) Acesso em 02 set 2022

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Câncer de colo de útero, como se comportam as células cancerosas**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/como-se-comportam-as-celulas-cancerosas>. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Atlas da mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2021b. 1 base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 18 jan 2021

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Brasília, DF: Ministério da Saúde 2016 Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes_para_o_Rastreamento_do_cancer_do_colo_do_uterio_2016_corrigido.pdf Acesso em 04 set. 2022

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da saúde, Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Câncer do colo do útero**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-uterio>. Acesso em 04 set. 2022.

MINE, K. L. **Análise transcriptômica em câncer do colo do útero, 2019**. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/8947>. Acesso em 05 set 2022

NASCIMENTO, Jéssica. "**Avaliação do papel da ácido graxo-sintase no desenvolvimento do câncer de colo de útero e proposta de formulação farmacêutica nanoestruturada para o novo alvo terapêutico**." (2019). Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/232463>. Acesso em 08 set 2022

OLIVEIRA, Adair Almeida M. .; MENDES SOUZA MASCARENHAS, G. .; ALVES DE SOUSA LIMA, A. .; MENDES SOUZA CARNEIRO, V. .; DANILO CARDOSO MATOS SILVA, C. .; VINÍCIUS CARDOSO MATOS SILVA, M. . **CORRELAÇÃO DOS FATORES GENÉTICOS DOS VÍRUS HPV 16/ 18 E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO. Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza, [S. l.], v. 3, 2022. DOI: 10.51249/easn03.2022.696**. Disponível em: <https://periodicojs.com.br/index.php/easn/article/view/696>. Acesso em 05 set 2022

OLIVEIRA, M. A. A.; MASCARENHAS, G. M. S.; DE SOUSA LIMA, A. A.; CARNEIRO, V. M. S.; SILVA, C. D. C. M.; SILVA, M. V. C. M. (2022). **Correlação Dos Fatores Genéticos Dos Vírus Hpv 16/18 E O Câncer De Colo De Útero. Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza, 3**. Disponível em: <https://periodicojs.com.br/index.php/easn/article/view/696>. Acesso em 05 set 2022

OLIVEIRA, Poliane Camila de; SANTOS, Gláucia Alves dos; NASCIMENTO, Gabriele Caroline Dias; FIUZA, Camila Alves. "**Utilização De Crispr Para Tratamento Do Câncer Do Colo Do Útero**." (2022). Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/diagnostico/767/128/>. Acesso em 05 set 2022

ONCOGUIA. Tratamentos do câncer de colo de útero. **American Cancer Society**, 2014. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/mobile/conteudo/tratamentos/768/128/> Acesso em 05 set 2022.

ROCHA, Gustavo Alvarenga; MELO, Victor Hugo, Biologia molecular no rastreamento das neoplasias cervicais uterinas / Molecular biology in screening of uterine cervical neoplasms .**Rev.Femina (online)** Artigo em Português | LILACS | ID: lil-545656, 38(3) *Que estava cheio de coisas na moto e não consegui trazer mar. 2010. Tab. Disponível em:* <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-545656>. Acesso em 05 de set 2022

TOMULEASA C.; FUJI S; BERCE C.; ONACIU A.; CHIRA S.; PETRUSHEV B.; MICU W-T.; MOISOIU V.; OSAN C.; CONSTANTINESCU C.; PASCA S.; JURJ A.; POP L.; BERINDAN-NEAGOE I.; DIMA D.; KITANO S. Chimeric Antigen Receptor T-Cells for the Treatment of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **Front. Immunol.** (2018) 9:239. doi: 10.3389/fimmu.2018.00239.. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00239/full>.

WHO - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer today**. Lyon: 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acesso em: 15 setembro 2022.