

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”**

**UNIGRANRIO**

**ISABELLA PAIVA RAMOS DE OLIVEIRA**

**HMGA2 E CÂNCER COLORRETAL: IMPLICAÇÕES NO PROGNÓSTICO E  
TRATAMENTO DA DOENÇA**

**RIO DE JANEIRO**

**2025**

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”  
UNIGRANRIO**

**ISABELLA PAIVA RAMOS DE OLIVEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade do Grande  
Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como  
requisito parcial para a obtenção do título  
de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Antonio Palumbo Júnior  
Coorientador: Matheus Lohan-Codeço

**RIO DE JANEIRO  
2025**

**ISABELLA PAIVA RAMOS DE OLIVEIRA**

**HMGA2 E CÂNCER COLORRETAL: IMPLICAÇÕES NO PROGNÓSTICO E  
TRATAMENTO DA DOENÇA**


Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade do Grande  
Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como  
requisito parcial para a obtenção do título  
de Bacharel em Biomedicina.


Orientador: Prof. Antonio Palumbo Júnior  
Coorientador: Matheus Lohan-Codeço

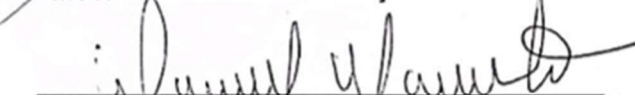
Aprovada em:


Rio de Janeiro, 28 de Novembro de 2025.

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dr. Antonio Palumbo Júnior – Orientador

  
MSc. Matheus Lohan-Codeço – Coorientador

  
Prof. Dr. Daniel Escorsim Machado – UNIGRANRIO

  
Dr. João Victor Roza Cruz – INCA

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Antonio Palumbo, pela grande oportunidade de estar hoje no Laboratório de Interações Celulares (LabIC/ICB-UFRJ), pelo exímio exemplo e por todo o conhecimento científico a mim ofertado;

Ao meu coorientador e amigo, Matheus Lohan-Codeço, por ser mais do que uma referência acadêmica e por compartilhar uma amizade genuína durante essa trajetória;

À Universidade do Grande Rio (Unigranrio), por ter sido a base da minha formação e por ter me proporcionado tantos aprendizados e oportunidades;

Aos colegas de trabalho do Laboratório de Interações Celulares (LabIC/ICB-UFRJ), especialmente Brenda Caruso, Lucas Lima, Luiza Poppe, Maria Luísa Barambo e Maria Aparecida, por dividirem essa trajetória científica comigo, tornando os dias mais alegres e leves;

À banca examinadora, pela disponibilidade e dedicação na avaliação e melhoria deste trabalho;

À minha mãe e ao meu pai, Alice e Fabrício, por fazerem de tudo por mim em todos esses anos e lutarem pela minha educação. Sem vocês, eu não estaria onde estou hoje;

Aos meus avós, que desde pequena incentivaram as idas às livrarias e a curiosidade pelo conhecimento. É um privilégio poder conviver e tê-los presentes comigo até hoje;

Ao Gabriel, que esteve presente do início ao fim da realização deste trabalho. Sua presença torna meus dias melhores e meu coração grato por ter você ao meu lado;

Aos meus familiares, por toda a demonstração de apoio e incentivo ao longo dos meus estudos;

Aos meus amigos mais antigos, que permaneceram comigo, mesmo à distância;

A todos os professores que contribuíram para a minha formação, da educação infantil à universidade. O trabalho de vocês foi essencial e louvável.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Dados globais de incidência e mortalidade do câncer em 2022 .....	1
<b>Figura 2</b> - Estimativa do número de novos casos de câncer por localização primária em homens e mulheres no Brasil, para cada ano do triênio 2023–2025.....	2
<b>Figura 3</b> – Classificação dos subtipos moleculares do CCR .....	3
<b>Figura 4</b> - Carcinogênese de câncer colorretal pela sequência adenoma-carcinoma-metástase.....	4
<b>Figura 5</b> - Representação da estrutura gênica de <i>HMGA2</i> .....	6
<b>Figura 6</b> - Mecanismo de ação das proteínas HMGA.....	7
<b>Figura 7</b> - Avaliação dos níveis de HMGA2 em linhagens celulares de CCR.....	9
<b>Figura 8</b> - A expressão diferencial de HMGA2 modula a capacidade migratória e invasiva das linhagens celulares de CCR .....	10
<b>Figura 9</b> - Impacto de HMGA2 na tumorigênese colorretal <i>in vivo</i> .....	11
<b>Figura 10</b> - Impacto de HMGA2 na sobrevida global e na recorrência do CCR .....	12
<b>Figura 11</b> - HMGA2 reduz a sobrevida global de pacientes nos estágios III-IV de CCR .....	13
<b>Figura 12</b> - A modulação dos níveis de HMGA2 impacta a resposta de células de CCR ao tratamento com 5-FU.....	15
<b>Figura 13</b> - HMGA2 se liga diretamente à região promotora de <i>IL11</i> .....	16
<b>Figura 14</b> - HMGA2 aumenta a atividade do promotor de <i>SLUG</i> .....	17
<b>Figura 15</b> - HMGA2 regula os níveis transcricionais de <i>SLUG</i> .....	18
<b>Figura 16</b> - HMGA2 regula os níveis transcricionais de <i>DVL2</i> .....	19

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1. Câncer Colorretal .....	1
1.2. HMGA2.....	5
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>8</b>
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>8</b>
3.1. Níveis de expressão de HMGA2 em linhagens celulares de CCR e sua influência na capacidade migratória e invasiva das linhagens <i>in vitro</i> .....	8
3.2. Papel de HMGA2 na carcinogênese colorretal <i>in vivo</i> .....	10
3.3. Relação entre a expressão de HMGA2 e o prognóstico de pacientes de CCR .....	11
3.4. Papel de HMGA2 na resposta <i>in vitro</i> de linhagens celulares de CCR ao tratamento com 5-FU.....	14
3.5. Mecanismos moleculares mediados por HMGA2.....	15
3.5.1. Ativação transcricional de <i>Interleucina 11 (IL-11)</i> .....	15
3.5.2. Ativação transcricional de <i>SLUG</i> .....	17
3.5.3. Ativação transcricional de <i>DVL2</i> .....	18
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>

# HMGA2 E CÂNCER COLORRETAL: IMPLICAÇÕES NO PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA

Isabella Paiva Ramos de Oliveira<sup>1</sup>

Matheus Lohan-Codeço<sup>2</sup>

Antonio Palumbo Júnior<sup>3</sup>

## RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é uma doença de alta incidência e mortalidade. Os sintomas dessa patologia são frequentemente tardios, dificultando o diagnóstico precoce e implicando em pior prognóstico; o que torna a busca por biomarcadores com potencial diagnóstico e terapêutico importante. Nesse contexto, a proteína HMGA2 se destaca, uma vez que possui níveis de expressão praticamente ausentes em tecidos adultos saudáveis, mas encontra-se superexpressa em diversos tumores malignos; além de possuir atuação na regulação indireta de genes associados com a gênese e progressão tumoral. Dessa forma, o presente trabalho apresenta uma revisão integrativa baseada na integração e síntese da literatura relacionada ao tema. Os resultados indicam que HMGA2 está superexpressa em linhagens celulares de CCR, promovendo maior capacidade invasiva e migratória *in vitro*. Em modelos *in vivo*, sua expressão ectópica acelera a carcinogênese e gera tumores maiores e mais numerosos. Em amostras de pacientes, níveis elevados de HMGA2 associam-se a um pior prognóstico e maior índice de recidiva, além de impactar mais significativamente o prognóstico de pacientes de estágios III-IV. Além disso, sua superexpressão reduz a sensibilidade ao 5-FU e regula diretamente genes ligados à progressão tumoral, como *IL11*, *SLUG* e *DVL2*. Portanto, diante do seu papel na progressão tumoral e sua associação com desfecho clínico desfavorável e resistência ao tratamento, além de HMGA2 se mostrar um potencial biomarcador diagnóstico, também se apresenta como potencial preditor terapêutico e prognóstico no CCR.

**Palavras-chave:** Câncer Colorretal; HMGA2; Prognóstico; Tratamento.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

<sup>2</sup> Biomédico, Mestre e Doutorando em Ciências Morfológicas no Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ

<sup>3</sup> Biólogo, Professor Adjunto do Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ

## ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a disease with high incidence and mortality. Its symptoms often appear late, which makes early diagnosis difficult and leads to worse prognosis, highlighting the importance of identifying diagnostic and therapeutic biomarkers. In this context, the HMGA2 protein is notable, as it is almost absent in healthy adult tissues but highly expressed in several malignant tumors, and it also contributes to the indirect regulation of genes involved in tumor development and progression. This work presents an integrative review based on the integration and synthesis of the available literature. The results indicate that HMGA2 is overexpressed in CRC cell lines, enhancing invasive and migratory capacity *in vitro*. In *in vivo* models, its ectopic expression accelerates carcinogenesis and leads to larger and more numerous tumors. In patient samples, high HMGA2 levels are associated with poorer prognosis and higher recurrence rates, and affect the prognosis of patients in stages III–IV more strongly. Furthermore, its overexpression reduces sensitivity to 5-FU and directly regulates genes involved in tumor progression, such as *IL11*, *SLUG*, and *DVL2*. Therefore, given its role in tumor progression and its association with unfavorable clinical outcomes and treatment resistance, in addition to HMGA2 being a potential diagnostic biomarker, it also presents itself as a potential therapeutic and prognostic predictor in CRC.

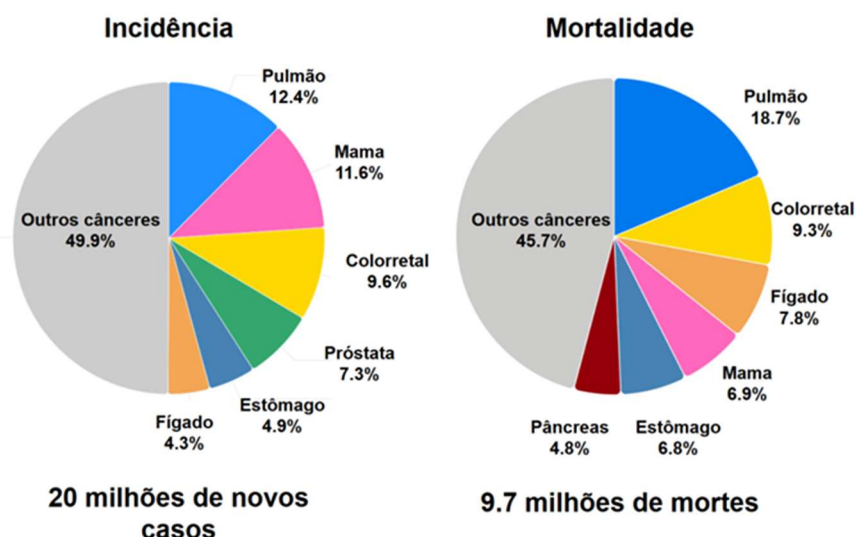
**Keywords:** Colorectal Cancer; HMGA2; Prognosis; Treatment.



## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Câncer Colorretal

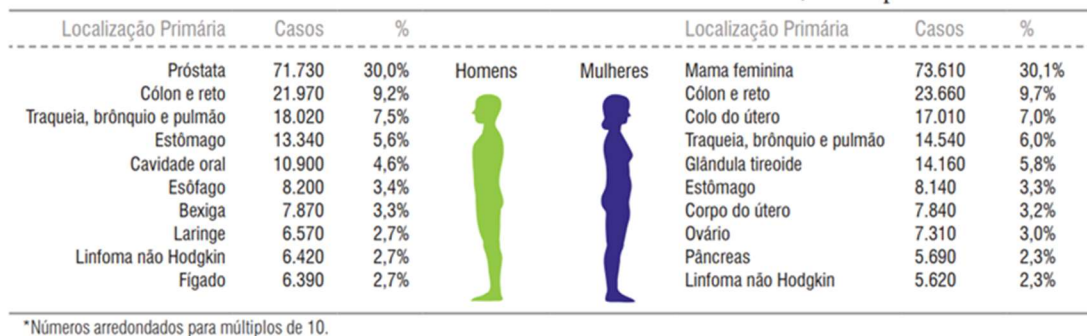
O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia maligna que se desenvolve no intestino grosso, e pode ser originada no cólon, no reto ou no ânus (INCA, 2022). Como uma doença de alta incidência e letalidade, ocupa a 3ª posição em número de casos e a 2ª em mortalidade no mundo (**Figura 1**; BRAY *et al.*, 2024). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que, para cada ano do triênio 2023-2025, o CCR será o segundo câncer mais incidente, tanto para homens (21.970 novos casos) quanto para mulheres (23.660 novos casos) (**Figura 2**; INCA, 2022).



**Figura 1 - Dados globais de incidência e mortalidade do câncer em 2022.** Gráficos representativos da distribuição dos casos e mortes pelos tipos de câncer em 2022 para ambos os sexos (Adaptado de BRAY *et al.*, 2024).

A nível geográfico, os índices de incidência da doença são cerca de 4 vezes mais altos em países com maiores Índices de Desenvolvimento Humano (IDH), como Austrália, Nova Zelândia e países europeus; do que em países com IDH menores, como países da África e do sul da Ásia (SUNG *et al.*, 2021). O elevado número de casos observados em países desenvolvidos ocorre, principalmente, devido ao estilo de vida ocidentalizado, caracterizado pelo aumento do sedentarismo, associado a dietas com grande consumo de carne vermelha, carne processada, bebidas

açucaradas e grãos refinados (SUNG *et al.*, 2021; SENORE *et al.*, 2020). Em relação a faixa etária, embora o CCR afete majoritariamente indivíduos com idade mais avançada (CHEONG *et al.*, 2023), o crescimento da implementação de programas de rastreamento em pessoas acima de 50 anos, tem ampliado a detecção precoce da doença, o que reduz a incidência entre as faixas etárias mais avançadas (IONESCU *et al.*, 2023). Entretanto, foi reportado um aumento significativo da incidência do CCR em adultos jovens (< 50 anos), explicado pela exposição a fatores de risco durante a infância e juventude, como o aumento da obesidade associado à ausência de atividade física e uso de antibióticos que afetam a microbiota intestinal (BRAY *et al.*, 2024). Fatores adicionais também estão associados com o desenvolvimento do CCR, como histórico familiar da doença, obesidade, consumo excessivo de álcool, e tabagismo (DEKKER *et al.*, 2019). Além disso, a incidência da doença é superior em homens em comparação às mulheres (FITZMAURICE *et al.*, 2018).



**Figura 2 - Estimativa do número de novos casos de câncer por localização primária em homens e mulheres no Brasil, para cada ano do triênio 2023-2025.** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para o triênio 2023-2025 por sexo, exceto pele não melanoma (INCA, 2022).

Histologicamente, o adenocarcinoma é o principal subtipo da doença, responsável por 85% dos casos (IARC, 2019). Esse subtipo se origina a partir de células epiteliais colunares da mucosa do cólon ou do reto (STEWART *et al.*, 2006) e apresenta formação de estruturas glandulares; o que serve como base para determinar o grau histológico do tumor (FLEMING *et al.*, 2012). Existem também outros subtipos mais raros da patologia: o carcinoma mucinoso, o carcinoma medular, o carcinoma de células em anel de sinete, entre outros; respondendo, em conjunto,

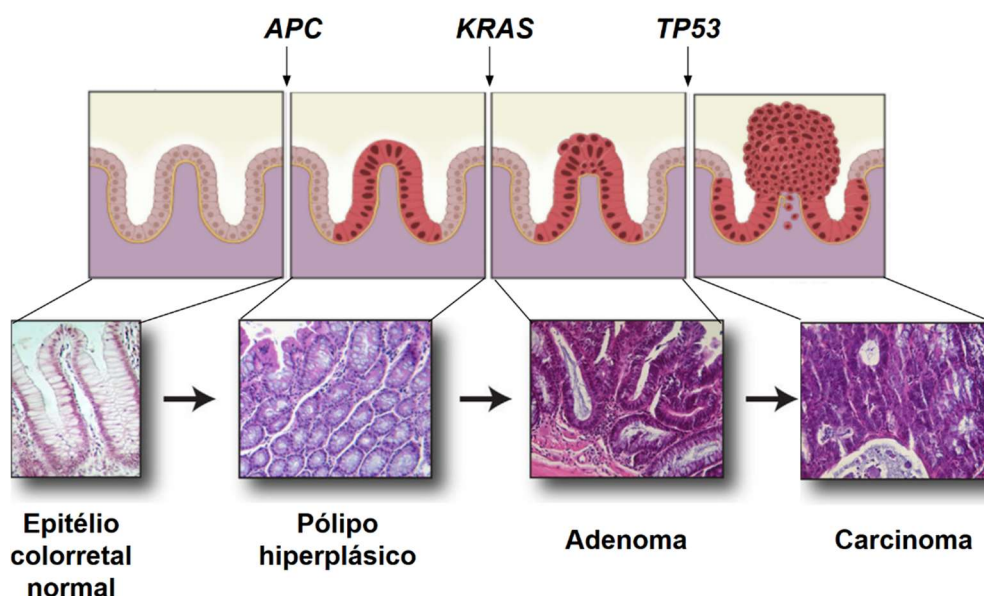
por cerca de 15% dos casos diagnosticados (IARC, 2019). Ademais, o CCR também apresenta uma classificação baseada no perfil de alterações moleculares apresentada por estas neoplasias. Os tumores são classificados em quatro subtipos moleculares consensuais (CMS): CMS1, que possui alta ativação imunológica e tumores com instabilidade de microssatélites (MSI). CMS2, com características epiteliais e ativação da via de Wnt/ $\beta$ -catenina; CMS3, com desregulação metabólica e mutações em *KRAS*; e CMS4, com características mesenquimais, infiltração no estroma e ativação de vias reguladas pelo fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e pelo receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) (**Figura 3**; GUINNEY *et al.*, 2015).

CMS1 MSI Imune	CMS2 Canônico	CMS3 Metabólico	CMS4 Mesenquimal
14%	37%	13%	23%
MSI, alto CIMP, hipermutado	Alta SCNA	MSI misto, SCNA baixo, CIMP baixo	Alta SCNA
Mutações em <i>BRAF</i>	Mutações em <i>KRAS</i>		
Ativação e infiltração imune	Ativação de WNT e MYC	Desregulação Metabólica	Infiltração estromal, ativação de TGF- $\beta$ , angiogênese
Pior sobrevida após recidiva			Pior sobrevida livre de recidiva e geral

**Figura 3 – Classificação dos subtipos moleculares do CCR.** CMS1 (instabilidade de microssatélites imune, 14%): hipermutado, alto fenótipo metilador de ilhas CpG (CIMP), instável em microssatélites (MSI), mutações em *BRAF*, alta ativação imunológica e com pior sobrevida pós-recidiva; CMS2 (canônico, 37%): características epiteliais, com altas alterações somáticas no número de cópias (SCNA) e com ativação acentuada das vias de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina e Myc; CMS3 (metabólico, 13%): epitelial, com MSI mista, com baixa SCNA, baixo CIMP, mutações em *KRAS* e com evidente desregulação metabólica. CMS4 (mesenquimal, 23%): acentuada SCNA, ativação de TGF- $\beta$ , invasão do estroma, angiogênese e pior sobrevidas livre de doença e global (Adaptado de GUINNEY *et al.*, 2015).

A maioria dos casos de CCR esporádico ocorre a partir da sequência adenoma-carcinoma, um modelo de carcinogênese caracterizado pelo acúmulo de assinaturas genéticas, como mutações nos genes *APC*, *TP53* e *KRAS* (LI *et al.*, 2021; IARC, 2019). O desenvolvimento se inicia com a formação de uma cripta aberrante,

que evolui para um pólip adenomatoso benigno e se torna um adenoma (LI *et al.*, 2021). A formação do adenoma ocorre em paralelo a mutações inativadoras ou deleções do gene *APC* (LI *et al.*, 2021); além de mutações ativadoras de *KRAS*, que também ocorrem em fases iniciais da sequência (SENORE *et al.*, 2020). A principal função de *APC* é regular a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina através da regulação dos níveis de intracelulares de  $\beta$ -catenina (FODDE *et al.*, 2001). *APC* faz parte do complexo de destruição de  $\beta$ -catenina, que estimula a sua fosforilação e a posterior degradação dependente de ubiquitina (ZHANG e SHAY, 2017). A inativação desse gene causa o acúmulo de  $\beta$ -catenina intracelular, que ao ser translocada para o núcleo, regula positivamente a transcrição de genes importantes para o desenvolvimento do tumor (ZHANG e SHAY, 2017). A progressão do adenoma para o carcinoma coincide com mutações inativadoras ou deleção do gene *TP53* (**Figura 4**; SENORE *et al.*, 2020). Já em outros casos esporádicos da doença, o desenvolvimento tumoral ocorre pela sequência da neoplasia serrilhada. Nessa sequência, o surgimento do tumor é caracterizado por mutações ativadoras de *BRAF* e *KRAS* e instabilidade epigenética, definida pelo fenótipo de metilação de ilhas CpG (CIMP), que pode gerar tanto tumores com instabilidade de microssatélites (MSI), quanto tumores com microssatélites estáveis (MSS). Outrossim, esses tumores raramente apresentam mutação em *APC* (LI *et al.*, 2021; DEKKER *et al.*, 2019; IARC, 2019).



**Figura 4 - Carcinogênese de câncer colorretal pela sequência adenoma-carcinoma-metástase.**

O desenvolvimento se inicia a partir do epitélio colorretal normal, formado por células epiteliais

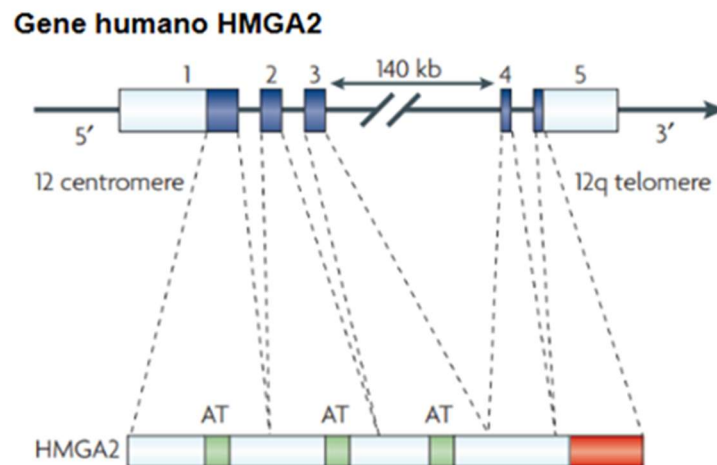
colunares e células caliciformes, que dá origem a um pólipó hiperplásico, associado a uma mutação inativadora ou deleção de *APC*. Paralelo a mutações ativadoras de *KRAS*, há o crescimento de um adenoma, que pode alcançar um tamanho clinicamente relevante, geralmente maior que 1 cm de diâmetro, além de ter histologia predominantemente vilosa. Após sucessivas etapas de expansão clonal, há a evolução do adenoma para o carcinoma, que é caracterizada por mutações inativadoras ou deleção de *TP53* (Adaptado de LI *et al.*, 2021; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017; KUIPERS *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2009; JONES *et al.*, 2008).

As abordagens terapêuticas do CCR variam conforme o estágio da doença (IARC, 2019). Tratamentos locais podem ser suficientes em estágios iniciais (IARC, 2019). Já em casos mais avançados, são recomendadas terapias neoadjuvantes – tal como a quimiorradioterapia – antes da ressecção cirúrgica; e os cuidados paliativos sistêmicos (IARC, 2019). No entanto, o diagnóstico da doença costuma ser tardio, pois sintomas como alteração do hábito intestinal e sangramento retal, comuns em outras patologias, frequentemente não são identificados ou são ignorados (ARAGHI *et al.*, 2021; MITCHELL *et al.*, 2008). Aliado a isto, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos para o CCR é de apenas 13-18% nos estágios avançados e metastáticos (American Society of Clinical Oncology, 2022), o que torna a busca por biomarcadores diagnósticos ou terapêuticos essencial, a fim de melhorar o manejo da doença e, consequentemente, a sobrevida dos pacientes.

## 1.2. HMGA2

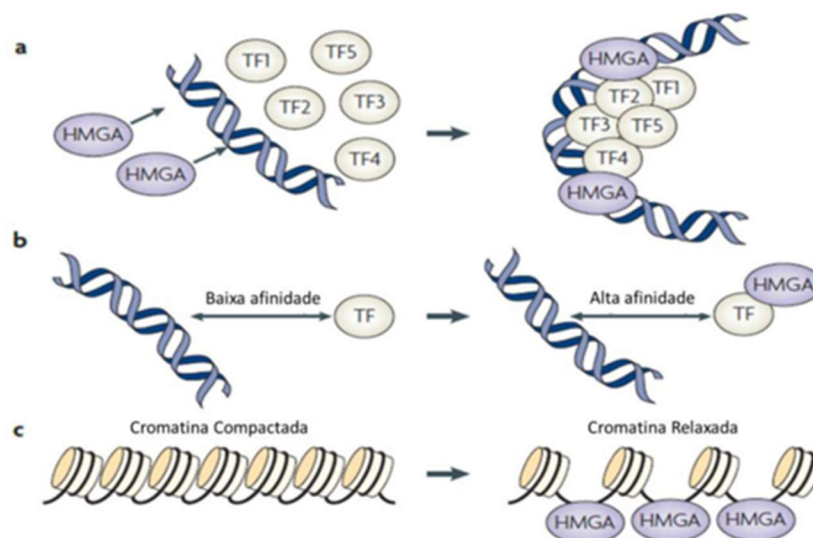
A proteína *High Mobility Group A 2* (HMGA2) faz parte da família de proteínas *High Mobility Group A* (HMGA), nomeada assim devido à alta mobilidade eletroforética em géis de poliacrilamida (DE MARTINO *et al.*, 2019). Essa família é composta por três membros: HMGA1a, HMGA1b e HMGA2. O gene *HMGA2* humano está localizado na banda cromossômica 12q13–15, é composto por 5 éxons, sendo todos eles transcritos (**Figura 5**). Os éxons 1-3 codificam domínios AT-*hooks*, os quais conseguem se ligar em regiões ricas em adenina e timina no DNA, causando o recrutamento de fatores promotores ou repressores da transcrição que podem inibir ou estimular a expressão gênica (MANSOORI *et al.*, 2021; FUSCO e FEDELE, 2007). Além disso, HMGA2 apresenta uma região C-terminal ácida, codificada pelo éxon 5. Acredita-se que essa região seja responsável por fazer interação direta com fatores

de transcrição, também modulando a expressão gênica ao influenciar a afinidade dos fatores de transcrição com a cromatina (DE MARTINO *et al.*, 2019; CLEYNEN E VAN DE VEN, 2008; FUSCO e FEDELE, 2007). As proteínas HMGA também conseguem modular a transcrição gênica por meio da alteração do grau de compactação da cromatina, pelo deslocamento da histona H1 (MA *et al.*, 2024; FUSCO e FEDELE, 2007). Nesse contexto, essa proteína age como fator de transcrição arquitetônico, uma vez que ela não possui atividade transcrricional intrínseca, mas modula a expressão gênica ao alterar a conformação do DNA, ligando-se a regiões ricas em adenina e timina, alterando seu grau de compactação ou interagindo com fatores de transcrição. (**Figura 6**; MA *et al.*, 2024; CLEYNEN E VAN DE VEN, 2008; FUSCO e FEDELE, 2007).



**Figura 5 - Representação da estrutura gênica de *HMGA2*.** O gene humano *HMGA2* está localizado na banda cromossômica 12q13–15. Possui 5 éxons, sendo todos eles transcritos. Os 3 primeiros éxons codificam as regiões dos domínios AT-hooks, enquanto o quarto éxon codifica uma sequência espaçadora. Já o quinto éxon codifica a região C-terminal ácida (caixa vermelha). Uma sequência intrônica (>140 Kb) separa o terceiro e o quarto éxon (Adaptado de FUSCO e FEDELE, 2007).





**Figura 6 - Mecanismo de ação das proteínas HMGA.** (a) Recrutamento de fatores de transcrição que regulam a expressão gênica. (b) Modulação de afinidade de fatores de transcrição ao DNA através da interação proteína-proteína. (c) Promoção da transcrição de genes através da alteração do grau de compactação da cromatina (Adaptado de FUSCO e FEDELE, 2007).

Durante o desenvolvimento embrionário, os genes da família HMGA são fisiologicamente expressos, mediando processos como proliferação, senescência e transição epitélio-mesênquima (TEM), enquanto em tecidos adultos saudáveis são praticamente indetectáveis (MA *et al.*, 2024; MANSOORI *et al.*, 2021). Entretanto, a expressão delas é retomada durante o processo neoplásico maligno, onde participam de processos importantes para a tumorigênese, como proliferação e invasão (PALUMBO, *et al.*, 2016). Nesse cenário, a superexpressão de HMGA2 foi reportada no CCR e relacionada com um pior prognóstico e o surgimento de metástases distantes (WANG *et al.*, 2011). Além disso, a alta expressão de HMGA2 em tumores colorretais foi associada à resistência ao tratamento quimioterápico com 5-fluorouracil (5-FU), um fármaco amplamente utilizado no manejo clínico da doença (XU *et al.*, 2018). Alguns estudos também reportaram a relação de HMGA2 com vias importantes para o desenvolvimento do CCR, como as vias de Wnt/ $\beta$ -catenina (XU *et al.*, 2018) e JAK-STAT (WU *et al.*, 2016). Dessa forma, a superexpressão de HMGA2 no CCR não apenas se mostra um promissor candidato a biomarcador diagnóstico, como também se mostra um potencial alvo terapêutico com implicações no prognóstico e no tratamento do tumor; aspecto relevante diante do difícil manejo clínico causado pelo diagnóstico tardio da doença (ARAGHI *et al.*, 2021; MITCHELL *et al.*, 2008). Assim, o

objetivo do presente estudo é discutir o papel de HMGA2 na progressão do câncer colorretal, bem como suas implicações no prognóstico e na abordagem terapêutica. Os objetivos específicos incluem: (1) revisar dados da literatura sobre o papel da expressão de HMGA2 na evolução do câncer colorretal; (2) discutir o impacto da superexpressão de HMGA2 no prognóstico e tratamento da doença; e (3) abordar mecanismos moleculares regulados por HMGA2 no câncer colorretal.

## **2. METODOLOGIA**

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, realizado através de um levantamento bibliográfico e compilação de dados de artigos experimentais originais. A base de dados utilizada para a pesquisa foi o PubMed, e a busca bibliográfica foi feita utilizando as palavras-chave: “*Colorectal Cancer*”, “*Colon Cancer*”, “*HMGA2*”, “*Overexpression*”, “*Treatment*”.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos estudos foram: artigos de abordagem experimental; publicação nos anos de 2010-2025 no banco de dados citado; e artigos publicados somente em inglês. Para os critérios de exclusão, foram considerados: estudos não relevantes para o tema; artigos de revisão bibliográfica, relatos de caso e artigos de opinião; publicações anteriores a 2010; e artigos publicados em idioma diferente do inglês.

Foram selecionados cinco artigos, e os resultados de cada artigo foram organizados, sintetizados e descritos de acordo com a relevância científica para a temática abordada neste projeto.

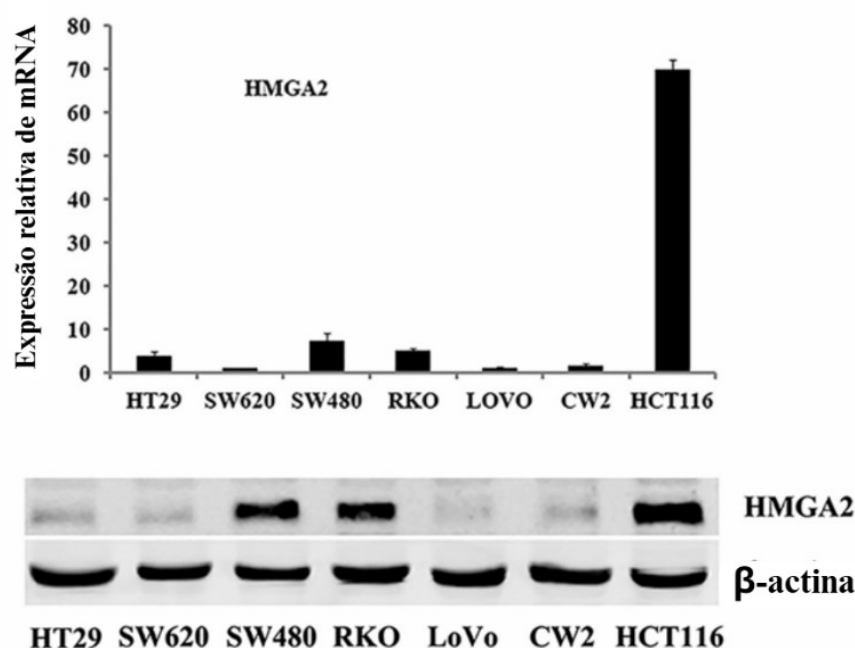
## **3. RESULTADOS**

### **3.1. Níveis de expressão de HMGA2 em linhagens celulares de CCR e sua influência na capacidade migratória e invasiva das linhagens *in vitro***

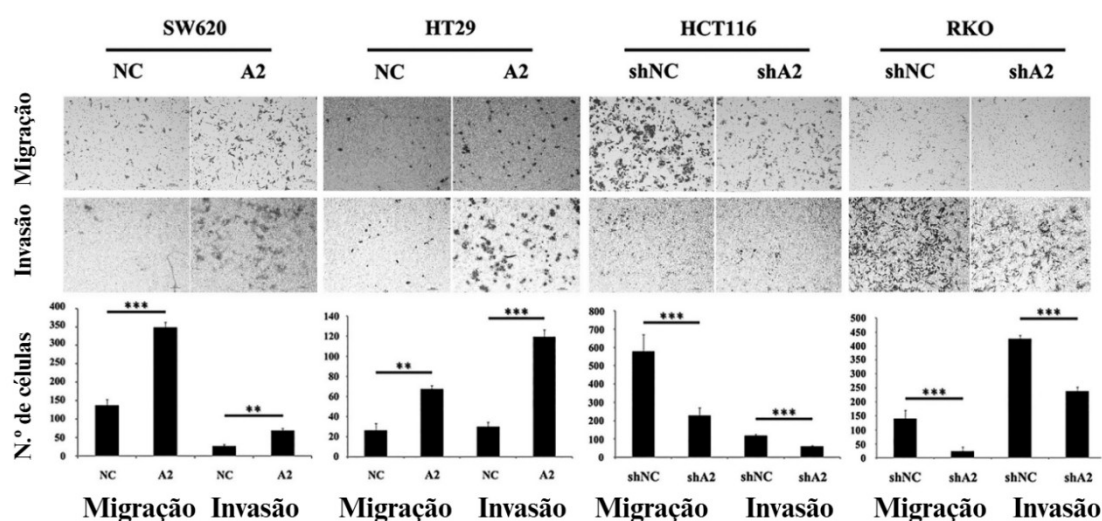
A fim de avaliar o papel de HMGA2 na progressão do CCR, Wu e colaboradores (2016) analisaram a expressão desta proteína nas linhagens celulares HT29, SW620, SW480, RKO, LoVo, CW2 e HCT116. Os níveis de RNA mensageiro, determinados por RT-qPCR, e os níveis proteicos, avaliados por Western Blot, encontraram-se elevados nas linhagens SW480, HCT116 e RKO (**Figura 7**; WU *et al.*, 2016).



Em seguida, a fim de elucidar a relação de HMGA2 com as capacidades invasivas e migratórias no CCR, Wu *et al.* (2016) realizaram o silenciamento de HMGA2 utilizando shRNA mediado por lentivírus nas linhagens com os maiores níveis de HMGA2 (SW480, HCT116 e RKO); enquanto nas linhagens com níveis mais baixos de HMGA2 (HT29 e SW620) foi realizada a superexpressão dessa proteína. A partir disso, foram realizados ensaios de migração por Transwell e de invasão em Matrigel nas linhagens com expressão diferencial de HMGA2 (**Figura 8**). Nas linhagens SW620 e HT29, a superexpressão de HMGA2 aumentou significativamente a migração e invasão em comparação aos controles. Por sua vez, o silenciamento de HMGA2 reduziu substancialmente as taxas de migração e invasão das células HCT116 e RKO (WU *et al.*, 2016). Dessa forma, os resultados de Wu *et al.* mostram que a expressão diferencial de HMGA2 impacta o fenótipo migratório e invasivo das linhagens celulares de CCR; o que propõe HMGA2 como fator relevante para a progressão tumoral ao favorecer processos celulares importantes para a disseminação metastática da doença.



**Figura 7 – Avaliação dos níveis de HMGA2 em linhagens celulares de CCR.** Análise de qPCR (imagem superior) e Western Blot (imagem inferior) dos níveis de HMGA2 nas linhagens celulares de CCR (Adaptado de WU *et al.*, 2016).

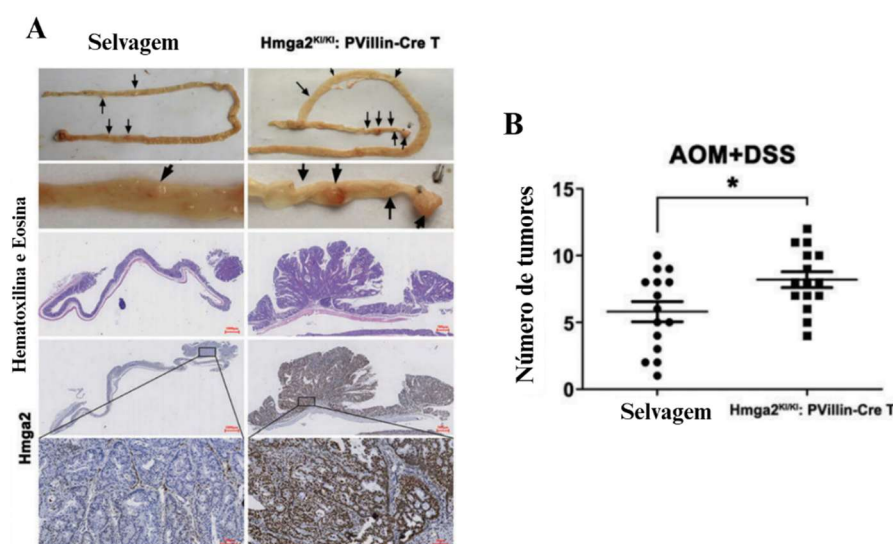


**Figura 8 – A expressão diferencial de HMGA2 modula a capacidade migratória e invasiva das linhagens celulares de CCR.** Ensaio de migração por Transwell e invasão em Matrigel nas células superexpressando HMGA2 (SW620 e HT29) e nas células silenciadas para HMGA2 (HCT116 e RKO) e seus respectivos controles. Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão (DP) de três experimentos independentes. \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  (Adaptado de WU *et al.*, 2016).

### 3.2. Papel de HMGA2 na carcinogênese colorretal *in vivo*

Uma vez que Wu *et al.* abordaram o envolvimento de HMGA2 na migração e invasão do CCR conduzindo um estudo *in vitro*, Wang e colaboradores (2018) propuseram-se a avaliar a influência *in vivo* de HMGA2 na tumorigênese do CCR. Para tal, utilizaram o modelo de camundongos transgênicos Cre- ROSA26 *knock-in* (KI), sendo inserido o gene *HMGA2* selvagem no locus ROSA26 após uma sequência de parada flanqueada por loxP. Esses camundongos foram cruzados com camundongos PVillin-Cre, que expressam a enzima Cre recombinase somente em células epiteliais intestinais. Essa enzima, ao reconhecer as sequências loxP e remover a sequência de parada, possibilita que HMGA2 seja expresso de forma específica nesse tecido, gerando camundongos *Hmga2*<sup>KI/KI</sup>:PVillin-Cre T (WANG *et al.*, 2018). Além disso, os autores utilizaram o modelo de indução tumoral em murinos por azoximetano (AOM) e dextran sulfato de sódio (DSS); metodologia bem estabelecida para estudar a patogênese do CCR (WANG *et al.*, 2018). Os resultados demonstram que os camundongos *Hmga2*<sup>KI/KI</sup>:PVillin-Cre T apresentaram um número significativamente maior de tumores, além de lesões de maior tamanho, em comparação aos camundongos selvagens (**Figura 9**). Os tumores foram identificados por coloração de hematoxilina-eosina (H&E), evidenciando a perda da arquitetura

normal do tecido em camundongos  $Hmga2^{KI/KI};PVillin-Cre$  T (**Figura 9A**). Ademais, a análise imunohistoquímica (IHQ) confirmou a expressão aumentada de HMGA2 nesses camundongos em comparação aos controles selvagens (**Figura 9A**; WANG *et al.*, 2018). Logo, Wang *et al.* demonstraram que a superexpressão de HMGA2 no intestino é capaz de acelerar a tumorigênese induzida por carcinógenos químicos *in vivo*, reforçando o potencial oncogênico de HMGA2 no CCR. Esses achados, aliados aos dados prévios de Wu *et al.* 2016, reforçam o papel substancial de HMGA2 nos processos de carcinogênese e progressão tumoral do CCR, o que pode fazer de HMGA2 fator de significativa influência sobre o prognóstico de pacientes acometidos pela doença.



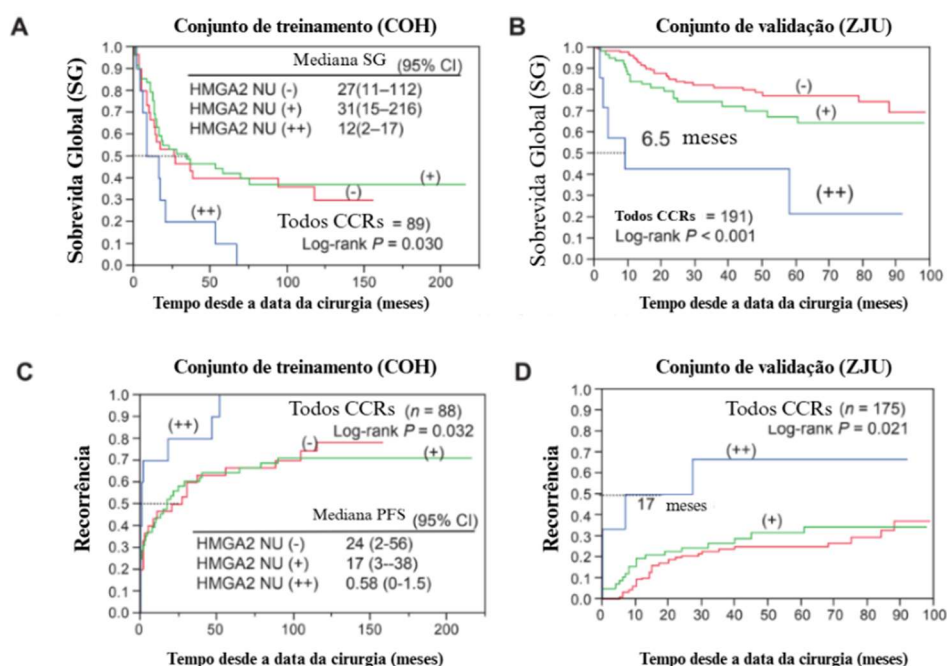
**Figura 9 – Impacto de HMGA2 na tumorigênese colorretal *in vivo*.** (a) Imagens macroscópicas representativas dos tumores intestinais induzidos pelo tratamento com AOM/DSS (painel superior). As setas pretas indicam os tumores. H&E e imunohistoquímica de HMGA2 (painéis inferiores) nos tumores dos modelos induzidos por AOM/DSS em camundongos selvagens (*Wild type*) e  $Hmga2^{KI/KI};PVillin-Cre$  T. (b) Número de tumores formados no intestino de camundongos selvagens (*Wild type*) e  $Hmga2^{KI/KI};PVillin-Cre$  T induzidos por AOM/DSS. Valores representados como média  $\pm$  DP. \* $p < 0.05$  (Adaptado de WANG *et al.*, 2018).

### 3.3. Relação entre a expressão de HMGA2 e o prognóstico de pacientes de CCR

Dadas as observações sobre a influência de HMGA2 em aspectos da carcinogênese e progressão tumoral no CCR, o estudo conduzido por Wang *et al.* (2011), avaliou o papel de HMGA2 como biomarcador prognóstico no CCR e sua

relação com a sobrevida dos pacientes. O estudo se baseou em duas coortes de pacientes com CCR: onde, 89 pacientes do *City of Hope National Medical Center* (EUA), submetidos a cirurgia, foram utilizados como dataset experimental; e 191 pacientes do *Second Affiliated Hospital Zhejiang University* (China), também tratados cirurgicamente, foram utilizados como dataset de validação. A expressão de HMGA2 nas amostras provenientes dos pacientes foi avaliada por IHQ, utilizando critérios de classificação baseados na porcentagem de marcação nuclear positiva: negativa (<5%), fraca (5–50%) e forte (>50%) (WANG *et al.*, 2011).

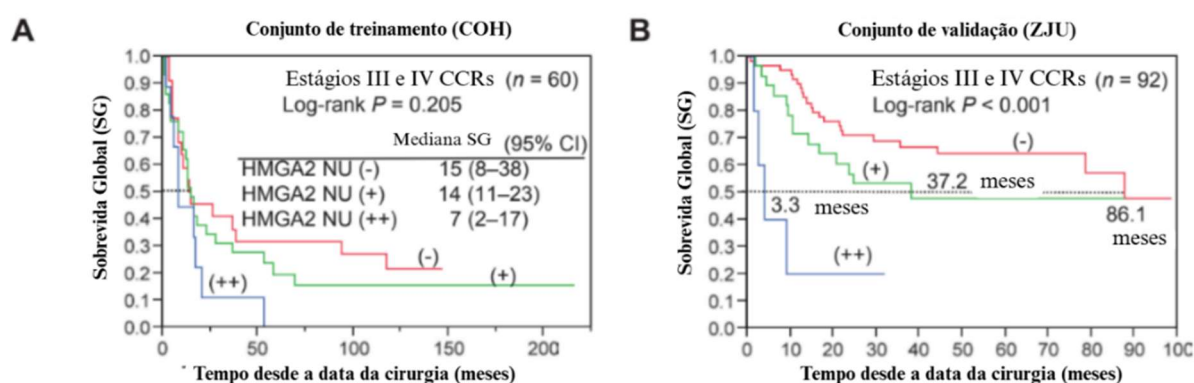
Os resultados obtidos pelos autores mostraram que 32 das 89 amostras do conjunto experimental e 70 das 191 do conjunto de validação obtiveram marcação nuclear positiva para HMGA2, considerando tanto marcação fraca quanto forte (WANG *et al.*, 2011). A partir disso, as curvas de Kaplan-Meier foram geradas para avaliar a sobrevida global (Figuras 10A e 10B). O resultado evidenciou que a expressão de HMGA2 é inversamente correlacionada ao tempo de sobrevida dos pacientes para ambos os conjuntos. Ou seja, pacientes com forte positividade para HMGA2 (++) apresentaram taxa de sobrevida significativamente reduzida. Ademais, na análise de recorrência (Figuras 10C e 10D), a forte positividade tumoral para HMGA2 também se relacionou com maior risco de recorrência da doença para as duas coortes (WANG *et al.*, 2011).



**Figura 10 – Impacto de HMGA2 na sobrevida global e na recorrência do CCR.** (a, b) Análise de Kaplan-Meier avaliando a sobrevida global dos pacientes com CCR em função dos diferentes níveis de

positividade para HMGA2 no conjunto de treinamento (COH) e de validação (ZJU), respectivamente. (c, d) Análise de Kaplan-Meier avaliando a recorrência tumoral nos pacientes com CCR em função dos diferentes níveis de positividade para HMGA2 no conjunto de treinamento (COH) e de validação (ZJU), respectivamente (Adaptado de WANG *et al.*, 2011).

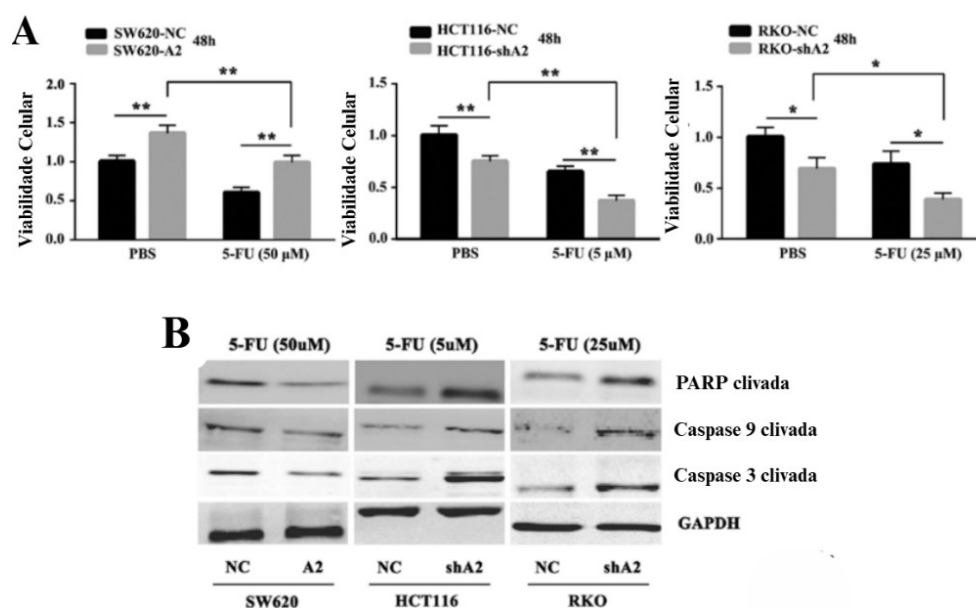
Wang e colaboradores (2011), no mesmo estudo, também reportaram que HMGA2 impacta na sobrevida global de pacientes de estágio III-IV de CCR, mas não de pacientes de estágio I-II da doença. Mais especificamente, no grupo HMGA2 negativo do conjunto experimental, a sobrevida global mediana é de 15 meses; enquanto que a sobrevida global mediana do grupo com forte positividade para HMGA2 diminui para 7 meses (**Figura 11A**). De maneira similar, a sobrevida global mediana é de 86.1 meses para o grupo HMGA2 negativo no conjunto de validação, em contraste com 3.3 meses observados no grupo com forte positividade para HMGA2 (**Figura 11B**; WANG *et al.*, 2011). Portanto, os dados de Wang *et al.* (2011) mostram que a expressão diferencial de HMGA2 apresenta implicações prognósticas no CCR; uma vez que sua superexpressão se relaciona à menor sobrevida, especialmente em casos avançados da doença, e à maior taxa de recorrência tumoral.



**Figura 11 – HMGA2 reduz a sobrevida global de pacientes nos estágios III-IV de CCR.** (a, b) Análise de Kaplan-Meier avaliando a sobrevida global dos pacientes com CCR em estágios III e IV a partir dos diferentes níveis de HMGA2 do conjunto de treinamento (COH) e de validação (ZJU), respectivamente (Adaptado de WANG *et al.*, 2011).

### 3.4. Papel de HMGA2 na resposta *in vitro* de linhagens celulares de CCR ao tratamento com 5-FU

A observação de Wang *et al.* sobre as implicações prognósticas de HMGA2 no CCR possibilita discutir a existência de implicações terapêuticas de HMGA2 no manejo desse tumor. Nesse sentido, para avaliar a existência de relação entre HMGA2 e a resposta ao tratamento com 5-FU – um importante fármaco no manejo clínico dos tumores colorretais (XU *et al.*, 2018) – o estudo de Xu *et al.* (2018) estabeleceu a superexpressão de HMGA2 na linhagem celular SW620 de CCR (SW620-A2), bem como o silenciamento nas linhagens HCT116 (HCT116-shA2) e RKO (RKO-shA2), e tratou-as com 5-FU. Em seguida, ao avaliar a viabilidade celular através do MTT, os autores observaram que a superexpressão de HMGA2 atenuou significativamente a resposta ao tratamento com 5-FU nas células SW620-A2; uma vez que a viabilidade celular está aumentada em relação ao vetor vazio sob as mesmas condições de tratamento (**Figura 12A**). Em contrapartida, o silenciamento de HMGA2 reduziu significativamente a viabilidade celular de ambas as células (HCT116-shA2 e RKO-shA2) tratadas com 5-FU em comparação aos seus respectivos vetores vazios sob as mesmas condições de tratamento (**Figura 12A**). Além disso, os autores realizaram também análises de Western Blot para alguns marcadores de apoptose: PARP clivada, Caspase 3 clivada e Caspase 9 clivada. Os resultados mostram que, em relação ao controle experimental, a superexpressão de HMGA2 em células SW620-A2 tratadas com 5-FU reduziu a clivagem de PARP e das Caspases 3 e 9; enquanto o silenciamento de HMGA2 nas linhagens HCT116-shA2 e RKO-shA2 aumentou a clivagem de PARP e das Caspases 3 e 9 sob as mesmas condições de tratamento quimioterápico (**Figura 12B**; XU *et al.*, 2018). Logo, em complemento aos achados prognósticos de Wang e colaboradores, os resultados de XU *et al.* mostram que a expressão diferencial de HMGA2 também exerce influência sobre a resposta terapêutica do CCR, modulando *in vitro* a atividade quimioterápica de 5-FU sobre os parâmetros de viabilidade celular e apoptose.



**Figura 12 – A modulação dos níveis de HMGA2 impacta a resposta de células de CCR ao tratamento com 5-FU.** (a) Ensaios de MTT em células SW620-NC/SW620-A2, HCT116-NC/HCT116-shA2 e RKO-NC/RKO-shA2 após tratamento com as doses indicadas de 5-FU ou PBS. (b) Análise de Western blot da expressão de PARP clivada, Caspase 9 clivada e Caspase 3 clivada realizada nas células de CCR indicadas após o tratamento com 5-FU. Os dados foram apresentados como média  $\pm$  DP de experimentos realizados em triplicata. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  (Adaptado de XU *et al.*, 2018).

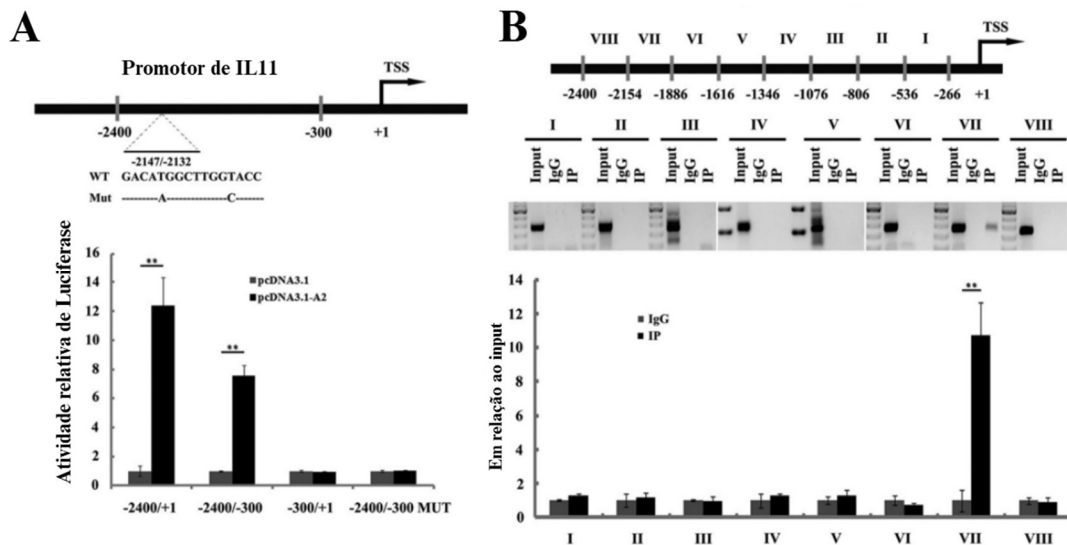
### 3.5. Mecanismos moleculares mediados por HMGA2 no CCR

O presente trabalho traz aspectos funcionais e translacionais relevantes, a partir dos artigos selecionados, que pontuam a magnitude de HMGA2 na complexidade biológica do CCR e no desafio do manejo clínico da doença. No entanto, considerando o papel de HMGA2 como fator arquitetônico da cromatina, é evidente que as respostas observadas decorrem de mecanismos moleculares subjacentes e, portanto, torna-se essencial discorrer sobre eles. Assim, propõe-se nesta seção apresentar quais os mecanismos moleculares mediados por HMGA2 que foram descritos pelos artigos selecionados como indutores da progressão do CCR.

#### 3.5.1. Ativação transcricional de *Interleucina 11 (IL-11)*

A fim de identificar genes alvos de HMGA2 no CCR que mediassem os processos de invasão e migração observados, Wu e colaboradores (2016) realizaram

um ChIP-on-chip das células SW620 com superexpressão de HMGA2 utilizando *arrays* de promotores humanos. Foram identificados 29 promotores e, entre eles, o promotor de *IL-11* (WU *et al.*, 2016), um membro da família de citocinas GP130 (ERNST *et al.*, 2014). Em seguida, os autores realizaram construções seriadas de deleção do promotor de *IL11*, a fim de encontrar possíveis regiões de ligação de HMGA2. O perfil de modulação de atividade da luciferase em resposta à superexpressão de HMGA2 nas condições testadas indicou que o fragmento -2400/-300 abriga o sítio de ligação de HMGA2 (**Figura 13A**). Posteriormente, análises de ChIP-PCR e ChIP-qPCR flanqueando diferentes segmentos do promotor de *IL11* identificaram interação direta de HMGA2 no sítio -2154/-1886 (VII) (**Figura 13B**), o que foi confirmado pela abolição da atividade de luciferase em um construto com mutação nesse mesmo sítio (**Figura 13A**; WU *et al.*, 2016). Desse modo, a análise dos dados de Wu *et al.* mostra que HMGA2 regula positivamente os níveis transcricionais de *IL11*, favorecendo a ativação da via de JAK-STAT e a subsequente promoção dos processos de invasão e migração através da indução de TEM no CCR.

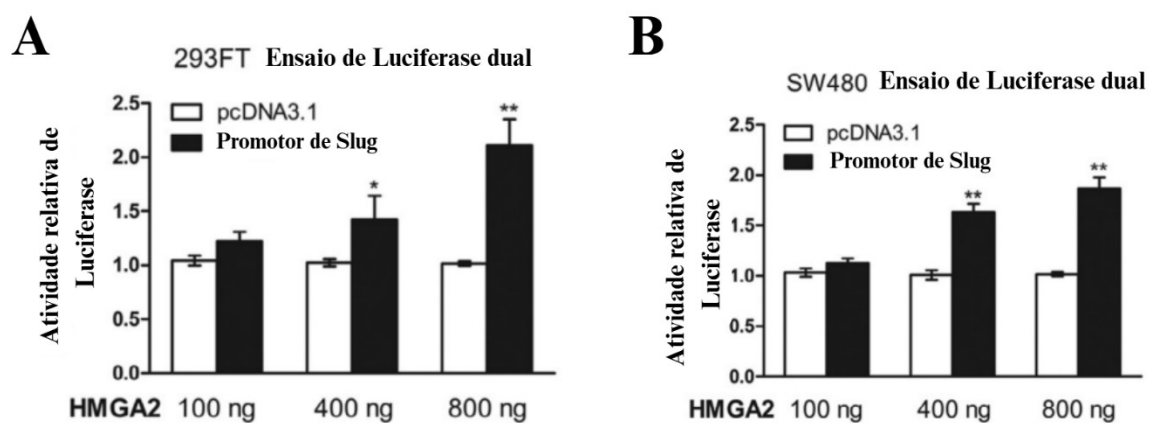


**Figura 13 – HMGA2 se liga diretamente à região promotora de *IL11*.** (a) Atividade transcricional relativa de luciferase em células HEK-293T transfectadas com diferentes constructos do promotor de *IL11* em combinação com vetor controle ou vetor de superexpressão de HMGA2. Os dados representam a média  $\pm$  DP de três experimentos independentes. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . (b) Análise de ChIP-PCR e ChIP-qPCR para avaliar a interação de HMGA2 em diferentes regiões do promotor de *IL11*. IgG foi usada como controle negativo de imunoprecipitação da cromatina, e a cromatina de entrada (*input chromatin*) foi usada como controle positivo (Adaptado de WU *et al.*, 2016).



### 3.5.2. Ativação transcricional de *SLUG*

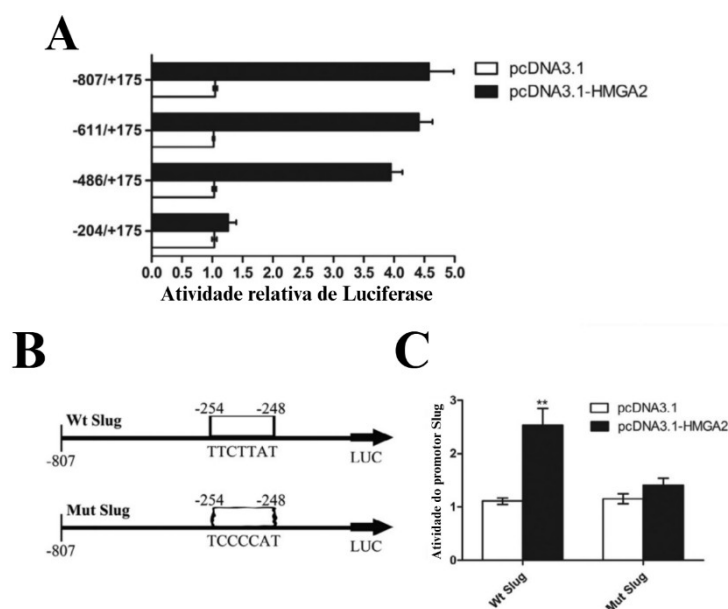
Verificando que a superexpressão de HMGA2 em linhagens de CCR induziu o fenótipo de TEM, enquanto que o silenciamento de HMGA2 reduziu os níveis de RNAm e proteicos de Slug, Li *et al.* (2014) se propuseram a avaliar se HMGA2 media o processo de TEM pela regulação de Slug a nível transcricional. Para tal, os autores utilizaram o fragmento -807/+175 do promotor de *SLUG* em um ensaio repórter de luciferase nas células 293FT e SW480 e induziram a expressão crescente de HMGA2. Como observado, os resultados obtidos mostraram que HMGA2 aumenta a atividade do promotor de *SLUG* em ambas as linhagens, de maneira dose-dependente (**Figuras 14A e 14B**; Li *et al.*, 2014).



**Figura 14 – HMGA2 aumenta a atividade do promotor de *SLUG*.** Ensaio repórter de luciferase foi realizado para determinar a atividade do promotor de *SLUG* em função do aumento da expressão de HMGA2 em células 293FT (a) e em células SW480 (b). Colunas representam a média + DP de 3 experimentos independentes. \*p < 0.05; \*\*p < 0.01 (Adaptado de Li *et al.*, 2014).

Em seguida, os autores geraram constructos de deleção no promotor de *SLUG* para determinar o sítio de ligação de HMGA2. A partir da variação de atividade dos constructos de deleção na presença de HMGA2, os autores concluíram que a região elementar de ligação de HMGA2 ao promotor de *SLUG* está situada dentro do fragmento -486/+175 (**Figura 15A**). Dentro dessa sequência, os autores encontraram um sítio rico em adenina e timina: TTCTTAT (de -248 a -254). Para validar se essa é a sequência alvo de HMGA2, foi desenvolvida uma sequência mutante: 5'-TCCCCAT-

3' (Mut) em substituição a TTCTTAT (Wt) (**Figura 15B**). Posteriormente, os autores realizaram nova análise de atividade transcricional e detectaram que, diante da superexpressão de HMGA2, a atividade de luciferase no constructo mutante do promotor de *SLUG* foi consideravelmente reduzida em relação a sequência selvagem (**Figura 15C**; Li *et al.*, 2014). Portanto, a partir dos dados de Li e seus colaboradores, conclui-se que HMGA2 é capaz de regular positivamente os níveis transcricionais de *SLUG* através do fragmento -248 a -254 da sua região promotora, o que contribui para a indução da TEM e para a promoção de metástases no CCR como consequência do aumento no potencial de invasividade celular.

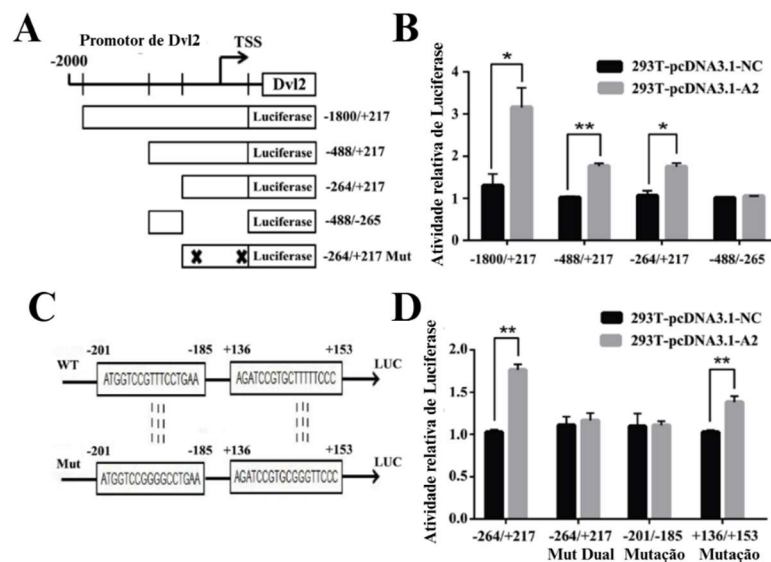


**Figura 15 – HMGA2 regula os níveis transcricionais de *SLUG*** (a) Ensaio repórter de luciferase empregando construtos com deleção no promotor de *SLUG* em células HT-29 transfectadas com plasmídeo pcDNA3.1 ou pcDNA3.1-HMGA2. (b) Esquema ilustrativo do promotor de *SLUG* selvagem (Wt) e da sequência mutante (Mut) gerada. (c) Ensaio repórter de luciferase realizado em células 293FT co-transfectadas com os promotores Wt *SLUG* ou Mut *SLUG* e pcDNA3.1-HMGA2. Cada experimento independente foi repetido três vezes. Barras representam Média  $\pm$  DP; \*\*p < 0.01 (Adaptado de Li *et al.*, 2014).

### 3.5.3. Ativação transcricional de *DVL2*

A fim de explorar os mecanismos mediados por HMGA2 que se relacionassem com a modulação da atividade quimioterápica de 5-FU nas células de CCR, Xu *et al.* (2018) realizaram o ensaio ChIP-*on-chip* para prever possíveis genes-alvos de HMGA2. Dentre os genes avaliados, *DVL2* foi selecionado a partir da observação de

que os níveis celulares de *DVL2* foram modulados pela expressão diferencial de HMGA2 em células de CCR. Xu e colaboradores (2018) também geraram constructos com deleção seriada no promotor de *DVL2* para um ensaio repórter de luciferase (**Figura 16A**). Após co-transfecção dos constructos em células HEK293T com vetor de superexpressão de HMGA2, os autores sugeriram que a região -264/+217 é essencial para a ligação de HMGA2 no promotor de *DVL2*, visto que a omissão dessa região no constructo -488/-265 aboliu a indução de atividade da luciferase promovida pela superexpressão de HMGA2 (**Figura 16B**). Posteriormente, os autores identificaram dois sítios ricos em adenina e timina na sequência -264/+217, gerando mutantes pontuais das duas (**Figura 16C**). Em seguida, pelo perfil de modulação da atividade transcrricional diante das construções mutantes geradas (**Figura 16D**), os autores reportaram que a atividade transcrricional de *DVL2* é mediada por HMGA2 através da sequência -201/-185 de sua região promotora (XU *et al.*, 2018). Assim sendo, a partir dos dados de Xu *et al.* conclui-se que HMGA2 é capaz de regular positivamente os níveis transcrpcionais de *DVL2* com a subsequente ativação da via de Wnt/ $\beta$ -catenina que, por sua vez, influencia a resposta ao tratamento com 5-FU no CCR; evidenciando, por fim, HMGA2 como promissor alvo terapêutico.



**Figura 16 – HMGA2 regula os níveis transcrpcionais de *DVL2*.** (a) Representação esquemática dos plasmídeos de luciferase *DVL2*-Luc e de seus derivados truncados. (b) Gráfico referente à atividade de luciferase dos diferentes constructos do promotor de *DVL2* em células HEK293T com ou sem

superexpressão de HMGA2. (c) Esquema ilustrativo do promotor de *DVL2* (-264/+217) selvagem (WT) e das sequências mutantes (Mut) geradas. (d) Gráfico referente à atividade de luciferase dos diferentes constructos do promotor de *DVL2* em células HEK293T com ou sem superexpressão de HMGA2, após transfecção com as sequências WT ou Mut do promotor de *DVL2* (-264/+217). \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 (Adaptado de XU *et al.*, 2018).

#### 4. DISCUSSÃO

O CCR mantém-se entre os tipos de câncer mais fatais e predominantes, com estimativas de 3,2 milhões de novos casos até 2040 (XI e XU, 2021). Visto que a maioria dos pacientes é assintomático em estágios iniciais, o diagnóstico costuma ocorrer em estágios avançados; quando a taxa de sobrevida se torna baixa, apesar das opções de tratamento (ARAGHI *et al.*, 2021; XI e XU, 2021; MITCHELL *et al.*, 2008). Esse cenário torna relevante a busca por biomarcadores que aumentem as possibilidades diagnósticas e terapêuticas da doença. Nesse sentido, HMGA2 surge como promissor candidato a biomarcador, pela baixa expressão em tecidos adultos saudáveis em paralelo à elevada expressão observada em tecidos tumorais (MANSOORI *et al.*, 2021). A superexpressão de HMGA2 já foi reportada no carcinoma epidermoide de esôfago (PALUMBO *et al.*, 2016), em tumores de laringe (PALUMBO *et al.*, 2018), de pulmão (GAO *et al.*, 2017) e, conforme abordado anteriormente, em tumores colorretais (WANG *et al.*, 2011). Ademais, enquanto um fator de transcrição arquitetônico, HMGA2 possui papel na regulação indireta de genes relacionados com a carcinogênese e progressão de tumores (PALUMBO *et al.*, 2016). Por citar, HMGA2 é capaz de regular positivamente a expressão de ciclinas (A, B2, D1 e E), fatores-chave para a progressão do ciclo celular; além de modular negativamente os níveis de proteínas pró-apoptóticas, incluindo as caspases-2, -3 e -9, enquanto induz aumento nos níveis da proteína anti-apoptótica Bcl-2 (MANSOORI *et al.*, 2021). Nesse contexto, o presente trabalho se propôs a discutir o papel de HMGA2 na progressão do CCR, bem como suas implicações no prognóstico e na abordagem terapêutica da doença.

Os estudos de Wu *et al.* e Wang *et al.* demonstraram a superexpressão de HMGA2 em linhagens celulares de CCR, bem como associaram a superexpressão de HMGA2 ao aumento da capacidade invasiva e migratória das linhagens estudadas

(WU *et al.*, 2016) e à formação de tumores maiores e mais numerosos *in vivo* (WANG *et al.*, 2018). Do ponto de vista molecular, o trabalho de Li *et al.* (LI *et al.*, 2014) reporta que HMGA2 é capaz de regular os níveis transcricionais do fator de transcrição Slug através do fragmento -248 a -254 da sua região promotora, resultando no aumento do potencial invasivo e migratório das células assim como previamente reportado pelo trabalho de Wu e colaboradores (WU *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2014). Em conjunto com outros fatores de transcrição, como Snail e Twist, Slug induz o processo de TEM, durante o qual a expressão desses fatores de transcrição induz a repressão das estruturas de junção celular, resultando na perda da adesão célula-célula e da polaridade apical-basal de células epiteliais (BRABLETZ *et al.*, 2021). Consequentemente, as células adquirem um fenótipo mesenquimal caracterizado pela reorganização dos filamentos intermediários do citoesqueleto – com substituição de citoqueratina por vimentina – e pela formação de fibras de estresse de actina, resultando em maior motilidade e capacidade invasiva; processo crucial para o desenvolvimento de metástases (BRABLETZ *et al.*, 2021). A respeito de Slug, dados previamente publicados mostram que a sua expressão promove invasão e migração em células de adenocarcinoma de ovário e também em células tumorais de mama (DAI *et al.*, 2021), além de se relacionar com pior prognóstico dos pacientes (GU *et al.*, 2017). Dentro dessa perspectiva, a regulação dos níveis de expressão de Slug mediada por HMGA2 contribui para a indução da TEM e os consequentes processos de invasão e migração celular observados no CCR, o que potencialmente exerce impacto prejudicial ao prognóstico dos pacientes; uma vez que a TEM é etapa fundamental para a formação de focos metastáticos (BRABLETZ *et al.*, 2021). Ademais, considerando a heterogeneidade biológica do CCR, o papel da expressão de HMGA2 nesse contexto é relevante para a representação do subtipo molecular CMS4, visto que esse subtipo está associado ao aumento da expressão de genes relacionados a TEM, ativação da sinalização por TGF- $\beta$  e pior prognóstico dos pacientes (GUINNEY *et al.*, 2015); processos nos quais a expressão diferencial de HMGA2 está diretamente associada (MANSOORI *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao prognóstico dos pacientes, Wang *et al.* relacionaram a superexpressão de HMGA2 ao pior prognóstico no CCR. Nas análises de Kaplan-Meier conduzidas pelos autores, pacientes com forte positividade para HMGA2 apresentaram sobrevida significativamente menor e taxa de recorrência significativamente maior (WANG *et al.*, 2011). Da mesma forma, outros estudos

reportam que a maior expressão de HMGA2 impacta negativamente a sobrevida de pacientes com tumores renais (WEI *et al.*, 2023), de boca (FANG *et al.*, 2017) e no carcinoma hepatocelular (ZHONG *et al.*, 2024). Desse modo, os níveis de expressão de HMGA2 se mostram potencial elemento de avaliação prognóstica, sendo os maiores níveis de expressão associados à redução da sobrevida em diversas neoplasias, incluindo o CCR. Além disso, Wang e colaboradores também relataram que os níveis de HMGA2 tem mais impacto na sobrevida de pacientes nos estágios III-IV de CCR em relação a pacientes de estágios I-II (WANG *et al.*, 2011). Uma vez que o estágio III se caracteriza pelo comprometimento de linfonodos regionais e o estágio IV pela presença de metástases distantes (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2017), a superexpressão de HMGA2 pode contribuir para o pior prognóstico ao desempenhar papel na colonização metastática, o que resulta em redução da sobrevida especialmente nos estágios avançados do CCR (MANSOORI *et al.*, 2021). Assim, diante da significativa relevância prognóstica de HMGA2 observada no CCR, vislumbrá-la como alvo terapêutico pode se mostrar uma proposta interessante no manejo da doença.

No contexto terapêutico, 5-FU está estabelecido desde a década de 1990 como base do tratamento quimioterápico sistêmico no CCR (VODENKOVA *et al.*, 2020). 5-FU é um análogo da uracila que, ao ser enzimaticamente convertido em seus metabólitos ativos, pode ser incorporado às moléculas de RNA e DNA e comprometer suas funções (LOHAN-CODEÇO *et al.*, 2022). Estudos reportam que a expressão diferencial das proteínas HMGA se relaciona à redução da resposta ao tratamento quimioterápico com gencitabina (LIAU e WHANG, 2008) e com cisplatina (LIANG *et al.*, 2021). Como abordado no estudo de Xu e colaboradores (XU *et al.*, 2018), a expressão diferencial de HMGA2 modula a resposta das linhagens de CCR ao 5-FU através da regulação transcricional de *DVL2* na sequência -201/-185 de sua região promotora, resultando em menor resposta do CCR ao tratamento quimioterápico com 5-FU pela maior ativação da via Wnt/ $\beta$ -catenina (XU *et al.*, 2018). A via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina regula processos celulares como proliferação, migração e estabelecimento de polaridade (GAO *et al.*, 2010). Essa via é ativada quando os ligantes Wnt interagem com os receptores Frizzled (Fz) e LRP5/6. Tal interação recruta DVL2 e Axina aos receptores na membrana celular, promovendo a desmontagem do complexo citoplasmático de degradação da  $\beta$ -catenina. Como resultado, a  $\beta$ -catenina se acumula, se transloca para o núcleo e, associada aos

fatores TCF/LEF, ativa a transcrição de genes-alvo (GAO *et al.*, 2010). O aumento dos níveis de *DVL2*, mediado por HMGA2, possibilita ativação da via mesmo sem a presença dos ligantes Wnt (XU *et al.* 2018), favorecendo a ativação constitutiva de uma via de sinalização substancialmente relevante para o CCR (XU *et al.*, 2018). Convém ressaltar que Xu e colaboradores utilizaram 3 linhagens celulares de CCR (HCT-116, RKO e SW620), representativas de diferentes subtipos moleculares da doença (LINNEKAMP *et al.*, 2018), para validar seus achados, o que confere robustez experimental ao estudo. Entretanto, é importante mencionar que a linhagem SW620 apresenta mutação no gene *APC* (MOURADOV *et al.*, 2014), gerando um possível viés experimental nesse contexto, uma vez que via Wnt/ $\beta$ -catenina permanece constitutivamente ativada devido a essa alteração genética (ZHANG e SHAY, 2017). Além da via Wnt/ $\beta$ -catenina, outras vias de sinalização também foram associadas à modulação da resposta quimioterápica em células de CCR, especialmente à redução da sensibilidade ao 5-FU (VODENKOVA *et al.*, 2020). Anteriormente, foi reportado que a redução da sensibilidade ao 5-FU em células de CCR está fortemente associada à ativação de NF- $\kappa$ B (KORBER *et al.*, 2016), cuja atividade transcricional pode ser potencializada pela interação física entre HMGA2 e as subunidades p50/p65 desse complexo (MANSOORI *et al.*, 2021). Outro estudo reportou que a ativação da via de TGF- $\beta$  confere proteção às células de CCR contra a citotoxicidade do 5-FU (ROMANO *et al.*, 2016). Considerando que a expressão de HMGA2 é induzida por TGF- $\beta$  (THUAULT *et al.*, 2006), é razoável hipotetizar que HMGA2 atue como um mediador *downstream* dessa via, contribuindo para a menor sensibilidade ao tratamento com 5-FU. De forma adicional, os dados de Wu *et al.* demonstraram que HMGA2 é capaz de se ligar ao sítio -2147/-2132 do promotor de *IL11*, regulando positivamente a sua expressão gênica e contribuindo com a progressão tumoral do CCR através da ativação da via de JAK-STAT3 (WU *et al.*, 2016). IL-11, enquanto importante ativador dessa via, regula genes envolvidos em proliferação, migração e outros processos pró-tumorais ao promover a translocação de STAT3 para o núcleo (YU *et al.*, 2014). Ademais, dados obtidos por Xu *et al.* (2025) demonstram que a ativação constitutiva da via de JAK-STAT também está associada à resistência de células de CCR ao 5-FU (XU *et al.*, 2025). Sob essa perspectiva, visto que HMGA2 regula a atividade de múltiplas vias de sinalização, muitas das quais estão associadas à redução da resposta ao 5-FU, incluindo Wnt/ $\beta$ -catenina e JAK-STAT, HMGA2 emerge como um

potencial e promissor alvo para abordagens terapêuticas que visem aprimorar a responsividade quimioterápica no CCR.

Finalmente, no que tange ao metabolismo do 5-FU, diversas enzimas estão relacionadas à formação de seus metabólitos ativos (VODENKOVA *et al.*, 2020), e podem ser elementos determinantes da atividade quimioterápica. Dados prévios reportaram que níveis elevados da enzima timidilato sintase (TS), um dos principais mecanismos que conferem resistência ao fármaco em células tumorais, atenuam a ação do quimioterápico ao compensar a inibição da síntese de desoxitimidina monofosfato causada por 5-FU (KUMAR *et al.*, 2022). Em adendo a esse dado, no CCR, a superexpressão da TS também está associada à pior sobrevida dos pacientes (POPAT *et al.*, 2004). Além da TS, a enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) atua como principal limitador da atividade do 5-FU, promovendo sua degradação em dihidrofluorouracil (LOHAN-CODEÇO *et al.*, 2022). Nesse contexto, estudos reportam que linhagens celulares de CCR com menores níveis de mRNA e proteicos de DPD tendem a ser mais sensíveis ao 5-FU (MA *et al.*, 2004). Assim sendo, ao considerar o papel das proteínas HMGA na regulação de diversos genes importantes para diversos processos biológicos (FUSCO e FEDELE, 2007), investigar se HMGA2 exerce influência ou regulação nos níveis de expressão dessas enzimas pode ser uma perspectiva determinante para a eficácia quimioterápica do 5-FU não apenas no CCR, mas para todos os tumores com superexpressão de HMGA2 que sejam elegíveis a protocolos quimioterápicos envolvendo esse fármaco.



## 5. CONCLUSÃO

O crescimento contínuo das taxas globais de incidência do CCR, associado ao diagnóstico tardio, dificulta o manejo clínico da doença e impacta prejudicialmente o prognóstico dos pacientes; o que se reflete na também crescente taxa global de mortalidade. Nesse contexto, a retomada de expressão das proteínas HMGA nos tumores malignos em paralelo à ausência de sua expressão em tecidos saudáveis evidencia essas proteínas como potencial biomarcador diagnóstico para diversos tipos tumorais; inclusive o CCR. Para além disso, as discussões realizadas no presente trabalho destacaram que HMGA2 contribui para o potencial invasivo e migratório das células tumorais, bem como para o processo de carcinogênese colorretal *in vivo*. Ademais, HMGA2 mostrou consistente potencial preditor de prognóstico para os pacientes com CCR, especialmente para os estágios mais avançados da doença, além de impactar a resposta ao tratamento com um dos quimioterápicos mais bem-estabelecidos para o manejo dos tumores colorretais. Do ponto de vista molecular, HMGA2 foi capaz de induzir TEM via regulação transcricional de *SLUG* e também mediou a ativação das vias Wnt/ $\beta$ -catenina e IL-11/STAT3; regulando, assim, processos-chave para a progressão tumoral do CCR. Dessa forma, para além do papel biomarcador diagnóstico de HMGA2 no CCR já proposto na literatura, a discussão do presente trabalho postula que HMGA2 pode ser também ferramenta promissora para a avaliação prognóstica e, ainda, objeto de aprimoramento das abordagens terapêuticas atualmente empregadas no manejo clínico da doença.

## 6. REFERÊNCIAS

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER; AMIN, M. B.; EDGE, S. B.; GREENE, F. L.; BYRD, D. R.; BROOKLAND, R. K.; WASHINGTON, M. K.; WERSHENWALD, J. E.; COMPTON, C. C.; HESS, K. R.; SULLIVAN, D. C.; JESSUP, J. M.; BRIERLEY, J. D.; GASPAR, L. E.; SCHILSKY, R. L.; BALCH, C. M.; WINCHESTER, D. P. **AJCC Cancer Staging Manual**. 8. ed. Cham: **Springer**, 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. **Colorectal cancer: statistics**. Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>. Acesso em: 25 mar. 2025.

ARAGHI, M. *et al.* Colon and rectal cancer survival in seven high-income countries 2010-2014: variation by age and stage at diagnosis (the ICBP SURVMARK-2 project). **Gut**, v. 70, n. 1, p. 114–126, jan. 2021.

BRABLETZ, S.; SCHUHWERK, H.; BRABLETZ, T.; STEMMLER, M. P. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression. **The EMBO Journal**, v. 40, n. 18, e108647, 2021.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.

CHEONG, J.; FAYE, A.; SHAUKAT, A. Colorectal Cancer Screening and Surveillance in the Geriatric Population. **Current Gastroenterology Reports**, v. 25, p. 141–145, 2023.

CLEYNEN, I.; VAN DE VEN, W. The HMGA proteins: A myriad of functions (Review). **International Journal of Oncology**, 2008.

DAI, X.; XIN, Y.; XU, W.; TIAN, X.; WEI, X.; ZHANG, H. CBP-mediated Slug acetylation stabilizes Slug and promotes EMT and migration of breast cancer cells. **Science China Life Sciences**, v. 64, n. 4, p. 563–574, 2021.

DEKKER, E. *et al.* Colorectal cancer. **Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, 2019.

DE MARTINO, M.; FUSCO, A.; ESPOSITO, F. HMGA and cancer: a review on patent literatures. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 14, n. 3, p. 258–267, 2019.

ERNST, M.; PUTOZCKI, T. L. Molecular pathways: IL11 as a tumor-promoting cytokine—translational implications for cancers. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 22, p. 5579–5588, 2014.

FANG, C. Y.; LIEW, P. L.; CHEN, C. L.; LIN, Y. H.; FANG, C. L.; CHEN, W. Y. High HMGA2 expression correlates with reduced recurrence-free survival and poor overall survival in oral squamous cell carcinoma. **Anticancer Research**, v. 37, n. 4, p. 1891–1899, 2017.

FITZMAURICE, C. *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 11, p. 1553–1568, 2018.

FLEMING, M. *et al.* Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 3, n. 3, p. 153–173, 2012.

FODDE, R.; SMITS, R.; CLEVERS, H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 1, p. 55–67, 2001.

FUSCO, A.; FEDELE, M. Roles of HMGA proteins in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, p. 899-910, dez. 2007.

GAO, C.; CHEN, Y. G. Dishevelled: The hub of Wnt signaling. **Cellular Signalling**, v. 22, n. 5, p. 717–727, 2010.

GAO, X.; DAI, M.; LI, Q.; WANG, Z.; LU, Y.; SONG, Z. HMGA2 regulates lung cancer proliferation and metastasis. **Thoracic Cancer**, v. 8, p. 501–510, 2017.

GU, A.; JIE, Y.; YAO, Q.; LIU, X.; WANG, P.; ZHANG, H. Slug is associated with tumor metastasis and angiogenesis in ovarian cancer. **Reproductive Sciences**, v. 24, p. 291–299, 2017.

GUINNEY, J. *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. **Nature Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1350–1356, 2015.

INCA, Ministério da Saúde; Governo Federal. (2022). **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Rio de Janeiro: INCA.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Colorectal cancer screening**. IARC Handbooks of Cancer Prevention, v. 17, p. 1–300, 2019.

IONESCU, V. A.; GHEORGHE, G.; BACALBASA, N.; CHIOTOROIU, A. L.; DIACONU, C. Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. **Medicina**, v. 59, n. 9, p. 1646, 2023.

JONES, S. *et al.* Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 11, p. 4283-4288, 2008.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

KORBER, M. I.; STARIBACHER, A.; RATZENBOCK, I.; STEGER, G.; MADER, R. M. NFκB-associated pathways in progression of chemoresistance to 5-fluorouracil in an in vitro model of colonic carcinoma. **Anticancer Research**, v. 36, p. 1631–1639, 2016.

KUIPERS, E. *et al.* Colorectal cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 15065, 2015.

KUMAR, A.; SINGH, A. K.; SINGH, H.; SINGH, N.; GUPTA, R.; PANDEY, A. K. Regulation of thymidylate synthase: an approach to overcome 5-FU resistance in colorectal cancer. **Medical Oncology**, v. 40, n. 3, 2023.

LIANG, L.; KANG, H.; JIA, J. HCP5 contributes to cisplatin resistance in gastric cancer through miR-128/HMGA2 axis. **Cell Cycle**, v. 20, n. 11, p. 1080–1090, 2021.

LIAU, S. S.; WHANG, E. HMGA1 is a molecular determinant of chemoresistance to gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 5, p. 1470–1477, 1 mar. 2008. Erratum: Clinical Cancer Research, v. 31, n. 10, p. 2064, 15 mai. 2025.

LI, J. *et al.* Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. **Genes & Development**, v. 35, n. 11–12, p. 787–820, 2021.

LINNEKAMP, J. F.; HOOFF, S. R. V.; PRASETYANTI, P. R.; KANDIMALLA, R.; BUIKHUISEN, J. Y.; FESSLER, E.; RAMESH, P.; LEE, K. A. S. T.; BOCHOVE, G. G. W.; DE JONG, J. H.; CAMERON, K.; LEERSUM, R. V.; RODERMOND, H. M.; FRANITZA, M.; NÜRNBERG, P.; MANGIAPANE, L. R.; WANG, X.; CLEVERS, H.; VERMEULEN, L.; STASSI, G.; MEDEMA, J. P. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer are recapitulated in in vitro and in vivo models. **Cell Death & Differentiation**, v. 25, n. 3, p. 616–633, mar. 2018.

LI, P.; LIN, J. E.; SCHULZ, S.; PITARI, G. M.; WALDMAN, S. A. Can colorectal cancer be prevented or treated by oral hormone replacement therapy? **Current Molecular Pharmacology**, v. 2, n. 3, p. 285–292, 2009.

LI, Y.; ZHAO, Z.; XU, C.; ZHOU, Z.; ZHU, Z.; YOU, T. HMGA2 induces transcription factor Slug expression to promote epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to colon cancer progression. **Cancer Letters**, v. 355, n. 1, p. 130–140, 2014.

LOHAN-CODEÇO, M.; BARAMBO-WAGNER, M. L.; NASCIUTTI, L. E.; RIBEIRO PINTO, L. F.; MEIRELES DA COSTA, N.; PALUMBO, A. Jr. Molecular mechanisms associated with chemoresistance in esophageal cancer. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 79, n. 2, p. 116, 3 fev. 2022.

MANSOORI, B. *et al.* HMGA2 as a critical regulator in cancer development. **Genes**, v. 12, n. 2, p. 269, 2021.

MA, Q.; YE, S.; LIU, H.; ZHAO, Y.; MAO, Y.; ZHANG, W. HMGA2 promotes cancer metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition. **Frontiers in Oncology**, v. 14, p. 1320887, 2024.

MA, T.; ZHU, Z. G.; JI, Y. B.; ZHANG, Y.; YU, Y. Y.; LIU, B. Y.; YIN, H. R.; LIN, Y. Z. Correlation of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase with sensitivity of gastrointestinal cancer cells to 5-fluorouracil and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. **World Journal of Gastroenterology**, v. 10, n. 2, p. 172–176, 15 jan. 2004.

MITCHELL, E.; MACDONALD, S.; CAMPBELL, N. *et al.* Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review. **British Journal of Cancer**, v. 98, p. 60–70, 2008.

MOURADOV, Dmitri; SLOGGETT, Clare; JORISSEN, Robert N.; LOVE, Christopher G.; LI, Shan; BURGESS, Antony W.; ARANGO, Diego; STRAUSBERG, Robert L.; BUCHANAN, Daniel; WORMALD, Samuel; O'CONNOR, Liam; WILDING, Jennifer L.; BICKNELL, David; TOMLINSON, Ian P. M.; BODMER, Walter F.; MARIADASON, John M.; SIEBER, Oliver M. Colorectal cancer cell lines are representative models of the main molecular subtypes of primary cancer. **Cancer Research**, v. 74, n. 12, p. 3238–3247, 2014.

PALUMBO, A., Jr. *et al.* HMGA2 overexpression plays a critical role in the progression of esophageal squamous carcinoma. **Oncotarget**, v. 7, n. 18, p. 25872–25884, 2016.

PALUMBO, A. Jr.; DE MARTINO, M.; ESPOSITO, F.; FRAGGETTA, F.; NETO, P. N.; VALVERDE FERNANDES, P.; SANTOS, I. C.; DIAS, F. L.; NASCIUTTI, L. E.; MEIRELES DA COSTA, N.; FUSCO, A.; RIBEIRO PINTO, L. F. HMGA2, but not HMGA1, is overexpressed in human larynx carcinomas. **Histopathology**, v. 72, n. 7, p. 1102–1114, 2018.

POPAT, S.; MATAKIDOU, A.; HOULSTON, R. S. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, p. 529–536, 2004.

ROMANO, G.; SANTI, L.; BIANCO, M. R.; GIUFFRÈ, M. R.; PETTINATO, M.; BUGARIN, C.; GARANZINI, C.; SAVARESE, L.; LEONI, S.; CERRITO, M. G.; LEONE, B. E.; GAIPA, G.; GRASSILLI, E.; PAPA, M.; LAVITRANO, M.; GIOVANNONI, R. The TGF- $\beta$  pathway is activated by 5-fluorouracil treatment in drug resistant colorectal carcinoma cells. **Oncotarget**, v. 7, n. 16, p. 22077–22091, 2016.

SENORE, C.; SEGNAN, N.; GUNTER, M. Colorectal cancer. In: WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (Eds.). **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. cap. 5.5, p. 345–353.

STEWART, S. L. *et al.* A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. **Cancer**, v. 107, n. S5, p. 1128–1141, 2006.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

THUAULT, S.; VALCOURT, U.; PETERSEN, M.; MANFIOLETTI, G.; HELDIN, C.-H.; MOUSTAKAS, A. Transforming growth factor- $\beta$  employs HMGA2 to elicit epithelial–mesenchymal transition. **Journal of Cell Biology**, v. 174, n. 2, p. 175–183, 17 jul. 2006.

VODENKOVA, S. *et al.* 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 206, p. 107447, 2020.

WANG, X. *et al.* Overexpression of HMGA2 promotes metastasis and impacts survival of colorectal cancers. **Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v. 17, n. 8, p. 2570–2580, 2011.

WANG, Y. *et al.* HMGA2 promotes intestinal tumorigenesis by facilitating MDM2-mediated ubiquitination and degradation of p53. **Journal of Pathology**, v. 246, n. 4, p. 508–518, 2018.

WEI, T.; XU, H.; LIANG, H.; LIAN, Y.; CHEN, H.; ZHENG, Z.; ZHONG, M.; LIU, J.; WANG, R.; WANG, F. Proteomic analysis identifies HMGA2 as a novel biomarker of overall survival in papillary renal cell carcinoma. **Cancer Medicine**, v. 12, n. 13, p. 14851–14864, jul. 2023.

WU, J. *et al.* Transcriptional activation of FN1 and IL11 by HMGA2 promotes the malignant behavior of colorectal cancer. **Carcinogenesis**, v. 37, n. 5, p. 511–521, 2016.

XI, Y.; XU, P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. **Translational Oncology**, v. 14, n. 10, p. 101174, 2021.

XU, C.; ZHU, R.; DAI, Q.; LI, Y.; HU, G.; TAO, K.; XU, Y.; XU, G.; ZHANG, G. TIMP-2 modulates 5-Fu resistance in colorectal cancer through regulating JAK-STAT

signalling pathway. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 29, n. 6, e70470, mar. 2025.

XU, X. *et al.* HMGA2 enhances 5-fluorouracil chemoresistance in colorectal cancer via the Dvl2/Wnt pathway. **Oncotarget**, v. 9, n. 11, p. 9963–9974, 2018.

YU, H.; LEE, H.; HERRMANN, A. *et al.* Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, p. 736–746, 2014.

ZHANG, L.; SHAY, J. W. Multiple roles of APC and its therapeutic implications in colorectal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 8, p. djw332, 2017.

ZHONG, Q.; ZHAO, B.; SHE, X.; LIU, X. HMGA2 as a prognostic and immune biomarker in hepatocellular carcinoma: comprehensive analysis of the HMG family and experimental validation. **PLoS ONE**, v. 19, n. 11, e0311204, 2024.