

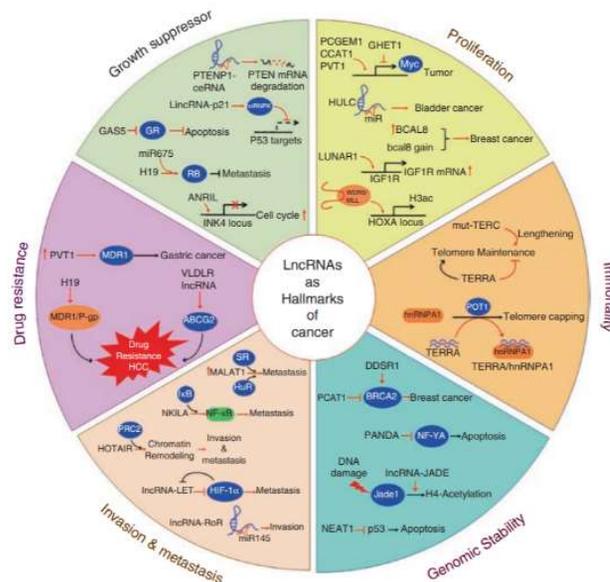
# Grao en Bioloxía

## Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: : Análise do papel dos LncRNAs no cancro

Revisión bibliográfica: : Análisis del papel de los LncRNAs en el cáncer

Literature review: Analysis of LncRNAs role in cancer



**Lucía Santiago Lamelas**

Xuño, 2021

Director(es) Académico: MÓNICA LAMAS MACEIRAS  
Codirector (se procede): AIDA INÉS BARREIRO ALONSO

## ÍNDICE

Resumo	
Resumen	
Abstract	
1. Introducción	6
1.1. LncRNAs	7
1.2. Cáncer	10
1.2.1. Tipos de cáncer	10
1.2.2. Tratamientos contra el cáncer	11
2. Objetivos	14
3. Material y métodos	15
4. Resultados	15
4.1- Mecanismos de actuación de los lncRNAs	15
4.1.1. Regulación a nivel transcripcional	15
4.1.2. Regulación a nivel postranscripcional	17
4.1.3. LncRNAs y homeostasis celular	17
4.2- Papel de los lncRNAs en el cáncer	18
4.2-1. Inicio del cáncer y mantenimiento de la señal proliferativa	19
4.2-2. Evasión de supresores del crecimiento	20
4.2-3. Inmortalidad replicativa	21
4.2-4. Invasión y metástasis	22
4.2-5. Mantenimiento de la estabilidad genómica	24
4.2-6. Resistencia a medicamentos	24
4.3- Los cánceres más comunes y lncRNAs asociados	26
4.3-1. Cáncer de mama	26
4.3-2. Cáncer de pulmón	27
5. Discusión	29
6. Conclusiones / Conclusiones /Conclusions	29
7. Bibliografía	31

## Resumo

Aínda que inicialmente os lncRNAs foron descritos como “ruído transcricional”, os *noncoding RNA* ou ncRNAs (RNA non codificantes) xurdiron como moléculas vitais en diversos procesos celulares e no desenvolvemento de moitas enfermidades. Hai dous tipos principais de ncRNA, ncRNA curtos e ncRNA longos, e son precisamente estes últimos os que están relacionados cun amplo rango de patoloxías humanas. Así, os *long non-coding RNA* ou lncRNAs (ncRNAs longos) descríbense como transcritos maiores a 200 nucleótidos que carecen da capacidade para codificar proteínas, aínda que si poden facelo para péptidos funcionais. Os lncRNAs poden clasificarse segundo a súa posición relativa respecto aos xenes codificadores de proteínas ou segundo a función que desempeñen. Os lncRNAs están implicados na regulación da expresión xénica tanto a nivel transcricional, puidendo interaccionar coa cromatina ou influir na transcripción; como a nivel postranscricional, alterando a estabilidade do RNAm. No cancro, os lncRNAs tenden a expresarse de forma aberrante, e a súa presenza relaciónase con características das células cancerixenas como poden ser a evasión dos supresores do crecemento, a metástase ou a resistencia a medicamentos. Neste contexto, algúns dos lncRNAs mellor estudados son MEG3, MALAT1 e H19 respectivamente. MEG3 interacciona con supresor de tumores p53 no cancro de colo de útero, influenciando na proliferación celular. MALAT1 pola súa parte relaciónase cun elevado risco de metástase e cun mal pronóstico en pacientes con cancro de pulmón. Por último, H19 está implicado no desenvolvemento de resistencia á quimioterapia con paclitaxel no cancro de peito. Por todo isto, o estudo dos lncRNAs marca un camiño cara o seu uso como marcadores de diagnóstico e de pronóstico, puidendo ser utilizados para desenvolver terapias contra o cancro.

**Palabras chave:** RNA, lncRNAs, RNAs longos non codificantes, cancro, tumor, metástase, selos do cancro, cancro de peito, cancro de pulmón.

## Resumen

Aunque inicialmente descritos como “ruido transcripcional”, los *noncoding RNA* o ncRNAs (RNA no codificantes) han surgido como moléculas vitales en diversos procesos celulares y en el desarrollo de muchas enfermedades.

Hay dos tipos principales de ncRNA, ncRNA cortos o ncRNA largos, y son precisamente estos últimos los que se han relacionado con un amplio rango de patologías humanas.

Así, los *long non-coding RNA* o lncRNAs (ncRNAs largos) se describen como transcritos mayores a 200 nucleótidos que carecen de la capacidad para codificar proteínas, aunque si pueden hacerlo para péptidos funcionales.

Los lncRNAs pueden clasificarse según su posición relativa respecto a los genes codificadores de proteínas o según la función que desempeñen. Los lncRNAs están implicados en la regulación de la expresión génica tanto a nivel transcripcional pudiendo interactuar con la cromatina o influir en la transcripción; como a nivel postranscripcional, alterando la estabilidad del RNAm. En el cáncer, los lncRNAs tienden a expresarse de forma aberrante, lo que se relaciona con características de las células cancerígenas como pueden ser la evasión de los supresores del crecimiento, la metástasis o la resistencia a medicamentos. En este contexto, algunos de los lncRNAs más estudiados son MEG3, MALAT1 y H19, respectivamente. MEG3 interacciona con el supresor de tumores p53 en el cáncer de cuello de útero, influyendo en la proliferación celular. MALAT1 por su parte se relaciona con un elevado riesgo de metástasis y con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón. Por último, H19 está implicado en el desarrollo de resistencia a la quimioterapia con paclitaxel en el cáncer de mama. Por todo ello, el estudio de los lncRNAs marca un camino hacia su uso como marcadores de diagnóstico y de pronóstico, pudiendo ser utilizados para desarrollar terapias contra el cáncer.

**Palabras clave:** RNA, lncRNAs, RNAs largos no codificantes, cáncer, tumor, metástasis, sellos del cáncer, cáncer de mama, cáncer de pulmón

## **Abstract**

Although at the beginning they were described as “transcriptional noise”, noncoding RNA (ncRNA) have emerged now as essential molecules in many cellular processes and in the develop of many diseases. There're two main classes of ncRNA: short ncRNA and long ncRNA, and precisely the latter's ones are more associated with a wide range of human diseases. Thereby, long noncoding RNA are described as transcripts made by more than 200 nucleotides that lacked of the ability to encode proteins, though they can encode functional peptides. LncRNAs can be classified according to their position respect the protein coding genes or according to the function that they carry out in the genome. LncRNAs are implicated in the gene expression regulation at different levels, for example, lncRNAs can be related with transcription processes (transcriptional variations) or they can have influence in RNA stability (post-transcriptional variations). In cancer, lncRNA are expressed in a strange way, and their presence are associated with some of the cancer cell characteristics as evading growth suppressors, metastasis, or drug resistance. In that way, some of the most studied lncRNAs are MEG3, MALAT and H19, respectively. MEG3 interacts with tumor suppressor p53 in uterine neck cancer, having an influence in cellular proliferation. MALAT1, for its part, is connectbgxfvfd with a metastasis high risk and also with bad prognosis in lung cancer patients. Lastly, H19 is involved in chemotherapy resistance in breast cancer. For this reason, lncRNAs studies pave the way for their use as diagnosis and prognosis indicator and they also can be used for cancer therapies develop.

**Key words:** RNA, lncRNAs, long noncoding RNA, cancer, tumor, metastasis, cancer hallamarks, breast cancer, lung cancer

## 1. INTRODUCCION

El descubrimiento del RNA mensajero (RNAm) como una molécula intermediaria entre DNA y proteínas abrió la puerta al estudio y clasificación de la molécula de RNA, proporcionando una explicación de como la información genética se traduce en una amplia diversidad de procesos celulares (San Segundo-Val et al. 2016). Así, se caracterizaron el RNA ribosómico (que forma parte de los ribosomas) y el RNA transferente (incorpora aminoácidos a los ribosomas durante la síntesis proteica). Más tarde se descubriría también el RNA nucleolar pequeño, que está implicado en la formación de ribosomas; o los RNA nucleares pequeños, relacionados con el procesamiento alternativo del RNAm (Taniue et al. 2021)

Años después, el Proyecto Genoma Humano revelaría que, aunque algunas de las secuencias nucleotídicas del genoma se transcriben a RNA, solo un 2% del total presentan la capacidad para codificar proteínas. Dentro del porcentaje de secuencias sin poder codificante, la inmensa mayoría tienen función reguladora, mientras que una pequeña parte representa lo que actualmente se conoce como *noncoding RNAs* o ncRNAs (RNAs no codificantes) (Teppan et al. 2020), y aunque inicialmente fueron descritos como “ruido transcripcional”, hoy en día se sabe que desempeñan roles muy importantes en diversos procesos celulares y en el desarrollo de enfermedades, entre las que se encuentran el cáncer y el parkinson (Peng et al. 2017)

Así, los ncRNAs son moléculas de RNA que no se traducen a proteínas. La forma más común de clasificarlos es en función de su tamaño, pudiendo distinguir entre ncRNAs cortos o largos. Los primeros tienen un tamaño de menos de 200 nucleótidos e incluyen los microRNAs (miRNAs), los RNA pequeños interferentes (siRNAs) y los piRNA. Los microRNAs tienen la capacidad de inhibir la transcripción (síntesis de mRNA) y la traducción (generación de la proteína) mediante su unión a sitios específicos denominados elementos de respuesta a miRNA (MRE) (Chan et al. 2018). Los *Piwi-interacting RNAs* o piRNAs (RNAs que interactúan con piwi) son moléculas de entre 24 y 31 nucleótidos que se unen a proteínas de la familia piwi para ejercer distintos tipos de funciones reguladoras. Además, estudios recientes sugieren que los piRNAs pueden influir en vías de señalización, tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional (Liu et al. 2019). Por último, los *Small Interfering RNAs* o siRNAs (RNAs pequeños interferentes) son moléculas implicadas en el silenciamiento génico (Gavrilov et al. 2012)

El otro grupo de ncRNAs se corresponde con transcritos de más de 200 nucleótidos de longitud, conocidos como *long noncoding RNAs* o lncRNAs (RNAs largos no codificantes). Los lncRNA representan el tipo más abundante de ncRNAs y aparecen en una amplia variedad de tejidos (Chan et al. 2018).

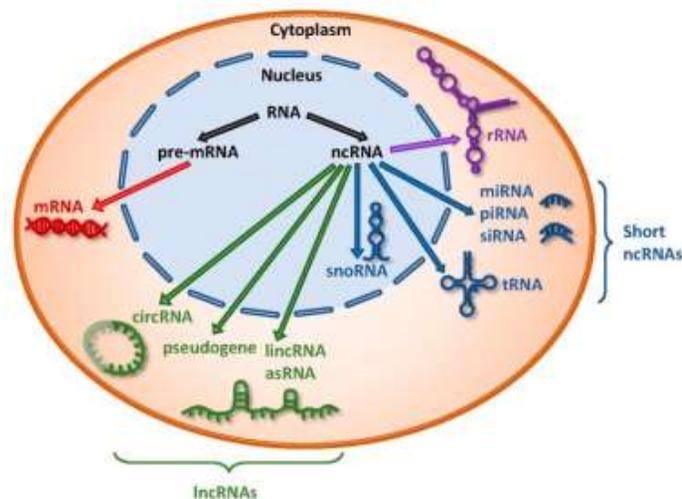


Figura 1: Clasificación de RNA codificante y no codificante (Chan et al. 2018)

### 1.1- LncRNAs

Como ya se ha mencionado previamente, los lncRNAs se definen como transcritos mayores a 200 nucleótidos que carecen de la capacidad para codificar proteínas. A pesar de esto, se ha visto que algunos pueden codificar para péptidos funcionales. Un ejemplo de péptido codificado por lncRNA es *Small regulatory Polypeptide of Amino Acid Response* o SPAR (pequeño polipéptido regulador de la respuesta a aminoácidos), implicado en el crecimiento celular. Aun así, la mayoría de estos péptidos presenta todavía una función desconocida (Matsumoto et al. 2017).

Los lncRNAs aparecen muy conservados en el genoma y aunque pueden aparecer en muchas localizaciones diferentes, su mayor diversidad se expresa en el cerebro y en el sistema nervioso central, y se encuentran predominantemente en el citoplasma y en el núcleo celular (Fang et al. 2016).

A lo largo de los años, se han propuesto diversas maneras de clasificar estos lncRNAs, aunque las dos más recurridas se basan en la localización genómica y en la función.

La clasificación según su localización hace referencia a la posición relativa de los lncRNAs respecto a los genes codificadores de proteínas.

Se encuentran en este grupo 5 especies de lncRNAs: intrónicos, intergénicos, potenciadores o *enhancers*, solapantes y antisentido. Los **lncRNAs intrónicos** se originan a partir de intrones presentes en genes codificadores de proteínas. El *snoRNA-ended lncRNA enhances preribosomal RNA transcription* o SLERT es un ejemplo de lncRNA perteneciente a la categoría de intrónicos (Kopp et al. 2019).

Los **lncRNAs intergénicos** (lincRNAs) se transcriben a partir de secuencias situadas entre dos genes codificadores de proteínas. Un ejemplo bien conocido de este tipo de lncRNA es el *HOX transcript antisense RNA* o HOTAIR (Choi et al. 2019).

Tanto los lncRNAs intrónicos como los intergénicos han sido descritos como moléculas implicadas en varios mecanismos de inicio de la transcripción (Ma et al. 2013)

Los **lncRNAs promotores o enhancers** se transcriben desde regiones promotoras. Se incluye en este tipo el *lncRNA activator of enhancer domains* o LED. Los **lncRNAs solapados** aparecen superpuestos a uno o más exones de genes codificadores de proteínas. Entre ellos destaca el *Long non-coding RNA overlaps with RAB4B and EGLN2* o RERT (Yang et al. 2014). Por último, los **lncRNAs antisentido** surgen de la hebra antiparalela de DNA, pudiendo ser o no complementarios a secuencias codificadoras. Como ejemplo aparece el *KCNQ1 Opposite Stran/Antisense Transcript 1* o KCNQ1OT1 (Bhan et al. 2017)

Según la función que desempeñen, se distinguen 4 tipos de lncRNAs: señales, señuelos o trampas, guía y andamios. Los **lncRNAs señal** se asocian con distintas rutas de señalización molecular, pudiendo regular o inhibir la transcripción según el tipo de estímulo que reciban. Un ejemplo de este tipo de lncRNA es el *X-inactive specific transcript* o Xist (señal de inactivación del cromosoma X en hembras) (Bhan et al. 2017). Los **lncRNAs señuelo** modulan la transcripción mediante el secuestro de factores de transcripción, proteínas catalíticas y complejos modificadores de la cromatina, entre otros, facilitando la activación o el silenciamiento de genes. Un ejemplo de lncRNA señuelo es GAS5, factor de detención del crecimiento (Pontier et al. 2012). Los **lncRNAs guía** se unen y dirigen a su destino a distintos complejos proteicos y enzimáticos, regulando procesos de señalización y expresión de genes.

Dentro de este tipo de lncRNA aparece el *cyclin D promoter associated lncRNA* o CCND1.

Finalmente, los **lncRNAs andamio** son fundamentales como estructuras a las que se pueden ensamblar una amplia variedad de complejos celulares. Un ejemplo muy conocido de este tipo de lncRNA es HOTAIR, RNA transcripcional antisentido HOX (Bhan et al. 2017).

El siguiente cuadro resume las dos clasificaciones de los lncRNAs previamente mencionadas:

Tabla 1: Clasificación de los lncRNAs y ejemplos

<b>Según su localización respecto a los genes codificadores de proteínas</b>		<b>Referencias:</b>
IncrRNA intrónico	SLERT	Kopp et al. 2019
IncrRNA intergénico	HOTAIR	Choi et al. 2019
IncrRNA promotor/ <i>enhancer</i>	LED	Yang et al. 2014
IncrRNA solapados	RERT	Yang et al. 2014
IncrRNA antisentido	KCNQ1OT1	Bhan et al. 2017
<b>Según la función que desempeñan</b>		<b>Referencias:</b>
IncrRNA señal	Xist	Bhan et al. 2017
IncrRNA señuelo	Gas5	Pontier et al. 2012
IncrRNA guía	CCND1	Bhan et al. 2017
IncrRNA andamio	HOTAIR	Bhan et al. 2017

En los últimos años, los lncRNAs han emergido como transcritos asociados a una gran gama de procesos celulares, incluyendo la regulación de la expresión génica. El descubrimiento de la implicación de estos lncRNAs en la modificación tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional supuso una auténtica revolución en el conocimiento del genoma eucariota (Renganathan et al. 2017).

A nivel transcripcional, los lncRNA pueden interactuar con la maquinaria de transcripción y con distintos elementos del DNA. Además, tienen la capacidad de reclutar proteínas implicadas en la remodelación de la cromatina. Un ejemplo de lncRNA relacionados con estos procesos es el transcrito antisentido RNA Hox (HOTAIR) (Peng et al. 2017).

A nivel post-transcripcional, los lncRNAs están vinculados a procesos de procesamiento del RNAm, pudiendo influir notablemente en su estabilidad y en su traducción. Un ejemplo de lncRNA implicados en estos mecanismos que actúan sobre el RNAm es MALAT1 (Renganathan et al. 2017).

Además, algunos de los lncRNAs mejor estudiados están claramente relacionados con el ciclo celular, el crecimiento y la apoptosis, por lo que son fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis celular (Huarte. 2015).

Los lncRNAs están presentes en un amplio rango de patologías humanas. Entre ellas destacan el cáncer, enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio o la disfunción ventricular (Wu et al. 2017), Alzheimer y diversos trastornos asociados al sistema inmune (Statello et al. 2020). Concretamente en el cáncer, los lncRNAs tienden a expresarse de forma aberrante, por lo que su conocimiento y estudio pueden abrir una puerta a futuras terapias contra este tipo de enfermedad (Chan et al. 2018)

## **1.2- Cáncer**

El cáncer es un conjunto de enfermedades en el que se da la división anormal e incontrolada de células. Los cánceres surgen de cualquier órgano o estructura corporal y están compuestos por células que han perdido la capacidad de dejar de crecer.

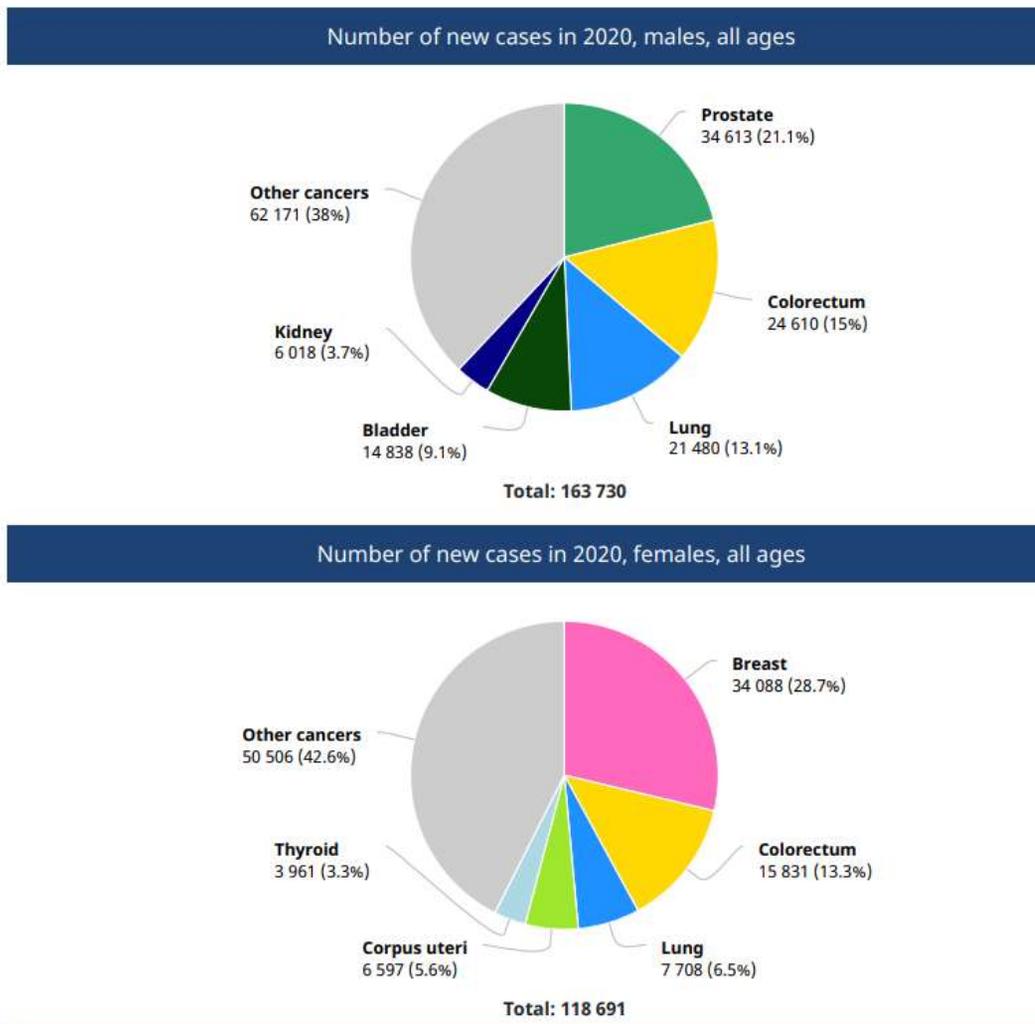
### **1.2.1. Tipos de cáncer**

Hay más de 100 tipos de cáncer, y generalmente reciben el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman. Los más comunes son: carcinomas, que afectan a las células epiteliales del cuerpo; sarcomas, que se forman en huesos y en tejidos blandos; la leucemia, que empieza generalmente en las células que forman la sangre; los melanomas, que aparece en las células que producen melanina y que dan color a la piel (melanocitos); y los tumores cerebrales (Roy et al. 2016)

### 1.2.2. Tratamientos contra el cáncer

Los tratamientos más ampliamente utilizados son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, cuyo objetivo es atacar a las células cancerígenas para eliminarlas o evitar que se propaguen por el resto del cuerpo (Roy et al 2016)

Según la Sociedad Española de Oncología Médica, los cánceres constituyen la segunda causa de muerte en España, solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Distinguiendo por sexos, los datos de la *International Agency for Research on Cancer* para España en el 2020 indican que el cáncer más común en hombres de todas las edades es el de próstata; mientras que en mujeres es el de mama



**Figura 2:** Número de nuevos casos de cáncer en 2020 en España en hombres (arriba) y mujeres (abajo) (International Agency for Research on Cancer)

Desde un punto de vista molecular, el cáncer es una enfermedad genética debida a la expresión y función aberrante de oncogenes y genes supresores de tumores, lo que provoca alteraciones en el flujo de información celular. Alteraciones en la expresión de los lncRNAs, las mutaciones que estos pueden presentar y su capacidad para promover o inhibir la expresión de oncogenes (responsables de la transformación de una célula sana en una cancerígena) se han establecido como mecanismos que contribuyen a la aparición de fenotipos cancerígenos (Schmitt et al. 2016). Así, los lncRNAs están relacionados con la aparente inmortalidad de las células cancerígenas, con su capacidad para evadir a los supresores de tumores y con su proliferación y migración a otros tejidos corporales (Renganathan et al. 2017).

Algunos ejemplos de lncRNAs relacionados con estos procesos cancerígenos son:

Tabla 2: ejemplos de lncRNAs y sus papeles en el cáncer (Renganathan et al. 2017) (Bhan et al. 2017)

<b>lncRNA</b>	<b>Función en el cáncer</b>	<b>Tipo de cáncer</b>
PCGEM1	Activación de genes relacionados con el crecimiento celular e inhibición de la apoptosis	Próstata
HOTTIP	Interacción con el gen HOXA1E promoviendo el crecimiento celular y la metástasis	Páncreas
PTENP1	Marca para su degradación al mRNA asociado al supresor de tumores PTEN	Colon
GAS5	Bloquea la expresión de genes de respuesta a glucocorticoides causando la inhibición de la apoptosis	Mama
HOTAIR	Modifica la cromatina promoviendo la metástasis	Mama, colon, hígado ovario

MALAT1	Su sobreexpresión se relaciona con la aparición de metástasis. Asociado con diagnósticos de baja supervivencia	Pulmón, próstata, mama, colon, hígado, leucemia  Pulmón, hígado y colon
HUCL	Estimula la proliferación celular	Colon, hígado

Todos estos descubrimientos sobre los lncRNAs abren la puerta a futuros tratamientos y pruebas de diagnóstico contra el cáncer gracias a la potencialidad de estas moléculas de actuar como dianas terapéuticas y como marcadores de diagnóstico (Sánchez Calle et al. 2018).

En esta revisión abordaremos las implicaciones de los lncRNAs en distintos tipos de cánceres, así como la función que estos ejercen en la enfermedad y la posibilidad de desarrollar terapias contra el cáncer a partir de los lncRNAs

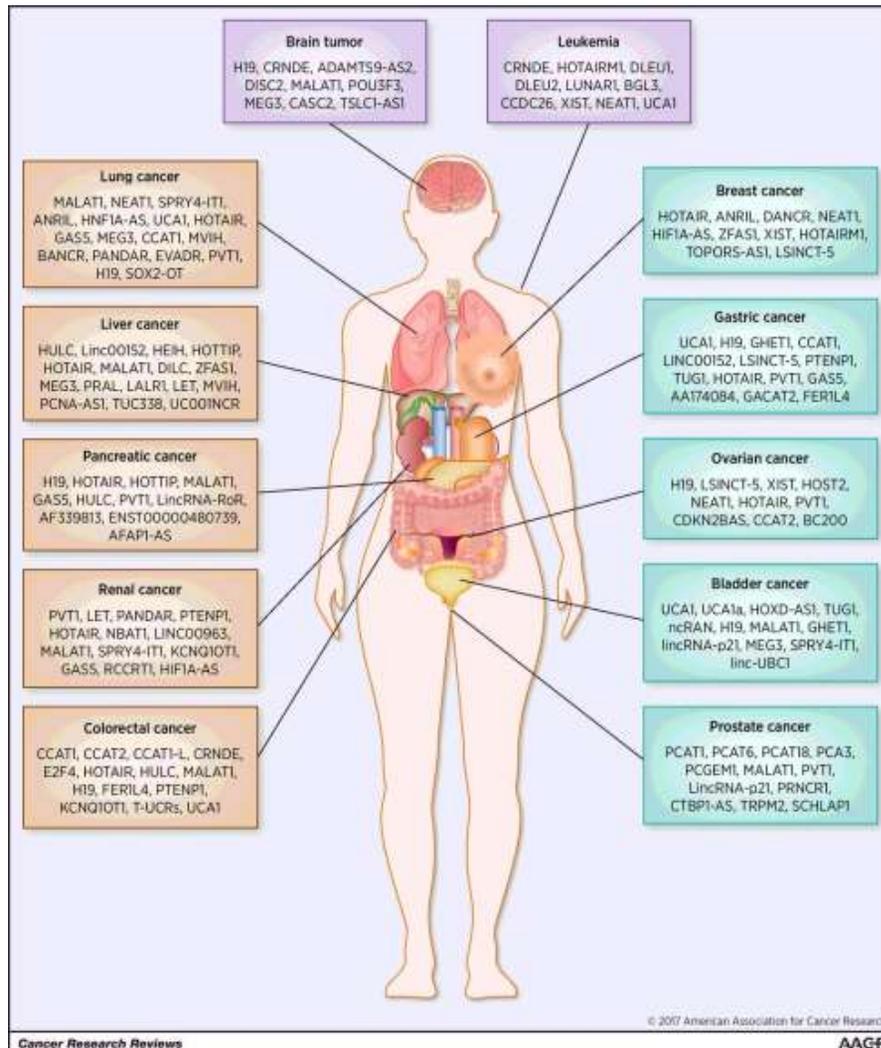


Figura 3: LncRNA en distintos tipos de cáncer (Bhan et al. 2017)

## 2. OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar, a través de diferentes estudios de la comunidad científica, el papel que los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) juegan en los procesos de iniciación, crecimiento y proliferación de las células cancerígenas, no sin antes revisar de qué manera los lncRNAs regulan ciertos mecanismos celulares.

Además, en esta revisión también se analizará el uso de lncRNAs como potenciales dianas terapéuticas y como biomarcadores en el cáncer, tanto a nivel de diagnóstico como a nivel de pronóstico.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para este trabajo de revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda de artículos y publicaciones relacionados con funciones que ejercen los lncRNAs y con la importancia de estas moléculas en el cáncer.

Principalmente, la información ha sido obtenida de la base de datos PubMed Central. En el apartado “1. Introducción”, la búsqueda se realizó utilizando como palabras clave “RNA” “lncRNAs”, “long noncoding RNA” ,“cáncer”, “tumor” y “metástasis”, obteniéndose un total de 22412 resultados, de los que se seleccionaron 31 artículos sobre las características y funciones de los lncRNAs y sobre su acción en el cáncer.

Para el apartado de “4. Resultados”, además de utilizar algunos de los 31 artículos seleccionados previamente, se realizó una nueva búsqueda incluyendo las palabras clave “lncRNAs”, “cancer hallmarks”, “breast cancer” y “lung cancer”. Es este caso, los artículos descartados fueron aquellos en los que no se trataban los temas de las palabras clave de forma específica. Los artículos escogidos en esta búsqueda, junto con los 31 de la búsqueda inicial, suponen un total de 54 documentos utilizados en este trabajo de revisión bibliográfica.

### 4. RESULTADOS

#### 4.1. Mecanismos de actuación de los lncRNAs

Antes de profundizar en la acción de los lncRNAs en el cáncer es importante mencionar como los lncRNAs son capaces de regular la expresión génica a distintos niveles, ya que esto es clave en el desarrollo la enfermedad analizada en esta revisión. Además, también se abordará el tema de como los lncRNAs pueden verse implicados en el control de la homeostasis celular

##### 4.1.1. Regulación a nivel transcripcional

Los lncRNAs están implicados en el proceso de regulación transcripcional a través de sus interacciones con la maquinaria de transcripción, con las proteínas implicadas en este proceso y con distintos elementos de la cromatina. Los lncRNAs también pueden regular la transcripción uniéndose a cofactores que regulan la actividad de ciertos factores de transcripción (Zhang et al. 2019).

Uno de los lncRNAs mejor estudiados con esta función es H19, que interactúa con distintos factores de transcripción (entre ellos *methyl-CpG-binding domain protein 1*, MBD1) y provoca la activación de c-MYC, que a su vez modificará al supresor de tumores p53, promoviendo la proliferación celular (Renganathan et al. 2017)

Además, los lncRNAs presentan la capacidad de reclutar enzimas modificadoras de la cromatina, algo que en último término puede conducir a la expresión o la inhibición de determinados genes. (Peng et al. 2017).

Los lncRNAs pueden regular la metilación o la acetilación de las histonas y además, también sirven como anclaje para complejos proteicos con esta misma función (Zhang et al. 2019).

Algunos ejemplos de lncRNAs implicados en modificaciones de la cromatina se resumen en el siguiente cuadro:

Tabla 3: Ejemplos de lncRNAs implicados en modificaciones de la cromatina.

lncRNA	Modo de actuar en la modificación de la cromatina	Referencias
KCNQ1OT1	lncRNA señal que recluta a la histona G9a metiltransferasa y al <i>polycomb repressive complex 2</i> (PRC), provocando el silenciamiento de genes.	Fang et al. 2016
HOTAIR	Altera el patrón de metilación histónico y la expresión génica	Peng et al. 2017
XIST	Se asocia con complejos modificadores de la cromatina y provoca la represión de genes del cromosoma X	Renganathan et al. 2017

#### 4.1.2. Regulación a nivel postranscripcional

Los lncRNAs pueden participar en distintos procesos de regulación postranscripcional, como el procesamiento alternativo del mRNA, un mecanismo muy importante para la diversidad genética que puede tener implicaciones directas en el inicio y en el desarrollo del cáncer (Peng et al. 2017). Un lncRNA relacionado con esto es el *Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1* (MALAT1), que influye en la localización celular de proteínas asociadas a la maquinaria de procesamiento alternativo (proceso por el cual se obtienen moléculas de RNAm) (Bhan et al. 2017). Algunos lncRNAs pueden influir en la estabilización del mRNA. El mRNA tiene una vida corta debido en parte a la presencia de genes como c-Myc (que codifica para un factor de transcripción implicado en la regulación del ciclo celular y en procesos como la apoptosis) y se ha visto que el *Long Intergenic Non-Protein Coding RNA -Regulator of Reprograming* (Linc-ROR) puede interactuar con este gen aumentando la estabilidad del mRNA (Peng et al. 2017).

Los lncRNA también pueden estar implicados en diversos procesos de modificación postraduccional de proteínas, como pueden ser fosforilaciones, ubiquitinaciones y acetilaciones (Zhang et al. 2019).

#### 4.1.3. LncRNAs y homeostasis celular

Cada vez más estudios se centran en analizar como los lncRNAs se ven implicados en la homeostasis de tejidos corporales, intentando comprender los efectos de la desregulación de estas moléculas en distintos tipos de enfermedades. Por ejemplo, se ha visto que los lncRNAs pueden influir en la homeostasis de las células pertenecientes al sistema inmune, mediante su unión a moléculas de señalización, factores de transcripción, ribonucleoproteínas y complejos modificadores de la cromatina (Mowel et al. 2018). Los macrófagos son quizás las células del sistema inmune en las que más se ha estudiado la acción de los lncRNAs. Son células fagocíticas muy importantes para el desarrollo de la inmunidad innata y para la reparación de los tejidos. En esta línea, la expresión de *TNF $\alpha$  and hnRNPL related immunoregulatory lncRNA* (lncRNA THRIL) aumenta cuando se activan los macrófagos y, mediante su interacción con la proteína hnRNPL, puede activar muchos otros genes implicados en la respuesta inmune. Esto se enlaza con el papel

inflamatorio de THRIL, cuya expresión se relaciona con un agravamiento de la enfermedad de Kawasaki, en la que se produce la inflamación de los vasos sanguíneos (Scacalossi et al. 2019).

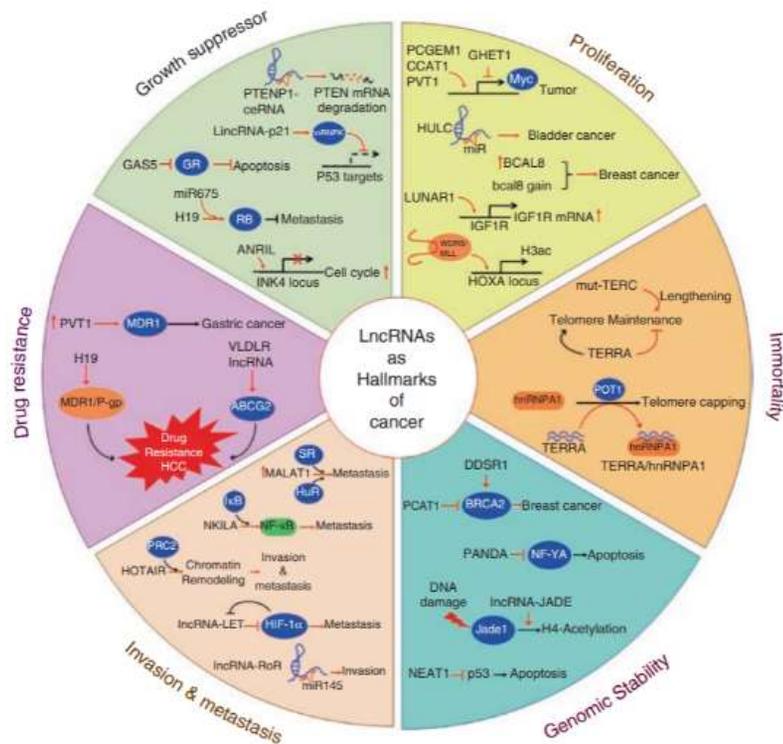
Los lncRNAs también están implicados en la homeostasis de las células sanguíneas circulantes. Concretamente, se ha visto que los lncRNAs son críticos para la homeostasis de la eritropoyesis (proceso de producción de glóbulos rojos), con el cual se relacionan a través de vías pro y antiapoptóticas.

Así, el *Fas-antisense 1* (Fas-AS1) es un lncRNA cuya expresión aumenta coincidiendo con la etapa de diferenciación de los eritrocitos, y se asocia a la protección de estas células sanguíneas frente a procesos de apoptosis (Salviano-Silva et al. 2018)

#### **4.2. Papel de los lncRNAs en el cáncer**

Durante los últimos años, los estudios relacionados con los lncRNAs han llegado a la conclusión de que existen patrones de expresión de los lncRNAs que aparecen alterados en el cáncer como resultado cambios genéticos y epigenéticos, entre los que destacan translocaciones cromosómicas, inserciones, deleciones o SNP. (Wang et al. 2019). De hecho, se ha visto que los polimorfismos de nucleótido único o SNPs alteran con frecuencia la expresión de múltiples lncRNAs, provocando su expresión aberrante en múltiples tipos de cáncer (Schmitt et al. 2016).

Los lncRNAs están implicados las 6 características del cáncer (denominadas *cancer hallmarks*) descritas por Hanahan y Weinberg en el año 2000: mantenimiento de la señal proliferativa, evasión de los supresores de crecimiento, inmortalidad replicativa, invasión, metástasis, mantenimiento de la estabilidad genómica y en la resistencia a medicamentos (Renganathan et al. 2017).



**Figura 4:** Características del cáncer y lncRNAs asociados a cada una de ellas. (Renganathan et al. 2017)

#### 4.2.1. Inicio del cáncer y mantenimiento de la señal proliferativa

Una de las claves del éxito de las células cancerígenas es su capacidad para mantener la señal proliferativa en ausencia de estímulos externos. El crecimiento en las células sanas está muy controlado, permitiendo el correcto funcionamiento de los tejidos. Sin embargo, las células cancerígenas parecen ser completamente independientes de esas señales proliferativas altamente controladas, lo que da como resultado un crecimiento prácticamente ilimitado (Carvalho de Oliveira et al. 2018). Para conseguir esa independencia las células cancerígenas pueden recurrir a diversos procesos, entre los que destacan: producir sus propios factores de crecimiento, producir señales paracrinas que estimulen la síntesis de factores de crecimiento o alterar los receptores de esos factores de crecimiento, transformándose en células hiperreactivas (Gutschner et al. 2012).

Hay múltiples evidencias de que los lncRNAs participan en el mantenimiento de la señal proliferativa en el cáncer a través de su interacción con el protooncogén Myc, que se transforma en un oncogén tras una amplificación en el locus 8q24. Por ejemplo, en estudios en ratones se vio que esa amplificación en Myc y su posterior interacción con el lncRNA *plasmacytoma variant translocation 1 (Pvt1)* están directamente relacionados con la aparición de cáncer en el colon. Otro lncRNA relacionado con el mantenimiento de la señal proliferativa es el *prostate-specific lncRNA prostate cancer gene expresión marker 1 (PCGEM1)*, cuya interacción con Myc provoca la expresión de genes implicados en procesos metabólicos imprescindibles para el crecimiento de células tumorales en el cáncer de próstata (Renganathan et al. 2017).

El crecimiento celular, no de las células cancerígenas en concreto, sino de todas las células en general, está muy relacionado con los glucocorticoides, unas hormonas que participan en el metabolismo de los carbohidratos. En este contexto, el lncRNA *Growth Arrest Specific Transcript 5 (Gas5)* regula el crecimiento de las células tumorales al unirse al dominio de unión al DNA del receptor de glucocorticoides y actuar como un señuelo. Al unirse a dicho receptor, disminuye la expresión del inhibidor de la apoptosis 2 en células sanas, aumentando por tanto la apoptosis en las mismas (Carvalho de Oliveira et al. 2018).

#### **4.2.2. Evasión de supresores del crecimiento**

La continua replicación de las células cancerígenas ocurre generalmente por modificaciones en moléculas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas; o por la alteración de genes supresores de tumores. (Carvalho de Oliveira et al. 2018).

En referencia a esta última característica, los genes supresores de tumores son reguladores negativos del crecimiento que controlan la proliferación celular. Un ejemplo de ellos es p53, que se activa en respuesta a estrés oxidativo, hipoxia y daño en DNA. Se han encontrados varios lncRNAs que pueden interaccionar con p53, siendo dos de los más estudiados *TP53 Target 1 (lncRNA TP53TG1)* y *Maternally Expressed 3* o lncRNA MEG3. El lncRNA TP53TG1 es esencial para una correcta respuesta al daño del DNA y su silenciamiento está asociado con la aparición de tumores agresivos resistentes a la muerte celular en el colon (Wang et al. 2019).

MEG3, por su parte aparece en el cáncer de cuello de útero y, a mediante su interacción con p53 aumenta la proliferación celular. Por esto último, diversos estudios señalan a MEG3 como una diana terapéutica ideal para tratar el cáncer de cuello de útero (Sánchez- Calle et al. 2018)

Así, los lncRNAs se relacionan directamente con la evasión por parte de las células tumorales de supresores del crecimiento, pudiendo promover la proliferación de las mismas. El lncRNA H19 actúa como un precursor de microRNAs (que como ya se ha mencionado previamente, puede inhibir los procesos de transcripción y traducción) y promueve la oncogénesis al unirse al factor EZH2 del complejo represivo *Polycomb 2* y dirigirlo a genes implicados en el desarrollo de tumores. Otro ejemplo de lncRNA que promueve la proliferación de células cancerígenas es el *Prostate cancer associated transcript-1* (lncRNA PCAT-1), cuyo nivel de expresión es bastante alto en cánceres de próstata particularmente agresivos (Yang et al. 2014)

#### **4.2.3. Inmortalidad replicativa**

Las células sanas del organismo no pueden dividirse continuamente sin ningún control: deben presentar algún sistema que limite su número de divisiones.

Esta limitación está marcada por los telómeros, es decir, por los extremos de los cromosomas. Los telómeros están compuestos por repeticiones de 6 nucleótidos de la secuencia “TTAGGG”, que se va acortando medida que las células se dividen. De esta manera, las repeticiones que presente un telómero determinan la longitud de dicho telómero, y esto es lo que marca cuantas veces una célula va a poder replicarse.

Por el contrario, en las células tumorales, esas repeticiones teloméricas no se acortan a media que la célula se divide y, aunque puede ser por otros motivos, en la mayoría de los cánceres humanos esto se debe a la presencia de una enzima denominada telomerasa (que también se encuentra en las células sanas) cuya función es añadir repeticiones nucleotídicas al extremo del cromosoma. La función de esta enzima se va perdiendo con la edad en las células sanas, pero no en las células cancerígenas, impidiendo por tanto que se acorten esas repeticiones teloméricas y contribuyendo a la aparente inmortalidad de dichas células (Gutschner et al. 2012).

Uno de los lncRNAs que se relaciona con este proceso y que ha sido muy estudiado es el Telomeric Repeat-containing RNA o lncRNA TERRA, que aparece en varios tipos

de cáncer y que inhibe la actividad de la telomerasa, impidiendo que añada más nucleótidos al extremo del cromosoma. De esta manera, TERRA influye en la longevidad de las células cancerígenas al inhibir al mecanismo que estas presentan proliferar de manera continua (Carvalho de Oliveira et al. 2018)

#### **4.2.4. Invasión y metástasis**

La metástasis es quizás una de las características más complejas de un cáncer, ya que implica la diseminación de células cancerígenas desde el punto de origen del cáncer hacia el resto del cuerpo. Un punto clave en este proceso es lo que se conoce como transición epitelio-mesénquima (EMT), en el que las epiteliales se convierten en células madre mesenquimales (MSC) después de sufrir una serie de importantes cambios morfológicos. Con esta transición, las células pierden su cohesión y sus contactos intracelulares y adquieren una resistencia a la apoptosis y un mayor poder migratorio.

Así, este proceso les confiere a las células las propiedades de invasión y migración tan características de los tumores. Una vez ha ocurrido la EMT, las células tumorales ingresan en el torrente sanguíneo, donde se recubren de plaquetas para evitar la respuesta inmune del organismo y a través del cual se extenderán por los distintos órganos (Weidle et al. 2017).

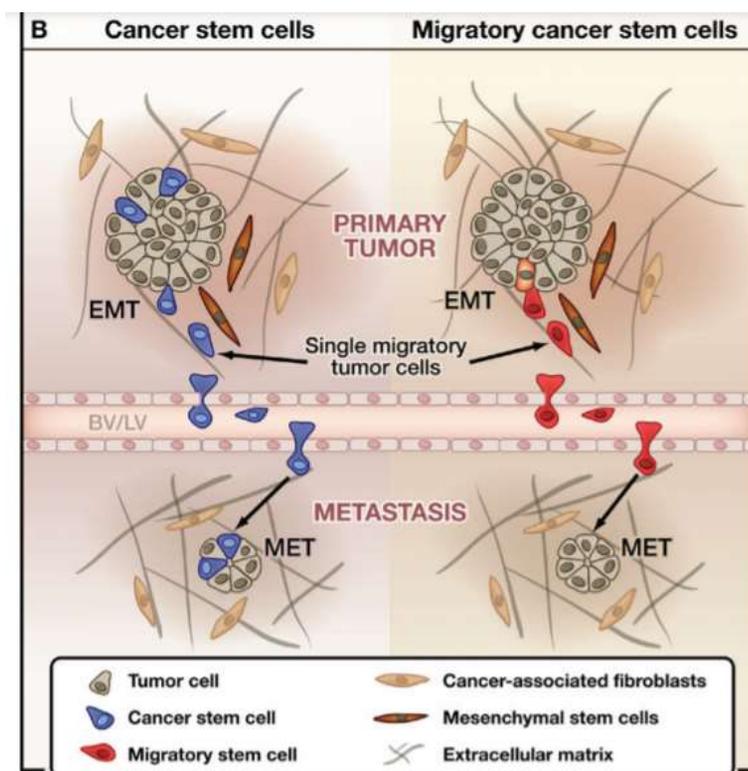


Figura 5: EMT y metástasis (Thiery et al. 2009)

A medida que se fue avanzando en el estudio de la metástasis, se fueron encontrando diversos lncRNAs que contribuyen a la aparición de la misma siendo MALAT1 y HOTAIR dos de los más estudiados.

MALAT1 es un lncRNA nuclear que se conserva evolutivamente en muchas especies de mamíferos y cuyo papel en el cáncer se relaciona en muchos casos con su capacidad para regular la EMT, que como mencionamos previamente, es un proceso fundamental para que una célula cancerosa adquiera capacidad invasiva. La expresión de MALAT1 se asocia con elevado riesgo de metástasis y bajas probabilidades de supervivencia en pacientes afectados por cáncer de pulmón de células no pequeñas. MALAT1 también se relaciona con la aparición de metástasis en otros tipos de cánceres como pueden ser el de mama, próstata, vejiga, cuello de útero, hígado, páncreas y colon (Li et al. 2018).

Además los lncRNAs están asociados con la metástasis a través de modificaciones en la cromatina. El *HOX transcript antisense RNA* (HOTAIR) es un lncRNA que aparece altamente expresado en el cáncer de mama y que se provoca cambios

fenotípicos en las células, promoviendo la metástasis mediante el reclutamiento de polycomb repressive complex 2 (PRC2), que provoca alteraciones en la cromatina al alterar a la histona H3 (Renganathan et al. 2017). Además de en el cáncer de mama, HOTAIR está implicado en el cáncer de pulmón, hígado, próstata, colon y ovario (Tang et al. 2018).

#### **4.2.5. Mantenimiento de la estabilidad genómica**

La reparación de DNA es un mecanismo clave en el mantenimiento de la estabilidad genómica, por lo que el deterioro o la inhibición de esos mecanismos de reparación del DNA alterará dicha estabilidad, conduciendo en muchos casos al desarrollo de un cáncer. Esto es, en parte, debido a que ciertas alteraciones en el DNA pueden activar protooncogenes (que pueden convertirse en oncogenes por diversos tipos de mutaciones) o suprimir la actividad de genes supresores de tumores (Prensner et al. 2014). Por ejemplo, el *P21-associated noncoding RNA DNA damage-activated* (PANDA) es un lncRNA cuya expresión se induce en respuesta al daño en el DNA y es capaz de inhibir la apoptosis al actuar sobre un factor de transcripción nuclear. Además, también puede actuar sobre el supresor de tumores p53, provocando un descontrol en la proliferación celular y contribuyendo a la inestabilidad genómica (Kotake et al. 2016). Sin embargo, no todos los lncRNAs relacionados con el mantenimiento de dicha estabilidad tienen un efecto negativo sobre ella. El *Prostate cancer associated transcript-1 (lncRNA PCAT-1)*, por ejemplo, aparece en el cáncer de próstata, actuando como un factor asociado a la reparación del DNA, ayudando por lo tanto a mantener su estabilidad (Prensner et al. 2014)

#### **4.2.6. Resistencia a medicamentos**

A pesar de que los avances en el cáncer han mejorado enormemente la supervivencia a dicha enfermedad, muchos pacientes sufren una recaída en ella después de una respuesta inicial favorable al tratamiento que se les suministra. La resistencia a medicamentos es quizás el factor que más obstaculiza la cura de pacientes con cáncer y se puede definir como “una disminución en la eficacia de un fármaco provocando un impedimento importante para el tratamiento del cáncer y para la cura del paciente” (Nikolaou et al. 2018). Las propiedades del tratamiento seguido, las características de las células cancerígenas, los cambios en el genoma, los cambios en el ambiente

en el que se localiza un cáncer y la alteración de la apoptosis son algunos de los factores responsables de que ciertos tumores se vuelvan resistentes a los fármacos (Vasan et al. 2019). Aunque existe una amplia variedad de factores y procesos que determinan la resistencia a medicamentos, una de las más comunes es la que se relaciona con los transportadores ABC, que regulan la absorción y la distribución de distintos tipos de fármacos. La glicoproteína P pertenece a esta familia de transportadores, y es producto de la sobreexpresión de el gen *multi-drug resistance 1* (MDR1), cuya expresión se ve inhibida por el lncRNA H19 en el carcinoma hepatocelular (Majidinia et al. 2016)

Otro ejemplo sería el lncRNA *Urothelial carcinoma-associated 1* (UCA1), identificado en células transicionales de vejiga, donde está sobreexpresado. Dicha sobreexpresión provoca una alta resistencia a cisplatino, que forma parte de la quimioterapia usada para tratar esta enfermedad (Fan et al. 2014)

Tabla 4: Resumen de las características del cáncer y lncRNAs asociados

<b>Etapa en el desarrollo del cáncer</b>	<b>lncRNAs</b>	<b>Referencias</b>
Inicio del cáncer y mantenimiento de la señal proliferativa	Pvt1, PCGEM1, Gas5	Renganathan et al. 2017 Renganathan et al. 2017 Carvalho de Oliveira et al. 2018
Evasión de supresores del crecimiento	TP53TG1, MEG3, MEG3H19, PCAT-1	Sánchez- Calle et al. 2018 Sánchez- Calle et al. 2018 Yang et al. 2014 Yang et al. 2014
Inmortalidad replicativa	TERRA	Carvalho de Oliveira et al. 2018
Invasión y metástasis	MALAT1, HOTAIR	Li et al. 2018 Tang et al. 2018
Mantenimiento de la estabilidad genómica	PCAT-1, PANDA	Prensner et al. 2014 Kotake et al. 2016
Resistencia a medicamentos	H19 UCA1	Majidinia et al. 2016 Fan et al. 2014

Así, los lncRNAs están implicados en prácticamente todas las etapas del desarrollo del cáncer, por lo que su estudio y comprensión son dos pilares fundamentales para el diseño de terapias y fármacos contra dicha enfermedad.

### **4.3- Los cánceres más comunes y lncRNAs asociados**

Como se ha mencionado con anterioridad, el cáncer de pulmón y el de mama son algunos de los cánceres más comunes. Por lo tanto, en este apartado, hablaremos algo más de los lncRNAs más relevantes implicados en ambos tipos de cáncer

#### **4.3.1. Cáncer de mama**

Si bien es cierto que los índices de mortalidad de cáncer de mama se han reducido mucho con los últimos avances en tratamientos, esta enfermedad continúa representando el tipo de cáncer más común en mujeres de todo el mundo (Prat et al. 2015).

El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea, y normalmente se clasifica en referencia a la expresión del receptor de estrógenos (ER), del receptor de progesterona (PR) y del factor de crecimiento epidérmico humano (ERBB2). Así, se pueden distinguir el cáncer de mama en receptor hormonal positivo/ERBB2 negativo, ERBB2 positivo y triple negativo (negativo en los tres marcadores moleculares), siendo el más común el primero de ellos. Estos subtipos de cáncer tienen diferentes perfiles de riesgo, por lo que son abordados desde distintas perspectivas, pudiendo seguir cada uno de ellos un tratamiento diferente (Waks et al. 2019).

Entre los lncRNAs más estudiados en el desarrollo de esta enfermedad destacan HOTAIR, MALAT y H19.

La expresión aberrante de H19 se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, con el tamaño del tumor (tumores de mayor tamaño se asocian con niveles de expresión de H19 mayores) y, en el subtipo triple negativo, con una menor tasa de supervivencia. Esto último es debido a que H19 está implicado en el desarrollo de resistencia a los tratamientos de quimioterapia (Shima et al. 2018). Concretamente, H19 disminuye la tasa de apoptosis celular en respuesta al tratamiento con paclitaxel,

lo que evidencia su aplicabilidad a nivel clínico y su potencial uso como marcador de diagnóstico de cáncer de mama (Wang et al. 2020)

Otro lncRNA muy importante en el cáncer de mama es HOTAIR, que además fue uno de los primeros lncRNA cuya expresión aberrante se relacionó con esta enfermedad. El papel más destacado de HOTAIR quizás sea su elevado potencial metastásico, sobre todo en los tejidos de los ganglios linfáticos del pecho. HOTAIR también está implicado en la transición epitelio-mesénquimal de las células tumorales, lo que contribuye a la elevada capacidad de estas células de colonizar tejidos alejados de los senos. HOTAIR se relaciona con la resistencia a la quimioterapia, radioterapia y terapia endocrina (sobre todo con la resistencia al Tamoxifeno, uno de los fármacos más usado para tratar el cáncer de mama) (Cantille et al. 2020)

Por último, MALAT1 también juega un papel muy importante en el cáncer de mama a través de sus implicaciones en la proliferación y en la metástasis celular. Un elevado nivel de expresión de MALAT1 se relaciona con un mayor tamaño del tumor y un porcentaje de supervivencia mucho más bajo. Esto se comprobó en un experimento en ratones en los que, al silenciar la expresión de MALAT1, la metástasis de las células cancerígenas se reducía casi en un 80%. También se ha observado que una elevada expresión de MALAT1 en el tejido mamario es en muchos casos un indicativo de metástasis linfática (Arun et al. 2019). Además, MALAT1 promueve la angiogénesis (formación de capilares sanguíneos nuevos a partir de otros preexistentes) en las células del cáncer de mama, contribuyendo a la metástasis de estas (Huang et al. 2019)

#### **4.3.2- Cáncer de pulmón**

El cáncer de pulmón es uno de los tipos de cáncer que más afecta a hombres, especialmente en países desarrollados, donde la supervivencia a esta enfermedad sigue siendo baja a pesar de los avances en los tratamientos. El cáncer de pulmón presenta una enorme heterogeneidad histológica y, según esto, la OMS reconoce varios tipos de dicha patología, como los carcinomas de células no pequeñas, los carcinomas de células grandes, los carcinomas de células escamosas o los adenocarcinomas. Como en la mayoría de los cánceres, el subtipo está relacionado con el pronóstico, y en este caso, el carcinoma de células no pequeñas y los

adenocarcinomas con los que tienen una menor tasa de supervivencia (Leitao de Sousa et al. 2018). En el cáncer de células no pequeñas, esta menor tasa de supervivencia está relacionada con la metástasis que aparece en los pacientes después de cirugía inicial que se realiza en el tratamiento de este tipo de cáncer (Schmidt et al. 2011).

Una vez más, los lncRNAs están directamente implicados en el desarrollo del cáncer de pulmón, destacando entre ellos MALAT1 y HOTAIR

En general, MALAT1 se asocia con un bajo porcentaje de supervivencia en todos los tipos de cáncer de pulmón (Gutschner et al. 2013). En estudios en ratones se vio que la capacidad de MALAT1 de promover la metástasis es debida a que incrementa el potencial de migración de las células tumorales, favoreciendo su movilidad a otros órganos y tejidos. En estos mismos estudios también se observó que niveles de expresión bajos de MALAT1 reducen el crecimiento tumoral. Por todas estas características, MALAT1 se identifica como un lncRNA con un elevado potencial tanto de diagnóstico como de pronóstico, pudiendo utilizarse como diana de los medicamentos contra el cáncer de pulmón (Schmidt et al. 2011).

HOTAIR actúa sobre genes primordiales en los procesos de diferenciación, proliferación e invasión. Los niveles de expresión de HOTAIR aumentan en los tumores de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, lo que se asocia con la metástasis linfática y con una recaída en la enfermedad (Loewen et al. 2014). También aparecen elevados niveles de expresión de esta molécula en los carcinomas de células escamosas y en los adenocarcinomas (Ren et al. 2020)

Debido a su elevada presencia en células cancerosas HOTAIR (al igual que MALAT1) es un excelente candidato a ser un biomarcador de esta enfermedad, y debido que su inhibición muestra un efecto antitumoral, HOTAIR constituye una buena diana terapéutica para los tratamientos frente al cáncer de pulmón (Loewen et al. 2014)

## 5. DISCUSIÓN

Como hemos visto a lo largo de esta revisión, las distintas maneras en las que los lncRNAs están implicados en todas las características del cáncer han llevado a la conclusión de que estas moléculas pueden ser utilizadas en el diagnóstico y en la terapia del cáncer.

Los lncRNAs presentan principalmente dos características que los convierten en candidatos a marcadores de diagnóstico: regulan de manera coordinada la función de DNA, RNA y proteínas, y se detectan de forma sencilla en los fluidos corporales mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Algunos ejemplos de lncRNAs potencial para ser marcadores de diagnóstico son el *Prostate cancer antigen 3 (PCA3)*, presente en la orina de enfermos de cáncer de próstata; y el *Highly up-regulated in liver cancer (HUCL)*, que aparece en la sangre de pacientes que afectados con carcinoma hepatocelular (Yang et al. 2014). Normalmente, los niveles de lncRNAs que se encuentran en dichos fluidos son indicativos de la gravedad del cáncer (Bhan et al. 2017)

Además, los estudios en el campo señalan hacia los lncRNAs como una diana terapéutica potencialmente ideal para los tratamientos contra el cáncer, abriendo una vía de investigación en el tratamiento de dicha enfermedad (Gupta et al. 2016)

## 6. CONCLUSIÓN

La investigación sobre los lncRNAs ha llevado al descubrimiento de muchos tipos estas moléculas, cuya importancia en enfermedades humanas, concretamente en el cáncer, se ha vuelto cada vez más evidente. Los lncRNAs están implicados en las seis características del cáncer (mantenimiento de la señal proliferativa, evasión de los supresores de crecimiento, inmortalidad replicativa, invasión, metástasis, mantenimiento de la estabilidad genómica y en la resistencia a medicamentos), y su expresión aparece alterada en la mayoría de los cánceres conocidos. Por lo tanto, el estudio de los lncRNAs supone una herramienta muy prometedora para el diseño de tratamientos frente al cáncer basados en estas moléculas, así como para su uso en el diagnóstico y el pronóstico de dicha enfermedad, la cual actualmente sigue teniendo un enorme impacto en la población.

## **Conclusión**

A investigación sobre os lncRNAs levou ó descubrimento de moitos tipos destas moléculas, cuxa importancia en enfermidades humanas, concretamente no cancro, é cada vez máis evidente. Os lncRNAs están implicados nas seis características do cancro (mantemento da sinal proliferativa, evasión dos supresores de crecemento, inmortalidade replicativa, invasión, metástase, mantemento da estabilidade xenómica e resistencia a medicamentos), e a súa expresión aparece alterada na maioría dos cancros coñecidos. Polo tanto, o estudo dos lncRNAs supón unha ferramenta moi prometedora para o deseño de tratamentos fronte ao cancro basados nestas moléculas, así como para o seu uso no diagnóstico e pronóstico de dita enfermidade, que actualmente segue a ter un enorme impacto na poboación.

## **Conclusion**

Research about lncRNAs has led to the discovery of a huge types of those molecules which importance in human diseases, in particular cancer, is more and more evident. lncRNAs are implicated in the six cancer hallmarks (sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, replicative immortality, invasion, metastasis, maintenance of genomic stability and drug resistance), and their expression is modified in the majority of well-known cancers. Therefore, lncRNA studies mean a promising tool to the design of therapies against cancer based on those molecules, just as for their uses in diagnosis and prognosis of cancer, which currently still having a giant impact on the population.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arun G, Spector DL. (2019). MALAT1 long non-coding RNA and breast cancer. *RNA biology*. 16: 880-863
2. Bhan A, Soleimani M, Mandal A. (2017). Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer research*. 7: 3965-3981
3. Carvalho de Oliveira J, Oliveira LC, Mathias C, Araújo G, Souza D, Salviano-Silva A, Schultz T, Lobo-Alves SC, Pereira E, Adelman G, Fiori D. (2018). Long non-coding RNAs in cancer: Another layer of complexity. *The Journal of Gene Medicine*. 21:3065
4. Cantille M, Di Bonito M, Cerrone M, Collina F, De Lurentiis M, Botti G. (2020). Long Non-Coding RNA HOTAIR in Breast Cancer Therapy. *Cancers*. 12:1197
5. Chan JJ, Tay Y. (2018). Noncoding RNA: RNA Regulatory Networks in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 19: 1310
6. Choi SW, Kim HY, Nam JW. (2019). The small peptide world in long noncoding RNAs. *Briefings in Bioinformatics*. 20: 1853-1864
7. Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. (2014). Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling. *The FEBS Journal*. 281: 1750-1758
8. Fang Y, Fullwood MJ. (2016). Roles, Functions and Mechanisms of Long Noncoding RNAs in Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 14: 42-54
9. Gavrillov K, Saltzman WM. (2012). Therapeutic siRNA: Principles, Challenges and Strategies. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 85: 187-200
10. Gupta SC, Tripathi YN. (2016). Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *International Journal of Cancer*. 140: 1995-1967
11. Gutschner T, Diederichs S. (2012). The hallmarks of cancer. A long non-coding RNA point of view. *RNA biology*. 9: 703-719
12. Gutschner T, Hammerle M, Eißmann M, Hsu J, Kim Y, Hung G, Revenko A, Arun G, Stenrup M, Goss M, Zornig M, MacLeod AR, Spector DL,

- Diederichs S. (2013). The noncoding RNA MALAT1 Is a Critical Regulator of the Metastasis Phenotype of Lung Cancer Cells. *Cancer Research*. 73: 1180-1189
13. Huarte M. (2015). The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nature medicine*. 21: 1253-1261
14. Huang XJ, Xia Y, He GF, Zheng LL, Cai YP, Yin Y, Wu Q. (2019). MALAT1 promotes angiogenesis of breast cancer. *Oncology reports*. 40: 2683-2689
15. International Agency for Research on Cancer. Spain GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-factsheets.pdf>. [Consulta:17-06-2021]
16. Kotake Y, Kitagawa K, Ohhata T, Sakai S, Uchida C, Niida H, Naemura M, Kitagawa M. (2016). Long Non-coding RNA, PANDA, Contributes to the Stabilization of p53 Tumor Suppressor Protein. *Anticancer Research*. 36: 1065-1611
17. Kopp F, Mendell JT. (2019). Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*. 172: 393-407
18. Leitao da Sousa VM, Carvalho L. (2018). Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology*. 85: 96-107
19. Li ZX, Zhu QN, Zhang HB, Hu Y, Wang G, Zhu YS. (2018). MALAT1: a potential biomarker in cancer. *Cancer Management and Research*. 10: 6757- 6768
20. Liu Y, Dou M, Song X, Dong Y, Liu S, Liu H, Tao J, Li W, Yin X, Xu W. (2019). The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer. *Molecular Cancer*. 18: 123
21. Loewen G, Jayawickramarajah J, Zhuo Y, Shan B. (2014). Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer. *Journal of Hepatology & Oncology*. 7: 90
22. Ma L, Bajic VB, Zhang Z. (2013). On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biology*. 10: 924-933
23. Matsumoto A, Pasut A, Masumoto A, Yamashita R, Fung J, Monteleone E, Saghatelian A, Nakayama KI, Clohessy JG, Pandolfi PP. (2017). mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961- encoded SPAR polypeptide. *Nature*. 54: 228-232.
24. Majidinia M, Yousefi B. (2016). Long non-coding RNAs in cancer drug resistance development. *DNA Repair*. 45: 25-33

25. Mowel WK, Kotzin JJ, McCright SJ, Neal VD, Henao-Mejia J. (2018). Control of immune cell homeostasis and function by lncRNAs. *Trends in Immunology*. 39: 55-69
26. Nikolaou M, Pavlopoulou A, Georgakilas AG, Kyrodimos E. (2018). The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clinical & Experimental Metastasis*. 35: 309-318
27. Peng WX, Koirala P, Mo YY. (2017). LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer. *Oncogene*. 36: 5661-5667
28. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 24: 26-35
29. Prensner JR, Chen W, Iyer MK, Cao Q, Teng M, Sahu A, Malik R, Wilder-Romans K, Navone N, Logothetis CJ, Araujo JC, Pisters LL, Tewari AK, Canman CE, Knudsen KE, Kitabayashi N, Rubin MA, Demichelis F, Lawrence TS, Chinnaiyan AM, Feng FY. (2014). PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer. *Cancer research*. 74: 1651-1660
30. Pontier DB, Gribnau J. (2012). Xist regulation and function explored. *Human genetics*. 130: 223-236
31. Ren MM, Xu S, Wei YB, Yang JJ, Yang YN, Sun SS, Li YJ, Wang PY, Xie SY. (2020). Roles of HOTAIR in lung cancer susceptibility and prognosis. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 8: 1299
32. Renganathan A, Felley-Bosco E. (2017). Long Noncoding RNAs in Cancer and Therapeutic Potencial. In: Rao MRS (Ed.). Long Non Coding RNA Biology. *Springer*: p-199-222
33. Roy PS, Saikia BJ. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*. 53:441-442
34. Salviano-Silva A, Lobo-Alves, SC, Coutinho de Almeida R, Malheiros D, Petzl-Erler ML. (2018). Besides Pathology: Long Non-Coding RNA in Cell and Tissue Homeostasis. *Non-coding RNA*. 4: 3-33
35. San Segundo-Val I, Sanz-Lozano CS. (2016). Introduction to the Gene Expression Analysis. *Molecular Genetics of Asthma*. 1434: 29-43

36. Sanchez- Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, Takeshita F, Ochiya T. (2018). Emerging roles of long noncoding RNA in cancer. *Cancer Science*. 109: 2093-2100
37. Scacalossi KR, van Solingen C, Moore KJ. (2019). Long Non-Coding RNAs Regulating Macrophage Functions in Homeostasis and Disease. *Vascular Pharmacology*. 114: 122-130
38. Schmidt LH, Spieker T, Steffen K, Schaffers S, Humberg J, Jungen D, Bulk E, Hascher A, Wittmer D, Marra A, Hillejan L, Wibe K, Berdel WE, Wiewrodt R, Muller-Tidow C. (2011). The Long Noncoding MALAT-1 RNA Indicates Poor Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer and Induces Migration and Tumor Growth. *Journal of Thoracic Oncology*. 6: 1984-1992
39. Schmitt AM, Chang HY. (2016). Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways. *Cancer cell*. 29: 452-463
40. Shima H, Kida K, Adachi S, Yamada A, Sugae A, Narui K, Miyagi Y, Nishi M, Ryo A, Murata S, Taniguchi H, Ichikawa Y, Ishikawa T, Endo I. (2018). LncRNA H19 is associated with poor prognosis in breast cancer patients and promotes cancer stemness. *Breast Cancer Research and Treatment*. 170: 507-516.
41. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España en 2020. [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf) [Consulta: 29-04-2021]
42. Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. (2020). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature Public Health Emergency Collection*. 22: 1-23
43. Taniue K, Akimitsu N. (2021). The Functions and Unique Features of LncRNAs in Cancer Development and Tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 22: 632-652
44. Tang Q, Hann SS. (2018). HOTAIR: An Oncogenic Long Non-Coding RNA in Human Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 47:893–913
45. Teppan J, Barth DA, Prinz F, Jonas K, Pichler M, Klec C. (2020). Involvement of Long Non-coding RNAs (lncRNAs) in Tumor Angiogenesis. *Non-coding RNA*. 6: 42-67

46. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. (2009). Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*. 139: 871-880
47. Yang G, Lu X, Yuan L. (2014). LncRNA: A link between RNA and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1839: 1097-1109
48. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. (2019). A vie won frug resistance in cancer. *Nature*. 575: 299-309
49. Wang J, Sun J, Yang F. (2020). The role of long non-coding RNA H19 in breast cancer. *Oncology letters*. 19:7-16
50. Wang J, Zhang X, Chen W, Hu X, Li J, Liu C. (2019). Regulatory roles of long noncoding RNAs implicated in cancer hallmarks. *International Journal of Cancer*. 146: 906-916
51. Waks AG, Winer EP. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 3: 288-300
52. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, Ruger R. (2017). Long Non-coding RNAs and their Role in Metastasis. *Cancer Genomics & Proteomics*. 14: 143-160
53. Wu T, Du Y. (2017). LncRNAs: From Basic Research to Medical Application. *International Journal of Biological Sciences*. 13: 295-307
54. Zhang X, Wang W, Zhu W, Dong J, Cheng Y, Yin Z, Shen F. (2019). Mechanisms and Functions of Long NonCoding RNAs at Multiple Regulatory Levels. *International Journal of Molecular Sciences*. 20: 5573