

2017 Octubre, 7(1): 1-1

## CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DEL ARN LARGO NO CODIFICANTE LINC885 EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Gurruchaga A, Canzoneri R, Palma S, Lee J, Aldaz CM, Lacunza E, Abba MC

Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas (CINIBA), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). [agustinagurruchaga@hotmail.com](mailto:agustinagurruchaga@hotmail.com)

### Introducción

El Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) es una lesión neoplásica local no invasiva y precursora de los Carcinomas Ductales Infiltrantes (CDI). Las pacientes con CDIS poseen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar CDI que las mujeres sin antecedentes en este tipo de lesión. Se estima que un tercio de los CDIS tendrían el potencial de progresar a CDI si no son tratados debidamente. Actualmente se desconoce la razón por la cual sólo algunos CDIS progresan al estadio invasivo.

Los ARN largos no codificantes (ARNlnc) son transcritos de no menos de 200 nt que no codifican proteínas. Recientemente han sido descritos centenares de ARNlnc en el genoma humano. Aunque el conocimiento es limitado, los primeros estudios funcionales han demostrado que los ARNlnc son importantes para el desarrollo embrionario, la organogénesis y múltiples procesos celulares normales. Asimismo, están involucrados en el desarrollo de enfermedades humanas, por ejemplo, actuando como oncogenes por lo que podrían ser utilizados como biomarcadores de progresión tumoral o ser blancos de nuevas estrategias terapéuticas.

En un estudio reciente identificamos mediante RNA-Seq un grupo de de 193 ARNlnc diferencialmente expresados entre tejidos mamarios normales y CDIS de alto grado (CDIS-AG) ( $p < 0.01$ , FDR  $< 0.01$ ). El 87% de estos ARNlnc (168 de 193) se encontraron sobreexpresados en los CDIS-AG. Un análisis de enriquecimiento funcional permitió determinar que dichos ARNlnc estarían involucrados en la regulación del ciclo celular; y con las vías de señalización de TP53, ERBB y MAPKs. A su vez, se identificaron 3 ARNlnc intergénicos que presentaron valor pronóstico independiente a los receptores hormonales (ER/PR), al grado tumoral y el estatus ganglionar, cuando se analizaron datos de pacientes con CDI. De dichos ARNlnc este trabajo se centra en el ARNlnc intergénico *LINC885*, su efecto sobre la proliferación celular, las vías de señalización en las que estaría involucrado y su potencialidad como biomarcador de progresión del cáncer de mama.

### Objetivos

Determinar el rol del *LINC885* sobre la proliferación celular, en modelos celulares mamarios humanos tipo normal y tumorales invasivo y no invasivo. Caracterizar al *LINC885* como un biomarcador de progresión del cáncer de mama e identificar las posibles vías de señalización en que se encuentra involucrado.

### Materiales y métodos

Se evaluó el efecto de la sobreexpresión del *LINC885* sobre la proliferación celular, en las líneas celulares MCF10 (tipo normal) y DCIS.COM (tumoral no invasiva) mediante el ensayo de formación de colonias. Asimismo, se analizó el efecto del silenciamiento de dicho ARNlnc sobre la proliferación y migración celular, en la línea celular MCF7 (tumoral invasiva) mediante el ensayo de cierre de la herida. Por otro lado, se realizaron análisis transcriptómicos (RNA-Seq) para identificar las vías de señalización moduladas por *LINC885* en las líneas celulares MCF10 y DCIS.COM transfectadas establemente para la sobreexpresión del *LINC885*. Asimismo se evaluó el potencial del *LINC885* como biomarcador de progresión tumoral mediante el análisis de datos de muestras de pacientes con carcinomas mamarios invasivos, obtenidos del BRCA-TCGA Project.

### Resultados

Se identificó un incremento significativo ( $p < 0.05$ ) del número de colonias en las líneas celulares MCF10 y DCIS.COM con sobreexpresión estable del *LINC885*, respecto de las células que no sobreexpresan a *LINC885*. Asimismo, se detectó una reducción significativa de la velocidad de cierre de la herida en las células MCF7 sobre las cuales se silenció la expresión de *LINC885* ( $p < 0.05$ ), respecto de las células control. El análisis de enriquecimiento funcional de los transcritos desregulados en respuesta a la sobreexpresión del *LINC885* reveló bioprocesos relacionados con las vías de señalización de TP53, EGFR y FOXM1, fuertemente asociadas a la proliferación celular. Además, el análisis de los datos del BRCA-TCGA mostró una asociación entre la expresión elevada de *LINC885* y una menor supervivencia global de pacientes con carcinomas mamarios invasivos ( $p = 0.02$ ).

### Conclusiones

La expresión del ARNlnc *LINC885* tiene un claro efecto fenotípico sobre la capacidad de proliferación y migración celular. Entre las principales vías de señalización sobre las cuales la expresión del *LINC885* tiene impacto se encuentran aquellas pro-proliferativas/anti-apoptóticas que involucran a TP53, EGFR y FOXM1. Los datos de RNA-Seq y de supervivencia global permiten proponer al *LINC885* como un nuevo oncogén asociado a la progresión temprana del cáncer de mama y un biomarcador de mal pronóstico de evolución de la enfermedad.