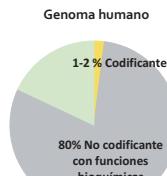


INTRODUCCIÓN



Encontramos los lncRNAs, un conjunto de moléculas de RNA que no originan proteínas y poseen un tamaño superior a 200 nucleótidos. Es un grupo numeroso y muy heterogéneo funcionalmente.

OBJETIVOS

Se pretenden responder estas preguntas: ¿Qué son los lncRNAs?, ¿Qué papel tienen dentro del genoma?, ¿Cuáles son sus funciones? y ¿Cómo intervienen en los diferentes procesos cancerígenos?.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva acerca del tema. Se ha empleado PubMed como motor de búsqueda en la base de datos MEDLINE para revisar artículos de investigación y se han consultado otro tipo de fuentes como libros o webs.

LncRNAs: BASES

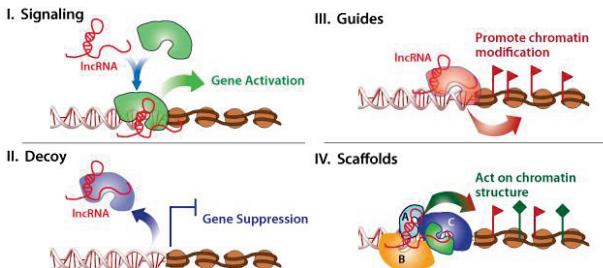
→ Características:

- No codifican proteínas pero tiene funciones reguladoras.
- Expresión específica de tejido.
- Nivel de expresión bajo o moderado.
- Procesamiento postraduccional.
- Formación de estructura secundaria.
- Poco conservado entre especies.
- Roles importantes en enfermedades y en el desarrollo.

→ Función:

- Intervienen en diferentes aspectos de la biología celular: diferenciación celular, proliferación, respuesta al daño del DNA, compensación de dosis e *imprinting*, entre otros.
- Regulación de la expresión génica, prácticamente en todos sus niveles (epigenética, transcripción, traducción, procesamiento transcripcional).

→ Mecanismos de acción:



Wang et al. (2011)

LncRNAs: IMPLICADOS EN CÁNCER

La complejidad de los procesos cancerosos puede simplificarse de alguna manera en diferentes principios subyacentes. Existen una serie de rasgos que determinan la transformación de células normales en células cancerosas. Los lncRNAs están implicados, debido a su función de regulación, en el cáncer. Se encuentran presentes en la adquisición de las siguientes características tumorales.

Mantenimiento de la señal proliferativa

Alteraciones en las vías de transducción de señales asociadas a la proliferación en respuesta a estímulos externos.

- **SRA:** Co-activador de receptores esteroideos, induce la transcripción de genes que promueven la proliferación.

Evasión de la apoptosis

Alteraciones en la vía de p53 y otras vías implicadas en el control de la muerte celular.

- **PCGEM1:** Regulador de la expresión génica en tejido prostático, inhibe la doxorubicina que es un inductor de la apoptosis.

Angiogénesis

Producción de factores angiogénicos que se unen a receptores de las células endoteliales produciendo nuevos vasos sanguíneos.

- **αHIF-1:** Promueve la angiogénesis degradando el mRNA HIF1α, un regulador crítico de la angiogénesis.

Potencial replicativo ilimitado

Activación de la telomerasa para evitar la erosión de los telómeros y continuar con ciclos replicativos.

- **TERRA:** Inhibidor de la telomerasa mediante la asociación a hnRNP A1 y POT1.

Self-sufficiency in growth signals

Evading apoptosis

Insensitivity to anti-growth signals

Sustained angiogenesis

Tissue invasion & metastasis

Limitless replicative potential

Hanahan et al. (2000)

Evasión de los supresores de crecimiento

Inhibición de genes supresores de tumores que participan en el arresto celular, senescencia o apoptosis.

- **ANRIL:** Remodelador de la cromatina que causa la represión de p15 mediante el reclutamiento de PRC2.
- **GASS5:** Compite con los receptores de glucocorticoides y se une al DNA suprimiendo la inducción de genes inductores de la apoptosis.
- **lincRNA-p21:** Correpresor transcripcional que interacciona con hnRNP K para reprimir genes que interfieren con p53.

Invasión y metástasis

Cambios que generan alteraciones en las interacciones célula-célula o célula-matriz que favorecen la migración celular.

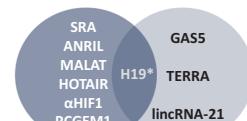
- **MALAT1:** Modulador de la actividad proteica en genes que favorecen la metástasis.
- **HOTAIR:** Remodelador de la cromatina (scaffold), interacciona con PRC2 silenciando genes del locus HOXD y promueve la metástasis.

Oncogenes / Supresores de tumores

Los lncRNAs son elementos reguladores que pueden tener un efecto oncogénico o de supresores de tumores en función de la vía en la que participan o si regulan positivamente o negativamente.

*H19 (locus con *imprinting*): transcripto precursor de miR-675, suprime la actividad de Rb. Se ha visto que puede actuar como supresor de tumores.

Oncogén Supresor de tumores



CONCLUSIONES

- Los lncRNAs, al igual que los ya conocidos miRNA, tienen un papel muy importante en la regulación de la expresión génica.
- Las funciones de los lncRNAs son muy heterogéneas y abarcan todos los niveles de regulación de la expresión génica.
- Debido a este nivel de implicación en la regulación, cambios en su expresión pueden inducir enfermedades de carácter complejo, como el cáncer.
- Están implicados en la adquisición de las diferentes características necesarias para el desarrollo del cáncer y pueden actuar como oncogenes o genes supresores de tumores.
- Conocer detalladamente la vía de actuación de los lncRNAs puede resultar útil de cara a futuras terapias, pueden resultar biomarcadores útiles y dianas terapéuticas.

Referencias:

1. Ponting, C. P., Oliver, P. L. & Reik, W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 136, 629–41 (2009).
2. Wang, K. C. & Chang, H. Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol. Cell* 43, 904–14 (2011).
3. Gutschner, T., Diederichs, S. & Rna, K. The hallmarks of cancer: A long non-coding RNA point of view. *RNA Biol.* 9, 703–719 (2012).
4. Hauptman, N. & Glavač, D. Long non-coding RNA in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 4655–69 (2013).