

Susana Guerra y Enrique Castaño de la Serna

Los ARN no codificantes y su relación con el cáncer

Las secuencias de ARN que no son traducidas a proteínas se conocen como ácido ribonucleico no codificante (ARNnc). Los niveles de expresión de estos ARN pueden variar significativamente en diferentes condiciones, lo que está estrechamente asociado a enfermedades como el cáncer y puede ser utilizado como una herramienta muy prometedora para el diseño de tratamientos contra esta enfermedad. El siguiente artículo ofrece una breve revisión de los estudios recientes sobre los ARNnc en la oncogénesis.

Se trata del ácido ribonucleico (ARN) como lo conocemos o de un nuevo enfoque? Las técnicas recientes de secuenciación masiva (NGS), así como toda clase de estudios **ómicos** realizados a la fecha sobre el genoma humano, han demostrado que apenas el 2 % del ADN genómico se traduce a proteínas; mientras que el 98 % restante posee otras funciones, como las estructurales, de regulación y producción de ARN no codificantes, aunque en un inicio se empleó el término “basura genómica” pensando que no cumplían alguna función (Yao y cols., 2019). Estudios detallados han demostrado que la abundancia celular de transcritos no codificantes es aproximadamente cuatro veces mayor que la de los transcritos codificantes de proteínas (Saygili y cols., 2021). Estos transcritos presentan una importancia funcional dentro de las células, observándose incluso que aumentan en variabilidad con la complejidad de los organismos. Este hecho supone un cambio en la visión tradicional del manejo de la información génica, ya que durante mucho tiempo se consideró al ARN como un intermediario informativo entre una secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la proteína a la que codifica; esto se conoce como el dogma central de la biología.

Las secuencias ARN que no son traducidas a proteínas se conocen como ácido ribonucleico no codificante (ARNnc). La transcripción de los ARNnc es iniciada por lo general por la ARN polimerasa II (Pol II), la misma enzima que transcribe los ARN mensajeros (ARNm), siendo los ARNnc productos de **exones** en muchos de los casos. Los ARNnc poseen promotores y elementos reguladores similares a los genes codificantes. La iniciación de la transcripción del ARNnc también requiere

Ómicos

Término que hace referencia a las disciplinas científicas que terminan en “ómica”, que estudian la totalidad de ciertos tipos de moléculas en los organismos. Ejemplos incluyen la genómica (estudio de los genes), la proteómica (estudio de las proteínas) y la transcriptómica (estudio de los ARN), entre otras.

Exones

Segmentos de ADN que contienen la información necesaria para codificar proteínas.



la unión de factores de transcripción específicos y generales al promotor del gen de ARNnc, facilitando la unión de la Pol II. La elongación de los ARNnc sigue mecanismos similares a los de los ARNm, incluyendo el acoplamiento de modificaciones co-transcripcionales, como una estructura de capucha en el extremo 5' (modificación en el inicio de la molécula de ARN que la protege y ayuda en su función). La terminación de la transcripción de ARNnc puede involucrar señales específicas en el ADN, como las secuencias de poliadenilación (adición de una cola de adeninas en el extremo 3' del ARN que ayuda a estabilizarlo y transportarlo), que son reconocidas por la Pol II y otros factores de terminación. Al igual que los ARNm, muchos ARNnc son poliadenilados en su extremo 3', aunque existen algunos que no reciben esta modificación y otros que carecen de un marco de lectura abierto que es la secuencia de ARN comprendida entre un **codón** de inicio (AUG) de la traducción y un codón de terminación. Esto significa que los ARNnc no codifican proteínas y su función

está relacionada con la regulación de la expresión génica y otros roles no codificantes dentro de la célula.

Los ARN no codificantes (ARNnc) se dividen en dos tipos según su tamaño: ARNnc pequeños, que contienen menos de 200 nucleótidos, y ARNnc largos, con más de 200 nucleótidos (véase la **Figura 1**). Los ARNnc largos son la mayor subclase de ARNnc y juegan un papel crucial en muchos procesos dentro de las células, como el control del ciclo celular, regulando la transición entre las diferentes fases del ciclo para asegurar una proliferación adecuada y prevenir la formación de tumores; en la diferenciación celular (la manera como las células se especializan); actuando como reguladores que determinan la especialización de las células; en el metabolismo, influyendo en rutas metabólicas esenciales para la producción y uso de energía; en la protección contra enfermedades, participando en la regulación de genes supresores de tumores y oncogenes implicados en el cáncer, y en la respuesta a infecciones virales, interviniendo en la defensa antiviral mediante la

Codón

Secuencia de tres nucleótidos en el ARN mensajero (ARNm) que especifica un aminoácido particular o una señal de parada durante la síntesis de proteínas.

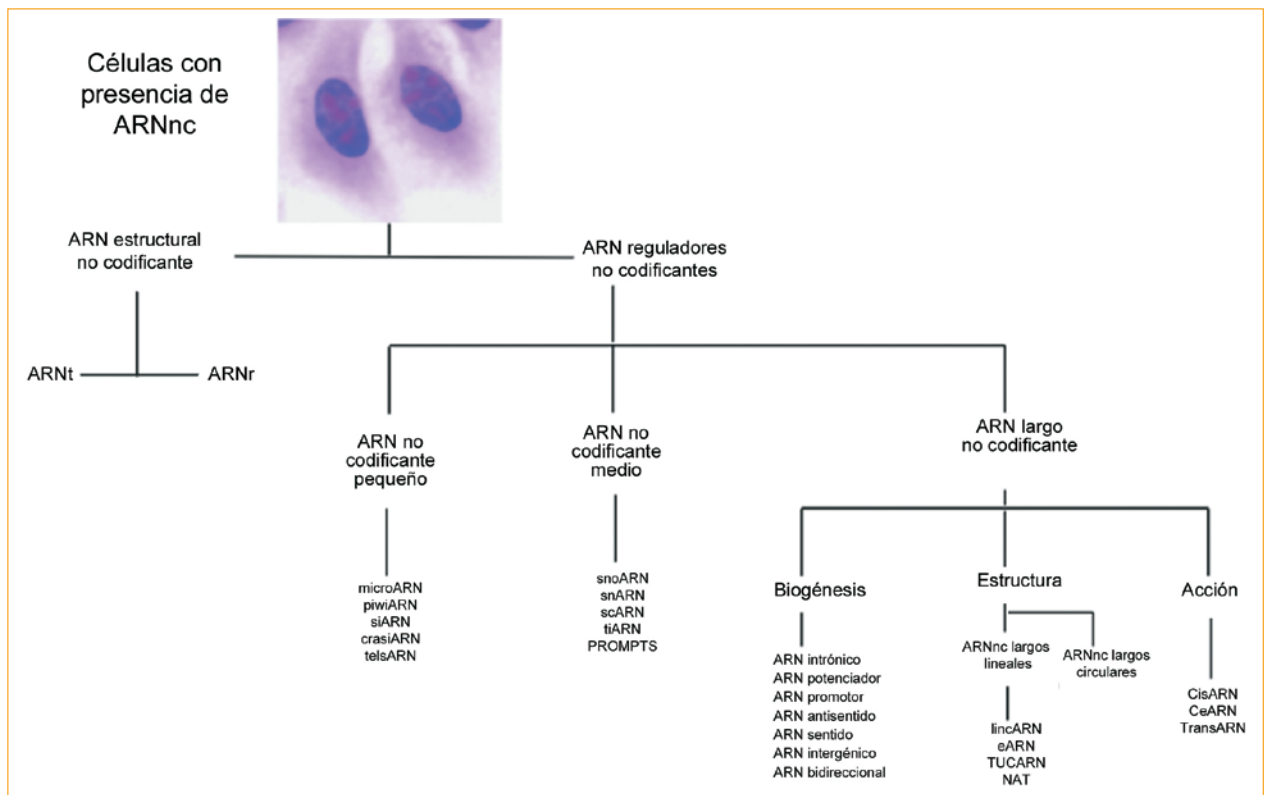


Figura 1. Clasificación de los ARNnc largos no codificantes. Figura de células HeLa teñidas con DAPI en azul para ver ADN y Pyronina gama en rosa para ver ARN total. El esquema representa la jerarquía y clasificación de los ARNnc largos en clases y subclases según su acción, biogénesis y estructura.

regulación de genes relacionados con la respuesta inmune y bloqueando la replicación de virus dentro de las células. Además, un gran número de investigaciones ha demostrado que los ARNnc largos pueden modular la transcripción, las modificaciones epigenéticas (cambios en la expresión genética sin alterar la secuencia de ADN), la estabilidad de las proteínas/ARN, la traducción y las modificaciones **postraduccionales** (Dahariya y cols., 2019). Por tanto, la capacidad de los ARNnc para interactuar con una serie de especies moleculares es un principio requerido para comenzar a entender su función (véase la **Figura 2**).

La desregulación en la expresión de los ARNnc largos a menudo está asociada con las mutaciones, y les confiere a estas moléculas la capacidad tanto de promover como de inhibir la expresión de oncogenes, los cuales son responsables de la transformación de células sanas en cancerígenas. Esta estrecha asociación vincula a los ARNnc largos de manera significativa con el desarrollo, la progresión y el pronóstico de diversas enfermedades humanas, en

particular, varios tipos de cáncer. Estas enfermedades se caracterizan por una expresión y función anormal de oncogenes y genes supresores de tumores, lo que altera el control normal del ciclo celular y contribuye a su patogénesis (Sánchez-Calle y cols., 2018).

La mayoría de las pruebas realizadas en los diversos tipos de cáncer se encuentran asociadas a las regiones codificantes; sin embargo, las secuencias no codificantes conservadas suelen estar expresadas diferencialmente y poco analizadas. Estudios han revelado que los ARNnc largos desempeñan un papel importante al regular la proliferación celular, la apoptosis, la migración, la invasión y el mantenimiento durante el desarrollo del cáncer. Dichos ARNnc ejercen su función mediante mecanismos de inhibición de la transcripción del ARN mensajero (ARNm) o la unión a proteínas específicas para bloquear su función. De esta manera, se pueden considerar como una herramienta molecular que ejerce efectos terapéuticos clínicos contra los tumores; además, se ha evidenciado su participación en la remodelación

Postraduccionales
Modificaciones químicas, como la fosforilación, glicosilación, ubiquitinación, que sufren las proteínas después de su síntesis en el ribosoma y son cruciales para la funcionalidad y regulación de las proteínas.

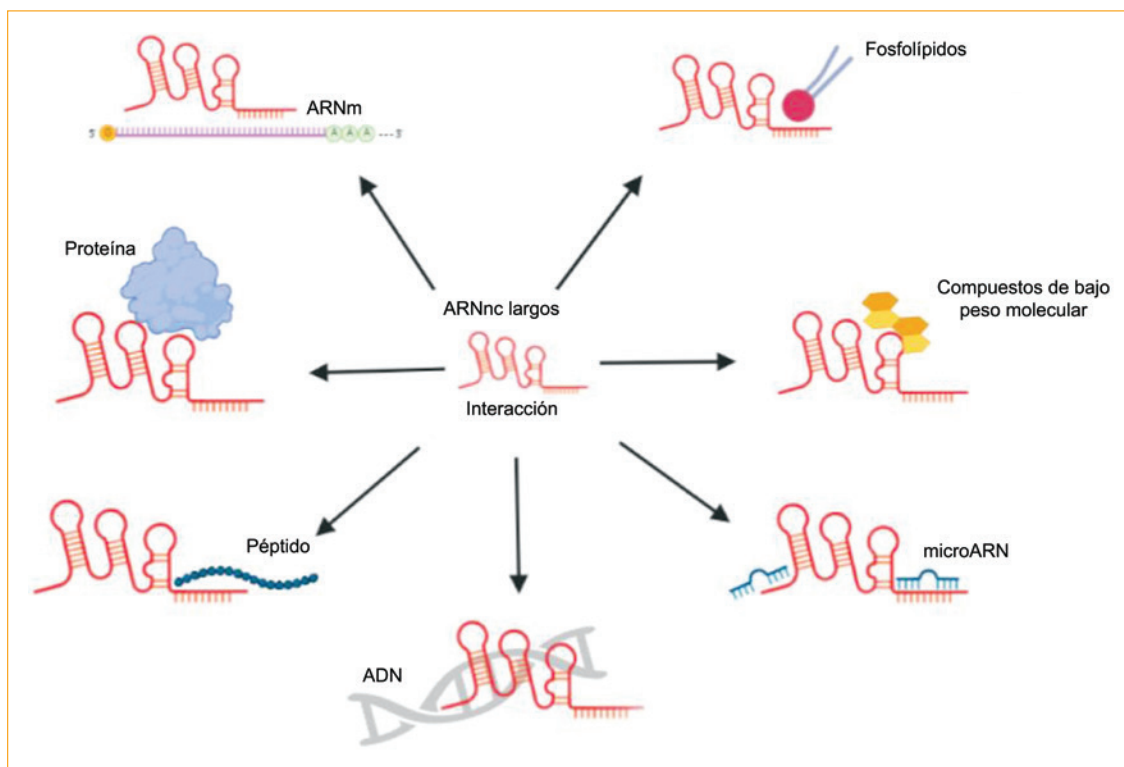


Figura 2. Interacciones de los ARNnc largos. Los ARNnc largos pueden interactuar con diversas moléculas celulares, incluyendo ARNm, fosfolípidos, proteínas, compuestos de bajo peso molecular, péptidos, ADN y miARN. Estas interacciones permiten a los ARNnc largos no codificantes modular una variedad de procesos celulares importantes.

Metástasis

Proceso por el cual las células cancerosas se diseminan desde el sitio original del tumor a otras partes del cuerpo, formando nuevos tumores en órganos distantes.

del microambiente tumoral y la **metástasis** tumoral (Jiang y cols., 2019).

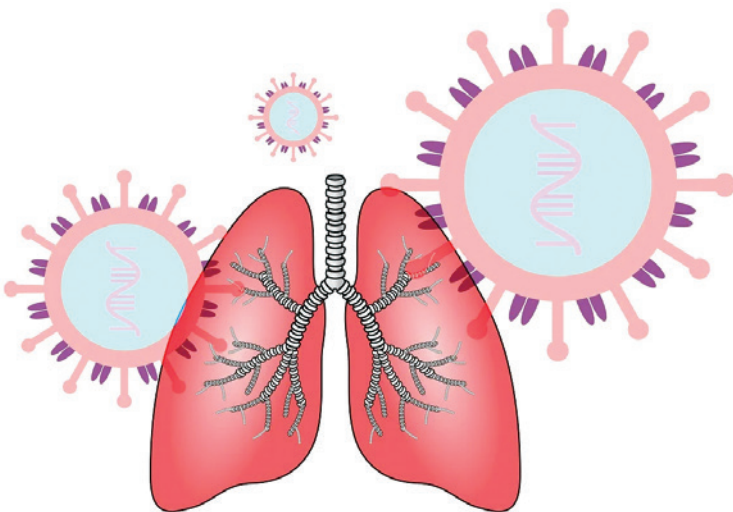
En este contexto, dos de los ARNnc largos más estudiados son MALAT1 y H19. El MALAT1 (Metástasis Asociada a la Transcripción del Adenocarcinoma Pulmonar 1) participa en distintos procesos de la regulación postranscripcional, como el procesamiento del alternativo empalme del ARNm, mecanismo muy importante para la diversidad genética y que puede tener implicaciones directas en el inicio y en el desarrollo de varios tipos de cáncer. Por otro lado, el ARNnc H19 interactúa con distintos factores de transcripción, entre ellos la proteína de dominio de unión a metil-CpG 1, MBD1 (Proteína 1 de Unión al ADN Metilado), provocando su activación y, a su vez, a ciertos genes asociados con el cáncer, como los MYC específicamente c-MYC. Éste a su vez modificará al supresor de tumores p53, un factor de transcripción que activa la expresión de múltiples genes relacionados con la detención del ciclo celular y la apoptosis (Chiu y cols., 2018).

Otro ejemplo de ARNnc largo involucrado en el desarrollo y la progresión del cáncer es HOTAIR. En el cáncer de mama este ARNnc largo se encuentra en niveles altos. HOTAIR se une al gen BRCA1, un supresor de tumores, lo que trae como resultado que las células epiteliales se vuelvan cancerosas. Además, la expresión aumentada de este ARNnc largo conlleva a su vez a una mayor expresión de la proteína Bcl-w, conocida por promover la proliferación celular y la

invasión de células tumorales; esto contribuye al crecimiento y diseminación del cáncer de mama. También se ha encontrado que los niveles de este ARNnc largo están aumentados en cánceres de hígado. En estos casos, actúa como una esponja para microARN (miRNAs), como miR-23b-3p, lo que significa que los atrapa y regula positivamente la actividad de ciertas proteínas. Una de estas proteínas es ZEB1, que juega un papel importante en la invasión y migración de las células cancerosas del hígado (HCC). Además, este ARNnc ayuda a que las células pasen de un estado celular llamado epitelial a otro llamado mesenquimal, lo que favorece la propagación del cáncer.

Otro ARNnc largo implicado en la progresión del cáncer pancreático es HOTTIP. Niveles elevados de HOTTIP se han asociado con una mayor proliferación celular y metástasis tumoral, al regular los niveles de la proteína HOXA9 a través de la activación de la vía Wnt/ β -catenina. HOXA9 es un miembro de la familia de genes HOX, que son reguladores maestros del desarrollo embrionario y la diferenciación celular. En el cáncer, la sobreexpresión de HOXA9 puede contribuir al crecimiento tumoral y la progresión al influir en la expresión de genes asociados con la proliferación celular y la invasión metastásica. La vía Wnt/ β -catenina es crucial en la señalización celular y juega un papel fundamental en el control del crecimiento y la diferenciación celular. En condiciones normales, esta vía está estrictamente regulada para mantener el equilibrio celular adecuado; sin embargo, en el cáncer, puede producirse una activación excesiva de esta vía, lo que conduce a la proliferación celular descontrolada y la progresión tumoral.

Además, se ha demostrado que la inhibición de HOTTIP induce la apoptosis, activando la actividad de caspasa 3/8. Las caspasas son enzimas clave en la cascada de la apoptosis, o muerte celular programada. La caspasa 3/8, específicamente, desempeña un papel crucial en la ejecución de la apoptosis, mediante la fragmentación del ADN y la desintegración celular. Por lo tanto, la activación de la caspasa 3/8 mediante la inhibición de HOTTIP podría representar una estrategia terapéutica potencial para detener la proliferación celular y reducir la progresión del cáncer de páncreas.



El ARNnc NEATI también está implicado en la progresión del cáncer de próstata al promover la proliferación celular y la invasión tumoral y actuar como un regulador clave de la expresión génica. Este ARNnc actúa como una esponja para los microARN miR-34a-5p y miR-204-5p, los cuales normalmente funcionan como reguladores negativos de la enzima ACSL4. La sobreexpresión de NEATI conduce a una disminución de la actividad de estos microARN, lo que resulta en un aumento de los niveles de ACSL4. Esto, a su vez, incrementa la expresión de los genes transportadores ABC, como ABCG2 y ABCC4, que están asociados con la resistencia al docetaxel y otros agentes quimioterapéuticos en las células de cáncer de próstata.

Además, estudios recientes han revelado que NEATI está regulado por el receptor de estrógeno alfa (ER α) en los tejidos de cáncer de próstata. Esta interacción con el ER α puede desempeñar un papel crucial en la promoción de la progresión del cáncer al modular la actividad de NEATI en las células cancerosas de la próstata. Estos hallazgos sugieren que NEATI no sólo contribuye a la resistencia a la quimioterapia, sino que también desempeña un papel importante en la proliferación y la invasión tumorales, así como en la progresión general de la enfermedad en el cáncer de próstata.

En la **Tabla 1** y la **Figura 3** se muestran los ARNnc mencionados, así como otros ejemplos de ARNnc largos adicionales, relacionados con procesos cancerígenos.

La investigación sobre los ARNnc largos ha revelado su participación en las seis características fundamentales del cáncer: mantenimiento de la señal proliferativa, evasión de los supresores de crecimiento, **inmortalidad replicativa**, invasión, metástasis y mantenimiento de la **estabilidad genómica**, así como resistencia a medicamentos. Su expresión específica en tejidos y células, así como su detección en fluidos biológicos, los convierte en marcadores diagnósticos efectivos para diferentes subclases de tumores y en la predicción de respuestas terapéuticas adecuadas. Por lo tanto, el estudio de los ARNnc largos representa una herramienta muy prometedora para el diseño de tratamientos avanzados contra diferentes tipos de cáncer.

Algunos ejemplos de dichas aplicaciones en el diagnóstico de cánceres son: H19, detectable en fluidos corporales, que puede diferenciar efectivamente a los pacientes con cáncer gástrico de los controles sanos, así como entre diferentes etapas de la enfermedad. Por otro lado, HOTAIR, presente en la saliva de pacientes con carcinoma de células escamosas oral, se ha identificado como un candidato ideal para el diagnóstico no invasivo, ya que se ha observado que el aumento del nivel circulatorio de HOTAIR está asociado con una mayor mortalidad en pacientes con cáncer de colon rectal.

Estos resultados indican que los niveles anómalos de ARNnc largos en fluidos corporales y tejidos

Inmortalidad replicativa
Capacidad de las células para dividirse indefinidamente, evitando la senescencia o muerte celular, característica típica de las células cancerosas.

Estabilidad genómica
Mantenimiento de la integridad y la correcta secuencia del ADN en una célula.

Tabla 1. ARN no codificantes largos relacionados con procesos cancerígenos.

ARNnc largos	Función en el cáncer	Tipo de cáncer
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 y 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 e hígado

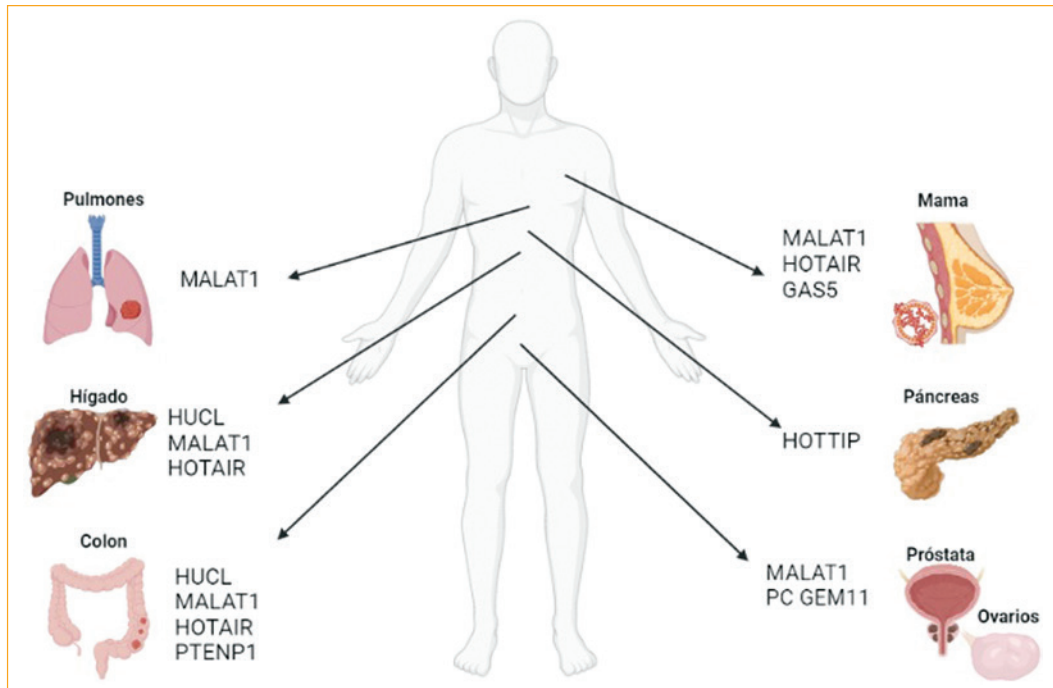


Figura 3. Varios ARNnc, según lo reportado en cánceres de diferentes tejidos.

son características estables asociadas con el cáncer y pueden ser el objetivo de posibles intervenciones terapéuticas. De hecho, interferir con los niveles desregulados de los ARNnc largos tanto *in vitro* como *in vivo* ha demostrado normalizar efectivamente las anomalías celulares asociadas con el cáncer. Actualmente, los diversos tipos de cáncer tienen un enorme impacto en la población, al ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre las enfermedades no transmisibles. La **Tabla 2** muestra algunos ejemplos de usos de ARNnc en el diagnóstico de diversas enfermedades (Zhang y cols., 2024).

Susana Guerra

Unidad de Bioquímica y Biología Molecular de Plantas, Centro de Investigación Científica de Yucatán.
susanaguerragomez@gmail.com

Enrique Castaño de la Serna

Autor de correspondencia
Unidad de Bioquímica y Biología Molecular de Plantas, Centro de Investigación Científica de Yucatán.
enriquec@cicy.mx

Referencias específicas

Dahariya, S., I. Paddibhatla, S. Kumar, S. Raghuwanshi, A. Palapati y R. K. Gutti (2019), “Long non-coding RNA: Classification, biogenesis and functions in blood cells”, *Molecular Immunology*, 112:82-92.

Chiu, H. S., S. Somvanshi, E. Patel, T. W. Chen, V. P. Singh *et al.* (2018), “Pan-cancer analysis of lncRNA regulation supports their targeting of cancer genes in each tumor context”, *Cell Reports*, 23(1):297-312.e12.

Jiang, M.-C., J., J.-J. Ni, W.-Y. Cui, B.-Y. Wang y W. Zhou (2019), “Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities”, *American Journal of Cancer Research*, 9(7):1354-1366.

Yao, R. W., Y. Wang y L.-L. Chen (2019), “Cellular functions of long noncoding RNAs”, *Nature Cell Biology*, 21(5):542-551.

Sánchez-Calle, A., Y. Kawamura, Y. Yamamoto, F. Takeshita y T. Ochiya (2018), “Emerging roles of long non-coding RNA in cancer”, *Cancer Science*, 109(7):2093-2100.

Saygili, H., Bozgeyik, I., Yumrutas, O., Akturk, E., y Bagis, H. (2021), “Differential expression of long noncoding RNAs in patients with coronary artery disease”, *Molecular Syndromology*, 12(6):372-378.

Zhang, Y.-J., L. Zhan, X. Jiang y X. Tang (2024), “Comprehensive review for non-coding RNAs: From mechanisms to therapeutic applications”, *Biochemical Pharmacology*, 224:1-20.

Tabla 2. Ejemplos representativos de ensayos clínicos que exploran biomarcadores de ARNnc en cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y trastornos neurodegenerativos.

NCT número	Tejido	ARNnc	Alcance actual del estudio
Cáncer			
NCT02618538	Cáncer de mama	miARN	Exploración de las alteraciones significativas de los miARN circulantes en el plasma de pacientes con cáncer, en comparación con controles sanos emparejados.
NCT03830619	Cáncer pulmonar	ARNnc largos	Estudio del potencial del ncARN del exosoma sérico como biomarcador para el diagnóstico del cáncer de pulmón.
NCT04464122	Tumores neuroendocrinos	circARN (ARN circulares)	Nuevos biomarcadores de circARN a partir de plaquetas educadas en tumores que se pueden utilizar para diagnosticar y evaluar la respuesta al tratamiento en neoplasias neuroendocrinas pulmonares y gastroenteropancreáticas.
Enfermedades cardiovasculares			
NCT03049254	Múltiples condiciones cardiovasculares	miARN	Estudio de biomarcadores sanguíneos que predicen la aparición de la enfermedad, la progresión y la probabilidad de arritmia.
NCT03170830	Infarto agudo de miocardio	circARN-Uck2	Evaluación de la importancia diagnóstica de circARN-Uck2 en el infarto agudo de miocardio
NCT03076580	Micardiopatías	miARN, ARNnc largos	Realización de un estudio multiómico de pacientes con miocardiopatías para identificar factores de riesgo genéticos y biomarcadores secuenciales para el diagnóstico y pronóstico de miocardiopatías.
Enfermedades neurológicas			
NCT04509271	Enfermedad de Alzheimer	miARN	La investigación de biomarcadores de miARN para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer tiene como objetivo mejorar las estrategias de detección e intervención precoz.
NCT03152630	Demencia	ARNnc largo	La investigación del diagnóstico precoz y el pronóstico de la demencia vascular tiene como objetivo mejorar nuestra comprensión de esta afección y mejorar los resultados de los pacientes.
NCT05341453	Atrofia muscular espinal	ARNnc largo	Estudiar el efecto de la fisioterapia y la hipoterapia en niños con atrofia muscular espinal, con eficacia evaluada, en parte, mediante la medición del ARNnc largo en sangre.
Enfermedades infecciosas y sepsis			
NCT03280576	Sepsis	miARN	Examinar los niveles de miARN obtenidos del plasma, los exosomas circulantes y las células sanguíneas mediante secuenciación de nueva generación para comprender los efectos epigenéticos en los niveles plasmáticos de progranulina.
NCT05398952	Fatiga postviral, miocarditis viral	miARN, ARNnc largo, circARN	Investigar la presencia de biomarcadores circulantes de ARNnc en individuos que experimentan síntomas persistentes posteriores a la Covid-19 con el objetivo de descubrir nuevos biomarcadores de diagnóstico y pronóstico.

Exosoma
Pequeñas vesículas extracelulares secretadas por las células que contienen proteínas, lípidos y material genético.

Plaquetas educadas
Plaquetas que han sido modificadas o influenciadas por el microambiente tumoral, y que pueden promover la progresión del cáncer y la metástasis.

Multiómico
Enfoque integrador que combina datos de varias disciplinas ómicas, como genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica, para obtener una visión más completa y holística de los procesos biológicos y enfermedades.