

# El ARN de la metástasis

Un estudio revela el papel de un tipo especial de ácido ribonucleico en el proceso de propagación del cáncer

**Marcos Pivetta**

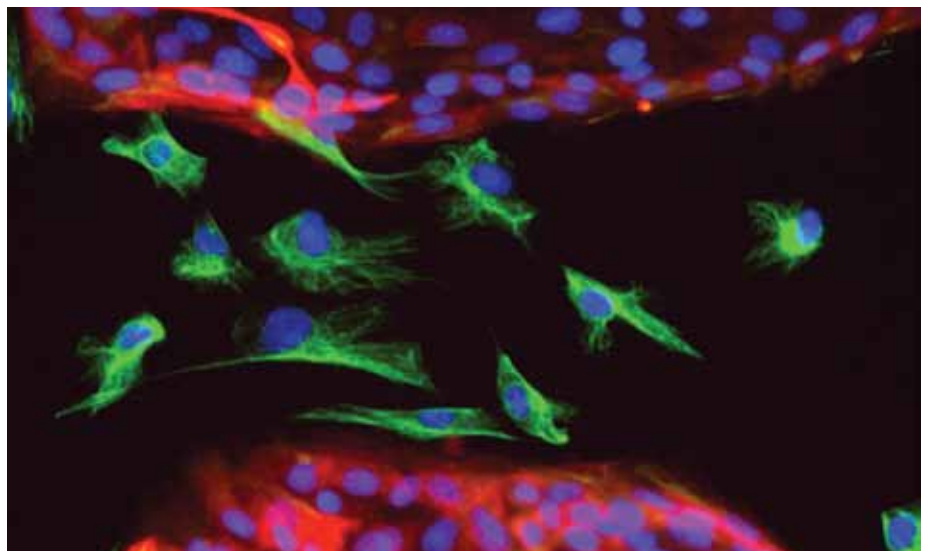
PUBLICADO EN SEPTIEMBRE DE 2013

Ciertas secuencias del genoma humano que no portan instrucciones para la elaboración de proteínas y a las que hace una década se las denominaba ADN basura se revelan cada vez más importantes para la comprensión de la maquinaria celular implicada en los procesos biológicos, incluso en ciertas enfermedades. Un gen ubicado en el cromosoma 12 humano y conocido con el nombre de Hotair, genera un ARN bastante extenso, compuesto por 2.200 nucleótidos, que no originan proteína alguna. Sin embargo, estudios recientes indican que ese segmento de la secuencia genética parece ejercer un rol importante en la regulación de la metástasis, el mecanismo celular que permite la difusión del cáncer de un órgano a otro, generando así tumores en otras partes del organismo. Un nuevo trabajo de investigadores del Centro de Terapia Celular (CTC) de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (FMRP-USP) muestra detalladamente cómo ocurre esa importante actividad del ARN Hotair en ese proceso.

El estudio marca que ese ARN es responsable por la activación en el tumor de la denominada transición epitelio-mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés), un proceso que altera la morfología y la funcionalidad de una porción de

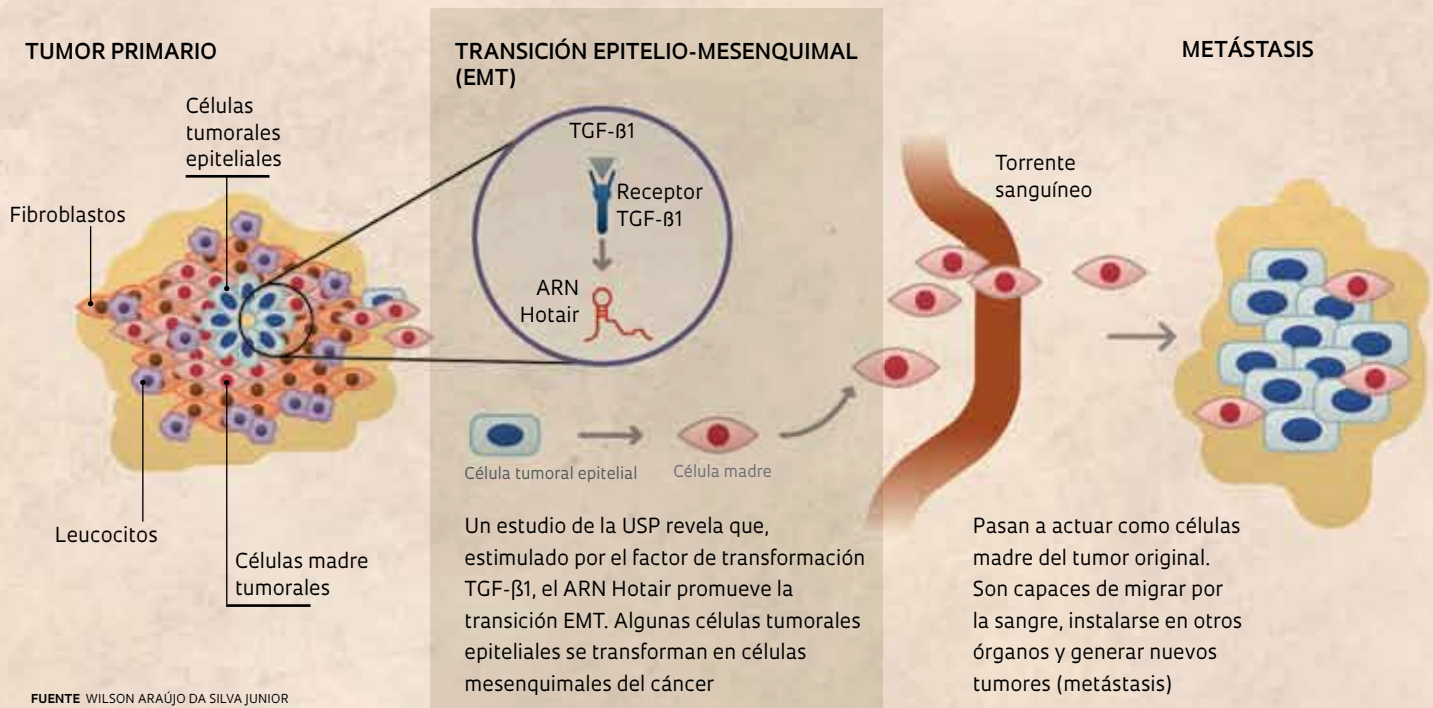
las células cancerígenas. “De este modo, las células epiteliales del tumor se transforman en células mesenquimales y pasan a comportarse como si fueran células madre del cáncer”, dice el genetista Wilson Araújo da Silva junior, del CTC, autor de un artículo sobre el tema que se publicará en septiembre en la revista *Stem Cells*. “Las células del cáncer adquieren capacidad como para separarse del tumor original, migrar por el torrente sanguíneo y adherirse a otros órganos, generando nuevos tumores”. Aparte de promover el proceso de difusión de la enfermedad por el organismo vía metástasis, la EMT también ayuda a perpetuar las células del propio tumor original.

Células epiteliales (en rojo) y mesenquimales (en verde): las primeras no son capaces de migrar como las segundas



# El rol del Hotair en la migración de los tumores

El ARN estimula a algunas células del cáncer a adquirir la capacidad de trasladarse hacia otros órganos



La transición epitelio-mesénquimal es una transformación que normalmente ocurre en las fases iniciales del desarrollo de un embrión y participa en la generación de diferentes tipos de tejidos en un organismo. También se encuentra asociada con procesos curativos que incluyen la formación de fibrosis y la regeneración de heridas. En tales situaciones, la EMT constituye un proceso benéfico para el mantenimiento de la vida. El problema radica en que, en el caso de los tumores, la ocurrencia de esa transformación también parece ser útil para su desarrollo. Las células del epitelio forman el tejido que recubre el exterior (piel), o el interior (mucosas) de las cavidades del organismo. Y no muestran la propiedad de separarse unas de otras, trasladarse por el organismo y mutar en otro tipo de célula. Su apariencia y función son diferentes a las de las células mesenquimales, que poseen la capacidad de difundirse por el organismo y transformarse en otros tipos de células. Es decir, de acuerdo ese razonamiento, si no hubiera EMT, sería más difícil que un tumor propagase en un organismo.

## REPROGRAMACIÓN CELULAR

En ciertas ocasiones, la quimio y la radioterapia matan a la mayor parte de las células cancerígenas, pero no a las que realizan la transición epitelio-mesénquimal, las denominadas células madre del cáncer. Por medio de ellas el tumor original resurge o aparece en otro sitio. “Las células de un tumor son heterogéneas”, comenta Marco Antonio Zago, otro de los autores del artículo y coordinador del CTC, uno de los Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid) mantenidos por la FAPESP. “En el experimento, cuando neutralizamos el Hotair, notamos que no se produce la EMT”. Aún es pronto para asegurarlo, pero el bloqueo de la actividad del Hotair puede erigirse en una forma de combatir la metástasis.

Los investigadores de la USP trabajaron con células de tumores de mama y colon humanos. “Esas formas de cáncer son modelos muy utilizados en ese tipo de estudios”, afirma el biólogo Cleidson Pádua Alves, quien realizó el posdoctorado en el centro de la USP y es el primer autor del artículo. En el trabajo, los científicos observaron que, al agregar TGF-1 (un factor de transformación) en células cancerígenas *cultivadas in vitro*,

el ARN Hotair se activaba, aparecían alteraciones en el funcionamiento de una serie de genes y ocurría la transición epitelio-mesénquimal. Cuanto más se activaba el Hotair, más intenso era ese proceso. No obstante, si se neutralizaba el gen que produce el ARN Hotair, la EMT simplemente no ocurría. “Ese ARN forma parte de la programación celular necesaria para que se produzca la metástasis”, dice Silva Junior. Antes del estudio llevado a cabo por los brasileños, había evidencias de que, tanto el Hotair, que pertenece a una nueva clase de ARNs (los lincARNs, *long intergenic non-coding* ARNs), como el mecanismo EMT se hallaban relacionados con la progresión del cáncer. Lo que no se sabía era que el Hotair era esencial para activar la transición epitelio-mesénquimal. ■

## Proyecto

Centro de Terapia Celular (CTC) (nº 2013/ 08135-2); **Modalidad** Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid); **Coord.** Marco Antonio Zago/ FMRP-USP; **Inversión** R\$ 4,5 millones por año para la totalidad del Cepid (FAPESP).

## Artículo científico

ALVES, C.P. *et al.* The lincRNA Hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cells lines. *Stem Cells*. En prensa.