O11) LA INTERFERENCIA DEL RNA MITOCONDRIAL NO CODIFICANTE ANTISENTIDO COMO UN NUEVO TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER RENAL

EXPOSITOR: Dr. Vincenzo Borgna Christie, Andes Biotechnologies, Santiago, Chile

AUTORES: Dr. Vincenzo Borgna (1); Dr. Jaime Villegas (1); Sr. Sebastián Belmar (2); Dr. Veronica Burzio (1); Dr. Eduardo Landerer (3); Dr. Luis Burzio (1).

(1): Andes Biotechnologies, Santiago, Chile (2): Universidad Andres Bello, Santiago, Chile (3): Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile.

RESUMEN:

El carcinoma renal es el séptimo cáncer mas común en hombres. La sobrevida a 5 años de los pacientes con enfermedad avanzada es <10%, esto debido a que las metástasis son radio y quimioterapia resistentes. Es por esto que las nuevas estrategias terapéuticas han estado enfocadas en nuevos blancos moleculares. En nuestro laboratorio se ha descrito una familia de transcri-tos no codificantes largos de origen mitocondrial llamados antisentidos. Estos transcritos están expresados en células normales proliferantes, pero su expresión es reprimida en células tumorales de diferentes orígenes. Se ha demostrado que posterior al silenciamiento de estos transcritos con oli-gonucleótidos antisentido (ODN-AS) se induce una muerte selectiva de células tumorales tanto en líneas murinas como humanas, sin afectar la viabilidad en células normales.

METODOLOGÍA: En los estudios in vitro se utilizó la línea de adenocarcinoma renal murino (RenCa). El silenciamiento del RNAmtnc-AS se realizó a través de la transfección de ODN-AS dirigidos contra la región del loop del transcrito (ASO1) y como control un ASO no relacionado (ASO-NR). Se evaluó el silen-ciamiento mediante RT-qPCR. La muerte celular se determinó mediante el ensayo de exclusión de PI, la disminución de la tumorogenicidad mediante ensayo de inhibición de formación de colonias, se evaluaron parámetros apoptóticos como la disipación del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi m$), traslocación de la fosfatidilserina y fragmentación de DNA. Para el modelo in vivo se utilizaron ratones Balb/c de 20 grs, los cuales fueron sometidos a lumbotomía izquier-da, implantando a nivel renal 100.000 células en 100uL de PBS. Se realizaron tratamientos con ASO-1 y ASO-NR 5ug/ratón cada 48 hrs vía intra-peritoneal desde el día 8 al 18. Se evaluó el peso tumoral en relación al riñón contralateral, como medida del crecimiento tumoral. RESULTADOS: El tratamiento in vitro con ODN-AS induce una masiva muerte celular por apoptosis y una significativa inhibición de la formación de colonias. Estudios preliminares in vivo en un modelo ortotópico mostraron que el desarrollo tumoral fue estadísticamente signifi cativo en los ratones tratados con ASO-1 en relación al ASO-NR.

CONCLUSIONES: Estos resultados apoyan el potencial uso del RNAmtnc-AS como una nueva estrategia para el tratamiento del cáncer renal.