

# RNA Não Codificante Longo, Apoptose e Cardiotoxicidade Induzida por Doxorubicina

## Long Non-Coding RNA, Apoptosis, and Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity

Carolina R. Tonon<sup>1</sup> e Bertha F. Polegato<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina de Botucatu - Departamento de Clínica Médica - Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>1</sup> Botucatu, SP – Brasil  
Minieditorial referente ao artigo: Efeito Protetor do RNA Não Codificante Longo OXCT1-AS1 na Apoptose de Células Miocárdicas Humanas Induzida pela Doxorubicina pelo Padrão Competitivo de RNA Endógeno

A doxorubicina é um dos medicamentos quimioterápicos mais eficazes utilizados no tratamento de muitos tipos de malignidades sólidas e hematológicas.<sup>1</sup> No entanto, causa vários efeitos adversos. A cardiotoxicidade é o efeito colateral mais importante porque pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, uma condição crônica com altas taxas de mortalidade, com risco de 15-30% em 1 ano e risco de até 75% em 5 anos em populações específicas.<sup>2</sup>

A fisiopatologia da cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina não é completamente compreendida. Estão envolvidas vias clássicas, como dano direto ao DNA, estresse oxidativo, inflamação, alteração no trânsito de cálcio intracelular, inibição de genes relacionados a proteínas musculares, disfunção mitocondrial e ativação de vias de morte celular, como a apoptose.<sup>3</sup> No entanto, novos mecanismos ganharam mais importância na última década, principalmente na área genética.

No século XX, acreditávamos que a parte mais importante do genoma era a codificação das proteínas. As sequências genéticas não relacionadas à codificação de proteínas, geralmente, recebiam menor atenção e eram chamadas de RNA não codificante. Nas primeiras décadas do século XXI, descobrimos que algumas pequenas sequências de RNA não codificante poderiam atuar como fatores transcricionais, pós-transcricionais e translacionais, interferindo e regulando a expressão proteica.<sup>4</sup> No entanto, os genes de codificação de proteínas permaneceram em destaque. Mais recentemente, com os avanços na biologia molecular e na transcriptômica, descobrimos que o nosso genoma é maioritariamente transcrito em RNA mais longos sem capacidade de codificação de proteínas (lncRNA). Isso mudou o paradigma vigente e nos alertou que deveríamos começar a pensar de forma diferente sobre a expressão gênica.<sup>4</sup> Nesse contexto, o número de estudos

sobre o papel do lncRNA tem aumentado rapidamente. Essas sequências de RNA têm mostrado associação com doenças cardiovasculares, estando envolvidas no estresse oxidativo, apoptose e outras vias.<sup>5</sup> Além disso, a perda de um lncRNA específico (OXCT1-AS1) no tecido cardíaco resultou na diminuição do desenvolvimento da força contrátil.<sup>6</sup> No entanto, a função exata dos lncRNAs permanece desconhecida.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Chen et al.,<sup>7</sup> apresentaram extensa pesquisa sobre o papel do lncRNA OXCT1-AS1 na apoptose miocárdica induzida pela doxorubicina em modelo de cultura de células de miócitos. Cardiomiócitos humanos AC16 foram cultivados e tratados com 5  $\mu$ M de doxorubicina por diferentes períodos para induzir lesão celular miocárdica. O tratamento com doxorubicina prejudicou a viabilidade das células e o nível de expressão de lncRNA OXCT1-AS1 diminuiu de forma dependente do tempo após o tratamento. Esses achados foram associados ao aumento da apoptose celular, caracterizada por diminuição da expressão de Bcl-2, uma proteína anti-apoptótica, e aumento da expressão de proteínas pró-apoptóticas Bax, caspase 3 clivada e caspase-9 clivada. Por outro lado, a superexpressão do lncRNA OXCT1-AS1 melhorou a viabilidade das células e reduziu a apoptose sob estimulação com doxorubicina.

Para determinar os mecanismos pelos quais OXCT1-AS1 afetou a apoptose de células AC16, os autores identificaram que o tratamento com doxorubicina aumentou de forma dependente do tempo a expressão de miR-874-3p e reduziu a expressão dos genes RGS4, BDH1, HEG1 nas células. A superexpressão de OXCT1-AS1 diminuiu significativamente a expressão de miR-874-3p e aumentou a expressão de BDH1. Além disso, a superexpressão de BDH1 preservou a viabilidade celular e reduziu a apoptose causada pela doxorubicina.

Os dados permitiram aos autores levantarem a hipótese de que a superexpressão de OXCT1-AS1 poderia aumentar a viabilidade dos cardiomiócitos e suprimir a apoptose induzida por doxorubicina por meio da interação com a expressão do miR-874-3p e BDH1.

Apesar dos resultados interessantes, precisamos considerar que este é um resultado preliminar sobre o lncRNA OXCT1-AS1. O presente estudo foi realizado apenas *in vitro*. Considerando que o lncRNA pode participar de muitos processos fisiológicos (diferenciação celular, desenvolvimento celular, resposta inflamatória, vias de transporte celular, metabolismo de glicose e lipídios e produção de hormônios),<sup>4</sup> experimentos *in vivo* serão necessários para confirmar o papel do lncRNA OXCT1-AS1 em organismos complexos.

### Palavras-chave

Doxorubicina/toxicidade; Cardiotoxicidade; Insuficiência Cardíaca; Estresse Oxidativo; Fator de Indução de Apoptose; RNA longo não codificante.

#### Correspondência: Bertha F. Polegato •

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Av. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687, Rubião Junior, Botucatu, SP - Brasil  
E-mail: bertha.polegato@unesp.br

Artigo recebido em 13/05/2024, revisado em 04/06/2024, aceito em 04/06/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240331>

Além disso, o lncRNA OXCT1-AS1 poderia desenvolver outras funções no contexto do tratamento do câncer. Por exemplo, a regulação positiva de lncRNA induz metástases em câncer de pulmão não pequena células em modelos in vitro e in vivo<sup>8</sup> e promove a proliferação e invasão de células cancerígenas da bexiga.<sup>9</sup> Além disso, o lncRNA OXCT1-AS1 é regulado positivamente no glioblastoma, prevenindo pior

prognóstico, e o knockdown do lncRNA OXCT1-AS1 atenuou a gravidade do glioma in vivo.<sup>10</sup>

O presente estudo<sup>7</sup> destacou a importância da pesquisa realizada na área de lncRNA para melhor compreender os processos relacionados a essas moléculas ainda pouco estudadas e nos permite avançar alguns passos em nosso conhecimento científico.

## Referências

1. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *Int J Biol Sci.* 2022;18(2):760–70. doi: 10.7150/ijbs.65258.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research.* 2023;118(17):3272–87. doi: 10.1093/cvr/cvac013.
3. Hoeger CW, Turissini C, Asnani A. Doxorubicin cardiotoxicity: pathophysiology updates. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2020;22(11):52. DOI:10.1007/s11936-020-00842-w.
4. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, Carpenter S, Chang HY, Chen LL, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24(6):430–47. doi: 10.1038/s41580-022-00566-8.
5. Mota GAF, Gatto M, Gregolin CS, Souza SLBD, Okoshi MP. mRNA, miRNA, lncRNA, ceRNA: the future of cardiovascular research? *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(4):e20230209. doi: 10.36660/abc.20230209.
6. Trembinski DJ, Bink DI, Theodorou K, Sommer J, Fischer A, Van Bergen A, et al. Aging-regulated anti-apoptotic long non-coding RNA Sarrah augments recovery from acute myocardial infarction. *Nat Commun.* 2020;11(1):2039. doi: 10.1038/s41467-020-15995-2.
7. Chen Z, Liu Y, Ma R, Zhang M, Wu X, Pen H, et al. Efeito Protetor do RNA Não Codificante Longo OXCT1-AS1 na Apoptose de Células Miocárdicas Humanas Induzida pela Doxorubicina pelo Padrão Competitivo de RNA Endógeno. *Arq Bras Cardiol.* 2024; 121(6):e20230675. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230675>.
8. Chen JB, Zhu YW, Guo X, Yu C, Liu PH, Li C, et al. Microarray expression profiles analysis revealed lncRNA OXCT1-AS1 promoted bladder cancer cell aggressiveness via miR-455-5p/JAK1 signaling. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):13592–601. doi: 10.1002/jcp.28037.
9. Li B, Zhu L, Li L, Ma R. lncRNA OXCT1-AS1 promotes metastasis in non-small-cell lung cancer by stabilizing LEF1, in vitro and in vivo. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 21:2021:4959381. doi: 10.1155/2021/4959381.
10. Zhong C, Yu Q, Peng Y, Zhou S, Liu Z, Deng Y, et al. Novel lncRNA OXCT1-AS1 indicates poor prognosis and contributes to tumorigenesis by regulating miR-195/CDC25A axis in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):123. doi: 10.1186/s13046-021-01928-4.

