Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2026,
Volumen 10, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i5

lncRNA MALAT1 EN CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO

lncRNA MALAT1 IN BREAST CANCER: BIOINFORMATIC ANALYSIS

Angela María Molina Merizalde
Universidad Libre Seccional Barranquilla, Colombia

Briza Lizeth Poblete López
Universidad Autónoma de Guerrero, México

Veronica Antonio Vejar
Universidad Autónoma de Guerrero, México

Miguel Angel Mendoza Catalán
Universidad Autónoma de Guerrero, México

Ana Elvira Zacapala Gómez
Universidad Autónoma de Guerrero, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i5.26641

lncRNA MALAT1 en Cáncer de Mama: Análisis Bioinformático

Angela María Molina Merizalde[1]
angelam-molinam@unilibre.edu.co
https://orcid.org/0009-0002-5775-5773
Semillero phycotecnology, Facultad de Ciencias de la Salud Exactas y Naturales, Universidad Libre Seccional Barranquilla
Atlántico, Colombia

Briza Lizeth Poblete López
15193262@uagro.mx
https://orcid.org/0009-0003-6603-8685
Laboratorio de Investigación en Bioactivos y Cáncer, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero
Guerrero, México

Veronica Antonio Vejar
11335@uagro.mx
https://orcid.org/0000-0003-3034-5678
Laboratorio de Virología y Patología Traslacional, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, México

Miguel Angel Mendoza Catalán
mamendoza@uagro.mx
https://orcid.org/0000-0002-6247-8590
Laboratorio de Investigación en Bioactivos y Cáncer, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Guerrero, México

Ana Elvira Zacapala Gómez
17757@uagro.mx
https://orcid.org/0000-0003-4935-6094
Laboratorio de Investigación en Bioactivos y Cáncer, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Guerrero, México

[1] Autor principal
Correspondencia: angelam-molinam@unilibre.edu.co

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más diagnosticada en mujeres a nivel mundial, su carcinogénesis involucra la desregulación de ARN largos no codificantes (lncRNA), entre ellos MALAT1, ampliamente descrito como un regulador oncogénico en múltiples cánceres. En este estudio se analizó, tanto bibliográficamente como bioinformáticamente, el papel de MALAT1 como biomarcador en el cáncer de mama. **Objetivo:** Analizar la expresión de MALAT1 como biomarcador en cáncer de mama mediante un análisis bioinformático y bibliográfico. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos más relevantes publicados entre 2021 y 2025 sobre MALAT1 en cáncer de mama; posteriormente, se analizó la expresión de MALAT1 mediante las plataformas GEPIA2, TNMplot y TANRIC, además de su comportamiento en la progresión tumoral y su medición con ARNm de diversos genes. **Resultados:** Los datos bibliográficos demuestran que MALAT favorece la proliferación, transición epitelio-mesenquimal, invasión y metástasis, entre otros procesos. Los resultados bioinformáticos mostraron una disminución significativa de MALAT1 en tejido tumoral respecto al normal; pero sin cambios adicionales en la expresión cuando el tumor es metastásico en comparación con tumor in situ; además de una expresión significativamente mayor en subtipos luminales, con expresión de receptores hormonales positivos; la expresión de MALAT no presenta asociación significativa con el estadio clínico ni con la supervivencia global, aunque con una tendencia hacia peores pronósticos en el grupo de alta expresión. Finalmente, se demuestra una potencia positiva con CLK4. **Conclusión:** Los datos bibliográficos indican que MALAT es un oncogén, pero los datos bioinformáticos muestran que su expresión disminuye en el cáncer de mama. Estos hallazgos sugieren que la expresión de MALAT1 en el cáncer de mama depende del subtipo molecular, de las características de los pacientes y de los controles empleados en los ensayos, entre otros factores. Por lo anterior, se deben realizar más estudios considerando diferentes variables de los pacientes.

Palabras clave: MALAT1, lncRNA, cáncer de mama, bioinformática, expresión

lncRNA MALAT1 in breast cancer: bioinformatic analysis

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy in women worldwide. Its carcinogenesis involves the dysregulation of long non-coding RNAs (lncRNAs), including MALAT1, which is widely characterized as an oncogenic regulator in various types of cancer. This study examined MALAT1's role as a biomarker in breast cancer through a literature review and bioinformatics analysis. **Objective:** To analyze the expression of MALAT1 as a biomarker in breast cancer. **Methodology:** We conducted a literature review of the most relevant articles published between 2021 and 2025 on MALAT1 in breast cancer. We then analyzed MALAT1 expression using GEPIA2, TNMplot, and TANRIC, and examined its role in tumor progression and its correlation with the mRNA levels of various genes. **Results:** The literature indicates that MALAT1 promotes processes such as cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, invasion, and metastasis. Bioinformatic analyses revealed a significant decrease in MALAT1 expression in tumor tissue compared with normal tissue; however, expression did not change when comparing metastatic tumors to tumors in situ. Furthermore, higher expression levels were found in luminal subtypes (characterized by the presence of hormone receptors). MALAT1 expression showed no significant association with clinical stage or overall survival, although the high-expression group tended toward poorer prognosis. Finally, a positive correlation with CLK4 was identified. **Conclusion:** While the literature suggests that MALAT1 functions as an oncogene, bioinformatic data indicate that its expression is reduced in breast cancer. These findings suggest that factors such as molecular subtype, patient characteristics, and the specific controls used in the studies influence MALAT1 expression in breast cancer. Given these findings, further studies should account for various patient variables.

Keywords: MALAT1, lncRNA, breast cancer, bioinformatics, expression

Artículo recibido 22 agosto 2026
Aceptado para publicación: 27 setiembre 2026

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una neoplasia maligna causada por la proliferación descontrolada de células epiteliales de los conductos o lobulillos mamarios; es el cáncer más diagnosticado y la principal causa de mortalidad en mujeres a nivel mundial. Según GLOBOCAN 2020, se registraron 2,3 millones de nuevos casos y 685 000 muertes, lo que constituye un problema de salud pública por su elevada incidencia y su repercusión en la calidad de vida y en los sistemas sanitarios (Sung et al., 2021).

Los factores de riesgo se clasifican en modificables y no modificables, entre estos últimos se encuentran; sexo femenino, envejecimiento, antecedentes familiares, mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2, factores reproductivos y hormonales, menarquia temprana, menopausia tardía y mayor exposición a estrógenos endógenos. Los factores modificables incluyen obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, tabaquismo y uso prolongado de terapia hormonal posmenopáusica (Harbeck et al., 2019; Loibl et al., 2021; Heer et al., 2020).

El diagnóstico integra la historia clínica, el examen físico, los métodos de imagen y la confirmación histopatológica, lo que permite determinar la naturaleza y la extensión de la lesión para orientar el tratamiento (NCCN, 2025). La inmunohistoquímica es fundamental, ya que complementa los hallazgos morfológicos y constituye el método de referencia para determinar el estado de los receptores hormonales. La evaluación de los receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y del índice de proliferación mediante Ki-67 permiten caracterizar el cáncer de mama en los subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, HER2 positivo y triple negativo (TNBC), cada uno con características biológicas, pronósticas y terapéuticas particulares (Allison et al., 2020; Wolff et al., 2018; Loibl et al., 2021).

Los ARN largos no codificantes (long non-coding RNAs, lncRNA) son moléculas de RNA de más de 200 nucleótidos que no codifican proteínas. Actualmente se reconocen como reguladores esenciales de la expresión génica, remodelamiento de la cromatina, organización nuclear y diversos mecanismos epigenéticos y postranscripcionales, con funciones relevantes en condiciones fisiológicas y enfermedades, incluido el cáncer (Statello et al., 2021).

Entre estos lncRNA destaca MALAT1 que participa en varios procesos mediante la regulación de la expresión génica, interacción con proteínas reguladoras, secuestro de microARN y la modulación de

múltiples vías de señalización intracelular. En el contexto tumoral, MALAT1 participa en la invasión y metástasis. Se ha demostrado que regula la transición epitelio-mesénquima (EMT) mediante la modulación de factores de transcripción como SNAIL, SLUG, TWIST y ZEB1, favoreciendo la pérdida de las uniones intercelulares y el aumento de la motilidad celular, procesos que contribuyen a la diseminación tumoral y colonización de tejidos distantes. Además, interviene en la remodelación del microambiente tumoral, la comunicación entre las células tumorales y estromales. Otra función de MALAT1 es modular el metabolismo celular y favorecer la adaptación de las células tumorales a condiciones de hipoxia y de estrés metabólico. Este lncRNA contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria mediante la regulación de citocinas, células inmunitarias y puntos de control inmunológico, promoviendo un microambiente tumoral (Arun et al., 2020; Hanahan, 2022; Statello et al., 2021). Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue analizar a MALAT como biomarcador en cáncer de mama mediante un análisis bioinformático y bibliográfico.

METODOLOGÍA

Para construir la matriz bibliográfica se realizó una búsqueda en PubMed/PMC, Google Scholar, ScienceDirect y las plataformas de Springer, Nature y Frontiers, combinando los términos "MALAT1", "breast cancer" y "lncRNA" con ejes moleculares específicos, limitando la búsqueda a artículos publicados entre 2021 y 2026. Se incluyeron estudios primarios y revisiones en revistas indexadas y revisadas por pares, excluyendo publicaciones con más de cinco años, estudios no relacionados con cáncer de mama y duplicados. Se seleccionaron los diez artículos más relevantes, priorizando la diversidad de mecanismos descritos (proliferación, invasión, metástasis, quimiorresistencia, evasión inmune y regulación hormonal), verificando cada cita y DOI contra Crossref, y extrayendo para cada uno el objetivo, las características metodológicas, el resultado más importante y el eje molecular evaluado.

Posteriormente, se realizó un análisis bioinformático de MALAT1 utilizando GEPIA2 (TCGA/GTEx), TNMplot (RNA-seq pareado y no pareado) y TANRIC, evaluando su expresión en cáncer de mama, su comportamiento en tejido normal, en el tumor primario y en metástasis, su correlación con los ARNm ZMAT1, GOLGA2B y CLK4, su distribución por subtipo molecular, estado de los receptores y estadio clínico, y su valor pronóstico mediante curvas de Kaplan-Meier. Las comparaciones se

evaluaron con las pruebas de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis con post-hoc de Dunn, ANOVA, Log-Rank y regresión de Cox, considerando $p < 0.05$ como significativo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis bibliográfico

Se realizó un análisis bibliográfico; varios estudios han demostrado el papel de MALAT1 como oncogén en el cáncer de mama (Tabla 1).

Tabla 1. Matriz bibliográfica sobre MALAT1 y cáncer de mama (2021-2026)

Cita	Tipo de estudios	Resultado más importante	Eje específico
Hussain MS, et al., (2024).	Revisión narrativa; sin cohorte propia.	Consolida a MALAT1 como potencial biomarcador diagnóstico/pronóstico y blanco terapéutico.	MALAT1 en general (múltiples ejes revisados).
Hajibabaei S, et al., (2023).	*In vitro* + muestras clínicas	El knockdown de MALAT1 aumenta miR-561-3p, reduce TOP2A, inhibe proliferación e induce apoptosis.	Eje MALAT1/miR-561-3p/TOP2A (ceRNA).
Yang Q, et al., (2025).	*In vitro* + muestras clínicas	MALAT1 sobreexpresado en TNBC, correlacionado con metástasis axilar.	Eje MALAT1/miR-106a-5p/REEP5.
Dragonetti M, et al., (2024).	*In vitro,*	MALAT1 regula positivamente WTAP en hipoxia, promoviendo migración y EMT.	Eje MALAT1-WTAP (m6A/HIF1α-HIF1β).
Mekky RY, et al., (2023).	*In vitro* MDA-MB-231 + pacientes	Silenciar MALAT-1 induce MICA/B y reprime PD-L1/B7-H4, aumentando citotoxicidad NK/CD8+.	Ejes MALAT-1/miR-34a/MICA-B y MALAT-1/miR-17-5p/PD-L1/B7-H4.
Tsyganov MM, et al., (2023).	Revisión	MALAT1 más elevado en TNBC que en HER2+; su supresión reduce proliferación e invasión.	MALAT1 en general.
Tao S, et al.,., (2022).	*In vitro* + validación in vivo.	MALAT1 exosomal aumenta malignidad y quimiorresistencia vía miR-1-3p/VASP/Rap1.	Eje MALAT1 (exosomal)/miR-1-3p/VASP/Rap1.
Abdel-Latif M, et al., (2022).	*In vitro* TNBC	MALAT1 se comporta como oncogén, y su represión inhibe la vía p53/miR-155/miR-146a lo que suprime la proliferación, la migración e invasión celular	Eje MALAT-1/p53/miR-155/miR-146a.
Ramzy A, et al., (2025).	*In vitro* MDA-MB-231	La represión de MALAT1 aumenta miR-30a-5p, lo que disminuye PD-L1/MIF/IL-10/TNF-α.	Eje miR-30a-5p/MALAT1 (ceRNA).
Shih CH, et al., (2021).	*In vitro*	MALAT1 se sobreexpresa bajo hipoxia (HIF-1α/HIF-2α) y actúa como esponja de miR-3064-5p.	Eje HIF-1α/HIF-2α-MALAT1/miR-3064-5p.

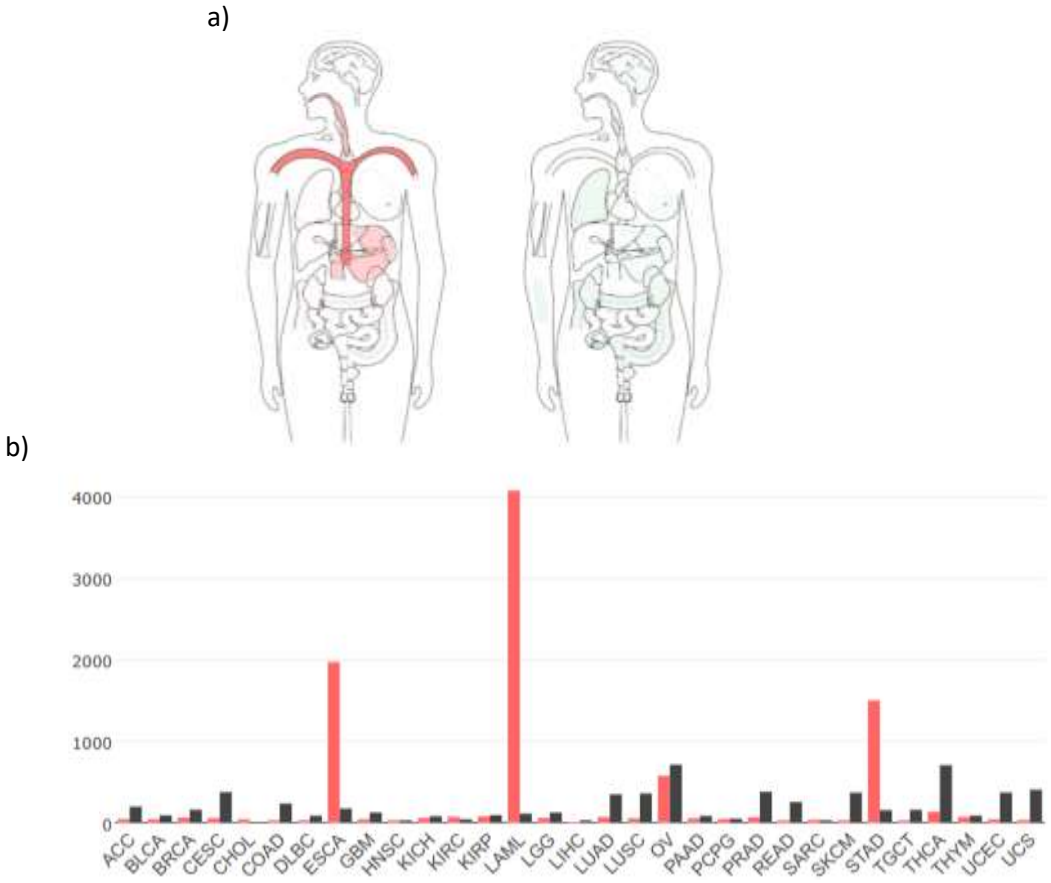
Las investigaciones *in vitro* sobre MALAT1 en el cáncer de mama, incluidas en la tabla, demuestran que actúa como oncogén, ya que su sobreexpresión favorece la metástasis, la migración, la EMT y la quimiorresistencia, entre otros procesos. Además, su sobreexpresión es observada en el subtipo

molecular triple negativo, el cual es altamente agresivo. Su silenciamiento se relaciona con inhibición de la proliferación, apoptosis, invasión, y aumenta la citotoxicidad. Varios mecanismos han sido estudiados para determinar la vía mediante la cual MALAT está implicado en estos procesos.

Análisis bioinformático

Con el fin de contextualizar al patrón de expresión de MALAT1, se utilizó la plataforma bioinformática GEPIA2 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis), que integra datos de expresión génica de The Cancer Genome Atlas (TCGA) y del proyecto Genotype-Tissue Expression (GTEx). Este análisis permitió comparar los niveles de expresión de MALAT1 entre tejido tumoral y tejido normal correspondiente en los 33 tipos de cáncer incluidos en TCGA. Los resultados muestran que en pacientes sanos, MALAT1 se expresa en la mayoría de los tejidos, aunque con niveles marcadamente más elevados en tumor (Figura 1a). Además, los tumores que presentan mayor expresión de MALAT1 son: carcinoma esofágico (ESCA), leucemia mieloide aguda (LAML) y adenocarcinoma gástrico (STAD), en comparación con tejido normal (Figura 1b), lo que confirma su relevancia, como lncRNA de expresión diferencial en múltiples neoplasias y respalda la pertinencia de profundizar en su papel.

Figura 1. Expresión de MALAT1 en cáncer de mama

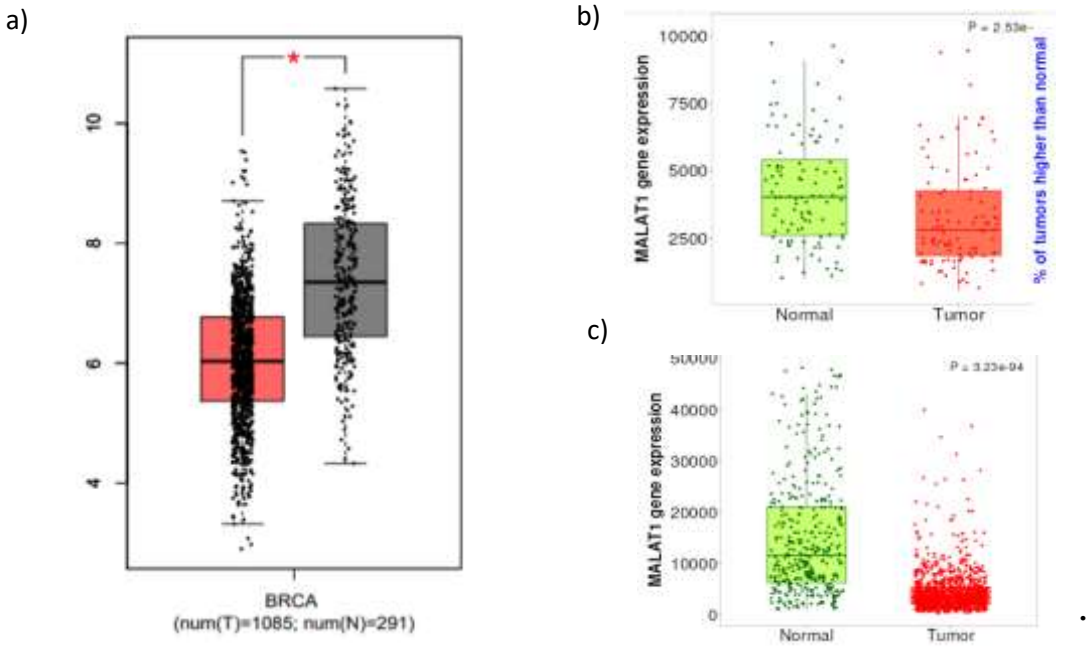


a) Mapa corporal (anatograma) que compara la expresión tumoral (rojo) y la normal (verde). b) Expresión de MALAT1 en diferentes tipos de tumores. Rojo: Tumor y Negro: Normal. Recuperado: GEPIA2.

Este hallazgo es consistente con la caracterización original de MALAT1 como un lncRNA nuclear altamente conservado y ampliamente expresado (Ji et al., 2003; Arun et al., 2020). La evidencia muestra que MALAT1 actúa predominantemente como oncogén, pero su expresión y función dependen fuertemente del tipo de tumor e incluso del subtipo molecular dentro de un mismo cáncer (Sun, et al., 2019; Bitaraf, et al., 2025; Wernig-Zorc, et al., 2023).

Para validar el patrón de expresión de MALAT1 en cáncer de mama, se realizó un análisis comparativo entre tejido tumoral y tejido normal utilizando dos plataformas bioinformáticas, GEPIA2 y TNMplot que integra datos de expresión génica de múltiples estudios de RNA-seq. De manera consistente, la expresión de MALAT1 fue significativamente menor en el tejido tumoral que en el tejido mamario normal (Fig. 2). Lo que confirma la reproducibilidad de esta diferencia a través de distintas cohortes y enfoques analíticos.

Figura 2. Expresión diferencial de MALAT1 en cáncer de mama

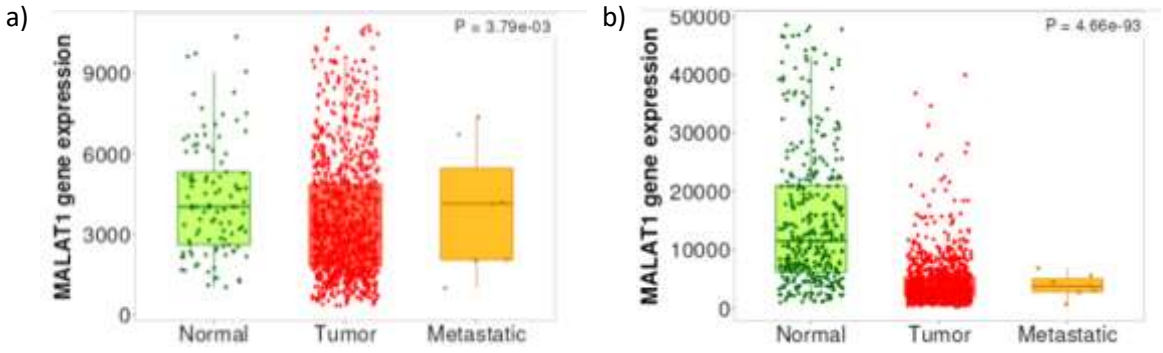


a)- Boxplot sobre la expresión de MALAT1 en muestras de tejido tumoral (Rojo) frente a tejido mamario normal (Gris). b) Boxplot sobre la expresión de MALAT1 en muestras tumorales pareadas con su tejido normal adyacente del mismo paciente ($p = 2.53 \times 10^{-4}$). c) Expresión de MALAT1 en muestras no pareadas: tejido normal de individuos sin cáncer frente a tejido tumoral de pacientes con cáncer de mama ($p = 3.23 \times 10$). Recuperado: GEPIA2 y TNMplot.

Este resultado, en apariencia, se contrapone al comportamiento oncogénico descrito para MALAT1 a nivel funcional en los diez artículos de la matriz bibliográfica (Hajibabaei et al., 2023; Yang et al., 2025; Tao et al., 2022). Esta aparente contradicción puede explicarse porque los estudios funcionales se realizaron en líneas celulares tumorales puras, mientras que los datos de GEPIA2 y TNMplot corresponden a tejido en bloque, que mezcla células tumorales, estroma, infiltrado inmune y tejido normal adyacente contaminante; esta heterogeneidad puede alterar la señal observada a nivel de la célula tumoral individual. Además, la literatura reporta un comportamiento heterogéneo según el subtipo molecular: mientras algunos estudios documentan sobreexpresión de MALAT1 en TNBC (Yang et al., 2025; Mekky et al., 2023), otros —como Huang et al. (2016)— reportan sobreexpresión específicamente en tumores con receptores hormonales positivos, lo que sugiere que el análisis general de todas las muestras de cáncer de mama podría estar mostrando resultados en direcciones opuestas.

Se amplió el análisis para evaluar la expresión de MALAT1 durante la progresión tumoral. Para ello, se utilizó la plataforma TNMplot; la expresión de MALAT1 presenta una diferencia significativa entre los grupos de pacientes normales, tumor y tumor metastásico, sin embargo, no se aprecia un cambio en la expresión de MALAT entre tumores primarios y metastásicos (Figura 3).

Figura 3. Expresión de MALAT1 en tejido mamario normal, tumor primario y metástasis



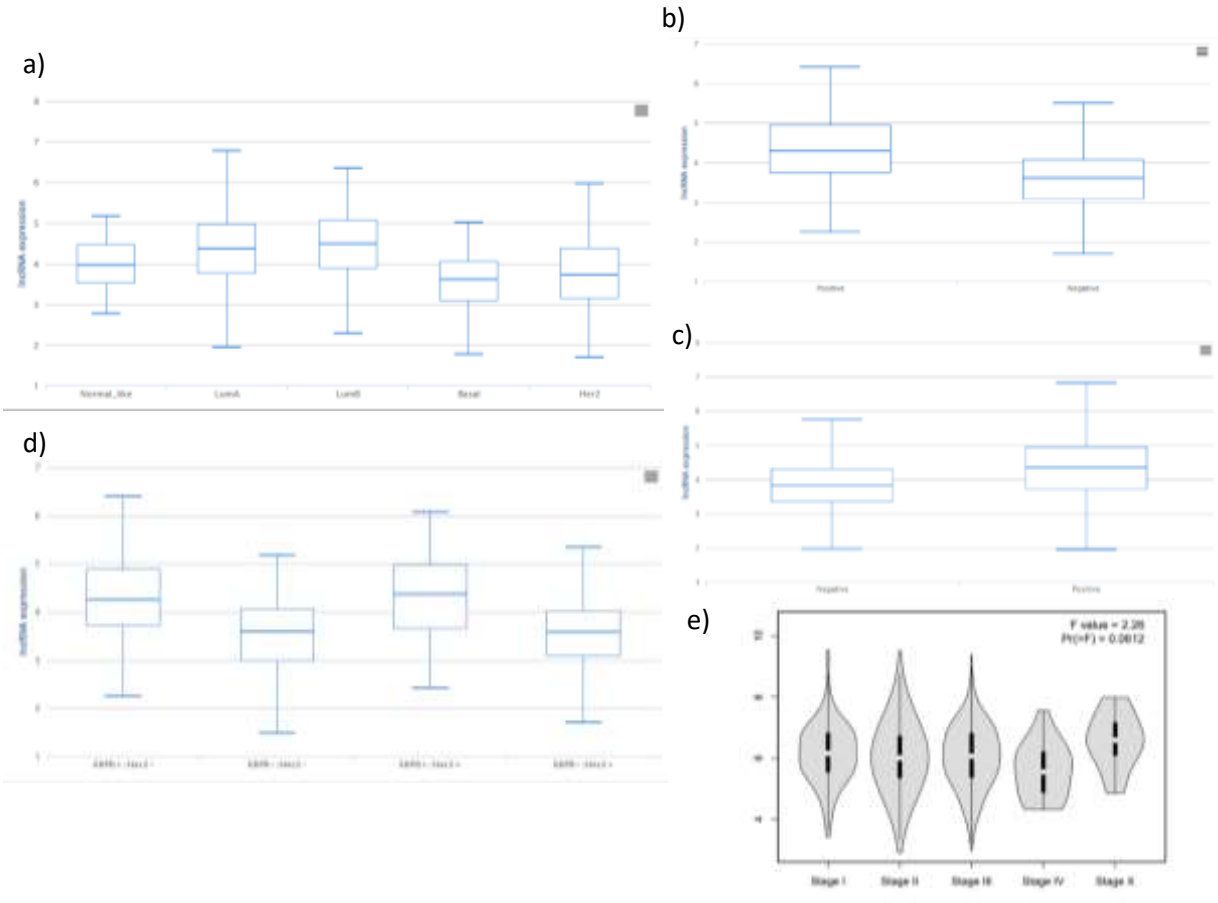
a)- Comparación entre tejido mamario normal pareado con el tumor del mismo paciente, tumores primarios y metástasis ($p = 3.79 \times 10^{-3}$). b) Comparación entre tejido mamario normal de individuos sin cáncer, tumores primarios y metástasis (p=.4.66e-93). Recuperado: TNMplot

Esto sugiere que la desregulación de MALAT1 ocurre tempranamente durante la transformación maligna y no continúa acentuándose —ni revirtiéndose— durante la progresión metastásica. Vzrios estudios funcionales vinculan a MALAT1 con la metástasis (Tao et al., 2022; Dragonetti et al., 2024; Shih et al., 2021), esto sugiere que su contribución al fenotipo metastásico no irá en aumento conforme aumente la expresión de MALAT1, no depende de un incremento adicional en su abundancia, sino de mecanismos en su localización subcelular. Shih et al., 2021, documentaron su relocalización hacia el citoplasma bajo hipoxia), su transferencia mediante exosomas hacia células vecinas (Tao et al., 2022), o su interacción específica con proteínas y microARN del microambiente tumoral (Dragonetti et al., 2024). Es decir, la función oncogénica de MALAT1 en la progresión metastásica podría depender más de su reprogramación funcional —dónde actúa y con qué interactúa— que de cuánto se transcribe.

Se compararon los niveles de expresión de MALAT1 entre los subtipos moleculares, mostrando diferencias significativas: alta expresión de MALAT1 en los subtipos luminales y bajos niveles de expresión en el subtipo basal (Fig. 4a). Por otro lado, se evidenció una expresión significativamente mayor de MALAT1 en tumores positivos para los receptores de estrógeno y progesterona en comparación con tumores negativos para receptores hormonales (Fig. 4b y 4c). Además, se analizó la expresión de MALAT1 en relación con combinaciones en la expresión de receptores hormonales y HER2, mostrando mayor expresión en los tumores con receptores hormonales positivos

independientemente del estado de HER2 (Fig. 4d). Finalmente, se hizo una comparación de la expresión de MALAT1 según el estadio patológico AJCC (Estadio I-IV y X, no clasificado), el análisis de varianza no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los estadios, aunque se observó una tendencia a menor expresión en el Estadio IV respecto a los estadios I-III (Fig. 4e). La expresión de MALAT1 se asocia significativamente con el subtipo molecular pero no muestra una asociación estadísticamente significativa con el estadio clínico de la enfermedad.

Figura 4. Expresión de MALAT1 según subtipos moleculares, estado de receptores y estadio clínico en cáncer de mama



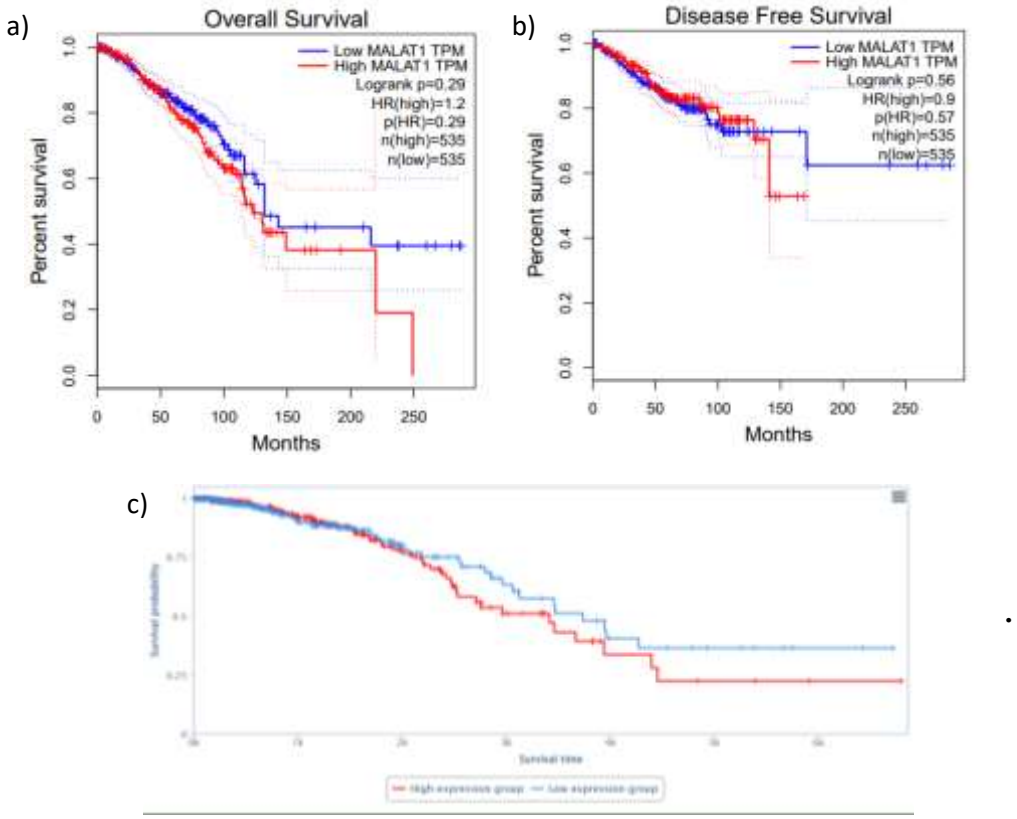
. a) Comparación entre los subtipos moleculares PAM50 (Normal-like, Luminal A, Luminal B, Basal y HER2) ($p = 4.78 \times 10^{-23}$). b) Comparación según el estado del receptor de estrógeno (RE), evidenciando una expresión significativamente mayor ($p = 8.24 \times 10^{-20}$). c) Comparación según el estado del receptor de progesterona) ($p = 1.50 \times 10^{-19}$). d) Comparación según las combinaciones clínicas de receptores hormonales y HER2, mostrando diferencias significativas entre grupos ($p = 1.56 \times 10^{-15}$). e) Comparación de la expresión de MALAT1 según el estadio patológico AJCC ($F = 2.26$; $Pr(>F) = 0.06120$). Recuperado: TANRIC, GEPIA2.

La mayor expresión de MALAT1 en tumores con receptor de estrógeno positivo frente a negativo ($p = 8.24 \times 10^{-20}$) se alinea con evidencia previa, Huang et al. (2016) demostraron que MALAT1 interactúa físicamente con el receptor de estrógeno alfa (ERα) y que su sobreexpresión se asocia con positividad

para RE y RP, así como con un peor pronóstico de supervivencia libre de recaída específicamente dentro del subgrupo RE-positivo. Esta interpretación subtipo-específica se ve reforzada por Fouda y Omran (2026), quienes encontraron alteraciones en la expresión entre MALAT1 y marcadores de EMT en el subtipo hormono-dependiente, lo que apoya un mecanismo de acción particular de MALAT1 en tumores luminales, distinto al descrito en TNBC (Mekky et al., 2023; Ramzy et al., 2025; Abdel-Latif et al., 2022).

Con el fin de determinar si la expresión de MALAT1 se asocia con el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, se realizaron análisis de supervivencia en las plataformas GEPIA2 y TANRIC. En la supervivencia global y libre de la enfermedad no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Fig. 5). La expresión de MALAT1 no se asocia de forma estadísticamente significativa con el pronóstico de supervivencia en cáncer de mama, aunque se observa una tendencia consistente hacia un peor pronóstico en el grupo de alta expresión.

Figura 5. Análisis de supervivencia según la expresión de MALAT1 en cáncer de mama

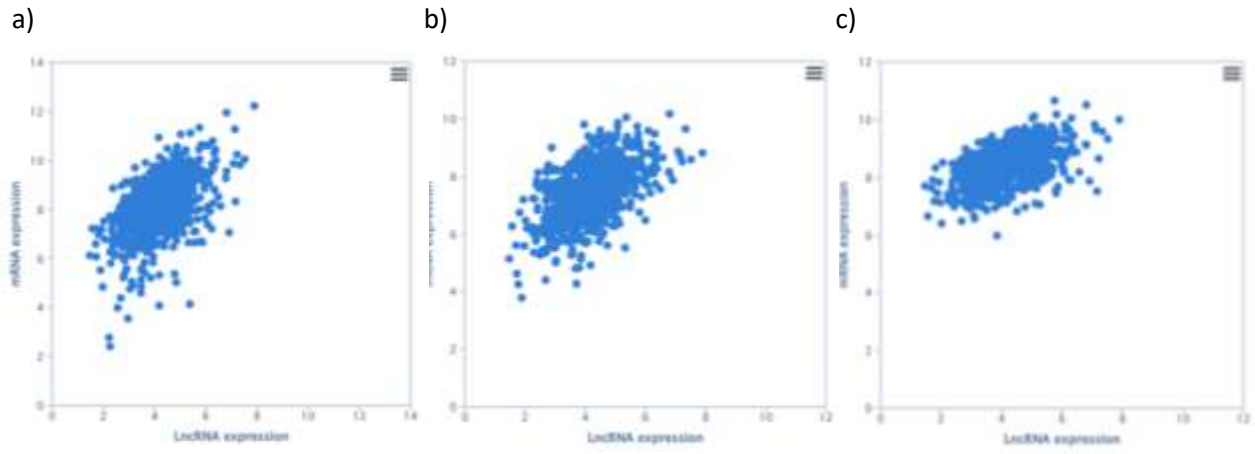


a) Supervivencia global en GEPIA2 (Log-rank p = 0.29; HR(alta) = 1.20; p(HR) = 0.29). b) Supervivencia libre de enfermedad (Log-rank p = 0.56; HR(alta) = 0.90; p(HR) = 0.57). c) Supervivencia global evaluada mediante TANRIC, comparando grupos de alta (rojo) y baja (azul) expresión de MALAT1 (p de Cox = 0.18027; Log-Rank p = 0.37251. Recuperado de: GEPIA2 y TANRIC.

La falta de significancia en la sobrevida podría deberse a que el análisis se realizó en la cohorte completa de BRCA, sin estratificar por subtipo molecular. En relación con los hallazgos de la Figura 5 y la evidencia de Huang et al. (2016) y Jadaliha et al. (2016), que demuestran una diferencia significativa en la expresión de MALAT1 entre subtipos moleculares hormono-dependientes, la sobrevida según la clasificación en subtipos moleculares podría mostrar diferencias significativas según el subtipo.

También, se analizó la correlación en la expresión de MALAT1 con diferentes ARNm. Se encontró también una moderada correlación positiva entre la expresión de lncRNA MALAT1 y ZMAT1 (Fig. 6a), GOLGA2B (Fig. 6b) y CLK4 (Fig. 6c). Este análisis de coexpresión aporta evidencia indirecta de posibles relaciones funcionales o reguladoras entre MALAT1 y estos genes, los cuales podrían ser biomarcadores de un mismo panel que MALAT1.

Figura 6. Correlación de expresión entre MALAT1 y ARNm



. a) Correlación con ZMAT1 ($R = 0.54$; $p = 4.42 \times 10^{-63}$). b) Correlación con GOLGA2B ($R = 0.532$; $p = 9.03 \times 10^{-61}$). c) Correlación con CLK4 ($R = 0.503$; $p = 1.34 \times 10^{-53}$). Obtenida mediante TANRIC.

La correlación en la expresión de MALAT1 y otros genes brinda información de su utilidad como biomarcadores en conjunto, lo que podría presentar una mayor sensibilidad y especificidad. ZMAT1 ha sido descrito como supresor tumoral en adenocarcinoma ductal pancreático, donde activa la vía SIRT3/p53 e inhibe la proliferación celular (Ma et al., 2022); si MALAT1 actúa como oncogén y ZMAT1 como supresor tumoral, cabría esperar una correlación negativa, no positiva. Esta discrepancia puede deberse a la pureza tumoral y la falta de estudios de su relación en cáncer de

mama. GOLGA2B presenta estudios limitados en cancer. Pero, CLK4, cinasa que fosforila a las proteínas SR y regula su localización dinámica en los speckles nucleares, el mismo compartimento y la misma maquinaria que MALAT1 regula directamente al modular la fosforilación y distribución de proteínas SR y controlar el splicing alternativo (Tripathi et al., 2010). Esta convergencia funcional se refuerza con evidencia reciente en TNBC, donde la inhibición farmacológica de las cinasas CLK altera la función de las proteínas SR y el splicing de ARN, bloqueando la proliferación y migración celular (Liu et al., 2025), lo que sugiere que la coexpresión MALAT1-CLK4 podría reflejar la coordinación de un mismo programa de splicing alternativo aberrante relevante para el fenotipo proliferativo y migratorio del cáncer de mama. Sin embargo, más estudios deben realizarse para determinar si estos genes y MALAT podrían utilizarse en conjunto en el diagnóstico de cáncer de mama.

CONCLUSIONES

IncRNA MALAT1 en el análisis bibliográfico es un oncogén; en el análisis bioinformático MALAT1 disminuye significativamente su expresión en cáncer de mama con expresión positiva a receptores hormonales en comparación con tejido normal; además, su expresión se correlaciona con ZMAT1, GOLGA2B y CLK4. Lo anterior, demuestra la importancia de la corte de pacientes utilizada, tipo de controles y la validación de datos obtenidos a gran escala. Más estudios poblacionales son importantes para establecer la expresión de MALAT1 según condiciones específicas, como el subtipo molecular, los factores de riesgo, etc.

Financiamiento: En el marco del proyecto CBF2023-2024-3716, financiado por SECIHTI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Latif, M., Riad, A., Soliman, R. A., Elkhouly, A. M., Nafae, H., Gad, M. Z., Motaal, A. A., & Youness, R. A. (2022). MALAT-1/p53/miR-155/miR-146a ceRNA circuit tuned by methoxylated quercitin glycoside alters immunogenic and oncogenic profiles of breast cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *477*(4), 1281–1293. https://doi.org/10.1007/s11010-022-04378-4

Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., Hayes, D. F., Lakhani, S. R., Chavez-MacGregor, M., Perlmutter, J., & Wolff, A. C. (2020).

Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. Journal of Clinical Oncology, 38(12), 1346–1366. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309

Arun, G., Aggarwal, D., & Spector, D. L. (2020). MALAT1 long non-coding RNA : Functional implications. Non-Coding RNA, 6(2), 22. https://doi.org/10.3390/ncrna6020022

Bitaraf, A., Zafarani, A., Jahandideh, P., Hakak-Zargar, B., Haghi, A., Asgaritarghi, G., & Babashah, S. (2025). MALAT1 as a molecular driver of tumor progression, immune evasion, and resistance to therapy. *Molecular Cancer, 24*. https://doi.org/10.1186/s12943-025-02415-6

Dragonetti, M., Turco, C., Benedetti, A., et al. (2024). The lncRNA MALAT1-WTAP axis: A novel layer of EMT regulation in hypoxic triple-negative breast cancer. *Cell Death Discovery*, *10*, 276. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02058-4

Fouda, M. S., & Omran, M. M. (2026). Significance of MALAT1 long non-coding RNA and miR-20a-5p in regulating epithelial mesenchymal transition in luminal breast cancer patients. Journal of the Egyptian National Cancer Institute. https://doi.org/10.1186/s43046-026-00339-w

Hajibabaei, S., Nafissi, N., Azimi, Y., et al. (2023). Targeting long non-coding RNA MALAT1 reverses cancerous phenotypes of breast cancer cells through microRNA-561-3p/TOP2A axis. *Scientific Reports*, *13*, 8652. https://doi.org/10.1038/s41598-023-35639-x

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. Cancer Discovery, 12(1), 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. Nature Reviews Disease Primers, 5(1), 66. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2

Heer, E., Harper, A., Escandor, N., Sung, H., McCormack, V., & Fidler-Benaoudia, M. M. (2020). Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: A population-based study. The Lancet Global Health, 8(8), e1027–e1037. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1

Huang, N., Chi, Y., Xue, J., Liu, M., Huang, S., Mo, M., Zhou, S., & Wu, J. (2016). Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) interacts with

estrogen receptor and predicted poor survival in breast cancer. *Oncotarget*, *7*(25), 37957–37965. https://doi.org/10.18632/oncotarget.9364

Hussain, M. S., Agrawal, M., et al. (2024). Beyond the genome: Deciphering the role of MALAT1 in breast cancer progression. *Current Genomics*, *25*(5), 343–357. https://doi.org/10.2174/0113892029305656240503045154

Jadaliha, M., Zong, X., Malakar, P., Ray, T., Singh, D. K., Freier, S. M., Jensen, T., Prasanth, S. G., Karni, R., Ray, P. S., & Prasanth, K. V. (2016). Functional and prognostic significance of long non-coding RNA MALAT1 as a metastasis driver in ER negative lymph node negative breast cancer. Oncotarget, 7(26), 40418–40436. https://doi.org/10.18632/oncotarget.9622

Ji, P., Diederichs, S., Wang, W., Böing, S., Metzger, R., Schneider, P. M., Tidow, N., Brandt, B., Buerger, H., Bulk, E., Thomas, M., Berdel, W. E., Serve, H., & Müller-Tidow, C. (2003). MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Oncogene, 22(39), 8031–8041. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206928

Liu, N., van der Velde, J. J. S., Ramdjielal, S., Koedoot, E., van Overbeek, N. K., Batenburg, D., Vertegaal, A. C. O., van de Water, B., & Le Dévédec, S. E. (2025). Pharmacological CLK inhibition disrupts SR protein function and RNA splicing blocking cell growth and migration in TNBC. *Breast Cancer Research,27*,artículo 145. https://doi.org/10.1186/s13058-025-02091-w

Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C., & Curigliano, G. (2021). Breast cancer. The Lancet, 397(10286), 1750–1769. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3

Ma, Z., Li, Z., Wang, S., Zhou, Z., Liu, C., Zhuang, H., Zhou, Q., Huang, S., Zhang, C., & Hou, B. (2022). ZMAT1 acts as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma by inducing SIRT3/p53 signaling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *41*, artículo 130. https://doi.org/10.1186/s13046-022-02310-8

Mekky, R. Y., Ragab, M. F., Manie, T., Attia, A. A., & Youness, R. A. (2023). MALAT-1: Immunomodulatory lncRNA hampering the innate and the adaptive immune arms in triple negative breast cancer. *Translational Oncology*, *31*, 101653.

https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101653

NCCN (National Comprehensive Cancer Network). (2025). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2025). https://www.nccn.org/National Comprehensive Cancer Network (2025)

Ramzy, A., Abdel-Halim, M., Manie, T., Elemam, N. M., Mansour, S., Youness, R. A., & Sebak, A. (2025). In-vitro immune-modulation of triple-negative breast cancer through targeting miR-30a-5p/MALAT1 axis using nano-PDT combinational approach. *Translational Oncology*, *55*, 102365. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102365

Shih, C. H., Chuang, L. L., Tsai, M. H., Chen, L. H., Chuang, E. Y., Lu, T. P., & Lai, L. C. (2021). Hypoxia-induced MALAT1 promotes the proliferation and migration of breast cancer cells by sponging MiR-3064-5p. *Frontiers in Oncology*, *11*, 658151. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.658151

Statello, L., Guo, C. J., Chen, L. L., & Huarte, M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 22(2), 96–118. https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9

Sun, Y., & L. (2019). New Insights into Long Non-Coding RNA MALAT1 in Cancer and Metastasis. *Cancers, 11*. https://doi.org/10.3390/cancers11020216

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

Tao, S., Bai, Z., Liu, Y., Gao, Y., Zhou, J., Zhang, Y., & Li, J. (2022). Exosomes derived from tumor cells initiate breast cancer cell metastasis and chemoresistance through a MALAT1-dependent mechanism. *Journal of Oncology*, *2022*, 5483523. https://doi.org/10.1155/2022/5483523

Tripathi, V., Ellis, J. D., Shen, Z., Song, D. Y., Pan, Q., Watt, A. T., Freier, S. M., Bennett, C. F., Sharma, A., Bubulya, P. A., Blencowe, B. J., Prasanth, S. G., & Prasanth, K. V. (2010). The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Molecular Cell*, *39*(6), 925–938.

https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.011

Tsyganov, M. M., & Ibragimova, M. K. (2023). MALAT1 long non-coding RNA and its role in breast carcinogenesis. *Acta Naturae*, *15*(2), 32–41. https://doi.org/10.32607/actanaturae.11905

Wernig-Zorc, S., Schwartz, U., Martínez-Rodríguez, P., Inalef, J., Pavicic, F., Ehrenfeld, P., Längst, G., & Maldonado, R. (2023). The Long Non-Coding RNA MALAT1 Modulates NR4A1 Expression through a Downstream Regulatory Element in Specific Cancer Cell Types. *International Journal of Molecular Sciences, 25*. https://doi.org/10.3390/ijms25105515

Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M. S., Bilous, M., Ellis, I. O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R. B., Press, M. F., Spears, P. A., Vance, G. H., Viale, G., & Dowsett, M. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline focused update. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 142(11), 1364–1382. https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-SA

Yang, Q., Fu, Y., Feng, W., et al. (2025). LncRNA-MALAT1 promotes triple-negative breast cancer progression and function as ceRNA to target REEP5 by sponging miR-106a-5p. *European Journal of Medical Research*, *30*, 159. https://doi.org/10.1186/s40001-025-02420-x